

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号： 13802

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2021 ~ 2021

課題番号： 21H04203

研究課題名 血中トシリズマブ濃度に基づいたCYP3A活性変動の定量評価と薬物間相互作用の解明

研究代表者

望月 啓志 (Mochizuki, Takashi)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：トシリズマブにより治療を受けている関節リウマチ（RA）患者におけるCYP3A活性は、トシリズマブの血中濃度に依存して変動するのではないかと仮説を立て、これを検討することを目的とした。RAに対してトシリズマブを静脈内投与または皮下投与された患者31名を対象とした。血中トシリズマブ濃度とCYP3A内因性マーカーである4-β-水酸化コレステロール（ $r=0.271$ 、 $p=0.140$ ）及び25-水酸化ビタミンD3（ $r=0.086$ 、 $p=0.646$ ）の間に相関性は見られなかった。本研究より、トシリズマブを6か月以上使用している患者において、トシリズマブの血中濃度はCYP3A活性に影響しないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチ（RA）治療においてトシリズマブとCYP3A代謝薬物であるタクロリムスはしばしば併用される。タクロリムスは、特定薬剤治療管理料の対象薬剤であり、定期的な血中濃度測定により精密な投与量の管理が必要となるため、CYP3A活性変動による血中濃度の変化は临床上重要である。本研究より、トシリズマブを6か月以上継続的に使用している患者において、トシリズマブの血中濃度はCYP3A活性に影響しないことが示唆された。このようなRA患者群においては、タクロリムスの血中濃度管理の上ではトシリズマブの血中濃度測定は不要であると考えられる。

研究分野： 医療系薬学

キーワード： トシリズマブ IL-6 4-β-OHC 25-OHD 血中濃度 関節リウマチ

1. 研究の目的

関節リウマチ (RA) は関節炎を主症状とする自己免疫疾患であり、病態にインターロイキン-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインが関与している。RA 治療にはタクロリムスなどの経口薬が用いられ、難治性の場合には生物学的製剤が併用される。中でもヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体のトシリズマブは生物学的製剤の第一選択薬の一つとして使用される。

CYP3A は、全薬物の約 30%の代謝に関与する主要な薬物代謝酵素であり、タクロリムスの代謝にも関与する。臨床における CYP3A 活性の評価法には、外因性マーカーとして CYP3A 代謝薬物を投与してその血中濃度や代謝比を求める方法と、4 β -水酸化コレステロール (4 β -OHC) や 25-水酸化ビタミン D3 (25-OHD) といった内因性マーカーの血中濃度を用いる方法がある。CYP3A 活性は疾患や併用薬物などにより個人内でも大きく変動することが知られており、活性低下要因の一つとして IL-6 が注目されている。実際に、IL-6 が高値の RA 患者では 4 β -OHC 濃度が健常人に比べて約 30%低下していることが報告されている。

ここで RA 患者において IL-6 を阻害するトシリズマブは抑制されていた CYP3A 活性を正常化し、タクロリムスなどの CYP3A 代謝薬物の血中濃度を低下させることが予想される。しかし、過去の研究において、トシリズマブ治療中の RA 患者の 4 β -OHC 濃度は治療開始前に比べ上昇傾向にあるものの、バラつきが大きく有意差は得られなかった。これまでにトシリズマブの薬物動態は個人間差が大きく、またトシリズマブの IL-6 阻害効果は血中濃度に依存することが報告されている。しかし、トシリズマブ投与 RA 患者における CYP3A 活性を評価した過去の研究では、トシリズマブの血中濃度は評価されていなかった。従って申請者は、トシリズマブ投与 RA 患者における CYP3A 活性は、トシリズマブの血中濃度に依存して変動するのではないかと仮説を立て、これを検討することとした。

2. 研究成果

(1) 血中トシリズマブ濃度及び IL-6 濃度と CYP3A 内因性マーカーの測定

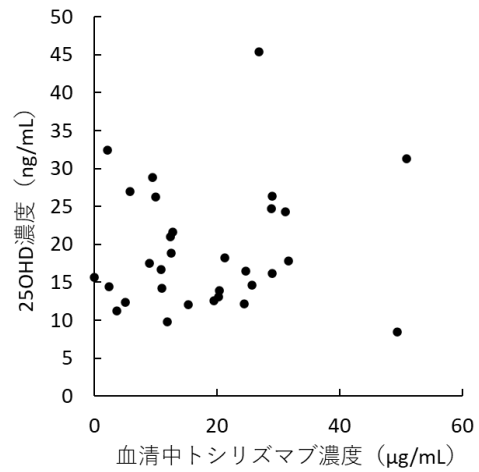
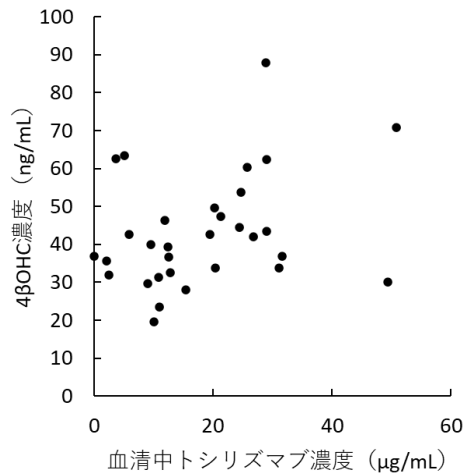
RA に対してトシリズマブを 6 カ月以上継続投与されている患者 36 名を本研究に登録した。除外基準に従い、CYP3A 阻害薬 (クラリスロマイシン) を併用している患者 1 名、肝機能障害を有する (総ビリルビン > 2.0 mg/dL) 患者 3 名、入院を要する感染症罹患患者 1 名を除き、31 名の患者で解析を行った。31 名の内、トシリズマブを静脈内投与された患者は 6 名、皮下投与された患者は 25 名であった。トシリズマブ投与直前に通常診療用に採取された血液から血清を分離した。

以前申請者が確立した LC-MS/MS 法を用いて、トシリズマブの血中トラフ濃度を測定した。血中トシリズマブ濃度の中央値は 15.3 (四分位範囲、9.5-26.8) μ g/mL であり、大きな個人間差が確認された。IL-6 の血中濃度は 88.0 (52.3-172.4) pg/mL であり、健常成人及びトシリズマブ非投与 RA 患者の過去の既報で得られている値よりも高値を示した。トシリズマブの投与により IL-6 の消失は遅延することが報告されており、本研究でも同様の傾向が示された。CYP3A の内因性マーカーである 4 β -OHC と 25-OHD の血中濃度は、それぞれ 39.9 (32.5-49.6) ng/mL、16.6 (13.1-24.7) ng/mL であった。過去の報告と比較すると、4 β -OHC 濃度の値は健常成人と同等の値を示しており、トシリズマブの投与により CYP3A 活性が正常化していることが示された。

(2) 血中トシリズマブ濃度と CYP3A 内因性マーカーの相関性解析

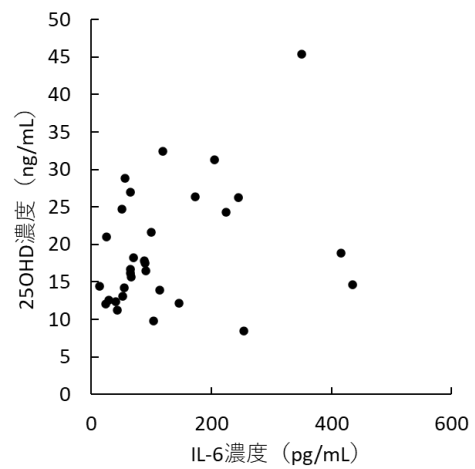
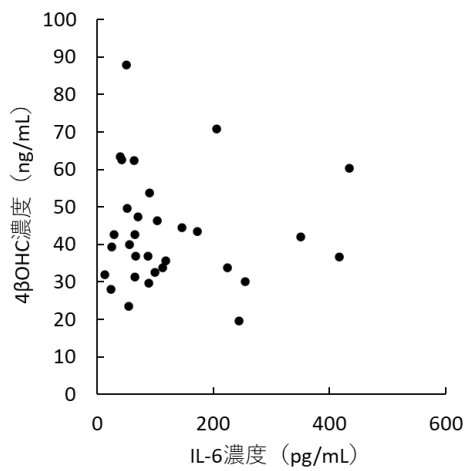
トシリズマブの血中濃度と CYP3A 活性内因性マーカーの関係性をスピアマンの順位相関係数により評価した。血中トシリズマブ濃度と 4 β -OHC ($r=0.271$, $p=0.140$) 及び 25-OHD ($r=0.086$, $p=0.646$) の間に相関性は見られなかった。トシリズマブの血中濃度が高いほど治療成績が良くなることが知られているが、CYP3A の変動はトシリズマブの血中濃度に依存しない結果となった。

本研究より、トシリズマブを 6 カ月以上継続的に使用している患者において、トシリズマブの血中濃度は CYP3A 活性に影響しないことが示唆された。このような RA 患者群においては、タクロリムスなどの CYP3A 代謝薬物の血中濃度管理の上ではトシリズマブの血中濃度測定は不要であると考えられる。しかし、CYP3A5 活性は遺伝的要因により変動することが知られており、日本人では CYP3A5 酵素欠損患者が 6 割ほど存在する。従って、トシリズマブ血中濃度と CYP3A 活性マーカーの関係性に関して結論付けるためには、CYP3A5 の遺伝子解析などの更なる研究が必要である。



(3) 血中トシリズマブ濃度と CYP3A 内因性マーカーの相関性解析

IL-6 濃度と CYP3A 活性内因性マーカーの関係性をスピアマンの順位相関係数により評価した。IL-6 と 4-βOHC ($r=-0.082$ 、 $p=0.660$) 及び 25-OHD ($r=-0.128$ 、 $p=0.492$) の間にも相関性は見られなかった。過去に抗腫瘍壊死因子 抗体で治療された患者では IL-6 と 4-βOHC が負に相関することが報告されている。一方でトシリズマブを投与されている患者では IL-6 が上昇されている上に、機能的な意味を持たない IL-6 であるため、4-βOHC との間に相関性が見られなかったものと考えられる。



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部ホームページ
<http://www2.hama-med.ac.jp/w6a/pharm/yakuzai top.html>

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
柴田 海斗	(Shibata Kaito)
内藤 隆文	(Naito Takafumi)