

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号： 1 2 1 0 2

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2020 ~ 2020

課題番号： 2 0 H 0 1 0 6 7

研究課題名 造血幹細胞移植患者における血中レテルモビル濃度に影響を及ぼす個体間変動因子の探索

研究代表者

森山 侑太 (MORIYAMA, Yuta)

筑波大学・附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000 円

研究成果の概要：造血幹細胞移植患者におけるレテルモビルとタクロリムスの併用では、両剤を経口投与により併用開始および中止した症例はタクロリムスの血中濃度/投与量比の変動が確認されたが、タクロリムスを点滴中にレテルモビルを併用開始および中止した症例ではその変動が確認されなかった。このことから、タクロリムスの投与経路の違いがレテルモビルとタクロリムスの薬物相互作用強度に影響する可能性が示唆された。また現段階では血中レテルモビル濃度測定法の確立には至っておらず、引き続き検討していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レテルモビルは造血幹細胞移植後早期に使用が開始される薬物であり、タクロリムス点滴投与下において併用が開始されることが多い。しかし、レテルモビルとタクロリムスの薬物相互作用情報は両剤を経口投与により併用した臨床試験結果に基づいたものである。本研究成果により、レテルモビルとタクロリムスの薬物相互作用強度に影響を及ぼす変動因子の一つとしてタクロリムスの投与経路が示唆されたことで、血中タクロリムス濃度の管理に寄与することができたと考える。またこのことはタクロリムスの副作用ならびに造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の回避につながるものと考ええる。

研究分野： 臨床薬学

キーワード： レテルモビル 造血幹細胞移植 治療薬物モニタリング

1. 研究の目的

レテルモビルは造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス感染症の発症を抑制する抗ウイルス薬である。レテルモビルは点滴・内服の投与経路に関わらず 480mg を 1 日 1 回投与する薬であるが、バイオアベイラビリティは健康成人が約 94% であるのに対し、造血幹細胞移植後の患者のそれは約 35% と低い。そのため、造血幹細胞移植後の患者にレテルモビルを内服投与した場合には、得られる血中濃度は低くなることが予想される。タクロリムスとの薬物相互作用においては、健康成人を対象とした薬物相互作用試験にて、タクロリムスの血中濃度-時間曲線下面積を 2.42 倍へ上昇させることが示されている。しかし、造血幹細胞移植患者におけるレテルモビルのバイオアベイラビリティの低下は実臨床におけるタクロリムスとの薬物相互作用強度に影響を及ぼす可能性がある。そこで本研究は、造血幹細胞移植患者におけるレテルモビルとタクロリムスの薬物相互作用について調査を行うとともに、薬物相互作用強度に影響を及ぼす変動因子を探索することを目的とした。

2. 研究成果

筑波大学附属病院において、レテルモビルおよびタクロリムスを併用した造血幹細胞移植患者を対象とし調査を行った。対象患者のうち、タクロリムスを投与中にレテルモビルを経口投与にて併用開始もしくは中止した患者 3 名において、レテルモビル併用および中止前後の血中タクロリムス濃度および血中タクロリムス濃度/投与量比を後方視的に評価した。その結果、両剤を経口投与により併用した症例では血中タクロリムス濃度/投与量比は約 3.4 倍への上昇を認め、レテルモビル中止後は約 0.11 倍まで低下した。しかしタクロリムスを点滴投与中にレテルモビルを併用開始および中止した症例では血中タクロリムス濃度/投与量比の明らかな変動は認められなかった。このことから、造血幹細胞移植患者においても経口でのレテルモビルとタクロリムスの併用により薬物相互作用を起こすことが確認された。また、その薬物相互作用はタクロリムス点滴投与下に比べ経口投与下で強い薬物相互作用を起こすことから、消化管内におけるレテルモビルのタクロリムス代謝阻害に起因することが示唆された。本研究結果により、レテルモビルとタクロリムスの薬物相互作用強度に影響を及ぼす変動因子の一つとしてタクロリムスの投与経路が示唆された。このことはタクロリムスの副作用ならびに造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の回避につながるものと考えられる。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 森山侑太、横田直之、錦井秀和、千葉滋、鈴木嘉治、本間真人
2．発表標題 タクロリムスとレテルモビルの薬物相互作用が疑われた造血幹細胞移植の一症例
3．学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4．発表年 2020年

1．発表者名 森山侑太、加藤貴康、千葉滋、鈴木嘉治、本間真人
2．発表標題 タクロリムスとレテルモビルの併用中にポリコナゾールを追加した造血幹細胞移植患者の一例
3．学会等名 日本薬学会第141年会
4．発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
本間 真人	(HOMMA Masato)