造血幹細胞移植患者におけるシクロスポリンAと アゾール系抗真菌剤との相互作用の評価

黒松 誠^{*1}, 梶田貴司¹, 樽野麻依¹, 西川 豊¹, 雪矢良輔¹, 飯岡 大²
前迫善智², 中村文彦^{2,3}, 大野仁嗣², 上田睦明¹, 中塚英太郎¹
公益財団法人天理よろづ相談所病院薬剤部¹, 血液内科², 臨床病理部³

Evaluation of the Drug Interactions between Cyclosporin A and Azole Antifungals in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Makoto Kuromatsu^{*1}, Takashi Kajita¹, Mai Taruno¹, Yutaka Nishikawa¹, Ryouyuke Yukiya¹, Futoshi Iioka²,
Yoshitomo Maesako², Fumihiko Nakamura^{2,3}, Hitoshi Ohno², Mutsuaki Ueda¹ and Eitarou Nakatsuka¹
Department of Pharmacy¹, Department of Hematology², Department of Clinical Pathology³, Tenri Hospital

Received April 24, 2012
Accepted August 24, 2012

Cyclosporin A (CyA) and azole antifungals are clinically co-administered to patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Since CyA is a substrate of P450 (CYP3A4) and/or P-glycoprotein in the liver and the intestine, concomitant use of CyA and azole antifungals might increase the concentration of CyA in the blood. The purpose of this study was to evaluate the effects of antifungals on the blood concentration of CyA in allogeneic HSCT recipients. When CyA was orally administered, the magnitude of drug interactions between CyA and the antifungals on CyA concentration were: oral itraconazole (ITZ) solution > voriconazole (VCZ) tablet > ITZ capsule > fluconazole (FCZ) capsule. The concentration/dose ratio of CyA increased with each antifungal but the difference from control was only significant with oral ITZ solution ($P<0.001$). When CyA was intravenously (iv.) administered, the magnitude of drug interactions on CyA clearance was: iv. ITZ injection and VCZ tablet > oral ITZ solution > FCZ capsule > iv. fosfluconazole injection and ITZ capsule. Significant decreases in CyA clearance versus control were seen with iv. ITZ injection ($P<0.001$), VCZ tablet and oral ITZ solution ($P<0.05$). The present study confirmed that the magnitude of the drug interactions between CyA and azole antifungals varies by dosage form as well as by the potency of the azole inhibitor. These results provide a better understanding of the drug interactions between immunosuppressants and azole antifungals. In addition, this information may contribute to the effectiveness and safety of immunosuppressant therapy.

Key words — cyclosporin A, azole antifungals, drug interaction, hematopoietic stem cell transplant recipients, therapeutic drug monitoring

緒言

シクロスポリン A (CyA) は、各種臓器移植時の拒絶反応の防止に用いられるが、造血幹細胞移植時には移植片対宿主病 (Graft versus host disease: GVHD) を防止する目的で用いられる。GVHD は移植されたドナーのリンパ球が患者の組織を異物とみなし免疫学的に攻撃するもので、症状は発熱、皮膚症状、肝機能障害、消化器

症状、眼症状など多岐にわたる。重篤な GVHD は治療を妨げ患者の生命を脅かすためその防止が必須であり、特に移植直後に生じる急性 GVHD 防止のため、移植直前より CyA が投与される。CyA は強力な免疫抑制作用を示す一方で、その薬物動態は個体間、個体内での変動が大きく有効治療域も狭いため、安全かつ有効な治療を行うためには治療薬物濃度モニタリング (TDM) が必要不可欠である。また、肝臓や一部消化管に存在

* 奈良県天理市三島町200番地

する薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) 3A4 や P 糖タンパク質の基質であることから、これらを阻害する薬剤との併用により、その薬物動態が変動することが知られている。^{1,2)}

アゾール系抗真菌剤は、造血幹細胞移植後の免疫抑制状態で発症する真菌症の治療や予防に汎用され、本邦では、イトラコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール等、数種類の薬剤が上市されている。これらアゾール系の抗真菌剤は、それぞれが CYP3A4 や P 糖タンパク質の阻害作用を有することから CyA との併用時、その薬物動態に影響を及ぼす可能性が高く、³⁻⁶⁾ 添付文書上でも併用注意となっている。しかし、これらの薬剤との相互作用を考慮した投与量調節の目安については十分な検討がなされておらず、特に造血幹細胞移植後は、患者の病状や病態が短期間で変動するため、アゾール系抗真菌剤の種類や剤型、投与経路が頻繁に変更され、この薬物間相互作用が CyA

血中濃度を有効域に保つことを困難としている。

そこで我々は、造血幹細胞移植施行患者を対象としてアゾール系抗真菌剤の種類や投与経路の違いによる CyA 薬物動態への影響について調査を行い、CyA の臨床的投与量調節の必要性について検討した。

方 法

1. 対象

2003 年 1 月～2010 年 6 月に天理よろづ相談所病院において造血幹細胞移植が施行された患者のうち、CyA (ネオーラル® カプセル (ネオーラル® 内用液 2 例を含む)) が経口投与された 40 例 (男性 25 例, 女性 15 例, 年齢 50 ± 13 (平均 $\pm$ 標準偏差)) と CyA (サンディミュン® 注射) を 24 時間持続静脈内投与した 57 例 (男性 35 例, 女性 22 例, 年齢 50 ± 13) を対象とした (表 1)。

表 1 患者背景

CyA 投与方法	経口投与群	静脈内投与群
症例数 ^{a)}	40	57
性別 (男 / 女)	25 / 15	35 / 22
年齢 (歳)	50 ± 13	50 ± 13
体重 (kg)	54 ± 10	57 ± 9
CyA 投与量 (mg/kg/day)	3.1 ± 1.4	2.9 ± 0.7
CyA 血中濃度 (ng/mL)	246 ± 120	405 ± 106
原疾患		
急性骨髄性白血病	13	21
急性リンパ性白血病	4	11
悪性リンパ腫	6	9
成人 T 細胞白血病	3	5
骨髄異形成症候群	3	4
再生不良性貧血	3	2
慢性骨髄性白血病	1	3
その他	7	2
アゾール系抗真菌剤		
対照群 (併用なし)	9 ^{b)}	14 ^{c)}
FCZ カプセル (200 mg/day)	9	13 ^{d)}
FFCZ 注 (200 mg/day)	—	9 ^{d)}
ITZ カプセル (200 mg/day)	11	7 ^{d)}
ITZ 内用液 (200 mg/day)	13	11 ^{d)}
ITZ 注 (200 mg/day)	—	9 ^{d)}
VCZ 錠 (300 mg/day)	4	3 ^{d)}

^{a)} 経口および静脈内投与群のいずれにも該当する症例：23 例

^{b)} 対照群および併用群いずれにも該当する症例：6 例

^{c)} 対照群および併用群いずれにも該当する症例：3 例

^{d)} 同一症例内で 2 種以上のアゾール系抗真菌剤が併用されている症例：9 例

2. CyA 投与および血中濃度測定方法

CyA 投与方法として、経口投与群では1日量を1日2回に分けて投与し、静脈内投与群では24時間持続投与した。平均投与量は経口投与群で 3.1 ± 1.4 mg/kg/day、静脈内投与群で 2.9 ± 0.7 mg/kg/day であった。また、経口投与群の採血は、最低血中濃度（トラフ値）となるようネオオラル®服用直前の朝に実施した。なお、CyA 血中濃度測定には AxSYM®（アボットジャパン（株））を用い蛍光偏光免疫法（FPIA 法）により測定した。⁷⁾

3. 評価方法

添付文書記載の CyA 血中濃度に影響を及ぼす薬剤との併用がない症例を対照群とし、各アゾール系抗真菌剤を併用した群との間で CyA 血中濃度を比較した。本検討ではアゾール系抗真菌剤として、フルコナゾールカプセル（ジフルカン®カプセル、FCZ カプセル）、ホスフルコナゾール注（プロジフ®静注液、FFCZ 注）、イトラコナゾールカプセル（イトリゾール®カプセル、ITZ カプセル）、イトラコナゾール内用液（イトリゾール®内用液、ITZ 内用液）、イトラコナゾール注（イトリゾール®注、ITZ 注）、ボリコナゾール錠（ブイフェント®錠、VCZ 錠）の3成分、6製剤を用い、経口投与群では4製剤、静脈内投与群では6製剤について検討した。また、経口投与群の CyA 血中濃度 / 投与量（C/D）比、静脈内投与群の全身クリアランス（CL）は、定常状態時の血中濃度を用い以下に示す式で算出した。

・ C/D 比（CyA 経口投与群）

$C/D \text{ 比 (kg/L)} = \text{血中濃度} / \text{体重当りの投与量}$

・ CL（CyA 静脈内投与群）

$CL \text{ (mL/min/kg)} = \text{投与速度} / \text{血中濃度}$

抗真菌剤の投与量、種類、投与経路が変更された際には、各薬剤の添付文書に記載のある半減期を3倍した期間内に測定した CyA 血中濃度は解析から除外した。また、アゾール系抗真菌剤以外で添付文書記載の CyA 血中濃度に影響を及ぼす可能性のある薬剤が併用されている期間およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）とアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が当院の基準値上限（AST: 32, ALT: 30）の2倍を上回る期間についても対象外とした。

4. 統計学的処理

対照群と各アゾール系抗真菌剤併用群間の比較には、Kruskal-Wallis test, Dunn's multiple comparison test を用い、*P* 値が5%未満を有意差ありとした。また、統計解析は Mini StatMate を用いて行った。

5. 倫理的配慮について

本研究の実施にあたっては、疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正）に従い、天理よろづ相談所病院倫理委員会の承認を得て行った。

結 果

1. CyA 経口投与時におけるアゾール系抗真菌剤の影響

経口投与群では、アゾール系抗真菌剤について、CyA が内服可能であるため、同じ経口製剤である FCZ カプセル、ITZ カプセル、ITZ 内用液、VCZ 錠の4群を対象とし検討した。その結果、対照群の C/D 比は 0.047 ± 0.013 kg/L であったのに対し、FCZ カプセル、ITZ カプセル、ITZ 内用液、VCZ 錠併用群は、それぞれ 0.070 ± 0.025 kg/L、 0.078 ± 0.016 kg/L、 0.140 ± 0.072 kg/L、 0.097 ± 0.021 kg/L とすべてのアゾール系抗真菌剤との併用で C/D 比に上昇を示した（図1）。特に、ITZ 内用液併用群では、対照群に比較し C/D 比は約3倍まで増加し、有意差を認めた（*P* < 0.001）。

2. CyA 静脈内投与時におけるアゾール系抗真菌剤の影響

CyA 静脈内投与時における対照群と各アゾール系抗真菌剤併用群の CL を図2に示す。対照群の CL が 6.77 ± 1.32 mL/min/kg に対し、CL が大きく低下したのは ITZ 注および VCZ 錠併用群で、それぞれ 3.79 ± 1.40 mL/min/kg（*P* < 0.001）、 3.64 ± 0.64 mL/min/kg（*P* < 0.05）と対照群に比べ約50%低下した。続いて、ITZ 内用液群で、CL は35%減少し 4.53 ± 1.16 mL/min/kg（*P* < 0.05）となり、これら ITZ 注、VCZ 錠、ITZ 内用液の3製剤では、CL に有意な低下を認めた。一方、FCZ カプセル、ITZ カプセル、FFCZ 注併用群では15~20%程度 CL が減少したものの、対照群との間に有意差を示さなかった。

図1 CyA 経口投与 (p.o.) 時の血中濃度 / 投与量 (C/D) 比に及ぼすアゾール系抗真菌剤の影響

各ポイント (○) は同一患者における同一アゾール系抗真菌剤使用下での C/D 比の平均値 (測定回数: 3~15 回), バー (—) は各群の平均値を示す.

* $P < 0.001$ (Kruskal-Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test)

図2 CyA 静脈内投与 (i.v.) 時のクリアランス (CL) に及ぼすアゾール系抗真菌剤の影響

各ポイント (○) は同一患者における同一アゾール系抗真菌剤使用下での CL の平均値 (測定回数: 3~16 回), バー (—) は各群の平均値を示す.

* $P < 0.001$, ** $P < 0.05$ (Kruskal-Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test)

考 察

今回の検討の結果, アゾール系抗真菌剤の種類や投与経路により CyA との薬物間相互作用に差異を認めた. さらに, この相互作用は CyA の投与経路, 即ち経口と静脈内投与の相違によっても変動することが明らかとなった.

まず, CyA 経口投与群における, アゾール系抗真菌剤との薬物間相互作用の強度は ITZ 内用液 > VCZ 錠 > ITZ カプセル > FCZ カプセルとなった. 併用により最も CyA 血中濃度の変動が大きかった ITZ 内用液併用群では, C/D 比は対照群の 3.0 倍となり, 併用に際して CyA 投与量を 70% 減量する必要性が示唆された. さらに, VCZ 錠併用群で

2.1 倍, ITZ カプセル, FCZ カプセル併用群においても 1.5 から 1.7 倍の上昇を認めたことから, これらの薬剤を併用する際にも 30~50% 程度 CyA 投与量を減量する必要性が示された. なお, 経口投与群の ITZ 内用液とカプセルの 2 剤形では, 内用液でより大きく CyA 血中濃度が上昇した. 本検討では, ITZ の血漿中濃度の測定は実施していないが, ITZ カプセルのバイオアベイラビリティ (BA) が 55% であるのに対して, 溶解補助剤としてヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンが添加された ITZ 内用液の BA は 85% と向上しており,^{8,9)} 同投与量ではカプセルに比べ内用液において ITZ の血漿中濃度が上昇したため, ITZ 内用液でより強く相互作用が発現したと推察した. また, CyA を経口投与した際のアゾール系抗真菌剤との薬物間相互作用についての報告は散見されるが, 各抗真菌剤ごとで患者背景等が異なる. ITZ 内用液では, CyA 血中濃度は 4.5~7.6 倍,¹⁰⁾ VCZ 錠, ITZ カプセル, FCZ カプセルでは, それぞれ 3.3 倍,¹¹⁾ 2~3 倍,¹²⁾ 1.6 倍¹³⁾ CyA 血中濃度が上昇し, これらの報告をまとめると, おおむね薬物間相互作用の強度は, ITZ 内用液>VCZ 錠>ITZ カプセル>FCZ カプセルとなっており, 今回の我々の検討結果と同様の傾向を認めた. さらに, アゾール系抗真菌剤の *in vitro* での CYP3A4 阻害活性の強度は ITZ>>VCZ>FCZ との報告がある.¹⁴⁾ また今回検討した ITZ 内用液, VCZ 錠, FCZ カプセルの BA はそれぞれ 85%,^{8,9)} 100%,¹⁵⁾ 90%¹⁶⁾ といずれも高く, 以上のことから推定される相互作用の強度は ITZ 内用液>VCZ 錠>FCZ カプセルとなり, 我々の結果を支持するものであった.

次に, CyA 静脈内投与群における検討の結果, アゾール系抗真菌剤との薬物間相互作用は, ITZ 注, VCZ 錠>ITZ 内用液>FCZ カプセル>FFCZ 注, ITZ カプセルとなった. 強い薬物間相互作用が確認されたのは ITZ 注, VCZ 錠併用群で対照群に比べ CyA の CL が約 50%, 次いで ITZ 内用液群で 35% 低下した. 従って, VCZ 錠, ITZ 注併用時には 50%, ITZ 内用液では 35% の CyA 投与量を減量する必要があると考えられる. 一方, FCZ カプセル, ITZ カプセル, FFCZ 注併用群の CL は約 10~20% 程度の低下にとどまり, CyA 血中濃度

に及ぼす影響は小さく, 併用に際しても 10~20% 程度の減量でよいと思われる. また, 静脈内投与では, ITZ 製剤として注射剤, 内用液, カプセルの 3 剤形で検討することが可能であったが, 相互作用に伴う CyA 血中濃度の変動はそれぞれの剤形で異なっており, ITZ の BA と同様に^{8,9)} 注射剤が最も大きく, 次いで内用液, カプセルの順となった. 従って, 造血幹細胞移植後, 病態の安定化に伴い, ITZ 注から ITZ 内用液やカプセル等の経口剤に変更する際には, CyA 血中濃度の変動に留意する必要があることが示された.

今回得られた CyA 経口投与群と静脈内投与群の結果を比較すると, 静脈内投与群では, CyA 薬物動態に及ぼすアゾール系抗真菌剤の影響が小さくなる傾向を示した. これは, CyA 静脈内投与では, 主に肝臓での CYP3A4 あるいは P 糖タンパク質を介する薬物間相互作用が関与しているのに対し, 経口投与では肝臓に加え小腸における薬物間相互作用が関与しているため,^{17,18)} 経口投与でより大きな血中濃度の変動が生じたと考えた. CyA 経口投与は退院後も継続されることがほとんどであり, 外来では頻回に TDM を行うことができない場合も多く, 実際にアゾール系抗真菌剤が併用された後, 血中濃度の実測値であるトラフ値が上昇した症例も存在するため注意が必要と思われる. 加えて, 静脈内投与については, ほとんどの場合移植直後に用いられることから, 血中濃度が中毒域と近接した高い値で維持される. そのため, アゾール系抗真菌剤との相互作用に伴う血中濃度の変動は経口投与に比べ小さいものの, その血中濃度の変動にも十分な配慮が必要である. また, CyA を静脈内投与した症例におけるアゾール系抗真菌剤との薬物間相互作用についての報告はほとんどないことから, 本検討の結果に基づき CyA 投与量を調節することは, CyA を適正使用するうえで有用であると考えられる. しかしながら本検討では, 対象となる抗真菌剤の血中濃度を測定していないため原因は明らかではないが, いずれの群においても C/D 比にばらつきを認めたため, 抗真菌剤の併用に際して一律に減量することはリスクが高く, 段階的な減量や早期に血中濃度を測定し, 投与量を調節することが必要であると思われる.

以上、今回我々は、アゾール系抗真菌剤との併用により CyA 血中濃度が大きく上昇する可能性を示し、これらの薬物間相互作用が CyA 投与経路や各アゾール系抗真菌剤の種類や剤形により異なることを明らかにした。造血幹細胞移植後の CyA とアゾール系抗真菌剤の併用機会は多く、TDM の際、本検討結果に基づき CyA 投与量の調節を提案していくことができればより安全かつ有効な治療を患者に提供できると思われる。

利益相反

本稿に関する特記すべき利益相反はない。

謝 辞

本研究にご協力いただきました京都大学医学部附属病院薬剤部の増田智先生並びに桂 敏也先生に感謝いたします。

引用文献

- 1) Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M, Clinically significant drug interactions with cyclosporin, *Clin Pharmacokinet*, 1996, **30**, 141-179.
- 2) 梶田貴司, 上田睦明, 西川 豊, 橋本亜衣子, 東康彦, 今村政信, 毎田千恵子, 中塚英太郎, 藤井洋一, 宮本悦子, シクロスポリンAとメシル酸イマチニブの薬物間相互作用の検討を行った骨髓移植患者の2症例, TDM研究, 2007, **24**, 137-143.
- 3) Saad AH, DePestel DD, Carver PL, Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants, *Pharmacotherapy*, 2006, **26**, 1730-1744.
- 4) Gillum JG, Israel DS, Polk RE, Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents, *Clin Pharmacokinet*, 1993, **25**, 450-482.
- 5) Wang EJ, Lew K, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW, Interaction of common azole antifungals with P-glycoprotein, *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, **46**, 160-165.
- 6) Tapaninen T, Backman JT, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M, Itraconazole, a P-glycoprotein and CYP3A4 inhibitor, markedly raises the plasma con-

centrations and enhances the rennin inhibiting effect of aliskiren, *J Clin Pharmacol*, 2011, **51**, 359-367.

- 7) 西川 豊, 梶田貴司, 住川麻依, 黒松 誠, 吉田裕美, 上田睦明, 中塚英太郎, 中村文彦, 小柳 悟, 大戸茂弘, 同種造血幹細胞移植患者におけるシクロスポリンA血中濃度と副作用発現に関する検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010, **46**, 351-354.
- 8) Prentice AG, Donnelly P, Oral antifungals as prophylaxis in haematological malignancy, *Blood Reviews*, 2001, **15**, 1-8.
- 9) イトリゾール®カプセル50, インタビューフォーム, ヤンセンファーマ株式会社, 2010年12月改訂(第11版).
- 10) 山口佳津騎, 河添 仁, 井上達也, 田中裕章, 二宮昌樹, 福岡憲泰, 芳地 一, イトラコナゾール内用液がシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響, 日本病院薬剤師会雑誌, 2009, **45**, 1494-1496.
- 11) 高嶋美季, 谷口理沙, 矢野育子, 甲野貴久, 橋田亨, 増田智先, 石川隆之, 内山 卓, 乾 賢一, 造血幹細胞移植患者におけるカルシニューリン阻害剤とアゾール系抗真菌剤の薬物動態学的相互作用の評価, 医療薬学, 2009, **35**, 233-239.
- 12) 平井正巳, 龍尾恵美, 市川正孝, 移植患者のシクロスポリン血中濃度に及ぼすアゾール系抗真菌剤の投与量依存性の影響, TDM研究, 1998, **15**, 218-224.
- 13) 浜之上恵美, 小杉隆祥, 木村伊都紀, 松尾和廣, 黒川 實, 相川 厚, 水入苑生, 小原武博, 長谷川昭, C2モニタリングによりシクロスポリンAとフルコナゾール及びクラリスロマイシンとの薬物相互作用の検討を行った生体腎移植患者の一症例, 医療薬学, 2003, **29**, 744-749.
- 14) 丹羽俊朗, 白神歳文, 高木 明, 抗真菌剤の薬物相互作用-薬物代謝酵素に及ぼす影響-, 薬学雑誌, 2005, **125**, 795-805.
- 15) プイフェンド®錠, インタビューフォーム, ファイザー株式会社, 2011年10月改訂(第9版).
- 16) ジフルカン®カプセル, インタビューフォーム, ファイザー株式会社, 2012年2月改訂(第14版).
- 17) Wu CY, Benet LZ, Hebert MF, Gupta SK, Rowland M, Gomez DY, Wachter VJ, Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans studies with cyclosporine, *Clin Pharmacol Ther*, 1995, **58**, 492-497.
- 18) Kato M, Intestinal first-pass metabolism of CYP3A4 substrates, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, **23**, 87-94.