C2モニタリングによりシクロスポリン A とフルコナゾールおよび 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^{†1}

浜之上恵美*^{†2}, 小杉隆祥^{†2}, 木村伊都紀^{†2}, 松尾和廣^{†2}, 黒川 實^{†2},
相川 厚^{†3}, 水入苑生^{†3}, 小原武博^{†3}, 長谷川 昭^{†3}
東邦大学医学部附属大森病院薬剤部^{†2}
東邦大学医学部腎臓学教室^{†3}

Evaluation of the Drug Interaction between Cyclosporine A (NeoralTM) and both Fluconazole and Clarithromycin Using C2 Monitoring in a Renal Transplant Recipient^{†1}

Emi Hamanoue*^{†2}, Takayoshi Kosugi^{†2}, Itsuki Kimura^{†2}, Kazuhiro Matsuo^{†2}, Minoru Kurokawa^{†2},
Atsushi Aikawa^{†3}, Sonoo Mizuiri^{†3}, Takehiro Ohara^{†3} and Akira Hasegawa^{†3}
Department of Pharmacy, Omori Hospital, Toho University School of Medicine^{†2}
Department of Nephrology, Toho University School of Medicine^{†3}

〔Received May 22, 2003〕
〔Accepted August 16, 2003〕

We evaluated the drug interaction between Cyclosporine A (CsA) and both fluconazole (FCZ) and clarithromycin (CAM) using absorption profiling monitoring in a renal transplant recipient. The concentrations at 0 hr and 2 hr after the administration were monitored as C0 and C2, respectively.

A 53-year-old woman was receiving oral CsA (NeoralTM), methylpredonisolone, and mycophenolate mofetil. Oral FCZ was then added to this regimen for the treatment of oral Candidiasis. The next day, the patients C0/D and C2/D ratios increased 1.6 and 2.4-fold, respectively. Moreover, the CsA clearance decreased by approximately 45%. After altering the administration routes and drug combinations (intravenous FCZ and intravenous CsA, intravenous FCZ and oral CsA), the CsA clearance decreased to 30% of the baseline. These results suggest that FCZ appears to inhibit both the liver and intestinal function by means of the cytochrome P450 system, thereby increasing the bioavailability of CsA. Ten days later, the patient received the concomitant oral administration of CAM for an *H. pylori* infection. The C0/D and C2/D ratios increased by approximately 3-fold and the CsA clearance decreased by 35%, but these pharmacokinetic parameters normalized within a few days of initiating coadministration. The drug interaction between CsA and CAM may inhibit liver metabolism of CsA. Therefore, the mechanisms responsible for FCZ and CAM interaction with CsA differ.

Our findings show that monitoring the C0 and C2 levels was useful in determining the CsA absorption profile, which allowed for a detailed evaluation of drug interaction. Consequently, we were able to adequately control the CsA blood concentration without either graft rejection or any adverse effects.

Keywords — Cyclosporine A (Neoral), drug interaction, absorption profile, C2 monitoring, renal transplantation

^{†1} 本論文の要旨は第12回日本医療薬学会年会(福岡, 2002年10月)において発表した。

^{†2,3} 大田区大森西 6-11-1 ; 6-11-1, Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, 143-8541 Japan

はじめに

シクロスポリン A (CsA) は、臓器移植後の免疫抑制薬として広く使用されているが、薬物自身の吸収の個体内・個体間の変動が大きく、治療域が狭い。そのため、CsA が有効かつ安全に使用されるように薬物血中濃度モニタリング (TDM) を実施し、患者個々の用量設定を行う必要がある。近年開発された CsA の micro-emulsion 製剤 (ネオーラルTM) は従来の製剤に比べて個体内での吸収が改善され、さらに個体間での差も少ないなど、安定した薬物暴露が得られるようになった。これにより従来のトラフ値 (C0) のモニタリングのみならず薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) や服薬後 2 時間値 (C2) のモニタリングが TDM の新しい指標として推奨されるに至った^{1,2)}。

一方、CsA は肝臓や一部消化管にも存在する薬物代謝酵素 P450 の分子種である CYP3A4 の基質であるため、治療経過中に必要な併用薬による薬物相互作用も多く知られている^{3,4)}。中でも移植後の免疫抑制薬使用に伴う感染症の治療においてアゾール系抗真菌薬やマクロライド系抗生物質との併用は CsA の肝や消化管代謝における CYP3A4 を阻害することで血中濃度が上昇することが代表的なものとして知られている。

今回、著者らは腎移植後免疫抑制療法中に口腔内カンジダ症および *H. pylori* 感染症を合併し、CsA とアゾール系抗真菌薬およびマクロライド系抗生物質を併用した症例に対して C0, C2 モニタリングを実施し、Absorption Profile の観点から CsA との相互作用を検討したので報告する。

症 例

53歳、55kg の女性である。糖尿病性腎症によると思われる慢性腎不全のため維持透析を受けていたが、息子をドナーとする血液型不適合生体腎移植術を施行され、ネオーラルTM (CsA)、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルの 3 剤による免疫抑制療法を開始した。術後 21 日目に口腔内カンジダ症を発症しアムホテリシン B 含嗽液を使用するも軽快せず、術後 23 日目よりフルコナゾール (FCZ) 100mg/日、経口用ミコナゾール (MCZ) 200mg/日の投与を開始した。FCZ は術後 24 日目のみ経口、その他は静注にて投与され、効果不十分のため術後 27 日目より 150mg/日に増量し 14 日間使用した。MCZ は 5 日間で投与中止した。CsA は経口にて投与されていたが、口腔内の疼痛のため経口摂取が困難となり、術後 27 日目より 3 日間のみ静注にて投与された。また、十二指腸潰瘍 A₂ stage、ウレアーゼテスト陽性のた

め、術後 46 日目よりクラリスロマイシン (CAM)、ランソプラゾール (LPZ)、アモキシシリン (AMPC) による *H. pylori* 除菌療法を 7 日間施行した。治療経過中の CsA 濃度はモノクローナル抗体を用いた蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) にて全血中濃度を測定し、採血点はトラフ値 (C0) および服薬後 2 時間値 (C2) の測定を実施した。相互作用の検討は以下の方法により CsA の薬物動態パラメータを算出し、CsA 単独経口投与時と比較検討を行った。

1. 経口投与時では経過中の C0, C2 濃度 (ng/mL) を 1 回の投与量 (mg/kg) で補正した C0/D, C2/D (ng/mL/mg/kg) を算出した。また、吸収状態を把握する目的で C2/C0 比を算出した。持続点滴静注時は 1 日当たりの投与量 (mg/kg) で補正し Civ/D (ng/mL/mg/kg) として算出した。

2. 持続点滴静注および経口投与時の CsA クリアランス値 (CLiv, CLpo) の算出には以下の式を用いた。

持続点滴静注時：

$$CLiv = Rinf / C_{ss}$$

CLiv：全身クリアランス (L/hr)，

Rinf：投与速度 (μ g/hr)，

C_{ss}：定常状態血中濃度 (μ g/L)

経口投与時：

$$CLpo/F = Dose / (C_{mean} \cdot \tau)$$

CLpo/F：見かけの経口クリアランス (L/hr)，

F：バイオアベイラビリティ，

Dose：投与量 (μ g)， τ ：投与間隔 (hr)，

C_{mean}：平均濃度 (μ g/L)，

なお、C_{mean} は (C0 + C2)/2 として算出した。

結 果

FCZ 併用時の CsA 濃度変化は、FCZ (po) 併用翌日に C0/D は 142 から 231 ng/mL/mg/kg に上昇し、C2/D は 483 から 1089 ng/mL/mg/kg に上昇した。FCZ (iv) 併用時では、C0/D は 141 から 173 ~ 242 ng/mL/mg/kg に上昇した。C2/D は 580 ng/mL/mg/kg であった。併用終了後数日でその影響は消失した (Fig. 1)。一方、CAM 併用時では、C0/D は併用開始 2 日後では 226 ng/mL/mg/kg と上昇はみられず、4 日後に 479 ng/mL/mg/kg、5 日後に 601 ng/mL/mg/kg と徐々に上昇した。C2/D も同様に併用開始 2 日後では 616 ng/mL/mg/kg とわずかに上昇したが、4 日後に 1177 ng/mL/mg/kg、5 日後には 1254 ng/mL/mg/kg まで上昇した (Fig. 2)。

本症例における FCZ, CAM 併用による CsA の C0/D, C2/D および C2/C0 を投与経路別に比較した結果を Ta-

ble 1 に示した. FCZ 併用時の C0/D は po-po 時で 1.6 倍に増加したのに対し C2/D は 2.4 倍と顕著な増加が認められた. また C2/C0 も CsA 単独投与時の平均 2.9 から 4.7 へと増加した. po-iv 時では C0/D は 1.4 倍, C2/D は 1.3 倍とほぼ同程度の増加であり, C2/C0 も 3.4 と po-po 時に比べるとその変化は小さなものであった. 一方, CsA (po) と CAM(po) の併用では CsA 濃度の変化は, 安定するまでに併用後 4 日以上を要し, この時点の C0/D, C2/D はともに約 3 倍の上昇が認められた. また C2/C0 は平均 2.2 であり, この値は CsA 単独投与時とほぼ同等であった. さらに, これらの薬物相互作用を詳細に検討する目的で CsA のクリアランス値を算出した結果を Table

2 に示した. CsA と FCZ の併用時では po-po 時の CL_{po} は単独経口投与時の 43% に相当する 6.6 L/hr まで顕著な低下を示したが, po-iv 時では 83% 相当の 12.2 L/hr と po-po に比べてその影響は小さかった. また iv-iv 時の相互作用の評価には単独経口投与時のバイオアベイラビリティ (F) を考慮しなければならないため今回は経口投与時の F を 38% と仮定することにより検討した. この結果, CsA 単独経口投与時の CL_{po} である 15.2 L/hr から算出された単独静脈内投与時の推定 CL_{iv} は 5.8 L/hr となり, iv-iv 時の CL_{iv} である 3.7 L/hr と比較すると併用により 64% まで低下したことになる. 一方, CAM 併用時における CL_{po} は単独経口投与時の 35% まで低下した.

Fig. 1. CsA と FCZ 併用時における CsA 血中濃度および C/D の推移

Fig. 2. CsA と CAM 併用時における CsA 血中濃度および C/D の推移

Table 1. 本症例の併用時における C0/D, C2/D 値および C2/C0 値の比較 (CsA 経口時)

併用薬および投与経路	n	C0/D (ng/mL/mg/kg)	n	C2/D (ng/mL/mg/kg)	n	C2/C0
CsA 単独投与 (po)	8	150±52 (97~237)	4	455±69 (409~528)	4	2.9±1.1 (2.2~4.4)
CsA (po)+FCZ (po)	2	237 (231~242)	1	1089	1	4.7
CsA (po)+FCZ (iv)	4	206±35 (173~241)	1	580	1	3.4
CsA (po)+CAM (po)	3	540±61 (479~601)	3	1153±115 (1028~1254)	3	2.2±0.2 (1.9~2.5)
Mean ± SD (range)						

Table 2. 本症例の併用時における CsA クリアランス値の比較

併用薬および投与経路	n	CL _{po} /F (L/hr)	CL _{iv} (L/hr)
CsA 単独投与 (po)	4	15.2±2.5 (12.1~17.7)	—
CsA (po)+FCZ (po)	1	6.6	—
CsA (po)+FCZ (iv)	1	12.2	—
CsA (iv)+FCZ (iv)	3	—	3.7±0.3 (3.4~4.0)
CsA (po)+CAM (po)	3	5.4±0.5 (4.9~5.8)	—
Mean ± SD (range)			

考 察

CsA と FCZ の相互作用による CsA 濃度上昇の報告は、po-po, iv-iv, po-iv のいずれの投与経路の組み合わせにおいても報告されているが、臓器移植の種類、FCZ 投与量の違いにより、その相互作用の有無や程度の報告が異なっている⁵⁻¹⁵⁾。これに加えて本症例のように投与可能な数種の組み合わせを同一症例において検討された報告はほとんどない。FCZ 併用時の CsA 濃度への影響は一般に骨髄移植患者では小さいが、腎移植患者では大きい傾向があるとされる。これは、骨髄移植患者に比べて腎移植患者の腎機能は低下しているため FCZ の排泄遅延が起り、肝での CsA 代謝阻害がより強く現れたことが原因の一つであると考えられている¹⁶⁾。また、FCZ の投与量は 200mg/日以上に CsA 濃度に影響がみられ、その影響は投与量依存的であるため低用量での影響は少ないとの報告もある^{13,17)}。本症例では、移植後腎機能は良好であり、FCZ の排泄遅延の影響は少ないと考えられ、さらに FCZ の投与量が 100~150mg/日と比較的低用量であったにもかかわらず C0, C2 の上昇および CsA クリアランスの低下が認められた。この影響は po-po 時で最も大きく、特に C2/D の上昇は C0/D の 1.6 倍 (60% 増) に比べ 2.4 倍 (140% 増) と顕著な上昇を示し、C2/C0 も単独経口投与時よりも増加した。この結果は FCZ の同時服用による消化管での CsA の代謝阻害が起こったことにより吸収が促進したことが強く示唆された。これに対し、po-iv 時では C0/D および C2/D は単

独経口投与時に比較してそれぞれ 1.4 倍 (38% 増)、1.3 倍 (27% 増) と平均すると 33% 上昇したが、CL_{po} では、単独経口投与時の 80% 相当の低下と若干異なる結果となった。これは経過中の測定点が C0/D は 4 点に対して、C2/D は 1 点と少ない測定点を用いて評価したことも一因と考えられた。しかし、いずれのパラメータからみても po-iv 時の CsA の体内動態に変化が認められたことから FCZ による相互作用の影響が十分に考えられた。また iv-iv 時の評価は本症例では CsA の単独静脈内投与を行っていないため単独経口投与時の F を考慮しなければならなかった。ネオオーラルTM は従来のサンディミュンTM に比べて吸収が改善されたとはいえ CsA の患者個々の F を推定することは一般的に容易ではないのが現状であるが、ネオオーラルTM の吸収の個体差について Barama¹⁸⁾ は mg/kg 補正時の C0/D, C2/D をもとに低吸収 (C0/D : <40, C2/D : <200ng/mL), 中吸収 (C0/D : 40~80, C2/D : 200~350ng/mL), 高吸収 (C0/D : 80<, C2/D : 350<ng/mL) と 3 つの分類を報告したとされる¹⁹⁾。この報告値からみても本症例の単独経口投与時の C0/D, C2/D は平均 150 および 455.1 ng/mL/mg/kg であり、CsA の単独経口投与時の吸収は良好であったことが伺える。このため iv-iv 時の相互作用の検討には F をネオオーラルTM の一般的な値である 38%²⁰⁾ として検討を試みた。このような観点から推定した iv-iv 時における CL_{iv} の低下率は 35% であり、その影響は po-iv 時とほぼ同程度と考えられた。したがって FCZ 静脈内投与下では CsA の投与経路 (po-iv, iv-iv) に関わらず同様な結果が得られたことは、その相互作用が主として肝臓における CsA の代謝阻害によるものと推察される。なお、本症例では治療初期の段階では MCZ (po) の併用もなされた。MCZ は FCZ と同様のアゾール系抗真菌薬であるため、CsA との同時服用による CsA の消化管代謝阻害の可能性も考えられたが、治療経過中の CsA の体内動態が CsA および FCZ の投与経路の変更に応じて変動していたことから MCZ の影響は FCZ に比べれば軽微なものであったと考えられた。

一方、CAM も P450 を阻害することで多くの薬物との相互作用が知られている²¹⁾。本症例では CAM と CsA との相互作用が最も強く疑われたが、*H.pylori* 除菌療法による LPZ および AMPC の 3 剤併用がなされていた。この中で LPZ の代謝の一部は CsA 同様、CYP 3A4 が関与していることから CsA との相互作用が懸念された。しかし、CsA と LPZ との間に明らかな因果関係が認められた相互作用の報告はみあたらず、同様のプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールも CsA の体内動態に影響を与えないとの報告²²⁾もある。したがって LPZ に

よる肝代謝でのCsAに対する直接的な影響は少ないものと考えられたが、この3剤併用療法下ではCAMが用量依存的にCYP3A4を阻害しLPZ濃度を上昇させることが報告されている²³⁾。このためCAMとの併用はCsAに対する肝での代謝阻害だけでなく、LPZ濃度の上昇に伴う消化管運動の変化がCsAのバイオアベイラビリティに影響を与える可能性も考えられた。また14員環マクロライド系抗生物質にはモチリン様作用による腸管蠕動亢進作用もあるため、CsAの吸収が促進する可能性があるとの報告²⁴⁾もある。本症例ではCsA濃度の上昇変化は併用直後からゆるやかであり、C0/D、C2/Dは少なくとも4日目以降で安定し、また、その上昇は同程度のものではあった。さらにC2/C0も単独経口投与時に対して大きな変化は認められず、FCZのように併用開始直後にC2のみが特異的に上昇したものではない。したがって消化管での代謝阻害や吸収促進よりも肝における代謝阻害の寄与が高く、併用期間に伴うCsAの蓄積の結果、C0およびC2の上昇がみられたものと考ええる。

以上、本症例ではFCZ、CAMの併用によりCsA濃度はともに上昇を示したが両者の相互作用は投与経路の違いも含めて機序が異なる可能性があることが示唆された。すなわちCsAの経口投与時ではCAMとの併用は主に肝での強い代謝阻害によるものと考えられたのに対してFCZとの併用は肝代謝阻害の程度はCAMに比べて小さいものの、これに加えて消化管における代謝阻害の影響が無視できないと考えられたことである。したがって特にFCZ併用時では投与経路の違いにより、CsAの濃度変化に注意する必要があると考えられた。

このようにCsA濃度のモニタリングにおいてAbsorption Profileの把握を目的としたC2の測定は、従来のC0のみと比較するとCsAの体内動態の変化をより鋭敏にとらえられる可能性がある。またこのモニタリング法が拒絶反応や副作用を防ぐのみでなく、薬物相互作用を検討する上でも重要であることが本症例により示された。さらに、併用薬物により相互作用出現の時期が遅れる場合があるため、併用期間のみでなく継続した血中濃度モニタリングが必要であると考えられた。しかし、CsAのTDMにおいてAUCやC2のモニタリングはその有用性の反面、正確な採血時間が要求されるため、採血スケジュールの管理、採血業務負担の増加、測定結果の臨床的評価等の問題点も残している。そして患者側の採血負担も増すため、その必要性について十分理解を得た上で実施することが重要である。特に外来では入院時に比べ管理上、採血業務を中心に今後解決すべき問題点も多い。また、すべての患者にC2モニタリングが必要かどうかは、併用薬や下痢等のCsAの薬物動態に影響を

及ぼす病態変化も含め、患者個々の状況により慎重に判断することも必要であると考ええる。

引用文献

- 1) 打田和治, 富永芳博, 幅俊人, 片山昭男, 佐藤哲彦, 渡辺出, 稲垣浩子, 木全司, 吉田篤博, 武田朝美, 福田道雄, 戸田晋, 上村治, 後藤芳充, 両角國男, 高木弘, 新規腎移植患者におけるネオールのAUC₀₋₄モニタリングの実態—Absorption profileによるTDMの有用性—, 今日の新薬, **13**, 513-520(2000).
- 2) G. Levy, E. Thervet, J. Lake, K. Uchida, Patient management by Neoral C₂ monitoring: an international consensus statement, *Transplantation*, **73**, S12-S18(2002).
- 3) C. Campana, M.B. Regazzi, I. Buggia, M. Molinaro, Clinically significant drug interactions with Cyclosporin, *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 141-179(1996).
- 4) T.E. Jones, The use of other drugs to allow a lower dosage of cyclosporin to be used, *Clin. Pharmacokinet.*, **32**, 357-367(1997).
- 5) A.M. Sugar, C. Saunders, B.A. Idelson, D.B. Bernard, Interaction of fluconazole and cyclosporine, *Ann. Intern. Med.*, **110**, 884(1989).
- 6) G. Ehninger, K. Jaschonek, U. Schuller, H.U. Kruger, Interaction of fluconazole and cyclosporine, *Lancet*, **i**, 104-105(1989).
- 7) H.U. Kruger, U. Schuller, R. Zimmermann, G. Ehninger, Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin, *J. Antimicrob. Chemother.*, **24**, 781(1989).
- 8) J.D. Lazar, K.D. Wilner, Drug interactions with fluconazole, *Rev. Infect. Dis.*, **12**, S327(1990).
- 9) D.M. Canafax, N.M. Graves, D.M. Hilligoss, B.C. Carleton, M.J. Gardner, A.J. Matas, Interaction between cyclosporine and fluconazole in renal allograft recipients, *Transplantation*, **51**, 1014(1991).
- 10) V. Torregrosa, M. De la Torre, J.M. Campistol, F. Oppenheimer, M.J. Ricart, J. Vilardell, J. Andreu, Interaction of fluconazole with cyclosporin A, *Nephron*, **60**, 125-126(1992).
- 11) B.S. Collins, C.L. Davis, C.N. Marsh, J.P. Mcvicar, J.D. Perkins, C.E. Alpers, Reversible cyclosporine arteriopathy, *Transplantation*, **54**, 732-734(1992).
- 12) K. Sud, B. Singh, V.S. Krishna, K. Thennarasu, H.S. Kohli, V. Jha, K.L. Gupta, V. Sakhuja, Unpredictable cyclosporin-fluconazole interaction in renal transplant recipients, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **14**, 1698-1703(1999).
- 13) J.A. Lopez-Gil, Fluconazole-cyclosporine interaction: a dose-dependent effect?, *Ann. Pharmacother.*, **27**, 427-430(1993).
- 14) A.S. Mathis, T. Drenzo, G.S. Friedman, B. Kaplan,

- R. Adamson, Sex and ethnicity may chiefly influence the interaction of fluconazole with calcineurin inhibitors, *Transplantation*, **71**, 1069-1075 (2001).
- 15) C.L. Osowski, S.P. Dix, L.S. Lin, R.E. Mullins, R.B. Geller, J.R. Wingard, Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients, *Transplantation*, **61**, 1268-1272 (1996).
- 16) 西原カズヨ, 澤田康文, 伊賀立二, 狩野宗英, 堀江重郎, 阿曾佳郎, フルコナゾール併用により血中シクロスポリン濃度が上昇した腎移植患者例, 腎と透析, **35**, 111-116 (1993).
- 17) 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, XV : **3**, 218-224 (1998).
- 18) A. Barama, F. Perner, L.B. Zollinger, H. Prestele, the Neoral Phase IV Study Group, Absorption profiling of cyclosporine therapy for *de novo* kidney transplantation: A prospective, randomized study comparing sparse sampling to trough monitoring, *Transplantation*, **69**, S162-S163 (2000).
- 19) 徳本直彦, 田邊一成, 新村浩明, 石田英樹, 東間紘, ネオーラル C2 モニタリングにて管理を行った生体腎移植の一例, 今日の移植, **14**, 776-780 (2001).
- 20) Y.M. Ku, D.I. Min, M. Flanigan, Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of microemulsion cyclosporine and its metabolite in healthy volunteers: Does the formulation difference matter?, *J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 959-965 (1998).
- 21) K.A. Rodvold, Clinical Pharmacokinetics of Clarithromycin, *Clin. Pharmacokinet.*, **37**, 385-398 (1999).
- 22) I. Blohme, J.P. Idstrom, T. Andersson, A study of the interaction between omeprazole and cyclosporine in renal transplant patients, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 156-160 (1993).
- 23) H. Ushima, H. Echizen, S. Nachi, A. Ohnishi, Dose-dependent inhibition of CYP3A activity by clarithromycin during *Helicobacter pylori* eradication therapy assessed by changes in plasma lansoprazole levels and partial cortisol clearance to 6 β -hydroxycortisol, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 33-43 (2002).
- 24) 吾妻安良太, マクロライドの構造と活性 新作用を中心として, 臨床医, **28**, 604-609 (2002).