

## 同種造血幹細胞移植(Allo-SCT)における タクロリムス内服時の薬物動態の解析と 適正使用に向けた検討

吉田仁志<sup>\*1,5</sup>, 磯野淳一<sup>1</sup>, 小林明恵<sup>1</sup>, 佐倉 徹<sup>2</sup>, 宮脇修一<sup>2</sup>,  
園山智宏<sup>3</sup>, 滝元大和<sup>3</sup>, 高野恵美子<sup>3</sup>, 清水和代<sup>3</sup>,  
若山聡雄<sup>4</sup>, 吾郷浩厚<sup>4</sup>, 木津純子<sup>5</sup>

群馬県済生会前橋病院薬局<sup>1</sup>, 同白血病治療センター<sup>2</sup>,  
島根県立中央病院薬剤局<sup>3</sup>, 同血液腫瘍科<sup>4</sup>, 共立薬科大学実務薬学講座<sup>5</sup>

## Analysis of Pharmacokinetics of Tacrolimus during Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) and Use of Results in Study on Appropriate Usage

Hitoshi Yoshida<sup>\*1,5</sup>, Junichi Isono<sup>1</sup>, Akie Kobayashi<sup>1</sup>, Tohru Sakura<sup>2</sup>,  
Syuichi Miyawaki<sup>2</sup>, Tomohiro Sonoyama<sup>3</sup>, Hirokazu Takimoto<sup>3</sup>,  
Emiko Takano<sup>3</sup>, Kazuyo Shimizu<sup>3</sup>, Toshio Wakayama<sup>4</sup>,  
Hiroatsu Agou<sup>4</sup> and Junko Kizu<sup>5</sup>

Department of Pharmacy<sup>1</sup>, Leukemia Treatment Center<sup>2</sup>,  
Gunma Saiseikai Maebashi Hospital

Department of Pharmacy<sup>3</sup>, Department of Hematology and Oncology<sup>4</sup>,  
Shimane Prefectural Central Hospital

Department of Practical Pharmacy Kyoritsu University of Pharmacy<sup>5</sup>

〔 Received November 14, 2007 〕  
〔 Accepted March 7, 2008 〕

Tacrolimus is an immunosuppressant which is usually administered to reduce the incidence of graft-versus-host-disease (GVHD) during allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. The trough levels of tacrolimus are usually used as an index for monitoring pharmacokinetics and we conducted a pharmacokinetic analysis of the usefulness and validity of trough level monitoring following its oral administration.

The mean bioavailability of tacrolimus in 19 subjects was  $34 \pm 14.1\%$ . There appeared to be a statistically significant correlation between trough levels and the area under the curve (AUC) ( $AUC_{po} (0-12) = 15.46 \times \text{trough level} - 8.64$ ,  $R^2 = 0.92$ ), and this correlation seemed to be little influenced by subject background or drug-drug interaction. Using our results we made a table for the conversion of trough levels to AUC, since the immunosuppressive effect of tacrolimus was considered to be correlated with the AUC.

The conversion table will enable us to predict AUC values based on estimated target trough levels when switching the administration route from continuous instillation to oral administration, and will thus help ensure the appropriate use of tacrolimus in treatment.

**Key words** — tacrolimus, pharmacokinetic, Allo-SCT, AUC,

## 緒 言

同種造血幹細胞移植(Allo-SCT)後の graft-versus-host-

disease(GVHD)は、移植成績を左右する重要な合併症の一つである。この GVHD のコントロールは、免疫抑制剤であるシクロスポリンやタクロリムスといったカルシニューリン阻害剤(以下、CNI と略す)を中心に用いて行

\* 群馬県前橋市上新田町 564-1 ; 564-1, Kamishinden-machi, Maebashi-shi, Gunma, 371-0821 Japan

われている。これら CNI は治療濃度域が狭いことから therapeutic drug monitoring (TDM) を行い臨床使用されているが、シクロスポリンの内服は薬物動態の個人差が大きく、トラフ値での TDM は薬物動態学的指標である area under the curve (AUC),  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  などを正しく反映しないことが多いとされ<sup>1)</sup>、これらの指標を比較的正しく反映すると考えられる投与後 2 時間値( $C_2$ )や 4 時間値( $C_4$ )などの血中濃度を参考に投与量を調節しているケースが少なくない<sup>2,3)</sup>。一方、タクロリムスの内服はトラフ値の測定により免疫抑制効果の判定を行っていることが多い。しかし、本剤もシクロスポリンと同様、薬物動態の個人差が大きいことが知られている<sup>4)</sup>。そこで、群馬県済生会前橋病院および鳥根県立中央病院(以下、2 施設と略す)にて、Allo-SCT 後のタクロリムス内服時におけるトラフ値の測定に加え AUC の測定を行い、タクロリムスの薬物動態およびトラフ値と AUC の相関や臨床因子との関係を解析し、タクロリムスの適切な投与が行えるよう検討した。

## 方 法

### 1. 調査期間と対象患者

2 施設において 2003 年 4 月から 2005 年 8 月に Allo-SCT を受けた患者で、免疫抑制剤としてタクロリムスを使用し、持続点滴から内服に切り替えた症例のうち、採血に同意の得られた 19 症例を対象とした。

なお、本研究は群馬県済生会前橋病院における治験審査委員会、鳥根県立中央病院における倫理委員会、共立薬科大学における倫理委員会の承認を得ている。

### 2. タクロリムスの免疫抑制剤としての投与方法および採血時間

タクロリムスは移植初期では 24 時間の持続点滴を行い、内服切り替え後は 1 日 2 回 9 時, 21 時の内服とした。

採血時間は、持続点滴を行っている際は 1 点(9 時)とし、内服への切り替え後は定常状態に達した後のトラフ値(9 時服用前)および内服後 1( $C_1$ ), 3( $C_3$ ), 5( $C_5$ ), 12( $C_{12}$ ) 時間後の血液を採血し測定した。

### 3. 測定法

タクロリムスの血中濃度測定は、全血を用いて多くの移植関連施設で使用している Enzyme Immunoassay による血中タクロリムス測定用キット「タクロリムス-II・ダイナパック」(アボットジャパン(株))にて行った。本キットの感度は実効感度=4.1 ng/mL, 分析感度=1.5 ng/mL である。

### 4. 血中濃度測定の解析方法

1) タクロリムスの投与量と AUC, bioavailability(BA)の算出

タクロリムスの投与量および血中濃度, AUC, BA は平均±標準偏差で表した。持続点滴時の AUCiv は血中濃度結果×12 時間で AUCiv(0-12)を算出した。内服時の AUCpo は 5 点の採血の血中濃度の値から台形近似法を用い AUCpo(0-12)を算出した。また、持続点滴から 1 日 2 回の内服へ切り替えた際の BA は、切り替え前後の投与量と AUC の比、 $BA = [\text{持続点滴時の投与量} \times \text{AUCpo}(0-12)] / [\text{内服量} \times \text{AUCiv}(0-12)]$ を用いて算出した。

2) トラフ値, AUCpo(0-12), 内服後 3 時間値( $C_3$ )のおのの相関

トラフ値と AUCpo(0-12)の相関および  $C_3$  値と AUCpo(0-12)の相関、トラフ値と  $C_3$  値の相関は、単回帰分析を用いて行った。統計学的有意水準は危険率 1% 未満とした。

3) トラフ値と AUCpo(0-12)の相関と各臨床因子の影響の有無

年齢、性別、持続点滴から内服への切り替え時期、ステロイド剤の併用、トリアゾール系抗真菌剤の種類などの各因子がトラフ値と AUCpo(0-12)の関係へ影響を与えているかについて、分散分析により回帰曲線を描き回帰係数の傾きの差の検定を行い、統計学的有意水準は危険率 5% 未満とした。解析ソフトには Stat View を使用した。

## 結 果

### 1. 患者背景および臨床因子

患者背景を表 1 へ示す。対象患者は 19 名、男女比は男性が 14 人、女性 5 人であった。年齢は  $48.7 \pm 14.6$  (平均±S.D.) 歳であった。疾患は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病であり、骨髄移植および末梢血幹細胞移植、臍帯血移植で行われている同種移植の症例である。タクロリムスの持続点滴は、移植後  $48 \pm 25$  (平均±S.D.) 日間行われ、内服へ切り替えられた。

また、タクロリムス内服切り替え時の併用薬について、タクロリムス添付文書中に併用に関する注意事項の記載のある薬剤を抽出し、ステロイド併用群として prednisolone(PSL)および methylprednisolone(mPSL)を併用していた群は 12 例であった。トリアゾール系抗真菌薬の併用は fluconazole(FLCZ)併用群 12 例と itraconazole(ITCZ)併用群が 5 例であった。

表 1. 患者背景および臨床因子

| No | 年齢<br>(年代) | 性別 | 病名<br>(※1) | 同種移植<br>(※2) | 切り替え日<br>(※3) | 注意事項の記載のある併用薬剤 (※4)<br>ステロイド剤 |            |            |
|----|------------|----|------------|--------------|---------------|-------------------------------|------------|------------|
| 1  | 30         | 男  | AML        | BMT          | 31            | —                             | FLCZ 200mg | —          |
| 2  | 60         | 男  | AML        | BMT          | 22            | —                             | —          | ITCZ 100mg |
| 3  | 60         | 男  | AML        | BMT          | 55            | —                             | FLCZ 200mg | —          |
| 4  | 50         | 男  | AML        | BMT          | 27            | PSL 10mg                      | FLCZ 200mg | —          |
| 5  | 60         | 男  | AML        | BMT          | 26            | PSL 10mg                      | —          | —          |
| 6  | 50         | 男  | AML        | BMT          | 54            | PSL 10mg                      | FLCZ 200mg | —          |
| 7  | 20         | 女  | ALL        | BMT          | 90            | PSL 15mg                      | FLCZ 200mg | —          |
| 8  | 50         | 男  | AML        | BMT          | 36            | PSL5mg                        | FLCZ 200mg | —          |
| 9  | 20         | 男  | AML        | PBSCT        | 119           | PSL 20mg                      | —          | ITCZ 100mg |
| 10 | 20         | 男  | AML        | BMT          | 28            | mPSL50 mg                     | FLCZ 200mg | —          |
| 11 | 50         | 女  | AML        | BMT          | 43            | PSL 5mg                       | FLCZ 200mg | —          |
| 12 | 50         | 男  | MDS        | BMT          | 46            | PSL30mg                       | FLCZ 200mg | —          |
| 13 | 60         | 男  | MDS        | BMT          | 33            | —                             | FLCZ 200mg | —          |
| 14 | 40         | 女  | ALL        | BMT          | 43            | —                             | FLCZ 200mg | —          |
| 15 | 50         | 男  | AML        | BMT          | 26            | —                             | FLCZ 200mg | —          |
| 16 | 20         | 女  | ALL        | BMT          | 68            | PSL 30mg                      | —          | ITCZ 100mg |
| 17 | 50         | 女  | CML        | BMT          | 73            | PSL 10mg                      | —          | ITCZ 100mg |
| 18 | 60         | 男  | AML        | CBT          | 31            | —                             | —          | —          |
| 19 | 60         | 男  | ALL        | BMT          | 64            | PSL 20mg                      | —          | ITCZ 100mg |

※1 〈病名略称〉 AML (急性骨髄性白血病)、ALL (急性リンパ性白血病)、MDS (骨髄異形成症候群)  
CML (慢性骨髄性白血病)

※2 〈同種移植略称〉 BMT (骨髄移植)、PBSCT (末梢血幹細胞移植)、CBT (臍帯血移植)

※3 持続点滴から内服薬へ切り替えた日

※4 タクロリムスの添付文書に併用に関する注意事項の記載のある併用薬の使用

〈薬剤の略号〉 FLCZ (fluconazole)、ITCZ (itraconazole)、PSL (prednisolone)、mPSL (methylprednisolone)

## 2. タクロリムスの投与量と AUC, BA の算出

タクロリムスの内服切り替え前の持続点滴時における投与量は  $0.0168 \pm 0.0085$  mg/kg/day が得られ、血中濃度は  $14.6 \pm 5.5$  ng/mL であった。持続点滴中の AUCiv は各血中濃度に 12 時間を乗じ算出し、 $AUCiv(0-12) = 175.1 \pm 65.7$  ng · hr/mL が得られた。

タクロリムスを内服へ切り替えた際の内服量および、定常状態に達した際のトラフ値、 $C_3$  値、 $AUCpo(0-12)$  の結果は、内服量  $= 0.0419 \pm 0.0202$  mg/kg/day、トラフ値  $= 9.9 \pm 4.1$  ng/mL、 $C_3$  値  $= 14.4 \pm 6.7$  ng/mL、 $AUCpo(0-12) = 144.9 \pm 65.8$  ng · hr/mL が得られた。 $C_3$  値においては 14 例が  $C_{max}$  を表していた。

これらの投与量と AUC 結果から  $BA = 34.0 \pm 14.1\%$  を算出した(表 2)。

## 3. トラフ値、 $AUCpo(0-12)$ 、内服後 3 時間値( $C_3$ )のおおのの相関

トラフ値と  $AUCpo(0-12)$  の相関は [ $AUCpo(0-12) = 15.46 \times \text{トラフ値} - 8.64$ ] の関係が  $R^2 = 0.92$  で認められた(図 1)。

$C_3$  値と  $AUCpo(0-12)$  の相関は [ $AUCpo(0-12) = 9.59 \times C_3 \text{ 値} + 6.97$ ] の関係が  $R^2 = 0.96$  で認められた(図 2)。

トラフ値と  $C_3$  値の相関は [ $C_3 \text{ 値} = 1.55 \times \text{トラフ値} - 1.00$ ] の関係が  $R^2 = 0.89$  で認められた(図 3)。

## 4. トラフ値と $AUCpo(0-12)$ の相関と各臨床因子の影響の有無

各因子については、a) 年齢(50 歳以上と 50 歳未満)、b) 性別(男・女)、c) 持続点滴から内服への切り替え時期が移植後 30 日前後についての因子および、タクロリムス内服切り替え時の併用薬について、添付文書中の併用に関する注意事項の記載のある薬剤を抽出し、ステロイド剤の併用群 12 例と併用なし群 7 例に分けて、d) ステロイド剤の併用の有無についての影響、トリアゾール系抗真菌薬については FLCZ 併用群 12 例と ITCZ 併用群 5 例に分けて、e) トリアゾール系抗真菌剤 FLCZ と ITCZ の併用の違い、以上の 5 項目について回帰係数の傾きの差の検定により解析した。結果、おのおのの因子の影響は受けていなかった(表 3)。

## 考 察

今回の同種造血幹細胞移植患者に使用したタクロリムスの薬物動態の解析結果では、BA は  $34.0 \pm 14.1\%$  が得

表2. タクロリムスの採血結果および AUC, BA 算出結果

| No      | 持続点滴<br>投与量<br>(mg/kg/day) | 持続点滴時<br>血中濃度<br>(ng/mL) | AUCiv(0-12)<br>(ng・hr/mL) | 内服投与量<br>(mg/kg/day) | トラフ値<br>(ng/mL) | C <sub>3</sub> 値<br>(ng/mL) | AUCpo<br>(0-12)<br>(ng・hr/mL) | BA(%)       |
|---------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------|
| 1       | 0.0193                     | 10.2                     | 122.4                     | 0.0502               | 7.8             | 11.6                        | 112.25                        | 35.2        |
| 2       | 0.0296                     | 10.6                     | 127.2                     | 0.0528               | 9.3             | 15.1                        | 160.95                        | 70.9        |
| 3       | 0.0299                     | 12.9                     | 154.8                     | 0.0499               | 3.2             | 3.9                         | 52.1                          | 20.2        |
| 4       | 0.0289                     | 18.5                     | 222                       | 0.0687               | 9.3             | 12.6                        | 121.8                         | 23          |
| 5       | 0.0189                     | 8.9                      | 106.8                     | 0.0581               | 9.7             | 12.9                        | 129.5                         | 39.4        |
| 6       | 0.0235                     | 12.4                     | 148.8                     | 0.0705               | 12.3            | 13.4                        | 163.75                        | 36.7        |
| 7       | 0.025                      | 14.8                     | 177.6                     | 0.0583               | 8.3             | 9.8                         | 112.95                        | 27.3        |
| 8       | 0.0137                     | 13                       | 156                       | 0.0367               | 10.5            | 15.5                        | 159.3                         | 38.3        |
| 9       | 0.0145                     | 17.3                     | 207.6                     | 0.0484               | 13.6            | 20.8                        | 193.9                         | 28          |
| 10      | 0.0275                     | 14.1                     | 169.2                     | 0.0784               | 16.2            | 29.4                        | 289.8                         | 59.9        |
| 11      | 0.0122                     | 16                       | 192                       | 0.0244               | 9.1             | 15.9                        | 136.6                         | 35.6        |
| 12      | 0.0052                     | 7.4                      | 88.8                      | 0.0172               | 3.2             | 5.1                         | 54.5                          | 18.4        |
| 13      | 0.0137                     | 18.1                     | 217.2                     | 0.0366               | 11.6            | 18.4                        | 178.95                        | 30.9        |
| 14      | 0.0111                     | 26.7                     | 320.4                     | 0.0222               | 19.3            | 25.9                        | 282.85                        | 44.1        |
| 15      | 0.0078                     | 15                       | 180                       | 0.0156               | 5.5             | 7.3                         | 87.6                          | 24.3        |
| 16      | 0.0098                     | 14.6                     | 175.2                     | 0.0245               | 6.2             | 7.7                         | 68.25                         | 15.6        |
| 17      | 0.0063                     | 27.7                     | 332.4                     | 0.0167               | 13.3            | 21.7                        | 200.5                         | 22.62       |
| 18      | 0.0167                     | 8.6                      | 103.2                     | 0.05                 | 12.1            | 15.6                        | 143.75                        | 46.4        |
| 19      | 0.0061                     | 10.4                     | 124.8                     | 0.0175               | 8.3             | 10.9                        | 104.65                        | 29.4        |
| Mean±SD | 0.0168<br>±0.0085          | 14.6<br>±5.5             | 175.1<br>±65.7            | 0.0419<br>±0.0202    | 9.9<br>±4.1     | 14.4<br>±6.7                | 144.9<br>±65.8                | 34<br>±14.1 |

投与量および血中濃度, AUC, BA は平均±標準偏差で表した.

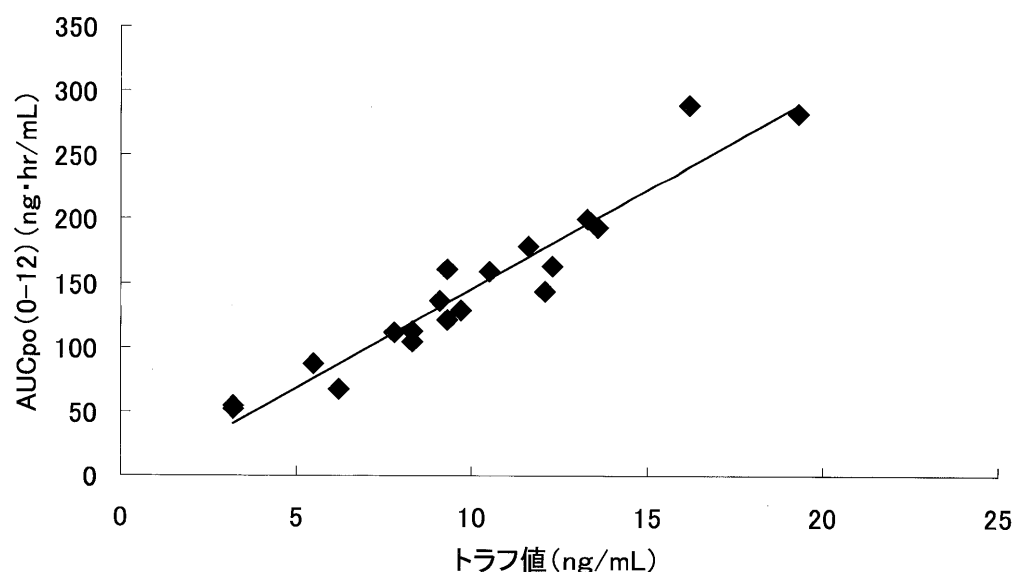


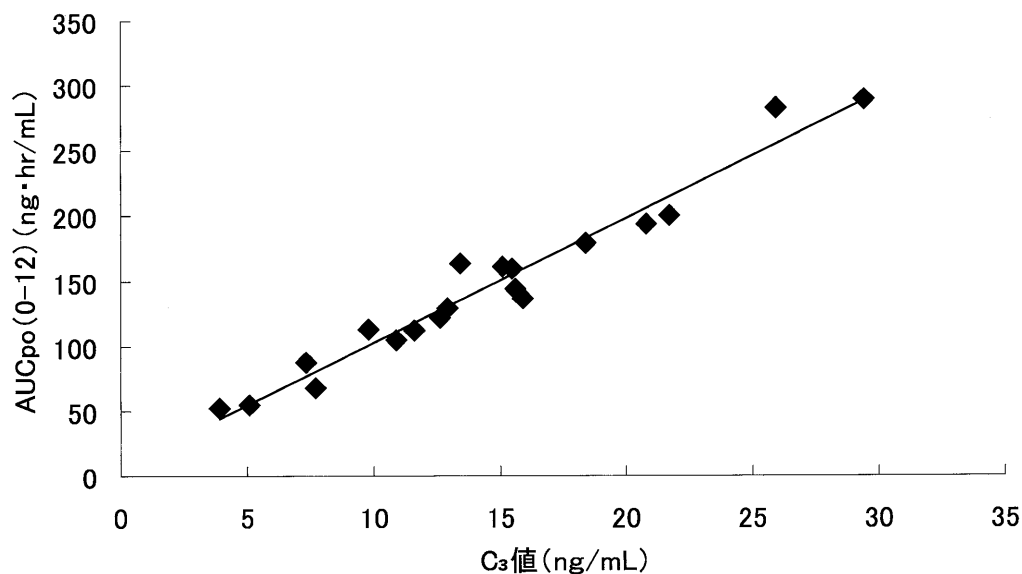
図1. トラフ値と AUCpo の相関グラフ

$$\text{AUCpo} = 15.46 \times \text{トラフ値} - 8.64 \quad R^2 = 0.92 \quad P < 0.01$$

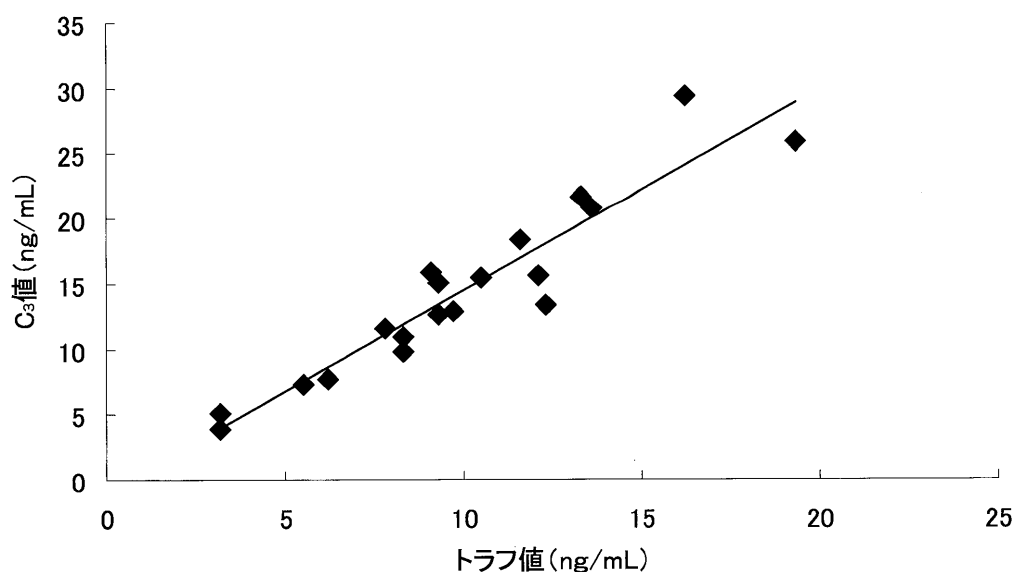
られた。この結果は石橋らによる腎移植者を対象とした BA の報告<sup>5)</sup>にある 20% 前後の値より高く, Boswell らによる外国人骨髄移植患者を対象とした BA の報告<sup>6)</sup>にある  $31 \pm 24\%$  に近かった。この近似は, 患者背景として同じ血液疾患を対象としていたことやタクロリムスの内服量が近い値であることが反映したものと考えられ

る。したがって, Allo-SCT でのタクロリムスの BA はおおむね 30% と考え, 持続点滴から内服へ切り替える際は, 多くの移植関連施設ですで行われている 3 倍量が同じ AUC を得られる目安となることが予想される。

次にタクロリムスの TDM に用いられるトラフ値について検討した。トラフ値と AUCpo(0-12)の相関や C<sub>3</sub> 値

図 2.  $C_3$  値と  $AUC_{po}$  の相関

$$AUC_{po} = 9.59 \times C_3 \text{ 値} + 6.97 \quad R^2 = 0.96 \quad P < 0.01$$

図 3. トラフ値と  $C_3$  値の相関

$$C_3 \text{ 値} = 1.55 \times \text{トラフ値} - 1.00 \quad R^2 = 0.89 \quad P < 0.01$$

と  $AUC_{po}(0-12)$  の相関の結果では、トラフ値および  $C_3$  値はともに  $AUC_{po}(0-12)$  と強い相関を認めた。ここで得られたトラフ値と  $AUC_{po}(0-12)$  の相関関係は腎移植患者を対象として薬物動態の解析を行ったタクロリムスのトラフ値と AUC の相関 [ $AUC_{po}(0-12) = 15.4 \times \text{トラフ値} + 32.2$ ] の関係の傾きとほぼ同じであった<sup>7)</sup>。すなわち、タクロリムス内服時のトラフ値および  $C_3$  値は薬物動態学的指標である AUC を正しく反映し、トラフ値においては腎移植のみならず Allo-SCT においても、拒絶および GVHD のコントロールする際の TDM の指標

に用いることができることが示唆された。

また、今回得られたトラフ値と AUC の相関関係は、対象が少なく各因子の影響が出にくかったことがうかがえるが、年齢(50 歳以上と 50 歳未満)、性別、内服切り替えが移植後 30 日の前後、ステロイド併用の有無、トリアゾール系抗真菌剤の種類などの臨床因子の影響は認められなかった。すなわち腎移植や Allo-SCT などの移植臓器の種類、患者背景、薬剤による相互作用によって生じる血中濃度の変動、BA の違いは、トラフ値と AUC の相関関係には影響を与えていないことが示唆された。

表 3. トラフ値と AUC<sub>po</sub>(0-12)の相関と各臨床因子の影響の有無

分散分析により回帰曲線を描き回帰係数の傾きの差の検定を行い統計学的有意水準は危険率 5% 未満とした。

| 各因子              | 分類              | トラフ値と AUC <sub>po</sub> の関係                 | R <sup>2</sup>       | P 値    |
|------------------|-----------------|---------------------------------------------|----------------------|--------|
| a) 年齢            | 50 歳以上 (n=13)   | AUC <sub>po</sub> (0-12)=13.14×トラフ値+ 11.62  | R <sup>2</sup> =0.90 | P=0.07 |
|                  | 50 歳未満 (n=6)    | AUC <sub>po</sub> (0-12)=17.44×トラフ値 - 30.81 | R <sup>2</sup> =0.95 |        |
| b) 性別            | 男 (n=14)        | AUC <sub>po</sub> (0-12)=15.37×トラフ値 - 6.12  | R <sup>2</sup> =0.88 | P=0.80 |
|                  | 女 (n=5)         | AUC <sub>po</sub> (0-12)=15.99×トラフ値 - 19.52 | R <sup>2</sup> =0.99 |        |
| c) 内服切り替え時期      | 30 日未満 (n=5)    | AUC <sub>po</sub> (0-12)=19.51×トラフ値 - 37.15 | R <sup>2</sup> =0.93 | P=0.46 |
|                  | 30 日以降 (n=14)   | AUC <sub>po</sub> (0-12)=14.43×トラフ値 - 2.75  | R <sup>2</sup> =0.96 |        |
| d) ステロイド剤の併用の有無  | 有 (n=12)        | AUC <sub>po</sub> (0-12)=17.44×トラフ値 - 29.74 | R <sup>2</sup> =0.93 | P=0.11 |
|                  | 無 (n=7)         | AUC <sub>po</sub> (0-12)=13.84×トラフ値+ 9.43   | R <sup>2</sup> =0.95 |        |
| e) トリアゾール系抗真菌剤比較 | FLCZ 併用群 (n=12) | AUC <sub>po</sub> (0-12)=15.55×トラフ値 - 4.65  | R <sup>2</sup> =0.95 | P=0.64 |
|                  | ITCZ 併用群 (n=5)  | AUC <sub>po</sub> (0-12)=17.03×トラフ値 - 27.00 | R <sup>2</sup> =0.91 |        |

(各因子別の回帰係数の傾きの差の検定)

a) 年齢 (50 歳以上と 50 歳未満)、b) 性別、c) 持続点滴から内服への切り替え時期が移植後 30 日前後、d) ステロイド剤の併用の有無、e) トリアゾール系抗真菌剤 (FLCZ・ITCZ) の比較、おのおのによる因子の影響は  $P>0.05$  の有意水準で認められなかった。

ただし、今回の結果は食事の影響については検討を行っていない。現在、薬物代謝酵素およびトランスポータの遺伝子多型の影響により BA や AUC の減少などの詳細な報告<sup>8)</sup>がされているが、今回のトラフ値と AUC の相関への関与は報告されていない。そのため、さらなる症例の追加が必要と思われる。

タクロリムスやシクロスポリンの持続点滴時における目標血中濃度は、各施設において臨床上の経験より設定されているが、理論的根拠はない。両剤は体内動態パラメータの中で AUC が最も臨床効果に関係する<sup>4, 9-12)</sup>と考えられていることから、内服への切り替え前の AUC と

切り替え後の AUC を同等に導くことにより、同等の免疫抑制効果が得られると考えられる。そこで今回得られた、トラフ値と AUC<sub>po</sub> の相関関係の結果を用いて、内服切り替え前の持続点滴中の血中濃度から AUC<sub>iv</sub> を換算し、内服切り替え後の同等な AUC<sub>po</sub> を得られるトラフ値を下記の式で推定することができる。

$$\text{AUC}_{iv} (0-12) = \text{持続点滴中の血中濃度} \times 12$$

$$\text{AUC}_{po}(0-12) = 15.46 \times \text{トラフ値} - 8.64$$

$$\text{目標トラフ値} = (\text{持続点滴中の血中濃度} \times 12 + 8.64) / 15.46$$

これらの推定値を簡易換算表として表 4 に示す。

表 4. 血中濃度とトラフ値の簡易換算表

この表を用いて持続点滴中の血中濃度から内服切り替え後の目安となり得るトラフ値を想定する。

| 持続点滴中の血中濃度 | 予測 AUC(0-12)  | 目標トラフ値     |
|------------|---------------|------------|
| 5.0 ng/mL  | 60.0 ng・h/mL  | 4.4 ng/mL  |
| 7.5 ng/mL  | 90.0 ng・h/mL  | 6.4 ng/mL  |
| 10.0 ng/mL | 120.0 ng・h/mL | 8.3 ng/mL  |
| 12.5 ng/mL | 150.0 ng・h/mL | 10.3 ng/mL |
| 15.0 ng/mL | 180.0 ng・h/mL | 12.2 ng/mL |

今後、造血幹細胞移植のGVHDの予防とコントロールのために使用されるタクロリムスは、今回の結果で得られた簡易換算表の値を目安とすることにより、従来よりも根拠に基づいた設定を行うことが可能と考えられる。その結果として、内服切り替え直後のGVHDの発症や悪化の防止、さらには副作用の発現防止など、適正使用に貢献できるものと思われる。

なお、本報告は限られた人数から得られた成績であり、今後さらに症例を増やして検証する必要があると考ええる。

**謝辞** 本研究にご協力いただきました島根県立中央病院ならびに検定にご協力いただきました東京理科大学工学部経営工学科の浜田知久馬先生に感謝いたします。

## 引用文献

- 1) 高原史郎, 細坪秀夫, 打田和治, 高橋公太, 波井康, 森川裕司, 奥山明彦, 太田和夫, 高木弘, Limited sampling strategy (LSS)を用いたシクロスポリン血中薬物濃度時間曲線下面積(AUC)の予測—SandimmuneとNeoralの比較解析, 今日の移植, **14**, 469-474 (2001).
- 2) B. Nashan, E. Cole, G. Levy, E. Thervet, Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review, *Transplantation*, **73**, No 9 S 3-11 (2002).
- 3) 片山昭雄, 名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科におけるTDMストラテジー, 今日の移植, **19**, 653-657 (2006).
- 4) 鈴木小夜, 谷川原祐介, 免疫抑制剤のTherapeutic Drug Monitoring(TDM), 総合臨床, **55**, 2005-2011 (2006).
- 5) 石橋道男, 深尾立, 高橋公太, 幅俊人, 打田和治, 高原史郎, 岩崎洋治, 太田和夫, 高木弘, 園田孝夫, 腎移植におけるFK 506(tacrolimus)の前期第Ⅱ相試験成績, 移植, **29**, 294-313 (1994).
- 6) G.W. Boswell, I. Bekersky, J. Wingard, J. Antin, D. Weisdorf, R. Maher, W. Fitzsimmons, R. Nash, Tacrolimus pharmacokinetics in BMT patients, *Bone Marrow Transplantation*, **21**, 23-28 (1998).
- 7) 河村章生, タクロリムスのTDM, TDM研究, **20**, 233-240 (2003).
- 8) 丹羽俊朗, 白神歳文, 大村稔, 近藤利彦, 黒田昌利, 高木明, 免疫抑制薬タクロリムスの薬物動態に及ぼす薬物代謝酵素およびトランスポータの遺伝子多型の影響, 日本薬理学雑誌, **128**, 395-404 (2006).
- 9) J. Greve, M.S. Welsh, B.D. Kahan, Cyclosporine monitoring in renal transplantation: area under the curve monitoring is superior to trough-level monitoring, *Ther. Drug Monit.*, **11**, 246-248 (1989).
- 10) M.M. Meyer, M. Munar, J. Udeaja, W. Bennett, Efficacy of area under the curve cyclosporine monitoring in renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**, 1306-1315 (1993).
- 11) A. Lindholm, B.D. Kahan, Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **54**, 205-217 (1993).
- 12) K. Mahalati, P. Belitsky, I. Sketris, K. West, R. Panek, Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation, *Transplantation*, **68**, No 1, 55-62 (1999).