



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 新規免疫抑制剤タクロリムスの代謝と薬物相互作用に関する研究                                                                                                                                                                                                                                        |
| Author(s)    | 松田, 浩治                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1997, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/40995">https://hdl.handle.net/11094/40995</a>                                                                                                                                                                                  |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------|
| 氏 名           | まつ だ ひろ じ<br>松 田 浩 治                                      |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (薬 学)                                                 |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 3 3 8 6 号                                             |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 9 年 8 月 7 日                                           |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当                                          |
| 学 位 論 文 名     | 新規免疫抑制剤タクロリムスの代謝と薬物相互作用に関する研究                             |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 馬場 明道<br>(副査)<br>教 授 真弓 忠道 教 授 前田 正知 教 授 東 純一 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

タクロリムスは、強力な免疫抑制作用を有するマクロライド系抗生物質で、臓器移植時の免疫抑制薬として市販されている。本剤を有効に服用するために厳密な血中濃度管理を必要とされる。また、長期にわたり服用されることから、他剤と併用する機会が多く、薬物動態学的薬物相互作用を検討する必要がある。

タクロリムスは代謝の変動が血中濃度の増減に結び付くと推察されたので、タクロリムスの代謝および代謝的薬物相互作用について検討することは本剤の適正な使用の確立のために、重要であると考えられる。

以上の経緯からタクロリムスの代謝と薬物相互作用を検討するにあたり、その代謝物の単離、構造推定を行い、代謝経路および代謝物の薬理活性について検討を行った。次にタクロリムスの代謝に関与する酵素について検討した。更にタクロリムスを繰り返し投与したときに肝の薬物代謝酵素系に対しどのような影響を及ぼすのかについて検討した。最後にタクロリムスの代謝を薬物相互作用の観点から検討した。

タクロリムスの代謝物は、すでに M-I, M-II, M-III, M-IV の 4 個の一次代謝物が単離されていた。さらに 4 個の代謝物を単離精製を行った。それらを M-V, M-VI, M-VII, M-VIII として、構造解析を行った。それらは 3 つのジ脱メチル体と 1 つの脱メチルジ水酸化体であった。

各代謝物の薬理活性は M-II のみがタクロリムスと同等の活性を持っているだけで、他の代謝物はすべてタクロリムスと比べて非常に弱いものであった。

肝ミクロゾームでの主代謝経路が M-I 生成反応であること、血中では M-II はほとんど検出できないことを考え合わせると薬理活性に代謝物は関与しないことが分かった。

ラット、ヒトにおいてタクロリムス代謝に関与する酵素を同定するために、精製酵素を用いた再構成系実験、抗体、阻害剤等を用いた阻害実験、典型的な基質との代謝速度の相関性実験を組み合わせで行った。

なお、ラット、ヒト肝ミクロゾームによるタクロリムスの *in vitro* での代謝は M-I への代謝が主代謝経路であったので、以後の酵素速度論的検討ではタクロリムスから M-I への生成を検討した。

以上の検討より、タクロリムスから M-I への代謝には、ヒト及びラットいずれもチトクローム P450 3A サブファミ

リーが関与していることが明らかになった。また、その他の代謝経路にもチトクローム P450 3A サブファミリーが関与していることが示唆された。

臨床で連用される薬物が肝薬物代謝酵素系へどのような作用を及ぼすかあるいは自身の代謝がどのように変動するかといった点を検討することは薬物相互作用あるいは自身への耐性といった問題点を予測する上で重要であると考えられる。

タクロリムスを反復投与したとき薬物代謝酵素系に対する影響を検討した結果、タクロリムスの反復投与はラット肝薬物代謝酵素系に著明な影響を及ぼさないことが分かったことより、タクロリムスは長期にわたって服用されてもタクロリムス自身の代謝の変動を惹起しないことも推察された。

タクロリムスがどのような薬物と併用された場合タクロリムスの代謝が阻害されるか検討した。この実験系により臨床で観察された薬物による代謝阻害が再現された。フルコナゾール、エリスロマイシン、リファンピシン、シクロスポリン、エチニルエストラジオールおよびキニジンなどチトクローム P450 3A の基質と報告されている薬物すべてに強弱はあるが、タクロリムス代謝の阻害が見られた。特にシクロスポリンおよびニフェジピンに強い阻害が見られた。

その他の薬物はタクロリムスの代謝に顕著な影響を示さなかった。

タクロリムスがどのような薬物の代謝を阻害するかを検討するため、臨床の場でタクロリムスと併用される頻度が高いと考えられるプレゾニゾロンの代謝に対するタクロリムスの影響を検討した。その結果、タクロリムスはプレゾニゾロンの代謝を抑制した。

プレゾニゾロンもチトクローム P450 3A により代謝されると報告されている。

以上の結果より、タクロリムスはチトクローム P450 3A の基質となる薬物と代謝的薬物相互作用を惹起する可能性が示唆されるためタクロリムスの効果的なかつ副作用の少ない適正使用のためには血中濃度モニタリングを実施しながら注意深く投与することが重要であると推察される。

本研究からタクロリムスはチトクローム P450 3A4 の基質と併用する際には注意が必要であることが明らかとなった。そして、その結果はタクロリムスの添付文書に反映された。

## 論文審査の結果の要旨

新規免疫抑制剤薬タクロリムスの代謝と薬物相互作用に関する研究を行い、以下に示す結果を得た。

タクロリムスの二次代謝物を単離精製し、構造解析を行い、それらはジ脱メチル体および脱メチルジ水酸化体であることを明らかにした。次に、タクロリムスの代謝に関与する酵素を同定し、タクロリムスはヒト及びラットでチトクローム P450 3A により代謝されることを見いだした。

一方、タクロリムスの肝薬物代謝酵素系への作用についても検討した結果、タクロリムスの反復投与は肝薬物代謝酵素系に著名な影響を及ぼさないこと、またタクロリムス自身の代謝の変動を惹起しないことを見出した。更に、タクロリムスと他の薬物との代謝上の薬物相互作用を検討し、タクロリムスはチトクローム P450 3A4 の基質により代謝の阻害を受けること、また、タクロリムスはチトクローム P450 3A4 の基質の代謝を阻害する可能性があることを推定し、臨床使用される薬物のうち相互作用の可能性のあるものを数種類見出した。

本研究は種々の臨床使用が行われつつある本薬剤の薬物動態とその薬物相互作用に重要な知見を与えるものとして、薬学博士の学位に適していると判断する。