

[短 報]

メサドンとタクロリムス使用中の患者に
ポリコナゾールを併用した症例橋本 百世^{*1} 西浦 哲雄^{*2} 松田 良信^{*3} 田中 育子^{*1}
仁木 一順^{*1,*4} 岡本 禎晃^{*1}^{*1} 市立芦屋病院薬剤科^{*2} 市立芦屋病院血液・腫瘍内科^{*3} 市立芦屋病院緩和ケア内科^{*4} 大阪大学大学院薬学研究科

(2021年4月9日受理)

【要旨】 Cytochrome P450 (CYP) 3A4に関係するメサドンやタクロリムス等を使用中の患者にポリコナゾールを併用した。開始後Day3に眠気が出現したためメサドンを減量し、Day11に痛みの増強が出現したためメサドンを増量した。ポリコナゾールの血中濃度が予想より高値であったため減量した。また、タクロリムスの血中濃度は約4倍に増加したため減量した。3剤併用により、いずれの薬物の血中濃度にも影響を及ぼしたと考えられる。

キーワード：メサドン、ポリコナゾール、薬物相互作用

緒 論

ポリコナゾールはCYP3A4阻害作用を有し、相互作用に注意が必要な薬剤である。ポリコナゾールの添付文書には、肝代謝酵素CYP2C19、2C9および3A4で代謝され、CYP2C19、2C9および3A4の阻害作用を有する (*in vitro*)、CYP3A4に対する阻害作用は強いと記載されている¹⁾。

ポリコナゾールの添付文書には、併用によりメサドンのArea Under the Curve (AUC) が47.2%増加したとの記載がある^{1,2)}。また、タクロリムスのAUCが3.2倍増加したと記載されている¹⁾。しかし、3剤併用することでどのくらい影響が出るかという報告は今までにない。さらに、メサドンは有効血中濃度の個人差が大きく、実際の血中濃度を測定しての投与量の調節が困難である。今回、メサドン、タクロリムスなどを使用中の患者にポリコナゾールを併用し、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) を行いながら3剤の用量調節を行ったので報告する。なお、1例の症例報告であるため、市立芦屋病院倫理委員会の規定により倫理委員会での承認は不要であった。

ポリコナゾールの血中濃度はトラフ値 $\geq 1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ (トラフ値 $< 4.5 \mu\text{g/mL}$ で肝障害に注意)³⁾を目安とした。タクロリムスの血中濃度は 20 ng/mL 以下⁴⁾でポリコナゾール治療前の血中濃度である 5 ng/mL 前後を維持する

ことを目標とし、トラフ値として投与12時間後に採血を行った。なお、ポリコナゾールとタクロリムスの血中濃度測定は外部機関での測定のため、数日～1週間前後経過して結果が出る。

症 例

1. 症 例

70歳代男性、消化管間質腫瘍 Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) による腹部の疼痛に対してメサドンを、重症筋無力症に対してタクロリムスを投与中に肺アスペルギルス症を発症し、ポリコナゾールを併用した。肺アスペルギルス症はタクロリムスの副作用およびGISTによる影響が考えられる。

2. 現 病 歴

X-4年5月に胃GISTと診断され、一次療法としてイマチニブ 400 mg が開始された。X-3年12月よりGISTが原因の腹部痛に対しタペンタドール 50 mg を開始し、その後 600 mg まで漸増した。レスキュー薬としてヒドロモルフォン速放錠 6 mg/回 を使用した。X-2年1月イマチニブからスニチニブ 25 mg (4週投与2週休薬)に変更し、タクロリムスの血中濃度のトラフ値は 4.4 ng/mL と問題ないことを確認した。X-2年10月腹部痛は増強し、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の混合した難治性疼痛と判断した。タペンタドールの増量は錠剤が大きく内服困難であり、添付文書上、1日投与量が 500 mg を超えるタペンタドールの使用に関する成績は得られていない。これ以上の投与は、根拠がなく治療上の有益性が危険性を上回ると判

断される場合のみ投与すること、と記載されている。今回、すでに600mgを使用しており、さらなる増量は、有効性および安全性の観点で回避することが妥当であると考えてタペンタドール600mgからメサドン30mgに変更した。X-1年4月にメサドン45mg、9月に60mg、X年3月より90mgまで症状に合わせて増量を行った。レスキュー薬として、ヒドロモルフォン速放錠14mg/回に増量し使用していた。悪心、食欲不振のため、スニチニブ25mgはX-2年8月より1週投与1週休薬に投与期間を短縮して服用した。X-1年10月CTなど画像上での悪化はなかったが、腫瘍による胆管ステントの閉塞や胆管炎を繰り返しており、またスニチニブを増量すると、悪心が出現したためスニチニブの増量ができないこと、投与継続期間が短縮されたことから、スニチニブでの治療が困難と判断され、レゴラフェニブ80mg(3週投薬1週休薬)に変更した。タクロリムスの血中濃度は4.6ng/mLと問題ないことを確認した。

3. ポリコナゾールの影響を受ける服用中の薬剤と代謝酵素

メサドンは代謝酵素CYP3A4, CYP2B6および、一部CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6で代謝される⁵⁾。また本剤は、CYP3A4およびCYP2B6の誘導作用を有し^{5,6)}、P糖蛋白の基質である⁵⁾。

タクロリムス⁴⁾、ドンペリドン⁷⁾、ナルデメジン⁸⁾、アムロジピン⁹⁾、タダラフィル¹⁰⁾、ボノプラザン¹¹⁾はCYP3A4で代謝される。

レゴラフェニブはCYP3A4, UGT1A9で代謝される¹²⁾。

ミルタザピンはCYP1A2, CYP2D6, CYP3A4で代謝される¹³⁾。

イミダフェナシンはCYP3A4, UGT1A4で代謝される¹⁴⁾。

4. 上記以外の併用薬

酪酸菌、ラクツロース、大建中湯、オランザピン、ナフトピジル、ブチルスコポラミン(腹痛時)、ヒドロモルフォン速放錠(腹痛時)。

5. 経過

X年3月に肺炎のため入院。肺アスペルギルス症のためミカファンギン150mgを投与した。

X年4月肺炎は改善し、内服の抗真菌薬としてポリコ

ナゾールへの変更が検討された。相互作用が多く、薬剤の用量調整が必要であることを医師および患者に説明したところ、患者が早期の退院を強く希望したため抗真菌薬なしで退院となった。

退院10日後(-Day23)β-Dグルカンが33.5pg/mLに上昇したため再入院し、ミカファンギン150mgを投与した。

X年5月Day1. 自宅退院を強く希望したため、点滴のミカファンギン150mgから内服薬のポリコナゾール錠600mgに変更になった。メサドン90mgを服用したところ、持続する腹部痛はなかった(Numeric Rating Scale: NRS:0)。

Day2: ポリコナゾール錠300mgを投与した。ポリコナゾール併用によるメサドンの血中濃度上昇が予測され、QT延長のリスクを懸念して心電図を確認し、QTc=0.485と投与前より延長がないことを確認した。

Day3: メサドンが原因と考えられる眠気が出現したため、メサドンを60mgに減量したが数日間眠気は持続し、痛みの増強もなかった(NRS:0)。

Day9: タクロリムスの血中濃度が17.1ng/mL(Day6に測定)と以前の4倍に上昇していたため、タクロリムス2mgを1mg隔日投与に減量した。

Day11: 腹部痛の増強あり(NRS:5)。一晩にヒドロモルフォン速放錠14mg/回を8回使用したため、メサドンを75mgに増量した。

Day13: 心電図にてQTc=0.484と問題ないことを確認した。

Day14: 腹部痛はやや軽減した(NRS:3)。

Day16: 腹部痛は改善した(NRS:1)。ポリコナゾール血中濃度4.14μg/mL(Day6に測定)と高値であるが、AST: 23U/L, ALT: 7U/Lと肝障害はないことを確認した。

Day23: ポリコナゾール血中濃度5.07μg/mL(Day20に測定)と高値のため、ポリコナゾール錠300mgから200mgに減量となった。

Day35: ポリコナゾールの血中濃度が0.94μg/mL(Day27に測定)と低下していたが、β-Dグルカンの悪化はなかった。

Day42: タクロリムスの血中濃度が2.7ng/mL(Day34

表1 タクロリムスとポリコナゾールの血中濃度の変化とβ-Dグルカンの変化

	X-1年10月	Day6	Day13	Day20	Day27	Day34	Day44	Day59	Day70
タクロリムス血中濃度 (ng/mL)	4.6	17.1	6.8	4.5	3.6	2.7	< 2.0	5.2	6.1
ポリコナゾール血中濃度 (μg/mL)		4.14		5.07	0.94		1.17	2.08	1.81
β-Dグルカン (pg/mL)	2.8	38.2	29.9	26.1	19.3	19.6	25.1	20.9	

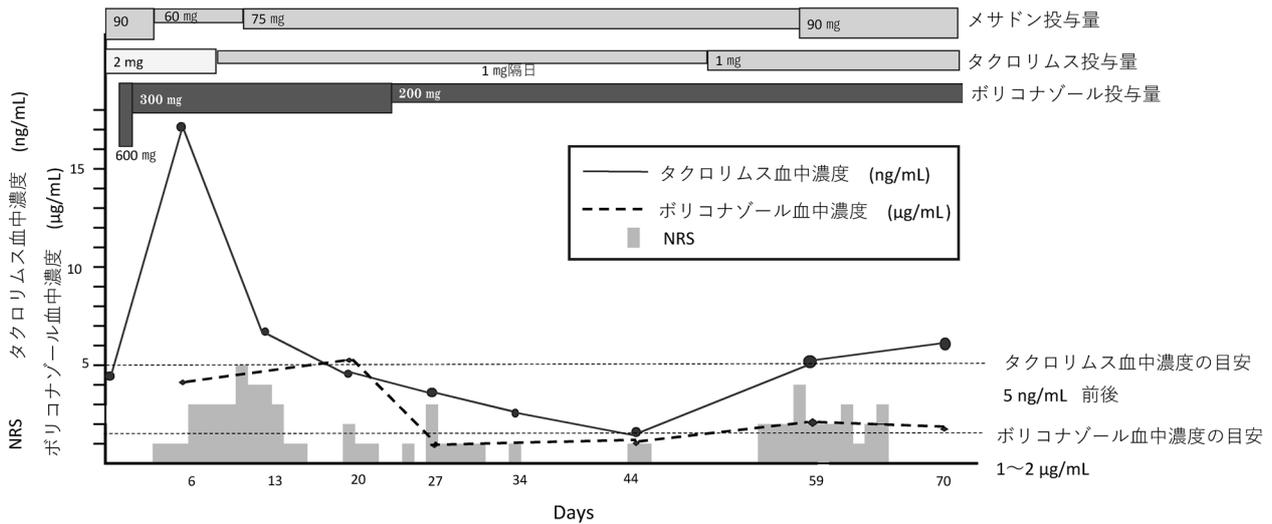


図1 経過表

に測定)と低下しているが、重症筋無力症の眼瞼下垂の症状はなかったため経過観察とした。

Day50：タクロリムスの血中濃度が2.0ng/mL以下(Day44に測定)に低下していたため重症筋無力症の悪化はなかったが、タクロリムス1mg隔日投与から毎日1mgに増量した。

Day58：腹部痛がNRS:4となり、患者の希望によりメサドンを90mgに増量した。

Day65：腹部痛はやや軽減(NRS:3)したが、眠気の増悪はなかった。

タクロリムスの血中濃度は5.2ng/mL(Day59に測定)とポリコナゾール投与前の値近くまで上昇して以降、経過観察となった。

考 察

本症例においては、過去ミカファンギンを中止し抗真菌薬なしで退院となった経緯があったが、その際はβ-Dグルカンが上昇したため、抗真菌薬の投与は必須であると考えられた。メサドンとの相互作用がない抗真菌剤として、カスポファンギン、アムホテリシンBリポソーム製剤があるが、患者が自宅への退院を強く希望したため、注射剤であるミカファンギンから内服薬であるポリコナゾールに変更せざるを得なかった。

ポリコナゾールはCYP3A4の阻害作用が強く、併用薬の血中濃度上昇が考えられたため、服用中の薬剤のうち影響があるものを事前に主治医に報告し、慎重に薬剤の調整を行った。特にメサドンとタクロリムスは、症状に直接関係するため注意が必要と考え、タクロリムスは血中濃度を測定し、メサドンは痛みと眠気のモニタリングを実施した。

これまでの報告では、メサドンとポリコナゾールの併用

によりメサドンのAUCが47.2%増加し、有意なオピオイド離脱または過剰摂取の兆候または症状を示さなかったが、オピオイド過剰摂取の客観的兆候と自覚症状の注意深い観察が推奨され、メサドンの用量減少を必要とするかもしれないとある²⁾。

ポリコナゾールの添付文書には、併用によりメサドンのAUCが47.2%増加したとの記載があるため^{1, 2)}、ポリコナゾール開始時にメサドン90mgを60mgに減量することを提案したが、メサドンの減量に対して患者の不安が強かったため、眠気などの副作用が出現してから減量することとした。メサドンの血中濃度上昇によりQT延長の副作用の可能性が考えられたため⁵⁾、主治医に心電図の測定を依頼し問題ないことを確認した。

ポリコナゾール開始後Day3に眠気が出たためメサドンは60mgに減量した。メサドンの半減期は38.3±4.9時間⁵⁾と長く、減量してもすぐには血中濃度が下がらない。その後メサドンの血中濃度が低下してきたためと考えられる1週間後に痛みが増強したため、メサドンを75mgに増量し継続した。メサドンの半減期や効果には個人差が大きいため、添付文書の報告よりAUCの増加は起こらなかった可能性が考えられる。

タクロリムスとポリコナゾールは血中濃度が安定してくると思われる5日後に、トラフ値の血中濃度の測定を提案した。その結果、ポリコナゾールの血中濃度は4.14μg/mLと高値であった。トラフ値が≥4～5μg/mLの場合に肝障害に注意する必要があるため³⁾、AST:23U/L、ALT:7U/Lと肝機能には問題がないことを確認した。ポリコナゾール錠を300mgから200mgに減量したところ、血中濃度はDay27には0.94μg/mLと激減し、目標濃度(≥1～2μg/mL)³⁾からはやや遠かったがβ-Dグルカンは上昇しなかったため経過観察とした。メサドンとの併用により、

ポリコナゾールの血中濃度は有意な影響を受けなかったとの報告があるため²⁾, ポリコナゾールの血中濃度が高かった理由として CYP2C19 の遺伝子多型等が原因と考えられる¹⁾.

また, 本症例ではタクロリムスの血中濃度はポリコナゾールの併用により 4.6 ng/mL から 17.1 ng/mL と約 4 倍に増加した. 主治医にタクロリムス 2 mg から① 1 mg に減量, ② 1 mg 隔日に減量, ③ 投与中止を提案し, 協議の結果, ② 1 mg 隔日に減量となった. その結果, 2 週間後にはポリコナゾール投与前とほぼ同じ血中濃度の 4.5 ng/mL に低下した. しかし, 約 1 カ月後の Day44 にはさらに 2 ng/mL 以下と半分に低下したため, タクロリムスは 1 mg 毎日服用に増量となった. タクロリムスの血中濃度が低下した理由として, ポリコナゾールを 300 mg から 200 mg に減量したため阻害活性が低下した, あるいはメサドンにより CYP3A4 の酵素誘導が起こった^{5, 6)}, もしくは肝機能低下など何らかの理由で酵素阻害活性が低下したことが考えられる.

ポリコナゾール併用によるその他の薬剤への影響として, レゴラフェニブの副作用¹²⁾ として高血圧 (grade 2), 手足症候群 (grade 1) は認められたが, アムロジピンやステロイド外用薬を使用してレゴラフェニブの継続は可能であった.

今回は, メサドンの血中濃度を測定することなく, 他剤の血中濃度と, 痛みや眠気などの臨床症状でメサドンの投

与量を決定した. メサドンのような強オピオイドは今回のように, 血中濃度を測定することなく, 臨床症状を詳細に観察することにより投与量を調節することが重要であると考える.

利益相反: 報告すべき利益相反はない.

文 献

- 1) ファイザー, プイフェンド錠添付文書.
- 2) Liu P, Foster G, Labadie R, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(1): 110-118.
- 3) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編. 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016. p.39-48.
- 4) アステラス製薬, プログラフカプセル添付文書.
- 5) 塩野義製薬, メサペイン錠添付文書.
- 6) Tolson A, Li H, Eddington ND, et al. Methadone induces the expression of hepatic drug-metabolizing enzymes through the activation of pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37(9): 1887-1894.
- 7) 協和キリン, ナウゼリン錠添付文書.
- 8) 塩野義製薬, スインプロイク錠添付文書.
- 9) 大日本住友製薬, アムロジン錠添付文書.
- 10) 日本新薬, ザルティア錠添付文書.
- 11) 武田薬品工業, タケキャブ錠添付文書.
- 12) バイエル薬品, スチバーガ錠添付文書.
- 13) Meiji Seika ファルマ, リフレックス錠添付文書.
- 14) 杏林製薬, ウリトス錠添付文書.

Drug Monitoring in a Patient Treated with Voriconazole in Combination with Methadone and Tacrolimus: A Case Report

Momoyo HASHIMOTO,^{*1} Tetsuo NISHIURA,^{*2} Yoshinobu MATSUDA,^{*3}
Ikuko TANAKA,^{*1} Kazuyuki NIKI,^{*1, *4} and Yoshiaki OKAMOTO^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Ashiya Municipal Hospital,
39-1, Asahigaoka, Ashiya 659-8502, Japan

^{*2} Department of Hematology/Tumor Internal Medicine, Ashiya Municipal Hospital,
39-1, Asahigaoka, Ashiya 659-8502, Japan

^{*3} Department of Palliative Care Medicine, Ashiya Municipal Hospital,
39-1, Asahigaoka, Ashiya 659-8502, Japan

^{*4} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
1-6, Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan

Abstract: The use of voriconazole in combination with methadone and tacrolimus, whose metabolisms depend on CYP3A4, required methadone dose reduction due to the emergence of drowsiness in patients 3 days after treatment initiation. The methadone dose was increased because of pain that developed on Day11. The plasma concentration of voriconazole was higher than expected, requiring dose reduction. In addition, the blood concentration of tacrolimus was elevated to about four times the upper limit, requiring dose reduction. The present case illustrates that the combined use of voriconazole, methadone, and tacrolimus may affect the blood levels of all three drugs.

Key words: methadone, voriconazole, drug interaction