

平成 27 年 4 月 30 日

免疫抑制薬 TDM ガイドラインの追補版について：  
「Q16 エベロリムスとタクロリムスとの併用について」

日本 TDM 学会、日本移植学会  
免疫抑制薬 TDM ガイドライン策定 WG

両学会員の皆様に昨年 11 月刊行した標記ガイドラインの追補について、下記の通りお知らせしますので周知のほどよろしくお願い申し上げます。

記

追補) エベロリムスとタクロリムスとの併用について (Q16、84 頁)

最近の臨床研究で得られた結果を踏まえて、以下のように追補しますので、ご参照ください。なお、綿密な TDM を行いながら慎重に使用いただくことを推奨することについては変わりありません。

(ver 1)

Q16：エベロリムスとタクロリムスの併用は推奨されるか？

A16：タクロリムスの併用は、エベロリムスの作用を減弱させる可能性があるが、臨床では不明である。これら 2 剤の併用を要する場合は両剤の TDM を行いながら慎重に経過を観察することを推奨する【推奨グレード B】

E16: エベロリムスとタクロリムスは、イムノフィリンである FK506-binding proteins (FKBPs) を共有する。タクロリムスの併用はエベロリムスの FKBP-12 への結合を競合阻害し、エベロリムスの作用を減弱させる相互作用が *in vitro* で認められている。シクロスポリンとエベロリムスとの薬理的な拮抗作用は認められない。

参考文献

1. van Rossum HH, Romijn FP, Smit NP, de Fijter JW, van Pelt J. Everolimus and sirolimus antagonize tacrolimus based calcineurin inhibition via competition for FK-binding protein 12. *Biochem Pharmacol.* 77: 1206-1212 (2009). 【Ⅲ】

2. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H Jr, Ciechanowski K, Cassuto E, Rostaing L, Vilatoba M, Machein U, Ulbricht B, Junge G, Dong G, Pascual J. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int.* 25: 592-602 (2012). 【Ⅱ】

(ver1.2)

Q16: エベロリムスとタクロリムスの併用は推奨されるか?

A16: ~~タクロリムスの併用は、エベロリムスの作用を減弱させる可能性があるが、臨床では不明である。~~これら 2 剤の併用を要する場合は両剤の TDM を行いながら慎重に経過を観察することを推奨する【推奨グレード B】

E16: エベロリムスとタクロリムスは、イムノフィリンである FK506-binding proteins (FKBPs) を共有する。タクロリムスの併用はエベロリムスの FKBP-12 への結合を競合阻害し、エベロリムスの作用を減弱させる相互作用が in vitro で認められている。一方、臨床使用濃度域では薬理学的な相互作用は顕在化しないように、タクロリムスの減量と副作用発現の低下に繋がるという報告が見られる。シクロスポリンとエベロリムスとの薬理学的な拮抗作用は認められない。

#### 参考文献

1. van Rossum HH, Romijn FP, Smit NP, de Fijter JW, van Pelt J. Everolimus and sirolimus antagonize tacrolimus based calcineurin inhibition via competition for FK-binding protein 12. *Biochem Pharmacol.* 77: 1206-1212 (2009). 【Ⅲ】
2. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H Jr, Ciechanowski K, Cassuto E, Rostaing L, Vilatoba M, Machein U, Ulbricht B, Junge G, Dong G, Pascual J. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int.* 25: 592-602 (2012). 【Ⅱ】
3. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol.* 31: 22-32 (2014). 【Ⅰ】
4. Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Svegliati Baroni G, Benedetti A, Risaliti A, Vivarelli M. Tacrolimus and Everolimus de novo versus

minimization of standard dosage of Tacrolimus provides a similar renal function at one year after liver transplantation: a case-control matched-pairs analysis. *Ann Transplant.* 19: 545-550 (2014) 【 I 】