

## ▼サーティカン錠 [内]

- 【重要度】【TDM】 【一般製剤名】 エベロリムス everolimus 【分類】 免疫抑制剤
- 【単位】 ▼0.25mg・▼0.5mg・▼0.75mg/錠
- 【常用量】 1.5mg/日 (開始用量は最大 3mg/日) シクロスポリン [ネオーラル], ステロイドと併用する ■タクロリムス併用ではシクロスポリン併用に比べて 1.5~2 倍程度の用量が必要 (Rostaing L, et al: Ann Transplant 19: 337-45, 2014 PMID: 25017487)
- 【用法】 分 2 [食事の影響を受けるので, 服用条件を一定にする] [ネオーラルと同時投与が望ましい]
- 【透析患者への投与方法】 減量の必要はないと思われる (5)
- 【保存期 CKD 患者への投与方法】 腎移植例での Ccr 11~107mL/min の範囲では薬物動態に影響しない (1) 併用するシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるため注意 [CyA を減量する] (1)
- 【特徴】 ラパマイシンの誘導体. FKBP-12 と複合体を形成し, SAU 防臭機の G1 から 2 期への誘導に関与する主要な調節蛋白である mTOR に結合して細胞増殖シグナルを阻害することにより T 細胞, B 細胞および血管平滑筋細胞の細胞増殖を阻害する. ネオーラルとステロイドを併用する.
- 【主な副作用・毒性】 白血球減少, 血小板減少, 高脂血症, 悪性腫瘍, 腎障害, 感染症, 進行性多巣性白質脳症, 間質性肺炎など多数.
- 【安全性に関する情報】 AKI を来した症例 [脱水?] (Donders F, et al: J Med Case Rep 8: 386, 2014.)
- 【吸収】 食事の影響を受けるため一定の条件下で投与 (1)  $ka=7.36/hr$  (Moes DJ, et al: Clin Pharmacokinet 51: 467-80, 2012 PMID: 22624503)
- 【F】 11%以上 (1)
- 【tmax】 0.8~1.0hr (1)
- 【代謝】 CYP3A4 により代謝され, P-gp の基質でもある (1) 主代謝物は 2 種類あり, 活性はない (1) 軽度~中等度肝障害患者ではお減量を考慮 (1) 水酸化および O-脱アルキル化反応が主要な代謝経路 (1) CYP3A5 の遺伝子多型が PK に影響している可能性 (Lesche D, et al: Clin Transplant 29: 1213-20, 2015 PMID: 26458301)
- 【排泄】 尿中および糞便中に未変化体は排泄されない (1) 尿中回収率 5%, 糞便中回収率 80% (1)
- 【CL/F】 16.3±6.2L/hr (1) 4.7±1.3L/hr [ネオーラル併用] (1) 17.9L/hr (Moes DJ, et al: Clin Pharmacokinet 51: 467-80, 2012 PMID: 22624503)
- 【t1/2】 23hr (1) 定常状態まで 4 日 (1)
- 【蛋白結合率】 74% (1)
- 【Vd】 Vd/F=875±223L/man (1) Vd/F: 342±107L/man [ネオーラル併用] (1) 血球への移行率 27~83%で, 低濃度ほど移行率は高い (1) Vd/F=148L/man で IBW に相関 (Moes DJ, et al: Clin Pharmacokinet 51: 467-80, 2012 PMID: 22624503)
- 【MW】 958.22
- 【MW】 958.22
- 【透析性】 低いと思われる (5) HD は PK に影響しない (Thierry-Vuillemin A, et al: Ann Oncol 23: 2992-3, 2012 PMID: 23071263)
- 【TDM のポイント】 トラフ 3.0ng/mL 以上で急性拒絶反応の発現率が低い (1) 治療濃度の上限は 8ng/mL で, 12ng/mL 以上での有効性や安全性は未確立 (1) 併用するシクロスポリンの CYP3A4 阻害の影響を受ける [エベロリムスの BA 上昇] (1) シクロスポリンを減量する際にはエベロリムスのトラフ濃度 3ng/mL 以上であることが条件 (1) CyA, PSL 併用時の定常状態の目標トラフ値は 3~15ng/mL (Kirchner GI, et al: Clin Pharmacokinet 43: 83-95, 2004 PMID: 14748618) 全血の C2 濃度がトラフよりも AUC に相関が高い (Moes DJ, et al: Clin Pharmacokinet 51: 467-80, 2012 PMID: 22624503)
- 【薬物動態】 CYP3A5 の多型が PK の個体間変動に関与 (Lesche D, et al: Clin Transplant 2015 PMID: 26458301) 2-コンパートメントモデルに適合 (Moes DJ, et al: Clin Pharmacokinet 51: 467-80, 2012 PMID: 22624503)
- 【相互作用】 シクロスポリン [ネオーラル] との併用で AUC が 168% [範囲 1.46~4.65 倍] 増加, Cmax は 82%増加 [範囲 1.25~2.58 倍] (1) CYP3A4 誘導剤により血中濃度低下 (1) シクロスポリンの血中濃度が大きく低下するとエベロリムスの血中濃度も低下する可能性がある [F の増加作用が軽減されるため] (1) リファンピシリン [600mg×8 日間] 併用によりエベロリムスの CL/F が平均 172%上昇し, Cmax が平均 58%に低下し, AUC は 63%低下し, t1/2 は 32hr から 24hr に短縮 (Kovarik JM, et al: Ann Pharmacother 36: 981-5, 2002) スタチンとの相互作用の影響はごく小さい (Kovarik JM, et al: J Clin Pharmacol 42: 222-8, 2002) タクロリムス, シロリムス, エベロリムスは FKBP12 を競合して薬理的相互作用があるものの, 治療濃度では影響がない可能性が高い (van Rossum HH, et al: Biochem Pharmacol 77: 1206-12, 2009) シクロスポリン濃度に影響しない (Budde K, et al: J Clin Pharmacol 45: 781-91, 2005 PMID: 15951468) ポリコナゾールが CYP3A4 を阻害してエベロリムスの血中濃度が上昇するので減量が必要 (Lecefel C, et al: J Clin Pharm Ther 40: 119-20, 2015 PMID: 25417855) タクロリムス濃度には影響しない (Niioka T, et al: Int J Urol 23: 484-90, 2016 PMID: 26990259)
- 【肝障害患者における情報】 肝機能低下により血中濃度が上昇 (1) 軽度~中等度肝障害患者で CL/F が 50%低下するため減量を考慮し, 血中濃度測定を推奨 (Kovarik JM, et al: Clin Pharmacol Ther 70: 425-30, 2001 PMID: 11719728)
- 【主な臨床報告】 日本人腎移植患者での CyA 併用時の PK (Uchida K, et al: Transplant Proc 46: 1314-8, 2014 PMID: 24935294)
- 【備考】 心移植における拒絶反応の抑制剤に用いる.
- 【更新日】 20170123

※正確な情報を掲載するように努力していますが, その正確性, 完全性, 適切性についていかなる責任も負わず, いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし, それらを利用した結果, 直接または間接的に生じた一切の問題について, 当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は, 日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。