

平成 20 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790387
 研究課題名（和文） 肝移植患者におけるミコフェノール酸の適正使用を目指した
 母集団薬物動態・薬効解析
 研究課題名（英文） Optimal mycophenolate therapy based on population pharmacokinetic
 and pharmacodynamic analysis in liver transplant patients

研究代表者
 福土 将秀（FUKUDO MASAHIDE）
 京都大学・医学研究科・助教
 研究者番号：60437233

研究成果の概要：

本研究課題では、ミコフェノール酸の適正使用を目指して、臨床で使用される薬物との相互作用解析を中心に検討を行った。ラットを用いた実験の結果、ミコフェノール酸と mTOR 阻害剤エベロリムスを併用投与した場合、ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合代謝物の胆汁中排泄が抑制され、血漿中濃度が上昇することを見出した。本研究成果は、臨床におけるミコフェノール酸の薬物相互作用を理解する上で有用な情報になると考える。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	450,000	3,650,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：ミコフェノール酸、薬物動態、薬効、相互作用、医薬品適正使用、肝移植

1. 研究開始当初の背景

ミコフェノール酸モフェチル（MMF、ミコフェノール酸のプロドラッグ）は、移植後の拒絶反応を抑制する目的で、タクロリムスやシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害剤と併用されることが多い。しかしながら、重篤な下痢などの副作用のために、MMF の服用中止を余儀なくされている症例がある。また、タクロリムスとミコフェノール酸を併用した場合、それぞれの薬物の至適投与方法に関する情報は不足している。一方、カル

シニューリン阻害剤による毒性を軽減する目的で、その代替薬として mTOR 阻害剤のエベロリムスが MMF と併用投与される症例が存在するが、両薬物の相互作用に関する情報は乏しい。

2. 研究の目的

(1) タクロリムスの母集団薬物動態/副作用解析

研究初年度では、ミコフェノール酸のみならず、主要な免疫抑制剤として汎用されてい

るタクロリムスも解析対象とし、薬物体内動態変動因子、及び副作用関連因子を解明することを目的とした。

(2) ミコフェノール酸の体内動態解析

研究最終年度では、ミコフェノール酸の体内動態における薬物排出タンパク質 MRP2 (ABCC2) の役割、及びエベロリムスとの薬物動態学的相互作用を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) タクロリムスの母集団薬物動態/副作用解析

60名の成人生体肝移植患者を対象に、拡張最小二乗プログラム NONMEM を用いて、タクロリムスの母集団薬物動態解析を実施した。経口クリアランス (CL/F) に対する影響因子として、患者背景や臨床検査値、小腸及び移植肝 MDR1 や CYP3A4/5 などの遺伝子情報を用い検討した。また、タクロリムスによる腎機能障害について、血清クレアチニンの上昇 (術前ベースラインから 0.5 mg/dL 以上) を指標に術後1年間に亘り評価し、腎機能障害発現と関連する遺伝的素因の同定を試みた。さらに、臨床的汎用性の観点から、遺伝子情報を含まない母集団薬物動態モデルの妥当性について、20名の成人症例を対象に、ベイジアン法に基づくタクロリムス血中濃度の予測性を前向きに評価した。ベイジアン予測には、前週のタクロリムス測定値を事後情報として用い、NONMEM プログラムの POSTHOC オプションを用いた。

なお、ヒト遺伝子解析研究は、医学部医の倫理委員会の承認を受け、患者から文書による同意を取得して実施した。

(2) ミコフェノール酸の体内動態解析

まず、HPLC-UV 法を用いた血漿及び胆汁中のミコフェノール酸とそのグルクロン酸抱合代謝物の同時定量系を確立した。MRP2 欠損ラット (EHBR) を用いて、ミコフェノール酸とそのグルクロン酸抱合代謝物の体内動態を正常ラット (SDR) と比較し、MRP2 の薬物動態学的意義について検討した。次に、エベロリムスを SDR の小腸内に投与した後、ミコフェノール酸を静脈内投与し、経時的に採血と胆汁の回収を行った。エベロリムスの代わりに vehicle のみを投与した群を対照として、ミコフェノール酸とエベロリムスの薬物動態学的相互作用に関する検討を行った。

なお、本研究は、医学部動物実験委員会の承認を受け、京都大学動物実験指針を遵守して実施した。

4. 研究成果

(1) タクロリムスの母集団薬物動態/副作用解析

CL/F は移植後 14 日目まで経日的に増大し、その後一定となることが明らかとなった。術直後の CL/F は、小腸 MDR1 mRNA 発現量と有意に関連することが判明した。さらに、小腸 CYP3A5*1 アレルを有する患者は、*3/*3 の患者と比べ術後経過に伴う CL/F の回復速度が、有意に大きいことが明らかとなった (図 1)。また、腎機能障害の発現頻度は、ドナーではなくレシピエントの CYP3A5*3/*3 の患者で有意に高いことが判明し、腎臓 CYP3A5 はタクロリムスによる腎機能障害と関連することが示唆された (発表論文 ②)。

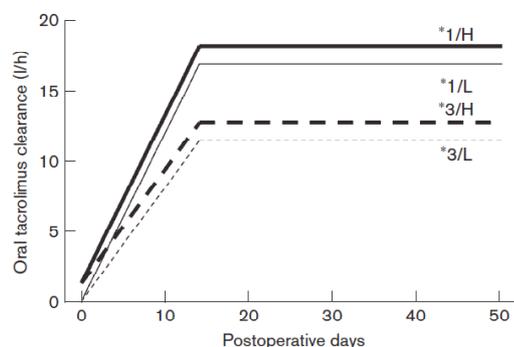


図 1. 生体肝移植後のタクロリムス経口クリアランスの術後推移

- *1/H: 小腸 CYP3A5 発現/MDR1 高発現群
- *1/L: 小腸 CYP3A5 発現/MDR1 低発現群
- *3/H: 小腸 CYP3A5 欠損/MDR1 高発現群
- *3/L: 小腸 CYP3A5 欠損/MDR1 低発現群

次に、遺伝子情報を含まない母集団薬物動態モデルの臨床的有用性について、術後 2 週目以降のタクロリムス血中濃度を前週の TDM データを用いてベイジアン法に基づき予測し、治療濃度 (5~15 ng/mL) の維持に対する効果を評価した。その結果、術後 3 週目と 4 週目に治療域を維持できた症例は、ベイジアン法を用いない場合と比べて有意に上昇し、血中濃度の個体間変動も顕著に減少した。また、術後 3 週目と 4 週目において、予測誤差の中央値はそれぞれ ± 2 ng/mL 以内であり、良好な予測結果が得られた (図 2)。最終的に、ベイジアン法を用いることによって、術後 2 週目以降の採血回数が有意に低下することが判明した。従って、母集団薬物動態モデルを用いたベイジアン法は、タクロリムス投与量の個別化や、患者 QOL の向上に貢献することが示唆された (発表論文 ①)。

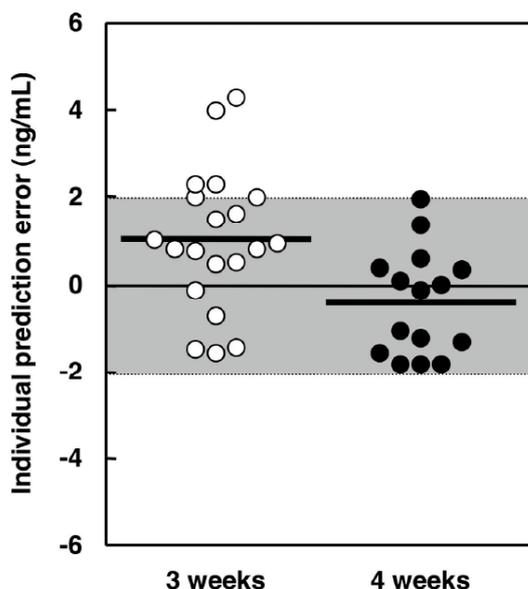


図2. 生体肝移植後3週目と4週目におけるベイジアン法を用いたタクロリムス血中濃度の予測誤差
水平線：中央値

(2) ミコフェノール酸の体内動態解析

EHBR にミコフェノール酸を静脈内投与した場合、ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合代謝物の胆汁中排泄はほぼ消失し、その代謝物の血漿中濃度は、SDR と比べて顕著に上昇した。従って、ミコフェノール酸の肝臓からの消失において、MRP2 が重要な働きをしていることが確認された。次に、エベロリムスを SDR の小腸内に投与した後、ミコフェノール酸を静脈内投与し経時的に採血した。その結果、ミコフェノール酸の血漿中濃度には影響が認められなかったが、そのグルクロン酸抱合代謝物の血漿中濃度は有意に上昇し、累積胆汁排泄率（2 時間）は有意に低下した。従って、エベロリムスは、MRP2 を介したミコフェノール酸のグルクロン酸抱合代謝物の胆汁中排泄を抑制することによって、薬物相互作用を惹起することが示唆された。

以上、本研究成果に基づき、生体肝移植患者におけるタクロリムスの体内動態変動因子、及び副作用関連因子に関する有用な情報を得ることができた。また、ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合代謝物とmTOR阻害剤の薬物動態学的相互作用が示唆された。今後、ミコフェノール酸の薬効解析を進め、薬物動態情報と組み合わせることによって、ミコフェノール酸の適正使用法へと発展できると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件) 全て査読有り

① Fukudo, M., Yano, I., Shinsako, K., Katsura, T., Takada, Y., Uemoto, S., Inui, K.: Prospective evaluation of the Bayesian method for individualizing tacrolimus dose early after living-donor liver transplantation. *J. Clin. Pharmacol.*, in press, 2009

② Fukudo, M., Yano, I., Yoshimura, A., Masuda, S., Uesugi, M., Hosohata, K., Katsura, T., Ogura, Y., Oike, F., Takada, Y., Uemoto, S., Inui, K.: Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. *Pharmacogenet. Genomics*, 18, 413-423, 2008

[学会発表] (計 1 件)

① Fukudo, M., Yoshimura, A., Yano, I., Masuda, S., Uesugi, M., Hosohata, K., Katsura, T., Takada, Y., Uemoto, S., Inui, K.: Intestinal CYP3A5 genotype and MDR1 expression influence apparent clearance of tacrolimus in adult living-donor liver transplant recipients. 10th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT2007), Nice, France, 2007

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~yakuzai/main.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福土 将秀 (FUKUDO MASAhide)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60437233

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし