

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790149

研究課題名(和文) BMI変動による薬物動態個人間変動の解明と臨床応用

研究課題名(英文) Influence of body mass index change on pharmacokinetics in clinical practice

## 研究代表者

澤本 一樹 (Sawamoto, Kazuki)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：80608696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、肥満時の薬物動態変動を明らかにすることを目的とし、免疫抑制剤タクロリムス、シクロスポリンに焦点を当てた。Body mass indexが高値の肥満群では、他の群と比較してタクロリムスの投与量あたりの血中濃度が高くなった。次に肥満モデル動物を用いて検討したところ、静脈内投与及び経口投与後のタクロリムス血中濃度は肥満群で高く推移し、さらに通常群と比較してバイオアベイラビリティの上昇を認めた。また、小腸P糖タンパク質の発現は肥満群で低下していた。以上より、肥満患者にタクロリムスを投与する際には、バイオアベイラビリティの上昇を考慮した投与設計を行う必要性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found that the dose-normalized steady-state trough concentration ratio of orally administered tacrolimus in blood is increased in obese patients with a body mass index (BMI) over 25 compared with other patients having normal and lower BMI. In order to clarify the mechanisms involved in this increase, we examined the influence of obesity on tacrolimus pharmacokinetics using genetically obese model rats. Rats (18 weeks of age) were given tacrolimus intravenously or orally. The blood concentrations of this drug in obese rats were higher than those in lean rats after administration via both routes. The bioavailability of tacrolimus was significantly increased in obese rats compared with lean rats. Protein expression of P-glycoprotein in the small intestine was significantly decreased in obese rats. These results indicate that the high blood concentration of tacrolimus in obese patients is presumably a consequence of increased tacrolimus bioavailability.

研究分野：薬物動態学

キーワード：BMI 肥満 タクロリムス シクロスポリン 薬物動態変動 個別化医療 投与設計 バイオアベイラビリティ

## 1. 研究開始当初の背景

病態時においては、薬物の動態変動を考慮した投与设计を行い、より効果的で安全な薬物療法の実施が重要となる。そこで本研究課題においては病態時の中でも、とりわけ近年社会的問題となっている肥満病態について着目した。

実際、日々の診療業務においても肥満状態が薬物の動態変動に寄与していると思われる例を経験することがある。金沢大学附属病院においてフェンタニル経皮吸収製剤を使用した患者の body mass index (BMI) と、除痛時投与量の関係を調べたところ、デュロテップパッチおよびフェントステープの両製剤ともに BMI 値 25 以上の肥満患者ではより低用量で疼痛がコントロールされる傾向がみられ肥満度が個体差の要因となる可能性が考えられた。この結果は肥満状態でフェンタニルの血中濃度が上昇しやすいことを示唆する。

一部の薬物については肥満状態時に、吸収、分布、代謝、排泄の各過程が影響を受けることが報告されている(1)。しかしながら多くの薬物については動態変動と投与设计の必要性については未だ明確にはされていない。また、アメリカ食品医薬品局 (FDA) も治験の段階で肥満患者の薬物動態の情報を収集する必要性を提唱している。このように、肥満状態における薬物動態変動を明らかにすることは、有効かつ副作用を回避できるような投与设计法の確立に貢献できると考えられる。よって本研究課題では、TDM 対象薬物でありかつ移植医療時に不可欠な免疫抑制剤タクロリムスとシクロスポリンに焦点を当てた。

## 2. 研究の目的

肥満時における免疫抑制剤タクロリムスとシクロスポリンの薬物動態変動を明らかにすることを目的とし、臨床研究および基礎

研究を行った。

1. タクロリムスとシクロスポリンが投与された患者の採血データから、肥満時における両薬剤の動態変動を明らかにする。
2. 肥満病態モデル動物を用いて、タクロリムスの動態変動を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) [ヒト血中濃度解析]

本院の電子カルテシステムを用いた後方視的調査により、免疫抑制剤タクロリムスおよびシクロスポリンの C/D 比(対象薬物のトラフ血中濃度を投与量で補正した値)と BMI 値との相関性を検討した。また患者を BMI 値別に高値群、中間群、低値群の 3 群に分類し、C/D 比の変動を検討した。同様に、後方視的調査により肥満状態におけるタクロリムスおよびシクロスポリンのバイオアベイラビリティ変動の検討を行った。同一患者における静脈内および経口投与時の C/D 比の割合からバイオアベイラビリティの変動を評価した。いずれの課題についても、金沢大学医学倫理委員会の承認を得てから行った。

### (2) [使用動物および血中薬物の測定方法]

遺伝的肥満ラットである Zucker ラット雄性 18 週齢とその対照群にタクロリムスを静脈内および経口投与し、24 時間後まで経時的に採血を行った。タクロリムスの血中濃度測定には SEMENS 社の Demension ExpandPlus を用いた。

### (3) [肥満モデル動物を用いたタクロリムス動態解析]

静脈内および経口投与後のタクロリムスの血中濃度推移から、速度論的解析(モーメント解析)を行うことにより、血中濃度下面積(AUC)、全身クリアランス( $CL_{tot}$ )、分布容積(Vd)、バイオアベイラビリティ(F)等の動態パラメータを算出した。

### (4) [ウエスタンプロット]

採取したラット肝臓および小腸上部、中部下部の各部位からマイクロソーム画分を調製した。ウエスタンブロット解析により、各臓器における P 糖タンパク質 (P-gp) および Cyp3a2 の発現変動の解析を行った。

(5) [Ussing Chamber 法]

ラットをペントバルビタールで麻酔し、腹部大動脈より脱血した後に小腸上部、中部、下部を摘出した。小腸の各部位から脂肪組織および筋層を取り除いた後、Chamber 装置に固定し、粘膜側のセルにタクロリムス溶液を入れ、5, 30, 60, 90, 120, 180 分後に粘膜側および漿膜側のセルからサンプリングを行った。タクロリムスの定量は LC/MS で行い、膜透過係数を算出し、消化管吸収過程への影響を評価した。

4. 研究成果

(1) タクロリムスが投与された患者においては、C/D 比と BMI との間に弱い正の相関を認めた。また BMI 高値群では、中間群、低値群と比較して C/D 比は有意に上昇した (Figure 1)。またシクロスポリンについては、C/D 比と BMI との間に弱い正の相関を認めた。しかしながら、BMI 値で患者を分類したときに C/D 比に変動は認められなかった (Figure 2)。

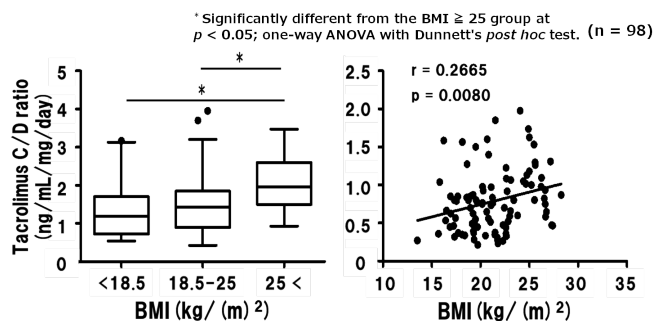


Figure1 Comparison and Correlation of C/D Ratio of Tacrolimus among Patients Having Various BMIs

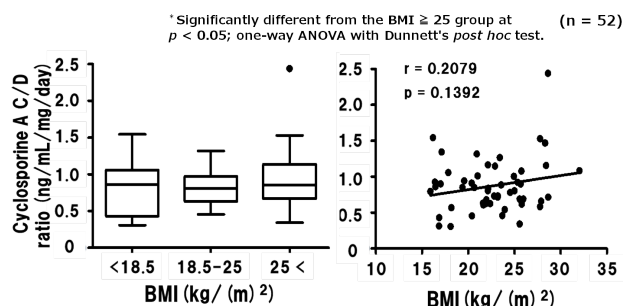


Figure2 Comparison and Correlation of C/D Ratio of Cyclosporine A among Patients Having Various BMIs

(2) タクロリムスを静脈投与後の血中濃度推移は、対照群と比較して肥満群では高く推移した (Figure 3)。AUC は肥満群で有意に上昇したが、個体あたりの  $CL_{tot}$  は両群間で差を認めなかった。また個体あたりの  $V_d$  についても差を認めなかった。同様にタクロリムス経口投与後の血中濃度推移は肥満群で一貫して高く推移した (Figure 4)。静脈投与後の結果と合わせてバイオアベイラビリティを算出したところ、肥満群で有意な上昇を認めた (Table 1)。

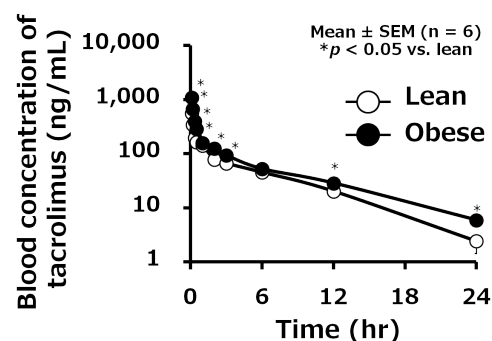


Figure3 Blood Tacrolimus Concentration after Intravenous Administration of Tacrolimus to Lean(+/+) Zucker and Obese (fa/fa) Rats

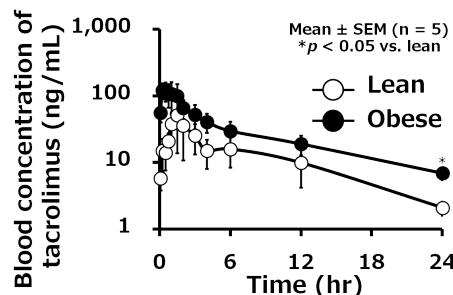


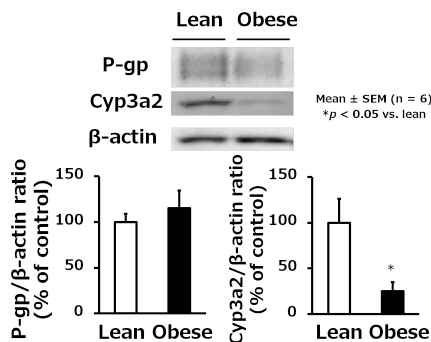
Figure4 Blood Tacrolimus Concentration after Oral Administration of Tacrolimus to Lean(+/+) Zucker and Obese (fa/fa) Rats

**Table 1 Pharmacokinetic Parameters of Tacrolimus after Intravenous (i.v.) or Oral (p.o.) Administration of Tacrolimus to Lean and Obese Zucker Rats**

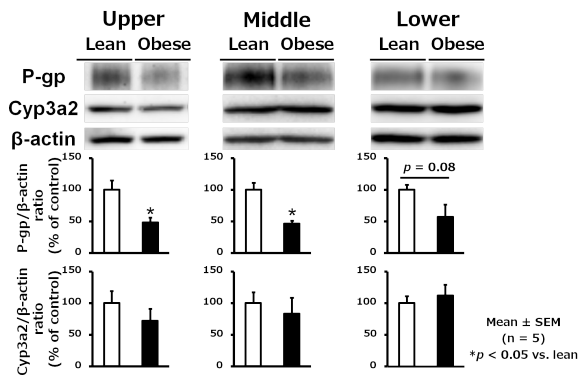
		Lean	Obese
i.v.	AUC <sub>0-∞</sub> (ng h/mL)	888 ± 50	1,381 ± 90*
	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	6.80 ± 0.37	7.57 ± 0.56
	Vd <sub>ss</sub> (L)	2.24 ± 0.15	2.61 ± 0.23
	t <sub>1/2</sub> (h)	4.35 ± 0.43	5.39 ± 0.24
p.o.	AUC <sub>0-∞</sub> (ng h/mL)	257 ± 107	800 ± 119*
	F (%)	8.30 ± 3.49	18.60 ± 2.53*

Mean ± SEM (n = 5-6) \*p < 0.05 vs. lean

(3) ラット肝臓における P-gp のタンパク発現は両群間で差は認められなかったが、Cyp3a2 発現は肥満群では対照群に比較して有意に低下した (Figure 5)。また、小腸上部および中部における P-gp 発現については肥満群では対照群に比較して有意に低下した。一方で、Cyp3a2 発現は両群間で差を認めなかった (Figure 6)。



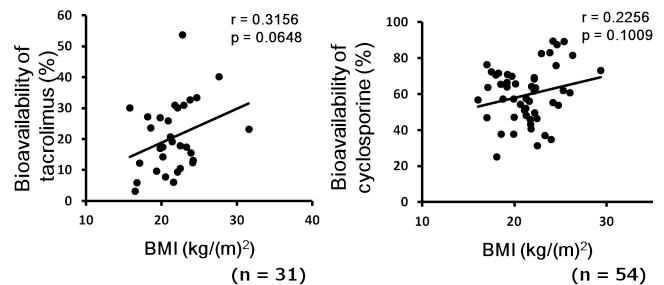
**Figure 5 Western Blot Analysis of Protein Expression of P-glycoprotein and Cyp3a2 in the Liver of Lean (+/+) and Obese (fa/fa) Zucker Rats.**



**Figure 6 Western Blot Analysis of Protein Expression of P-glycoprotein and Cyp3a2 in the Small Intestine of Lean (+/+) and Obese (fa/fa) Zucker Rats.**

(4) Ussing Chamber 法を用いた消化管におけるタクロリムス吸収性変動の検討においては、対照群におけるタクロリムスの膜透過係数が既存の報告値に比べて著しく低値を示した。そのために今回の実験系では正確に評価できないと判断した。その原因の一つとして、薬物のチャンパー容器への吸着が考えられた。

(5) 本院の骨髄移植患者を対象に、タクロリムスおよびシクロスポリンの両薬剤における BMI とバイオアベイラビリティの相関性を検討したところ、いずれの薬剤についても弱い正の相関 (タクロリムス:  $r=0.3156$ , シクロスポリン:  $r=0.2256$ ) を認めた (Figure 7)。



**Figure 7 Correlation of bioavailability of Tacrolimus and cyclosporine among Patients Having Various BMIs with bone marrow transplants.**

#### < 引用文献 >

1. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, Vaidyanathan J, Zadezensky I, Choe S, Sahajwalla CG. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. Clin Pharmacol Ther. 2011 Jul;90(1):77-89.

#### 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 1件)

Sawamoto K, Huong TT, Sugimoto N, Mizutani Y, Sai Y, Miyamoto K.

Mechanisms of lower maintenance dose of tacrolimus in obese patients. Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29(4):341-7. Doi:10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-110  
査読有り

〔学会発表〕(計 4 件)

澤本一樹、Tran Huong、杉本奈津美、水谷友香、宮本謙一、崔 吉道「ラット肥満モデルにおけるタクロリムスのバイオアベイラビリティーの上昇」第 29 年会日本薬剤学会 2014.5.20-22 大宮ソニックシティビル(大宮)

澤本一樹、Tran Huong、水谷友香、杉本奈津美、崔 吉道、宮本謙一「肥満状態におけるタクロリムス体内動態変動の解明」第 8 会トランスポーター研究会年会 2013.6.15-16 熊本大学薬学部(熊本)

澤本一樹、杉本奈津美、Tran Huong、崔 吉道、宮本謙一「BMI 値の変動にともなうシクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度変化」第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012.7.14-15 福岡国際会議場(博多)  
崔 吉道、澤本 一樹、杉本 奈津美、Huong Tran、宮本 謙一「肥満によるシクロスポリンおよびタクロリムスの血中濃度と CYP3A および P-糖タンパク質の発現変動」第 29 回 TDM 学会・学術大会 2012.6.16-17 神戸国際会議場(神戸)

〔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〕

ホームページ等

金沢大学附属病院薬剤部ホームページ

<http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/bu/yaku/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

澤本 一樹 (SAWAMOTO, Kazuki)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：80608696