

腎移植患者におけるタクロリムスの体内動態に対する MDR1 遺伝子変異の影響

内田信也^{*1} 高井伸彦^{*2,*3} 橋本久邦^{*2} 古瀬 洋^{*4}
影山慎二^{*4} 牛山知己^{*4} 鈴木和雄^{*4} 大園誠一郎^{*4}
山田 浩^{*3} 大橋京一^{*1}

【目的】タクロリムスは腎移植等の拒絶反応抑制薬として広く用いられているが、その体内動態において個体間、個体内変動の大きいことが知られている。近年、P 糖タンパク質をコードする MDR1 遺伝子の変異がその基質となる薬物の吸収に影響を及ぼすことが報告されている。さらに CYP3A5 にも遺伝的多型が存在することが知られている。しかしながら、P 糖タンパク質や CYP3A5 の基質であるタクロリムスの体内動態に対するこれらの遺伝子多型の影響については明らかにされていない。

今回我々は腎移植後の患者を対象とし、タクロリムスの静脈内および経口投与後の血液中薬物濃度ならびに MDR1 および CYP3A5 の遺伝子型を調べ、両者の関係について検討した。

【方法】浜松医科大学附属病院において 1992 年から 2003 年に腎移植を受けタクロリムス投与中の患者 (30 人) を対象とし、文書同意を取得した。対象患者 30 人より MDR1 と CYP3A5 の遺伝子型判定のために血液検体を採取した。さらに対象患者の定常状態におけるタクロリムス経口投与直前の血液中濃度 (トラフ濃度) を測定した。さらに対象患者中 17 人において、タクロリムスの静脈内と経口投与後に経時的 (投与後 0, 2, 6 時間) に血液中濃度を測定し台形法によって血液中濃度時間曲線下面積 (AUCiv, AUCpo) を算出した。なお MDR1 (G2677T/A, C3435T) と CYP3A5 (A6986G, *3) の遺伝子解析は PCR-RFLP 法で、血液中タクロリムス濃度は MEIA 法で測定した。

【結果】タクロリムスの投与量で補正したトラフ血中濃度は、MDR1 3435C/C、C/T および T/T 群でそれぞれ 93.7 ± 46.5 , 63.4 ± 49.0 および 115.6 ± 46.4 (ng/ml/mg/kg, mean \pm SD) であった。また経口と静脈内投与の AUC 比 (AUCpo/AUCiv) は、MDR1 3435T/T 群で 0.285 ± 0.028 と C/C および C/T 群 (0.162 ± 0.060 , 0.142 ± 0.051) に比べそれぞれ 1.8 および 2.0 倍有意に高値を示した (Fig.1B)。一方、MDR1 G2677T/A のいずれの遺伝子型においても、投与量補正トラフ濃度と AUCpo/AUCiv に有意な差異は認められなかった (Fig.1A)。

CYP3A5 *1/*1, *1/*3 及び *3/*3 群におけるタクロリムスの投与量補正したトラフ血中濃度はそれぞれ 25.4, 57.8 ± 46.9 ,

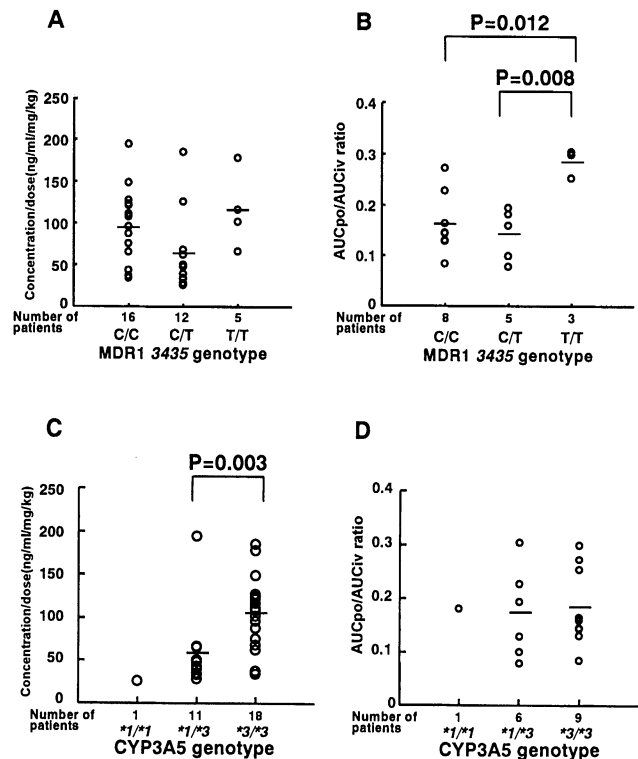


Fig. 1 MDR1(C3435T)遺伝子型に対するタクロリムスの投与量補正トラフ濃度(A)及び静脈内と経口投与後の AUC 比 (B)、並びに CYP3A5 遺伝子型に対する投与量補正トラフ濃度(C)及び AUC 比 (D)。○は各患者の値を、—は平均値を示す。

105.7 ± 41.5 ng/ml/mg/kg と *3/*3 群では *1/*3 群に比べ 1.8 倍有意に高値を示した (Fig.1C)。一方、AUCpo/AUCiv には有意な差異は認められなかった (Fig.1D)。

【考察】MDR1 の 3435T/T 群におけるタクロリムスの AUCpo/AUCiv は C/C 群に比べ有意に高値を示した。この AUCpo/AUCiv はバイオアベイラビリティを示すと考えられることから、MDR1 の遺伝子多型は本剤のバイオアベイラビリティに対し有意な影響を及ぼすと考えられた。今回投与量補正したトラフ血液中濃度は MDR1 遺伝子型により有意な差異は認められなかったが、これは今回、MDR1 のハプロタイプを検討しなかったことによるかもしれない。事実、症例数は少ないものの MDR1 T/T2677T/T3435 群の投与量補正トラフ濃度は G/G2677C/C3435 群に比べ 1.7 倍高値であった。さらに CYP3A5 *3/*3 群では *1/*1 群に比べ投与量で補正したトラフ血液中濃度が有意に高く、CYP3A5 の遺伝子多型はタクロリムスのバイオアベイラビリティよりむしろクリアランスに対し影響を及ぼすと唆された。

本研究により MDR1 および CYP3A5 の遺伝子多型がタクロリムスの体内動態の変動要因となっていると考えられた。従って本剤の投与時にこれらの遺伝子多型性を考慮する必要があると思われる。

*1 浜松医科大学医学部臨床薬理学
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

*2 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

*3 浜松医科大学医学部附属病院治験管理センター

*4 浜松医科大学医学部泌尿器科