Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-30

薬物動態学の観点から見る免疫抑制薬

矢野, 育子

(Citation)
Organ Biology,26(2):131-137

(Issue Date)
2019-09-26

(Resource Type)
journal article

(Version)
Version of Record

(Rights)
© 2019 日本臓器保存生物医学会

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/90007657

KOBE UNIVERSITY

総　説

薬物動態学の観点から見る免疫抑制薬

矢野育子

Pharmacokinetics of immunosuppressants

Ikuko Yano

〔Abstract〕 A physiologically based pharmacokinetic model adapted to the clinical data was constructed in order to evaluate the contribution of liver regeneration as well as hepatic and intestine *CYP3A5* genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in adult patients after living-donor liver transplantation. As a result, the oral clearance of tacrolimus was affected by the *CYP3A5* genotypes in both the liver and intestine to the same extent. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of mycophenolate was performed in 49 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Simulations based on the final parameters show that the dosage adjustment based on plasma concentrations of mycophenolate is required especially for patients with renal dysfunction and/or diarrhea. In conclusion, pharmacometrics is a useful methodology for individualized and optimized therapy of immunosuppressants.

key words : tacrolimus, mycophenolate, everolimus, population pharmacokinetics, physiologically based pharmacokinetic model

キーワード：タクロリムス，ミコフェノール酸，エベロリムス，母集団薬物動態解析，生理学的薬物動態モデル

はじめに

臓器移植時に使用される免疫抑制剤の中心は，カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンやタクロリムスであるが，その他の併用薬として古くから用いられているステロイドに加えて，代謝拮抗剤であるミコフェノール酸やmTOR阻害薬であるエベロリムスなどが使用される．これらの免疫抑制薬では薬物動態（PK）の個体差が大きいため，薬物治療モニタリング（TDM）を用いて投与量調整が行われる．

個々の免疫抑制薬の薬物動態変動因子を**表1**に示す．シクロスポリンやタクロリムスは，薬物代謝酵素CYP3A4及び薬物トランスポータであるP糖タンパク質（Pgp）の基質となる．すなわち，経口投与されたこれらの薬物は，消化管粘膜に発現するCYP3AとPgpの協調的作用によって初回効果効果を受け，循環血に入った後は肝臓のCYP3A4によって代謝を受け，体内から消失することが知られている[1]．さらに，タクロリムスの場合にはCYP3A4に加えてCYP3A5によっても代謝されるため，*CYP3A5*遺伝子多型の影響を受ける[2]．

プロドラッグであるミコフェノール酸モフェチルは，投与後速やかにミコフェノール酸に加水分解され薬効を発揮する．ミコフェノール酸は肝臓でグルクロン酸抱合を受け，最終的には尿中に排泄されるが，グルクロン酸抱合体の一部は腸肝循環を受ける．タンパク結合率が高いことから，低アルブミン血症の患者では総濃度の解釈に注意が必要である．

エベロリムスはmTOR阻害薬のプロトタイプであるシロリムスの誘導体として開発され，シロリムスよりも半減期が短い[3]．エベロリムスもまたCYP3Aの基質であり，バイオアベイラビリティが低く，体内動態の個体間・個体内変動が大きい．

受付：2019年6月28日，受理：2019年6月28日
Department of Pharmacy, Kobe University Hospital; 神戸大学医学部附属病院薬剤部
Corresponding author：矢野育子
〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2
神戸大学医学部附属病院薬剤部
E-mail：iyano@med.kobe-u.ac.jp

表 1 薬物動態の変動因子

免疫抑制薬	変動因子
シクロスポリン	・肝代謝型(CYP3A4) ・CYP3A4 及び P 糖蛋白質を阻害する
タクロリムス	・肝代謝型(CYP3A4 及び CYP3A5) ・*CYP3A5* 遺伝子多型の影響を受ける ・バイオアベイラビリティが低い
ミコフェノール酸	・肝代謝型(グルクロン酸抱合) ・腸肝循環する ・タンパク結合率が高い
エベロリムス	・肝代謝型(CYP3A4) ・バイオアベイラビリティが低い

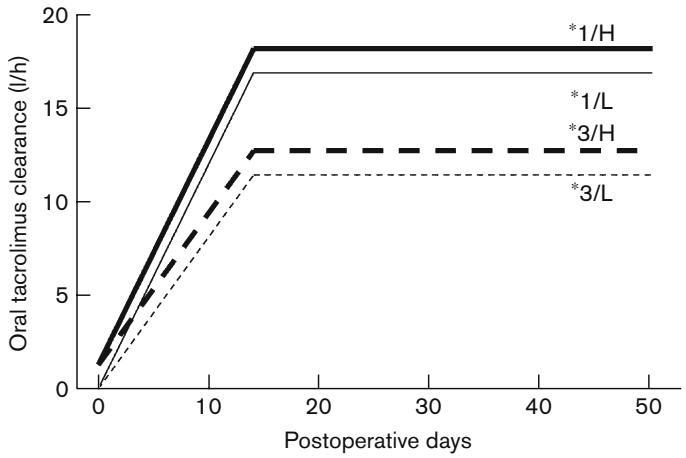

図 1 母集団薬物動態解析法による成人生体肝移植患者におけるタクロリムスの経口クリアランスの予測.
***1；小腸が *CYP3A5*1* アレルを有する患者，*3；小腸が C*YP3A5*3/*3* 遺伝子型を有する患者，H;小腸 MDR1 の発現量が高い患者，L；小腸 MDR1 の発現量が低い患者.（Fukudo M, et al. Pharmacogenet Genomics 2008[6]より）**

本総説では，これら免疫抑制薬の PK の個体差を克服し，個別化投与設計に生かすために我々が行ってきたファーマコメトリクス研究について紹介する.

1. タクロリムス

生体肝移植ではドナーから 30–60％の肝臓がレシピエントに移植され，肝臓は再生能力が高いため，移植後数週間で元の大きさに回復することが知られている．成人生体肝移植症例を対象に，タクロリムスの母集団薬物動態解析を行った結果，タクロリムスの肝移植直後のクリアランスは移植肝重量に依存し，術後経過に伴い増大することが示された[4]．また，肝移植患者では，肝臓はドナー由来であるため，レシピエントの小腸 *CYP3A5* 遺伝子型と異なるケースがあり，肝臓と小腸の *CYP3A5* 遺伝子型の寄与を分離評価することは意義深い.

血中濃度 / 投与量(C/D)比を用いた検討では，*CYP3A5*1* アレルを有する肝臓あるいは小腸を有するレシピエントでは，肝臓あるいは小腸が *CYP3A5*3/*3* の場合に比べて C/D 比は低くなることから，肝臓並びに小腸の *CYP3A5* 遺伝子多型がともにタクロリムスの薬物動態の変動因子となり得ることが示されている[5]．さらに，肝臓並びに小腸の *CYP3A5* 遺伝子多型情報を用いて母集団薬物動態解析を行ったところ，成人生体肝移植患者

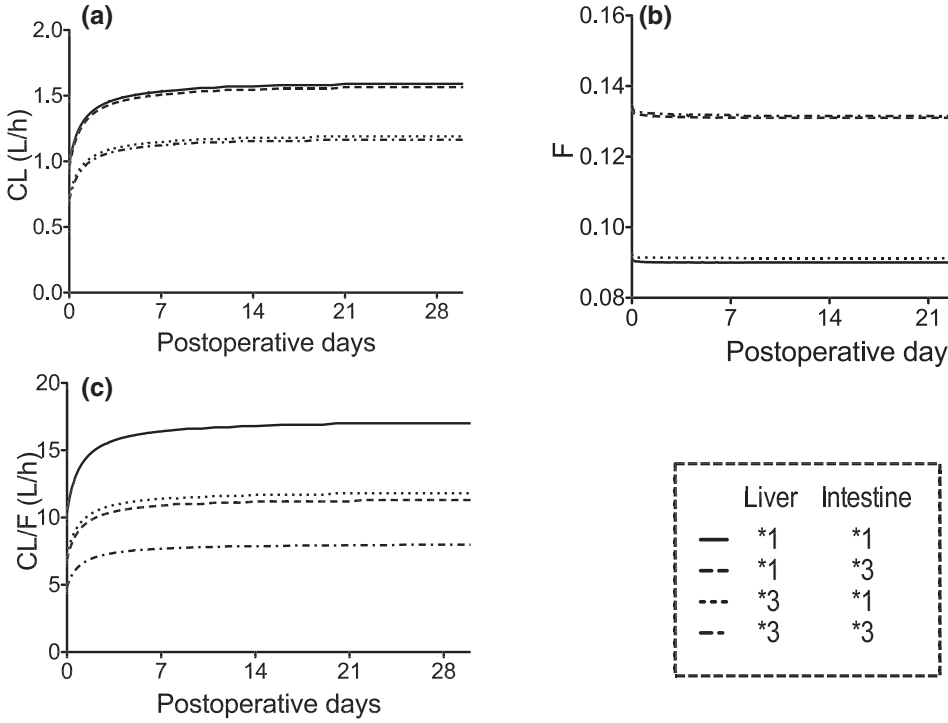

図 2　生理学的薬物動態モデルによる予測.
肝及び小腸 *CYP3A5* 遺伝子型が生体肝移植患者における，(a) タクロリムスのクリアランス (CL)，(b) バイオアベイラビリティ (F)，(c) 経口クリアランス (CL/F) に与える影響. (Itohara K, et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol in press 2019[10] より)

の場合には肝臓よりも小腸の *CYP3A5*1* アレルが，タクロリムスの経口クリアランスの有意な変動因子として抽出された (**図 1**)[6]．一方で，小児生体肝移植患者を対象に，同様の母集団薬物動態解析を行った結果では，小腸よりも肝臓の *CYP3A5*1* アレルがタクロリムス経口クリアランスの有意な変動因子として抽出されており[7]，臨床観察データを用いた多重回帰法である母集団薬物動態解析の限界と考えられた.

患者集団における血中濃度の推移を予測する手法として，患者の実測の PK データを用いた母集団解析法の Top-down approach に対して，生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いた Bottom-up approach がある[8]．PBPK モデルとは，生理学に基づき体内をいくつかの組織コンパートメントを用いて仮想的に構成し，薬物に依存しない生理学的パラメータと，薬物に依存するパラメータを用いて，血中及び各組織における薬物濃度推移の予測を可能とする方法論である[9]．我々は，生体肝移植患者におけるタクロリムスの PBPK モデルを新規に構築し，患者の実測血中濃度に合うようモデルの最適化を行う middle-out approach を用いて，肝臓の再生と肝臓及び小腸の *CYP3A5* 遺伝子多型がタクロリムス体内動態に与える影響の定量的評価を試みた[10]．その結果，移植肝の機能は生体肝移植後早期に回復し，タクロリムスの全身クリアランスへの寄与は移植後の限られた期間のみであることが示された (**図 2**)[10]．また，移植肝が *CYP3A5*1* 遺伝子型の患者では，*CYP3A5*3/*3* の場合と比べて全身クリアランス (CL) は 1.35 倍高いと推定された．さらに，小腸が *CYP3A5*1* 遺伝子型を有する患者では，*CYP3A5*3/*3* の場合と比べてバイオアベイラビリティ (F) は 0.7 倍となるものの，タクロリムスの場合には肝抽出率が低いため，移植肝 *CP3A5* 遺伝子多型は影響しないことが示された．従って，タクロリムスの見かけのクリアランス (CL/F) は肝および小腸の *CYP3A5* 遺伝子多型の影響を同程度受けることが PBPK モ

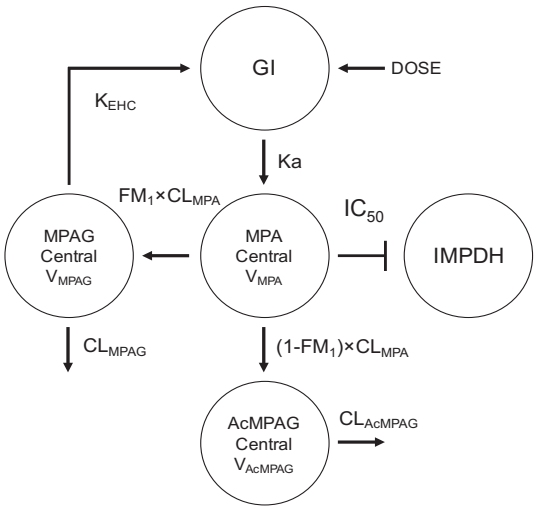

図 3　MPA の PK–PD モデル.
MPA；ミコフェノール酸. MPAG；ミコフェノール酸グルクロニド. AcMPAG；ミコフェノール酸アシルグルクロニド. IMPDH；イノシンモノホスフェイト脱水素酵素. GI；消化管. Ka；一次吸収速度定数. CL_{MPA}, CL_{MPAG}, CL_{AcMPAG}；MPA, MPAG, MPAG のクリアランス. V_{MPA}, V_{MPAG}, V_{AcMPAG}；MPA, MPAG, AcMPAG の分布容積. K_{EHC}；腸肝循環係数. FM_1；MPA から MPAG への変換率. IC_{50}；50%阻害濃度.（Yoshimura K, et al. Bone Marrow Transplant 2018[11] を一部改変）

デルを用いた結果，明らかとなった．さらに，得られた薬物動態パラメータを用いて，肝および小腸 *CYP3A5* 遺伝子多型別の初期投与量ノモグラムを作成した[10]．生体肝移植患者ではタクロリムス薬物動態の個体内変動も大きいため，TDM に基づく投与設計は必須であるが，作成した初期投与量ノモグラムを用いることで，個々の患者において血中濃度を目標域に早く到達させることができると考えられる．

2. ミコフェノール酸

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は臓器移植における拒絶反応の抑制に対して広く用いられる．造血幹細胞移植における移植片対宿主病（GVHD）抑制に対して現在適応はないものの，メトトレキサート使用時に認められる消化管障害や造血細胞の回復遅延を克服する目的で，MMF がタクロリムスやシクロスポリンと併用して用いられる．MMF の活性体であるミコフェノール酸（MPA）はイノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）を阻害して，T 及び B リンパ球の増殖を抑制する． 心移植や腎移植において，MPA の $AUC_{0\text{-}12}$ の目標値は 30–60μg·h/mL とされているが[2]，GVHD 抑制に対する目標域の情報は不足している．

そこで我々は，造血幹細胞移植患者における MPA の PK と薬力学（PD）の変動因子を探索するため，造血幹細胞移植患者 49 名から得られた MPA 及びその代謝物（MPAG と AcMPAG）並びに IMPDH 活性測定値を用いた MPA の母集団 PK/PD モデルを構築した[11]．MPA 及び代謝物のクリアランスと分布容積及び MPAG の腸肝循環係数，IMPDH に対する MPA の 50％阻害濃度（IC_{50}）を用いて構築した MPA の PK–PD モデルを示す（**図 3**）[11]．母集団解析の結果，血中 MPAG の 30.9％が腸肝循環を受け，MPA の IMPDH に対する IC_{50} は 3.59μg/mL と推定された．また，MPA の副作用である下痢は，内服開始後 1 及び 3 週目においてそれぞれ 29 症例と 25 症例で認められ，下痢発現時に腸肝循環率が低下することが示された．その他 PK の変動因子として，クレアチニンクリア

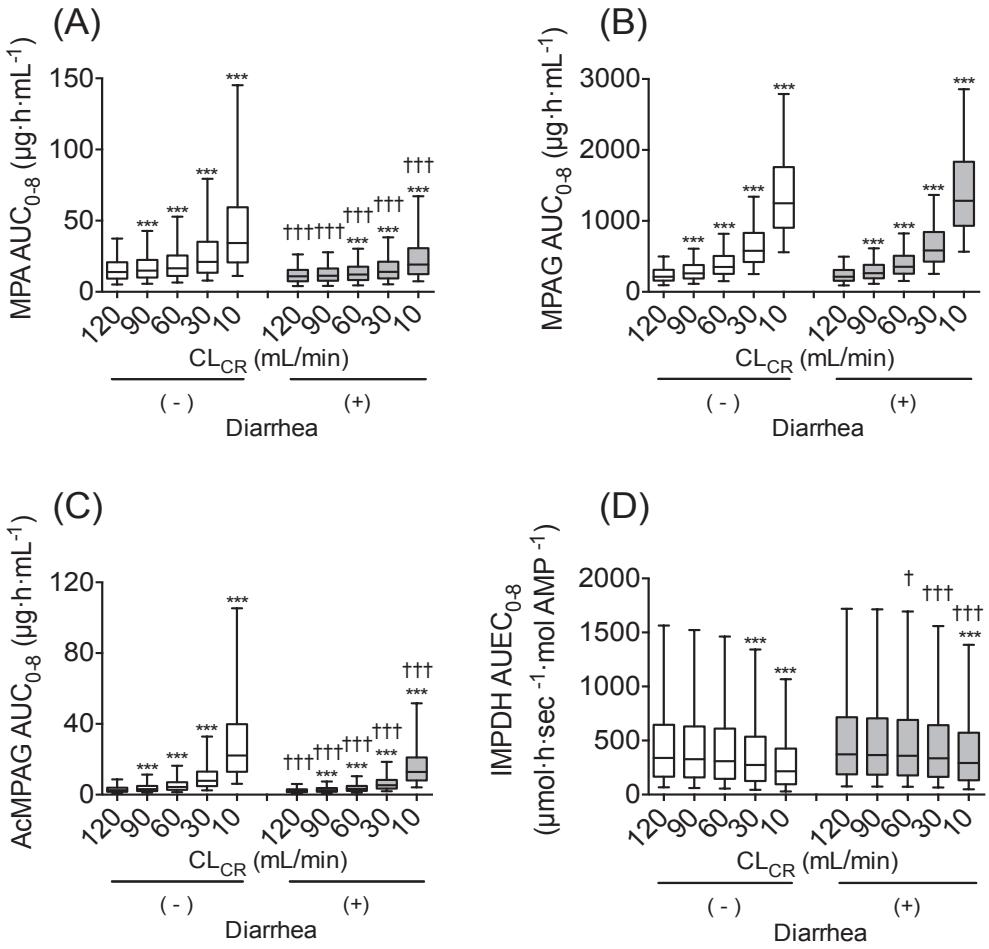

図 4　ミコフェノール酸（MPA）の PK-PD に対する腎機能および下痢の影響.
各ボックスプロットは 1,000 回のシミュレーションデータを示す．＊；p ＜ 0.05，＊＊＊；p ＜ 0.001：対下痢の有無別の CL_{CR} 120mL/min．†；p ＜ 0.05，†††；p ＜ 0.001：対下痢なしの同じ CL_{CR}.
（Yoshimura K, et al. Bone Marrow Transplant 2018[11] より）

ランス（CL_{CR}）に加えて血清アルブミン濃度が抽出され，PD の変動因子として C 反応性蛋白が抽出された.

母集団解析で得られた最終パラメータを用いて，CL_{CR} が 10 から 120mL/min の各条件下に加えて，下痢の有無を考慮した計 10 通りの血中濃度や IMPDH 活性のシミュレーションを行った（**図 4**）[11]．その結果，腎機能の低下に伴い，MPAG 及び AcMPAG の腎排泄が低下し，それらの AUC が上昇すること，そしてその結果，MPAG の腸肝循環が増加することにより，間接的に MPA の AUC も上昇し，IMPDH 活性が低下することが示された．また下痢を伴う場合，いずれの腎機能時でも MPAG の腸肝循環が低下することから，MPA の AUC が低下することが示された．また，血清アルブミン濃度の影響についてもシミュレーションしたところ，血清アルブミン濃度の低下は MPA の AUC を低下させるものの，IMPDH 活性に有意な変化を示さなかった．以上の結果から，MPA の TDM に基づく投与設計は，腎機能低下患者や下痢の患者において特に有効であることが示された[11].

3. エベロリムス

エベロリムスは，タクロリムスと似た化学構造を持ち，イムノフィリンである FK506-binding proteins（FKBPs）を共有し[2]，CYP3A による代謝

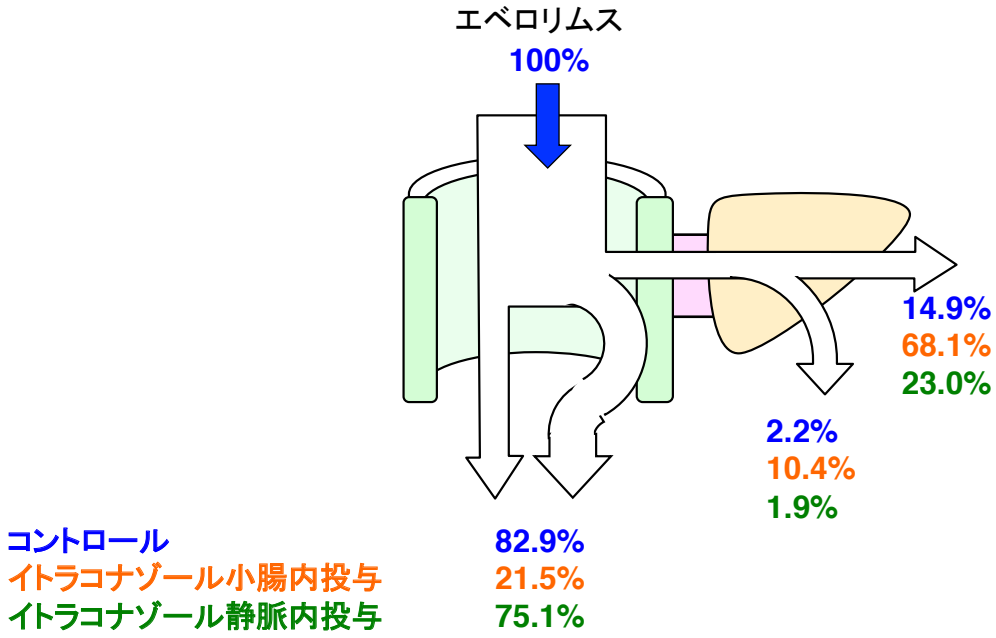

図5　エベロリムスの小腸および肝抽出におけるイトラコナゾール併用の影響（ラット）．
（Yokomasu A, et al. Biopharm Drug Disp 2009[12]より）

や Pgp による排出を受ける．経口投与後のエベロリムスは小腸及び肝臓において初回通過効果を受け，バイオアベイラビリティは 11–16％とされているが[2]，初回通過効果における小腸及び肝臓の寄与率は明らかではない．そこで，エベロリムス体内動態に関する知見を得るために，種差があることも考慮の上でラットを用いた PK 試験を行った[12]．

エベロリムス体内動態の線形性が仮定できる濃度範囲で，エベロリムスを小腸内あるいは静脈内に投与し経時的採血を行った．肝血流量として文献値を用いて算出したところ，エベロリムスのバイオアベイラビリティは 14.9％，肝抽出率は約 13％，見かけの小腸抽出率として約 80％が得られ，エベロリムスは小腸において大きな初回通過効果を受けることが示された（**図 5**）[12]．さらに，CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールを投与部位を変え併用した結果，エベロリムス血中濃度への相互作用の程度も異なった．すなわち，イトラコナゾールを小腸内投与した場合，エベロリムスの肝抽出率はほとんど影響を受けないものの，見かけの小腸抽出率は約 1/4 まで減少し，その結果，バイオアベイラビリティは 68.1％に上昇した．一方，イトラコナゾールを静脈内投与した場合には，エベロリムスの肝抽出率は約 60％まで減少するものの，エベロリムスの肝抽出率は元々 13％と小さいため，小腸内投与したエベロリムスのバイオアベイラビリティは 23.0％に増加したのみであった．以上，ラットの結果をヒトに外挿する際には注意を要するが，イトラコナゾールとの相互作用では小腸における初回通過効果の低下が大きく影響する可能性があるため，ヒトの場合でもエベロリムスとイトラコナゾール等の CYP3A 阻害薬を共に経口投与した場合に，エベロリムスの血中濃度が非併用時に比べて大きく上昇すると考えられる．

実際に，タクロリムスについては同様の検討が健常人で行われている[13]．すなわち，タクロリムスの肝アベイラビリティ（Fh）は 96％であるのに対し，見かけの小腸アベイラビリティ（$Fa^{*}Fg$）は 14％であり，タクロリムスの低いバイオアベイラビリティ（$F = Fa^{*}Fg^{*}Fh$）は小腸での初回通過効果に起因するとされている．従って，CYP3A と Pgp の強い阻害薬であるケトコナゾール（日本では未承認）を経口投与した場合に，クリアランスや分布容積は変化しないものの，小腸での初回

通過効果が阻害される結果，バイオアベイラビリティが 14％から 30％まで上昇することが報告されている[13]．従って，タクロリムスの場合にも，CYP3A 阻害薬の投与部位によって相互作用の程度が異なる可能性に注意が必要である．

おわりに

免疫抑制薬の個別化投与設計に向けて，我々がこれまでに取り組んできたファーマコメトリクス研究について紹介した．ファーマコメトリクスとは，薬物動態，病態進行，治療効果等を定量的に扱う学問領域とされており，臨床評価に応用するための手技として，Modeling & Simulation（M&S）が用いられる[14]．ファーマコメトリクスの目的は，医薬品開発や行政の意志決定に用いて，科学的かつ効率的に医薬品を市場に送り出すことと，市販後の臨床データを数理学的モデルによって解析し，医薬品の適正使用や個別化投与設計に活かすことにある．免疫抑制薬の領域においてもファーマコメトリクスの進展によって，より合理的で科学的な投与設計法が可能となることを期待する．

文　献

1）Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P−glycoprotein. Clin Pharmacokinet 40: 159−168, 2001
2）日本 TDM 学会・日本移植学会編．免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン［臓器移植編］，金原出版，東京，2018
3）増田智先．TDM に基づくエベロリムスの個別化投与．Oragan Biology 22: 105−110, 2015
4）Fukatsu S, Yano I, Igarashi T, Hashida T, Takayanagi K, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult recipients receiving living−donor liver transplantation. Eur J Clin Pharmacol 57: 479−484, 2001
5）Uesugi M, Kikuchi M, Shinke H, Omura T, Yonezawa A, Matsubara K, Fujimoto Y, Okamoto S, Kaido T, Uemoto S, Masuda S. Impact of cytochrome P450 3A5 polymorphism in graft livers on the frequency of acute cellular rejection in living−donor liver transplantation. Pharmacogenet Genomics 24: 356−366, 2014
6）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
7）Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Inui K. Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living−donor liver transplant recipients. Clin Pharmacol Ther 80: 331−345, 2006
8）Manolis E, Pons G. Proposals for model−based paediatric medicinal development within the current European Union regulatory framework. Br J Clin Pharmacol 68: 493–501, 2009
9）Zhao P, Zhang L, Grillo JA, Liu Q, Bullock JM, Moon YJ, Song P, Brar SS, Madabushi R, Wu TC, Booth BP, Rahman NA, Reynolds KS, Gil Berglund E, Lesko LJ, Huang SM. Applications of physiologically based pharmacokinetic（PBPK）modeling and simulation during regulatory review. Clin Pharmacol Ther 89: 259−67, 2011
10）Itohara K, Yano I, Tsuzuki T, Uesugi M, Nakagawa S, Yonezawa A, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K. A minimal PBPK model for tacrolimus in living−donor liver transplantation: Perspectives related to liver regeneration and CYP3A5 genotype. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol in press, 2019
11）Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, Kawanishi M, Isomoto Y, Yonezawa A, Kondo T, Takaori−Kondo A, Matsubara K. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid using the prospective data in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 53: 44−51, 2018
12）Yokomasu A, Yano I, Sato E, Masuda S, Katsura T, Inui K. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of everolimus administered by different routes in rats. Biopharm Drug Disp 30: 517−523, 2009
13）Floren LC, Bekersky I, Benet LZ, Mekki Q, Dressler D, Lee JW, Roberts JP, Hebert MF. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole. Clin Pharmacol Ther 62: 41−49, 1997
14）矢野育子，福田剛史，佐藤淳子，尾崎雅弘，長谷川真裕美，塩崎友美，今井康彦，中村秀文．小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について．臨床薬理 47: 89−104, 2016