

## 代謝拮抗型免疫抑制薬の体内動態情報に基づく個別化投与設計法の 基盤構築に関する臨床薬学研究

内藤 隆文

### Optimal Immunosuppressive Therapy Based on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimetabolites in Clinical Practice

Takafumi NAITO

Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine,  
1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan

(Received May 6, 2010)

An immunosuppressive antimetabolite, mycophenolate mofetil (MMF), has been widely used in combination with a calcineurin inhibitor for organ transplantation and autoimmune diseases. A fixed dosing of MMF often causes bone marrow toxicity or cytomegalovirus antigenemia under the optimal dosing of calcineurin inhibitors. Pharmacokinetic characteristics of MMF and its relation to the degree of immune suppression have not been fully clarified in clinical practice. This review summarizes our achievements on pharmacokinetic disposition of mycophenolic acid (MPA) and inosine 5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity in patients with kidney transplantation and with lupus nephritis. Contribution of enterohepatic recirculation to plasma disposition of MPA in lupus nephritis patients was similar to that in tacrolimus-treated kidney transplant recipients. MPA pharmacokinetics in lupus nephritis was characterized by high MPA clearance most likely due to better renal function. In addition, concomitant metal cation decreased MPA concentration in patients receiving tacrolimus but not cyclosporine. This interaction may depend on amount of biliary-excreted MPA glucuronide. Renal clearance of MPA was higher in cyclosporine- than tacrolimus-treated patients. Its ratio to creatinine clearance was much higher than unbound fraction of MPA in each calcineurin inhibitor treatment. These kinetic data revealed the presence of renal tubular secretion in the urinary excretion process. In multivariate analysis, the plasma disposition of MPA and its glucuronides affected IMPDH activity in erythrocytes. The IMPDH activity might be a useful marker reflecting a long-term exposure by MPA. Our findings in this review would contribute to optimal dosing of MMF in immunosuppressive regimen including a calcineurin inhibitor.

**Key words**—mycophenolate mofetil; antimetabolite; calcineurin inhibitor; therapeutic drug monitoring; pharmacokinetics; pharmacodynamics

#### 1. はじめに

臓器移植後や自己免疫疾患の免疫抑制療法において、サイトカインの産生抑制作用を有するカルシニューリン阻害薬やプリン生合成経路の1つである *de novo* 経路の阻害によるリンパ球の増殖を抑制する代謝拮抗薬が使用される。<sup>1-3)</sup> カルシニューリン阻害薬については、免疫抑制の強さを反映する薬物動態パラメータが明らかにされているため、ほとんどの疾患において、既に血中濃度モニタリングに基

づく投与設計が実施されている。<sup>4)</sup> 一方、代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチル (MMF) については、薬物投与設計に必要な薬物間相互作用に関する情報や免疫抑制の強さを評価するための薬力学的指標が明らかになっていない。このため、カルシニューリン阻害薬で最適な体内動態に基づく投与設計を行っても、代謝拮抗薬に起因する血液毒性やサイトメガロウイルス抗原血症などの治療に難渋する患者も少なくない。<sup>5)</sup>

本総説ではこれまで固定用量での画一的な薬物投与の行われている代謝拮抗薬の MMF について、薬物治療の個別化を目指して、適応疾患である腎移植やループス腎炎を対象として、以下に示す項目について、薬物動態学及び薬力学解析を実施した。(1)

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)

e-mail: naitou@hama-med.ac.jp

本総説は、平成 21 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

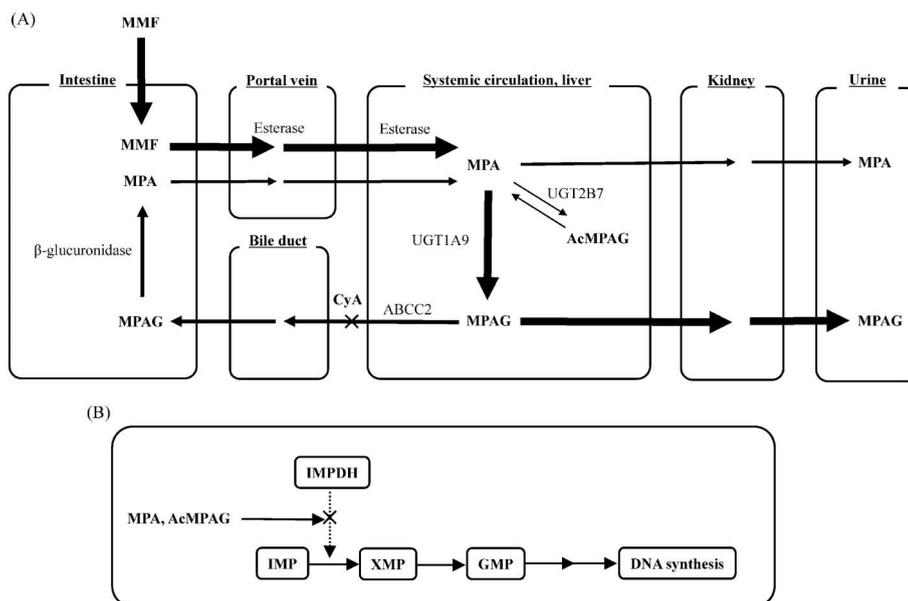


Fig. 1. Pharmacokinetic Disposition of Mycophenolate Mofetil (MMF) (A) and Its Pharmacological Mechanism (B)

MPA, mycophenolic acid; MPAG, MPA phenolic glucuronide; AcMPAG, MPA acyl glucuronide; CyA, cyclosporine; IMPDH, inosine 5'-monophosphate dehydrogenase; IMP, inosine 5'-monophosphate; XMP, 5'-xanthosine monophosphate; and GMP, 5'-guanosine monophosphate.

ループス腎炎及び腎移植患者におけるミコフェノール酸 (MPA) の体内動態とカルシニューリン阻害薬との薬物間相互作用, (2) 金属カチオン (MC) 含有製剤との薬物間相互作用, (3) MPA とその代謝物のフェノールグルクロン酸抱合体 (MPAG) の尿中排泄動態, (4) 標的酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) の活性変動について解析を行った. 本研究により得られた知見の概要を以下に示す.

## 2. ミコフェノール酸の体内動態とカルシニューリン阻害薬との薬物間相互作用<sup>6)</sup>

MMF は経口吸収後速やかに, エステル加水分解酵素により, 活性体の MPA へ変換される. MPA のほとんどは, 肝臓で UDP-グルクロン酸転移酵素により, 腸肝循環する不活性な MPAG へ代謝される (Fig. 1). 腎移植患者では, MMF, カルシニューリン阻害薬のタクロリムス又はシクロスポリンと副腎皮質ステロイド薬の併用療法が行われる.<sup>1)</sup> 一方, ループス腎炎患者では, 腎機能や副腎皮質ステロイド薬の服用量について, 腎移植患者とは背景が異なる.

ループス腎炎患者における MPA の 0 から 12 時間の血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{0-12}$ ) は, タクロリムス併用患者と比べて有意に低値を示し, シクロスポリン併用患者と同程度であった (Fig.

2).<sup>6)</sup> 一方, ループス腎炎患者における MPAG の  $AUC_{0-12}$  と  $AUC_{0-12}$  の MPAG/MPA 比は, シクロスポリン併用患者と比べて有意に低値を示し, タクロリムス併用患者と同程度であった. ループス腎炎患者における腸肝循環の指標となる MPA の 5 から 12 時間の血漿中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{5-12}$ )/ $AUC_{0-12}$  比は, シクロスポリン併用患者と比べて高値を示す傾向がみられ, タクロリムス併用患者と同程度であった. 患者背景を比較したところ, ループス腎炎患者の副腎皮質ステロイド薬の服用量は腎移植患者に比べて多く, クレアチニンクリアランスは, ループス腎炎患者において腎移植患者と比較して有意に高値であった. しかし, 副腎皮質ステロイド薬により上昇すると考えられる  $AUC_{0-12}$  の MPAG/MPA 比については, ループス腎炎とタクロリムス併用患者間で違いが認められなかった.<sup>7)</sup> これらのことからループス腎炎とタクロリムス併用



内藤隆文

1974 年 10 月生まれ. 1999 年 3 月に静岡県立大学大学院薬学研究所博士前期課程を修了後, 大分医科大学病院 (現大分大学病院) の薬剤部に薬剤師として勤務する. 2003 年 6 月に浜松医科大学病院の薬剤部に薬剤主任として異動, 2004 年 3 月に静岡県立大学にて博士 (薬学) を取得する. 専門領域は臨床薬理学及び臨床薬物動態学.

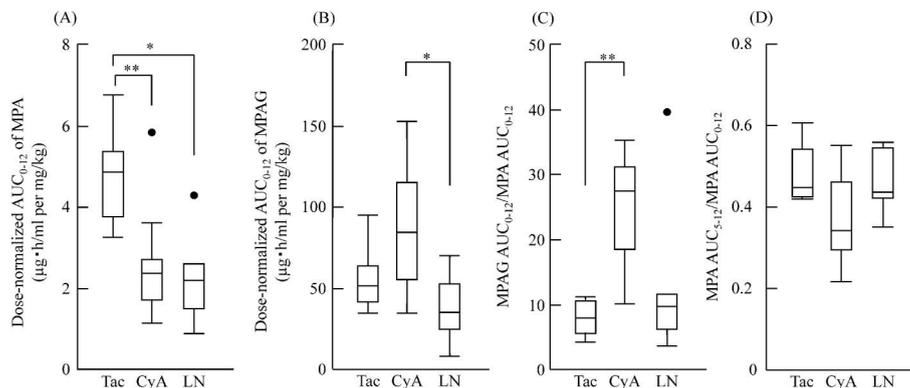


Fig. 2. Comparison of Plasma Disposition of Mycophenolic Acid (MPA) and Its Glucuronide (MPAG) between Patients with Kidney Transplantation and with Lupus Nephritis

(A) Dose-normalized  $AUC_{0-12}$  of MPA, (B) Dose-normalized  $AUC_{0-12}$  of MPAG, (C) Ratio of MPAG  $AUC_{0-12}$  to MPA  $AUC_{0-12}$ , and (D) Ratio of MPA  $AUC_{5-12}$  to MPA  $AUC_{0-12}$ . Tac ( $n=8$ ), CyA ( $n=16$ ), and LN ( $n=6$ ). Box plots represent the median, 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles. Tac, tacrolimus; CyA, cyclosporine; LN, lupus nephritis;  $AUC_{0-12}$ , AUC from 0 to 12 hours; and  $AUC_{5-12}$ , AUC from 0 to 12 hours. \*\* $p<0.01$  and \* $p<0.05$ , Kruskal-Wallis test and *post hoc* Bonferroni comparison.

患者との間に認められた MPA と MPAG の体内動態の違いは、主に腎機能の違いによることが示された。また、ループス腎炎とシクロスポリン併用患者との間に認められた MPA と MPAG の体内動態の違いは、腎機能の違いに加え、シクロスポリンによる ABCC2 を介した MPAG の胆汁中排泄の障害が大きく関与すると考えられた。

### 3. 金属カチオン含有製剤との薬物間相互作用<sup>8)</sup>

腎移植患者において、MPA と MPAG の体内動態には大きな個体間変動が存在する。<sup>9,10)</sup> その要因の 1 つとして、MMF と MPA はオキソベンゾフラン構造とフェノール性水酸基を有しており、MC とキレートを形成するため、制酸剤などの MC 含有製剤との併用により、バイオアベイラビリティの低下を生じる可能性が報告されている。<sup>11)</sup> 腎移植患者において、MMF と MC 含有製剤との併用患者は少なくなく、例えば、鉄欠乏性貧血や上皮小体摘出後の低カルシウム血症に対して、それぞれ経口鉄製剤やカルシウム製剤が併用される。<sup>12)</sup>

MMF 服用患者における MPA の血漿中濃度の服用後 12 時間値 ( $C_0$ ) の変動要因について、多変量解析からシクロスポリン又は MC 含有製剤の併用が抽出された。それらの要因について層別化解析したところ、MPA についてはタクロリムス群で MC の併用により、 $C_0$  が 56% 有意に低下した (Fig. 3).<sup>8)</sup> 一方、シクロスポリン群では MC 併用群と非併用群との間で、MPA の  $C_0$  に有意差は認められなかった。タクロリムス群及びシクロスポリン群と

もに、MC 併用群と非併用群との間で  $C_0$  の MPAG /MPA 比に有意差は認められないことにより、MC が MPA のグルクロン酸抱合能に影響を与える可能性は低いことが示された。MMF の長期服用後の患者では、血漿中に MPAG が MPA の約 20 倍高濃度に存在し、腸肝循環由来の MPA 量は体内の総 MPA 量の 37% にまで達することが報告されている。<sup>13)</sup> また、ラットを用いた実験からシクロスポリンは MPAG の胆汁中排泄に関与する ABCC2 を阻害し、MPAG の胆汁中排泄量を低下させることが報告されている。<sup>14)</sup> これらのことから腎移植後維持期の患者では MPA と MPAG の体内動態に及ぼす MC の影響は、服用時の MMF とのキレート形成よりも、胆汁中排泄された MPAG 由来の MPA とのキレート形成に依存する可能性が示された。シクロスポリン併用患者においては、MC が MPA の体内動態に及ぼす影響について、その臨床的な重要性は低いと考えられる。一方、タクロリムス併用患者においては、MC が MPA のクリアランスを増大させるため、MMF と MC との併用は避けるべきであると考えられる。

### 4. ミコフェノール酸とそのグルクロン酸抱合体の尿中排泄動態<sup>15)</sup>

MMF の約 95% が MPAG となって尿中排泄される。<sup>16)</sup> また、ヒト有機アニオントランスポーター hOAT1 や hOAT3 の発現細胞を用いた実験から、MPA と MPAG はそれらの薬物輸送担体により認識されることが報告されている。<sup>17-19)</sup> 腎移植患者に

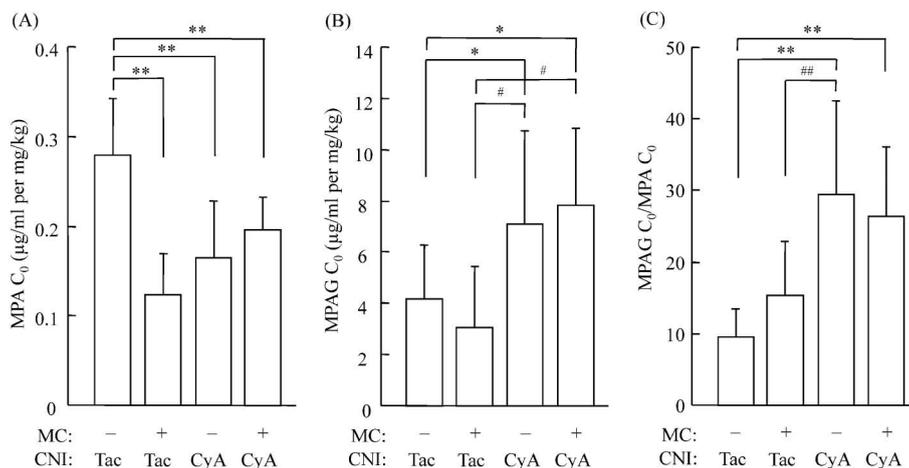


Fig. 3. Influence of Concomitant Metal Cations (MCs) on Plasma Disposition of Mycophenolic Acid (MPA) and Its Glucuronide (MPAG) in Stable Kidney Transplant Recipients in Stratified Analysis Based on a Calcineurin Inhibitor (CNI) Treatment

(A) MPA C<sub>0</sub>, (B) MPAG C<sub>0</sub>, and (C) Ratio of MPAG C<sub>0</sub> to MPA C<sub>0</sub>. Tac-treated MC- group (n=18), Tac-treated MC+ group (n=7), CyA-treated MC- group (n=26), and CyA-treated MC+ group (n=8). All values were presented as mean + S.D. C<sub>0</sub>, plasma trough concentration; Tac, tacrolimus; CyA, cyclosporine; MC-, MC non-treated; and MC+, MC co-treated. \**p*<0.05; and \*\**p*<0.01, one-way analysis of variance and *post hoc* Bonferroni comparison.

における MPA と MPAG の消失過程の個体間差を評価することは、薬物の血中濃度を予測する上で有用である。しかし、ヒトにおける MPA と MPAG の尿中排泄に関与する薬物輸送担体は明らかになっていない。さらに併用するシクロスポリンは MPAG の胆汁中排泄を阻害することで MPA の体内動態に影響を与える<sup>9,10)</sup>ものの、それらの尿中排泄に及ぼす影響について検討した報告はない。

MPA の AUC<sub>0-12</sub> は、タクロリムス併用患者と比べて、シクロスポリン併用患者で有意に低値を示し、腸肝循環の指標となる MPA の AUC<sub>5-12</sub>/AUC<sub>0-12</sub> 比も、タクロリムス併用患者と比べて、シクロスポリン併用患者で有意に低値を示した。一方、MPAG の AUC<sub>0-12</sub> は、タクロリムス併用患者と比べて、シクロスポリン併用患者で高値を示す傾向が認められた。MPA と MPAG の遊離形分率には、両群間で有意な差は認められなかった。MPA の 1 日尿中排泄量については、両群間で有意な差は認められなかったものの、MPA の腎クリアランスは、タクロリムス併用患者と比べて、シクロスポリン併用患者で有意に高値を示した。また、MPA の腎クリアランス/クレアチンクリアランス比は、両群とも、MPA の遊離形分率よりも高値を示した (Fig. 4).<sup>15)</sup> 一方、MPAG の 1 日尿中排泄量と腎クリアランスには、両群間で有意な差は認められなかった。また、MPAG の腎クリアランス/クレアチン

ンクリアランス比は、両群とも MPAG の遊離形分率とほぼ同等であった。これらのことから、MPA の尿中排泄において、尿細管分泌の存在が推測され、特にタクロリムス併用患者においては、臨床で用いられる投与量で飽和している可能性が示された。

##### 5. 薬力学的指標としてのイノシンーリン酸脱水素酵素活性<sup>20)</sup>

MPA はプリン生合成経路の 1 つである *de novo* 経路において、IMPDH を非競合的、可逆的かつ特異的に阻害することで、核酸合成を抑制する。<sup>21)</sup> IMPDH 活性の評価は MPA の血中濃度モニタリングよりも直接的な薬効評価法として有用であると考えられるが、これまでのところ腎移植患者における IMPDH 活性の変動要因は明らかになっていない。

早期腎移植患者における血漿中 MPA 及びその代謝物と赤血球中 IMPDH 活性のヒステリシス解析により、MMF 服用から 12 時間の IMPDH 活性は、血漿中 MPAG やアシルグルクロン酸抱合体 (AcMPAG) 濃度ではなく、主に血漿中 MPA 濃度の変動と一致して抑制されることが示された (Fig. 5).<sup>20,22)</sup> 一方、MMF の曝露期間に伴い IMPDH 活性のベースラインは上昇した。そこで維持期腎移植患者における MMF 服用 12 時間後の IMPDH 活性を MMF 服用患者と非服用患者間で比較し、IMPDH 活性の影響因子について評価した。MMF 服用患者における IMPDH 活性は、MMF 非服用患

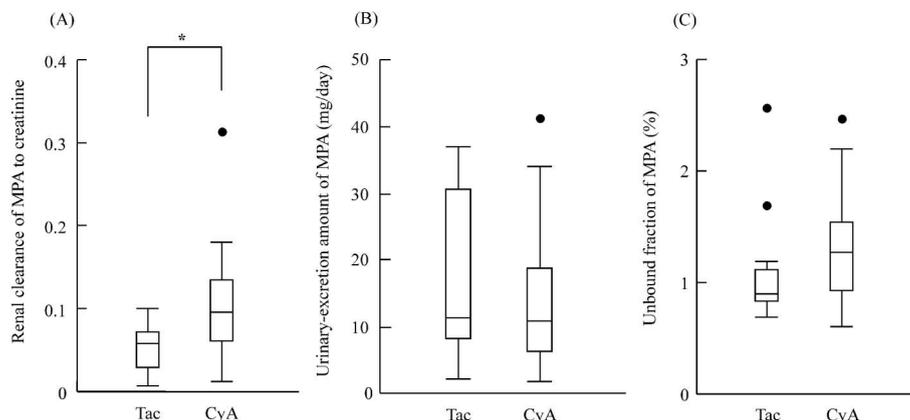


Fig. 4. Influence of a Calcineurin Inhibitor Treatment on Urinary Excretion and Unbound Fraction of Mycophenolic Acid (MPA) in Kidney Transplant Recipients

(A) Renal clearance ratio of MPA to creatinine, (B) Urinary-excretion amount of MPA, and (C) Unbound fraction of MPA. CyA ( $n=18$ ) and Tac ( $n=12$ ). Box plots represent the median, 25th, and 75th percentiles. The whiskers indicate the range and extend within 1.5 times the length of the inner quartiles. Tac, tacrolimus; and CyA, cyclosporine. \* $p<0.05$ , Mann-Whitney  $U$  test.

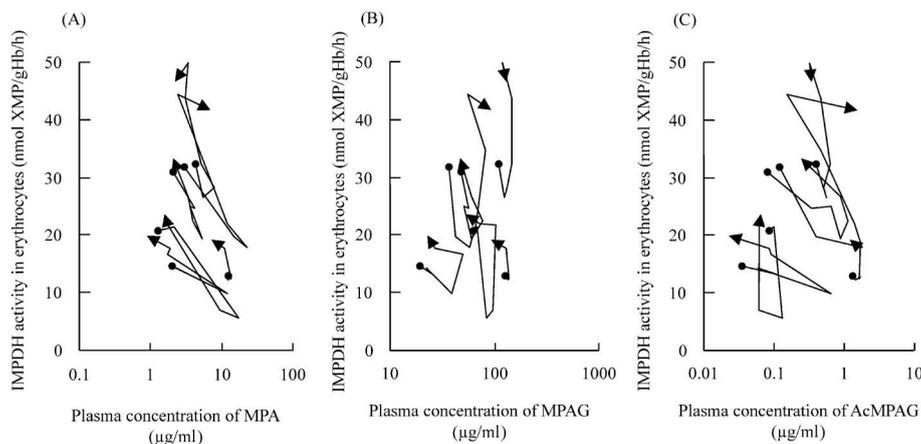


Fig. 5. Relationships between Plasma Concentrations of Mycophenolic Acid (MPA) (A), Its Phenolic Glucuronide (MPAG) (B) and Acyl Glucuronide (AcMPAG) (C) and Inosine 5'-monophosphate Dehydrogenase (IMPDH) Activity in Erythrocytes in Kidney Transplant Recipients

IMPDH activity in erythrocytes ( $n=6$ ) from predose (dots) to 12 hours (arrows) after mycophenolate mofetil administration 30 days after transplantation is shown. Blood samples in 6 patients were drawn at predose (dots), 30 minutes, and 1, 2, 5, 8, and 12 (arrows) hours after morning drug administration 30 days after transplantation.

者と比べて、約2倍高値を示した。IMPDH活性の影響因子については、アザチオプリン、ミゾリピン、シクロスポリン、タクロリムス、副腎皮質ステロイド薬の投与量又は血中濃度は含まれず、<sup>23)</sup> 血漿中MPA、MPAG及びAcMPAG濃度を含む7つの因子が多変量解析により抽出された。<sup>20)</sup> 赤血球中IMPDH活性はMPAによる短期的な免疫抑制効果とMPAの長期的な曝露量を反映する有用な指標になる可能性が示された。

## 6. おわりに

本研究により得られた知見について総括する。ループス腎炎と腎移植患者との間で認められた

MPAとMPAGの体内動態の違いは、主に腎機能と併用されるカルシニューリン阻害薬の種類が大きく関与することが示された。また、MC含有製剤とMMFとの薬物間相互作用については、シクロスポリン併用時に消失することを示し、その機構をMPAGの胆汁中排泄量に依存する腸管内での相互作用であることを見出した。さらに、腎移植患者において、MMFと併用されるシクロスポリンが、MPAの腸肝循環に加えて、尿中排泄にも影響を及ぼすことを明らかにした。MPAの腎クリアランス/クレアチニンクリアランス比と遊離形分率の値の乖離から、尿細管分泌の存在が推測された。MMF

の標的酵素である IMPDH 活性の評価法を確立し、赤血球中 IMPDH 活性は MPA による短期的な免疫抑制効果と MPA の長期曝露量を反映する薬力学的指標であることを示した。

本研究成果は代謝拮抗薬の MMF の薬物治療の個別化に貢献するものであり、血中濃度モニタリングの確立されているカルシニューリン阻害薬の体内動態情報とともに、免疫抑制薬の薬物治療管理に直結するエビデンスを提供する。さらに医療現場から創出されたこれらの医薬品情報は、免疫抑制薬の適正使用に貢献するものと期待する。

**謝辞** 本研究は浜松医科大学医学部附属病院薬剤部で行われたものであり、終始ご指導とご支援を賜りました川上純一教授・薬剤部長に深甚なる謝意を申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、有益なご助言とご協力を頂きました静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学講座の賀川義之教授並びに見野靖晃博士に感謝の意を表します。さらに共同研究者である浜松医科大学医学部の泌尿器科、免疫リウマチ内科及び腎臓内科の諸先生方に深謝致します。

## REFERENCES

- Halloran P. F., *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2715–2729 (2004).
- Contreras G., Pardo V., Leclercq B., Lenz O., Tozman E., O’Nan P., Roth D., *N. Engl. J. Med.*, **350**, 971–980 (2004).
- Ginzler E. M., Dooley M. A., Aranow C., Kim M. Y., Buyon J., Merrill J. T., Petri M., Gilkeson G. S., Wallace D. J., Weisman M. H., Appel G. B., *N. Engl. J. Med.*, **353**, 2219–2228 (2005).
- Kuypers D. R., *Transpl. Int.*, **18**, 140–150 (2005).
- Danesi R., Del Tacca M., *Transplant. Proc.*, **36**, 703–704 (2004).
- Mino Y., Naito T., Matsushita T., Otsuka A., Ushiyama T., Ozono S., Hishida A., Kagawa Y., Kawakami J., *Ther. Drug Monit.*, **30**, 656–661 (2008).
- Cattaneo D., Perico N., Gaspari F., Gotti E., Remuzzi G., *Kidney Int.*, **62**, 1060–1067 (2002).
- Naito T., Mino Y., Otsuka A., Ushiyama T., Ozono S., Kagawa Y., Kawakami J., *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 1292–1296 (2008).
- Naito T., Shinno K., Maeda T., Kagawa Y., Hashimoto H., Otsuka A., Takayama T., Ushiyama T., Suzuki K., Ozono S., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 275–280 (2006).
- Mino Y., Naito T., Otsuka A., Ushiyama T., Ozono S., Kagawa Y., Kawakami J., *Clin. Biochem.*, **42**, 595–601 (2009).
- Bullingham R., Shah J., Goldblum R., Schiff M., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **41**, 513–516 (1996).
- Lorenz M., Kletzmayer J., Perschl A., Furrer A., Horl W. H., Sunder-Plassmann G., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 794–797 (2002).
- Bullingham R., Monroe S., Nicholls A., Hale M., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 315–324 (1996).
- Kobayashi M., Saitoh H., Kobayashi M., Tadano K., Takahashi Y., Hirano T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 1029–1035 (2004).
- Naito T., Mino Y., Otsuka A., Ushiyama T., Ito T., Ozono S., Kagawa Y., Kawakami J., *J. Clin. Pharmacol.*, **49**, 710–718 (2009).
- Bullingham R. E., Nicholls A. J., Kamm B. R., *Clin. Pharmacokinet.*, **34**, 429–455 (1998).
- Wolff N. A., Burckhardt B. C., Burckhardt G., Oellerich M., Armstrong V. W., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **22**, 2497–2503 (2007).
- Takekuma Y., Kakiuchi H., Yamazaki K., Miyauchi S., Kikukawa T., Kamo N., Ganapathy V., Sugawara M., *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **10**, 71–85 (2007).
- Uwai Y., Motohashi H., Tsuji Y., Ueo H., Katsura T., Inui K., *Biochem. Pharmacol.*, **74**, 161–168 (2007).
- Mino Y., Naito T., Otsuka A., Ozono S., Kagawa Y., Kawakami J., *Clin. Chim. Acta*, **409**, 56–61 (2009).
- Allison A. C., Eugui E. M., *Clin. Transplant.*, **10**, 77–84 (1996).
- Mino Y., Naito T., Matsushita T., Kagawa Y., Kawakami J., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **46**, 603–608 (2008).
- Naito T., Tokashiki S., Mino Y., Otsuka A., Ozono S., Kagawa Y., Kawakami J., *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **106**, 310–316 (2010).