

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(エイズ対策政策研究事業)
分担研究報告書

抗 HIV 薬に関わる代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型に関する研究

研究分担者 矢倉 裕輝 国立病院機構大阪医療センター薬剤部 研究教育主任

研究要旨

現在頻用されている抗 HIV 薬はすべてが経口剤であるため、薬物動態に吸収、分布、代謝および排泄が関与する。抗 HIV 薬はこれらのプロセスで薬物トランスポーターや代謝酵素を介した上で体外へ排泄される。主に関与する薬物トランスポーターや代謝酵素には遺伝子多型の存在が報告されており、遺伝子多型の保有によりそれぞれの活性、産生能の相違が生じることで薬物動態に影響する。現在頻用されているラルテグラビル (RAL)、ドルテグラビル (DTG) 及びビクテグラビル (BIC) は UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT)1A1 やチトクロム P450 (CYP)3A をそれぞれ介して代謝される。また薬物トランスポーターは生体内物質の動態にも関与しており、DTG、BIC は腎尿細管トランスポーターである有機カチオントランスポーター (OCT)2 および MATE1 阻害作用により、血中から尿細管へのクレアチニンの取り込みを阻害することで、みかけ上とされる血清クレアチニンの上昇が示されている。また、腎トランスポーターである ABCG2 についても RAL、DTG および BIC の基質であることが示されており、ABCG2 の遺伝子型間の尿酸値の相違について報告がなされている。

上述のように薬剤投与による生体への影響に関する遺伝的要因は複数から成り立っている。本研究では、複合的な遺伝的要因から抗 HIV 薬の副作用および薬物動態に及ぼす影響について明らかにするために、現在頻用されている抗 HIV 薬が投与されている HIV 感染者の抗 HIV 薬に関連する代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型の保有状況が明らかにすることを目的とした研究を実施することができた。

A. 研究目的

現在頻用されている抗 HIV 薬はすべてが経口剤であるため、薬物動態に吸収、分布、代謝および排泄が関与する。抗 HIV 薬はこれらのプロセスで薬物トランスポーターや代謝酵素を介した上で体外へ排泄される。主に関与する薬物トランスポーターや代謝酵素には遺伝子多型の存在が報告されており、遺伝子多型の保有によりそれぞれの活性、産生能の相違が生じることで薬物動態に影響する。ガイドラインで初回治療に推奨され、頻用されているインテグラーゼ阻害薬である、ラルテグラビル (RAL)、ドルテグラビル (DTG) 及びビクテグラビル

(BIC) も様々な薬物トランスポーターや代謝酵素が関与していることから、これらの遺伝子多型と抗 HIV 薬の薬物動態および副作用との関連を明らかにし、副作用の回避、投与量の減量、用法の変更などの最適な薬物治療の提供に繋げることを目標とする。

B. 研究方法

RAL,DTG,BIC を内服中の同意取得時に年齢が 20 歳以上の日本人 HIV-1 感染者を対象とし、説明文書を用いて説明を行い、同意を取得する。研究対象者背景調査は診療録から該当項目の調査を行い、研究対象者基本データシートに記入する。

遺伝子多型検査は口腔内スワブ検体を研究対象者全員から採取する。口腔スワブ検体は専用の濾紙に浸透させた後に、乾燥後の濾紙の一部を切り抜いたものを PCR の鋳型として増幅し、シーケンス法で遺伝子多型を判定する。解析対象は ABCG2、CYP3A5、MATE-1、OCT2、UGT1A1 (*6 および*28) とし、各薬剤に関連する表 1 に示すものとした。

(倫理面への配慮)

研究計画書および世界医師会ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、個人情報保護に関する法律、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、国立病院機構大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託審査委員会の実施承認(承認番号;19017)を得て実施した。

C. 研究結果

同意を取得した 173 名から検体を採取し、代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型の解析を行った。それぞれの遺伝子変異の保有頻度は ABCG2 については 34%、CYP3A5 は 74%、MATE-1 は 44%、OCT2 は 10%、UGT1A1*6 は 12%、UGT1A1*28 は 9%であった。

また、遺伝子変異の保有状況については、ABCG2 は野生型 47%、ヘテロ変異 38%、ホモ変異 15%、CYP3A5 は野生型 4%、ヘテロ変異 43%、ホモ変異 53%、MATE-1 は野生型 29%、ヘテロ変異 54%、ホモ変異 17%、OCT2 は野生型 80%、ヘテロ変異 19%、ホモ変異 1%、UGT1A1*6 は野生型 79%、ヘテロ変異 19%、ホモ変異 2%、UGT1A1*28 は野生型 82%、ヘテロ変異 18%、ホモ変異 0%であった(表 2)。

D. 考察

無作為に患者から同意を取得し、検体の採取を行ったが、アジア人の遺伝子変異保有率の既報告と比較して、ABCG2、MATE-1 及び OCT2 は近似していたものの、それ以外については乖離しているものもあったことから、引き続き、検体の集積を継続していく必要があると考えられた。

また、殆どの代謝酵素と薬物トランスポーターにおいて、野生型、ヘテロ変異およびホモ変異保有症例が検出されたことから今後、これらの保有と関連する抗 HIV 薬の血中濃度および臨床検査値との関連を明らかにしていくことで、副作用の回避、投与量の減量、用法の変更などの最適な薬物治療の提供に繋がるものと考えられた。

E. 結論

本研究を通じて、現在頻用されている抗 HIV 薬が投与されている HIV 感染者の抗 HIV 薬に関連する代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型の保有状況が明らかにすることを目的とした研究を実施することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

中内崇夫、矢倉裕輝、榎田宏幸、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨: 抗 HIV 療法施行中患者のポリファーマシーに関する調査、日本エイズ学会誌: in press

矢倉裕輝、増田純一、平野淳、大石裕樹、田澤佑基、石井聡一郎、阿部憲介、成田綾香、國本雄介、外山聡、田中和行、西勇治、安井

淳子、井上正朝、田川尚行、中内崇夫、長島浩二、松岡梨恵、合原嘉寿、藤井健司、神尾咲留未、安田明子、又村了輔、鈴木啓記、菅原隆文、井上千鶴、佐藤雄大、櫛田宏幸、吉野宗宏、山内一恭、横幕能行: エイズ診療ブロック拠点病院における抗 HIV 薬の処方動向調査、日本エイズ学会誌(23): 150-155、2021

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨: HIV-1、HBV 共感染血液透析症例におけるテノホビル血中濃度推移を測定した 1 症例、感染症誌(95): 319-323、2021

2. 学会発表

中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、山下大輔、井上敦介、上平朝子、吉野宗弘、白阪琢磨: 大阪医療センターにおけるアバカビル/ラミブジン配合剤の後発品の使用状況に関する調査。第 75 回国立病院総合医学会、Web、2021 年 10 月

矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨: 日本人 HIV-1 感染者におけるドラビリンの血漿中濃度に関する検討 第 1 報。第 35 回日本エイズ学会学集会、東京、2021 年 11 月

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨: HIV-1 感染血液透析症例におけるドラビリン血中濃度についての検討。第 35 回日本エイズ学会学集会、東京、2021 年 11 月

中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、廣田和之上

地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨: 当院におけるドラビリン錠の使用状況に関する調査。第 35 回日本エイズ学会学集会、東京、2021 年 11 月

石井聡一郎、阿部憲介、榎田崇志、大道淳二、近藤旭、藤井健司、田中まりの、大東敏和、藤井輝久、畝井浩子、矢倉裕輝、松尾裕彰: 学校薬剤師と連携した青少年に対する性感染症予防啓発活動を目指すための現状調査。第 35 回日本エイズ学会学集会、東京、2021 年 11 月

長谷部茂、中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、井上敦介、山下大輔、吉野宗宏: 大阪医療センターにおける抗 HIV 薬の年代間の処方比較。第 43 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、Web、2022 年 1 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし