

## ABCB1 遺伝子の 3435 C > T 多型が fluvoxamine 血中濃度に与える影響

### Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients

福井 直樹<sup>1</sup>、鈴木 雄太郎<sup>1</sup>、澤村 一司<sup>1</sup>、須貝 拓朗<sup>1</sup>、渡邊 純蔵<sup>1</sup>、井上 義政<sup>2</sup>、染矢 俊幸<sup>1</sup>

1.新潟大学大学院 医歯学総合研究科 精神医学分野

2.MP テクノファーマ

Ther Drug Monit 2007 ;1-5

#### 【はじめに】

これまでの研究により、fluvoxamine 代謝に cytochrome-P450 (CYP)2D6 および CYP1A2 が関与することが示唆されているが、他の代謝経路の関与も示唆されており不明な点が多い。今回我々は、fluvoxamine の薬物動態に影響を与える候補因子として、腸管や blood-brain barrier などに存在する薬物トランスポーターである ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1, MDR1 or P-glycoprotein)に着目した。そして、複数の薬物の血中濃度との関連が示唆されている ABCB1 遺伝子の 3435 C > T 多型と fluvoxamine 血中濃度との関係について調べた。

#### 【方法】

新潟大学医歯学総合病院精神科の外来通院中で fluvoxamine 50、100、150、200 mg/day のうち 1 種類以上の用量で治療を受けた 62 名(平均年齢:36.2 ± 11.9 歳、男性/女性:37 名/25 名)を対象とした。同一用量の fluvoxamine を 2 週間以上内服した時点で、最終服薬から 12 時間後に採血を行った。血中濃度測定は HPLC 法を用いた。ABCB1 遺伝子の 3435 C > T 遺伝子型を PCR 法で同定した。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

### 【結果】

50 mg/day (n = 49)、100 mg/day (n = 42)、150 mg/day (n = 40)の各内服群において、3435 C > T 遺伝子型は各用量で補正した fluvoxamine 血中濃度に有意な影響を与えなかった。200 mg/day (n = 30)内服群では、3435 C > T 遺伝子型間で fluvoxamine 血中濃度に有意な違いを認め(p = 0.019, Kruskal-Wallis test)、事後検定では TT 遺伝子型群は CC 遺伝子型群に比べて有意に fluvoxamine 血中濃度が高いという結果であった(中央値 0.861 vs. 0.434 (ng/ml)/(mg/day), p = 0.026)。

### 【考察および結論】

Fluvoxamine 用量増加に伴い血中濃度は非線形性の増加を示すことが分かっているが、これには CYP2D6 および CYP1A2 活性の飽和現象が関与している可能性が考えられている。本研究では、ABCB1 遺伝子の 3435 C > T 多型が fluvoxamine 高用量でその血中濃度に対して強い影響を与えることが示唆されたことから、fluvoxamine 高用量では、飽和傾向を示す CYP2D6 および CYP1A2 に代わり ABCB1 が fluvoxamine 薬物動態に大きな影響を与える可能性が考えられた。しかし、fluvoxamine が ABCB1 の基質であることを示した研究はこれまでなく今後の検討が必要である。