

Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西尾, 信一郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/265

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 445号	学位授与年月日	平成17年 3月15日
氏 名	西 尾 信一郎		
論文題目	Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension (高脂血症及び高血圧症合併患者におけるアムロジピンとシンバスタチンの薬物相互作用)		

博士(医学) 西 尾 信一郎

論文題目

Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension
(高脂血症及び高血圧症合併患者におけるアムロジピンとシンバスタチンの薬物相互作用)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

HMG-CoA還元酵素阻害薬のシンバスタチンは、高脂血症治療薬として広く用いられている。シンバスタチンはチトクロームP450(CYP)3A4により代謝を受けることから、CYP3A4阻害薬との併用によりシンバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。実際、強力なCYP3A4阻害薬であるイトラコナゾールとの併用により、シンバスタチンの血漿中濃度が約4倍上昇すると報告されている。

アムロジピンはジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬であり、主に高血圧症の治療に用いられている。本薬物はシンバスタチンと同様にCYP3A4により代謝される。さらにCYP発現細胞を用いたin vitroの検討において、アムロジピンはCYP3A4の阻害作用を有することが示されている。

高脂血症及び高血圧症はともに心血管系疾患の危険因子であり、両者の合併頻度は高いことから、臨床の場でアムロジピンとシンバスタチンが併用される機会が多い。しかしながら、現在までにヒトにおいて両者の薬物相互作用を検討した報告は認められない。本研究では、アムロジピンとシンバスタチン併用における薬物動態学的及び薬力学的相互作用を明らかにすることを目的とした。

〔患者ならびに方法〕

高血圧症と高脂血症を合併し、シンバスタチンを3ヶ月以上投与中の患者8名を対象とした。4週間のシンバスタチン(5mg/日)単独投与後、シンバスタチン(5mg/日)とアムロジピン(5mg/日)の併用投与を4週間行い、各期間の最終日において血清脂質濃度及びシンバスタチンの薬物動態を評価した。採血は薬物投与前及び投与後2、3、4、6時間に行った。また対象患者は薬物投与2時間後に朝食を、4時間後に昼食を摂取した。薬物投与直前の血清サンプルより、血清総コレステロール、HDL-コレステロール及び中性脂肪濃度を測定した。LDL-コレステロール濃度はFriedewald式により算出した。

シンバスタチンの血漿中濃度は、患者より得た血漿とラット肝臓由来のHMG-CoA還元酵素及び $[^{14}\text{C}]$ -HMG-CoAとインキュベートすることにより、HMG-CoA還元酵素阻害物質の血漿中濃度として測定した。シンバスタチンの血漿中濃度推移より、最高血漿中濃度(C_{max})、薬物血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)及び半減期($t_{1/2}$)を算出した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認のもとに施行した。

〔結果〕

アムロジピン併用により、シンバスタチンの C_{max} は $9.6 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ から $13.7 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$ と1.4倍有意($p < 0.05$)に上昇し、AUCは $34.3 \pm 16.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ から $43.9 \pm 16.6 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ へ1.3倍有意($p < 0.05$)に上昇した。一方、 $t_{1/2}$ はアムロジピン併用による有意な変化を認めなかった。また、血清総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール及び中性脂肪濃度では、アムロジピン併用前後において有意な変化は見られなかった。

〔考察〕

本研究において、アムロジピンはシンバスタチンの血漿中濃度をC_{max}で1.4倍、AUCで1.3倍有意に上昇させた。これは、アムロジピンがCYP3A4を介したシンバスタチンの代謝を阻害したことによると考えられる。

以前我々は、CYP3A4阻害作用を有するカルシウム拮抗薬のジルチアゼムとシンバスタチン併用での検討を行い、ジルチアゼム併用ではシンバスタチンのAUCが約2倍上昇し、シンバスタチンの脂質低下作用も増強することを認めている。本研究では、アムロジピン併用におけるシンバスタチンの血漿中濃度上昇は、ジルチアゼム併用に比べ軽度であり、有意な薬力学的相互作用も認められなかった。これらの結果は、アムロジピンのCYP3A4阻害作用がジルチアゼムに比べ弱いという*in vitro*の知見と一致するものと考えられた。

〔結論〕

本研究で、アムロジピン及びシンバスタチンの長期併用において、アムロジピンはシンバスタチンの血漿中濃度を有意に上昇させることを明らかにした。しかし、アムロジピン併用は、薬力学的相互作用を惹起せず、またジルチアゼム併用に比べ薬物動態上の影響も少なかった。アムロジピンとシンバスタチンの併用は、ジルチアゼム併用に比し、より安全な併用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

HMG-CoA還元酵素阻害薬のシンバスタチンは、高脂血症治療薬として広く用いられている。シンバスタチンはチトクロームP450(CYP)3A4により代謝を受けることから、CYP3A阻害薬との併用によりシンバスタチンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。一方、アムロジピンはジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬であり、主に高血圧症の治療に用いられている。本薬物はシンバスタチンと同様にCYP3A4により代謝される。さらにCYP発現細胞を用いた*in vitro*の検討において、アムロジピンはCYP3A4の阻害作用を有することが示されている。臨床ではアムロジピンとシンバスタチンが併用される機会が多い。しかしながら、現在までにヒトにおいて両者の薬物相互作用を検討した報告は認められない。そこで、申請者はアムロジピンとシンバスタチン併用における薬物動態学的相互作用を検討した。

高血圧症と高脂血症を合併し、シンバスタチンを3ヶ月以上内服中の患者8名を対象とした。4週間のシンバスタチン(5mg/日)単独投与後、シンバスタチン(5mg/日)とアムロジピン(5mg/日)の併用投与を4週間行い、各期間の最終日において血清脂質濃度及びシンバスタチンの薬物動態を評価した。採血は薬物投与前及び投与後2、3、4、6時間に行った。薬物投与前の血清サンプルより、血清総コレステロール、HDL-コレステロール及び中性脂肪濃度を測定した。LDL-コレステロール濃度はFriedewald式により算出した。シンバスタチンの血中濃度は、患者より得た血漿とラット肝臓由来のHMG-CoA還元酵素及び¹⁴C]-HMG-CoAとインキュベートすることにより、HMG-CoA還元酵素阻害物質の血中濃度として測定した。

アムロジピン併用により、シンバスタチンのC_{max}は1.4倍に上昇し、AUCは1.3倍に上昇した。一方、t_{1/2}はアムロジピン併用による有意な変化を認めなかった。また、血清総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール及び中性脂肪濃度では、アムロジピン併用前後において有意な変化は見られなかった。

以上の結果から、アムロジピンはCYP3A4を阻害することでシンバスタチンの血中濃度を上昇させたと考えられた。

審査委員会では、臨床で併用の可能性あるアムロジピンとシンバスタチンの薬物相互作用について詳細に検討したことを高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 薬力学的薬物相互作用について
- 2) CYPのサブファミリーについて
- 3) 薬物によるCYPの阻害作用について
- 4) 試験計画時の症例数設定の根拠について
- 5) 被験者のエントリー基準について
- 6) 被験者保護について
- 7) シンバスタチンの血中濃度測定法について
- 8) 薬物動態学的パラメーターの算出における採血ポイントの設定について
- 9) アムロジピン併用による血中シンバスタチン濃度の変化について
- 10) CYP3A4の遺伝子多型について
- 11) CYP3A4とP糖蛋白との関係について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	梅 村 和 夫		
	副査	橋 本 久 邦	副査	山 田 浩