

〈抄録〉第22回日本臨床薬理学会年会 2001年12月14~15日 横浜

Candesartan 投与により低血圧を示した CYP2C9 遺伝子変異 (*1/*3) 患者における薬物動態

内田 信也*1 渡辺 裕司*2 山崎 慶介*3
林 秀晴*3 大橋 京一*2 橋本 久邦*1

目的

Candesartan はアンジオテンシンⅡのタイプ1受容体に選択的な拮抗薬であり臨床において高血圧症に用いられる。Candesartan はそのプロドラッグである candesartan cilexetil として投与され、小腸のカルボキシルエステラーゼによって candesartan に代謝され作用を発揮する。さらに candesartan は肝臓のチトクローム P450 (CYP) 2C9 で代謝される¹⁾。CYP2C9 には遺伝的多型が存在する²⁾ことから、CYP2C9 の遺伝子変異を有する患者に candesartan を投与した場合、本剤の消失が遅延し予期せぬ有害作用が発現する可能性がある。今回我々は candesartan を投与したところ過度の降圧を示した患者において、CYP2C9 遺伝子型および candesartan の薬物動態を検討した。

症例

症例は 89 歳の男性で、高血圧および心不全 (NYHA 心機能分類Ⅱ度) のため benidipine, doxazosin, spironolactone および furosemide の投与を受けていた。身長は 153 cm、体重は 57.1 kg、脈拍は 68 /min、血圧は 190/82 mmHg であった。また GOT と GPT はそれぞれ 17 と 13 IU/L、クレアチニンクリアランスは 79.7 ml/min と肝および腎機能は正常であった。

高血圧症に対し benidipine および doxazosin を投与していたが血圧コントロール不良 (BP 190/82 mmHg) のため、さらに candesartan (4 mg) を追加投与した。Candesartan 初回投与 1 および 2 時間後に、血圧はそれぞれ 146/70 mmHg および 142/70 mmHg といずれも投与前に比べ低下した。しかし、めまいやふらつき感等の自覚症状は認めなかったため candesartan の投与 (1日1回朝食後) を継続した。Candesartan 投与後 2 日目より、服用して約 1 時間にふらつき感とめまいが出現し、さらにその翌日にも candesartan 服用後約 1 時間で前日と同様のふらつき感とめまいを強く自覚した。Candesartan の投与 4 日目において、candesartan を服用せず来院 (15 時頃) し、その際の血圧は 124/64 mmHg であった。本症例において出現したふらつき感とめまいは candesartan 投与によるものと考え、本剤の投与を中止した。投与中止以降ふらつき感等の自覚症状は出現しなかった。

本患者より文書同意取得後、CYP2C9 の遺伝子型および candesartan の薬物動態を解析した。PCR-RFLP 法による CYP2C9 の遺伝子型判定にてヘテロ型の遺伝子変異 (*1/*3) が認められた。

薬物動態については、candesartan (4 mg) 試験投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12 および 24 時間において採血を行った。血漿中 candesartan 濃度は HPLC 法により測定した。薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) と平均滞留時間 (MRT) は非コンパートメント解析法により算出し、経口クリアランス (CL_{oral}) は投与量/AUC により求めた。

*1 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

*2 浜松医科大学医学部臨床薬理学

*3 浜松医科大学医学部第三内科

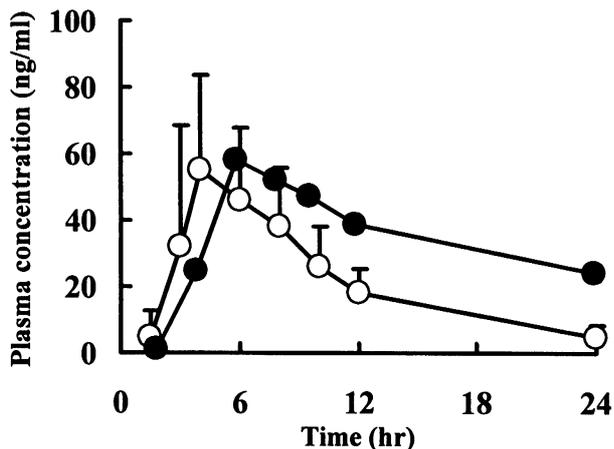


Fig. 本症例および高齢高血圧患者におけるcandesartan (4 mg) 服用後の血漿中濃度推移。●は本症例、○は高齢高血圧患者群 (n=6、年齢：67.2 (65-70) 歳)。

本症例における血漿中candesartan濃度は、高齢高血圧患者群 (n=6、年齢：67.2±1.7 (65-70) 歳) に比べ投与後6時間以降高値を示した (Fig.)。Candesartanの血漿中濃度推移から算出した薬物動態学的パラメータのうち、CLoralは本症例において高齢高血圧患者群に比べ1/2倍低値を示した。一方AUCおよびMRTはいずれも2.5倍高値であった (Table)。また消失半減期は本症例では14.3時間と高齢高血圧患者群 (5.46時間) に比べて2.6倍の延長を示した。非活性代謝物であるM-2の血漿中濃度は、本症例と高齢高血圧患者群との間で有意な差異は認められなかった。

考察

本症例はCYP2C9*1/*3を有しておりcandesartanの投与により、投与2日目よりめまい等の症状が出現した。4日目の受診時における血圧 (124/64 mmHg) は、candesartanの最終服用後約30時間経過していたにもかかわらず、投与前の血圧 (190/82 mmHg) に比べかなり低下していた。さらに本症例におけるcandesartanの血漿中濃度は高齢高血圧患者群に比べ著しく高値を示した。本症例の肝および腎機能は正常であった。また慢性心不全患者

Table 本症例および高齢高血圧患者におけるcandesartanの薬物動態学的パラメータ

Pharmacokinetic parameters	本症例	高齢高血圧患者
CLoral (mL/kg/hr)	52.6	109
MRT (hr)	27.8	11.2
AUC (hr · ng/ml)	1382	549

CLoral: oral clearance, AUC: area under concentration vs time curve, MRT: mean residence time

においてもcandesartanの薬物動態は変化しないことが報告されている³⁾。以上のことから本症例において、candesartan投与2日目より認められためまいやふらつき感といった症状は、CYP2C9遺伝子変異 (*1/*3) によりcandesartanの血漿中濃度が上昇し過度の降圧が生じたことに起因するものと推測された。従って、candesartan投与により、過度の降圧をきたした場合には、CYP2C9の変異遺伝子を有する可能性を考慮する必要があると思われる。

文献

- 1) McClellan, K.J., Goa, K.L.: Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 56:847-69 (1998)
- 2) Nasu K, Kubota, T, Ishizaki, T.: Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics*. 7:405-9 (1997)
- 3) 安保泰宏、森 紳、横井博厚ほか：慢性腎不全患者におけるCandesartan Cilexetil (TCV-116) の薬物動態の検討。 *新薬と臨床*, 45:1662-8 (1996)