



## Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of sildenafil-bosentan and sildenafil-ambrisentan combination therapies for pulmonary hypertension

|       |                                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2016-05-21<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 袴田, 晃央<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/3005">http://hdl.handle.net/10271/3005</a>                                |

博士(医学) 袴田 晃央

論文題目

Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of sildenafil-bosentan and sildenafil-ambriksentan combination therapies for pulmonary hypertension

(肺動脈性肺高血圧症に対するシルデナフィルーボセンタン併用療法とシルデナフィルーアンブリセンタン併用療法における薬物動態学および薬力学的な比較)

論文の内容の要旨

[はじめに]

肺動脈性肺高血圧症は肺動脈の血管内皮機能障害や血管平滑筋のリモデリングにより血管抵抗の増大と肺動脈圧の上昇が生じ、最終的に右室不全を惹起する予後不良な疾患である。肺動脈性肺高血圧症の薬物治療として、ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬やプロスタサイクリン製剤が用いられているが、単剤治療で効果が不十分な場合には、積極的な併用療法が勧められている。ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬であるシルデナフィルとエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの併用療法はしばしば行われているが、この 2 剤の併用時にはチトクロム P450 (CYP) が関与する薬物相互作用を生じることが知られており、シルデナフィル血中濃度が単剤投与時に比べ低下する。一方、もう一つのエンドセリン受容体拮抗薬であるアンブリセンタンはシルデナフィルとの間に臨床的に問題となる薬物相互作用は報告されていない。以上の背景からシルデナフィルーアンブリセンタン併用療法 (S+A) はシルデナフィルーボセンタン併用療法 (S+B) よりも有用性が期待されるが、十分な知見は得られていない。本研究で、我々は肺動脈性肺高血圧症患者を対象に臨床薬理学的観点から S+A と S+B における有用性を比較検討した。

[方法]

本研究は浜松医科大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、UMIN 登録後 (UMIN000005464) に実施した。試験はクロスオーバーデザインとし、文書同意が得られた S+A あるいは S+B を 1 年以上継続する WHO 機能分類 II-III 度の肺動脈性肺高血圧症患者 7 名を対象とした。ベースラインの薬物動態学的検査と薬力学的検査を実施した後に、S+A を受けていた被験者を S+B に、あるいは S+A を受けていた被験者を S+B に変更し、4-5 週後に再度薬物動態学的検査、薬力学的検査を実施した。主要評価項目は、薬物動態学的検査としてシルデナフィルの最高血中濃度、最高血中濃度到達時間、内服 0~8 時間の AUC ( $AUC_{0-8}$ )、経口クリアランスを解析し、薬力学的検査として 6 分間歩行距離、シャトルウォーキングテスト、心肺運動負荷試験 (最大酸素摂取量および嫌気性域値) を測定した。安全性評価項目として、薬物変更による自覚症状の変化 (WHO 機能分類) を検討した。

[結果]

(1) 薬物動態学的検査

1. シルデナフィルの最高血中濃度と  $AUC_{0-8}$  は S+A において S+B より有意に高値を示した (最高血中濃度: 120.2 ng/mL vs. 58.3 ng/mL、 $p = 0.018$ ) ( $AUC_{0-8}$ : 396.8 ng·h/mL vs. 165.8 ng·h/mL、 $p = 0.018$ )。
2. シルデナフィルの最高血中濃度到達時間は両群間で有意差を認めなかった。
3. シルデナフィルの経口クリアランスは S+A において S+B よりも有意に低値を示した (50.4 L/h/kg vs. 120.6 L/h/kg、 $p = 0.018$ )。

## (2) 薬力学的検査

1. 6 分間歩行距離は両群間で有意差は認められなかった。シャトルウォーキングテストでは S+A において S+B より有意に歩行距離が長かった (340 m vs. 280 m、 $p = 0.042$ )。
2. 心肺運動負荷試験では、最大酸素摂取量、嫌気性域値のいずれも、S+A で S+B より有意に高値を示した (最大酸素摂取量: 17.3 mL/kg/min vs. 14.0 mL/kg/min、 $p = 0.042$ 、嫌気性域値: 12.6 mL/kg/min vs. 10.8 mL/kg/min、 $p = 0.043$ )。

(3) 安全性において両群ともに自覚症状の増悪はなかった。

## [考察]

S+A では S+B と比較してシルデナフィルの最高血中濃度は 1.7 倍、 $AUC_{0-8}$  は 2.3 倍に増加し、クリアランスは 51% に低下した。薬力学的検査では、S+A は S+B よりもシャトルウォーキングテスト、心肺運動負荷試験 (最大酸素摂取量、嫌気性域値) において有意に運動耐容能が良好であった。

S+A に比べ、S+B で、シルデナフィルの血中濃度が低下したのは、シルデナフィルの主代謝酵素である CYP3A4 が誘導されたためと考えられる。また、運動耐容能において S+A が S+B よりも良好な結果を示したのは、シルデナフィルの血中濃度の相違、および同じエンドセリン受容体拮抗薬であっても受容体選択性に相違のあるアンブリセentan とボセンタンの薬物間の差によるものと考えられる。

## [結論]

肺動脈性肺高血圧症患者においてシルデナフィルーアンブリセentan 併用療法は、シルデナフィルーボセンタン併用療法と比較して、シルデナフィルの血中濃度が維持され、運動耐容能が改善した。肺動脈性肺高血圧症患者を対象に、薬物動態および薬力学の両観点から、二つの併用療法を比較検討した研究はこれまでなく、本研究の結果は本邦で広く行われている肺動脈性肺高血圧症の多剤併用療法において、併用薬剤の選定に臨床薬理学的解析が必要であることを示唆するものである。