HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Impact of CYP3A5 genotype on tolvaptan pharmacokinetics and their relationships with endogenous markers of CYP3A activity and serum sodium level in heart failure patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 星川, 昂平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003715

博士（医学）　星川　昂平

論文題目

Impact of CYP3A5 genotype on tolvaptan pharmacokinetics and their relationships with endogenous markers of CYP3A activity and serum sodium level in heart failure patients

（心不全患者において CYP3A5 遺伝子型がトルバプタンの薬物動態に及ぼす影響とそれらの CYP3A 活性の内因性マーカーおよび血清ナトリウム値との関係）

論文の内容の要旨

［はじめに］

トルバプタン（TVP）は、腎集合管に発現するバソプレシン V_2 受容体阻害作用を有し、心不全における体液貯留に対して投与される水利尿薬である。TVP の経口バイオアベイラビリティにはばらつきがあり、心不全患者においてその血中濃度および薬効にも大きな個人差が存在する。TVP の有害作用として、急激な血清ナトリウム値の上昇や重篤な肝機能障害が報告されているが、その血中濃度との関連は明らかにされていない。TVP は、肝臓のチトクロム P450（CYP）3A により、弱い利尿活性を有する 3 つの一水酸化体代謝物 DM-4110、DM-4111、DM-4119 および胆汁酸トランスポーター阻害作用を有する開環カルボン酸体代謝物 DM-4103 に代謝される。また、TVP は腸管側への薬物排出を担う P 糖タンパク質の基質になる。

CYP3A 活性には個人差があり、CYP3A5 酵素欠損を来す *CYP3A5*3* のホモ接合体を有する患者では一部の CYP3A 基質薬物の血中濃度が高くなる。同様に、P 糖タンパク質の輸送活性を低下させる ABCB1 遺伝子型を有する患者では、その基質薬物の血中濃度が高くなることが報告されている。しかし、TVP の血中動態に及ぼす CYP3A5 および ABCB1 の遺伝子型の影響についての報告はない。近年、内因性 CYP3A 活性マーカーとして、補正 4β 水酸化コレステロール値（4β-OHC/TC）や 25 水酸化ビタミン D 値（25-OHD）が用いられるが、それらの TVP とその代謝物の血中濃度の予測に対する有用性は評価されていない。本研究では、心不全患者における TVP の血中動態とその内因性 CYP3A 活性マーカー、血清電解質および肝機能マーカーに及ぼす CYP3A5 および ABCB1 遺伝子型の影響を評価した。

［患者ならびに方法］

対象は浜松医科大学医学部附属病院において、心不全に伴う体液貯留に対して TVP による治療を行った 58 名の患者とした。TVP の経口錠を投与開始 7 日目以降の投与直前における TVP、DM-4110、DM-4111、DM-4119 および DM-4103 の血中濃度を LC-MS/MS 法により測定した。*CYP3A5*3* および *ABCB1 3435C>T*、*2677G>T/A*、*1236C>T* の遺伝子型を TaqMan プローブ法により判定した。また、4β-OHC と 25-OHD の血中濃度をそれぞれ LC-MS/MS 法と ELISA 法により測定

した。

本研究のヒトを対象とした臨床研究は、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会（承認番号: 17-012）の承認を受け実施した。被験者には、本研究について口頭および文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。

［結果］

対象患者における CYP3A5 遺伝子型は、**1/*1*（3.4%）、**1/*3*（32.8%）、**3/*3*（63.8%）であった。*CYP3A5*3/*3* 群では、**1* アレル保有群に比べて血中 TVP 濃度が高値を示した（$P = 0.038$）が、その代謝比には差が認められなかった。一方、ABCB1 遺伝子型は、TVP の血中濃度および代謝比に影響しなかった。また、CYP3A5 遺伝子型は、血中 4β-OHC/TC と関連を有する傾向が見られた（$P = 0.071$）が、血中 25-OHD とは関連が認められなかった。血中 4β-OHC/TC および 25-OHD は TVP の血中動態に関連しなかった。しかし、CYP3A5 遺伝子型による層別解析において、血中 TVP 濃度は、*CYP3A5*1* アレル保有群では血中 4β-OHC/TC と負に相関し（$r_s = -0.446$、$P = 0.043$）、**3/*3* 群では血中 25-OHD と負に相関する傾向が認められた（$r_s = -0.284$、$P = 0.089$）。血清電解質については、*CYP3A5*3/*3* 群で血清ナトリウム値が高値を示した（$P = 0.038$）。また、血中 25-OHD は血清ビリルビン値と正に相関した（$r_s = 0.335$、$P = 0.010$）。

［考察］

*CYP3A5*3/*3* 群では、**1* アレル保有群に比べて血中 TVP 濃度が高く、TVP が CYP3A5 による代謝を受けることが支持された一方、その代謝比には差が認められないことから、TVP の代謝物もまた CYP3A5 の代謝により消失する可能性が示された。ABCB1 遺伝子型による TVP の血中動態の差異は認められず、P 糖タンパク質の寄与は小さいと考えられた。また、CYP3A5 遺伝子型との関連解析から、血中 4β-OHC/TC は CYP3A4/5 の活性を反映する一方、血中 25-OHD は CYP3A4 の活性のみを反映することが示唆された。血中 4β-OHC/TC が CYP3A5 発現群において血中 TVP 濃度と負に相関し、血中 25-OHD が CYP3A5 欠損群において血中 TVP 濃度と負に相関する傾向が認められたことから、TVP は CYP3A4 よりも CYP3A5 優位に代謝されると考えられた。

血清ナトリウム値は、CYP3A5 欠損群において高値を示したものの、血中 TVP 濃度との相関は認められなかった。TVP の血清ナトリウム値に対する直接の影響を評価するには、水分摂取や併用利尿薬の使用を考慮することが必要であると考えられた。TVP とその代謝物の血中濃度と肝機能マーカーとの相関は認められなかった一方、血中 25-OHD は血清ビリルビン値と正に相関した。血中 25-OHD は、CYP3A4 活性のみでなく、他の要因による交絡を受けることが示唆された。本研究により、*CYP3A5*1* アレル保有かつ血中 4β-OHC/TC の高い患者では、十分な薬効を得るためにより多い投与量を要する一方、*CYP3A5*3/*3* 遺伝子型あ

るいは血中 4β-OHC/TC の低い患者では、血清ナトリウム値の上昇を来すおそれが大きい可能性が考えられた。

［結論］

心不全患者において、*CYP3A5*3* アレルは血中 TVP 濃度の上昇に関係した。さらに、CYP3A5 遺伝子型は血中 4β-OHC/TC と TVP 濃度との相関を規定するとともに、血清ナトリウム値に影響を及ぼした。