



## 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	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003715">http://hdl.handle.net/10271/00003715</a>

## 論文審査の結果の要旨

心不全における体液貯留に対して投与される水利尿薬、トルバプタン（以下、TVP）は経口バイオアベイラビリティに個人差がある。また、有害事象として急激な血清ナトリウム値の上昇や肝機能障害が報告されているが、TVP 血中濃度との関連は明らかにされていない。TVP は肝チトクロム P450 (CYP) 3A によりいくつかの代謝物に代謝されるとともに、腸管側への薬物排出を担う P 糖タンパク質の基質にもなる。そこで申請者らは TVP の血中動態におよぼす CYP3A5 および ABCB1 の遺伝子変異の影響を評価し、その予測のための内因性 CYP3A 活性マーカーや血清電解質等との関連性を解析することとした。

心不全に伴う体液貯留に対して TVP 治療を行った 58 名の患者において、TVP 経口投与開始 7 日目以降での TVP およびその代謝物の血中濃度を LC-MS/MS 法により測定するとともに、CYP3A5 と ABCB1 の遺伝子型や内因性 CYP3A 活性マーカー量と比較検討した。

その結果、ABCB1 遺伝子型は、TVP の血中濃度等に影響しなかったが、CYP3A5\*1 アレル保有かつ、CYP3A4/5 の活性マーカーとなる血中 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ことが示された。

審査委員会では、CYP3A5\*3 アレルが血中 TVP 濃度の上昇に関係し、CYP3A5 遺伝子型が血中 4β-OHC/TC と TVP 濃度との相関を規定するとともに、血清ナトリウム値への影響を明らかにしたことを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 間賀田 泰寛

副査 松山 幸弘

副査 渡邊 裕司