

Stereoselective interaction of tolvaptan with amiodarone under racemic metabolic impact by CYP3A5 genotypes in heart failure patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 阿久津, 駿太 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004355

博士 (医学) 阿久津 駿太

論文題目

Stereoselective interaction of tolvaptan with amiodarone under racemic metabolic impact by CYP3A5 genotypes in heart failure patients

(心不全患者における CYP3A5 遺伝子型によるラセミ代謝の影響下での、アミオダロンのトルバプタンへの立体選択的相互作用)

論文の内容の要旨

[はじめに]

トルバプタン (TVP) は、バソプレシン V2 受容体拮抗作用を示し、心不全における体液貯留に対して汎用される水利尿薬である。重要な副作用として、急激な血清 Na 濃度の上昇が知られており、入院中での投与開始が求められている。これに加えて重篤な肝機能障害の報告もあり、より慎重に使用する必要のある薬剤である。TVP は概ね血中濃度依存的な薬効を示すことが報告されているが、その血中濃度には大きな個人差が存在する。TVP は、肝臓のチトクロム P450 (CYP) 3A4/5 により、1/4~1/2 の利尿活性を有する 3 つの水酸化代謝物 DM4110、DM4111、DM4119 とケトン体 MOP21826、2 種のカルボン酸代謝物へと代謝される。生成した MOP21826 は不特定の酵素により TVP へ還元される。また、TVP は腎臓や腸管に存在する排出輸送担体の P 糖タンパク質の基質である。

TVP は、ベンゾアゼピン骨格の 5 位に不斉炭素を有するため、水酸化代謝物とカルボン酸代謝物も含め光学異性体が存在する。TVP の光学異性体の特性はあまり知られていないが、他の薬剤では代謝速度や薬効が異なることから光学分割されているものが多くある。TVP の光学異性体間で V2 受容体への親和性に差はないが、S-TVP の方が R-TVP よりも高い血中濃度を示す。消失半減期についても同様であると報告されているが、代謝物の光学異性体の特性や相互作用における立体選択性については検討されていない。他の薬剤では、CYP3A4 と P 糖タンパク質による立体選択的な基質認識が確認されている。TVP においても、両者の遺伝子多型による影響や両者を介したアミオダロンとの薬物間相互作用に上記選択性の関与が想定されるが、明らかになっていない。本研究では TVP の代謝における立体選択性と患者の遺伝子、臨床要因との関係を調査することを目的とした。

[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て、心不全に対して TVP による治療を受けている 88 名の患者とした。TVP の投与開始後 6 日目以降の投与直前の血液検体を用いて TVP、DM4110、DM4111、DM4119 を光学分離して LC-MS/MS 法で血中濃度を測定した。また、R (S) 体の各代謝物濃度/R (S) -TVP 濃度を代謝比として評価した。TaqMan プローブ法により CYP3A5*3、カルボニルレダク

ターゼ (CBR) 1 967G>A、CBR3 730G>A、アデノシン三リン酸結合カセットサブファミリーB メンバー (ABCB) 1 3435C>T の遺伝子型を判定した。これらの遺伝子型と CYP3A4/5 の阻害薬であるアミオダロン併用の影響を統計学的に評価した。CYP3A4/5 による TVP、CBR1 による MOP21826 の代謝実験を行い、Km 値と Vmax を算出した。

本研究は、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会 (承認番号: 20-105) の承認を受け実施した。

[結果]

TVP ラセミ体の血中濃度の中央値 (四分位範囲) は 48.9 (15.3-100) ng/mL であり、S-TVP 濃度は R-TVP の 4.7 倍の値を示した。CYP3A5*3*3 群では、*1 アレル保有群と比較して水酸化代謝物の血中濃度が有意に低値を示したが、CBR1、CBR3、ABCB1 の遺伝子多型では有意な影響は確認されなかった。アミオダロン併用群では、非併用群よりも S-TVP と R-TVP の血中濃度が有意に高値を示したが、代謝比については R-TVP 由来の代謝物のみ有意に減少した。遺伝子多型や臨床検査値を含め、光学異性体比へ有意な影響を与える因子は確認されなかった。

S-TVP を基質とした場合の CYP3A4/5 の Vmax は R-TVP の 1.5 倍であり、Km 値は同様の値であった。CBR1 は MOP21826 を S-TVP のみへ立体選択的に還元したが、その Vmax は上記の CYP3A4/5 の Vmax よりも 10 倍小さかった。

[考察]

CYP3A5 の遺伝子多型は TVP の代謝に対して影響を与えることが示されたが、その他の酵素や輸送担体には遺伝子多型による立体選択性は確認されなかった。TVP の体内動態には複数の還元酵素や輸送担体が関わるため、単一の酵素や輸送担体の遺伝子変異による影響は生じにくいと考えられた。アミオダロン併用群において R-TVP に対する代謝比のみが非併用群と比べて減少し、S-TVP に対する代謝比には両群間に差が見られなかったことから、アミオダロンとの相互作用は立体選択的である可能性が示された。心不全患者の不整脈治療において、アミオダロンの代替は困難だが、S-TVP のみを用いることで相互作用の影響を小さく出来る可能性が考えられた。

CBR1 による S-TVP への還元反応は立体選択的であるものの、その Vmax は CYP3A4/5 による水酸化反応よりも小さいため、生体内の酵素量などが影響し S-TVP の血中濃度が高いことが考えられた。CYP3A4/5 の Vmax は光学異性体間で異なっており、この差がアミオダロンによる相互作用の立体選択性にも寄与していると考えられた。

[結論]

本研究は心不全患者における TVP の体内動態における CYP3A5 遺伝子型の影響を明らかにし、アミオダロンによる CYP3A4/5 を介した薬物間相互作用が R-TVP

に立体選択的である可能性を示した。光学分割による製剤的な工夫の可能性を示しており、TVPによる心不全治療の最適化に貢献するものと考えられる。