



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

論文審査の結果の要旨

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。TVP において、CYP3A4 と P 糖タンパク質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 TVP の光学異性体による選択性の関与が想定されるが、明らかになっていない。そこで、申請者は 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て研究を実施した。

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、およびその代謝物の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。CYP3A5*3、カルボニルレダクターゼ (CBR)、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) の遺伝子型を判定した。さらに、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検討した。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。S-TVP 濃度は R-TVP の 4.7 倍の高値を示した。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、その他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。アミオダロンとの相互作用には立体選択性の可能性が示された。

審査委員会では、心不全患者での 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に立体選択性がある可能性を示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 梅村 和夫

副査 椎谷 紀彦

副査 間賀田 泰寛