

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07188

研究課題名(和文) アミオダロンの血清リポタンパク質への分布を考慮した副作用モニタリング法の構築

研究課題名(英文) Clinical implication of lipoprotein-binding in therapeutic drug monitoring of amiodarone

研究代表者

土岐 浩介 (Doki, Kosuke)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：90620881

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗不整脈薬アミオダロンの血清中濃度と血清脂質濃度の関係、および血清リポタンパク質へのアミオダロン分布におよぼす高脂血症の影響について調査した。アミオダロン内服患者において、血清中アミオダロン濃度は血清トリグリセリド(TG)値と正の相関関係にあり、高TG値の患者では正常患者と比較して高い濃度を示していた。高TG値の患者における血清中アミオダロン濃度の増加は、低密度リポ蛋白(LDL)/超低密度リポ蛋白(VLDL)分画へのアミオダロン分布の増加と関連していた。アミオダロンのLDL/VLDLへの分布およびそこから組織移行を考慮することがアミオダロンの副作用モニタリング法の構築に役立つ可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミオダロンを用いた不整脈治療では、間質性肺炎などの致死的な心外性副作用の発現により治療の継続がしばしば困難となる。しかし、アミオダロンの副作用は血清中の総アミオダロン濃度(結合型+非結合型)との関連性が乏しく、その予測は難しい。本研究で明らかになった高トリグリセリド値の患者における血清中アミオダロン濃度の増加を考慮することが、アミオダロンの副作用モニタリング法の構築に役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Amiodarone, an anti-arrhythmic drug, is highly distributed to serum lipoproteins such as very-low-density lipoprotein (VLDL) and low-density lipoprotein (LDL), which are the carriers of triglyceride and cholesterol. This study aimed to investigate the association of serum concentrations of amiodarone with the levels of serum lipids in terms of drug distribution to lipoprotein fractions in patients with hyperlipidemia. Serum amiodarone concentration positively correlated with the level of serum triglyceride and was higher in the hypertriglyceridemic state than in normotriglyceridemic state. In the hypertriglyceridemic state, the distribution of amiodarone increased in LDL/VLDL fraction. The results of this study reveal that serum concentrations of amiodarone increase in the hypertriglyceridemic state through the increased lipoprotein-binding. This finding may help constructing the effective amiodarone therapeutic drug monitoring.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：アミオダロン リポタンパク質

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

- (1) 抗不整脈薬アミオダロンは多剤無効の不整脈に用いられるが、間質性肺炎や肝障害、甲状腺機能亢進症/低下症といった重大な心外性副作用が発現し、治療の継続がしばしば困難になる。診療報酬で治療薬物モニタリング (TDM) が認められているが、アミオダロンおよびその活性代謝物デスエチルアミオダロンの血中濃度と多くの心外性副作用との関連性は乏しく、血中濃度を測定することの有用性は明らかでない。中枢神経系/消化器系の副作用は、血中アミオダロン濃度を 2.5 µg/ml 未満にすることで発現率が低下すると報告されているが、日本で用いられる維持用量 (200 mg/日以下) でその濃度を超えることはほとんどない。
- (2) 血液中のタンパク質に結合していない非結合型の薬物のみが組織移行し、薬効や副作用発現に関与すると考えられてきた。近年、アミオダロンのような脂溶性薬物がコレステロール含有量の多い低密度リポタンパク質 (LDL) に分布し、LDL によって運搬された薬物は LDL 受容体を介して組織に移行することが明らかになった。脂溶性の非常に高いアミオダロンおよび代謝物デスエチルアミオダロンは、LDL だけでなくトリグリセリド含有量の多い超低密度リポタンパク質 (VLDL) にも分布するため、脂質代謝の変動がそれらの体内動態や薬効・副作用に影響する可能性がある。
- (3) 血中の非結合型薬物濃度が組織中薬物濃度を反映していることを前提として、一般的に非結合型濃度の代替指標である血清中総薬物濃度 (結合型+非結合型) と薬効・副作用との関係が検討される。血清中の組織移行可能な VLDL/LDL 結合型アミオダロンの量が脂質代謝の変動の影響を受けるため、血清中総薬物濃度が組織中濃度を反映する可能性がある。よって、アミオダロンおよびその代謝物デスエチルアミオダロンの血清中リポタンパク質への分布量をアミオダロン TDM において考慮することが、副作用発現の回避 (または薬効の確認) に役立つ可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、アミオダロンの心外性副作用を回避するために、アミオダロンの血清脂質への分布を考慮した新しいアミオダロンの血中濃度モニタリング法を構築することである。そのために、アミオダロンを服用している患者を対象に以下のことを明らかにする。

- (1) 血清総アミオダロン濃度と血清脂質 (コレステロールおよびトリグリセリド) 濃度の関係
- (2) アミオダロンの副作用と血清脂質濃度の関係
- (3) 血清リポタンパク質中アミオダロン濃度と副作用の関係

### 3. 研究の方法

#### (1) 血清総アミオダロン濃度と血清脂質の関係

アミオダロンの TDM を実施した患者を対象として、血清中総アミオダロンおよびデスエチルアミオダロン濃度、それらの体内動態の変動要因となる可能性のある患者背景を診療録に基づいて後方視的に調査した。

#### (2) アミオダロンの副作用と血清脂質濃度の関係

アミオダロンを服用している患者を対象として、肝障害や間質性肺炎、甲状腺機能異常等の有害事象の発現を診療録に基づいて後方視的に調査し、血清脂質も含めた患者背景との関連性について検討した。

#### (3) 血清リポタンパク質中アミオダロン濃度と副作用の関係

アミオダロンの TDM を実施する患者を対象として、アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの血清中総濃度、血清中非結合型濃度、VLDL/LDL および、高密度リポタンパク質 (HDL) への分布量を測定し、副作用との関連性について検討した。薬物の定量は、LC-MS/MS を用いて行い、血清からの VLDL/LDL および HDL 分画の分離は LDL/VLDL and HDL Purification Kit (CELL BIO LABS, INC.) を用いて行った。

また、アミオダロンの血清リポタンパク質への分布および組織移行を理解するために、生理学的薬物速度論解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 血清総アミオダロン濃度と血清脂質の関係 [1]

アミオダロンの TDM を実施した患者 116 名を対象に、アミオダロンとデスエチルアミオダロンの血清中濃度およびそれらと投与量の比 (C/D 比)、アミオダロンとデスエチルアミオダロンの比 (A/D 比) を調査した (図 1)。アミオダロンの C/D 比は、血清トリグリセリド値と正の相関

関係があり ( $r_s = 0.541$ )、高トリグリセリド値の患者では正常患者と比較して有意に高かった ( $479 \pm 211$  vs  $320 \pm 161$ ,  $P < 0.001$ )。血清中 A/D 比も血清トリグリセリド値と正の相関関係があり ( $r_s = 0.572$ )、高トリグリセリド値の患者で有意に高かった ( $1.52 \pm 0.45$  vs  $1.15 \pm 0.32$ ,  $P < 0.001$ )。一方、血清総コレステロール値は、アミオダロンとデスエチルアミオダロンの C/D 比および A/D 比の間に相関関係は認められなかった。

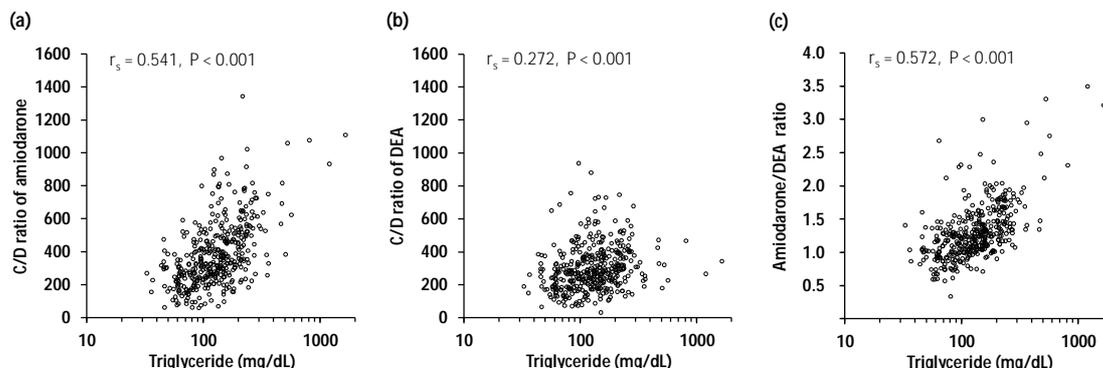


図 1. 血清トリグリセリド値がアミオダロン(a)とデスエチルアミオダロン(b)の血清中濃度、およびそれらの比(c)におよぼす影響 [1]

## (2) アミオダロンの副作用と血清脂質濃度の関係

アミオダロンを服用していた患者 171 名の副作用発現について調査した。そのうち 11 名において、間質性肺炎の血清マーカーである KL-6 が 500 U/mL 以上に上昇していた。この KL-6 の上昇は、アミオダロンまたはデスエチルアミオダロンの血中濃度および血清脂質濃度と明確な関連は認められなかった。

## (3) 血清リポタンパク質中アミオダロン濃度と副作用の関係 [1]

患者 13 名の血清から分離した LDL/VLDL、HDL、アルブミン (ALB) 分画中のアミオダロンおよびデスエチルアミオダロンを測定した (図 2)。その結果、アミオダロンは血清トリグリセリド値の上昇に伴って LDL/VLDL 分画へ分布する割合が増加し ( $r_s = 0.805$ )、HDL および ALB 分画へ分布する割合が減少した ( $r_s = -0.421$  および  $r_s = -0.602$ )。また、A/D 比はすべての分画において血清トリグリセリド値と正の相関関係があった。

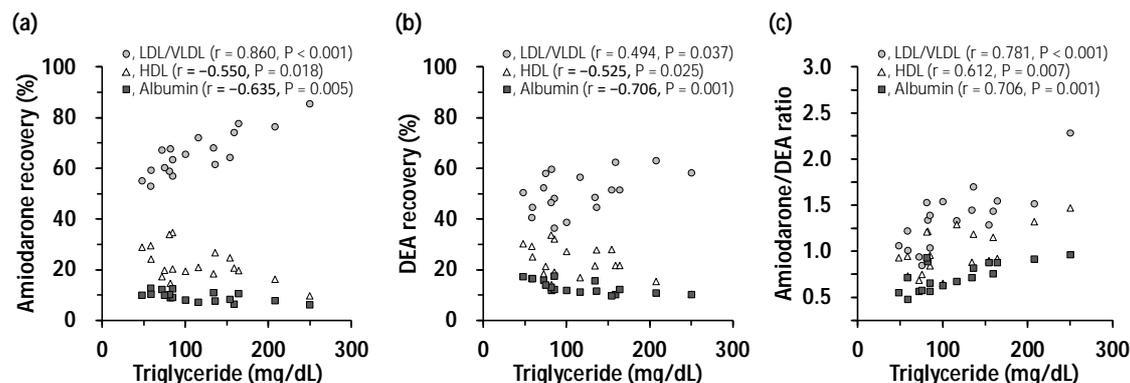


図 2. 血清トリグリセリド値がアミオダロン(a)とデスエチルアミオダロン(b)の分布、およびそれらの比(c)におよぼす影響 [1]

アミオダロンの血清リポタンパク質への分布に基づいてアミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの生理学的薬物速度論モデルを構築した。本モデルでは血清トリグリセリド濃度と関連したアミオダロンの体内動態を良好に説明することができた。

以上の研究成果 (1) ~ (3) より、血清中アミオダロン濃度は高トリグリセリド値の患者で上昇することが明らかになった。この上昇には、高トリグリセリド値の患者におけるアミオダロンの LDL/VLDL 分画への分布の増加だけでなく、A/D 比の増加からアミオダロン代謝の低下が関連していると考えられた。このような LDL/VLDL 分画への分布の増加がアミオダロンの効果や副作用におよぼす影響について今後さらなる検討が必要である。

<引用文献>

1. Hashimoto N, Doki K, Kawano S, Aonuma K, Ieda M, Homma M. Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins. *Clin Transl Sci.* 2022;15(3):771-781.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hashimoto Naoaki, Doki Kosuke, Kawano Satoru, Aonuma Kazutaka, Ieda Masaki, Homma Masato	4. 巻 15
2. 論文標題 Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 771 ~ 781
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cts.13199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本直明、土岐浩介、本間真人
2. 発表標題 循環器薬のTDMに関するガイドライン発刊後の新たな知見 アミオダロンを例として
3. 学会等名 第38回日本TDM学会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoaki Hashimoto, Kosuke Doki, Kazutaka Aonuma, Masaki Ieda, Masato Homma
2. 発表標題 Changes in serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations in association with serum lipids levels
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本直明、土岐浩介、河野 了、青沼和隆、家田真樹、本間真人
2. 発表標題 高トリグリセリド血症が血清中アミオダロン濃度におよぼす影響（第2報）
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	本間 真人 (Homma Masato)	筑波大学・医学医療系・教授  (12102)	
研究協力者	青沼 和隆 (Aonuma Kazutaka)	筑波大学・医学医療系・教授  (12102)	
研究協力者	家田 真樹 (Ieda Masaki)	筑波大学・医学医療系・教授  (12102)	
研究協力者	河野 了 (Kawano Satoru)	筑波大学・医学医療系・講師  (12102)	
研究協力者	橋本 直明 (Hashimoto Naoaki)	筑波大学・附属病院・薬剤主任  (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------