

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号： 1 1 1 0 1

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2023 ~ 2023

課題番号： 2 3 H 0 5 2 8 2

研究課題名 sacubitrilatとSLC01B1遺伝子多型がバルサルタンの薬物動態へ与える影響

研究代表者

相内 尚也 (Aiuchi, Naoya)

弘前大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000 円

研究成果の概要：サクビトリルバルサルタン投与患者における、バルサルタンの薬物動態に及ぼす、sacubitrilat（サクビトリル活性代謝物）の血漿中濃度とSLC01B1遺伝子多型の影響を検討した。UPLC/MSMS法にてバルサルタン、サクビトリル及びsacubitrilatの血漿中濃度測定系を確立した。また、サクビトリルバルサルタンを継続的に服用している8名の患者から得られたサンプルを用いて、血漿中薬物濃度測定を行ったところ、各薬物の薬物動態パラメータには大きな個体間変動認められた。今後、十分な症例数が集積され次第、バルサルタンの薬物動態に影響を及ぼす因子の検討を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サクビトリルバルサルタンは慢性心不全治療のキードラッグであり、腎機能低下症例にも使用頻度が高い。eGFR低下（sacubitrilatの血中濃度上昇）及びSLC01B1*15遺伝子多型とバルサルタンの血中濃度との関連が明らかになれば、慢性心不全患者の薬物療法の発展に貢献できると考えられる。

研究分野： 医療薬学

キーワード： サクビトリルバルサルタン ARNi OATP1B1 sacubitrilat バルサルタン サクビトリル

1. 研究の目的

サクビトリルバルサルタンは慢性心不全の治療に用いられる薬剤である。サクビトリルは体内で活性を有する sacubitrilat へ代謝され、尿中へと排泄される。また、sacubitrilat は バルサルタンの胆汁排泄に関与する有機アニオン輸送トランポーターポリペプチド(OATP) 1B1 (遺伝子コード: *SLCO1B1*) を阻害する。したがって、sacubitrilat の血中濃度依存的に、バルサルタンの血中濃度が上昇すると予想される。また、バルサルタンの体内動態には、*SLCO1B1* 遺伝子多型が影響を及ぼすことが予想されるが、現時点において、これらの薬物動態学的知見は得られていない。本研究では、バルサルタンの血中濃度に及ぼす、*SLCO1B1* 遺伝子多型及び sacubitrilat 血中濃度の影響について検討した。

2. 研究成果

UPLC-MS/MS による、バルサルタン、サクビトリル及び sacubitrilat の血漿中濃度測定系を確立し、検量線を作成したところ、臨床用量で検出される血漿中濃度の範囲内で、良好な直線性が認められた(いずれも、 $R^2 \geq 0.99$)。

1 週間以上サクビトリルバルサルタンの内服を継続していた 8 名の患者(表 1)から得られた、サクビトリルバルサルタン投与直前の血漿サンプルを用いて、バルサルタン、サクビトリル及び sacubitrilat の濃度を測定したところ、各薬物のトラフ濃度(C_0)及び投与量補正トラフ濃度(C_0/D)には、大きな個体間変動が認められた(表 2)。

患者背景	患者8名	薬剤名	C_0	C_0/D
年齢(歳)	71 (57 - 84)	バルサルタン†	1.67 (0.46 – 4.02)	2.15 (0.59 – 10.32)
体重(kg)	69.0 (48.1 – 79.8)	サクビトリル‡	44.8 (5.5 – 279.5)	67.3 (8.6 – 1358)
CCr(mL/min)	66.6 (48.1 – 97.7)	Sacubitrilat†	9.06 (5.70 – 15.68)	13.9 (7.8 – 27.7)
サクビトリルバルサルタン 投与量(mg/日)	400 (100 - 400)			
性別(男性:女性)	7:1			

中央値(範囲)、†(C_0 µg/mL、 C_0/D µg/mL/g/日)、‡(C_0 ng/mL、 C_0/D ng/mL/g/日)

表2 各薬物のトラフ濃度(C_0)と投与量補正トラフ濃度(C_0/D)

中央値(範囲)またはn数

表1 患者背景

SLCO1B1 遺伝子多型別にバルサルタンの C_0/D を比較したところ、予想に反し、*15 アレル非保有者群($n = 6$)と比較し、保有者群($n = 2$)の方が低値を示した(図 1)。また、sacubitrilat の C_0 が高い患者ほど、バルサルタンの C_0 が低いことが明らかとなった(図 2)。

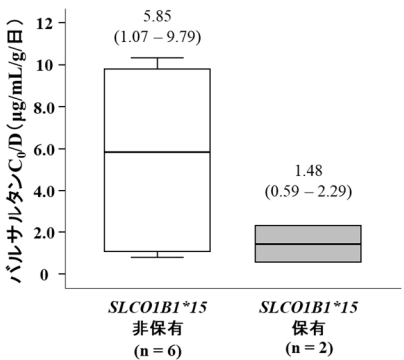


図1 *SLCO1B1* 遺伝子多型別のバルサルタン C_0/D

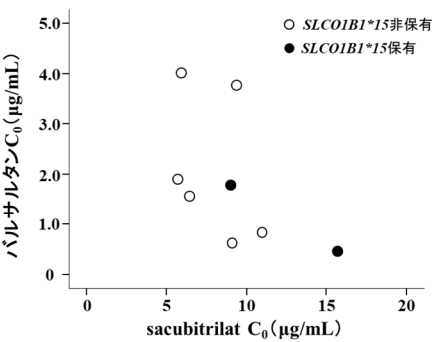


図2 バルサルタン C_0 と sacubitrilat C_0 の分布

現時点においては、十分な症例数が集積されていないため、明確な結論は得られていないが、バルサルタンのクリアランスに、*SLCO1B1**15 多型及び sacubitrilat の血中濃度は、阻害的に作用しない可能性が示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------