

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	レンボレキサントの体内動態変動メカニズムに基づいた至適投与法の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
	研究分担者	所属・職名	静岡県立総合病院・呼吸器内科部長	氏名	白井 敏博
		所属・職名	静岡県立総合病院薬剤部・薬剤師	氏名	猪又 健吾
		所属・職名	静岡県立総合病院薬剤部・副薬剤部長	氏名	鈴木 貴也
		所属・職名	静岡てんかん・神経医療センター・治験管理主任	氏名	山本 吉章
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	大澤 隆志
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	谷澤 康玄
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之

講演題目	レンボレキサントの体内動態変動メカニズムに基づいた至適投与法の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】経口オレキシシン受容体拮抗薬である不眠症治療薬のレンボレキサント（LEM）は経口投与で良好に吸収され、肝で主に cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5)によって代謝される。LEM の血漿タンパク結合率は 90%と高く、変動により薬理作用が影響される。本研究は LEM の体内動態に及ぼす因子を多面的に検討し、遊離形 LEM 濃度を含めた体内動態の変動メカニズムを明らかにした後、各候補因子の LEM 薬物動態への影響度を組み込んだ LEM の至適投与法を開発することを目的とした。</p> <p>【成果】高速液体クロマトグラフトンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を用いる血漿中 LEM 濃度測定法を内部標準物質に perampanel-d5 を用いて確立した。検量線、真度、精度は FDA の Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation に適合した。中間解析結果を以下に示す。LEM を服用した 19 名の呼吸器内科入院患者を対象とし、服用から 12.6±1.3 時間（平均値±標準偏差）に採血を行った。LEM 投与量（mg/kg）と血漿中 LEM 濃度は相関した（$\rho=0.626$）。一方、CYP3A 活性の指標である血漿中 4β-hydroxycholesterol（4βOHC）濃度と血漿中 LEM 濃度/投与量比（C/D 比）に相関はみられなかった。相関がみられなかった理由として、抗がん薬投与による悪心・嘔吐が影響したことが考えられる。血清 CRP 値と LEM の C/D 比に正の相関がみられ、炎症により LEM のクリアランスが低下することが示唆された。また、CYP3A5*3 遺伝子多型は血漿中 4βOHC 濃度に影響せず、LEM の C/D 比は*3/*3 保持者で*1 保持者と差がなかった。この結果から、LEM の代謝に CYP3A5 の関与度が小さいことが示唆された。以上より、LEM の体内動態は、CYP3A5 に比べ CYP3A4 による代謝の寄与度が大きく、炎症による代謝機能低下が示唆された。LEM の C/D 比と血漿中 4βOHC 濃度が相関しなかったため、抗がん薬履歴など患者情報のさらなる収集が望まれる。</p> <p>【今後の展望】この 1 年間で LEM の LC-MS/MS 測定法の確立、19 名の患者検体の血漿中 LEM 測定、CYP3A5 遺伝子多型解析を実施した。次年度は遊離形 LEM 濃度測定法を確立し、さらに症例数を蓄積して解析し、関連学会での発表及び原著論文の投稿に繋げる予定である。LEM は CYP3A により代謝されるため、ポリファーマシーによる薬物間相互作用のリスクが大きい、新規薬剤であり臨床現場での併用経験が少ない。そのため、相互作用を含む PK/PD の詳細な解析が急務であると考えられる。本研究による成果は高齢者を始めとする睡眠障害を有する患者に対する LEM の適正使用に貢献すると考えている。</p>