

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	バルーン肺動脈形成術前後における慢性血栓塞栓肺高血圧症患者の薬物動態評価				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	田中 紫茉莉
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也
		所属・職名	帝京平成大学薬学部・教授	氏名	並木 徳之
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	柏倉 康治
		所属・職名	浜松医科大学・副学長	氏名	渡邊 裕司
		所属・職名	浜松医科大学医学部・教授	氏名	乾 直輝
		所属・職名	浜松医科大学医学部・助教	氏名	龍口 万里子
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	田中 紫茉莉

講演題目	バルーン肺動脈形成術前後における慢性血栓塞栓肺高血圧症患者の薬物動態評価
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) は、血栓が器質化することで肺動脈が閉塞し、肺血管抵抗が上昇する疾患である。近年 CTEPH の治療として、バルーン肺動脈形成術 (BPA) 及び経口肺血管拡張薬 Riociguat (Rio) の併用療法の有効性が報告され、注目されている。日本において Rio の副作用により Rio を服用継続できない例が存在するが、日本人における Rio の血漿中濃度の報告は少ない。さらに CTEPH 患者の血漿中 Rio 濃度は健康成人に比べ高値を示し、CTEPH の病態や治療による肺循環変動が Rio の体内動態に影響を及ぼすことが示唆されているが、それらの関連性は明らかではない。そこで、日本人 CTEPH 患者における Rio の測定及び薬物動態の評価を目的として、①Rio 及び主代謝物 M-1 の血漿中濃度定量法の確立を行い②日本人 CTEPH 患者の Rio 及び M-1 の血漿中濃度を測定し、薬物動態学的検討を行った。</p> <p>1. Rio 及び主代謝物 M-1 の血漿中濃度定量法の確立 血漿サンプルに内標準物質 (Rio-d3) を添加し、固相抽出後、LC/MS/MS 法により測定した。Rio 及び M-1 の保持時間はそれぞれ 2.2 分及び 1.3 分であり、1 検体あたり 5 分で測定可能となった。Rio 及び M-1 の検量線は、それぞれ 0.1-200 及び 0.5-100 ng/mL の範囲において良好な直線性を示し、定量値の真度及び精度はそれぞれ理論値の $< \pm 14\%$ 及び $< 9\%$ であった。回収率、マトリックス効果及び安定性は、生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドラインにおける基準に合致した。</p> <p>2. 日本人 CTEPH 患者の Rio 及び M-1 の薬物動態学的検討 Rio 服用中の日本人 CTEPH 患者 11 名 (56.3\pm16.7 歳) の Rio 及び M-1 の血漿中濃度を測定し、薬物動態評価を行った。本研究は静岡県立大学及び浜松医科大学の倫理委員会の承認を得た。Rio 及び M-1 の濃度はそれぞれ 58.1 [5.93-194] ng/mL (中央値 [範囲]) 及び 58.9 [9.57-166] ng/mL を示し、58% の検体が既報 (国際共同第Ⅲ相試験) の血漿中濃度の 95% 信頼区間より低値を示した。さらに患者 5 名における Rio の経口クリアランスを算出したところ、2.24 [1.57-3.07] L/h と既報と同程度であった。BPA 実施回数が多いほど肺血管抵抗の減少する傾向があったが、BPA 回数と血漿中濃度の有意な相関は認めなかった。よって、日本人 CTEPH 患者における Rio の体内動態は既報の被験者と比較して大きな差異は認められないものの、臨床的に血漿中薬物濃度は低くコントロールされている可能性が示された。今後、CTEPH 患者の血漿中薬物濃度データを蓄積し解析することで、Rio による治療の最適化に繋がると期待できる。</p>