

シナカルセトの CYP2D6 を介した薬物間相互作用について

○成田 勇樹¹, 門脇 大介¹, 下石 和樹², 柴田 啓智³, 秋吉 明子², 福永 栄子²,
飛野 幸子³, 平田 純生¹ (¹熊大院薬, ²熊本赤十字病院薬, ³済生会熊本病院薬)

【目的】シナカルセトは、二次性副甲状腺機能亢進症治療薬として広く用いられているが、CYP2D6 を阻害することが報告されている。一方、透析患者においては心血管疾患 (CVD) のリスクが高く、CVD の治療薬が汎用されるが、抗不整脈薬や β 遮断薬を含む循環器系疾患治療薬の多くがCYP2D6で代謝される。そのため、シナカルセト併用によりこれら循環器系疾患治療薬との相互作用が生じ、血中濃度の上昇が考えられる。そこで、本研究では、シナカルセトと CYP2D6 により代謝されるカルベジロール、プロパフェノンとの併用によるこれら薬物の代謝阻害に関する検証を行った。【方法】ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の系において、シナカルセトによる阻害の有無、阻害定数 (K_i) などの薬物動態パラメーターの算出を行うとともに、CYP2D6 阻害薬であるキニジンと比較した。【結果】阻害実験より、カルベジロール、プロパフェノン共にシナカルセトによる阻害が観察された。また、カルベジロール、プロパフェノンに対するシナカルセトの K_i はそれぞれ $0.250\mu\text{M}$ 、 $0.448\mu\text{M}$ であった。同様に、キニジンによる K_i はそれぞれ $0.249\mu\text{M}$ 、 $0.185\mu\text{M}$ であった。【考察】今回、シナカルセトによる CYP2D6 阻害作用は、カルベジロール、プロパフェノンにおいても確認された。*In vitro* の結果から、シナカルセトによるカルベジロール、プロパフェノンに対する阻害の程度は、CYP2D6 阻害作用が最も強いキニジンと同程度であることが示され、臨床においてどちらの薬物も血中濃度増加が生じると考えられる。そこで、現在、*in vitro* で得られた結果を基に、臨床においてもシナカルセトによる CYP2D6 阻害作用が観察されるのか、また阻害による血中濃度への影響がどの程度生じるのか検討中である。