

カルベジロールの立体選択的代謝に及ぼすアミオダロンの影響

○山浦 静<sup>1</sup>, 深尾 美紀<sup>1</sup>, 中村 有沙<sup>1</sup>, 石田 和也<sup>1</sup>, 田口 雅登<sup>1</sup>, 橋本 征也<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>富山大院薬)

【背景・目的】 $\beta$  遮断薬カルベジロール(CRV)は主に肝代謝によって消失し、その代謝にはシトクロム P450 による酸化と、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼによるグルクロン酸抱合反応が関与する。近年、アミオダロン(AMD)併用時に  $\beta$  遮断活性のある *S*体の血中濃度が上昇し、*R*体の血中濃度が変化しないことが報告された。そこで、本研究では、CRV の酸化及びグルクロン酸抱合に及ぼす AMD の影響を明らかにする目的で、*in vitro* 代謝実験を行った。

【方法】市販のヒト肝ミクロソームとラセミ体 CRV の反応液に 2mM の NADPH または UDPGA を添加し、*S*体と *R*体の酸化活性とグルクロン酸抱合活性をそれぞれ分離評価した。CRV の代謝は反応前後の薬物濃度の差で評価し、AMD 添加の有無による活性変動を定量化した。

【結果・考察】ヒト肝ミクロソームにおける CRV の酸化及びグルクロン酸抱合反応はどちらも *S*体選択的であった。AMD またはその主要代謝物(デスエチル AMD)を反応液に添加したところ、*R*体及び *S*体の酸化活性がどちらも低下したのに対し、グルクロン酸抱合活性は *R*体のみが上昇した。AMD 併用時には、*S*体は酸化的代謝の阻害による血中濃度の上昇が観察されるが、*R*体は酸化反応の阻害とグルクロン酸抱合反応の亢進が起こるために、見かけ上血中濃度の変化は起こらないものと推定された。AMD による *R*体のグルクロン酸抱合反応の亢進は、ラセミ体 CRV が低濃度(0.1 $\mu$ M)、かつ AMD が高濃度(50 $\mu$ M)の時に認められ、ラット肝ミクロソームにおいても同様の傾向が観察された。以上のことから、CRV と AMD の相互作用のメカニズムには肝臓におけるグルクロン酸抱合反応の変化が少なくとも一部関与すると考えられた。