第 16 回 日本臨床薬理学会 1995 年 11 月 1～2 日 東京・明治記念館

Sufentanil 肝代謝と肝クリアランスに与える
Erythromycin の影響—*in vivo* と *in vitro* の相違—立 石 智 則*¹ Alastair J. J. Wood*²

合成 opioid の alfentanil, sufentanil は鎮痛作用が強く半減期が比較的短いため麻酔や鎮痛に広く用いられている (1)。両薬物は N-dealkylation が主たる代謝経路と考えられており同じ構造式を持つ代謝物が生ずる。健常成人において CYP3A の阻害薬である erythromycin と alfentanil (2) もしくは sufentanil (3) との薬物相互作用を検討した以前の報告では alfentanil の総クリアランスは低下したが sufentanil の肝クリアランスには影響はなかった。しかしヒト肝ミクロソームを用いた我々の検討では両薬物ともに主に CYP3A により代謝され、CYP3A の阻害薬である erythromycin や troleanomycin による N-dealkylation の抑制を両薬物で認めた (4)。相反する結果の説明として、生体内での sufentanil の肝クリアランスの低下にはミクロソーム試験で認められない代謝経路があり、CYP3A の代謝が erythromycin により抑制されても抑制を受けない他の経路により代謝され erythromycin の効果が明らかでなかった可能性がある。以前の Barcowski らの報告 (3) では血中未変化体のみを測定しており尿中代謝物を観察していない。そこで本試験においては sufentanil の fractional clearance を指標として erythromycin の sufentanil の代謝に与える影響を検討した。

【方法】この試験は Vanderbilt 大学の倫理委員会より承認を受け被験者を公募した。書面にて試験の概要を説明し同意の署名が得られ、身体所見および血液・尿検査に異常を認めなかった 8 名の成人白人男性 (20-37 歳) を対象とした。

いずれの被験者も薬物を常用しておらず、非喫煙者であった。被験者には試験期間中、飲酒・グレープフルーツおよびそのジュースの摂取を禁じた。1 回 500mg の erythromycin を 1 日 2 回 9 日間投与し、投与前および投与 7 日目にそれぞれ 50 μ Ci の [³H]-sufentanil (>99.5% radiochemical purity) を静注した。採血は経時的に投与後 8 時間目まで、採尿は 72 時間目まで行った。血中 [³H]-sufentanil とその尿中代謝物は Krivoruk らの方法 (6) に従い HPLC により分離・分取し、その [³H] 放射量を濃度の代用とした。Sufentanil の血中濃度曲線下面積 (AUC) は台形公式を用い、最終採血点以降は消失速度定数を用いて外挿し算出した。Sufentanil の総クリアランスは投与量を AUC で除して求めた。Fractional clearance は総クリアランスに尿中 N-dealkylated metabolites の割合を乗じて求めた。有意差の検定には paired t-test を用いた。

【結果】72 時間に尿中へ排泄された [³H] 放射量は投与量のそれぞれ 45.3 $\pm$ 3.9/43.1 $\pm$ 10.6% (control/erythromycin, mean $\pm$ SD) であり両者の間に有意の差を認めなかった。Erythromycin 投与前後での sufentanil の血中濃度-時間曲線を図に示す。sufentanil の肝クリアランスは 1124.3 $\pm$ 273.1/1133.9 $\pm$ 354.4 ml/min, N-dealkylated metabolites への fractional clearance は 367.2 $\pm$ 128.4/472.0 $\pm$ 163.9 ml/min であり、それぞれ両者の間に有意の差を認めなかった。

【考察】Alfentanil, sufentanil は N-dealkylation を受け同じ構造式の代謝物 (noralfentanil, norsufentanil) となる。我々は CYP3A によってそれぞれの N-dealkylation が行われることを報告した (4, 5)。しかし以前の健常成人男性を対象とした報告 (2, 3) では CYP3A の阻害薬である

*¹ 聖マリアンナ医科大学薬理学

〒216 川崎市菅生 2-16-1

*² Vanderbilt 大学医学部臨床薬理部門

Figure Sufentanil plasma concentration before and after erythromycin.

erythromycin を投与したところクリアランスの低下は alfentanil にのみ認めたにすぎない。これは生体内での sufentanil の代謝経路にはマイクロソーム試験で認められない経路があり、その代謝経路が抑制を受けないため全体として erythromycin の CYP3A 抑制効果が明らかでなかった可能性がある。今回尿中 sufentanil の代謝物を測定し N-dealkylated metabolites への fractional clearance を指標として erythromycin 併用の影響を検討した。しかし以前の報告どおり sufentanil の肝クリアランス、N-dealkylated metabolites への fractional clearance に erythromycin 投与による有意の変化を認めなかった。静脈内投与された alfentanil, sufentanil はともに肝臓でほとんど代謝され尿中への未変化体排泄は極めて小さく両者の総クリアランスは肝クリアランスにほぼ等しいと考えられる。ところで sufentanil の肝クリアランスは alfentanil に比し約3倍大きい(2,3)。従って sufentanil の肝固有クリアランスは alfentanil のそれより大きく、肝クリアランスはより肝血流に依存していると考えられる。erythromycin による sufentanil 肝固有クリアランスの低下はその肝クリアランスを低下させるほど強力なものではなかったと考えた。より強く sufentanil 肝固有クリアランスを低下させる ketoconazole や肝血流量を低下させる propranolol を前投与することにより sufentanil の肝クリアランスを低下させることができるかもしれない。以前報

告したマイクロソームの実験と今回の健常成人の試験の結果を照らし合わせるとマイクロソームの実験のみから sufentanil と erythromycin の薬物相互作用が生体内で存在しないことを予測することは不可能であった。

参考文献

- (1) Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 8:422-446 (1983).
- (2) Bartkowski RR, Goldberg ME, Larijani GE and Boerner T. Inhibition of alfentanil metabolism by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 46:99-102 (1989).
- (3) Bartkowski RR, Goldberg ME, Huffnagle S and Epstein RH. Sufentanil disposition. Is it affected by erythromycin administration? *Anesthesiology* 78:260-265 (1993).
- (4) Tateishi T, Krivoruk Y, Wood AJJ, Guengerich FP and Wood M. Identification of human liver P450 3A4 as the enzyme responsible for sufentanil N-dealkylation. *Can J Physiol Pharmacol* 72(S1):316 (1994).
- (5) Y C-H, Wood M, Wood AJJ and Guengerich FP. Identification of the pharmacogenetic determinants of alfentanil metabolism: cytochrome P-450 3A4. *Anesthesiology* 77:467-474 (1992).
- (6) Krivoruk Y, Kinirons MT, Wood AJJ and Wood M. Metabolism of cytochrome P4503A substrates in vivo administered by the same route: Lack of correlation between alfentanil clearance and erythromycin breath test. *Clin Pharmacol Ther* 56:608-614 (1994).