

〈抄録〉 第 22 回 日本臨床薬理学会年会 2001 年 12 月 14~15 日 横浜

## CYP2D6\*10 を有する患者におけるフルボキサミンの生体内動態

加藤 安宏\*<sup>1</sup> 内田 信也\*<sup>1</sup> 橋本 久邦\*<sup>1</sup>  
河合 正好\*<sup>2</sup> 武井 教使\*<sup>2</sup> 森 則夫\*<sup>2</sup>  
石塚 恒雄\*<sup>3</sup> 山田 静雄\*<sup>4</sup> 木村 良平\*<sup>4</sup>  
久保田 隆廣\*<sup>5</sup> 伊賀 立二\*<sup>5</sup>

### 目的

選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルボキサミンは、うつ病をはじめとする精神疾患の治療薬として繁用されている。フルボキサミンの代謝には薬物代謝酵素である CYP2D6 が関与している<sup>1)</sup>。CYP2D6 にはいくつかの変異遺伝子が報告されており、その中でも CYP2D6\*10 は日本人において発現頻度が高く酵素活性低下の原因遺伝子であるため<sup>2,3)</sup> 临床上その存在は無視できない。しかし、CYP2D6\*10 がフルボキサミンの生体内動態に及ぼす影響については明らかになっていない。そこで CYP2D6\*10 を有する患者におけるフルボキサミンの生体内動態について検討した。

### 方法

浜松医科大学医学部附属病院精神神経科外来通院中で、4 週間以上一定用量のフルボキサミンを服用中の患者を対象とした。CYP2D6 の基質あるいは阻害剤となることが報告されている薬剤を併用している患者、腎および肝障害を有する患者は除外した。対象患者に研究内容を説明し、文書による同意を得た後、朝食後の薬剤服用前(トラフ)と薬剤服用 4 時間後に採血を行った。CYP2D6 の遺伝子解析は以下

の方法で行った。すなわち末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し、C2938T と G4268C を PCR-RFLP 法、G1846A および G1846T を allele-specific PCR 法、CYP2D6 遺伝子の欠損を Long-PCR 法により解析した。血漿中フルボキサミン濃度は LC/MS/MS 法により測定した。ベイジアン解析により薬物動態学的パラメーターを算出した。母集団パラメーターには文献値<sup>4)</sup> を用いた。なお数値は平均値±標準偏差で示した。

### 結果

対象となった 47(男性 20 名、女性 27 名)名の年齢および体重はそれぞれ 38.2±15.3 歳、55.1±11.4kg であった。CYP2D6 の遺伝子解析の結果、変異遺伝子として\*2、\*5、\*10 および\*14 が検出され、遺伝子型は 8 通りであった。その内訳は\*1/\*1(13 名 27.7%)、\*1/\*2(3 名 6.4%)、\*1/\*5(3 名 6.4%)、\*1/\*10(11 名 23.4%)、\*2/\*10(3 名 6.4%)、\*5/\*10(3 名 6.4%)、\*10/\*10(11 名 21.3%) および\*10/\*14(1 名 2.1%)であった。対象患者におけるフルボキサミンの投与量は 38.2±15.3 mg/kg/day であった。投与量とトラフ血漿中濃度との関係を解析したところ有意な正の相関が認められた( $r = 0.697$ ,  $P < 0.001$ )。同様にトラフおよび薬剤服用 4 時間後の血漿中濃度よりベイジアン解析を用いて算出した AUC と投与量の間にも良好な直線関係が認められた( $r = 0.794$ ,

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部  
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学精神神経科, \*<sup>3</sup> 明治製菓株式会社薬総研

\*<sup>4</sup> 静岡県立大学薬学部薬剤学, \*<sup>5</sup> 東京大学医学部附属病院薬剤部

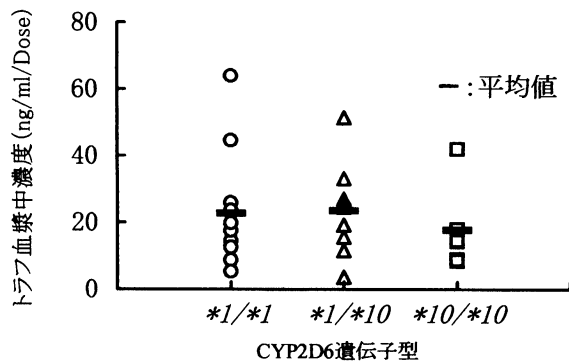


Fig. \*1/\*1, \*1/\*10 および\*10/\*10における  
トラフでの血漿中フルボキサミン濃度

Dose:フルボキサミン投与量(mg/kg/day)

ANOVA検定の結果いずれの群間にも有意差は認められなかった

$P < 0.001$ ). CYP2D6の遺伝子型が\*1/\*1, \*1/\*10 および\*10/\*10と判定された対象患者におけるトラフでの血漿中フルボキサミン濃度はそれぞれ  $22.8 \pm 16.5$ ,  $23.5 \pm 13.7$  および  $17.7 \pm 12.4$  ng/ml/mg/kg であり、3群間に有意な差異は認められなかった (Fig.)。同様に薬物動態学的パラメーター (AUC,  $CL_{oral}$ ,  $t_{1/2}$ ) についても各群間に CYP2D6\*10の影響は認められなかった。(Table.)

### 考察

対象患者における CYP2D6 遺伝子解析の結果、4種類の変異遺伝子が検出され、その頻度は既報<sup>2,3)</sup>の結果と同程度であった。今回のフルボキサミン投与量では血漿中濃度との間に線形性が認められたことから、血漿中濃度はすべて投与量で補正した。CYP2D6\*1/\*10 および\*10/\*10を有する患者におけるフルボキサミンのトラフでの血漿中濃度および薬物動態学的パラメーターは、\*1/\*1のそれらと比べ有意な差は認められなかった。一方、デキストロメトルファンの poor metabolizer では extensive metabolizer に比べフルボキサミンの AUC が有意に高値を示したと報告されている<sup>1)</sup>。CYP2D6\*10は、日本人においてその頻度が高くかつその表現型として intermediate metabolizer を与える可能性がある。しかしながら本研究結果からはフルボキサミンの生体内動態に対する CYP2D6\*10の影響は小さいと考えられた。従って本

Table \*1/\*1, \*1/\*10 および\*10/\*10における  
薬物動態学的パラメーター

	CYP2D6 遺伝子型		
	*1/*1	*1/*10	*10/*10
n	13	11	10
AUC <sub>0-24</sub> (hr·ng/ml/Dose)	707±398	733±398	308±82
CL <sub>oral</sub> (L/kg/hr)	1.74±0.82	1.78±1.06	2.69±237
t <sub>1/2</sub> (hr)	16.2±8.8	17.3±9.5	15.5±6.5

平均±SD AUC<sub>0-24</sub>:血漿中濃度曲線下面積

ANOVA 検定の結果、3群間に有意差は認められなかった

Dose:フルボキサミン投与量(mg/kg/day)

CL<sub>oral</sub>:全身クリアランス t<sub>1/2</sub>:消失半減期

薬剤の投与量を決定する際に、CYP2D6\*10 変異遺伝子の影響を考慮する必要性は低いものと推察された。

### 文献

- 1) Spigset, O., Granberg, K., Hagg, S., et al.: Relationship between fluvoxamine pharmacokinetics and CYP2D6/CYP2C19 phenotype polymorphisms. Eur. J. Clin. Pharmacol., **52**: 129-133 (1997)
- 2) Tateishi, T., Chida, M., Ariyoshi, N. et al: Analysis of the CYP2D6 gene in relation to dextromethorphan O-demethylation capacity in a Japanese population. Clin. Pharmacol. Ther., **65**:570-575 (1999)
- 3) Kubota, T., Yamamura, Y., Ohkawa, N. et al: Frequencies of mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. Br. J. Clin. Pharmacol., **50**:31-34 (2000)
- 4) 石郷岡純ほか: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) の第 I 相試験. 臨床評価, **21**: 441-490 (1993)