

〈抄録〉 第21回 日本臨床薬理学会年会 2000年9月28~29日 札幌

Omeprazole および Rabeprazole 単回・反復投与時に CYP2C19 の Genotype が胃内 pH に与える影響

白井直人*¹ 古田隆久*¹ 森山陽子*²
大河内秀昭*² 小林カオル*³ 肖芳*¹
小菅和弘*⁴ 中川和子*² 花井洋行*⁵
大橋京一*⁴ 千葉寛*³ 石崎高志*²

【背景と目的】

強力な胃酸分泌抑制作用を持つプロトンポンプインヒビター (PPI) の一つである Omeprazole (OPZ) は肝臓で主に CYP2C19 により代謝を受ける。一方、最近登場した Rabeprazole (RPZ) は主に非酵素的な代謝を受け、一部が CYP2C19 や CYP3A4 で代謝される。したがって、RPZ の酸分泌抑制効果は OPZ に比べ CYP2C19 の多型性の影響を受けにくいと考えられる。そこで、OPZ と RPZ の単回および反復投与時の胃酸分泌抑制効果に CYP2C19 の genotype が関わるかを検討した。

【方法】

15名の *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 陰性の健康ボランティアに対し Placebo, OPZ 20mg/日および RPZ 20mg/日を8日間反復投与し、Placebo投与時と各PPI内服第1日目および第8日目に24時間胃内pHとGastrin, OPZおよびRPZとその代謝物の血中濃度を測定した。

【結果】

15名中 homozygous extensive metabolizer (homEM) 6名, heterozygous extensive metabolizer (hetEM) 5名, Poor metabolizer

(PM) 4名であり、3群間で性別・年齢・体重に差は認めなかった。

OPZ の単回および反復投与時の胃内 pH は 3群間で有意差を認めた。RPZ の単回投与時は胃内 pH は 3群間で有意差が認められたが、反復投与時では胃内 pH は 3群間で有意差を認めなかった。Gastrin AUC は OPZ および RPZ の単回投与時では PM 群で高値を示す傾向はあったが、有意差は認められなかった。反復投与時は PM 群で他の群に比較し有意に高値を示した。OPZ AUC は単回および反復投与時とも 3群間で有意差を認めた。また RPZ AUC も単回および反復投与時に 3群間で有意差を認めた。OPZ AUC は反復投与により PM 群以外では増加傾向がみられたが、RPZ AUC は各群とも反復投与により変化を認めなかった。

【考察】

OPZ の単回および反復投与時における血中濃度と酸分泌抑制効果は、CYP2C19 の遺伝的多型の影響を受けた。RPZ のそれは単回投与では CYP2C19 の遺伝的多型の影響を受けたが、反復投与では血中濃度は CYP2C19 の遺伝的多型による影響をうけるものの、酸分泌抑制効果はその影響を受けなかった。これは RPZ 薬力価が OPZ に比べ強力であるため^{1,2)}、homEM においても RPZ 20mg/日の投与で十分な酸分泌抑制効果が達成できる血中濃度が得られたと考えられる。

過去の報告と同様に^{3,4)}、OPZ は CYP2C19 の阻害作用を有するため⁵⁾、CYP2C19 の活性がない PM 群以外では、反復投与により AUC が増加する

*1 浜松医科大学第一内科

〒431-3192 浜松市半田町 3600

*2 熊本大学大学院薬学研究所薬物治療学

*3 千葉大学薬学部薬物学

*4 浜松医科大学臨床薬理学

*5 浜松医科大学光学医療診療部

傾向を認めたが、CYP2C19の阻害作用を持たないRPZは、反復投与によりAUCが増加することはなかった。

反復投与時のOPZとRPZの胃内pHに、有意差は検出できなかったが、homEMではOPZ投与時に胃内pHが比較的低値であった。このことは、抗生物質の至適pH確保が必要な*H.pylori*の除菌や、長期にわたる強力な酸分泌抑制が必要とされるGastroesophageal reflux diseaseの治療において、CYP2C19のgenotypeによっては十分な治療効果が得られない可能性が考えられた。

【結語】

OPZおよびRPZの血中濃度はCYP2C19の遺伝的多型による影響を受けるが、RPZの酸分泌抑制効果はOPZより、CYP2C19の遺伝的多型の影響を受けにくいと考えられた。

【文献】

- 1) Fujisaki H. et al. Biochem Pharmacol 1991;42: 321-328
- 2) Morii M. et al. Biochem Pharmacol 1990;39: 661-667
- 3) Yasuda S. et al. Clin Pharmacol Ther 1995;58: 143-54
- 4) Andersson T. et al. Br J Clin Pharmacol 1990; 29:557-63
- 5) Andersson T. et al. Clin Pharmacol Ther 1990; 47:79-85

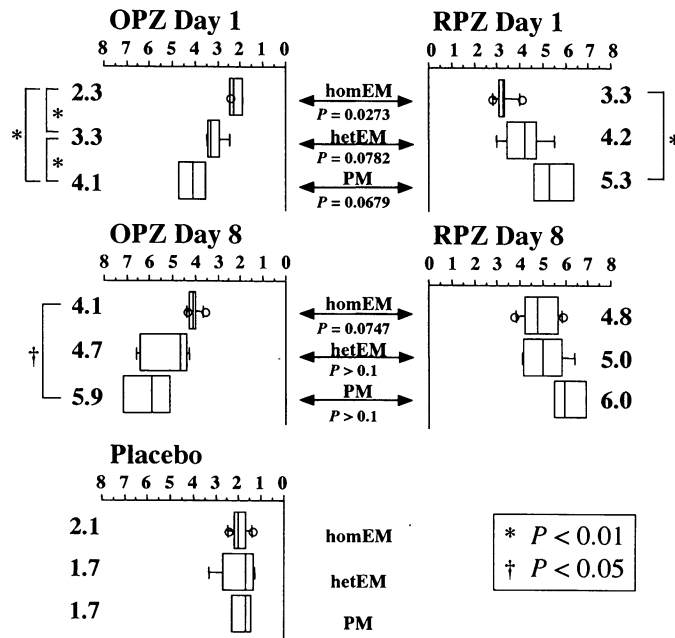


Fig. 1 Intra-gastric pH (median)