

## 第19回 日本臨床薬理学会 1998年11月20～21日 別府

## Clarithromycin の Omeprazole 代謝に与える影響について

古田隆久\*<sup>1</sup> 小林カオル\*<sup>2</sup> 飯田泉\*<sup>3</sup>  
 小菅和仁\*<sup>4</sup> 花井洋行\*<sup>5</sup> 久保田隆廣\*<sup>6</sup>  
 吉田英生\*<sup>3</sup> 千葉寛\*<sup>2</sup> 大橋京一\*<sup>4</sup>  
 石崎高志\*<sup>7</sup> 金子榮藏\*<sup>1</sup>

【はじめに】 *Helicobacter pylori*(Hp)と上部消化管疾患との関連が明らかになり、Hpの除菌の意義が高まってきている(1)。Hpの除菌にはOmeprazole (OPZ)等のプロトンポンプインヒビター(PPI)が併用薬として近年よく用いられる。筆者らは、OPZの血中動態およびその胃酸分泌抑制効果は、OPZの主な代謝酵素である肝のCYP2C19の遺伝的多型性に有意に依存しており、さらにHpの除菌に関して、CYP2C19のPoor metabolizer(PM)では、OPZとAmoxicillin (AMPC)によるDual therapyで十分除菌可能であり、これは血中のOPZ濃度がP群で有意に高いことに起因すると報告した(2,3)。一方、現在のHp感染の除菌方法はPPI+AMPC+CAM or MNZから成るTriple Therapyが短期間で高除菌率が得られるため主流となりつつあるが(4)、CAMやMNZには耐性菌出現の問題が報告されている(5,6)。

一方、OPZはCYP2C19で代謝されるがCYP3A4でも代謝され、それはCAMの代謝酵素でもある(7)。従って、OPZとCAMとの同時投与では薬物間相互作用が起こりOPZの血中濃度が上昇する事が考えられ、これが三剤OPZ/CAM/AMPC療法の高い除菌率達成の背景に存在する可能性が示唆される。そこでCAMがOPZの代謝に影響しているかを検討した。

【対症及び方法】 健常ボランティア21名(男性16例、

女性5例、平均年齢:29.6歳)にCAM 400mgもしくはPlaceboの一日2回投与を3日間行ったのち、CAM 400mgもしくはplaceboとOPZ 20mgを内服させ、0、1、2、3、5、7、10、24時間後に採血し、血中のOPZ及びその代謝物(hydroxyomeprazole:OH-OPZ, omeprazole sulfone: OPZ-SFN)、CAM及びその代謝物(14-hydroxyclearithromycin: M5)の濃度を測定した。血漿中のOPZ、OH-OPZ、OPZ-SFN、CAM、M5濃度はHPLC法にて測定した(8,9)。CYP2C19の遺伝子タイプリングはPCR-RFLP法にて行った(10)。

【結果】 対象21例のCYP2C19の遺伝子タイプは、wt/wt (homozygous extensive metabolizer: homEM群)が6例、wt/m1もしくはwt/m2 (heterozygous extensive metabolizer: hetEM群)が11例、m1/m2 (PM群)が4例であった。homEM群、hetEM群、PM群間に男女比、平均年齢、平均体重に有意差は認めなかった。

血漿OPZ濃度(AUC<sub>0-24hr</sub>: ng·hr/ml)はCAMの併用によってhomEM群、hetEM群、PM群でそれぞれ383.9 ± 26.3から813.1 ± 141.8へ(p=0.033)、999.4 ± 159.2から2110.4 ± 351.9へ(p=0.002)、5589.7 ± 146.8から13098.6 ± 512.7へ(p=0.001)へと有意に増加した。OPZ-SFNの濃度(AUC<sub>0-24hr</sub>: ng·hr/ml)はhomEM群、hetEM群、PM群でそれぞれCAMの併用によって、385.9 ± 47.9から188.6 ± 77.6へ(p=0.014)、756.6 ± 133.6から435.3 ± 90.6へ(p=0.009)、5245.7 ± 487.8から3304.2 ± 342.4へ(p=0.002)と有意に低下した。OH-OPZの濃度(AUC<sub>0-24hr</sub>: ng·hr/ml)はhomEM群で606.4 ± 81.1から946.0 ± 105.3へ(p=0.030)、hetEM群

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学第一内科  
〒431-3192 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 千葉大学薬学部薬物学 \*<sup>3</sup> 大正製薬総合研究所薬物動態研究室 \*<sup>4</sup> 浜松医科大学臨床薬理学 \*<sup>5</sup> 浜松医科大学光学医療診療部 \*<sup>6</sup> SRL 研究検査部

\*<sup>7</sup> 熊本大学薬学部薬物治療学

では613.03 ± 62.2から1016.8 ± 76.0へ (p<0.001)と有意に増加したが、homEM群においては370.5 ± 59.6から220.5 ± 69.5へと低下した (p=0.271)。

血中CAM、及びM-5濃度(AUC<sub>0-24hr</sub>:ng·hr/ml)は、homEM群、hetEM群、PM群でそれぞれ、15.0 ± 2.8、23.9 ± 2.3、27.1 ± 2.6 (p=0.021)、及び6.6 ± 1.2、9.8 ± 0.6、9.9 ± 1.4 (p=0.036)であり、PM群やhetEM群ではhomEM群より有意に高かった。

【考案】CAMはCYP3A4の活性を阻害し、OPZ及びOH-OPZのスルホン化を抑制する事によって血中のOPZ濃度が上昇する機序が考えられた。CYP2C19のPM群ではCAMによるOH-OPZ濃度上昇がなく、かえって減少傾向を認めしたが、それはPM群でのOPZの水酸化もCYP3A4が担っておりそれがCAMにより阻害されたためと考えられる。また、血漿中CAM及びM-5濃度にCYP2C19のタイプで有意差が認められたが、これは、CYP2C19のPM群での高いOPZ濃度がCYP3A4を介するCAMの代謝に影響を与えたこと、また、CAMの代謝にCYP2C19が関与しておりその遺伝的多型が反映された可能性が考えられる。

今回の検討により、現在のHp感染の治療方法として主流となりつつあるCAM併用による三剤療法(OPZ+AMPC+CAM)の高い除菌率の背景にはCAMとOPZとの薬物間相互作用による互いの血中濃度の増加作用の関与が示唆された。特に、CYP2C19のPM群でのCAM併用時のOPZの血中濃度(AUC)がhomEM群でのOPZ単剤投与時のAUCの30倍以上になることは留意すべきことである。Hp除菌の際にはできればCYP2C19の遺伝的多型の検査を行い、CAMが必要かを十分考慮する必要があると考えられる。さらに、患者の中には他疾患の治療のための薬剤を投与されている場合もあり、また、多くの薬剤がCYP2C19やCYP3A4による代謝を受けるため(10)、薬物間相互作用には十分留意して治療を行うべきであると考えられる。

#### 【参考文献】

1. Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. JAMA 1996; 275: 622-9.
2. Furuta T, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH (Abstract). Gastroenterology 1998; 114: A127.
3. Furuta T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. Ann Intern Med 1998 (in press).
4. Walsh JH, et al. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer diseases. New Eng J Med 1995; 333: 984-90.
5. European study group on antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*: Results of a multicentre European survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 777-81.
6. Peterson WL, et al. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1860-4.
7. Rodrigues AD, et al. Oxidative metabolism of clarithromycin in the presence of human liver microsomes. Major role for the cytochrome P4503A (CYP3A) subfamily. Drug Metab Dispos 1997; 25: 623-30.
8. Ohtake T, et al. Assay for TE-031(A-56268) in body fluids (II). Chemother 1988; 36: 192-7.
9. Kobayashi K, et al. Simultaneous determination of omeprazole and its metabolites in plasma and urine by reversed phase high-performance liquid chromatography with an alkaline-resistant polymer-coated C18 column. J Chromatogr 1992; 579: 299-305.
10. Kubota T, et al. Genotyping of *S*-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 661-6.
11. Flockhart DA. Drug interactions and the cytochrome P450 system. Clin Pharmacokinet 1995; 29 (Suppl. 1): 45-52.