



Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード: 作成者: 白井, 直人 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/1209 |

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

| | | | |
|-------|--|---------|-------------|
| 学位記番号 | 医博第 356号 | 学位授与年月日 | 平成14年 3月26日 |
| 氏名 | 白井直人 | | |
| 論文題目 | Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH (CYP2C19 遺伝子多型の omeprazole、rabeprazole の代謝及び胃酸分泌抑制作用への影響について) | | |

博士(医学) 白井直人

論文題目

Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH
(CYP2C19 遺伝子多型の omeprazole、rabeprazole の代謝及び胃酸分泌抑制作用への影響について)

論文の内容の要旨

[はじめに]

肝に20種類以上あることが知られている酵素チトクローム P450 (CYP) は、薬物代謝に関与し、主にヒドロキシ基の導入により、薬物の極性を高め、腎から尿中への排泄を容易にする。その P450 のなかでも CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4 に遺伝子多型が存在することが明らかになっている。すなわち、同じ薬物を投与されても、その代謝には遺伝的に決定された酵素活性の個人差により血中濃度や効果に違いが現れるのである。

omeprazole (OPZ) 及び rabeprazole (RPZ) は共に強力な胃酸分泌抑制作用を持つプロトンポンプ阻害剤(以下 PPI) である。OPZ は主に CYP2C19 で代謝される。一方、RPZ は主に非酵素的な代謝を受け、一部は CYP2C19 で代謝されるがその関与は OPZ と比較して小さいと考えられている。従って、RPZ の酸分泌抑制効果は OPZ に比べ CYP2C19 の遺伝子多型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を CYP2C19 の遺伝子多型と共に比較検討した。

[対象ならびに方法]

PCR-RFLP 法にて CYP2C19 の遺伝子多型が検索された15名のヘリコバクター・ピロリ陰性健常ボランティアを対象とした。15名の内訳は homozygous extensive metabolizer (homEM) 6名(男4名、女2名、年齢24~38歳、体重56~72kg)、heterozygous extensive metabolizer (hetEM) 5名(男4名、女1名、年齢22~24歳、体重43~68kg)、Poor metabolizer (PM) 4名(男3名、女1名、年齢21~28歳、体重47~72kg)である。そして、OPZ 20mg/day および RPZ 20mg/day を朝8時に8日間連続して投与し、第1および第8日目に24時間胃内 pH と血漿薬物濃度を測定した。血漿薬物濃度は the area under the plasma concentration-time curve (AUC) として表記した。24時間の平均胃内 pH と血漿薬物濃度は one way ANOVA 並びに Kruskal-Wallis test を用いて検定し、各多型群間の有意差は Scheffé 法による多重比較検定及び Mann-Whitney U-test にて検定を行った。P<0.05を有意差ありとした。

[結果]

OPZ の単回投与時は24時間平均胃内 pH は3群間で有意差を認め、PM 群が最も高く(4.1)続いて、hetEM(3.3)、homEM(2.3)の各群の順であった。OPZ の反復投与時の24時間平均胃内 pH も CYP2C19 の遺伝子多型で異なり、homEM 群(4.1)は PM 群(5.9)と比較して有意に低かった。一方、RPZ の単回投与時では24時間平均胃内 pH は CYP2C19 の多型で有意差を認め、homEM(3.3)は PM(5.3)と比較して有意に低かったが、反復投与時では3群間で有意差を認めなかった。

OPZ と RPZ の胃酸分泌抑制効果を検討すると、単回投与時では homEM と PM において、24時間平均胃内 pH が RPZ 投与時の方が OPZ 投与時より有意に高値であった。反復投与時にはどの群においても24

時間平均胃内 PH は OPZ 投与よりも RPZ 投与の方が高い傾向は認められたものの統計学的有意差は認めなかった。

OPZ の AUC は単回及び反復投与時とも 3 群間で有意差を認め、その比は homEM : hetEM : PM でそれぞれ 1 : 2 : 10.7、及び 1.0 : 2.3 : 6.8 であった。また、単回投与時と反復投与時の各群の AUC を比較すると、hetEM 群では有意に増加し、homEM 群でも同様の傾向を認めたが、PM 群では変化を認めなかった。RPZ の AUC も単回及び反復投与時とも 3 群間で有意差を認めたが、homEM : hetEM : PM で、それぞれ、1.0 : 2.3 : 3.3 及び 1.0 : 3.0 : 5.3 であり、群間格差は OPZ よりも小さいようであった。また、繰り返し投与による AUC の増加はいずれの群においても認めなかった。

[考察]

OPZ 及び RPZ の血漿濃度と胃酸分泌抑制効果は CYP2C19 の影響を受けたが、その影響の程度は OPZ と RPZ で異なっていた。そして、OPZ の胃酸分泌抑制効果は単回、反復投与後も CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けたが、RPZ の胃酸分泌抑制効果は単回投与では CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けるものの、反復投与では影響を認めなかった。これは RPZ の代謝が OPZ と比較して CYP2C19 への依存が少ないということと、RPZ の薬力価が高く、homEM や hetEM 群で今回用いた用量で得られる血漿薬物濃度でも繰り返し投与によって胃酸を十分に抑制できるためであると考えられた。すなわち、RPZ はその代謝において CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けるがその影響も比較的小さく、力価も高いため酸分泌抑制効果は、CYP2C19 の遺伝子多型の影響を OPZ よりも受けにくいと考えられる。また、OPZ と RPZ の繰り返し投与による血漿濃度の増加の違いより、両薬剤の CYP2C19 への親和性、抑制作用が異なる可能性が示唆された。

[結論]

OPZ と RPZ では CYP2C19 への依存性や力価の違いにより、胃酸分泌抑制効果への CYP2C19 遺伝子多型の影響も異なる。個々の PPI の特徴を理解し、CYP2C19 の遺伝子多型を検索することは胃酸分泌抑制治療における薬物投与計画において有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

肝に 20 種類以上あることが知られている酵素チトクローム P450 (CYP) は、薬物代謝に関与し、主にヒドロキシ基の導入により、薬物の極性を高め、腎から尿中への排泄を容易にする。その P450 のなかでも CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19 に遺伝子多型が存在することが明らかになっている。

Omeprazole (OPZ) 及び Rabeprazole (RPZ) は共に強力な胃酸分泌抑制作用を持つプロトンポンプ阻害剤 (以下 PPI) である。OPZ は主に CYP2C19 で代謝される。一方、RPZ は主に非酵素的な代謝を受け、一部は CYP2C19 で代謝されるがその関与は OPZ と比較して小さいと考えられている。従って、RPZ の酸分泌抑制効果は OPZ に比べ CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けにくいと考えられる。そこで、申請者は、OPZ と RPZ の単回および反復投与時の胃酸分泌抑制効果を CYP2C19 の遺伝子多型と共に比較検討した。

PCR-RFLP 法にて CYP2C19 の遺伝子多型が検索された 15 名のヘリコバクター・ピロリ陰性健常ボランティアを対象とした。15 名の内訳は homozygous extensive metabolizer (homEM) 6 名、heterozygous extensive metabolizer (hetEM) 5 名、poor metabolizer (PM) 4 名である。そして、OPZ 20mg/day および RPZ 20mg/

day を朝 8 時に 8 日間連続して投与し、第 1 および第 8 日目に 24 時間胃内 pH と血漿薬物濃度を測定した。

OPZ の単回投与時は 24 時間平均胃内 pH は 3 群間で有意差を認め、PM 群が最も高く続いて、hetEM、homEM の各群の順であった。OPZ の反復投与時の 24 時間平均胃内 pH も CYP2C19 の遺伝子多型で異なり、homEM 群は PM 群と比較して有意に低かった。一方、RPZ の単回投与時では 24 時間平均胃内 pH は CYP2C19 の多型で有意差を認め、homEM は PM と比較して有意に低かったが、反復投与時では 3 群間で有意差を認めなかった。

OPZ と RPZ の胃酸分泌抑制効果を検討すると、単回投与時では homEM と PM において 24 時間平均胃内 pH が RPZ 投与時の方が OPZ 投与時より有意に高値であった。反復投与時にはどの群においても 24 時間平均胃内 pH は OPZ 投与よりも RPZ 投与の方が高い傾向は認めたものの統計学的有意差は認めなかった。

OPZ の AUC は単回および反復投与時とも 3 群間で有意差を認め、その比は homEM : hetEM : PM でそれぞれ 1 : 2 : 10.7、及び 1.0 : 2.3 : 6.8 であった。また、単回投与時と反復投与時の各群の AUC を比較すると、hetEM 群では有意に増加し、homEM 群でも同様の傾向を認めたが、PM 群では変化を認めなかった。RPZ の AUC も単回および反復投与時とも 3 群間で有意差を認めたが、homEM : hetEM : PM で、それぞれ、1.0 : 2.3 : 3.3 及び 1.0 : 3.0 : 5.3 であり、群間格差は OPZ よりも小さかった。また、繰り返し投与による AUC の増加はいずれの群においても認めなかった。

以上の結果から、OPZ と RPZ では CYP2C19 への依存性や力価の違いにより、胃酸分泌抑制効果に対して CYP2C19 遺伝子多型が及ぼす影響は異なる。このことから、申請者は個々の PPI の特徴を理解し、CYP2C19 の遺伝子多型を検索することは、胃酸分泌抑制治療における薬物投与計画において有用であることを示した。

本論文内容の説明の後、論文内容と関連の深い以下の点について申請者との間に質疑応答がなされた。

- 1) 薬物代謝酵素 P450 の分布について
- 2) 健常ボランティアのスクリーニングについて
- 3) 標準食と水分摂取による胃内 pH の変動について
- 4) Rabeprazole の代謝経路、代謝物について
- 5) Omeprazole の代謝経路、代謝物について
- 6) The area under the plasma concentration-time curve (AUC) の測定法について
- 7) 統計学的検定法について
- 8) Rabeprazole の代謝物の薬理活性について
- 9) 血中濃度と薬理作用の乖離について
- 10) CYP2C19 と CYP3A4 について
- 11) テーラーメイド医療について

以上の質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしい内容を備えていると審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 梅 村 和 夫
副査 橋 本 久 邦 副査 今 野 弘 之