



Characterization of plasma vonoprazan and CYP3A activity using its endogenous marker and genetic variants in patients with digestive system disorders

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-02-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 坂口, 健太 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000333

論文審査の結果の要旨

ボノプラザンは、胃食道逆流症や消化性潰瘍などの酸関連疾患の治療に用いられており、他のプロトンポンプ阻害薬よりも強力に胃酸を中和し、ヘリコバクター・ピロリ感染症の高い治癒率を示すことが知られている。申請者は、血漿中ボノプラザン濃度について、CYP3A 内因性指標および遺伝子変異を用いて CYP3A 代謝過程との関係を検討した。本研究は、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会によって承認されて実施した（承認番号: 18-095）。浜松医科大学医学部附属病院において、ボノプラザンを少なくとも 3 日間連続で服用している 53 名の患者を対象とした。血漿中ボノプラザン濃度および代謝物である ODA-VP 濃度、CYP3A4/5 活性の評価指標である血中 4 β -ヒドロキシコレステロール (4 β -OHC) を測定した。ボノプラザンの絶対濃度は、投与量補正濃度、ODA-VP の絶対濃度および代謝物との濃度比の逆数と正の相関を認めたことから、ボノプラザンの薬物動態が非線形であり、さらにボノプラザンから ODA-VP への代謝過程には、飽和性があることが示唆された。ボノプラザンの投与量補正濃度は 4 β -OHC の血中濃度と負の相関を示し、代謝物との濃度比は 4 β -OHC の血中濃度と正の相関を示した。CYP3A5 遺伝子型および ABCB1 遺伝子型はボノプラザンの投与量補正濃度および代謝物との濃度比とは関連がなかった。*in vitro* 実験において、CYP3A4 は時間依存的にボノプラザンを代謝したが、CYP3A5 は代謝しなかった。以上の結果から、ボノプラザンは主に CYP3A4 によって代謝されることが示され、CYP3A5 遺伝子型ではなく代謝過程の規定因子として血中 4 β -OHC が血中のボノプラザン代謝の一部を説明することを明らかにした。審査委員会では、血中 4 β -OHC がボノプラザンの投与量決定マーカーとして適用できる可能性を示した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	梅村	和夫		
	副査	黒住	和彦	副査	前川 裕一郎