日本学術会議薬理学研連 臨床薬理シンポジウム 2000年9月27日（水） 札幌
ブリッジング試験のあり方ー科学と行政ー

3．各分野のブリッジング試験
1）抗潰瘍薬，とくにPPI
ーCYP2C19の遺伝子多型との関連よりー

古 田 隆 久*

【緒言】外国で実施された臨床データを受け入れる場合、日本と外国人との人種的な差異、並びに、日本と外国との環境因子及び医療実態の差異（以下、民族的要因）等があるため、当該医薬品に関する外国臨床データの内容に関わらず、国内での臨床試験データが求められてきた。確かに、こうした作業は日本での安全性、有効性を明確にするために必要ではあるが、優れた新薬の導入を遅らせることとなり好ましくない場合もある。一方、平成4年以来、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）において、医薬品の作用に与える民族的要因の影響を科学的に評価し、外国臨床試験データの利用を促進するための方策が検討されてきている。

この民族的要因のひとつに薬物の代謝酵素の遺伝的多型があり、この頻度に民族間で違いがあることが報告されている。そのうちCYP2C19に関しては、homEM、hetEM、PMの頻度は東洋人ではおおよそ35％、50%、15%であるのに対し、欧米白人では69％、28%、3%であり[1]、民族間で大きく異なっている。また、Helicobacter pylori（以下「Hp」）の除菌に関しては、Hpの耐性菌の頻度にも民族的な違いが認められる。そこで、CYP2C19で代謝されるPPIを例にとって、その薬物動態、さらにPPIとAmoxicillin（以下「AMPC」）、及びClarithromycin（以下「CAM」）によるHp除菌での民族的差異について検討した。

* 浜松医科大学第一内科
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

【CYP2C19とPPIの代謝の民族的】Omeprazole（以下「OPZ」）などのPPIは主に肝のCYP2C19で代謝される。このCYP2C19の多型でOPZの血中濃度は有意に異なり、さらに24時間胃内pHモニタリングでみた胃酸分泌抑制効果もCYP2C19の多型で有意に異なる[2-4]。さらにOPZと併用した際のCAMの濃度もCYP2C19の多型で異なってくる[5]。従って、CYP2C19の多型はPPIや併用薬のPK、PDに重大な影響を与える因子であると考えられる。OPZのCYP2C19の多型別の血中濃度に関して、Ieiri等の報告[2]では、homEM、hetEM、PMでのOPZの$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/ml)は、それぞれ587、1598、4240であり、我々のデータ[3]においても421、1402、5108であり、CYP2C19の多型毎の血中濃度はほぼ同じと考えてよく、CYP2C19のタイプが同じであるならば、同一民族内では差異はないと考えられる。Chang等[4]のCaucasianにおけるデータではhomEM、hetEM、PMでのOPZの$AUC_{0\text{-}10h}$ (nM・h)は715、2628、14273であったが、我々のデータをChang等のデータと同じ単位に換算すると、1105、4237、13516(nM・h)であり、CYP2C19毎のOPZの血中濃度はほぼ同じであり、OPZの血中濃度に影響するものは民族間格差というよりはCYP2C19の多型そのものであり、CYP2C19のタイプが同じであるならば、OPZの血中濃度に民族間格差は無いのではないかと考えられる。

【Hpの耐性菌の民族的な差異】PPIは胃食道逆流症や消化性潰瘍の治療のみならず、Hpの除菌療法にも用いられる。OPZとAMPCによるHpの除菌療法

もCYP2C19の多型に頻度の影響をうけるが、現在主流の3剤PPI/AMPC/CAM療法による除菌率ではさらにHpのCAM耐性の有無の影響を大きく受ける。文献的に検討すると、CAM耐性菌の欧米での頻度は0-10%（平均3.7%）であるのに対し、日本での耐性菌の頻度は約15%であり、 Hpの耐性菌の頻度にも民族的な格差が認められる。

【3剤PPI/AMPC/CAM療法による除菌に影響する因子の検討】3剤PPI/AMPC/CAM療法を行った患者での除菌の成否に関わる因子を検討したところ、体重、性別、年齢等は有意な因子ではなく、HpのCAM耐性の有無、さらにCYP2C19の多型であった。欧米人と日本人では体格差があったりするが、少なくとも、Hpの除菌に関してはCYP2C19の遺伝子多型とHpの耐性菌が重要な因子であることから、CYP2C19の多型およびCAM耐性の有無を検討したデータであれば、外国データをCYP2C19の頻度、Hpの耐性菌の頻度等で補正することによって比較可能であると考えられた。実際、CYP2C19の多型、CAM耐性別のデータを欧米のCYP2C19の頻度、CAM耐性の頻度で換算したところ、欧米のデータとほぼ同じ除菌率が得られた。

【欧米と日本のHp除菌療法の違い】欧米ではCYP2C19のhomEMの割合が多く、PPIが効きにくい環境である分、HpのCAM耐性菌の割合が少なく、CAMが効きやすい環境にあると考えられる。そして、除菌治療におけるPPI、AMPC,、CAMの用量は日本よりも多い傾向にある。但し、PPIの用量は外国も日本も殆どのレジメで常用量の2倍量であり、同じである。しかし、CAMの用量は剤形の違いもあるであろうが、欧米ではCAMは1000 mg/Dの処方が多いのに対し、日本では400～800 mg/Dの処方が殆どで、1000 mg/D以上の処方例は殆どない。しかし、除菌率は日本と欧米では、ほぼ同一かやや日本の方が高い傾向にある。これは、外国ではCYP2C19のhomEMの頻度が高く、PPIが効きにくい環境にある分、CAMの用量も多くなっているが、このCAMはAMPCよりも比較的酸性状態でも安定であり、PPIによる酸分泌抑制が弱くても抗生物質としての効果が十分発揮され、しかもCAM耐性菌の頻度が少ないため、CAMが中心となって除菌が成功していると考えられる。一方、日本ではCYP2C19のhomEMの頻度が低くPPIが効きやすい条件にあるが、CAMの耐性菌も多いため、結果として日本と欧米除菌率はほぼ同じとなっているのではないかと推察される。

【まとめ】PPIの代謝酵素であるCYP2C19の遺伝的多型はPPIのPK、PDに有意な影響を与え、また、Hpの除菌においては、薬剤耐性の有無がさらに重要な因子である。従って、外国のデータを日本に外挿する場合CYP2C19の多型、及び薬物耐性の有無について検討したデータでなければならない。逆にこうした要因を十分検討したデータであれば、海外の臨床データを日本に外挿することは可能であろう。

【参考文献】

1. Xie HG, Stein CM, Kim RB, et al. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of *S*-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 1999;9:539-549.

2. Ieiri I, Kubota T, Urae A, et al. Pharmacokinetics of omeprazole (a substrate of CYP2C19) and comparison with two mutant alleles, CYP2C19m1 in exon 5 and CYP2C19m2 in exon 4, in Japanese subjects. Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 647-653.

3. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. Clin Pharmacol Ther 1999; 65: 552-61.

4. Chang M, Tybring G, Dahl ML, et al. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole—suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 511-518.

5.**Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, et al.** Effect of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 265-74.