

ジアゼパム代謝に対するジルチアゼムの影響 —CYP2C19 の遺伝子多型における検討—

小 菅 和 仁*¹ 木 村 雅 彦*¹ 西 本 雅 彦*¹
池 田 康 彦*² 梅 村 和 夫*² 中 島 光 好*³
大 橋 京 一*¹

〔目的〕

ジアゼパムは、睡眠導入、筋弛緩など臨床で汎用されている薬物である。その代謝は CYP2C19 が主に関与していることがよく知られているが、CYP3A4 も関与していることが *in vitro* の実験からも示されている。そこで CYP2C19 の遺伝子多型において、ジアゼパム代謝に CYP3A4 がどの程度関与するのか検討した。

〔方法〕

本検討は、浜松医科大学・倫理委員会の承認を得た後に実施した。健康被験者に対して CYP2C19 の遺伝子タイピングを実施し、高活性 (EM) 群と低活性 (PM) 群をそれぞれ 5 名選出した。ジルチアゼムの投与は、二重盲検法を用いてプラセボ処置とジルチアゼム処置のどちらかを割り当て、1 ヶ月以上の間隔をおいて各被験者に対して両方の投与を行った。ジアゼパムは安全性を考慮して、それぞれ 2 mg 錠剤 1 錠を投与した。CYP3A4 の阻害薬として併用の可能性が高いと考えられるジルチアゼムを選択し、その徐放製剤 1 日 1 回 200 mg の投与を、ジアゼパム投与 3 日前から投与後 7 日目まで継続した。

薬力学的パラメータとして自覚症状 (Visual Analog Scale : VAS)、重心動揺検査、

フリッカー検査および血中濃度測定用の採血をトリアゾラム投与後 18 日目まで実施した。薬物動態学的パラメータは、ジルチアゼムによる酵素阻害処置を継続した 144 時間までのデータを用いて解析を行った。AUC は台形法、 $t_{1/2}$ は消失相のポイントを用いて最小二乗法により個々の被験者の値を求めた。

〔結果〕

自覚症状では、数名がジアゼパム投与後 1~4 時間目に若干の眠気・違和感を感じたのみであり、一定の傾向を持った薬力学的な変化を VAS、重心動揺検査およびフリッカー検査において試験期間を通じて検出する事はできなかった。

プラセボ投与時のジアゼパムの血中濃度は、48 時間以上経過すると PM 群が EM 群より高い傾向にあった。

ジルチアゼム存在下の PM 群では、プラセボ投与に比較して血中濃度の上昇が認められたが、EM 群では血中濃度に違いが認められなかった。

ジルチアゼムの投与により EM 群は薬物動態パラメータに大きな変化は見られなかったが、PM 群においてプラセボの投与時に 1633 ± 547 ng h/ml であった AUC が、ジルチアゼム投与時には 2503 ± 802 ng h/ml と統計学的な有意差のある増加が認められた。

*¹ 浜松医科大学臨床薬理学
〒 431-3192 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学薬理学

*³ 浜松医科大学名誉教授

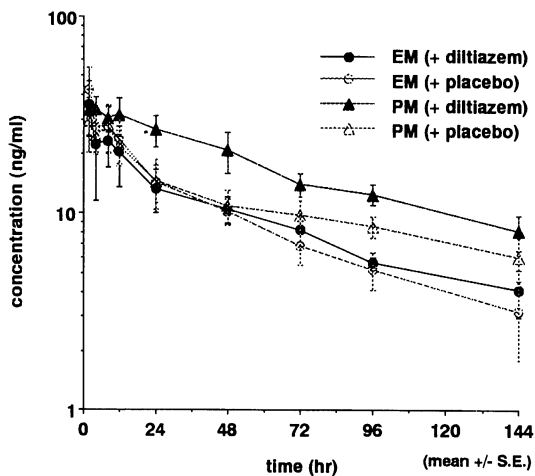


Fig. 健常成人におけるジアゼパム血中濃度

[考察]

本実験においては、被験者の日常生活の安全性を考慮しジアゼパムの臨床最低用量を用いたため、健常者にとって十分な薬効を示す血中濃度には達せず、薬力学的なパラメータから効果の違いを測定することは出来なかった。

ジアゼパムの代謝は主に CYP2C19 により行われると考えられているが、EM群では関与が弱い CYP3A4 を介する経路に、PM群は比較的強く依存している事が示唆されたことから、CYP3A4 の阻害作用を持つ薬剤の影響をより強く受けると考えられた。