

第 18 回 日本臨床薬理学会 1997 年 12 月 11~12 日 東京

## CYP2C19 遺伝的多型による Omeprazole の薬物動態と薬力学

大橋 京一\*<sup>1</sup> 古田 隆久\*<sup>2</sup> 小菅 和仁\*<sup>1</sup>  
 木村 雅彦\*<sup>1</sup> 西本 雅彦\*<sup>1</sup> 久保田 隆廣\*<sup>3</sup>  
 石崎 高志\*<sup>4</sup> 金子 榮藏\*<sup>2</sup>

### 【目的】

Omeprazole(OPZ)は主として S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19)で代謝される。CYP2C19活性には遺伝的多型が認められており、poor metabolizer (PM)の比率が日本人では18-23%と欧米の白人(3-5%)に比しはるかに大であることが報告されている<sup>1)</sup>。

近年、上部消化管における消化性潰瘍の原因として *H. Pylori* の関与が注目されており、*H. Pylori* の除菌療法が消化性潰瘍の治療として行われている。我々は OPZ と amoxicillin (AMPC) の併用療法において、*H. Pylori* の除菌率が PM で極めて高いことを報告している(第 18 回日本臨床薬理学会)。この理由の一つとして、PM では OPZ の高い血中濃度が持続するために胃酸分泌抑制作用が長時間続き、AMPC が安定した抗菌作用を示すためと考えられる。しかしながら CYP2C19 における遺伝子多型と OPZ の薬物動態と薬力学について検討をおこなった報告はない。そこで、CYP2C19 の遺伝子多型における OPZ の薬物動態と胃内 pH、血清ガストリンの関係について検討を加えた。

### 【方法】

尿素呼吸試験、*H. Pylori* 血清抗体値より *H. Pylori* 感染が陰性と認められた健常成人 16 名

を対象とした。CYP2C19 の遺伝子多型は Kubota et al. の方法<sup>2)</sup>に従って PCR-PFLP 法により測定した。被験者は exon 5 と exon 4 のいずれにも mutation を認めない wt/wt 群 (Extensive Group) が 6 名 (男 5 名、女 1 名; 22-26 歳) であり、mutation が exon 5 か exon 4 のいずれか 1ヶ所にある wt/m1 あるいは wt/m2 群 (Intermediate Group) は 4 名 (男 3 名、女 1 名; 22-25 歳)、mutation が 2ヶ所にある m1/m1, m1/m2 群 (Poor Group) は 6 名 (男 4 名、女 2 名; 23-24 歳) であった。各被験者は早朝空腹時に OPZ 20 mg あるいは placebo の単回経口投与を受け、投与後 24 時間にわたり経時的に、血中 OPZ と主代謝物 (5-hydroxyomeprazole (OH-OPZ), omeprazole sulphone (OPZ-S)) 濃度及び gastrin 濃度測定のための採血を行った。また、各薬物投与 30 分前に、胃内 pH モニタリングのために経鼻的に pH 電極を挿入し、24 時間にわたり胃内 pH を測定した。食事は各被験者とも昼および夕方それぞれ一定の時刻に同一内容のものを摂取した。試験期間中は胃酸分泌に影響を与えるカフェイン、アルコール飲料などの摂取を禁止した。

本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認を得た後に実施した。

### 【結果】

OPZ 投与後 3 時間目の OPZ/OH-OPZ 比は Poor Group で  $13.78 \pm 2.23$  と Intermediate Group (1.82

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学臨床薬理学

〒431-3192 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学第一内科

\*<sup>3</sup> SRL      \*<sup>4</sup> 国立国際医療センター臨床薬理

±0.45) と Extensive Group (0.54 ± 0.19) に比し有意に大であった。OPZのAUCは Extensive Group < Intermediate Group < Poor Group (1:3.8:13.9) の順に大であり、いずれの群の間にも有意の差を認めた。平均24hr胃内pH値も Extensive Group < Intermediate Group < Poor Groupの順に有意に大となった。OPZのAUCと平均24hr胃内pH値の間には有意の相関関係 ( $r=0.881, p<0.001$ ) が認められた。血清gastrin値は Poor Groupにおいて Extensive、Intermediate Groupに比し高値が長時間持続した。

#### 【考察及び総括】

日本人においては CYP2C19 genotype と phenotype が一致することが報告されている<sup>3)</sup>。さらに OPZ 投与3時間目の OPZ/OH-OPZ 比と S-mephenytoin の phenotype が一致することが報告されており<sup>4)</sup>、本研究で実施した genotype は CYP2C19 phenotype と一致していると考えてよいものと思われる。

OPZ と AMPC の併用療法による *H. Pylori* の除菌率が CYP2C19 遺伝子多型により異なることを我々は見いだしている。この理由の一つとして CYP2C19 遺伝子多型では OPZ の薬物動態が相違し、胃酸分泌抑制作用の持続時間も異なるために、AMPC の抗菌作用にも差を認めるものと考えられた。本研究の結果はこの仮説を裏付けるものである。

CYP2C19 遺伝子多型と OPZ の薬物動態と薬力学を検討した結果、CYP2C19 遺伝子多型により OPZ の薬物動態のみならず薬力学も異なることが明らかになり、消化性潰瘍治療に反映されることが示唆された。CYP2C19 遺伝子多型の測定は OPZ の適正な投与計画を行うために有用であると考えられる。

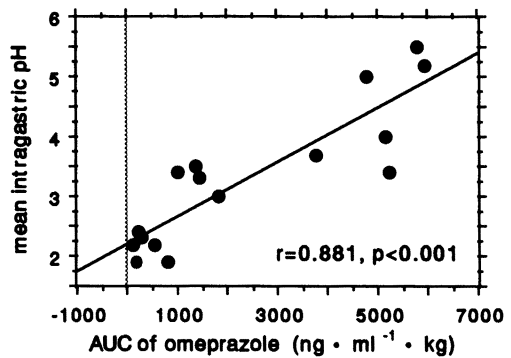


Fig. Relationship between area under the concentration time curve (AUC) of omeprazole 20 mg and mean intragastric pH.

#### 【文献】

- 1) Sohn DR, Kobayashi K, Chiba K, et al. Disposition kinetics and metabolism of omeprazole in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4'-hydroxylation recruited from an oriental population. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 1195-1202.
- 2) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-666.
- 3) 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.
- 4) Roh HK, Dahl ML, Tygring G, et al. CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 547-551.