HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神谷, 千明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003827

博士（医学）　神谷　千明

論文題目

Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype

（CYP2C19 遺伝子型に基づくオメプラゾールの薬物動態に対する誘導剤または阻害剤併用の影響）

論文の内容の要旨

［はじめに］

シトクロム P450（以下 CYP）は、約 7 割の薬物代謝に関わると考えられている代表的な酵素である。その遺伝子多型は酵素活性に影響し、特定の薬物動態に個体差を生じさせる。複数の薬物を併用した場合に、薬効が減弱あるいは増強される薬物相互作用では、代謝過程における CYP 変動による薬物動態学的変化が主な機序であり、代謝酵素の競合や CYP の阻害または誘導によると考えられている。しかしながら、CYP 遺伝子多型の存在が、併用薬による酵素活性の誘導または阻害に及ぼす影響については、ほとんどわかっていない。

今回、我々は CYP2C19 の遺伝子多型に着目し、同酵素で代謝されるオメプラゾールの薬物動態が、誘導・阻害剤をそれぞれ同時投与された場合に、どのような影響をうけるか検討した。

［方法］

本研究は浜松医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号　第 25-290）。文書同意を得た 19 名の日本人健常男性を対象とし、野生型である CYP2C19*1 とその対立遺伝子の CYP2C19*2, CYP2C19*3 を TaqMan 法を用いて測定した。プローブ薬としてオメプラゾール 20 mg を内服し、0.5/1/1.5/2/3/4/6/8 時間後に採取した血清を用いて、液体クロマトグラフ質量分析計でオメプラゾールと代謝物の水酸化オメプラゾール濃度を測定した。薬物血中濃度の評価パラメーターには濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}8}$）、最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（T_{max}）を用いた。得られた $AUC_{0\text{-}8}$ を用い、オメプラゾールを分子、その代謝物である水酸化オメプラゾールを分母として CYP2C19 酵素活性値とした。誘導期としてリファンピシン 450 mg/日を 6 日間投与した後に、同様の薬物動態試験を行い CYP 誘導剤の作用を、阻害期としてフルボキサミン 25 mg/回を 12 時間おきに 3 回投与した後に薬物動態試験を行い CYP 阻害剤の影響を検証した。各測定期間の間は、最低 2 週間のウォッシュアウト期間をもうけた。

得られた値は幾何平均（95%信頼区間）で示した。パラメーター値の差異の検定には t-検定および重回帰分析を用いた。$P<0.05$ を統計学的有意差ありとした。

［結果］

CYP2C19*1、CYP2C19*2、CYP2C19*3 アレル頻度はそれぞれ 65.8%、26.3%、7.9%であった。CYP2C19 酵素活性を CYP2C19*1 保有、非保有者にわけて解析したところ、平常期には CYP2C19*1 保有者は 1.25 (0.88–2.14)、非保有者は 9.93 (7.08–13.03)で CYP2C19*1 アレルの保有者は、非保有者よりも CYP2C19 活性が高かった。誘導期には保有者 0.56 (0.32–1.26)、非保有者 2.27 (1.27–3.46)で CYP2C19 の遺伝子多型にかかわらず CYP2C19 活性が増強した。一方、フルボキサミンを用いた阻害期には CYP2C19*1 アレルの保有者は 3.35 (2.71–4.74)と酵素活性は低下したが、CYP2C19*1 アレル非保有者は 10.64 (8.46–12.95)であり、フルボキサミンによる活性阻害の影響を受けなかった。

［考察］

CYP 活性は PK 試験に基づいて算出されるが、PK 試験は頻回の採血を必要とし､そのポイントごとにプローブ薬の基質と代謝物の血中濃度を測定するといった煩雑さを伴うため、臨床応用するのが困難である。一方、CYP 遺伝子多型は 1 回の採血で判定可能であり､遺伝子多型情報を用いて薬剤の誘導や阻害を予測することは、臨床的な意義が大きいと思われる。

リファンピシンによる CYP 誘導に関しては、CYP2C19*1 アレルの有無にかかわらず、全ての遺伝子型で CYP2C19 活性が増強された。先行研究では、リファンピシン以外の誘導剤によって、遺伝子型によって増強作用に違いが報告されている。誘導剤による CYP 活性の増強は、誘導剤と遺伝子多型の組み合わせ次第である可能性が示唆され、多型情報に基づく誘導作用の変化は、臨床的には予測しにくいと考えられた。

一方、フルボキサミンによる CYP 阻害に関しては、CYP2C19*1 アレルを保有することで、CYP2C19 活性の抑制の程度が大きくなることがわかった。阻害においては、CYP 遺伝子多型を調べることで、活性の低下が予測可能で、薬物相互作用をマネジメントする際に有用な情報となり得ると考えられた。

［結論］

CYP2C19 の遺伝子多型を測定することで、代謝阻害剤の影響を予測できる可能性がある。