



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

論文審査の結果の要旨

シトクロム P450（以下、CYP）の遺伝子多型は、当該酵素の活性、薬物代謝および薬物相互作用に影響を与える可能性がある。特に代謝酵素に対して強い誘導または阻害作用を有する薬物を併用した場合に薬物相互作用が生じるが、CYP の遺伝子多型と酵素誘導または阻害の程度との関係はまだ十分に解明されていない。そこで申請者は、CYP2C19 で代謝されるオメプラゾールの薬物動態に対する同酵素の誘導剤リファンピシンと阻害剤フルボキサミンの作用と、それらに及ぼす CYP2C19 の遺伝子多型の影響を検討した。19 名の日本人健常男性を対象として、リファンピシンまたはフルボキサミン投与の前後におけるオメプラゾールと CYP2C19 による代謝物である水酸化オメプラゾールの血漿中濃度を測定した。オメプラゾールと水酸化オメプラゾールの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₈）の比から CYP2C19 の酵素活性を算出した。また、CYP2C19*1、CYP2C19*2 および CYP2C19*3 を測定し、被験者を CYP2C19*1 保有者と非保有者に分けて解析した。その結果、CYP2C19*1 保有者では非保有者よりも高いオメプラゾールの代謝活性を示した。リファンピシンの前投与により全ての被験者でオメプラゾールの代謝が亢進し、CYP2C19 の酵素活性は遺伝子多型に関係なく誘導された。逆に、フルボキサミンの前投与では、CYP2C19*1 保有者ではオメプラゾールの代謝は低下したが非保有者では影響は見られず、CYP2C19 の酵素阻害は CYP2C19*1 アレルの有無により異なることが分かった。審査委員会では、CYP2C19 の遺伝子多型が酵素誘導と阻害に及ぼす影響を明らかにしたこと、特に酵素阻害については遺伝子型を事前に把握することで予測できることを示したことを高く評価した。

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 川上 純一

副査 須田 隆文 副査 杉本 健