プロトンポンプ阻害剤オメプラゾールの体内動態 ／薬効モデルによる至適薬用量の予測

杉浦 宗敏, 山本康次郎, 澤田 康文, 伊賀 立二
東京大学医学部附属病院薬剤部 〒113 東京都文京区本郷7-3-1

Key words : omeprazole, proton pump inhibitor, pharmacokinetic/pharmacodynamic model, dosage prediction, animal scale-up, inhibition of gastric acid secretion

Prediction of Therapeutic Doses Based on the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Omeprazole, a Proton Pump Inhibitor

Munetoshi SUGIURA, Koujiro YAMAMOTO,
Yasufumi SAWADA and Tatsuji IGA

Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital
Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan

Summary

The pharmacokinetic/pharmacodynamic model considering the effect of omeprazole, an anti-ulcer drug, on the metabolic turn-over of H^+/K^+ ATPase (proton pump) was developed. The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of omeprazole were calculated based on the plasma concentration profile and the inhibition ratio of gastric acid secretion after single oral administration of omeprazole at the dose of 40mg.

Reaction rate constant of omeprazole with proton pump and the elimination rate constant of PP were $1.2 M^{-1} \cdot hr^{-1}$ and $0.0243 hr^{-1}$, respectively. Simulation profiles of inhibition ratio of gastric acid secretion after single and repeated oral administration of omeprazole are consistent with the data reported by other investigators. Dose-response curve shifted to a lower dose after repeated administration of omeprazole, as compared with that after single administration. The correlation between the clearance of metabolic turn-over of proton pump and the body weight seems to follow Adolph's power law, suggesting the possibility of prediction of human's therapeutic dose of omeprazole from animal data.

緒 言

イミダゾール骨格を持つ omeprazole は、proton pump 阻害作用を有する薬物であり、胃酸分泌に関与するすべての刺激物質(histamine, acetylcholine, gastrin など)による胃酸分泌を阻害し^{1,2)} 強力な抗潰瘍作用を有するため、 H_2 遮断剤抵抗性の潰瘍²⁾や Zollinger-Ellison 症候群^{1,2)} に対して有効な薬剤として期待されている。

omeprazole は胃壁細胞へ運ばれた後、壁細胞内より pH2以下の環境にある分泌細管へ放出されて sulphenamide 体に転化し、 H^+/K^+ ATPase の α サブユニットに存在する SH 基と S-S 結合複合体を形成して、その酵素活性を阻害し胃酸分泌阻害作用を発現する^{1,3)}。これまでに、動物、ヒトにおける omeprazole の体内動態あるいは胃酸分泌阻害作用について数多くの報告がされている⁴⁻⁹⁾。血漿中からの omeprazole

の消失は極めて速いにもかかわらず、胃酸分泌阻害作用は長時間持続することが知られており^{6,8)}、血漿中薬物濃度と薬理作用の間には直接的な関係はないとされている。しかし、いまだ omeprazole の体内動態と薬理作用の間の関係について定量的な解析は行われていない。

本研究では、omeprazole と proton pump との不可逆的結合により胃酸分泌が阻害され、proton pump の代謝回転により回復することを考慮した動態論モデルを構築し、omeprazole の血漿中濃度推移と胃酸分泌阻害作用の関係を明らかにした。さらに、omeprazole の単回投与時のデータからくり返し投与時における薬理作用の変化を推定し、至適投与量として20mg/日投与の妥当性について検証した。また、代謝回転パラメータの種差について考察を加え、薬理効果に関する動物からヒトへのアニマルスケールアップの可能性についても検討した。

Disposition of OM

Disposition of PP

Fig.1 Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for omeprazole (OM).

OM : omeprazole, PP : H^+/K^+ ATPase (proton pump).

Dose : oral dose of OM, C_p : plasma concentration of OM

E : active PP, E_c : inactive PP,

k_a : absorption rate constant of OM

k_e : elimination rate constant of OM

K : reaction rate constant of OM and PP

k : elimination rate constant of PP

K_s : biosynthesis rate constant of PP

方 法

1. 解析に使用したデータの収集方法

今回構築したモデルによる解析には, Lind らが報告⁸⁾した omeprazole 40mg をヒトに単回経口投与後の血漿中濃度と胃酸分泌阻害率のデータを使用した。

2. 動態論モデルの構築

図1に, 今回の解析に用いた動態論モデルを示した。

omeprazole 経口投与後の血漿中濃度 $C_p(M)$ は1-コンパートメントモデルに従うものとした(式(1))。

$$C_p = \text{Dose} \cdot (F/V_d) \cdot (k_a/(k_a - k_e)) \cdot (\exp(-k_e \cdot t) - \exp(-k_a \cdot t)) \quad (1)$$

Dose(mol)は投与量, $V_d(L)$, F , $K_e(hr^{-1})$, $K_a(hr^{-1})$ はそれぞれ分布容積, バイオアベイラビリティ, 消失速度定数, 吸収速度定数を, $t(hr)$ は投与後の時間を表わす。血漿中から胃壁細胞に移行した omeprazole は, 速やかに活性体となり proton pump と不可逆的に結合するが, このときの反応速度定数を $K(M^{-1} \cdot hr^{-1})$ とした。さらに proton pump は一定速度 $K_s(mol \cdot hr^{-1})$ で生合成され, 1次速度定数 $k(hr^{-1})$ で消失するものとした。このとき, この代謝回転により proton pump の全体量 $E_t(mol)$ は常に一定の値 K_s/k に保たれることになる。生体内にある活性型 proton pump の量 $E(mol)$, omeprazole と結合することにより不活性型となった proton pump の量 $E_c(mol)$ の経時変化は式(2), (3)で表わされる。

$$dE/dt = -K \cdot C_p \cdot E - k \cdot E + K_s \quad (2)$$

$$dE_c/dt = K \cdot C_p \cdot E - k \cdot E_c \quad (3)$$

ここで $E/E_t = \epsilon$, $E_c/E_t = \epsilon_c$ とすると, 式(2), (3)は, 式(4), (5)のように書き換えられる。

$$d\epsilon/dt = -K \cdot C_p \cdot \epsilon - k \cdot \epsilon + k \quad (4)$$

$$d\epsilon_c/dt = K \cdot C_p \cdot \epsilon - k \cdot \epsilon_c \quad (5)$$

ϵ , ϵ_c はそれぞれ proton pump 全体量に対する活性型 proton pump および不活性型 proton pump の割合であり, それぞれ胃酸分泌率および胃酸分泌阻害率を示す。

なお, E_c の消失速度定数が k に等しくない場

合は, E_t および E_c は変化するが E はその影響を受けないため, omeprazole 非存在下の proton pump 量を E_t とすることにより, 同様に解析が行える。

3. 解析方法

Lind らが報告⁸⁾している omeprazole 40mg 単回投与時の血漿中濃度のデータを使用して, 非線形最小2乗法プログラム MULTI¹⁰⁾により血漿中濃度推移を示す式(1)のパラメータを推定した。続いて, 算出されたパラメータを用いて各時間における C_p の値を計算し, 薬理効果を表わす連立微分方程式(4), (5)のパラメータ K と k を非線形最小2乗法プログラム MULTI (RUNGE)¹¹⁾を用いて推定した。得られたパラメータと式(1), (4), (5)を用いてくり返し投与などの種々のスケジュールで omeprazole を投与したときの血漿中濃度と胃酸分泌阻害効果の時間推移を計算した。

結 果

1. omeprazole の薬物体内動態パラメータ

omeprazole 40mg 単回投与時の血漿中濃度のデータは, 線形1コンパートメントモデルで表わすことができた(図2A)。非線形最小二乗法により得られた各パラメータの値は, $V_d/F = 44.8(L)$, $k_e = 1.04(hr^{-1})$, $k_a = 4.91(hr^{-1})$ であった。

2. omeprazole と proton pump の結合速度定数および proton pump 消失速度定数の推定

omeprazole 40mg 単回投与時の体内動態パラメータ, 胃酸分泌阻害作用のデータから得られた omeprazole と proton pump の結合速度定数および proton pump の消失速度定数はそれぞれ $K = 1.2(M^{-1} \cdot hr^{-1})$, $k = 0.0243(hr^{-1})$ であった。また, 式(4)により omeprazole 40mg 単回投与時の proton pump の阻害率を経時的に示した(図2B)。計算曲線と実測データはよく一致しており, 今回のモデルで omeprazole の薬効発現パターンを説明できると考えられる。

Fig. 2 Plasma omeprazole (OM) concentration and inhibition ratio of gastric acid secretion after single oral administration of OM at the dose of 40mg.

Panel A : Plasma OM concentration

Panel B : Inhibition ratio of gastric acid secretion

Closed circle represents the data reported previously by Lind et al⁸⁾.

Solid lines represent the fitting curves according to the proposed pharmacokinetic/pharmacodynamic model (Fig. 1).

Fig. 3 Simulation curves for plasma concentration and inhibition ratio of gastric acid secretion during repeated oral administration of omeprazole (OM) at the dose of 15mg once daily.

Panel A : Plasma OM concentration

Panel B : Inhibition ratio of gastric acid secretion

Fig. 4 Inhibition ratio of gastric acid secretion during repeated oral administration of omeprazole at the dose of 15mg once daily. Data at 2 hr on 1, 3 and 5 days after first dose are shown. Shadow column : Simulated value
Open column : Reported value by Lind et al⁸⁾

Fig. 5 Predicted dose-response curves after single and repeated administration of omeprazole (OM).
Solid line : At 24hr after single oral administration
Dotted line : At 24hr after 7th dose of repeated oral administration for once daily

3. omeprazole による胃酸分泌阻害作用のシミュレーション

得られたパラメータにより、以下の点について検討した。

1) くり返し投与時の胃酸分泌阻害作用のシミュレーション

1日1回15mgを7日間くり返し投与したものととして、そのときの血漿中濃度および胃酸分泌阻害率の時間推移を計算した結果を図3に示した。血漿中濃度は速やかに低下し蓄積性はないが、胃酸分泌阻害作用は徐々に増加することが示された。また、1日1回15mgくり返し投与時の1日目、3日目、5日目における胃酸分泌阻害作用の予測値は、Lind らによる報告⁸⁾と同様のパターンを示しており(図4)、今回のモデルにより、単回投与時のデータからくり返し投与時の omeprazole の薬効発現パターンが予測可能であることがわかった。

2) 単回投与時およびくり返し投与時の用量作用曲線のシミュレーション

種々の投与量で1日1回7日間くり返し投与したものとし、1日目の投与後24時間と、7日間くり返し投与後24時間における胃酸分泌阻害率を計算して作成した用量作用曲線を図5に示した。7日間くり返し投与時の用量作用曲線は、1日目のそれに比べて左にシフトし、より低用量で十分な薬理効果が表わることが示された。

また、1日当たりの投与量を20mgから40mgに増量したときの胃酸分泌阻害率の変化を図6に

Fig. 6 Relationship between dose of omeprazole (OM) and change of inhibition ratio of gastric acid secretion after single and repeated oral administration of OM.

Panel A : At 2hr after single oral administration

Panel B : At 24hr after 7th dose of repeated oral administration once daily

Inhibition ratio of gastric acid secretion after oral administration of OM at the dose of 20mg (shadow column) and 40mg (open column) are compared.

Data used for a, b, and c are obtained from references 8, 12 and 13, respectively.

Fig. 7 Correlation between the body weight and elimination rate constants of proton pump (PP) in rat, dog and human.

示した. Lind らの報告値^{8,12,13)} と, 今回の解析による予測値のいずれも, 投与1日目では増量により胃酸分泌阻害率の変化は大きく増加している(図6A)が, 投与開始後7日目では, 増量による胃酸分泌阻害率の変化はほとんど見られなかった(図6B).

考 察

omeprazole は, 血漿中薬物濃度が速やかに低下しても, 胃酸分泌阻害作用は長時間持続することが知られており, 血漿中濃度と胃酸分泌阻害作用との関係は明確ではない. 今回構築したモデルは, omeprazole 40mg 単回投与時の血漿中濃度データから, 1日1回15mg 7日間くり返し投与時における胃酸分泌阻害作用の持続性と蓄積性, くり返し投与による用量・作用曲線の低用量側へのシフトなど, 種々の投与スケジュールに対する omeprazole の薬効発現パターンを説明することができ, omeprazole による薬物療法を理解する上で非常に有用であると考えられる. さらに, 今回の解析から求められた omeprazole の消失速度定数 k_e と proton pump の分解速度定数 K の間に約50倍の相違が見られ, これが血漿中濃度と薬効との間に比例関係がないとされる(図2)原因であることが明らかになった.

今回解析を行った投与量範囲では, 投与量と AUC がほぼ直線関係を示すことが知られており¹⁴⁾, omeprazole の体内動態は線形として取り扱った. また, omeprazole は長期間の服用によりそのバイオアベイラビリティが上昇することが知られているが¹⁴⁾, その変化を定量的に評価するのは困難であり, 今回は omeprazole の体内動態はくり返し投与時にも変化しないものとして取り扱った.

Larsson ら⁴⁾ は, ラットおよびイヌにおける omeprazole 1回投与後の血漿中濃度および胃酸分泌阻害作用について報告している. このデータを用いて, 同様の方法で proton pump の消失速度定数を求めたところ, ラットで $k = 0.135$ (hr^{-1}), イヌで $k = 0.0357$ (hr^{-1}) の値を得た. 各動物の体重はそれぞれの報告の中央値を用い, ラット, イヌ, ヒトについて体重 W (kg) と k を両対数プロットしたところ, 3種の動物はほぼ

一直線上にあり(図7), 式(6)の関係が成立することが推察された.

$$k = 0.091 \times W^{-0.307} \quad (6)$$

さらに, 全体重当たりの proton pump の代謝回転クリアランス CL_{PP} (L/hr) と proton pump の消失速度 k との間に式(7)の関係が成立すると仮定すれば, 式(7)に式(6)を代入することにより, 式(8)が得られる.

$$CL_{PP} = A \cdot W \cdot k \quad (7)$$

$$CL_{PP} = A \cdot 0.091 \cdot W^{0.693} \quad (8)$$

ここで, A (L/kg) は定数である. 式(8)の W の累乗が約0.7であることから, proton pump の代謝回転クリアランスに Adolph 則¹⁵⁾ が適用できると考えられ, これはアニマルスケールアップ法による proton pump の消失速度定数が予測できる可能性を示唆している. なお, proton pump と omeprazole の反応速度定数である K については一定の傾向はみられなかった.

このことから, 本モデルの適用により, 臨床第1相における健常人の体内動態パラメータと非臨床試験データからえられる複数の動物種での proton pump 代謝回転クリアランスから, ヒトにおける omeprazole の薬効発現パターンが予測可能であると考えられる. また, 同様の proton pump 阻害剤の開発に当たって, 本モデルを適用することにより, 臨床試験計画を構築する際に合理的な用量設定への有用な情報を提供するものと考えられる.

要 旨

本研究では, proton pump の代謝回転を考慮した抗潰瘍剤 omeprazole の動態論モデルを構築し, omeprazole 40mg 単回投与時の血漿中濃度および胃酸分泌阻害の経時変化から非線形最小二乗法により各種パラメータを求めた. omeprazole と proton pump の反応速度定数および proton pump の消失速度定数はそれぞれ 1.2 ($\text{M}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$), $k = 0.0243$ (hr^{-1}) であった. 算出されたパラメータから, omeprazole の単回投与時およびくり返し投与時の胃酸分泌阻害作用を計算したところ, すでに報告されている値と同様の傾向を示した. また, 同様に omeprazole の単回投与時とくり返し投与時におけ

る胃酸分泌阻害作用を求め、用量作用曲線を作成したところ、くり返し投与することによって低投与量側ヘシフトする結果が得られた。また、

proton pump の代謝回転クリアランスには Adolph 則を適用でき、アニマルスケールアップが可能であることが示唆された。

文 献

- 1) Stephan, P. Clissold., Deborah, M. Compoli-Richards, : Omeprazole. *Drugs*, **32** : 13-47 (1986).
- 2) Colin, W. Howden. : Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin. Pharmacokin.*, **20** : 38-49 (1991).
- 3) Paul, N. Maton. : Omeprazole. *The New Eng. J. Med.*, **324** : 965-975 (1991).
- 4) Larsson, H., Mattson, H., Sundell, G., Carlsson, E. : Animal pharmacodynamics of omeprazole. A survey of its pharmacological properties *in vivo*. *Scand. J. Gastroenterol*, **20** (Suppl. 108) : 23-35 (1985).
- 5) Regardh, C-G., Gabrielsson, M., Hoffman, K-J., Lofberg, I., Skanberg, I. : Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man -an overview. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108) : 79-94 (1985).
- 6) Cederberg, G., Ekenved, G., Lind, T., Olbe, L. : Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. *Scand. J. Gastroenterol.* **20** (Suppl. 108) : 105-112 (1985).
- 7) Howden, C.W., Forrest, J.A.H., Meredith, P.A., Reid, J.L. : Antisecretory effect and oral pharmacokinetics following low dose omeprazole in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **20** : 137-139 (1985).
- 8) Lind, T., Cederberg, C., Ekenved, G., Haglund, U., Olbe, L. : Effect of omeprazole-a gastric proton pump inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut*. **24** : 270-276 (1983).
- 9) Hakan, L., Enar, C., Ulf, J., Lars, O., Sven, E.S., Inger, S., Gunhild, S. : Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and Rat. *Gastroentroy.* **83** : 900-907 (1983).
- 10) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T., Uno, T. : A Pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharmacobio-Dyn.* **4** : 879-885 (1981).
- 11) Yamaoka, K., Nakagawa, T. : A Nonliner least squares program based on differential equations, MULTI (RUNGE), for microcomputers. *J. Pharmacobio-Dyn.* **6** : 595-606 (1983).
- 12) Lind, T., Cederberg, C., Axelson, M., Olbe, L. : Long-term acid inhibitory effect of different daily doses of omeprazole 24 Hours after dosing. *Scand. J. Gastroenterol*, **21** (Suppl. 118) : 137-138 (1986).
- 13) Lind, T., Cederberg, C., Olausson, M., Olbe, L. : Omeprazole in elderly duodenal ulcer patients : relationship between reduction in gastric acid secretion and fasting plasma gastrin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **40** : 557-560 (1991).
- 14) Howden, C.W., Meredith, P.A., Forrest, J.A.H., Reid, J.L. : Oral pharmacokinetics of omeprazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **26** : 641-643 (1984).
- 15) Adolph, E.F. : Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. *Science*, **109** : 579-585 (1949).