第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1～2日 アクトシティ浜松

S-メフェニトインの Poor- および Extensive Metabolizer におけるプログアニルとその代謝物の体内動態：インドネシア人における検討

日下 明三^{*1} 千葉 寛^{*1} R. Setiabudy^{*2}I. Darmansjah^{*2} 石崎 高志^{*1}

〔緒論〕

プログアニル(PG)はプロドラッグであり、生体内で酸化され薬理的活性のある代謝物シクログアニル(CG)になり抗マラリア作用を発揮する¹⁾。一方PGの代謝経路には脱アルキル化され薬理的活性の弱い代謝物4-クロロフェニルビグアニド(CPB)になる経路もあることが知られている。PGの代謝には大きな個体差が存在する事が知られていたが、最近、S-メフェニトイン(S-MP)のPoor Metabolizer(PM)ではPGからCGへの代謝が著しく低下していることが明らかにされ、この代謝経路へのCYP2C19への関与が強く示唆されている^{2, 3)}。本研究では、S-MP水酸化能に対するフェノタイプ既知のインドネシア人健康成人を対象にPGとその代謝物であるCGに加え、更にCPBの体内動態を比較検討した。

〔対象〕

S-MP水酸化のExtensive metabolizer(EM)14名及びPM10名のインドネシア人健康成人計24名を対象とした。

〔試験方法〕

被験者は一晩空腹時に塩酸PG 200mgを水と共に単回経口投与した。血液は投与直前、投与後0.5, 1.5, 3, 5, 7, 9, 12, 24, 29, 48, 53及び72時間にヘパリン処理した注射筒で各10ml採取した後、遠心分離により血漿を分取した。採尿は投与後12時間まで行い、その一部を分取し血漿サンプルと共に-25°Cで冷凍保存した。血漿中及び尿中のPG, CG及びCPB

の定量はHPLC法により行った。

〔結果〕

1. EM及びPM被験者におけるPG及びその代謝物の血漿中濃度(Fig. 1)

1) PG

・PM群は投与後7, 12, 24, 29, 48, 53及び72時間において、EM群より有意に高い血漿中濃度を示していた。・最高血漿中濃度(C_{max})及び最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は両群間で差はみられなかった。・半減期(t_{1/2})はPM群の方がEM群に比し有意に長かった。(4)血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)はPM群の方がEM群に比し有意に大きかった。

2) CG

・血漿中CG濃度はEM群で全例にみられたが、PM群では全例とも検出限界以下(1ng/ml)であった。

3) CPB

・EM群は投与後0.5, 1.5, 3, 5及び7時間においてPM群より有意に高い血漿中濃度を示していた。

・血漿中CPB濃度はEM群全例にみられたが、PM群では4例にのみみられた。・C_{max}はEM群の方がPM群より有意に高かった。

2. 尿中PG, PG及びCPB濃度

1) 尿中PG及びその代謝物濃度

・尿中PG, CG及びCPB濃度はEM群、PM群において全例に測定された。・PG濃度は両群間で差はみられなかったが、CG及びCPB濃度はEM群の方がPM群に比し有意に高かった。

2) PG/CG, PG/CPB及びPG/(CG+CPB)の各代謝比

・PM群の方がEM群に比し、PG/CG比で約10倍、PG/CPB比で約8倍、PG/(CG+CPB)比で約9倍、それぞれ有意に高かった。

^{*1} 国立国際医療センター研究所臨床薬理
〒162 東京都新宿区戸山 1-21-2

^{*2} インドネシア大学医学部

Figure 1. Plasma concentration-time profiles (mean $\pm$ s.d.) of PG, CG and CPB after a single oral dose of 200mg PG hydrochloride administered to the EM groups (a) and PM groups (b) of S-mephenytoin 4-hydroxylation.

3) $\log_{10}$ 4-水酸化MP尿中排泄率と各代謝比との相関関係

・ $\log_{10}$ 4-水酸化MP尿中排泄率とPG/CG比、PG/CPB比並びにPG/(CG+CPB)比との間にそれぞれ有意な相関関係がみられた。・ AntimodeはPG/CG比で10、PG/CPB比で12、PG/(CG+CPB)比で4であると予想された。

[結論]

1. インドネシア人のS-MPのEM14名及びPM10名にPGを単回経口投与し、PG及びその代謝物の血漿中及び尿中濃度を測定した。
2. 血中動態からの結果ではPGからCGの代謝は、S-MP水酸化代謝能の遺伝的多様性と関連性のあることが、またPGからCPBへの代謝については一部関連性のあることが示唆された。
3. 尿中からの結果ではPG/CG比、PG/CPB比はEM群とPM群で明かな違いがみられ、S-MPの水酸化多形のフェノタイプの評価に有用であることが示唆された。

[文献]

- 1) Carrington, H.C., Crother, A.F., Davey D.G et al.: A metabolite of proguanil with high antimalarial activity. *Nature*, 168: 1080 (1951).
- 2) Helsby, N.A., Ward, S.A., Howells, R.E. et al.: In vitro metabolism of biguanide anti-malarials in human liver microsomes: evidence for a role of the mephenytoin hydroxylase (P450 MP) enzyme. *Br. J. clin. Pharmacol.*, 30: 287-291 (1990).
- 3) Ward, S.A., Helsby, N.A., Skjelbo, E. et al.: The activation of the biguanide antimalarial proguanil cosegregates with the mephenytoin oxidation polymorphism- a panel study. *Br. J. clin. Pharmacol.*, 31: 689-692 (1991).