第17回 日本臨床薬理学会 1996年11月1～2日 東京・京王プラザホテル

日本人における Lansoprazole の代謝型と
Omeprazole の代謝型の関係中 村 紘 一^{*1} 中 村 幹^{*2} 溝呂木 能 浩^{*2}
中 野 重 行^{*1}

目的：プロトンポンプ阻害薬の lansoprazole は、ヒトでは肝臓で以下のように代謝され、血液中には主として未変化体、hydroxylansoprazole (M-VI)、lansoprazole sulfone (M-VII) が存在する。

代謝物のうち hydroxylansoprazole の生成には、チトクロームP450 (CYP) 2C19 の関与が示唆されている¹⁾。Lansoprazoleと同じく benzimidazole 骨格を持つプロトンポンプ阻害薬の omeprazole は、肝臓で以下のように代謝され、5-hydroxyomeprazole の生成には CYP2C19 が関与しているとの報告がある^{2, 3)}。

そこで、薬物動態と代謝型について、lansoprazole と omeprazole の間に関係があるかどうかを日本人で検討した。

方法：文書で同意を得た日本人の健康成人男性41名に lansoprazole (Takepron®カプセル) 30mg を空腹時に経口投与し、4時間後の血中未変化体、M-VI、M-VII 濃度から被験者を lansoprazole の slow metabolizer (SM) と rapid metabolizer (RM) に分類した⁴⁾。交叉法により SM と RM 各8名に、lansoprazole 30mg を静脈内投与、omeprazole (Omepral®錠) 20mg を経口投与した。薬物動態を検討するため、lansoprazole の静脈内投与時には投

与前、投与後10、30分、1、2、3、4、6、8、10、12、24時間目に、omeprazole 投与時には投与前、投与後30分、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24時間目に採血した。それぞれの未変化体と主要代謝物の血中濃度を HPLC 法で測定し、消失半減期 ($t_{1/2}$)、0 から24時間の濃度-時間曲線下面積 (AUC) を算出した。各指標の平均値について SM 群と RM 群の差を2標本の t 検定を用いて検定した。

$t_{1/2}$ 、AUC について散布図を作り、lansoprazole と omeprazole の関係を検討した。

結果：Lansoprazole 30mg の経口投与によって分類した SM と RM は、静脈内投与時にも同じく SM と RM に分類された。Lansoprazole を経口投与した41名のうち8名 (19.5%) が SM であった。

Lansoprazole と omeprazole それぞれの未変化体と主要代謝物の血中濃度は、SM と RM で異なった推移を示した。Lansoprazole の代謝型と omeprazole の代謝型は一致し、lansoprazole の SM では omeprazole が血中から遅く消失し、RM では速く消失した。未変化体と主要代謝物の $t_{1/2}$ および AUC の平均値には、SM 群と RM 群の間に有意な差があった (Tab.)。

$t_{1/2}$ 、AUC について lansoprazole と omeprazole の関係を示した図においても SM と RM の被験者を分離できた (Fig.)。

考察：この研究の結果から lansoprazole と omeprazole の代謝には CYP2C19 が関与していると考えてよいであろう。Lansoprazole の SM は S-mephenytoin の poor metabolizer と、RM は extensive metabolizer と一致する¹⁾。Omeprazole から 5-hydroxyomeprazole への代謝には CYP2C19 が関与しており、omeprazole 投与後の血中濃度の消失が遅い例は CYP2C19 が欠損している S-mephenytoin の poor metabolizer と、消失の速い例は CYP2C19 が正常の extensive metabolizer と一致する^{5, 6)}。したがって lansoprazole と omeprazole 投与の血中濃度の個体差や SM 群と RM 群の間の薬物動態の差は、主に CYP2C19 の活性の違いによる。

^{*1} 大分医科大学医学部臨床薬理学
〒879-55 大分県大分郡挾間町医大が丘 1-1

^{*2} 田無第一病院臨床薬理センター

Tab. Lansoprazole 30mg 静脈内投与時およびOmeprazole 20mg 経口投与時の消失半減期、濃度-時間曲線下面積

指標*1	Lansoprazole			Hydroxylansoprazole			Lansoprazole sulfone			Omeprazole		
	SM *2	RM *2	P	SM	RM	P	SM	RM	P	SM	RM	P
t 1/2 (hr)	3.5±0.6	1.1±0.2	*	2.4±0.2	1.2±0.2	*	9.4±1.5	0.7±0.3	*	2.0±0.4	0.4±0.1	*
AUC (ng · hr/ml)	8485±1540	3011±629	*	88±36	272±47	*	2833±447	49±29	*	4062±657	501±127	*

数値：平均値±標準偏差 (n=8)；*：P<0.01；*1 t1/2：消失半減期；AUC：0-24時間の濃度-時間曲線下面積

*2 SM: lansoprazole の slow metabolizer；RM: lansoprazole の rapid metabolizer

Fig. Lansoprazoleとomeprazoleの関係：t 1/2 (左)，AUC (右)

●：SM (n=8)；○：RM (n=8)；楕円：95%信頼楕円

Lansoprazole静脈内投与時とomeprazole経口投与時のt 1/2とAUCにおいても、被験者はSMとRMのグループに分離できた (Fig.)。RM群に比べSM群のばらつきが大きいのは、SMのCYP2C19の遺伝子型の違いによるものであろう⁷⁾。

この研究の結果からもlansoprazoleの薬物動態に大きな差のある2種類の個体が、日本人の集団に存在する⁴⁾ことが明らかになった。無作為に抽出した41名の被験者で、SMの出現頻度 (19.5%)はS-mephenytoinのpoor metabolizerの出現頻度と同程度である⁸⁾。本研究の結果から、著者らが報告したlansoprazoleを経口投与してSMとRMに分類する簡便法は⁴⁾、CYP2C19の表現型を知る方法として使用できるといってよいであろう。

結論：Lansoprazoleの代謝型とomeprazoleの代謝型は一致し、薬物動態値にはSM群とRM群の間に有意な差があった。両者の代謝にはCYP2C19が関与している。Lansoprazoleを経口投与してslow metabolizer (SM)とrapid metabolizer (RM)に分類する簡便法は、CYP2C19の表現型を知る方法として使用できる。Lansoprazoleの経口投与時と静脈投与時の代謝型は一致した。

文献：1) 中村紘一、中野重行、中村 幹ほか：日本人

におけるLansoprazoleの代謝型とMephenytoinの代謝型の関連。臨床薬理27：55-56, 1996。2) Chiba K, Kobayashi K, Manabe K, et al.: Oxidative metabolism of omeprazole in human liver microsomes: Cosegregation with S-mephenytoin 4'-hydroxylation. J Pharmacol Exp Ther 266:52-59, 1993。3) Andersson T, Miners JO, Veronese ME et al.: Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating secondary omeprazole metabolism. Br J Pharmacol 34: 597-604, 1994。4) 中村紘一、中野重行、菱川 保ほか：Lansoprazoleの日本人における薬物動態の個人差。臨床薬理27：215-216, 1996。5) Balian JD, Sukhova N, Harris JW, et al.: The hydroxylation of omeprazole correlates with S-mephenytoin metabolism: A population study. Clin Pharmacol Ther 57: 662-669, 1995。6) Andersson T, Regardh CG, Lou YC, et al.: Polymorphic hydroxylation of S-mephenytoin and omeprazole metabolism in Caucasian and Chinese subjects. Pharmacogenetics 2: 25-31, 1992。7) 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 59: 647-653, 1996。8) Nakamura K Goto F, Ray WA, et al.: Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther 38: 402-408, 1985。