琉球大学学術リポジトリ

［総説］CYP2C19に関連したomeprazoleの代謝と体内動態について

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-02-23 キーワード (Ja): キーワード (En): omeprazole, CYP2C19, hydroxylation index, extensive metabolizers, poor metabolizers 作成者: 宇野, 司, Uno, Tsukasa メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015564

CYP2C19に関連したomeprazoleの代謝と体内動態について

宇野　司

琉球大学医学部附属病院　薬剤部

The Metabolism and Pharmacokinetics of Omeprazole in Relation to CYP2C19

Tsukasa Uno

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

Omeprazole is one of the most widely used proton pump inhibitors for the treatment of gastric acid-related disorders. Omeprazole is completely metabolized, predominantly to 5-hydroxyomeprazole catalyzed by CYP2C19, which shows genetically determined polymorphism, yielding extensive metabolizers (EMs) and poor metabolizers (PMs). The CYP2C19 genetic polymorphism results in a significant difference in the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of omeprazole, and AUC of omeprazole in PMs was significantly higher than that in EMs. The CYP2C19 genotyping therefore is a useful tool for guiding treatment effect in patients with various peptic diseases because the acid suppressive effect of omeprazole is also reported to correlate with AUC level. For the better treatment of gastric acid-related disorders, doses and dosing schemes of omeprazole should be optimized based on CYP2C19 genotype status. *Ryukyu Med. J., 26(3,4) 105～112, 2007*

Key words: omeprazole, CYP2C19, hydroxylation index, extensive metabolizers, poor metabolizers

はじめに

Omeprazoleは，胃粘膜の壁細胞に局在する（H^+/K^+）-ATPaseを阻害することによって胃酸分泌を抑制するプロトンポンプ阻害剤（PPIs）であり，胃・十二指腸潰瘍，逆流性食道炎とゾリンジャーエリソン症候群を含むさまざまな消化器疾患の治療に効果的とされている[1,2]．さらにomeprazoleは主に肝で代謝を受け，血漿中に検出される2つの主要代謝産物はomeprazole sulfoneと5-hydroxyomeprazoleである．ヒト肝ミクロゾームによる*in vitro*の研究では，omeprazole sulfoneがcytochrome P-450（CYP）3Aによって代謝され，5-hydroxyomeprazoleはCYP2C19で代謝を受けることが示されている[3]．また，CYP2C19には薬物代謝能に変化をもたらすextensive metabolizers（EMs）とpoor metabolizers（PMs）に分けられ，遺伝子多型が存在する．いくつかの*in vivo*研究によれば，PMsの血中濃度下面積（AUC）はEMsに比較して明らかにAUCが大きく，半減期も長いことが示されている[4]．これら理由により，*CYP2C19*遺伝子型は*H. Pylori*の除菌率に関連する胃・十二指腸潰瘍の治癒率にも影響を及ぼし，CYP2C19のPMsはomeprazole，lansoprazole，rabeprazoleなどPPIsによる*H. Pylori*の除菌率治療においてEMsに比較し，高い治癒率を持つことも報告されている[5]．さらに単回投与後のhydroxylation index（血中omeprazole濃度/血中5-hydroxyomeprazole濃度）は生体内CYP2C19活性を示す指標となり，PMsとEMsの判別に極めて有効である[6]．この総説では，omeprazoleを指標として，薬物血中濃度の大きな個体差や，個体差の成因としての遺伝的素因や臨床効果についてまとめた．

1.CYP2C19遺伝子多型とomeprazoleの代謝

はじめに，CYP2C19活性の個人差は，抗てんかん薬mephenytoinの光学異性体であるS-体の体内動態の差異として観察され，活性をほとんど示さない血中濃度下面積（AUC）の大きな群をPMs，活性が正常なAUCの小さな群をEMsとして区別化された．このPMsの頻度には人種差が存在し，白人では2-5%であるが，日

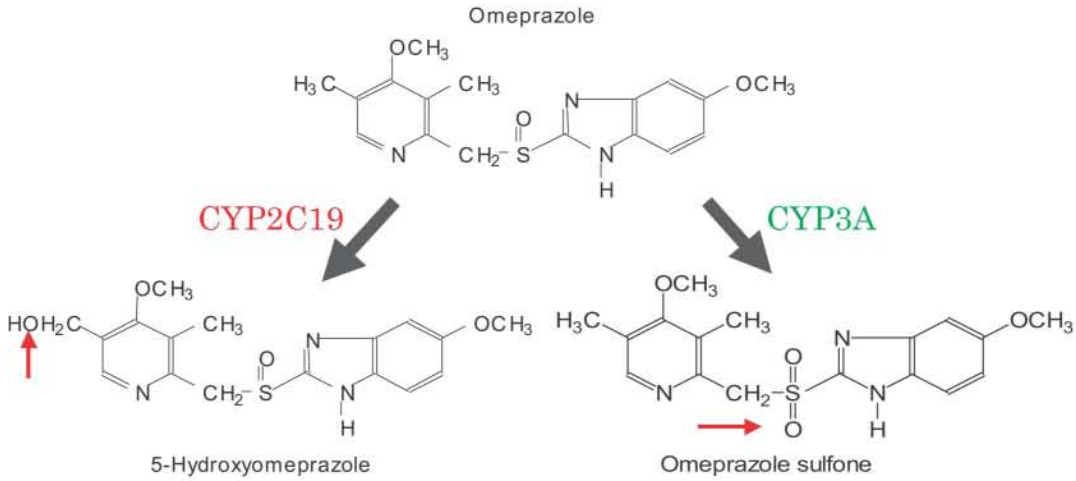


Fig. 1 Omeprazole の代謝経路と代謝酵素

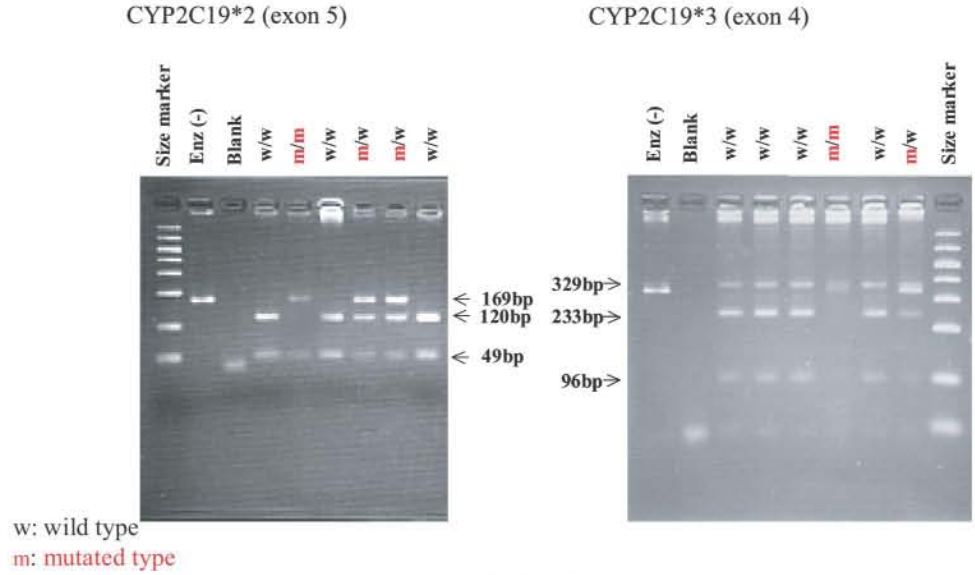


Fig. 2 電気泳動結果

本人では18-23%とされている[7]．代謝能の低い人の家計調査から，PMs の表現形質は常染色体劣性遺伝形質であり，現在まで CYP2C19*2から CYP2C19*8までの7種類が見出されており，そのうち日本人で頻度の高い多型は*2と *3であり，日本人の PMs の99%以上が説明される[8]．*2はエクソン5における G から A への SNP (single nucleotide polymorphism) により新しいスプラシング部位を生じる変異であり，*3はエクソン4における G から A への SNP により終止コドンが出現する変異であり，いずれも CYP2C19活性は消失する[9]．

Fig. 1に示すように，CYP2C19は主に omeprazole から5-hydroxyomeprazle への生成に関与し，それらの効果は肝による初回通過によるものとされる．AUC からみた omeprazole の表現型と CYP2C19の遺伝子解析の結果は相関し，3群に区別化され，正常型アリルのホモ接合型を homozygous extensive metabolizer (hmEMs)，1つの変異アリルをもつヘテロ接合型を heterozygous extensive metabolizer (htEMs)，2つの変異アリルをもつものを PMs としている．

2.医学部学生臨床実習にて調べた CYP2C19の genotype と phenotype の相関

Omeprazole を用いる CYP2C19の genotype と phenotype の相関関係を調べる臨床実習は，弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け実施された．初めに同意書に署名した医学部5年生が交互に採血した静脈血から DNA を採取し，PCR-RFLP 法により CYP2C19 genotype を決定した．Fig. 2には，De Morais らの方法[9]による，*2と *3をターゲットとした電気泳動結果を示す．

Table 1　PCR による CYP2C19遺伝子型頻度

遺伝子型		n	%(n/162)	報告値（%, n=175)*
*1/*1	hmEMs	57	35.2	42.8
*1/*2	htEMs	55	34.0	30.9
*1/*3		21	13.0	14.3
*2/*2		12	7.4	6.3
*2/*3	PMs	16	9.9	3.4
*3/*3		1	0.6	2.3

*Mamiya K, *et al. Pharmacogenetics*, 1998; 8: 87-90.

また，Table 1には平成17-18年度162名の CYP2C19遺伝子型を調べた結果を示す．

さらに，omeprazole 40mg を昼食前に経口投与して3時間後に採血し，血中濃度測定を行った．Omeprazole と5-hydroxyomeprazole は新規の HPLC 法で測定し[10]，CYP2C19活性の指標とされる hydroxylation index（omeprazole conc./5-hydroxyomeprazole conc.）を算出して CYP2C19 genotype との比較を行った．Fig. 3 - 4 には hmEMs と PMs の代表的なクロマトグラムを示し，hydroxylation index の比を htEMs を合わせた3群で比較すると hmEMs≦htEMs<<PMs であることが観察された．また，これらを全データで調べたとき，PMs は hydroxylation index≧17.1であり，遺伝子解析の結果と相関し，hmEMs と htEMs を併せたEMs 群とは明確化することが示された（Fig. 5）．しかし，EMs 群の hmEMs と htEMs の区別化はこの hy-

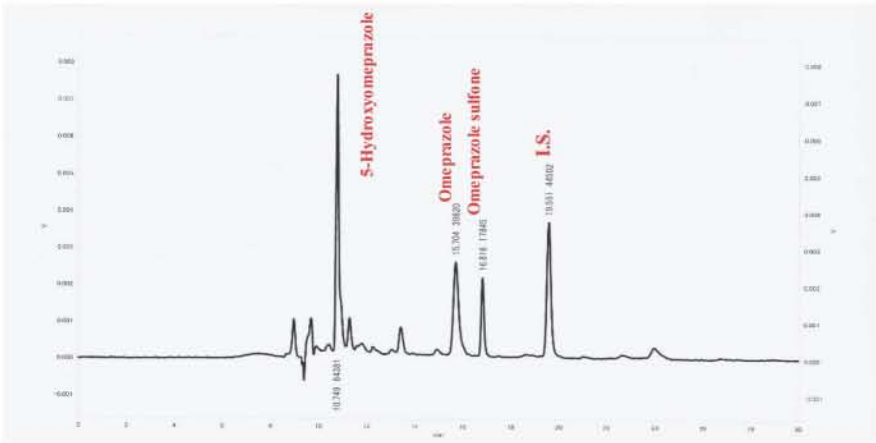


Fig. 3 Omeprazole 投与3時間後 homozygous EMs のクロマトグラム

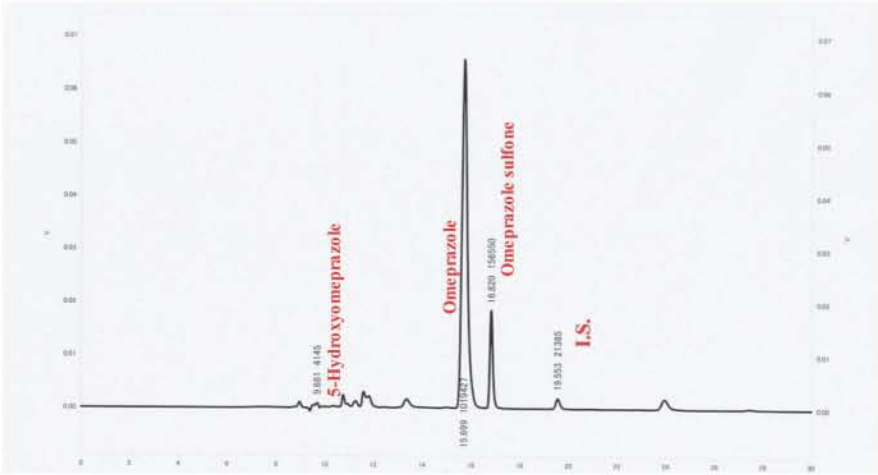


Fig. 4 Omeprazole 投与3時間後 PMs のクロマトグラム

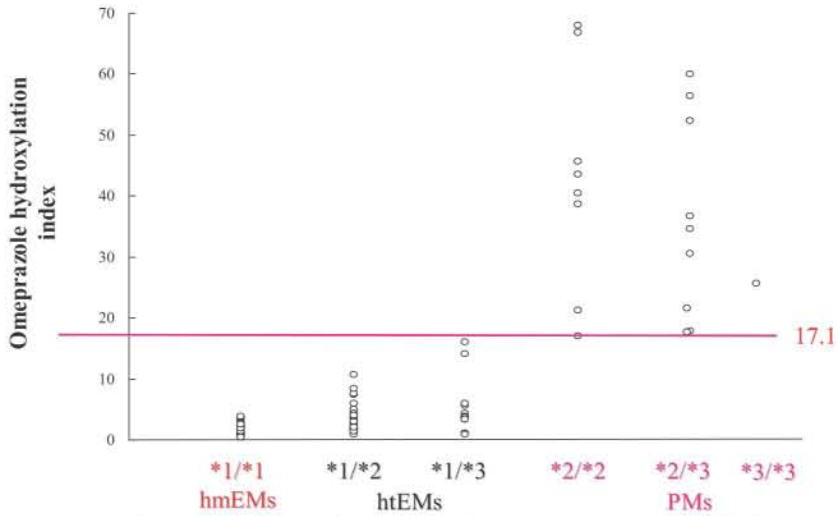


Fig. 5 Omeprazole hydroxylation index と genotype との関係

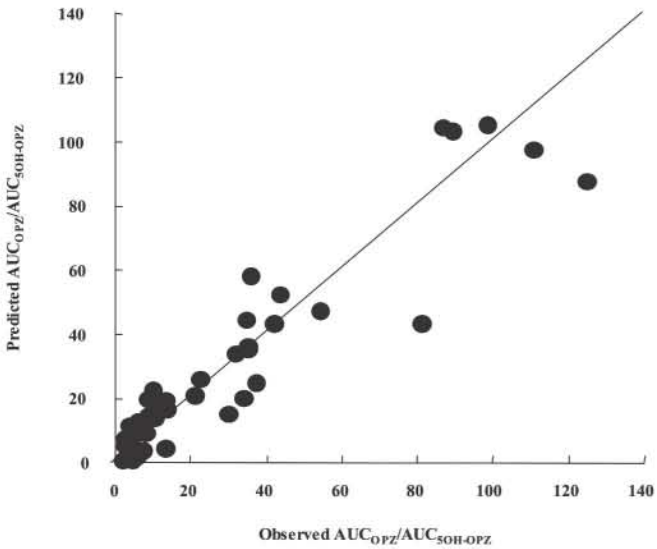


Fig. 6 CYP2C19活性の実測値と予測値との関係

droxylation index では明らかにはできず，その理由は omeprazole 経口投与の吸収時間の差異によるものと思われた．さらに，CYP2C19の新規変異型で，代謝活性を著しく速くする CYP2C19*17 (-3402C>T and -806C>T) の検出を行い hydroxylation index を調べたが，hmEMs と htEMs の区別化には至らなかった[11]．

しかしながら，経口投与3時間後の hydroxylation index を詳細に検討し，AUC による CYP2C19活性を予測したとき，Fig. 6 に見られるような良好な相関関係が示され，omeprazole 経口 3 時間後のワンポイント採血によって，予測可能であることが示唆された[12]．

また，HPLC によって，もう一方の主代謝物 omeprazole sulfone も定量し，sulfoxydation index (omeprazole conc./omeprazole sufone conc.) の算出も行った．Omeprazole の sulfoxydation index は CYP3A4 と CYP3A5を併せた CYP3A 活性の指標であることが報告され[13]，さらに CYP3A5には SNP がみられ，CYP3A5*3は活性低下を引き起こすことが知られている[14]．そこで，omeprazole の代謝経路を考えたとき，PMs では CYP3A 活性のみに依存するため，CYP3A5*3が PMs 群43名の sulfoxydation index に影響を与えるかを検討した．しかし，変異型の CYP3A5*3ホモ接合型と野生型の CYP3A5*1をもつ群で比較したとき，sulfoxydation index にその影響はみられなかった[15]．

3.CYP2C19遺伝子多型群で調べた omeprazole 経口および静脈内投与後の体内動態

また，経口（PO）投与後の omeprazole AUC は CYP2C19多型群で異なり，*H. Pylori* の除菌率治療に相関することが知られている[16]（Fig. 7）．さらに静脈内（IV）投与後の 3 群間の AUC は消化管出血の治癒率に影響することもまた知られている[17]．そこで，hmEMs 6 名，htEMs 8 名，PMs 6 名の 3 群からなる被験者に，omeprazole 40 mg を PO もしくは20 mg を IV 投与し，8 時間後までの血液サンプリングを行い，3 群による薬物動態パラメータと生物学的利用率を比較検討した．Table 3 には omeprazole の体内動態パラメータが示され，3群間で omeprazole の AUC は PO と IV ともに顕著な差異が観察された．また，PO と IV の AUC から求められる Omeprazole の生物学的利用率もまた hmEMs で45%，ht EMs で62%，PMs で81%であり，3 群間で有意な差異が観察され，hmEMs の場合，静脈内投与から経口投与に投与量を切り替えるとき，2 倍量を必要とすることが示唆された[18]．また，CYP2C19活性を示す AUC の hydroxylation index を 3 群間で相対比として比較したとき，ほぼ同等の傾向を示し，さらに

Table 2　CYP2C19遺伝子型に関連した omeprazole 体内動態

		Homozygous EMs (n = 6)	Heterozygous EMs (n = 6)	PMs (n = 6)
C_{max} (ng/ml)	PO	523	1392	2782**, #
	IV	——	——	——
t_{max} (h)	PO	2.5	2.6	2.3
	IV	——	——	——
AUC (0-8) (ng/ml*h)	PO	1023	3565	9415***, ###
	IV	1128	2492	7171***, ###
$T_{1/2}$ (h)	PO	1.5	0.9	2.2**
	IV	2.0	1.1	2.8*
Hydroxylation index	PO	1.6	4.5**	33.3***
AUC(omeprazole)/AUC(5-hydroxyomeprazole)	IV	3.2	5.8***	50.0***, ###
Sulfoxidation index	PO	3.1	3.1	2.8
AUC(omeprazole)/AUC(omeprazole sulfone)	IV	14.3	3.4	1.8*
Bioavailability (%)		45	62	81**

Data are shown as mean values.

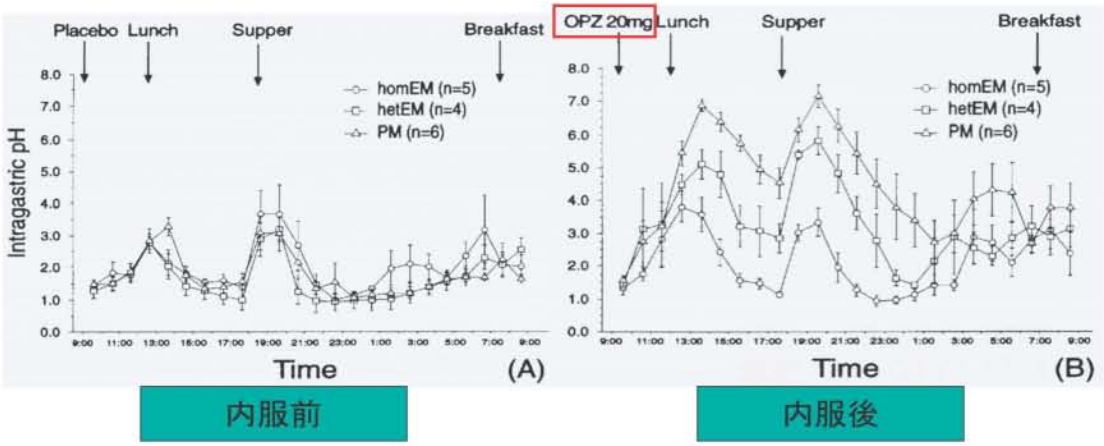
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 compared with the homozygous EM group.
#P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 compared with the heterozygous EM group.

生物学的利用率とは有意に相関した．これらの結果は omeprazole の生物学的利用率は CYP2C19活性に強く依存し，また肝での代謝が大きく関与することが示唆された．同様に sulfoxydation index を比較したとき，PO で差異がなく，IV でのみ有意な差異がみられ，経口投与での omeprazole 初回通過効果に消化管 CYP3A が関与し，吸収を低下させている可能性が示唆された[18]

また，CYP2C19活性が加齢によりどのような影響を受けるかを，3 群間で IV 投与のみとして，若年者グループと高齢者グループに分けて比較したところ，高齢者グループでは omeprazole の血中濃度の 3 群による差異は低下し，hmEMs と htEMs は PMs に近づき，つまり加齢は CYP2C19活性の低下を引き起こすことが示唆された[19]．これらの結果は，高齢者と若年者では，3 群間での *H. Pylori* の除菌率や消化管出血の治癒率が異なる可能性が示唆された（Fig. 8）．

4.CYP2C19多型に関連した omeprazole の薬物相互作用

抗凝血薬 warfarin と omeprazole との間には薬物相互作用が知られており，併用により，機序不明の(R)-



(Furutaet al., ClinPharmacol Ther,1999;65: 552-61)

Fig. 7 胃酸分泌抑制への影響

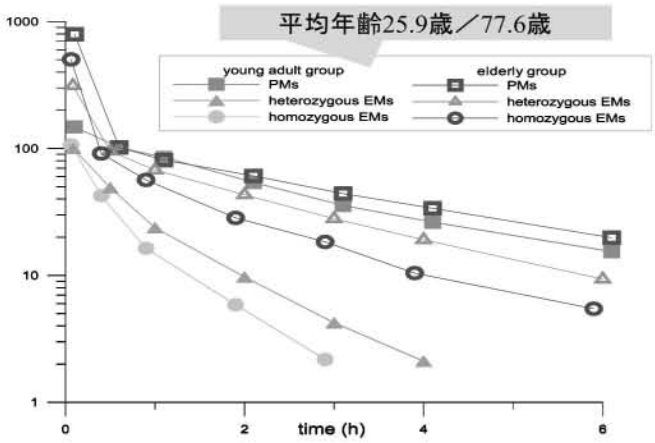


Fig. 8 Omeprazole 体内動態におよぼす加齢の影響

warfarin 血中濃度上昇が報告されている[20]．(S)-warfarin の代謝では CYP2C9が重要な役割を担っているが，(R)-warfarin では CYP3A や CYP2C19の関与が知られる[21]．Omeprazole は CYP2C9活性には影響を与えないため，(R)-warfarin 血中濃度上昇は omeprazole の CYP3A あるいは CYP2C19阻害による可能性が考えられ,そのため CYP2C19遺伝子型に影響を受ける可能性がある．この相互作用が CYP2C19を介したものであれば, hmEMs において相互作用が強く現れ, CYP3A を介したものであれば, PMs で強く出現する可能性がある．方法は，warfarin は(R)-体と(S)-体の光学異性体からなるラセミ医薬品であるため，各々の異性体を認識し，区別化して定量するキラル HPLC を確立し[22]，次に CYP2C19活性の影響を調べるため，被験者を hmEMs 群と PMs 群に分け，コントロールとして warfarin 10mg の経口投与を行った．結果は(R)-warfarin 血中濃度は PMs 群で20-30%程 AUC が高く，CYP2C19活性の有無が(R)-warfarin に影響を与えることが示唆されたが，同時に調べた抗凝血効果の PT-INR に影響はみられなかった[23]．さらに omeprazole 20mg を併用したが，hmEMs 群でのみ血中濃度が増加し，ほぼコントロール PMs 群の血中濃度と重なった．つまり warfarin-omeprazole 相互作用の機序は，CYP2C19活性の阻害によるものであり，患者 CYP2C19遺伝子多型の影響で効果も異なる可能性が示唆されたが，併用による薬理学的影響はみられなかった[24]（Fig. 9）．これらの結果は omeprazole による warfarin の CYP2C19活性阻害の影響は臨床でも低いことが示唆される．

5.まとめ

Omeprazole を指標として，CYP2C19の遺伝子多型，そしてその影響についてまとめた．

これら研究内容は，弘前大学医学部附属病院薬剤部菅原和信教授さらには同大学医学部臨床薬理学講座 立石智則教授を始めとする多くの諸先生方にご指導頂いた研究成果です．この場を借りて心よりお礼申し上げます．

文 献

1） Wallmark B, Jaresten B.M, Larsson H, Ryberg B, Brandstrom A. and Fellenius E: Differentiation among inhibitory actions of omeprazole, cimetidine, and SCN- on gastric acid secretion. Am J Physiol. 245: G64-71, 1983.
2） Maton P.N: Omeprazole. Engl. N Engl J Med. 324: 965-75, 1991.
3） Chiba K, Kobayashi K, Manabe K, Tani M, Kamataki T. and Ishizaki T: Oxidative metabolism of omeprazole in human liver microsomes: cosegregation with S-mephenytoin 4'-hydroxylation. J Pharmacol Exp Ther. 266: 52-9, 1993.
4） Andersson T, Regardh C.G, Lou Y.C, Zhang Y, Dahl M.L. and Bertilsson L: Polymorphic hydroxylation of S-mephenytoin and omeprazole metabolism in Caucasian and Chinese subjects. Pharmacogenetics. 2: 25-31, 1992.
5） Kita T, Tanigawara Y, Aoyama N, Hohda T, Saijoh Y, Komada F, Sakaeda T, Okumura K,

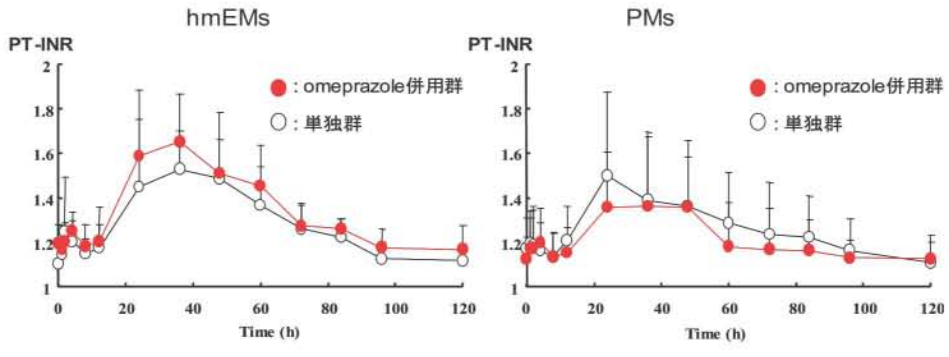


Fig. 9 PT-INR に及ぼす omeprazole の影響

Sakai T. and Kasuga M: CYP2C19 genotype related effect of omeprazole on intragastric pH and antimicrobial stability. Pharm Res. 18: 615-21, 2001.
6) Ieiri I, Kubota T, Urae A, Kimura M, Wada Y, Mamiya K, Yoshioka S, Irie S, Amamoto T, Nakamura K, Nakano S. and Higuchi S: Pharmacokinetics of omeprazole (a substrate of CYP2C19) and comparison with two mutant alleles, C gamma P2C19m1 in exon 5 and C gamma P2C19m2 in exon 4, in Japanese subjects. Clin Pharmacol Ther. 59: 647-653, 1996.
7) Meier U.T. and Meyer U.A: Genetic polymorphism of human cytochrome P-450 (S)-mephenytoin 4-hydroxylase. Studies with human autoantibodies suggest a functionally altered cytochrome P-450 isozyme as cause of the genetic deficiency. Biochemistry. 26: 8466-74, 1987.
8) Ferguson R.J, De Morais S.M, Benhamou S, Bouchardy C, Blaisdell J, Ibeanu G, Wilkinson G.R, Sarich T.C, Wright J.M, Dayer P. and Goldstein J.A: A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. J Pharmacol Exp Ther. 284: 356-61, 1998.
9) De Morais S.M, Wilkinson G.R, Blaisdell J, Meyer U.A, Nakamura K. and Goldstein J.A: Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. Mol Pharmacol. 46: 594-8, 1994.
10) Shimizu M, Uno T, Niioka T, Yasui-Furukori N, Takahata T, Sugawara S. and Tateishi T: Sensitive determination of omeprazole and its two main metabolites in human plasma by column-switching high-performance liquid chromatography: application to pharmacokinetic study in relation to CYP2C19 genotypes. J Chromatogr B. 832: 241-8, 2006.
11) Sugimoto K, Uno T, Yamazaki H. and Tateishi T: Limited frequency of the *CYP2C19*17* allele and its minor role in a Japanese population. Br J Clin Pharmacol. 2008 in press.
12) Niioka T, Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Hayakari M. and Tateishi T: Estimation of CYP2C19 activity by the omeprazole hydroxylation index at a single point in time after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol. 63: 1031-8, 2007.
13) Bertilsson L, Tybring G, Widen J, Chang M. Tomson T: Carbamazepine treatment induces the CYP3A4 catalysed sulphoxidation of omeprazole, but has no or less effect on hydroxylation via CYP2C19. Br J Clin Pharmacol. 44: 186-189, 1997.
14) Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins P.B., Daly A, Wrighton S.A., Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski M.S. and Schuetz E: Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat genet. 27: 383-391, 2001.
15) Sugimoto K, Uno T. and Tateishi T: Effects of the CYP3A5 genotype on omeprazole sulfoxidation in CYP2C19PMs. Eur J Clin Pharmacol. 2008 in press.
16) Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K. and Ishizaki T: Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. Pharmacogenomics. 5: 181-202, 2004.
17) Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Hishida A. and Ishizaki T: Initial 48-hour acid inhibition by intravenous infusion of omeprazole, famotidine, or both in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. Clin Pharmacol Ther. 80: 539-48, 2006.
18) Uno T, Niioka T, Hayakari M, Yasui-Furukori N, Sugawara K. and Tateishi T: Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations. Eur J Clin Pharmacol. 63: 143-9, 2007.
19) 石澤幸男, 高畑武功, 古郡規雄, 宇野　司, 立石智則: 日本人高齢者における CYP2C19変異遺伝子頻度とオメプラゾール薬物動態を指標とした生体内 CYP2C19活性の検討. 臨床薬理の進歩, 27: 82-87, 2006.
20) Sutfin T, Balmer K, Bostrom H, Eriksson S, Hoglund P. and Paulsen O: Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. Ther Drug Monit. 11: 176-184, 1989.
21) Li X.Q, Andersson T.B, Ahlstrom M. and Weidolf L: Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos. 32: 821-7, 2004.
22) Uno T, Niioka T, Hayakari M, Sugawara K. and Tateishi T: Simultaneous determination of warfarin enantiomers and its metabolite in human plasma by column-switching high-performance

liquid chromatography with chiral separation. Ther Drug Monit. 29: 333-339, 2007.
23) Uno T, Sugimoto T, Sugawara K. and Tateishi T: The effect of CYP2C19 genotypes on the pharmacokinetics of warfarin enantiomers. J Clin Pharm Ther. 2008 in press.
24) Uno T, Sugimoto T, Sugawara K. and Tateishi T: The role of CYP2C19 in the R-warfarin pharmacokinetics and its interaction by omeprazole. Ther Drug Monit. 2008 in press.