

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班

平成 17 年度分担研究報告書

オメプラゾール薬物動態を指標とした生体内 CYP2C19 活性への加齢の影響

分担研究者 立石 智則 弘前大学医学部教授

研究要旨

高齢者では一般に薬物代謝能は低下するが、CYP2C19 遺伝子型と OPZ 薬物動態との関連には変化が生ずるか明らかではない。そこで CYP2C19 遺伝子型と表現型の関係にあてえる加齢の影響について検討した。予め CYP2C19 遺伝子型を解析しており、本研究に対し文書による同意を得た 28 人の高齢者 (65 歳以上) と 23 人の若年者 (40 歳以下) に CYP2C19 基質の OPZ を静脈内投与した。投与後経時的に採血し、血漿中 OPZ とその水酸化代謝物を HPLC にて測定した。年齢、遺伝子型、性別等の中からそれぞれの OPZ 薬物動態値に関連ある因子を、多変量解析を用いて求め、その因子を用いた分散分析により薬物動態値を解析した。なお、本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認後に実施した。AUC はそれぞれ若年者群、高齢者群において各遺伝子型の間で有意の差を認めた(若年者群、 $p < .001$; 高齢者群、 $p < .05$)。総クリアランス、水酸化係数、平均滞留時間、除去半減期いずれにおいても変異遺伝子の数および年齢が有意の因子となっており、それぞれの薬物動態値を年齢と遺伝子型の 2 因子による 2 元配置分散分析で比較すると両因子および 2 因子の交互作用が有意であった。高齢者群においては heterozygous EMs ばかりでなく homozygous EMs のなかにも PM と類似の薬物代謝活性を有する EM がおり、高齢者では CYP2C19 遺伝子型により代謝活性を予測できない場合があった。

A. 研究目的

Cytochrome P450 (CYP) 2C19 の生体内代謝活性には遺伝的多型があり、CYP2C19 で代謝される薬物の体内動態は CYP2C19 遺伝子型により大きく異なる。プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールは胃酸分泌抑制作用を有し消化性潰瘍等の治療薬として使用されるが、遺伝的多型を有する CYP2C19 によって代謝されるため、その薬

物動態や薬効は CYP2C19 遺伝子型により大きく異なる。しかし、この CYP2C19 遺伝子型とオメプラゾール薬物動態との関係は、ある種の病態下では不一致が生ずるといわれている。例えば進行した転移がん患者や肝硬変症患者では、高代謝活性が予測される extensive metabolizer (EM) 遺伝子型であっても、実際の生体内 CYP2C19 代謝活性は poor metabolizer (PM) と同程度の活性し

かない場合がある。また65歳以上の高齢者においても、CYP2C19遺伝子型と生体内CYP2C19代謝活性の間に不一致を認める場合があることが報告されている。

一般に臓器機能は加齢とともに低下し、薬物代謝活性にも加齢の影響が見られる。ミクロゾームにおける薬物酸化代謝活性も同様であり、オメプラゾール薬物動態においても加齢により除去半減期が延長すると報告されている。これらのことはCYP2C19遺伝子型と生体内CYP2C19代謝活性との関係が若年者と高齢者とでは異なる可能性を示唆するが、CYP2C19遺伝子型と代謝活性関係における加齢の影響を検討した報告はない。これまで知られているCYP2C19遺伝子型と生体内CYP2C19代謝活性との関係は、主に若年者を対象にした検討であり、高齢者においても同様にCYP2C19遺伝子型から生体内CYP2C19代謝活性が予測可能か、は明らかではない。そこで本研究では、CYP2C19遺伝子型を予め同定した高齢者を対象に、オメプラゾール薬物動態を同じ遺伝子型の若年者と比較した。

B. 研究方法

本試験は、弘前大学医学部倫理委員会での試験計画が承認された後、2002年7月より2004年3月の間に実施した。

1) 対象

CYP2C19遺伝子型の同定された日本人高齢者28名(65歳以上)と23人の若年者(40歳以下)を対象に、薬物動態試験の目的および人権保護に関し文書にて十分説明し、同意を書面にて得た。

2) 方法

CYP2C19の基質であるオメプラゾール

10mg(高齢者)、20mg(若年成人)を、朝食絶食後に30秒間かけて静脈内注射した。投与前およびオメプラゾール投与後5分、30分、1、2、3、4、6時間に10mlの静脈血を採血し、速やかに血漿分離した後、血漿は -20°C で保存した。血漿中オメプラゾール及び代謝物5-水酸化オメプラゾールは既報の方法を用いHPLCにて測定した。この測定法における10ng/mlでの日間変動は9%未満であり、検出限界は5ng/mlであった。薬物動態値は得られた血中濃度から直接、以下のようにして求めた。血中濃度曲線下面積(AUC)と平均滞留時間(MRT)は台形公式からもとめ、測定可能最終時点以降は除去速度定数(k_e)を使って外挿した。 k_e はオメプラゾール血中濃度曲線での消失相の直線部分の傾きから求めた。全身クリアランス(CL)は投与量をAUCで除し求めた。定常状態での分布容量(V_{ss})はCLとMRTの積を体重で除し求めた。半減期は0.693を k_e で除した。水酸化指数(HI)はオメプラゾールAUCを5-水酸化オメプラゾールAUCで除した。

3) 統計学的処理

薬物動態値はコンパートメントに依存しない解析法により求めた。多変量解析を用いて、年齢、遺伝子型、性別等の中からオメプラゾール薬物動態値に関連ある因子を求め、その因子を用いた分散分析により薬物動態値を解析した。いずれの統計学的解析においても $p<.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本試験は、弘前大学医学部倫理委員会での試験計画が承認された後、被験者には薬物動態試験の目的および人権保護に関し文書

にて十分説明し、同意を書面にて得た後に実施した。

C. 研究結果

高齢者群と若年者群のオメプラゾール血中濃度時間曲線は CYP2C19 遺伝子型で大きく異なった。またオメプラゾールと 5-水酸化代謝物の AUC および HI は高齢者群および若年者群ともに、PM と EM との間に有意の差を認めた。オメプラゾール投与量が高齢者群と若年者群で異なるため、血中濃度を投与量で補正したところ、高齢者 PM と若年者 PM の消失相はほぼ一致し、高齢者 EM は若年者群の PM と heterozygous EM の間に存在した。それぞれの薬物動態パラメータと年齢、変異遺伝子数、性別、body mass index との関連を多変量解析したところ CL、HI、MRT、 $t_{1/2b}$ では年齢と変異遺伝子数が、 V_{ss} では年齢が有意の因子であった。そこで V_{ss} を除く 4 つのパラメータでは遺伝子型と年齢の 2 因子を用いた二元配置分散分析で、平均値の差の検定を行ったところ、何れの薬物動態パラメータも年齢と遺伝子型の両因子および 2 因子の交互作用が有意であった。 V_{ss} は一元配置分散分析による統計解析の結果、若年者群と高齢者群との間に有意の差を認めた。

D. 考察

オメプラゾール静脈内投与後の薬物動態を高齢者と若年者の間で CYP2C19 遺伝子型別に比較した。オメプラゾールは CYP2C19 で代謝され、内服投与後の HI は生体内 CYP2C19 代謝活性の指標として用いられる。静脈内投与後の HI も PM と EM

との間で明らかに異なり、HI は著しい高値を示した。そこで、 V_{ss} を除いた薬物動態パラメータは年齢と遺伝子型の 2 因子を用いた 2 元配置分散分析で統計解析を行なったが、いずれの薬物動態パラメータも年齢と遺伝子型の両因子および 2 因子の交互作用が有意であった。交互作用が有意であった原因として、それぞれのパラメータにおいて高齢者群と若年者群の平均値の差が EM よりも PM で小さいことが考えられる。いずれの薬物動態パラメータも PM では若年者群と高齢者群との差は比較的小さいが、高齢者群 EM は大きな個体間差を示し、平均値として高齢者 EM は若年者群 EM に比し、より PMs に近い値を示した。すなわち EM のほうが加齢の影響を大きく受けることが推測された。オメプラゾールは代謝型薬物であり、その体内動態は生体内 CYP2C19 活性を反映するとされるが、薬物動態からみた場合 CYP2C19EM が CYP2C19PM より大きく加齢の影響を受け、高齢者群では heterozygous EM ばかりでなく homozygous EM のなかにも PM と類似の薬物代謝活性を有する EM がおり、高齢者では CYP2C19 遺伝子型により代謝活性を予測できない場合があった。

E. 結論

生体内 CYP2C19 活性の指標としてオメプラゾール静脈内投与後の薬物動態を用い、高齢者と若年者の間で CYP2C19 遺伝子型別に比較した。CYP2C19EM が CYP2C19PM より大きく加齢の影響を受け、高齢者群では EM のなかに PM と類似の薬物代謝を呈する EM がおり、高齢者では CYP2C19 遺伝子型により代謝活性を予測

できない場合があった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishizawa Y, Yasui-Furukori N, Takahata T, Sasaki M, Tateishi T. The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2005;44(11):1179-89.

2. 学会発表

石澤幸男, 古郡規雄, 高畑武功, 立石智則 オメプラゾール薬物動態における加齢の影響は CYP2C19 遺伝子型により異なる 第 25 回日本臨床薬理学会年会 浜松市 2004 年 9 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班

平成 17 年度分担研究報告書

高齢者におけるファーマコゲノミクスの受容に関するインターネット調査

分担研究者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授
研究協力者 佐近 康隆 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学博士課程

研究要旨：ファーマコゲノミクスに関する意識を高齢者とその他の年代で比較し、今後の研究の基盤資料とすることを目的として、インターネット調査を実施した。高齢者ではゲノム医療をはじめとする最新医学に対する期待が高く、みずから試験参加者としてファーマコゲノミクスに参加する事に対しても抵抗感は大きくない事が示唆された。エビデンスに乏しい高齢者の薬物治療の現状を考慮すると、ファーマコゲノミクスに基づいた薬物投与プログラムを構築するために、高齢者を対象とした適正な臨床研究を実施し、エビデンスを集積することが急務である。

A. 研究目的

ファーマコゲノミクスに関する意識を高齢者とその他の年代で比較し、今後の研究の基盤資料とすることを目的として、インターネット調査を実施した。

B. 研究方法

Yahoo インターネットリサーチモニターによるインターネット調査を、(株)インテージに依頼して、実施した。20～79 歳の各年代の男女別にそれぞれ 50 名以上の回答が得られるように対象者数を設定した。全体として、男性では 395 名/ 863 名 (46%)、女性では 416 名/ 749 名 (56%)、回答者計 811 名、うち高齢者 (65 歳以上)からは、男性 149 名/335 名 (44%)、女性 140 名/250 名 (56%)、計 289 名の回答を得た。

(倫理面への配慮)

あらかじめアンケート参加に同意したのみを対象とした。

C. 研究結果

高齢者とその他の年代では、「ゲノム」や「テーラーメイド医療・オーダーメイド医療」という言葉の認知度に、大きな違いは見られなかった（「主な回答結果」Q2, Q6 参照）。

これらの用語をどういった情報源から認知したかを尋ねたところ、高齢者はその他の年代と比較して、テレビや新聞から認知する割合が高いことが分かった。また、ラジオや市民講座/シンポ

ジウムは、高齢者のみが認知経路として活用している様子が伺えた。逆に、インターネットから認知する割合は低かった (Q7)。

また、「ファーマコゲノミクス」の研究に関して、もっと情報があれば参加したいと思うかどうかを尋ねたところ、高齢者の方が参加姿勢が高かった (Q21)。その際に、高齢者は「研究の目的」や「研究の成果」についての情報が必要と答えた方が比較的多く、逆に、その他の年代は「情報の保護」や「情報の使われ方」などについての情報が必要だと答えた (Q22)。

「ファーマコゲノミクス」の研究を支援していく上で最も重要だと思われる環境を尋ねたところ、高齢者では比較的に「ファーマコゲノミクスの研究の結果、将来的に医療安全性が高まること」や「ファーマコゲノミクスの研究に参加することで直接自分の治療に役立つ」といった回答が男女問わずに高かった。逆にその他の年代は、「ゲノム情報含む個人情報のプライバシーが守られること」が、高齢者と比較して顕著に高い回答を得た (Q20)。

D. 考察

男女問わず、高齢者が日頃インターネットを情報源として利用する割合は、その他の年代に比べてかなり低いことが、従来から知られている。したがって本研究は、高齢回答者の属性に一定のバイアスがかかっていると想定される。それが、「ゲノム」や「テーラーメイド医療・オーダーメイド医療」という言葉の認知度の高さに表れてい

るかもしれない。

しかし、インターネット調査という限界を踏まえつつ、本研究結果はなお示唆に富んでいる。

情報の認知経路の視点では、今後高齢者に対するファーマコゲノミクスの認知度向上をはかっていくためには、マスメディアとしてのテレビ・新聞を活用しつつ、ラジオ・市民講座・シンポジウムといったメディアを活用して高齢者に特化したプログラムを提供していく、という施策が考えられる。

また、ファーマコゲノミクス研究の目的や成果(安全性の向上を含む)が明確で、自身にとっての治療に役立つならば、高齢者はファーマコゲノミクス研究への参画姿勢が高い。これは、高齢者ほど自らが現在または近い将来に薬剤治療を受けることが多いために、薬剤の有効性や安全性の問題に現実感を持っているため、と考えられる。

さらに、その他の年代にみられる、情報の保護や使われ方に対する懸念が、高齢者において低いのも、プライバシーなどの問題よりも、現実の病気を解決してくれることの方が重要度が高くなるため、と考えられる。

したがって、今後求められるのは、ファーマコゲノミクス研究の目的や成果を明確にし、種々のメディアで高齢者の研究への参画を促し、その結果としてエビデンスを積み上げ、さらに明確な研究成果を創出していく好循環を作り出すことである。

E. 結論

高齢者ではゲノム医療をはじめとする最新医学に対する期待が高く、みずから試験参加者としてファーマコゲノミクス検査に参加する事に対しても抵抗感は大きくない事が示唆された。エビデンスに乏しい高齢者の薬物治療の現状を考慮すると、ファーマコゲノミクスに基づいた薬物投与プログラムを構築するために、高齢者を対象とした臨床研究を適正に実施しエビデンスを集積していくことが急務である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Tsutani K. Pharmacoeconomics in Japan and several examples of the use of Pharmacoeconomics in the selection between inexpensive and expensive drug therapy. US-Japan conference of drug development & rational drug design. Los Angeles, 3 August

2005. abstract book. p.17.

2) 津谷喜一郎. ファーマコゲノミクスの現状と課題. Bio Japan 2005 world business forum. 横浜, 2005.9.9.

3) 津谷喜一郎. ファーマコゲノミクスと医療経済. ゲノム創薬フォーラム第8回シンポジウム: 新世紀を担うファーマコゲノミクス(PGx)およびゲノム創薬のインテグレーション. 東京, 2005.11.7.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

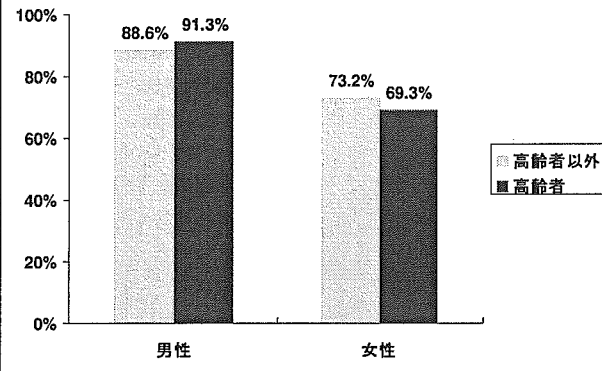
3. その他

なし

主な回答結果

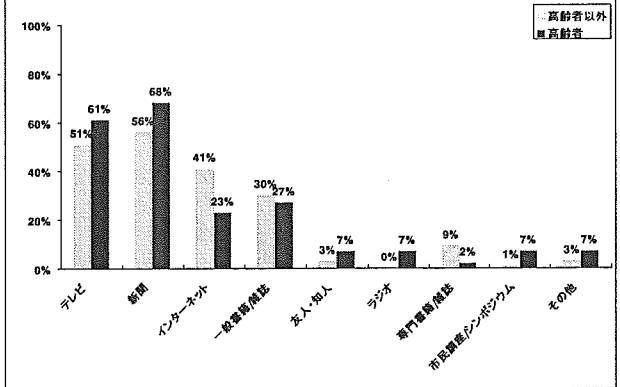
Q2. 「ゲノム」認知

あなたは、「ゲノム」という言葉を聞いたことがありますか。



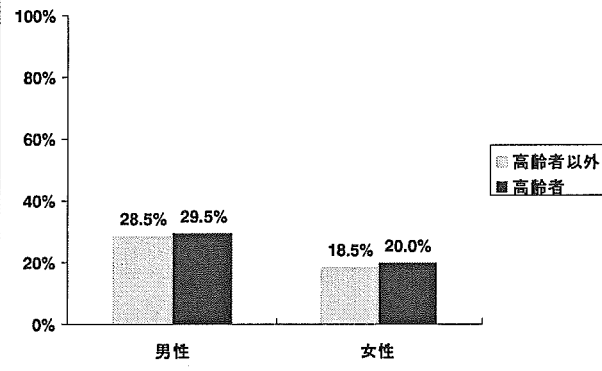
Q7. 「テーラーメイド医療」または「オーダーメイド医療」認知経路

【「テーラーメイド医療」または「オーダーメイド医療」認知者に対して】あなたは、「テーラーメイド医療」や「オーダーメイド医療」についてどこで知りましたか。(複数回答: 男性)



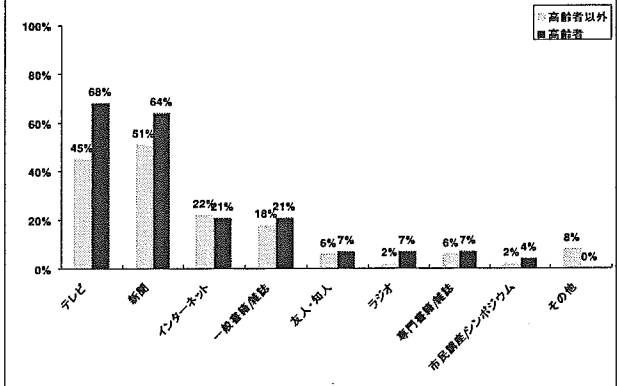
Q6. 「テーラーメイド医療」または「オーダーメイド医療」認知

あなたは、「テーラーメイド医療」や「オーダーメイド医療」という言葉を聞いたことがありますか。



Q7. 「テーラーメイド医療」または「オーダーメイド医療」認知経路

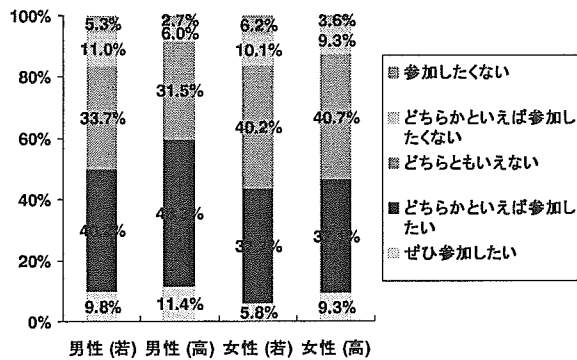
【「テーラーメイド医療」または「オーダーメイド医療」認知者に対して】あなたは、「テーラーメイド医療」や「オーダーメイド医療」についてどこで知りましたか。(複数回答: 女性)



主な回答結果 (続き)

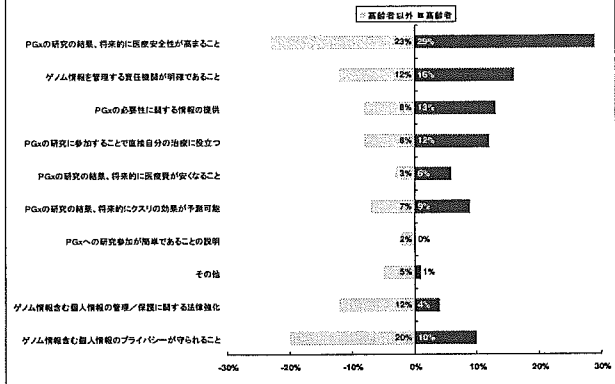
Q21. 「ファーマコゲノミクス」に関する情報がある場合の参加意向

「ファーマコゲノミクス」の研究に関して、もっと情報があれば参加したいと思いますか。



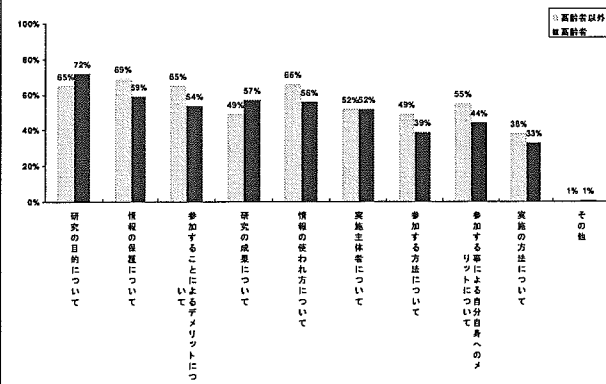
Q20. 「ファーマコゲノミクス」研究支援上「最も」重要な環境

【Q19「ひとつもない」人を除いて】 今後、「ファーマコゲノミクス」の研究を支援していく上で、あなたにとって最も重要だと思われる環境は、つぎのうちどれですか。(単一回答: 男性)



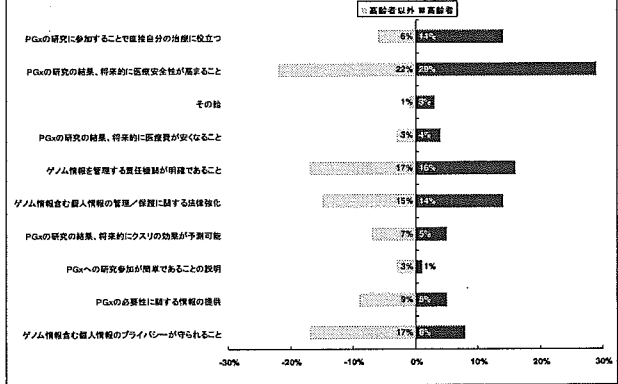
Q22. 今後「ファーマコゲノミクス」研究に参加するために必要な情報

今後「ファーマコゲノミクス」の研究に参加するためにはどんな情報が必要ですか。(複数回答: 男性)



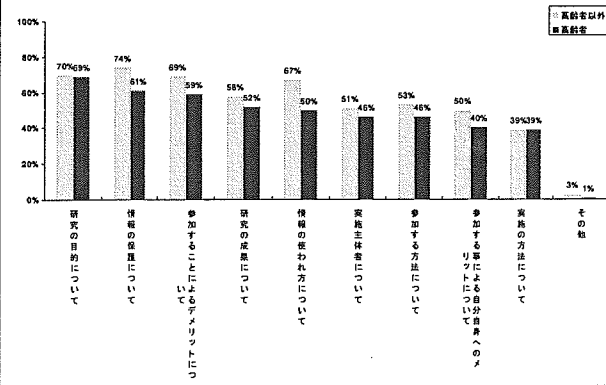
Q20. 「ファーマコゲノミクス」研究支援上「最も」重要な環境

【Q19「ひとつもない」人を除いて】 今後、「ファーマコゲノミクス」の研究を支援していく上で、あなたにとって最も重要だと思われる環境は、つぎのうちどれですか。(単一回答: 女性)



Q22. 今後「ファーマコゲノミクス」研究に参加するために必要な情報

今後「ファーマコゲノミクス」の研究に参加するためにはどんな情報が必要ですか。(複数回答: 女性)



厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班

平成 17 年度分担研究報告書

中枢神経薬使用症例の分析

分担研究者 野元 正弘 愛媛大学医学部教授

研究要旨

パーキンソン病、脳血管障害、嚥下障害等の高齢者に多い疾患に用いられるアマンタジンの血中濃度の個体差について検討したところ、加齢により血中濃度は増加し、2000mg/dl 以上の 2 例において興奮、幻覚がみられた。血中濃度の増加は、クレアチニンクリアランスの低下と相関していた。アマンタジンの生物学的利用率は腎排泄が大きな関与を示し、個体差に反映されると考えられる。また、パーキンソン病治療薬の L-dopa は高齢者では胃酸の分泌が低下し、吸収が低下するれいがあり、レモン水の追加で改善が期待できる。

A. 研究目的

- 1) 血管障害後遺症やパーキンソン病、嚥下障害¹⁾の治療に応用されている塩酸アマンタジンの重篤な副作用である興奮、幻覚症状の出現に関与する因子を検討する。
- 2) 高齢者では L-dopa の吸収はビタミン C 水による服用により促進することが報告されている²⁾。このことを若年者で検討し、両者での違いを調べる。

B. 研究方法

- 1) 塩酸アマンタジンを服用し、血中濃度の測定に協力の得られたパーキンソン病および類縁疾患の患者 86 人において、血中アマンタジン濃度を測定した。採血は服用後 4 時間で行った。年齢、血中濃度と中

枢神経症状(興奮、幻覚症状)の発現を検討した。さらにデータの得られた症例ではクレアチニンクリアランスを求めた。血中クレアチニンは酵素法により測定し、計算式によりクレアチニンクリアランスを求めた(Table 1)。アマンタジンの血中濃度はガスクマトグラフィー(島津製作所)により測定した。

- 2) パーキンソン病は 60 歳代で発症し、60-80 歳で L-dopa 治療を受けている例が多い。高齢者では胃の酸度がしばしば低下するが、L-dopa は、胃の酸度が上昇すると吸収は低下する。このことが年齢に関与するかを検討するために、若年者でビタミン C 水で L-dopa を服用させ、吸収の変化を調べた。

この研究は愛媛大学医学部臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

1) 調査を行った患者の年齢は 36~85 才 (66.8 ± 6.2 才、平均年齢 \pm 標準偏差, $n=86$) であった。アマンタジンの血中濃度は 91~4400 (961.7 ± 970.0 ng/ml、平均 \pm 標準偏差) であった。検討症例におけるクレアチンクリアランスは 7.9~108.5 ml/min であった。クレアチンクリアランスの低下した症例ではアマンタジンの血中濃度は上昇していた (Fig 1)。アマンタジンの血中濃度は、年齢と相関を認め加齢とともに上昇していた (Fig 2)。また、年齢とクレアチンクリアランスは加齢と逆相関を認め、加齢とともに低下していた。アマンタジン服用による精神神経症状としては、不随意運動 (ミオクローヌス)、興奮、幻覚がみられた。これらの症例の血中濃度はいずれも 2000ng/ml 以上の血中濃度を示した。この 2 例について、正常対照の 2 例とともにアマンタジンの腎排泄にかかわっているとされるカチオントランスポーターの遺伝的多型の有無について検討したが、変異は確認されなかった。

2) 20 代男性 6 人に対して L-dopa 100 mg を水 100ml で服用させ、血中 L-dopa 濃度を 30 分毎に 180 分まで測定した。また同じ被験者に対してビタミン C 500mg 溶かした 100ml の水で L-dopa を服用させ、同様に L-dopa 血中濃度を測定した。試験はクロスオーバー法で検討し、L-dopa は空腹時に服用した。その結果、ビタミン C 水による服用と水による服用では L-dopa の血中濃度に変化は見られなかった (Fig 3)。

D. 考察

アマンタジンはインフルエンザに対する治療薬として開発されたが、パーキンソン病や脳血管障害後遺症、あるいは嚥下障害に対する効果が確認され、高齢者に対して処方される頻度の高い治療薬である。しかしながら、アマンタジンは興奮、幻覚等の精神症状を誘発しやすい薬物である。このことからアマンタジンの個体差を検討するために血中濃度を検討したところ、年齢とともに上昇する相関を認め、クレアチンクリアランスとは逆相関していた。アマンタジンは生体内では代謝を受けず腎から排泄される治療薬であることから、生物学的利用率は腎機能に影響を受けると考えられる。実際、興奮、幻覚等の中枢神経系の副作用を認めた 2 症例ではアマンタジンの血中濃度は高い値を示していた。また、最近確認されたトランスポーターの遺伝的多型は関与しておらず、このアマンタジンの高値は腎機能低下に伴うものと考えられた。以上のことからアマンタジンを効果的に用いるために、高齢者では投与量を減量することが勧められる。その基準にはクレアチンクリアランスが有用であると考えられる。

また、ビタミン C 水による L-dopa の吸収改善は、若年者では確認されず高齢者で有用と考えられる。これは高齢者においては胃の酸度が低下しているためと考えられ、高齢者においてはビタミン C 水による服用が有用と考えられる。

E. 結論

高齢者における薬物療法について検討し

た。血管障害、パーキンソン病、嚥下障害の治療に用いられるアマタジン、加齢とともに服用後の血中濃度は上昇しており高齢者では投与量を調整する必要があった。調整にはクレアチニンクレアランスが有用と考えられた。また、パーキンソン病の治療に用いられる L-dopa は胃の酸度低下により吸収が低下するために、高齢者ではビタミン C 水による服用が有用であると考えられる。

文献

- 1) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H. Amantadine and pneumonia. *Lancet* 353:1157, 1999.
- 2) 矢澤生、寺尾安生、蔡偉超、橋本浩一、作田学。臨床神経 L-dopa 剤の吸収に及ぼす胃液酸度の意義 34, 264-266, 1994.
- 3) 野元正弘、中塚晶子、永井将弘、矢部勇人、森豊隆志、森豊浩代子、西川典子。パーキンソン病治療の個人差と薬物病態 臨床神経 45:895-897, 2005.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiko Nakatsuka, Masahiro Nagai, Hayato Yabe, Noriko Nishikawa, Takuo Nomura, Hiroyoko Moritoyo, Takashi Moritoyo & Masahiro Nomoto. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of cabergoline in the healthy controls and in patients with Parkinson's disease.

Journal of Pharmacological Sciences, 100:59-64, 2006

- 2) Masahiro Nomoto. Pharmacological consideration of the symptoms resistant to dopaminergic therapy. *Parkinsonism and related disorders*, 2006

- 3) Masahiro Nomoto, Masahiro Nagai. Proteasome Function and Pathological Proteins in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Journal of Pharmacological Sciences*, 97:455-456, 2005.

- 4) Iwata S, Nomoto M, Morioka M, Miyata A. Gene expression profiling in the midbrain of striatal 6-hydroxy-dopamine-injected mice. *Synapse* 51: 279-286, 2004.

- 5) Hichiya H, Kuramoto S, Yamamoto S, Shinoda S, Hanioka N, Narimatsu S, Asaoka K, Miyata A, Iwata S, Nomoto M, Satoh T, Kiryu K, Ueda N, Naito S, G.T. Tucker, S.W. Ellis.

Cloning and functional expression of a novel marmoset cytochrome P450 2D enzyme, CYP2D30: comparison with the known marmoset CYP2D19. *Biochemical Pharmacology* 68: 165-175, 2004.

- 6) Maloney EM, Nagai M, Hisada M, Soldan SS, Goebel PB, Carrington M, Sawada T, Brennan MB, Cranston B, Hanchard B, Jacobson S. Prediagnostic Human T Lymphotropic Virus Type I provirus loads were highest

in Jamaican children who developed seborrheic dermatitis and severe anemia. *Journal of Infectious Diseases* 189(1): 41-45, 2004.

7) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H.

Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide.

Movement Disorders 19: S277-S278, 2004.

8) Nomoto M, Nomura T, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H.

Pharmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease.

Clinical Pharmacology and Therapeutics 75(2): S79, 2004.

9) Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M.

Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain*, 110: 246-249, 2004.

10) 中塚晶子, 野元正弘

健康食品による健康被害

日本醫事新報, 4225:23-25, 2005.

11) 永井将弘, 野元正弘

腎の薬物トランスポーターと薬物代謝

日本醫事新報, 4251:18-20, 2005.

12) 野元正弘, 中塚晶子, 永井将弘, 矢部勇人, 森豊隆志, 森豊浩代子, 西川典子

パーキンソン病治療の個人差と薬物動態

臨床神経 45:895-898, 2005

13) 永井将弘, 野元正弘

薬物による痴呆 痴呆症学 (2)

日本臨床社, 東京, 62: S498-S502, 2004.

14) 中塚晶子, 野元正弘

各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム~その成因, 特徴ならびに対応~

フェノチアジン系抗精神病薬,

医薬ジャーナル 40(1): 73-77, 2004.

15) 野元正弘 筋弛緩薬, 局所麻酔薬

シンプル薬理学, 南江堂, 東京: 93-100, 2004.

16) 矢部勇人, 野元正弘

パーキンソン病薬の種類と使い方

内科 93(4):658-662, 2004.

17) 永井将弘, 野元正弘

パーキンソン病治療薬の種類と特徴

診断と治療 92(5):795-801, 2004.

18) 永井将弘, 野元正弘 MAO阻害薬 およびCOMT阻害薬

脳の科学 26(292): 297-301, 2004.

19) 永井将弘, 野元正弘

抗パーキンソン病薬の現状と展望

Medico 35(3): 1-4, 2004.

20) 野元正弘 医師主導治験の推進と今後の課題 日本医事新報 4195: 57-58, 2004.

21) 野元正弘

パーキンソン病治療薬の薬理学的作用機序モデル

日本臨床 62:1653-1660, 2004.

22) 山下泰治, 矢部勇人, 立花一朗, 永井将弘, 野元正弘

発症5カ月後に初めてMRIで異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎

神経内科 61(3):303-305, 2004.

2. 学会発表

1) 第46回日本神経学会総会(2005 鹿児島) 野元正弘

「薬物動態に基づくパーキンソン病の治

療」

永井将弘、中塚晶子、矢部勇人、森豊浩代子、森豊隆志、野元正弘

「パーキンソン病治療におけるグレープフルーツの応用」

2) 第 26 回日本臨床薬理学会総会 (2005 大分)

野元正弘

「代替医療と臨床薬理 健康食品について」

3) Annual meeting American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (2005 March Florida)

①A. Natatsuka, M. Nagai, H. Yabe, T. Moritoyo, M. Nomoto

A CYP3A4 inhibitor increased the effect of cabergoline in the treatment of Parkinson's Disease.

②M. Nagai, A. Natatsuka, H. Yabe, T. Moritoyo, M. Nomoto

Effect of grapefruit juice on cabergoline pharmacokinetics in patients with Parkinson's disease.

4) American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics Annual Meeting (2004., Miami)

Nomoto M, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H.

「Pharmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease.」

5) 第 7 7 回日本薬理学会年会 (2004 大阪)

野元正弘、永井将弘、矢部勇人、中塚晶子、森豊隆志

「カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者レボドパ血中濃度の変化」

6) 第 4 5 回日本神経学会総会 (2004 東京)

①永井将弘、野元正弘、張捷、矢部勇人、中晶子、森豊隆志

「急性に強いふるえをきたしたパーキンソン病の一例」

②中塚晶子、矢部勇人、永井将弘、森豊隆志、野元正弘

「麦角系ドパミン受容体作動薬の薬物相互作用」

③森豊隆志、永井将弘、矢部勇人、岡留格、森豊浩代子、中塚晶子、野元正弘

「治療薬物モニタリング (TDM) を用いた塩酸アマンタジンによるパーキンソン病の治療」

7) 第 76 回日本神経学会中国・四国地方会 (2004 岡山)

矢部勇人、山下泰治、永井将弘、野元正弘、森豊隆志、立花一郎

「発症 5 ヶ月後に初めて MRI で異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎の 1 例」

8) 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2004. Rome)

Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H

「Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide.」

9) 第 2 2 回日本神経治療学会総会 (2004 札幌)

永井将弘、矢部勇人、森豊隆志、野元正弘

「塩類下剤酸化マグネシウムのL-ドパ製剤体内吸収に及ぼす影響」

10) 第19回日本大脳基底核研究会(2004 松山)

①矢部勇人, 野元正弘

頸部脊椎症によると考えられる不随意運動の一例

②森豊隆志, 有村公良, 島史雄, 瀬川昌也, 高嶋博, 平野隆城, 岡留格, 野元正弘

不随意運動により歩行困難をきたした親子例

11) 第25回日本臨床薬理学会年会(2004 静岡)

①永井将弘, 中塚晶子, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘

「グレープフルーツジュース, クラリスロマイシン併用がドパミン受容体刺激薬カベルゴリン血中濃度に及ぼす影響について」

②中塚晶子, 永井将弘, 成木由佳, 岡本千恵, 西内尚子, 岡田明美, 山崎知恵子, 矢部勇人, 森豊浩代子, 森豊隆志, 野元正弘

「試験薬による治療効果は治験参加における満足度の必要事項ではない」

12) 2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology

第2回日中薬理・臨床薬理 Joint Meeting (2004. shizuoka)

Clarithromycin, a CYP3A4 inhibitor, increased the antiparkinsonian effect of cabergoline, an ergote dopamine agonist in the treatment of Parkinson's disease

Akiko Nakatsuka, Masahiro Nagai, M.D., Ph.D., Hayato Yabe, M.D., Takashi Moritoyo M.D., Ph.D., and Masahiro Nomoto, M.D., Ph.D.

13) 第77回日本神経学会中国・四国地方

会(2004 広島)

森豊隆志, 佐々木康浩, 篠崎友治, 曾根康夫, 森豊浩代子, 永井将弘, 野元正弘

「脳幹部梗塞が原因と考えられた Secondary Hemiparkinsonism の1例

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1

クレアチニンクリアランスの計算式

男性

$$\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン濃度 (mg/dl)}}$$

女性

$$\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{85 \times \text{血清クレアチニン濃度 (mg/dl)}}$$

Fig 1 アマンタジン血中濃度とクレアチニンクリアランス

アマンタジンの血中濃度 (ng/ml) はクレアチニンクリアランス (ml/min) の低下とともに上昇する

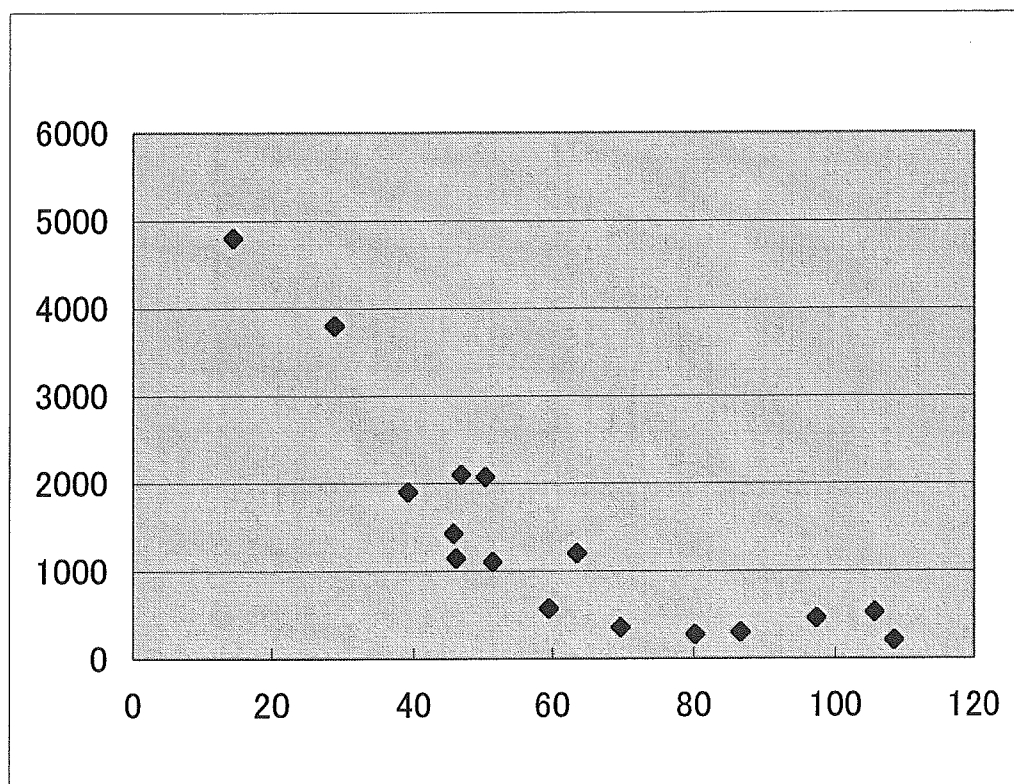


Fig 2 年齢とアマンタジン血中濃度
 高齢者では血中アマンタジン濃度は上昇する

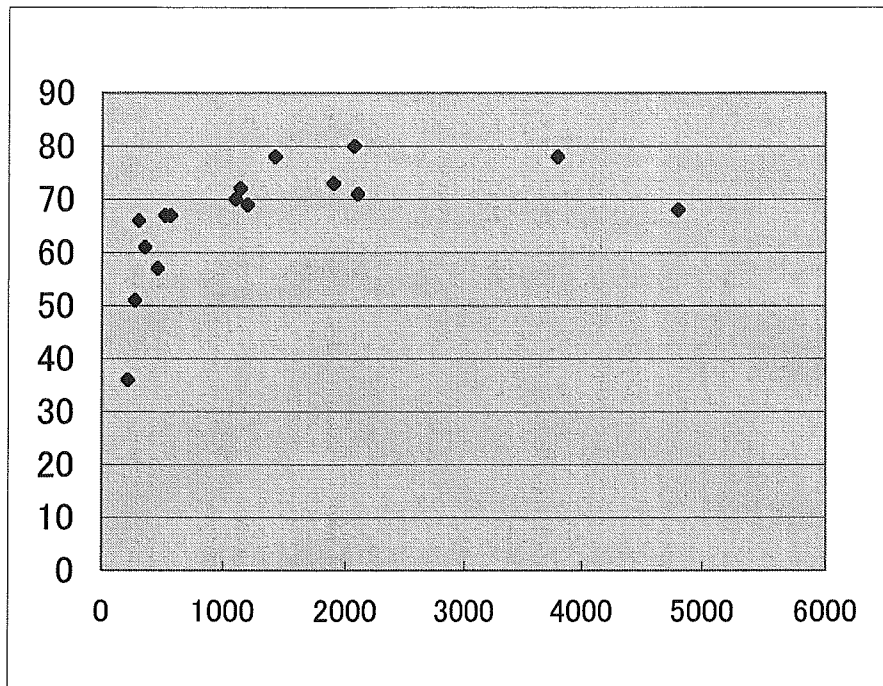
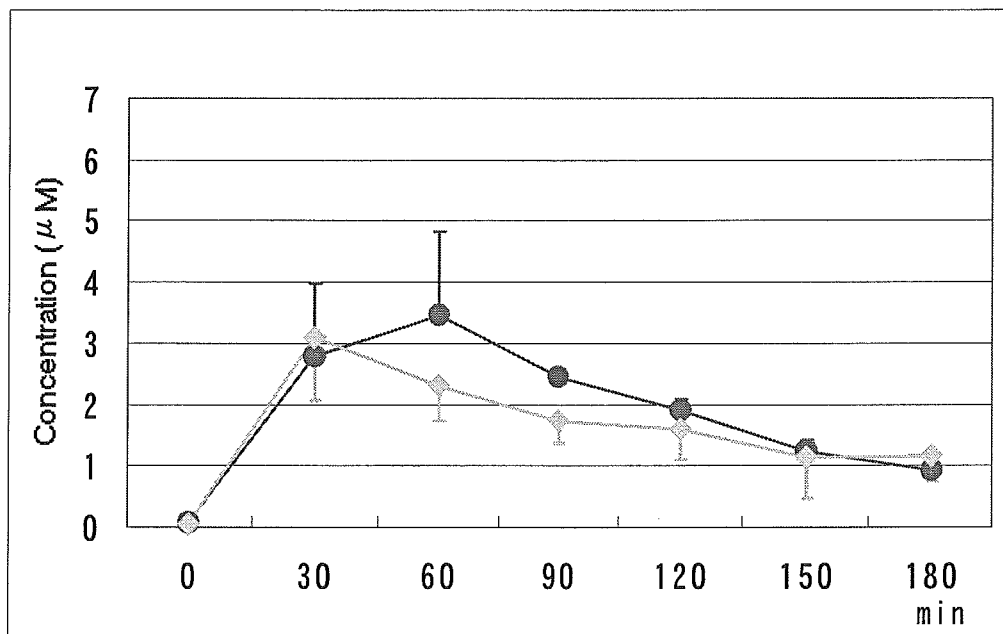


Fig 3 ビタミンC水による服用後のL-dopa 血中濃度



◆ ビタミンC水による服用
 ● 水による服用

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班

平成 17 年度分担研究報告書

薬物動態解析・薬物代謝関連遺伝子解析

分担研究者 橋本 久邦 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部教授

研究要旨

本研究ではクラス I 抗不整脈薬、免疫抑制薬の体内動態に及ぼす変動要因の解析を行った。クラス I 抗不整脈薬については、まず簡便なクラス I 抗不整脈薬の血中濃度測定法を確立した。次にこの方法で薬物血中濃度を測定し薬物動態パラメータを解析した。クラス I 抗不整脈薬の血中濃度は個体差が大きく、治療域内に入っていないものは約 50%であった。ピルジカイニド及びシベンゾリンは治療域より高濃度になる例が多かった。また高齢者で治療域を外れる例が多かった。メキシレチンは低濃度に外れる例が多かった。高齢者でピルジカイニドの血中濃度が上昇した例では QTc, QRS 幅の延長が見られた。次に免疫抑制剤シクロホスファミド (CYC) の体内動態の変動要因の検討を行った。CYC は主に CYP 2B6 で代謝される。この酵素は遺伝的多型があるが、CYC の代謝は CYP2B6*6 では影響を受けなかった。また CYC の代謝は高齢者と成人では有意な差が見られなかった。免疫抑制剤のミコフェノール酸モフェチル(MMF)の腎移植患者の体内動態の影響因子についても検討した。活性体のミコフェノール酸(MPA)の血中濃度は併用薬のシクロスポリン (CyA) やタクロリムス(TAC)の血中濃度と逆相関を示した。また抱合体の濃度は TAC 併用時よりも CyA 併用時の方が高かった。また抱合体の生成に関与する UGT 1 A9 の遺伝的多型の影響を受ける可能性も示唆された。

ほう従って、MF や代謝物の体内動態は併用レカイニドでは血中濃度と腎機能との相関性が認められたが、他の薬物では相関性がなくその変動は薬物代謝などによる個体差と考えられた。また、心電図変化についてはいずれの薬物においても血中濃度との相関性は認められなかったが、ピルジカイニドで血中濃度が顕著に高い症例では心電図変化及び副作用が見られた。今後、加齢及び薬物代謝酵素の遺伝的多型の薬物動態への影響を検討することが重要と考えられた。

A. 研究目的

本研究では抗不整脈薬、免疫抑制薬の適

正な投与量を設定するための方法を明らかにすべく、これらの薬剤の体内動態の変

動要因について検討を行った。抗不整脈薬は血漿中濃度の有効域が狭く、且つ個体差も大きい。また免疫抑制剤のミコフェノール酸モフェチル (MMF) は血中濃度の固体差が大きく、その変動要因もよく解明されていない。シクロホスファミド(CYC)は免疫抑制剤としても多用されているが、体内動態に影響する因子はよく解明されていない。また CYC の主代謝酵素の CYP2B6 には遺伝的多型性が知られているが、この多型性がどの程度 CYC の代謝に影響するか明らかではない。本研究ではこれの薬剤の体内動態に腎機能、年齢、代謝酵素の遺伝的多型性がどの程度影響するのかを検討した。

B. & C. 研究方法と結果

1. クラス I 抗不整脈薬の薬物血中濃度と年齢

(1) 方法

ヒト血漿試料 1 ml に内部標準物質 100 ml を添加した後、2M NaOH (1M KCl 含有) 0.1 ml 及び heptane/isoamyl alcohol (98.5/1.5) 4 ml を加え激しく混和した。内部標準物質として Pil, Dis, Mex, Lid および Cib の測定には propericyazine (50 mg/ml) を、Fle には構造異性体である N-(2-piperidylmethyl)2,3-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzamide acetate (10 mg/ml) を用いた。有機層を 3.5 ml 分取した後、窒素気流下で乾固した。乾固した試料は、Pil, Dis, Mex, Lid および Cib は移動層 100 ml で溶解し 60 ml を、Fle では移動層 200 ml で溶解し 20 ml を HPLC に付した。HPLC はカラムスイッチング法を用いた。前処理カラムに Fluofix (4.6×30 mm)、分析カラムに Fluofix (4.6×150 mm) を用い、

流速は 1 ml/min、カラム温度は 40°C とした。Pil, Dis, Mex, Lid および Cib の測定では、移動相に 2.8 mM phosphoric acid (0.2% CH₃COONH₄ 含有)/acetonitrile/methanol (13/5/3) を、検出は UV (215 nm) を用いた。Fle では移動相に 2.8 mM phosphoric acid (0.1% tetrabutylammonium bromide 含有)/acetonitrile (75/25) を、検出は蛍光 (Ex. 300 nm, Em. 370 nm) を用いた。

浜松医科大学医学部附属病院(以下、当院)において、2002 年 1 月から 2006 年 1 月までの期間にクラス I 抗不整脈薬(Pil, Dis, Mex, Lid, Fle, Cib)を投与されている患者 146 人を対象として、血中薬物濃度の測定を行った。

(2) 結果

①患者の薬物血中濃度と治療域

それぞれの抗不整脈薬(ピルジカイニド(Pil)、ジソピラミド(Dis)、メキシレチン(Mex)、リドカイン(Lid)、フレカイニド(Fle)、シベンゾリン(Cib))の血中薬物濃度と治療域との関係、および年齢の影響について検討した。

なお、基準となる各抗不整脈薬の治療域は Table 1 に示した。各抗不整脈薬の血中濃度は患者間で大きな相違が見られた。各抗不整脈薬の血中薬物濃度が治療域を上回っているかあるいは下回っているかについて調査した結果 (Table 2)、Pil 投与患者 38 例中、10 例(26.3%)が高値、5 例(13.2%)が低値であった。Dis 投与患者 9 例では、低値が 5 例(55.6%)のみであった。Mex 投与患者 53 例中においては、高値が 3 例(5.7%)、低値が 20 例(37.7%)であった。Lid 投与患者 11 例では、高値 2 例(18.2%)、低値 1 例(9.1%)であった。Fle 投与患者 20 例中、高

値が 1 例(5.0%)、低値が 12 例(60.0%)であった。最後に、Cib 投与患者 15 例中では、高値が 7 例(46.7%)のみであった。

②年齢と薬物血中濃度

年齢別で検討した結果(Table 3)、Pil 投与患者の 65 歳未満では 15 例中 2 例(13.3%)が高値、4 例(26.7%)が低値であり、65 歳以上では 23 例中 8 例(34.8%)が高値、1 例(4.3%)が低値であった。Dis 投与患者の 65 歳未満では 3 例中低値が 2 例(66.7%)、65 歳以上では 6 例中 3 例(50.0%)が低値であった。Mex 投与患者の 65 歳未満では 19 例中 1 例(5.3%)が高値、11 例(57.9%)が低値であり、65 歳以上では 34 例中 2 例(5.9%)が高値、9 例(26.5%)が低値であった。Lid 投与患者の 65 歳未満では 5 例中高値低値ともに 1 例(20.0%)であり、65 歳以上では 6 例中 1 例(16.7%)が高値であった。Fle 投与患者の 65 歳未満では 7 例中 5 例(71.4%)が低値であり、65 歳以上では 13 例中 1 例(7.7%)が高値、7 例(53.8%)が低値であった。Cib 投与患者の 65 歳以上では 10 例中 7 例(70.0%)が高値であった。

③腎機能と薬物血中濃度

メキシレチンは薬物血中濃度とクレアチンクリアランス両者の間に相関性は認められず、ピルジカイニドで両者は相関する傾向が見られ、フレカイニドでは有意な相関性が見られた。

④血中濃度と心電図変化

抗不整脈薬の投与前後で心電図 QRS 幅、QTc を比較した場合、ピルジカイニドでは有意な変化は見られなかった。しかし、高齢者で血中ピルジカイニドが上昇した症例で

は QRS 幅、QTc の延長などの心電図変化が見られた。

2、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の体内動態の変動要因

(1) 方法

浜松医科大学病院で腎移植を実施し、腎移植から 6 ヶ月以上経過した 25 例を対象とした。血漿中 MPA および MPAG 濃度から薬物動態パラメータを算出し、併用薬、臨床検査値および MPA のグルクロン酸抱合に主に関与する UGT1A9 遺伝子変異について変動要因の解析を行った。

(2) 結果

血漿中 MPA 濃度については MMF 投与前値 (C_0) がタクロリムス (TAC) とシクロスポリン (CyA) 併用群間で有意な差を認めなかった。一方、血漿中 MPAG 濃度については TAC 併用群に比べ、CyA 併用群では C_0 が 1.7 倍有意に高値を示した。さらに併用された CyA の C_0 は MPA および MPAG の C_0 と負の相関を示した。また、CyA 併用群の MPA および MPAG の C_0 は、血清クレアチニン濃度と正の相関を示した。UGT1A9 については、プロモータ領域 (T-440C, C-331, -118(dt)_{9,10}) およびエクソン 1 (G8A, T98C, T726G, G766A) の遺伝子変異は MPA および MPAG の C_0 に影響を及ぼさなかった。しかし、TAC 併用群では用量規定因子 (骨髄機能抑制およびサイトメガロウイルス感染症) による投与量設定から、UGT1A9-118(dt)_{9,10} に変異を有している症例では MMF の投与量が高用量でコントロールされた。