

学位論文内容要旨

論文題目

Single oral dose pharmacokinetics of quazepam is influenced by CYP2C19 activity

(クアゼパムの単回経口投与後の薬物動態は CYP2C19 活性に影響される。)

指導(紹介)教授: 大谷 浩一

申請者氏名: 深澤 隆

〈目的〉

Quazepam はベンゾジアゼピン系睡眠薬であり、睡眠障害の治療に広く使用されている。著者らは最近の報告で、Quazepam の代謝にチトクローム P450 (CYP) 3A4 が部分的に関与することを示した。一方、CYP2C19 活性と喫煙がいくつかのベンゾジアゼピンの代謝に影響を与えることが報告されている。そこで本研究では、CYP2C19 活性と喫煙が Quazepam の単回経口投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

〈方法〉

対象は 20 例の健常日本人男性であり、12 例が CYP2C19 の extensive metabolizers (EM)、8 例が poor metabolizers (PM)、9 例が喫煙者、11 例が非喫煙者であった。Quazepam 20mg を単回経口投与し、72 時間後まで採血と Stanford Sleepiness Scale (SSS) と Digit Symbol Substitution Test (DSST) による精神運動機能評価を行った。CYP2C19 遺伝型は PCR 法により同定し、Quazepam と活性代謝物 2-oxoquazepam (OQ) の血漿濃度は HPLC 法により測定した。本研究は山形大学医学部と弘前大学医学部の倫理委員会から承認されており、対象からは参加について文書で同意を得た。

〈結果〉

Quazepam の投与後 3 から 24 時間までの血漿濃度、最高血漿濃度 (Cmax)、総血漿濃度時間曲線下面積 (total AUC) は PM 群で EM 群より有意に高値であった。OQ の血漿濃度と薬物動態パラメータには、両群間で有意差は認められなかった。

CYP2C19 の変異アリルが 2 つの群 (8 例) で 0 (6 例) と 1 つ (6 例) の群より、Quazepam の Cmax が有意に高値であった。

喫煙群と非喫煙群の間では、Quazepam と OQ の血漿濃度および薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。

対象を CYP2C19 活性と喫煙状況により 4 群に分類したところ、Quazepam の Cmax は PM-非喫煙群で EM-喫煙群と EM-非喫煙群より、また、PM-喫煙群で EM-非喫煙群より有意に高値であった。Quazepam の total AUC は PM-非喫煙群で EM-非喫煙群より有意に高値であった。Quazepam の排泄半減期は PM-喫煙群で PM-非喫煙群より有意に短かった。

SSS と DSST の各測定時間のスコアおよび 0 から 6 時間のスコア-時間曲線下面積を、EM 群と PM 群、喫煙群と非喫煙群、上記の 3 群間および 4 群間で比較したが、有意差はなかった。

〈結論〉

Quazepam の単回経口投与後の薬物動態は CYP2C19 活性により影響されるが、喫煙には影響されないものと考えられる。

平成17年 8 月 18 日

山形大学院医学系研究科長殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：精神神経医学講座 深澤 隆

論文題目：Single oral dose pharmacokinetics of quazepam is influenced by CYP2C19 activity

(クアゼパムの単回経口投与後の薬物動態はCYP2C19活性に影響される)

審査委員：主審査委員：仲川 義人

副審査委員：若林 一郎

副審査委員：河田 純男

審査終了日：平成17年8月3日

【論文審査結果要旨】

薬物の作用は、生体における薬物の吸収、分布、代謝、排泄といった薬物動態学的パラメータにより影響を受ける。特に、人種差、個人差、性差など、ジェノタイプ、フェノタイプの違いで肝の薬物代謝および薬力学的作用は異なる。

深澤 隆君は、薬物代謝酵素 (CYP450) である CYP3A4、CYP2C9 など代謝が部分的に惹起される Quazepam (Q) を用いて、ヒトでの CYP2C19 での代謝系の関係について検討した。方法は CYP2C19 活性を有するヒト 12 例 (extensive metabolizers: EM) と 活性のないヒト 8 例 (poor metabolizers: PM) を対象に、Q20mg の単回経口投与後の Q および活性代謝物 (2-oxoquazepam: OQ) の血漿中濃度を 24 時間まで測定し、薬物動態学的パラメータおよび精神運動機能評価として Standard Sleepiness Scale (SSS) と Digit Symbol Substitution Test (DSST) への影響を検討した。更に喫煙効果による影響も併せ検討した。その結果、Q の血漿濃度最高血漿濃度 (Cmax)、総血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (totalAUC) は EM 群に比し、PM 群で有意に高値を示した。しかし、OQ の血漿中濃度および薬物動態学的パラメータは有意ではなかった。とくに、CYP2C19 の変異アリルが 2 つの群 (n=8) が 0 の群 (n=6) や 1 つの群 (n=6) より Q の Cmax が有意に高値を示した。また、Q の Cmax は PM-非喫煙群が、EM-喫煙群や EM-非喫煙群より高く (P<0.05)、PM-喫煙群の Cmax は低い傾向を示した。更に、Q の totalAUC は PM-非喫煙群が EM-非喫煙群より有意に高値を示し、Q の排泄半減期は PM-非喫煙群が PM-喫煙群より大きい値 (半減期が長い) を示したが、喫煙群と非喫煙群の間では有意差は認められなかった。一方、SSS と DSST における検討では、各測定時間でのスコアは EM 群と PM 群、喫煙群と非喫煙群との間では差が認められなかった。以上より、ヒトでの Q の代謝は CYP2C19 酵素活性によって一部影響されることが明白となった。また、PM 群と EM 群、喫煙群と非喫煙群との比較で精神運動機能への有意な影響は認められず、併用療法、喫煙の影響は極めて弱い事が判明した。審査委員会では、本論文は研究目的・方法・結論のいずれも論拠がしっかりしており、説得力のある論文であると評価した。そこで、審査委員会は本研究が博士 (医学) の学位を受けるに値するものであると判定した。