

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：13802  
研究種目：奨励研究  
研究期間：2022～2022  
課題番号：22H04288  
研究課題名 CYP3A4/5 代謝活性に基づく酸関連疾患に対するボノプラザンの個別化投与設計

## 研究代表者

坂口 健太 (Sakaguchi, Kenta)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：ボノプラザン及び代謝物の血漿中濃度を測定し、代謝比を算出した。また、real-time PCR法を用いて、CYP3A5遺伝子多型を評価し、CYP3A5遺伝子多型とボノプラザン及び代謝物の血漿中濃度との関連性について解析した。CYP3A5の遺伝子多型の違いによってボノプラザンや代謝物の血中濃度の変化は見られなかった。一方でCYP3A4/5 代謝活性を反映する内因性バイオマーカーとして、4-ヒドロキシコレステロール(4-OHC)の血漿中濃度を測定し、4-OHCの血中濃度とボノプラザン血中濃度との相関性が確認された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ボノプラザンの血中動態と関連する因子として4-OHCの血中濃度を特定することができた。4-OHCの血中濃度がボノプラザンの血中濃度を推定するバイオマーカーとして活用できる可能性を示すことができた。今回、ボノプラザン及びその代謝物の血漿中濃度とCYP3A5 遺伝子多型・CYP3A 活性マーカーとの関連性を解析することで、ボノプラザン血中動態の個人差要因を一部明らかにした。個人差要因の特定を行うことによって、ボノプラザンの血中濃度低下による治療失敗を防ぐとともに、遺伝子多型などを指標としたボノプラザンの個別化投与設計の確立が期待できる。

研究分野：医療薬学

キーワード：ボノプラザン 薬物動態 CYP3A4 4-ヒドロキシコレステロール

1. 研究の目的

ボノプラザンは新規の酸分泌抑制薬であり、従来のプロトンポンプ阻害薬(PPI)に治療抵抗性を示す逆流性食道炎やヘリコバクター・ピロリの除菌治療に使用されている。ボノプラザンは従来のPPIに比べて血中動態・治療効果の変動が少ないと考えられている。しかしながら、ボノプラザン内服中においても、十分な胃酸分泌抑制効果が得られない患者や除菌治療が失敗する患者が一定数存在する。ボノプラザンは主としてCYP3A4/5による代謝を受けるが、その遺伝子多型による血中動態の変動についてはほとんど調査されていない。また、ボノプラザンの主代謝物であるODA-VPは、血漿中においてボノプラザンよりも多く存在するものの、実臨床においてその血中動態を評価した報告はほとんどない。ボノプラザン及びその代謝物の血漿中濃度から代謝比を算出することで、肝代謝における血中動態変動を定量的に評価することができる。

本研究では、酸関連疾患を有する患者を対象にボノプラザン及びODA-VPの血漿中濃度と代謝比を評価し、それらのCYP3A5遺伝子多型・CYP3A活性マーカーとの関連性を解析することで、ボノプラザン血中動態の個人差要因を明らかにすることを目的とする。

2. 研究成果

(1) ボノプラザン及びODA-VPの血漿中濃度の測定

ボノプラザン及びODA-VPの血漿中濃度をLC-MS/MSを用いた同時測定法によって評価した。

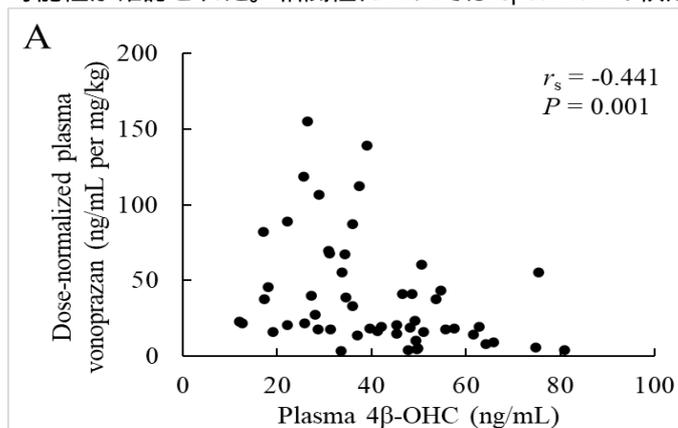
(2) CYP3A5遺伝子多型とボノプラザン血中動態との関連性解析

real-time PCR法を用いて、CYP3A5遺伝子多型を評価した。CYP3A5は\*1アレル保有患者群と酵素活性を持たない\*3/\*3保有患者群にわけて評価した。

CYP3A5の遺伝子多型の違いによってボノプラザンや代謝物の血中濃度の変化は見られなかった。解析はMann-Whitney U検定で行った。

(3) CYP3A活性マーカーとボノプラザン血中動態との関連性解析

CYP3A4/5代謝活性を反映する内因性バイオマーカーとして知られる4-β-ヒドロキシコレステロール(4-OHC)の血漿中濃度を測定した。代謝活性の低いCYP3A5\*3/\*3群で4-OHCは低かった。4-OHCがCYP3A活性のマーカーとして本研究でも適用できることを確認した。4-OHCの血中濃度とボノプラザン血中濃度との相関性が確認され、バイオマーカーとして有用である可能性が確認された。相関性についてはSpearmanの検定で解析した。



4-OHCの血中濃度がボノプラザンの血中濃度を推定するバイオマーカーとして活用できる可能性を示した。今回、ボノプラザン及びその代謝物の血漿中濃度とCYP3A5遺伝子多型・CYP3A活性マーカーとの関連性を解析することで、ボノプラザン血中動態の個人差要因を一部明らかにした。

今後さらなる個人差要因の特定を行うことで、ボノプラザンの血中濃度低下による治療失敗を防ぐとともに、遺伝子多型などを指標としたボノプラザンの個別化投与設計の確立が期待できる。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
内藤 隆文	(Naito Takafumi)
星川 昂平	(Hoshikawa Kohei)
古田 隆久	(Furuta Takahisa)
杉本 健	(Sugimoto Ken)
川上 純一	(Kawakami Junichi)