

# 薬の効果と副作用 -個特異的医療の推進-

東京大学大学院薬学系研究科  
分子薬物動態学教室  
特任教授

池田敏彦

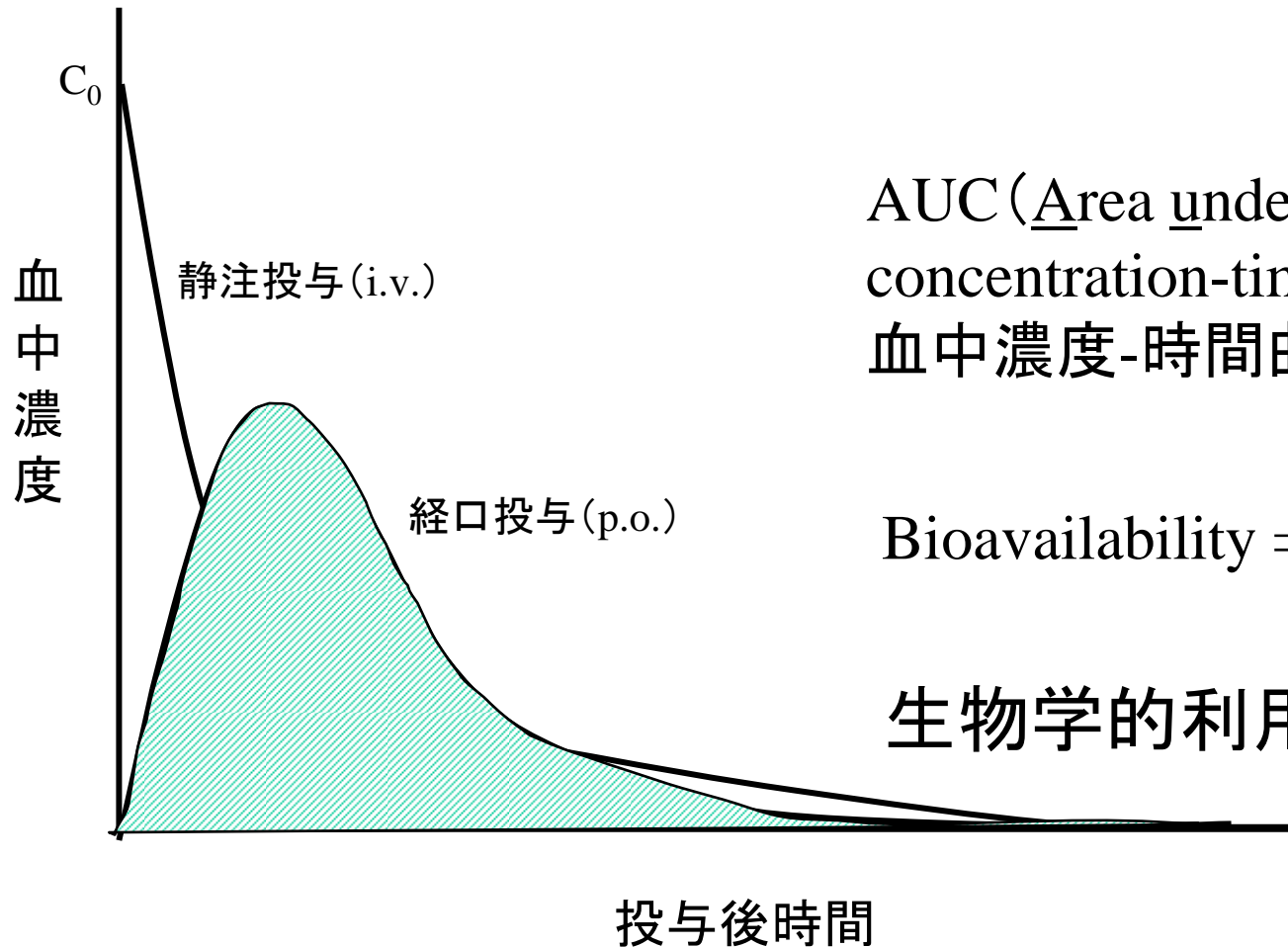
# 薬物動態学とは

薬物動態：薬物が体内に吸収され、各臓器組織に分布し、肝臓で代謝を受けて代謝物に変化し、最終的に胆汁中あるいは尿中に排泄されるまでの過程を詳細に調べる学問分野。

ADMEとも称される。

Absorption, Distribution, Metabolism & Excretion  
(Drug Metabolism and Pharmacokinetics)

# バイオアベイラビリティ Bioavailability



AUC (Area under the plasma concentration-time curve)  
血中濃度-時間曲線下面積

$$\text{Bioavailability} = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

生物学的利用率

薬物動態学(pharmacokinetics)

薬力学(pharmacodynamics)

薬物代謝酵素  
トランスポーター

トランスポーター

受容体・酵素

投与量  
投与頻度

血中濃度

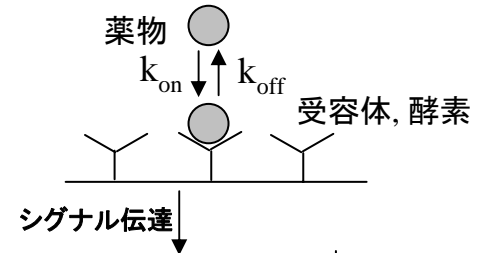
標的  
近傍  
の濃度

薬効  
副作用

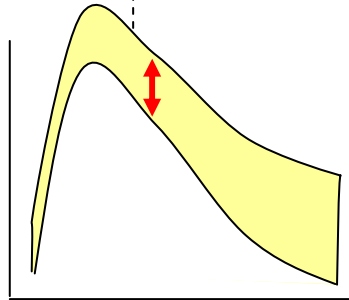
吸収(A)  
分布(D)  
代謝(M)  
排泄(E)

標的組織への分布

薬物の作用部位における  
受容体や酵素との結合

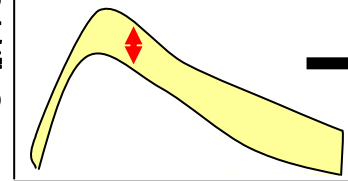


血中薬物濃度



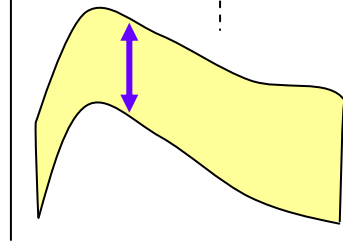
時間

薬物濃度  
標的  
近傍  
の



時間

効果



時間

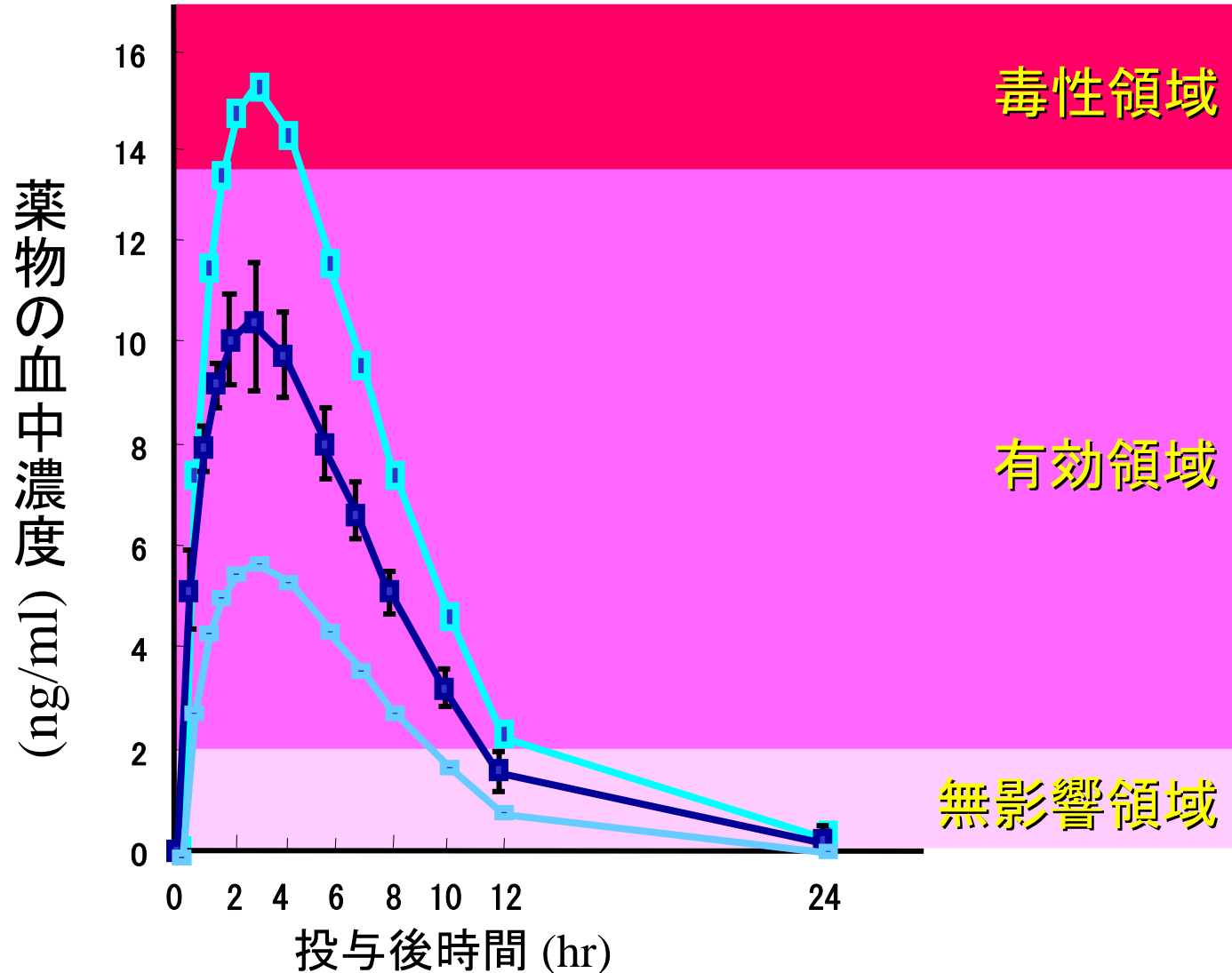
体内動態に関する個人差 × 薬理メカニズムの個人差

薬効  
副作用  
の個人差

薬物の効果・副作用の個人差を決定付ける要因

# 薬物の有効濃度と毒性濃度

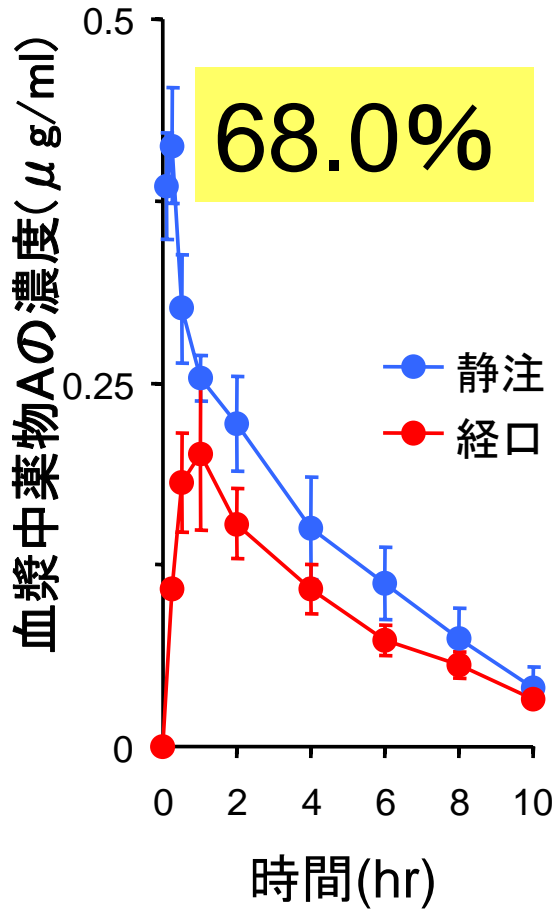
## 血中濃度の個人差



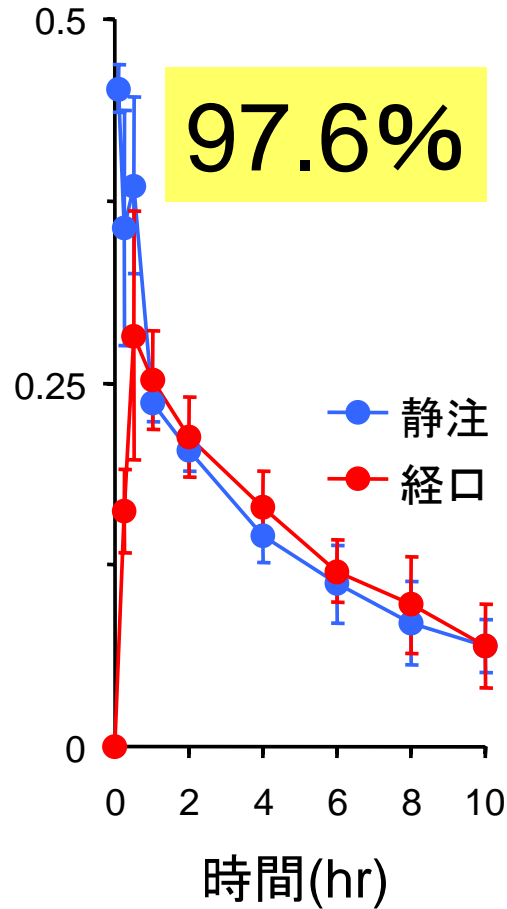
# 血中濃度の動物種差

化合物Aを1 mg/kgで投与

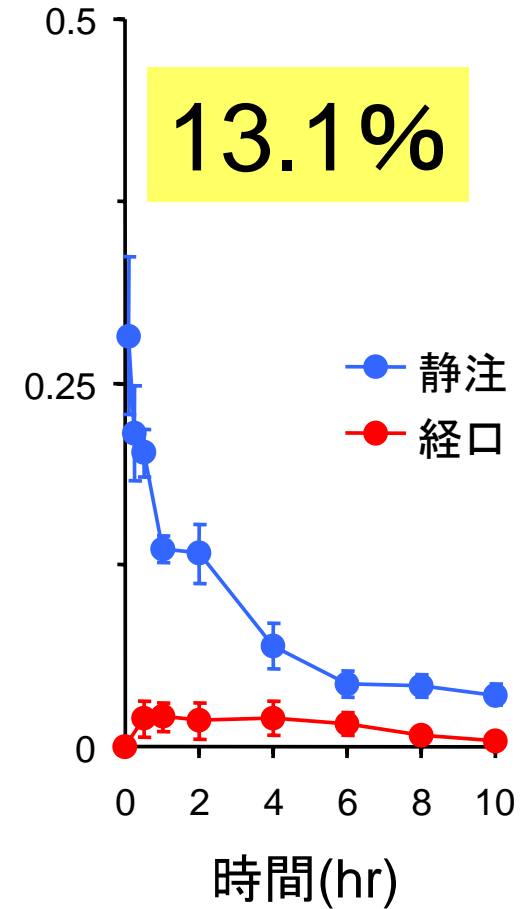
## ラット



## イヌ



## サル



# 種差の原因 -植物-動物間戦争-

Tiger Swallowtail



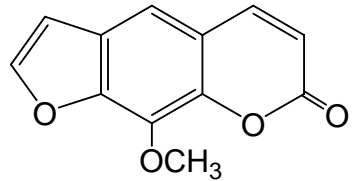
*Papilio canadensis*



*Papilio glaucus*



*Papilio polyxenes*



キサントキシシン

キサントキシシン解毒酵素の活性比

CYP6B25  
1.0

CYP6B4  
2.7

CYP6B1  
5.8

幼虫の食べる  
食草



ブラックチェリー

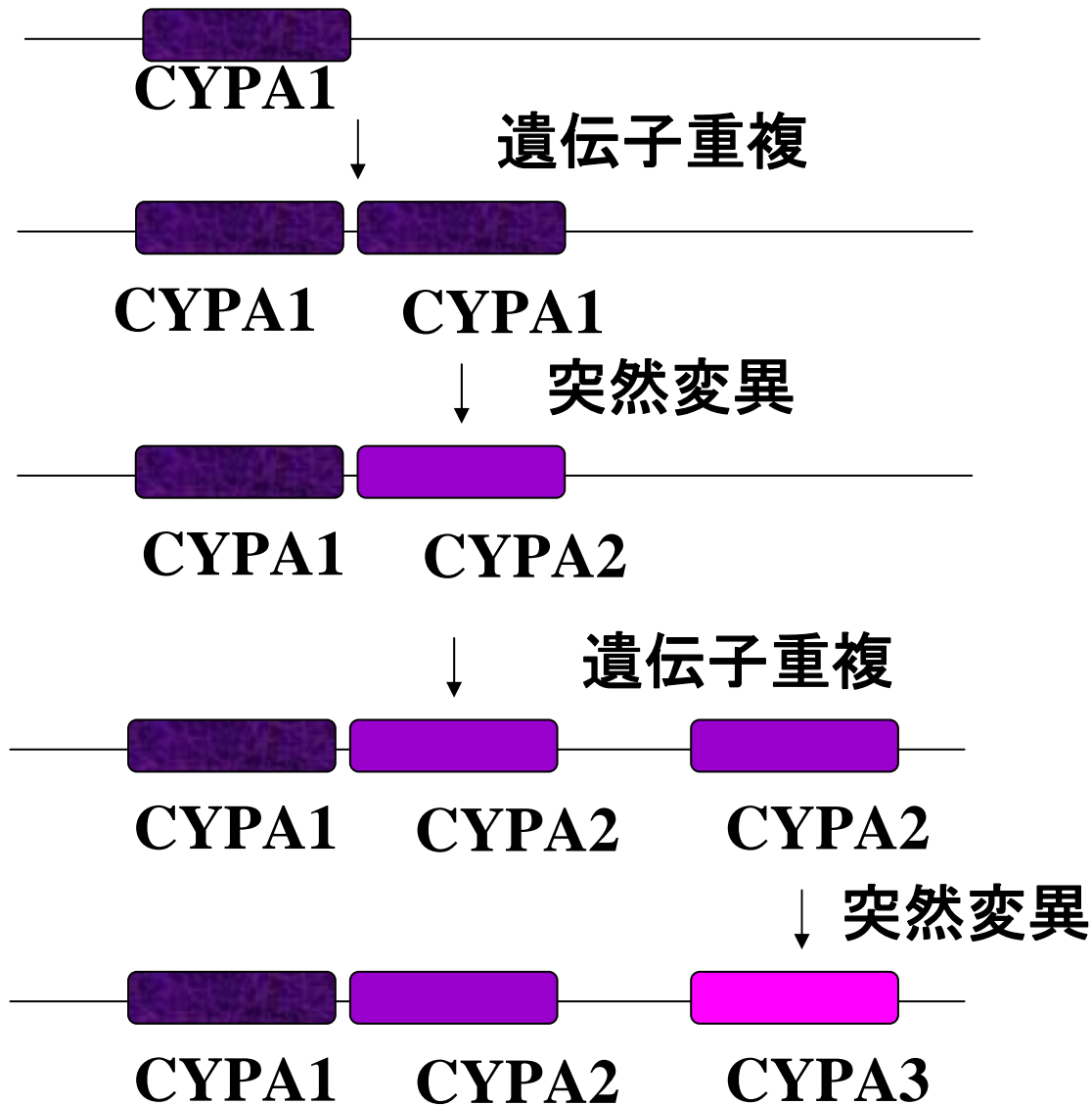


ホップ アッシュ



ディル, パセリ, セロリ

# 遺伝子重複と点変異 -種差の発生メカニズム-





# アルコールの代謝

アルコールに弱いとは：感受性の問題？代謝の問題？

(エタノール)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  酔いの原因

↓  
アルコール脱水素酵素 (ADH)  
CYP2E1 (薬物代謝酵素の一つ)

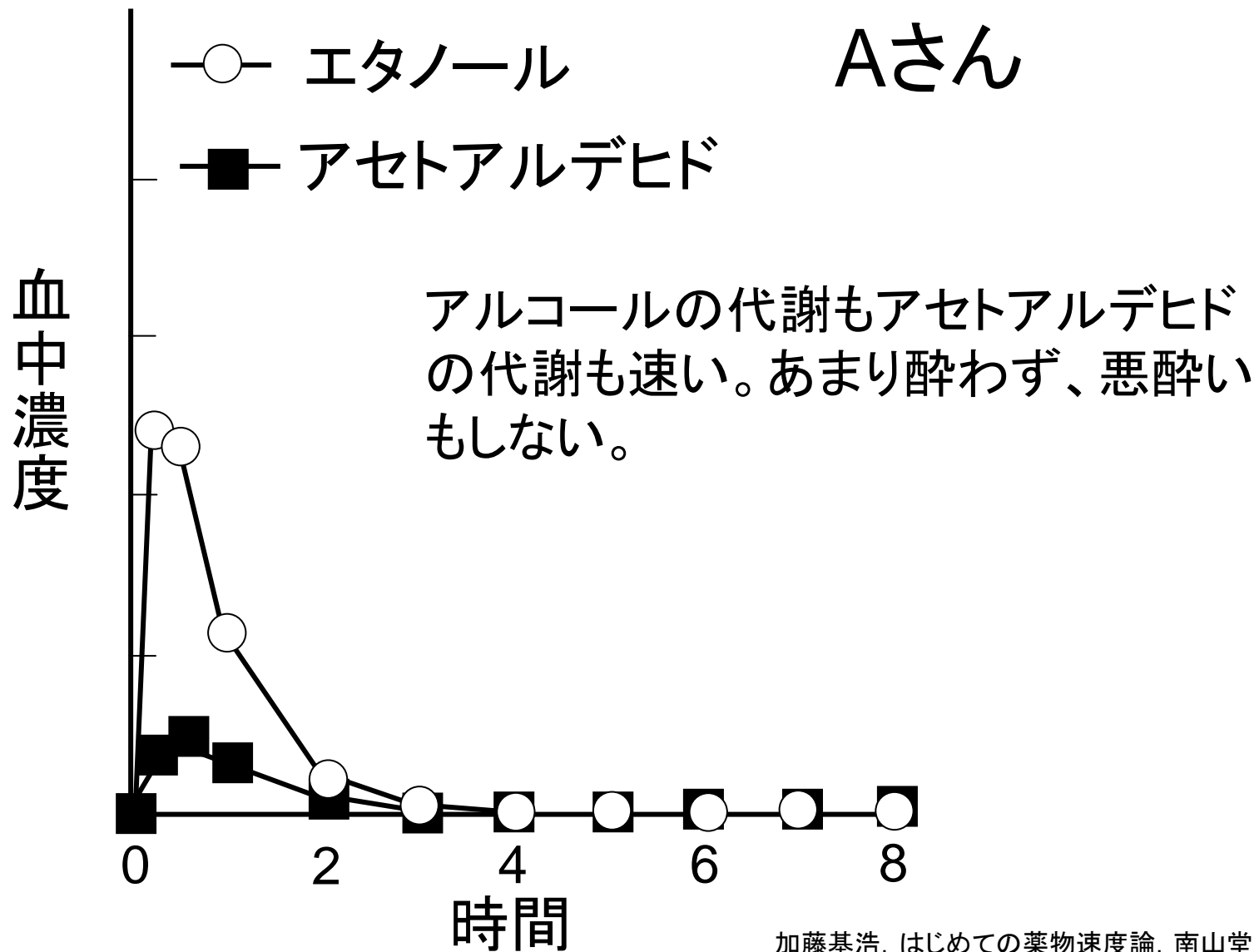
(アセトアルデヒド)  $\text{CH}_3\text{CHO}$  悪酔いの原因

↓  
アルデヒド脱水素酵素 (ALDH)

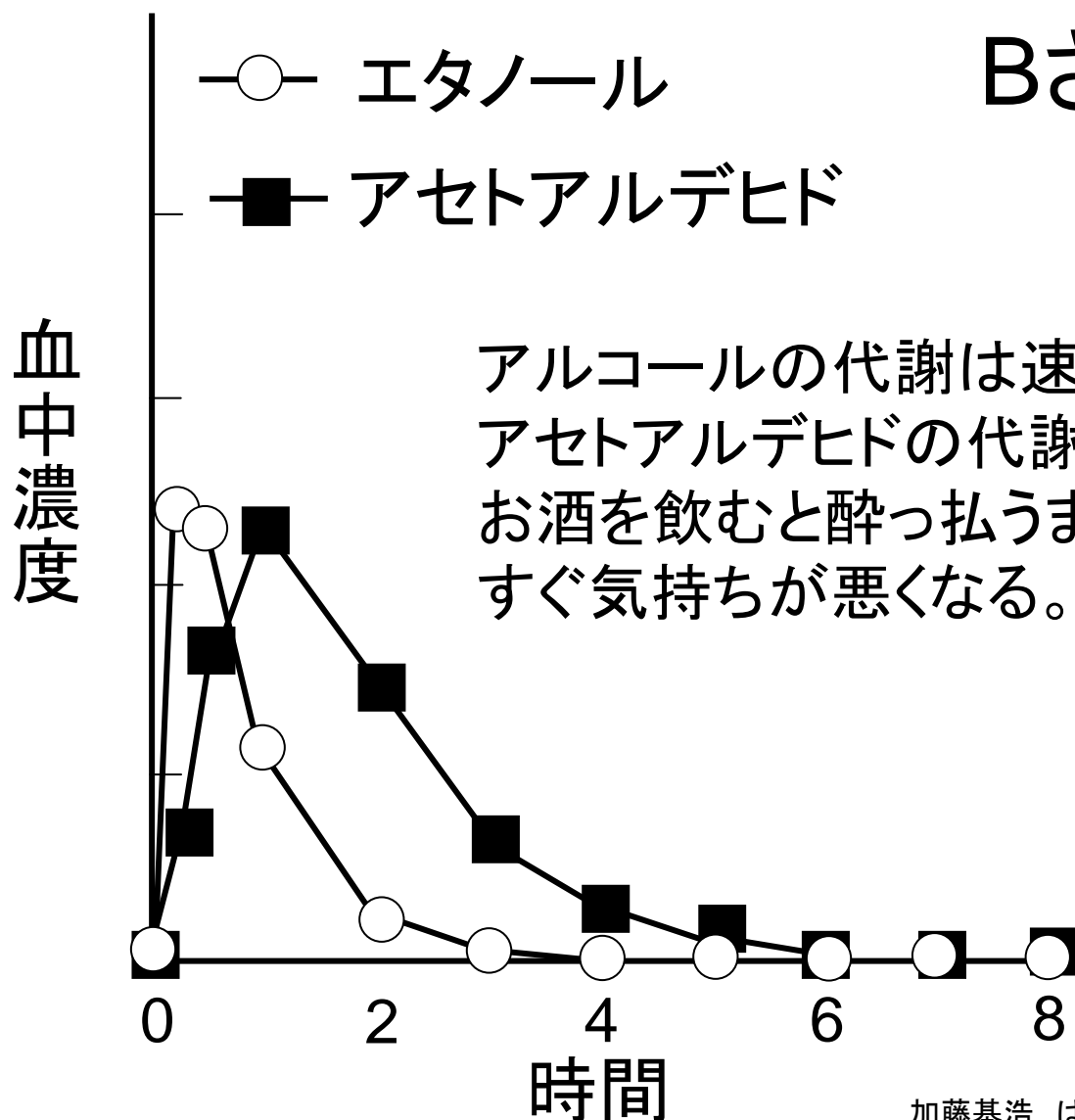
(酢酸)  
醋酸  $\text{CH}_3\text{COOH}$

日本人にはこの酵素の活性が無いか非常に低い人がいる。

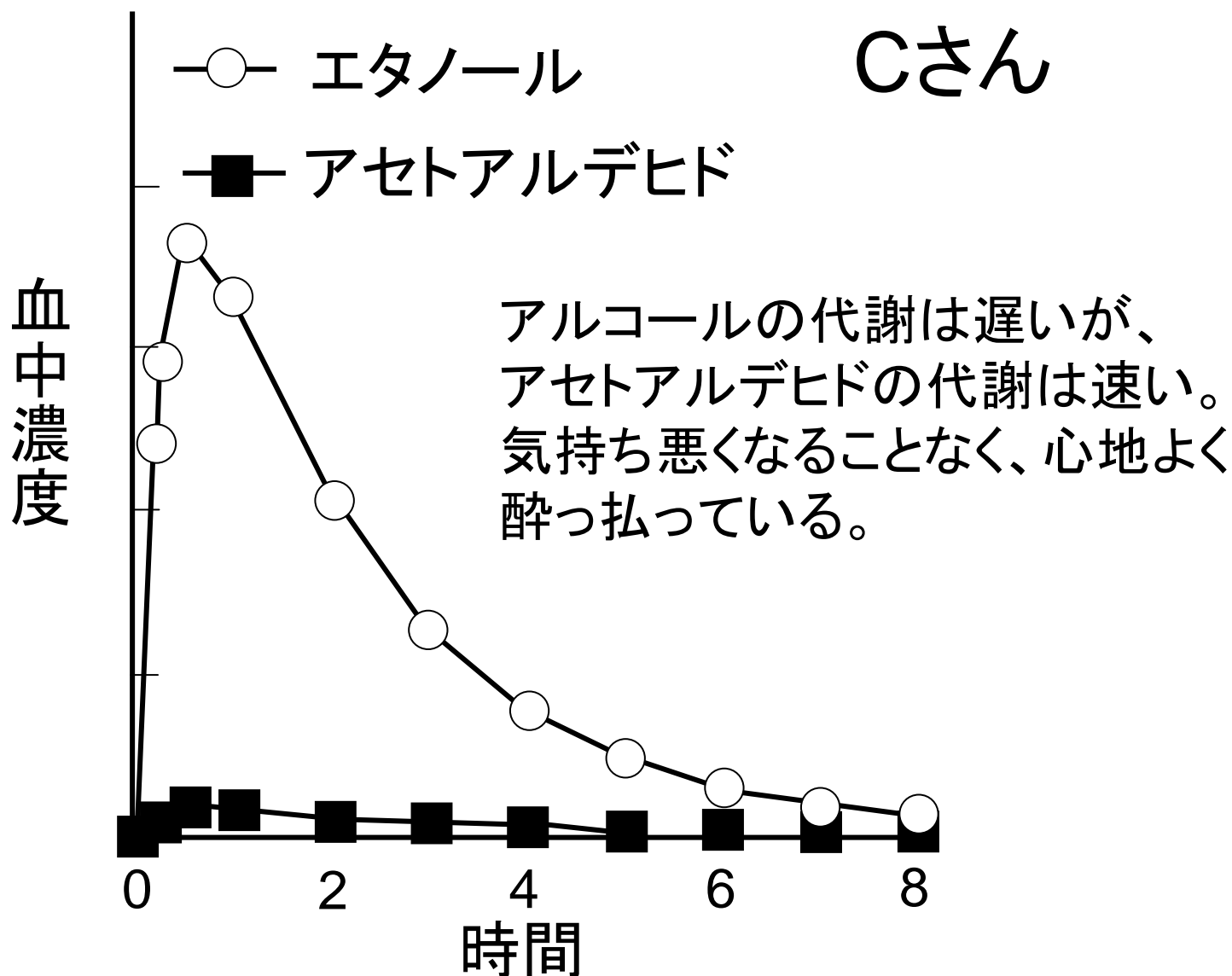
# アルコールを飲んだ時の 血中アルコールおよびアセトアルデヒド濃度



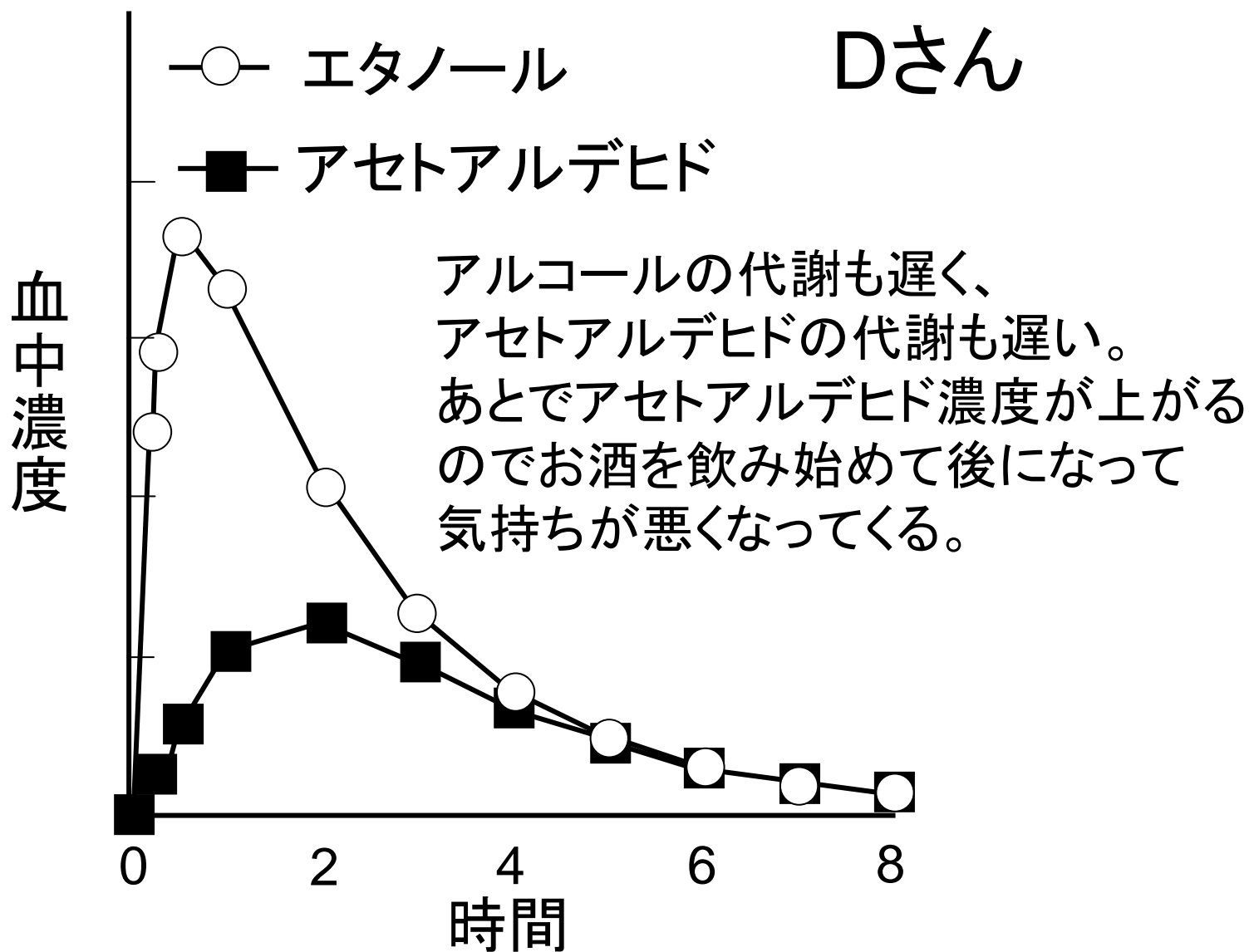
# アルコールを飲んだ時の 血中アルコールおよびアセトアルデヒド濃度



# アルコールを飲んだ時の 血中アルコールおよびアセトアルデヒド濃度



# アルコールを飲んだ時の 血中アルコールおよびアセトアルデヒド濃度



# アルコールの代謝

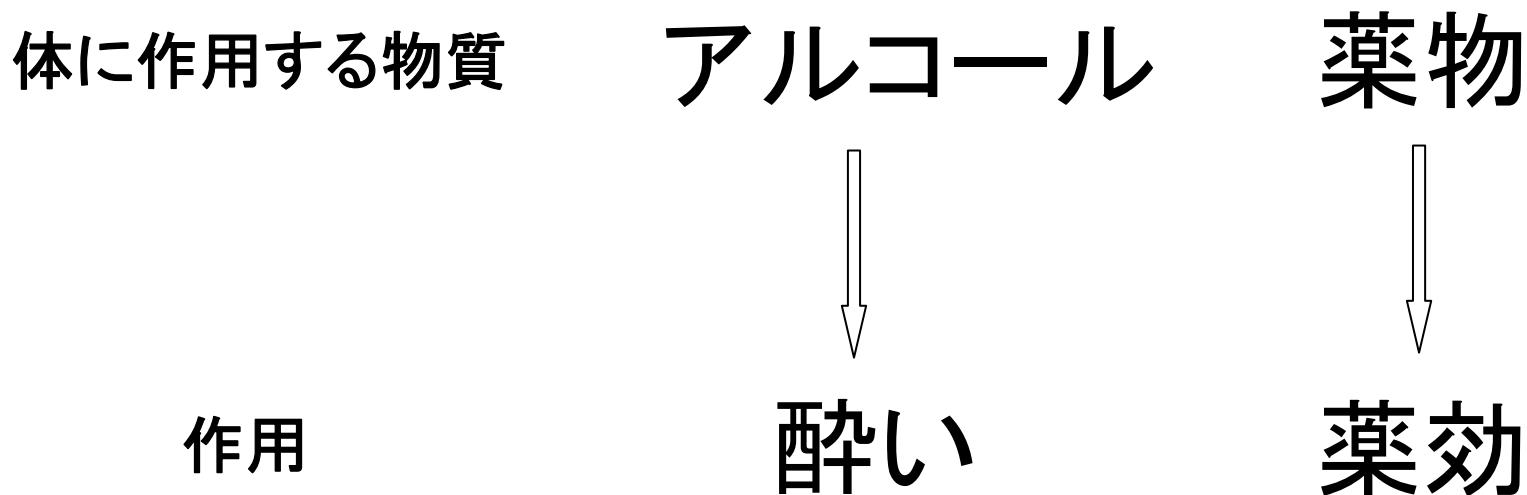
アルコールに弱いとは：感受性の問題？代謝の問題？

(エタノール)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  酔いの原因  
|  
.....

アルコールに弱いとは、  
(アセ 感受性の問題ではなく、  
代謝酵素の個人差(遺伝子変異)  
(i) の問題であるらしい。

醋酸

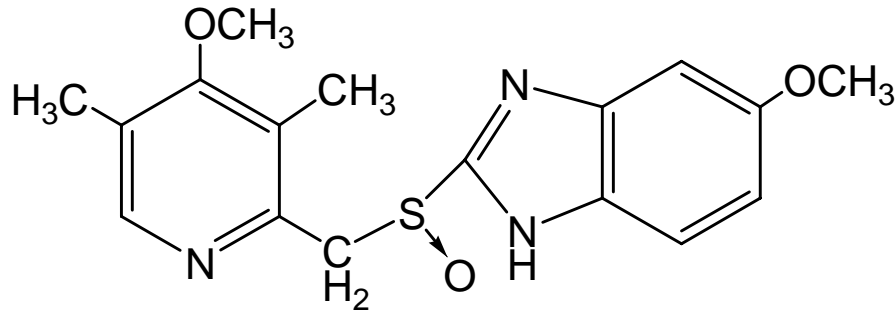
# 薬の代謝と薬効



薬の代謝の速い人は薬が効きにくい？

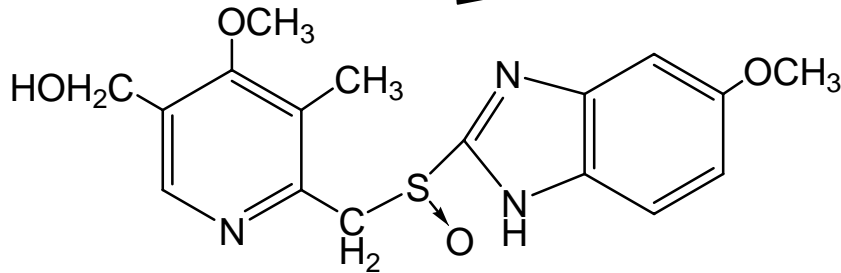
抗潰瘍薬オメプラゾール(胃酸分泌阻害剤)の例

# 抗潰瘍薬オメプラゾールの代謝

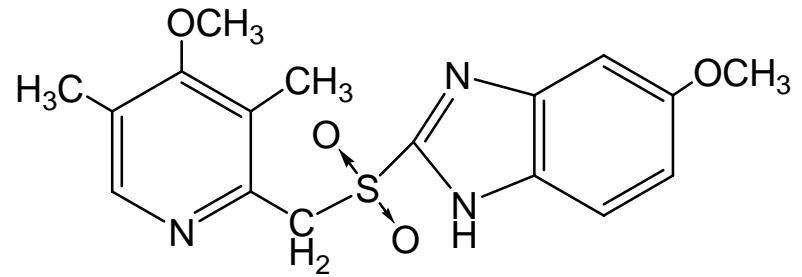


薬物代謝酵素 CYP2C19      オメプラゾール      薬物代謝酵素 CYP3A4

主代謝経路



5-水酸化オメプラゾール  
(薬効なし)

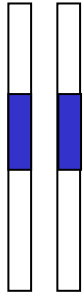


オメプラゾール スルフォン  
(薬効なし)



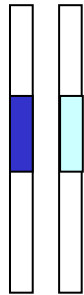
# CYP2C19の遺伝子型(ゲノタイプ)

## CYP2C19遺伝子



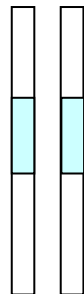
高速代謝型 (Rapid metabolizer: RM)

両方のCYP2C19対立遺伝子ともに変異が無い人



中間代謝型 (Intermediate metabolizer: IM)

一つのCYP2C19対立遺伝子に変異がある人



低速代謝型 (Poor metabolizer: PM)

両方のCYP2C19対立遺伝子に変異がある人

# CYP2C19の遺伝子型の民族差

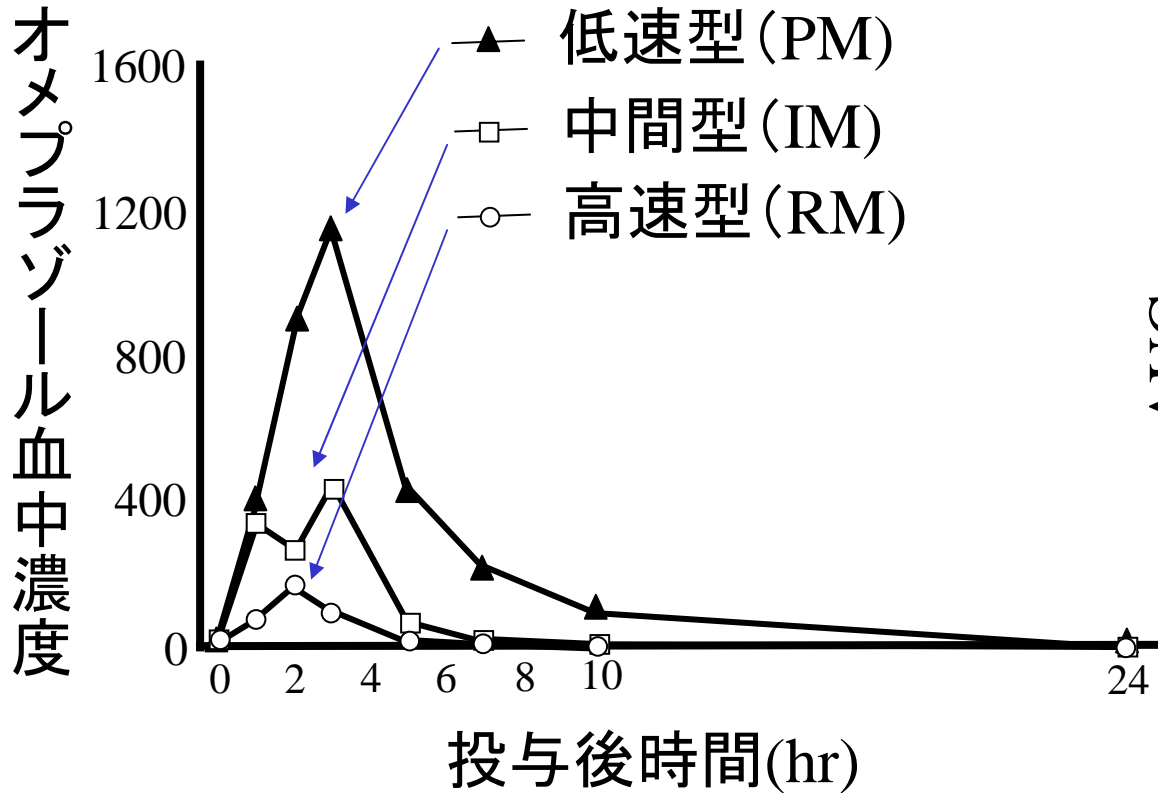
## 低速代謝型 (Poor metabolizer: PM) の割合の民族差

白人 (米国)	2.5%
白人 (欧州)	3.0%
黒人 (米国)	2.0%
ジンバブエ人	4.8%
中国人 (漢民族)	19.5%
韓国人	12.6%
日本人	18.0-22.5%

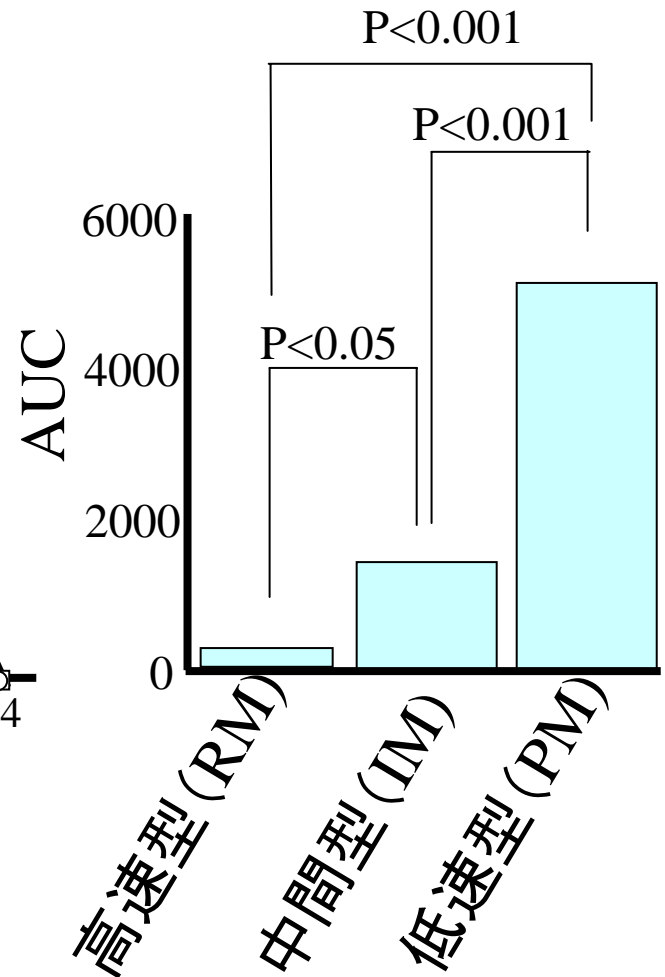
# CYP2C19の遺伝子型とオメプラゾール血中濃度

オメプラゾール 20mg投与

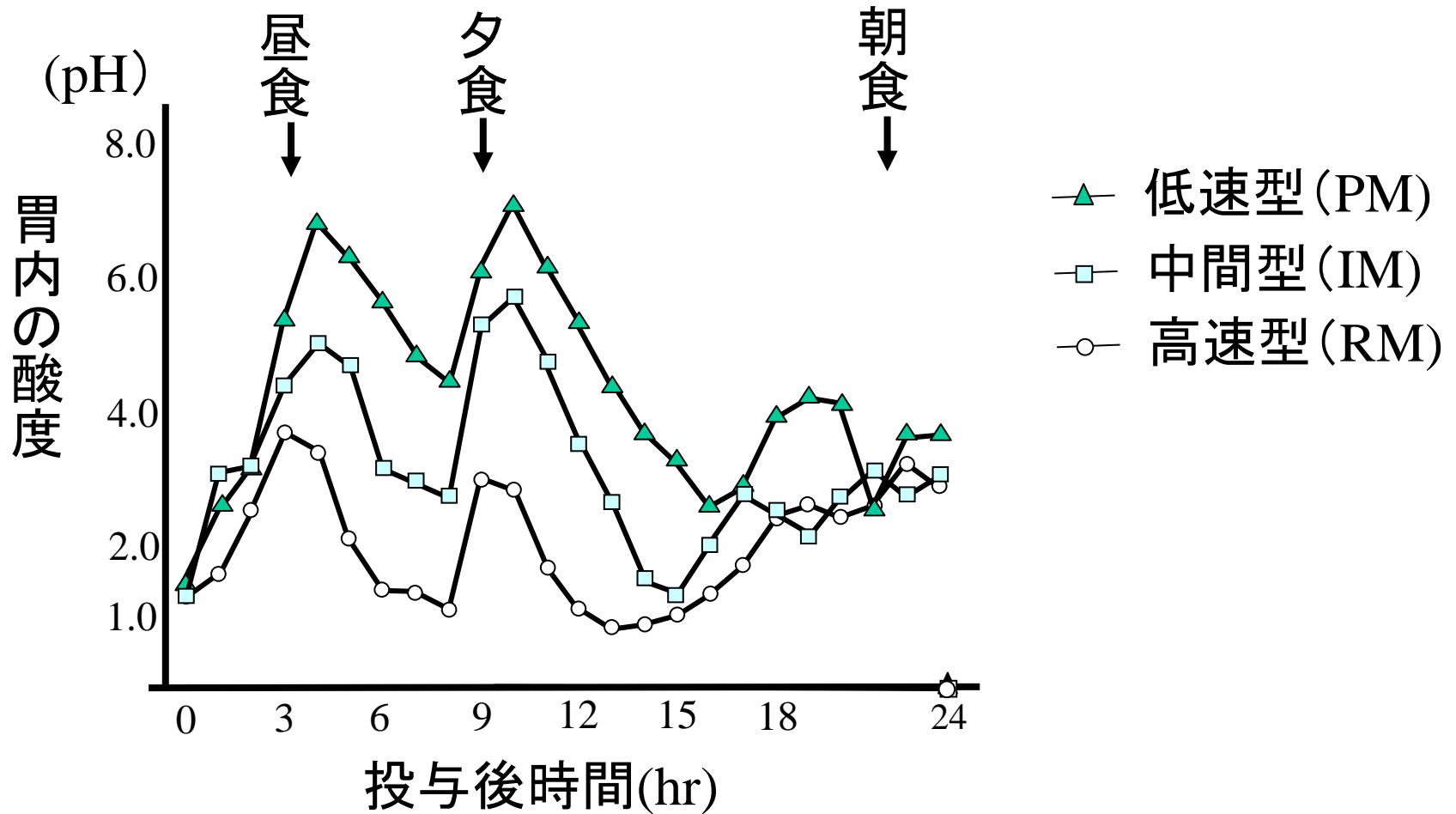
(ng/ml)



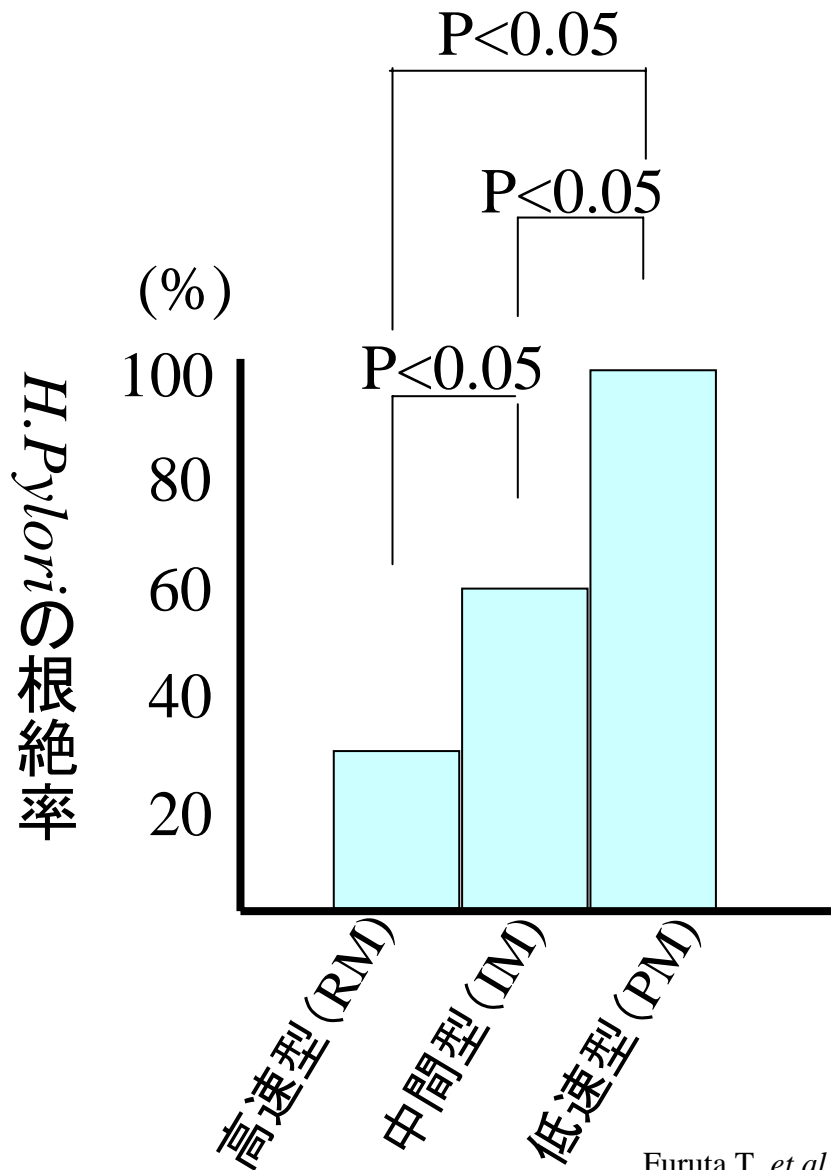
AUCの比較



# CYP2C19の遺伝子型と オメプラゾールの薬理効果



# CYP2C19の遺伝子型と オメプラゾールによる*H.pylori*菌の除菌効果

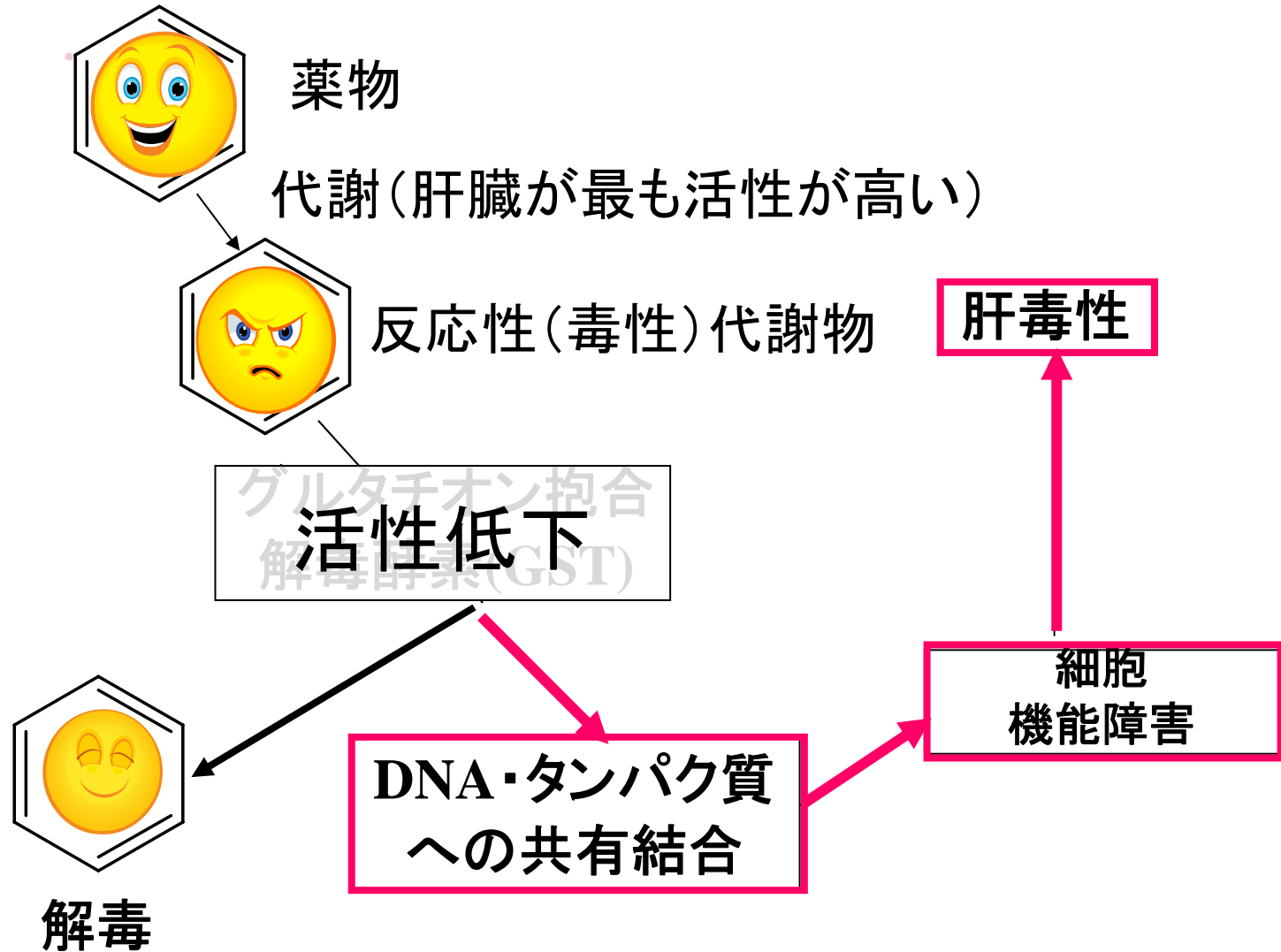


オメプラゾール20mg  
とアモキシシリン2000mg  
2週間投与

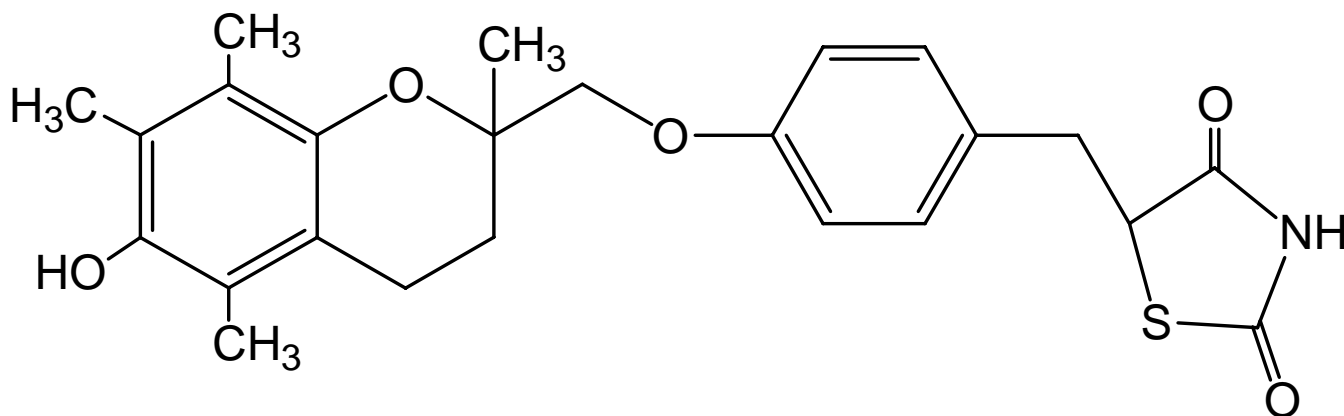
# 特異体質性薬物毒性とその予防

## 薬物性肝毒性

# 薬物性肝毒性の発症メカニズム



# 抗糖尿病薬トログリタゾンと肝障害



**1997年3月** 世界最初のII型糖尿病治療薬として発売開始

**1997年12月** 稀ではあるが重症の肝障害発生のため緊急  
安全性情報の発行(約10万人に一人)

**2000年3月** 自主的な販売中止



# トログリタゾンによる肝毒性の特徴

1. 性別、年齢、投与量および併用薬とは無関係
2. 治療開始後 3～5 ヶ月で肝毒性を発症
3. 動物実験では認められない。
4. 特異体質性の肝細胞傷害型肝毒性と診断される。

# 肝毒性を示した患者の遺伝子解析

I. Watanabe and T. Koga *et al. Clin. Pharm. Ther.* 73, 435-455 (2003)

対照の糖尿病患者さん: 85名

トログリタゾンにより肝毒性を示した糖尿病患者さん: 25名

**51 遺伝子を解析**

CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A

MAOB, Cytochrome C oxidase, UGT1A1, **GSTT1, GSTM1,**

Nitric oxide synthase 2A (NOS2A), NOS3,

MRP2, GLUT1, GLUT2,

**グルタチオン抱合酵素**

Glutathione peroxidase 1(GPX1), GPX3, GPX4,

Catalase, SOD1, DT-diaphorase

TNF  $\alpha$ , TNFR1, TNFR2, PPAR  $\gamma$  2, HGFf, ADRB3, UCP1

TPMT, CASP9, FAS antigen, CTLA4, RDH5,

Leptin, Leptin receptor, Albumin,

APOA1, APOC3, LPL, CD36, SEP,

Insulin receptor, IGF1, IGF2, IGF receptor 2, IRS1, IRS2,

IRS4, GYS1, GYS2

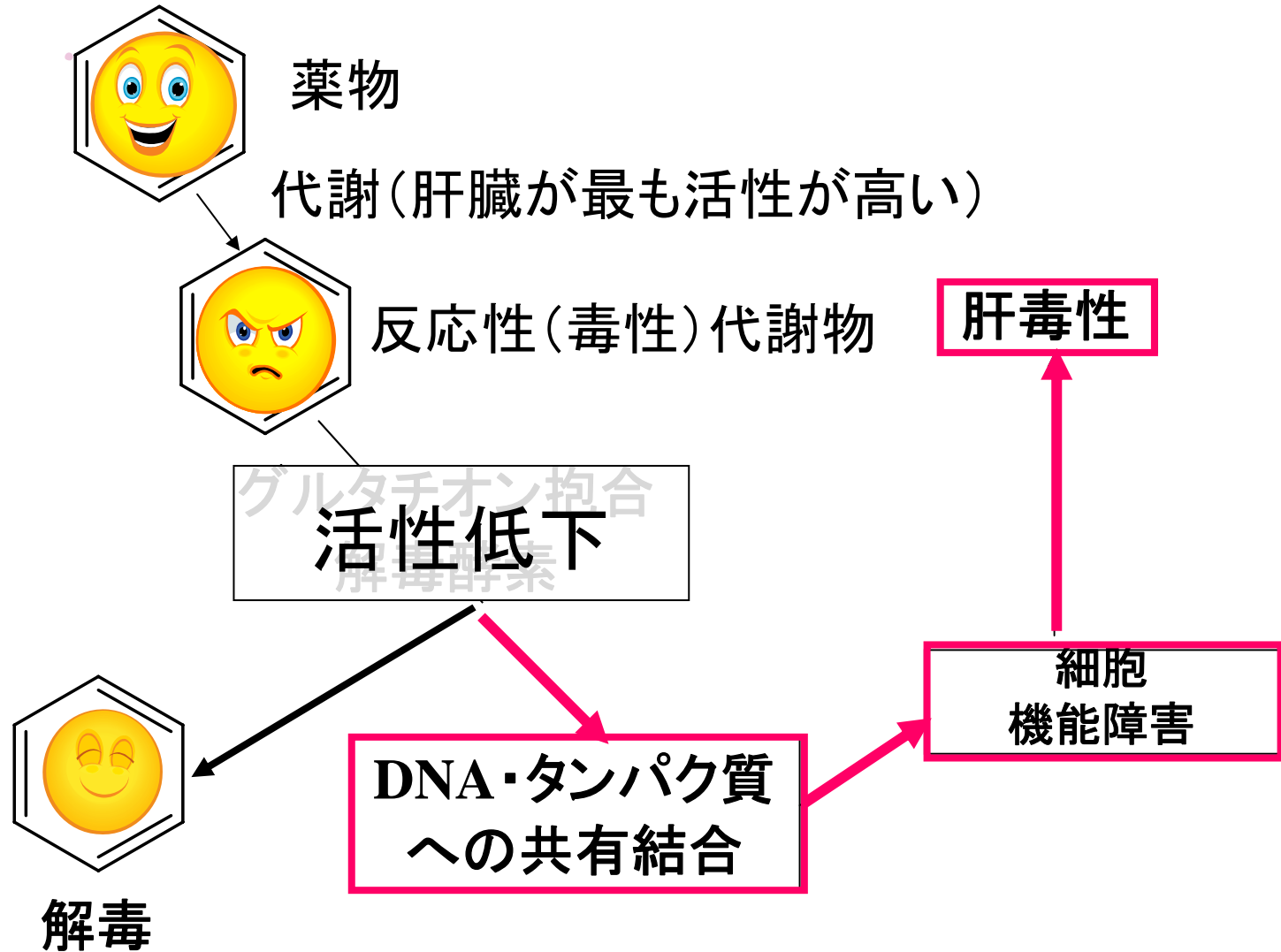
# GSTT1とGSTM1遺伝子型

I. Watanabe and T. Koga *et al. Clin. Pharm. Ther.* **73**, 435-455 (2003)

GST 遺伝子		トログリタゾン 耐性患者		トログリタゾン 肝障害患者	
<i>GSTT1</i>	<i>GSTM1</i>	人数	(%)	人数	(%)
野生型	野生型	25	(29)	3	(12)
野生型	欠損型	27	(32)	7	(28)
欠損型	野生型	20	(24)	5	(20)
欠損型	欠損型	13	(15)	10	(40)
合計		85	(100%)	25	(100%)

$p = 0.043$

# 薬物性肝毒性の発症メカニズム



# 特異体質性薬物毒性とその予防

- 1) 毒性代謝物を解毒する活性の低い人(グルタチオン抱合酵素) → 遺伝子解析で分かる。

もっと特異体質を持っている人を鋭敏に検出できる方法はないか？



HLA (Human Leukocyte Antigen, ヒト白血球抗原)はどうか？  
臓器移植の際は、ドナーとレシピエントのHLAの型が合わないと拒絶反応が強くて移植が難しい。

# 薬物性肝毒性とHLA (チクロピジンの場合)

Hirata K et al, Ticlopidine-induced hepatotoxicity is associated with specific human leukocyte antigen genomic subtypes in Japanese patients: a preliminary case-control study.  
*Pharmacogenomics J.* 8, 29-33 (2008).

## チクロピジンによる胆汁鬱滞性肝障害とHLA

---

HLA	胆汁鬱滞性肝障害(14名中)	耐性(85名中)
A*3303	12(86%)	12(14%)

---

チクロピジンで胆汁鬱滞性肝障害を示した患者さん: 14名

チクロピジンを服用しても問題のなかった患者さん: 85名

HLA-A\*3303, HLA-B\*4403, HLA-Cw\*1403, HLA-DRB1\*1302 and HLA-DQB1\*0604  
が胆汁鬱滞性肝障害と統計学的に有意に関連。

# 特異体質性薬物毒性とその予防

- 1) 毒性代謝物を解毒する活性の低い人(グルタチオン抱合酵素)  
→ 遺伝子解析で分かる。
- 2) 毒性を示した人に共通した白血球抗原の変異があるらしい  
→ 遺伝子解析で分かる。

# 薬の効果と副作用 -個特異的医療の推進-

薬の効果と副作用発現には個人差が認められる。

薬効の個人差の原因の多くは薬物代謝酵素遺伝子の違いらしい。

副作用の個人差の原因としてはこれに加えてHLA遺伝子も関係しているらしい。

それぞれの薬について、個人差の原因になる遺伝子は異なる。

これからも多くの薬について、このような研究を進めなければならない。





御清聴ありがとうございました！

