

# 23PO-am339

CYP3A4 活性に及ぼす vonoprazan およびその *N*-脱メチル体の影響

○田中 亜希実<sup>1</sup>, 中林 勇<sup>1</sup>, 中内 佳奈<sup>1</sup>, 合田 ひとみ<sup>1</sup>, 舟越 亮寛<sup>1,2</sup>, 牧野 宏章<sup>3</sup>, 高橋 秀依<sup>3</sup>, 山岸 喜彰<sup>1</sup>, 工藤 敏之<sup>1</sup>, 伊藤 清美<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>武蔵野大薬, <sup>2</sup>医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬, <sup>3</sup>東京理大薬 )

【目的】当研究室では、健康成人を対象とした臨床試験において、プロトンポンプ阻害薬 vonoprazan の併用により、抗マラリア薬である proguanil の代謝（主に CYP2C19 が関与）が抑制されることを明らかにした。Vonoprazan は臨床濃度で CYP2C19 をほとんど阻害しないこと、また当該代謝経路には CYP3A4 も関与することから、本研究では vonoprazan およびその代謝物 (*N*-脱メチル体) による CYP3A4 阻害作用を検討した。

【方法】プールドヒト肝ミクロソームを用いて、リン酸緩衝液 (100 mM, pH 7.4) 条件下、vonoprazan または *N*-脱メチル体 (各 0–100  $\mu$ M) 存在下で triazolam の代謝試験 (30 min) を実施し、主に CYP3A4 により生成する  $\alpha$ -水酸化体の濃度を HPLC により測定した (可逆的阻害試験)。また、代謝阻害の時間依存性を評価するため、vonoprazan または *N*-脱メチル体 (上記と同濃度) を NADPH 存在下でヒト肝ミクロソームとプレインキュベート (0–30 min) した後、triazolam を添加して代謝試験 (10 min) を実施し、残存酵素活性を求めた。

【結果・考察】 Vonoprazan および *N*-脱メチル体はともに濃度依存的に triazolam  $\alpha$ -水酸化活性を阻害し、可逆的阻害試験における 50% 阻害濃度はそれぞれ 10.8  $\mu$ M および 36.2  $\mu$ M と見積もられた。Vonoprazan の常用量投与時の血漿中非結合形濃度は最大 9 nM 程度であることから、上記相互作用は CYP3A4 の可逆的阻害では説明できないことが示唆された。一方、vonoprazan、*N*-脱メチル体ともにプレインキュベーション時間に依存した CYP3A4 阻害の増強が認められたことから、今後、時間依存的阻害に関するパラメータを算出し、生理学的薬物速度論モデルを用いて上記相互作用が定量的に説明できるか検討する予定である。