

抗真菌薬ポリコナゾールの反復投与試験における薬物動態と CYP2C19 の遺伝子多型

梅村和夫*¹ 池田康彦*¹ 近藤一直*¹
中島光好*²

【目的】ポリコナゾールは新規抗真菌薬であり、広域な抗真菌スペクトラムを持っている。カンジダ、クリプトコッカス、アスペリギウスにおいては既存のフルコナゾールよりも強力な抗菌作用を有している。また、*in vitro* の実験系の結果からポリコナゾールは CYP2C19 で代謝される可能性が示唆されている。CYP2C19 は遺伝子多型を示し日本人の約 15~20% が poor metabolizer であるといわれている。そこで、我々は日本人健常成人男性を対象としてポリコナゾール経口投与時における薬物動態を検討した。さらに、CYP2C19 の遺伝子多型とポリコナゾールの薬物動態の関係も合わせて検討した。

【方法】ポリコナゾール (200 あるいは 300mg) を日本人健常成人男性に 1 日 2

回、10 日間経口投与した。それぞれの群は 5 名あるいは 6 名で試験を行なった。HPLC にて未変化体と主要代謝物の濃度を測定し、薬物動態を検討した。また、血液サンプルから PCR-RFLP 法にて CYP2C19 遺伝子の変異の有無を検出した。CYP2C19 の遺伝子変異の解析は、M1 および M2 の 2 箇所の遺伝子座として解析した。Extensive metabolizer は WT/WT、Heterozygous extensive metabolizer は M1/WT あるいは M2/WT、Poor metabolizer は M1/M1、M2/M2 あるいは M1/M2 とした。

【結果】200 mg 投与群において、extensive metabolizer、heterozygous extensive metabolizer、poor metabolizer は 2 名、2 名、1 名であった。300 mg 投与群では、それぞれ 3 名、2 名、1 名であった。投与直前の薬物濃度の検討では、投与開始後 4 日で定常状

*¹ 浜松医科大学医学部薬理学
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

*² 浜松 CPT 研究所

態に達した。投与開始後 7 日の薬物の投与直前濃度、最高血中濃度、AUC は投与開始後 10 日目のそれらと同様であったことから、蓄積性がなく定常状態を維持していることが示唆された。投与開始後 10 日の poor metabolizer の平均最高血中濃度は extensive metabolizer のその約 3 倍であった。平均 AUC は 200mg 投与群では約 5.3 倍、300mg 投与群では約 3.7 倍であった。Heterozygous extensive metabolizer は poor metabolizer と同様に血漿未変化体濃度が上昇するものとそうでないものがあつた。投与開始後 10 日、投与後 1 時間の血漿中未変化体濃度と主要代謝物濃度の比において poor metabolizer は extensive metabolizer よりも低くかつた。300 mg 投与群の poor metabolizer においては肝機能障害が見られた。

【考察】これらのことからポリコナゾールの代謝には CYP2C19 が大きく関与していることが示唆された。また、未変化

体と主要代謝物の血漿中濃度の比から未変化体から主要代謝物への代謝に CYP2C19 が関与している可能性が示唆された。CYP2C19 酵素欠損により血漿中未変化体濃度が高値になり、肝機能障害を起こした可能性が示唆された。

【結論】ポリコナゾール (200 mg あるいは 300 mg) の 1 日 2 回反復投与において CYP2C19 の poor metabolizer は extensive metabolizer に比べ高濃度の薬物に暴露されることが示された。このことから、CYP2C19 はポリコナゾールの重要な代謝酵素の 1 つであることが示唆された。血漿中未変化体濃度が高値を示す例では肝機能障害が危惧されるが、今回の結果から heterozygous extensive metabolizer の血漿中未変化体濃度は遺伝子多型から予測がつきにくい。そこで、ポリコナゾールを投与する際には、CYP2C19 の遺伝子多型の解析と血漿中未変化体濃度モニターが必要となる可能性がある。