



Saturated metabolism of voriconazole N-oxidation resulting in nonlinearity of pharmacokinetics of voriconazole at clinical doses

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-01-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山田, 尚広 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2914

博士(医学) 山田 尚広

論文題目

Saturated metabolism of voriconazole N-oxidation resulting in nonlinearity of pharmacokinetics of voriconazole at clinical doses

(ボリコナゾールの N オキシド化の代謝飽和は、臨床用量におけるボリコナゾールの非線形薬物動態を引き起こす)

論文の内容の要旨

【はじめに】

ボリコナゾール(VRCZ)は、第二世代のトリアゾール系抗真菌薬であり、幅広い抗真菌スペクトラムを有している。VRCZの使用に関し安全性と有効性の観点から、薬物治療モニタリングが推奨されており、有効血中濃度域は定常状態のトラフ値で 1 から 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上、有害作用域は 4 から 5 $\mu\text{g/mL}$ 以上であると報告されている。しかし、VRCZは臨床用量において非線形の薬物動態を示すことが報告されており、血中濃度には個体間差が大きく、臨床での濃度の予測は非常に困難である。VRCZは主に肝臓のチトクロム P450(CYP)2C19により、主循環代謝物の N オキシド体(VNO)へと代謝される。そのため、VNO濃度の測定はVRCZの代謝過程の評価に有用となると考えられる。Purkinsらや Roffeyらは、VRCZの非線形薬物動態に関連する因子について、VRCZの大部分が代謝を受けて排泄されることに着目し、代謝クリアランスの飽和が非線形薬物動態に寄与している可能性について報告した。しかし、VRCZとVNOの薬物動態解析に基づきVRCZの代謝過程を評価した臨床報告は少ない。また、主代謝酵素であるCYP2C19には遺伝的多様性があり、VRCZの曝露量の個体間差に大きく寄与することが考えられる。本研究では、CYP2C19の遺伝子多型を考慮し、VRCZの非線形薬物動態の要因について、VRCZおよびVNOの薬物動態解析に基づき評価を行った。

【方法】

浜松医科大学病院に入院中のVRCZ使用患者58名を対象とし、採血は使用開始5日目以降の投与直前に行った。除外基準は、透析中の患者、肝機能障害の患者(総ビリルビン値 >2.0 mg/dL)、併用薬としてリファンピシン、リトナビル、カルバマゼピン、長時間型バルビツール酸系睡眠薬を用いている患者および服薬コンプライアンス不良の患者とした。臨床検査値についてはVRCZ投与開始前の値を評価した。血漿中VRCZとVNOの濃度測定はHPLC-UV法により行った(Yamada T, et al. Clin Biochem 2012; 45: 134-138)。患者に由来する白血球DNAの得られた47名を対象に、CYP2C19の遺伝子変異(G636AおよびG681A)についてPCR-RFLP法を用いて解析した。遺伝子多型については*1/*1をextensive metabolizer(EM)群、*1/*2および*1/*3をintermediate metabolizer(IM)群、*2/*2、*2/*3および*3/*3をpoor metabolizer(PM)群として分類した。薬物動態解析については、VRCZ濃度、VNO濃

度を用い、VRCZの線形性、代謝過程について解析し、CYP2C19 遺伝子多型の影響についても評価した。また、交絡因子排除のため、薬物動態に影響を及ぼす因子についても多変量解析にて評価した。本研究は当施設のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会承認を受け(第 21-75 号)、UMIN-CTR に臨床試験の事前登録を行い、患者から文書による同意を得て、実施した(UMIN000011499)。

【結果】

VRCZ 濃度、VNO 濃度および代謝比(VNO/VRCZ)は中央値(四分位範囲)でそれぞれ、2.49 (1.49-5.38) $\mu\text{g/mL}$ 、1.58 (1.01-2.00) $\mu\text{g/mL}$ および 0.579 (0.320-1.06) であった。いずれも投与量との相関性は認められず、個体間で大きなばらつきを示した。VRCZ 薬物動態の線形性評価については、投与量補正 VRCZ 濃度と VRCZ 濃度との間に原点付近を通る強い正の相関が確認された($R^2 = 0.903$, $P < 0.001$)。VRCZ 代謝過程評価については、VRCZ 濃度と VNO 濃度との間に有意な相関は見られなかったが($R^2 = 0.030$, $P = 0.194$)、代謝比の逆数と VRCZ 濃度との間には強い正の相関が認められた($R^2 = 0.690$, $P < 0.001$)。CYP2C19 遺伝子解析の結果、EM 群は 16 名、IM 群は 25 名、PM 群は 6 名であった。VRCZ 濃度、VNO 濃度、代謝比について、CYP2C19 遺伝子多型の群間で有意な差は認めなかった。VRCZ 薬物動態の線形性評価について、投与量補正濃度(y)と絶対濃度(x)との間の回帰直線式は、EM 群で $y = 0.260x + 0.040$ 、IM 群で $y = 0.277x + 0.064$ 、PM 群で $y = 0.246x + 0.275$ であり、回帰係数に有意な差はなかった。一方、N オキシド化代謝過程の評価について、代謝比の逆数(y)と VRCZ 濃度(x)の回帰直線式は、EM 群で $y = 0.443x + 0.306$ 、IM 群で $y = 0.711x - 0.189$ 、PM 群で $y = 0.923x + 0.492$ であり、回帰係数に有意な差を認めた(EM vs IM: $t = 5.56$, $P < 0.01$; EM vs PM: $t = 7.24$, $P < 0.01$; IM vs PM: $t = 2.33$, $P = 0.027$)。薬物動態に影響を与える因子の多変量解析では、N オキシド化代謝過程の評価において CYP2C19 の PM 群で標準偏回帰係数から有意な影響を確認した($\beta = 0.215$, $P = 0.011$)。

【考察】

VRCZ 濃度はこれまでの報告と同様に大きな個体間差を示し、その濃度は投与量に非依存的であった。VRCZ の消化管での吸収率はほぼ 100%とされており、本研究では VRCZ 濃度と VNO 濃度との間に相関関係が認められなかったことから、VRCZ の非線形薬物動態の要因は代謝過程にあることが示唆された。通常、線形の薬物動態を示す薬物では投与量補正濃度と絶対濃度の間には、相関関係が認められない。本研究では VRCZ の投与量補正濃度と絶対濃度は原点付近を通る正の相関を示し、非線形薬物動態を低濃度域から示すことが証明された。本研究では、代謝比の逆数と VRCZ 濃度との間には強い比例の関係が確認され、VNO への代謝経路における代謝飽和が確認された。一方、CYP2C19 の遺伝子多型は N オキシド化代謝経路の評価において群間で有意な差を示したが、非線形薬物動態の評価には差を示さなかった。従って、CYP2C19 の遺伝子多型は VRCZ の代謝速度には影響を及ぼすが、非線

形の薬物動態には影響しないことが推察された。

【結論】

VRCZ の非線形薬物動態は臨床用量において低濃度域から認められ、その要因として CYP2C19 の遺伝子多型よりも N オキシド化経路の代謝飽和の寄与が大きいことが示された。