



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

論文審査の結果の要旨

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が、血中濃度には個体間差が大きく、非線形の薬物動態を示し、臨床での濃度の予測は非常に困難である。本研究(UMIN000011499)ではVRCZの非線形薬物動態の要因について、VRCZおよびNオキシド代謝物(VNO)の薬物動態、CYP2C19の遺伝子多型解析を行い検討した。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VRCZ使用開始5日目以降のVRCZ投与直前に行った。血漿中VRCZとVNOの濃度測定はHPLC-UV法により、CYP2C19の遺伝子多型(G636AおよびG681A)は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。

VRCZ濃度、VNO濃度および代謝比(VNO/VRCZ)は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。またVRCZ薬物濃度/投与量とVRCZ濃度との間に原点付近を通る有意な正の相関があり非線形薬物動態であることが示された($R^2 = 0.903$, $P < 0.001$)。VRCZ代謝過程では、VRCZ濃度とVNO濃度との間に有意な相関はなかったが、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($R^2 = 0.690$, $P < 0.001$)、代謝過程において飽和が生じていることが示唆された。CYP2C19遺伝子解析で、EM群は16名、IM群は25名、PM群は6名であり、CYP2C19遺伝子多型はNオキシド化経路の代謝速度に影響を及ぼしたが、飽和現象はいずれの群でも認められた。

申請者らは本研究で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Nオキシド化経路の代謝飽和の寄与が大きいことを明らかにした。本研究はVRCZ濃度における大きな個体間差を説明する根拠を臨床症例に基づき示したものであり、その意義は高く評価される。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 渡邊 裕司

副査 須田 隆文 副査 前川 真人