

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K15502

研究課題名（和文）トキシコキネティクスに着目した第3世代アゾール系抗真菌薬の投与設計法の確立

研究課題名（英文）Development of Dose Setting Method for Third Generation Azole Antifungal Agents Focusing on Toxicokinetics

研究代表者

山田 尚広 (Yamada, Takahiro)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤主任

研究者番号：20793540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ポリコナゾールは光線過敏症などの副作用があり、Nオキシド体はその要因の候補とされている。

本研究では、代謝酵素のFM03とCYP2C19の遺伝子型がポリコナゾールの血中動態に及ぼす影響を評価した。さらに、UVB照射がNオキシド体に及ぼす影響も評価した。試験には65名患者登録された。ポリコナゾール代謝比はFM03 E158K/E308G群が野生群に比べ有意に高かった。CYP2C19の表現型は有意な影響を確認しなかった。Nオキシド体はUVB照射で光増感体へ変換された。

結論、FM03 E158K/E308Gはポリコナゾールの代謝活性を高め、光増感体は皮膚障害に重要な物質である可能性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

第3世代のアゾール系抗真菌薬は高い抗真菌活性を有しながら、血中濃度コントロールの難しさや有害作用の観点から免疫不全患者において推奨度が低い現状にある。

本研究により、ポリコナゾールおよびNオキシド体の薬物動態・薬力学的特徴がFM03の遺伝子多型によって一部解明された点は学術的意義が高い。

また、これまで体内動態の評価にのみ用いられていたNオキシド体の皮膚障害発現との関連性について着目し、光増感作用について証明できた。この点は、今後Nオキシド体を皮膚障害の副作用指標として用いる可能性を示唆できた点で社会的意義が高い。

研究成果の概要（英文）：Voriconazole has adverse effects such as photosensitivity. Voriconazole N-oxide was reported to be a candidate for a dermatopathy. This study aimed to evaluate the influence of FM03 and CYP2C19, voriconazole metabolic enzymes, genotypes on the plasma disposition of voriconazole. In addition, the effects of UVB irradiation on voriconazole and N-oxides were directly observed. Sixty-five patients receiving oral voriconazole were enrolled. The metabolic ratio to N-oxide was significantly higher in the FM03 E158K/E308G group than in the wild group. CYP2C19 phenotype did not affect the disposition of voriconazole. N-oxide can be converted to photo-modified N-oxide upon UVB exposure. In conclusion, FM03 E158K/E308G decreased the plasma concentration of voriconazole through its higher metabolic activity. Photo-modified N-oxide may be an important substance in voriconazole-induced dermatopathy.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：ポリコナゾール Nオキシド体 皮膚障害 FM03 光増感作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

第3世代アゾール系抗真菌薬は、これまで使用されてきた第1、2世代の抗真菌薬と比較し耐性菌に優れた抗真菌作用を有するが、有害作用による治療コントロールの難しさが臨床上的の問題となっている。

ボリコナゾールは、主な副作用である肝機能障害についてはトラフ値が4-5 µg/mLを上回ることによりリスクが上昇すると報告され (Denning DW, et al. 2002) 薬物治療モニタリングの中毒域として設定されている。一方で、ボリコナゾールは、光線過敏症や皮膚癌発症などの皮膚への有害作用が10%程度の割合で発症する。国外では、ボリコナゾールの皮膚障害の要因は、皮膚組織内で代謝され生成されたNオキシド体が紫外線のUV-Bを吸収し励起状態となり、フリーラジカルを発生させることによると推定されている (Williams K, et al. 2014)。ボリコナゾールは通常治療域として1-2 µg/mL以上の血中濃度を目標値とするが、薬物代謝酵素の遺伝子多型の差異等によって、同じボリコナゾール濃度に調節してもNオキシド体濃度が高値を示す場合も想定され、ボリコナゾールの治療中に高い皮膚障害リスクを負う可能性が考えられる。しかしながら、Nオキシド体に着目した皮膚障害の中毒域については定められていない。

2. 研究の目的

免疫不全患者に対する安全かつ有効なボリコナゾールの個別化投与設計法を確立するために以下のことを明らかとすることを目的とする。

(1) Nオキシド体濃度の変動要因について、患者背景や代謝酵素の遺伝子変異 (CYP2C19、FMO3) の影響

(2) ボリコナゾールおよびNオキシド体の光増感作用の評価

3. 研究の方法

(1) 対象患者

免疫不全患者においてボリコナゾール投与開始5日目以降の患者。

(2) 患者の除外基準

重度の腎機能障害、肝機能障害を有する患者、血液浄化を受けている患者、CYP2C19、CYP3A4の誘導または阻害作用を有する薬剤を併用している患者、18才未満の患者。

(3) 血中濃度測定

UHPLC-UV法にて測定を行い (Yamada T, et al. Clin Biochem, 2012) ボリコナゾールとNオキシド体を4分以内に同時定量する。内部標準物質についてはパパペリンを用いる。

(4) 薬物代謝酵素の遺伝子解析

CYP2C19、FMO3について遺伝子多型の解析を行う。遺伝子解析についてはPCR-RFLP法を用いる。解析が困難な場合のみシーケンス法を用いる。

(5) Nオキシド体濃度変動因子の抽出：Nオキシド体濃度に影響を与える因子について上記の遺伝子解析結果の各項目を投入し多変量解析にて評価する。

(6) ボリコナゾールおよびNオキシド体へのUV照射の影響評価

UV照射に、UVB波長領域として280nm域としておよびの範囲において305nmでピーク発光波長を示すサンランプFL20SE (東芝株、東京、日本)を用い、UVA波長領域として320nm域として、日本の範囲において365nmでピーク発光波長を示すブラックライトFL20SBLB (東芝株、東京、日本)を用いた。ボリコナゾールおよびNオキシド体に対してUVBを0、30、60、120、300 mJ/cm²の出力で各々照射し、速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離、フォトダイオードアレイUV検出器を用いて解析を行った。

4. 研究成果

(1) 結果

患者背景

Table 1 に本研究の患者集団の特徴を示す。本患者集団の基礎疾患は、肺アスペルギルス症30名、急性骨髄性白血病13名、真菌感染症疑い12名、悪性リンパ腫9名、およびカンジダ食道炎1名であった。ボリコナゾール濃度は中央値2.59 µg/mL、四分位範囲1.44-10.00 µg/mL、ゾール濃度であり、Nオキシド体濃度は中央値1.56 µg/mL、四分位範囲1.09-10.00 µg/mL値であった。FMO3の野生型、E158K/E308G、およびV257M遺伝子型の患者数は、それぞれ27名 (41.5%)、20名 (30.7%)、および18名 (27.7%)であった。CYP2C19 EM、IM、およびPM群の患者はそれぞれ22名 (33.8%)、33名 (50.8%)、および10名 (15.4%)であった。

表 1 患者背景

Number of patients, male/female	65, 43/22
Dose (mg twice daily)	200 (150–200)
Age (years)	67 (59–73)
Body weight (kg)	51.1 (40.8–56.7)
Serum albumin (g/dL)	2.9 (2.3–3.4)
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.4–0.7)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	27 (18–41)
Alanine aminotransferase (IU/L)	24 (16–41)
γ -glutamyl transpeptidase (IU/L)	24 (16–41)
Blood urea nitrogen (mg/dL)	13.7 (11.2–19.8)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	70.8 (55.0–94.3)
Serum creatinine (mg/dL)	0.69 (0.54–0.98)
C-reactive protein (mg/dL)	1.66 (0.41–3.37)
White blood cell (counts/ μ L)	6535 (3475–7615)

データは中央値、括弧内は四分位範囲

ポリコナゾールの薬物動態に対する FMO3 遺伝子型の影響
 ポリコナゾールの用量中央値 (mg/kg) は、FMO3 野生型群で 3.85 mg/kg、E158K/E308G 群で 3.48 mg/kg、V257M 群で 3.75 mg/kg あった。ポリコナゾールの投与量補正濃度の中央値は、FMO3 野生型群では 0.78 μ g/mL/mg/kg、E158K/E308G 群では 0.49 μ g/mL/mg/kg、V257M 群では 0.58 μ g/mL/mg/kg であった (図 1)。FMO3 E158K/E308G 群のポリコナゾール濃度は、野生型群より有意に低かった ($P = 0.021$)。一方、FMO3 遺伝子型間で N オキシド体濃度に有意な差は観察されなかった。FMO3 E158K/E308G のポリコナゾール代謝率は、野生型群のそれよりも有意に高かった ($P = 0.024$)。代謝比の逆数値は、各 FMO3 遺伝子型のポリコナゾール濃度と強く相関していた。FMO3 野生型、E158K/E308G、および V257M 群の飽和指数は 0.628 ($r = 0.714$, $P < 0.001$)、0.863 ($r = 0.869$, $P < 0.001$)、および 0.723 ($r = 0.487$, $P < 0.001$) であった。FMO3 遺伝子型間の飽和指数に有意な差は認めなかった。

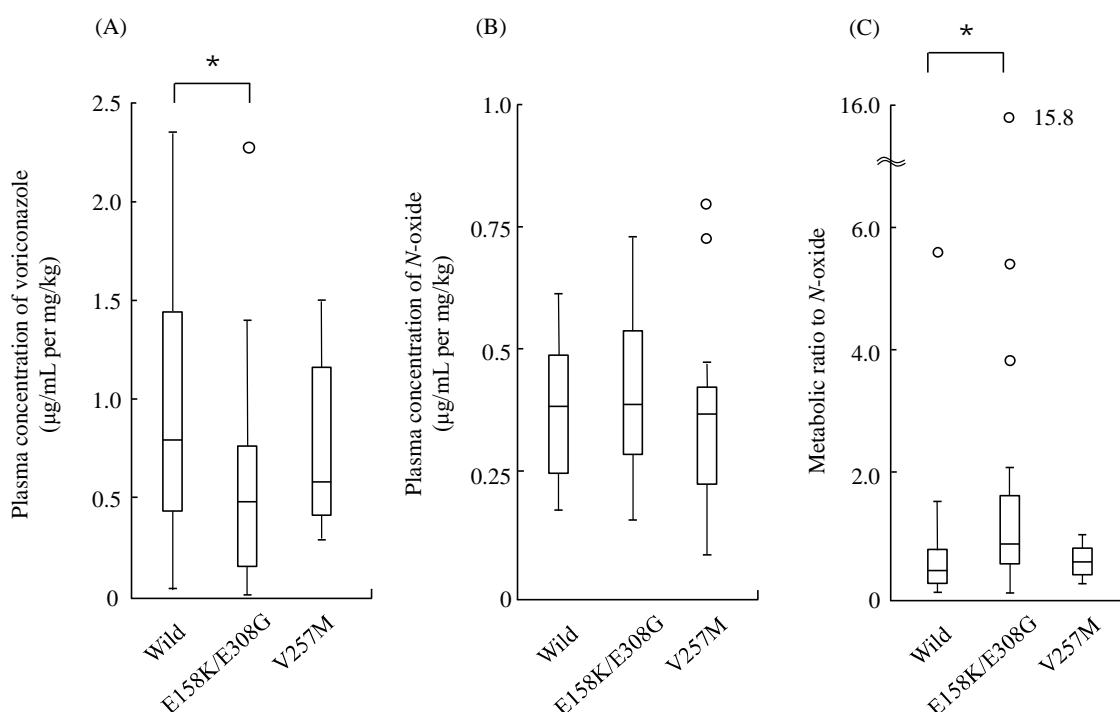


図 1 ポリコナゾール (A) N オキシド体 (B) 代謝比の逆数 (C) における FMO3 遺伝子型の影響

ポリコナゾールの薬物動態に対する CYP2C19 表現型の影響

ポリコナゾールの用量中央値 (mg/kg) は、CYP2C19 の EM 群で 3.80 mg/kg、IM 群で 3.53 mg/kg、PM 群で 3.58 mg/kg あった。ポリコナゾールの投与量補正濃度の中央値は、CYP2C19 の EM 群では 0.51 $\mu\text{g/mL/mg/kg}$ 、IM 群では 0.78 $\mu\text{g/mL/mg/kg}$ 、PM 群では 0.53 $\mu\text{g/mL/mg/kg}$ であった (図 2)。CYP2C19 の PM 群の N オキシド体濃度は、EM 群より有意に低かった ($P=0.044$)。CYP2C19 の表現型間で代謝比に有意な差は観察されなかった。代謝比の逆数値は、各 CYP2C19 表現型のポリコナゾール濃度と強く相関していた。CYP2C19 の EM、IM、および PM 群の飽和指数は 0.505 ($r=0.782$, $P<0.01$)、0.703 ($r=0.755$, $P<0.001$)、および 0.923 ($r=0.939$, $P<0.001$) であった。CYP2C19 の表現型間の飽和指数に有意な差を認めた (EM vs IM: $P<0.01$; EM vs PM: $P<0.01$; IM vs PM: $P=0.027$)。

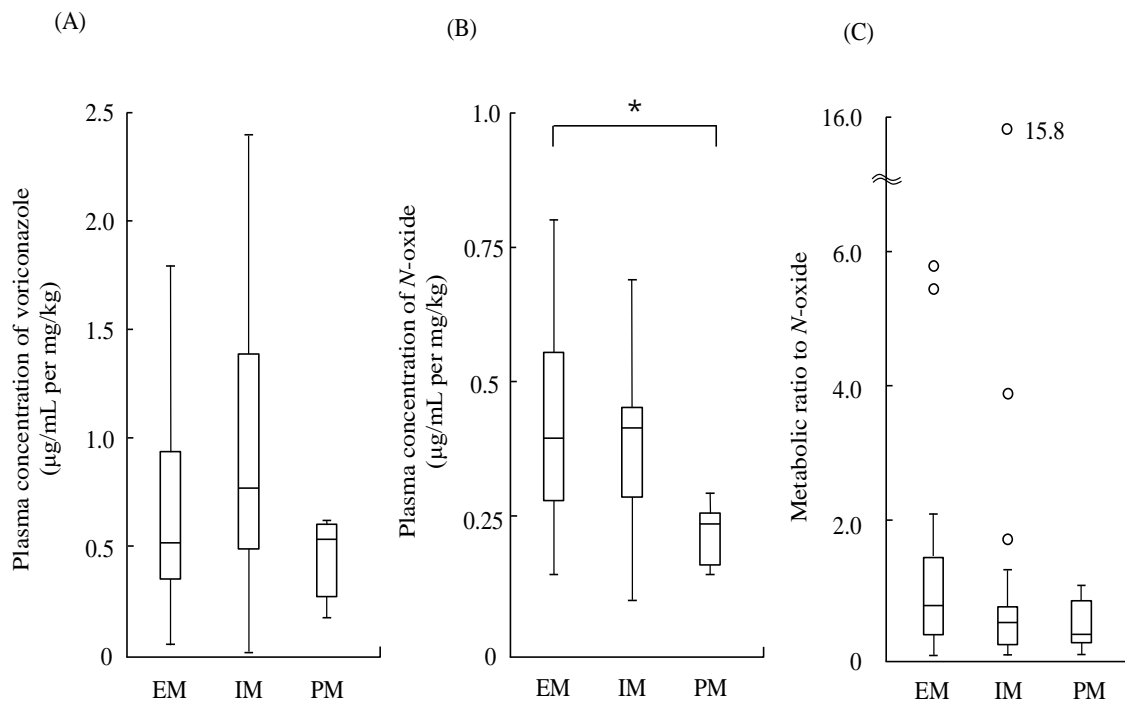


図 2 ポリコナゾール (A) N オキシド体 (B) 代謝比の逆数 (C) における CYP2C19 表現型の影響

ポリコナゾールおよび N オキシド体への UV 照射の影響

ポリコナゾールへの UVB 照射では HPLC-UV のクロマトグラム上、様々な照射量の UVB (0-300 mJ/cm^2) 曝露による変化は認められなかった。N オキシド体においては、照射量を増強するに従ってクロマトグラム上存在しなかった 2.32 分にピーク (N オキシド体の光産生物) を認め増大していった。一方で、2.05 分にピークを認めていた N オキシド体については UVB 照射量の増大に応じて次第にそのピークは減衰した (図 3)。

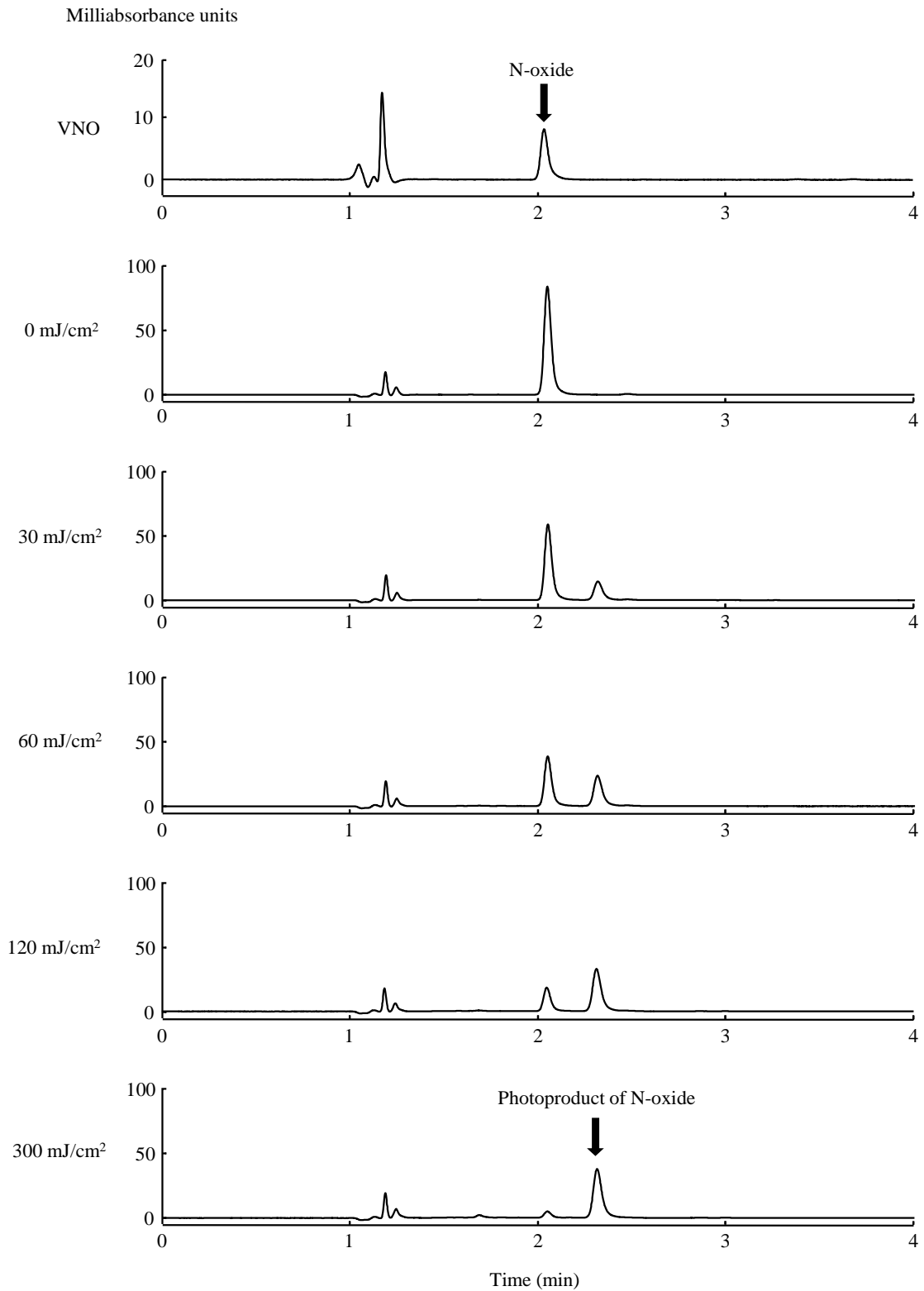


図3 各 UVB 照射量における N オキシド体の HPLC クロマトグラム (0-300 mJ/cm²)

(2) 考察

本研究では、免疫不全患者におけるポリコナゾールおよび N オキシド体の血中動態と有害反応との関係性を評価した。ポリコナゾール代謝酵素の FMO3 における E158K / E308G 遺伝子多型は、代謝促進に作用しポリコナゾールの血中濃度を低下させた。N オキシド体については UVB の照射により光産物へと変換されることを確認し、ポリコナゾールによる皮膚障害との関連性が推察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada Takahiro, Mino Yasuaki, Naito Takafumi, Kawakami Junichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Impact of flavin-containing monooxygenase 3 and CYP2C19 genotypes on plasma disposition and adverse effects of voriconazole administered orally in immunocompromised patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1019 ~ 1025
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2019.05.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------