

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	総合医療・健康科学領域 臨床薬理学教育研究分野 氏名 相内 尚也
指導教授氏名	新岡 丈典
論文審査担当者	主 査 富田 泰史 副 査 大徳 和之 副 査 村上 学
(論文題目) Impact of polymorphisms of pharmacokinetics-related genes and the inflammatory response on the metabolism of voriconazole (ボリコナゾールの代謝に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型および炎症反応の影響)	
(論文審査の要旨) 抗真菌薬ボリコナゾール (VRCZ) の血中濃度治療域は狭く、血漿中トラフ濃度 ( $C_{0h}$ ) で 1 - 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されている。VRCZ は主にシトクロム P450 (CYP) 2C19 により VRCZ N-オキシド体 (VNO) へ代謝される。CYP2C19 には遺伝子多型があり、Extensive metabolizer (EM)、Intermediate metabolizer (IM)、Poor metabolizer (PM) に分類される。近年、炎症反応が強い患者では VRCZ の血中濃度が上昇することが報告されている。しかし、VRCZ の代謝活性 (VNO/VRCZ 比) および $C_{0h}$ に及ぼす CYP2C19 遺伝子多型ならびに炎症反応の影響については検討されていない。 2018 年 1 月から 2021 年 7 月までに、少なくとも 3 日以上 VRCZ が投与された患者 36 名 (計 56 検体) を対象とした。CRP < 40 mg/L は 34 検体、CRP $\geq$ 40 mg/L は 22 検体であった。VNO/VRCZ 比と CRP の対数は有意な負の相関を示した。CRP < 40 mg/L の患者では、CYP2C19 EM 群の VNO/VRCZ 比は IM + PM 群と比較し高値を示したが、CRP $\geq$ 40 mg/L の患者では差を認めなかった。また CRP < 40 mg/L の患者では、EM 群の VRCZ 1 回投与量で補正した $C_{0h}$ ( $C_{0h}/D$ ) は、IM + PM 群と比較し低値を示したが、CRP $\geq$ 40 mg/L の患者では差を認めなかった。CRP < 40 mg/L の患者における多変量解析では、EM 遺伝子多型、VRCZ 1 回投与量および NR1I2 rs3814057 C/C 遺伝子多型が VNO/VRCZ 比を説明する独立した因子であった。同様に、VRCZ の $C_{0h}$ に及ぼす独立因子としては、上記の 3 つに加え、NR1I2 rs7643645 G/G および rs3814055 T/T 遺伝子多型が有意であった。一方、CRP $\geq$ 40 mg/L の患者では、VNO/VRCZ 比および VRCZ の $C_{0h}$ に影響を及ぼす因子は特定されなかった。以上から、VRCZ の代謝や $C_{0h}$ に及ぼす CYP2C19 および NR1I2 遺伝子多型の影響は、炎症反応の程度によって異なることが明らかとなった。VRCZ 投与量の個別化を検討する上で、臨床的にも意義深く、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Pharmacology Research & Perspectives. 2022;10:e00935