

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第486号	氏名	吉里恒昭
審査委員会委員	主査氏名	白尾 国昭	①
	副査氏名	久保田 敏昭	②
	副査氏名	木村 俊秀	③
論文題目: Itraconazole and domperidone: a placebo - controlled drug interaction study (イトラコナゾールとドンペリドンの薬物相互作用研究: プラセボ対照比較試験)			
論文掲載雑誌名: PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION			
論文要旨			
<p>ドーパミン D₂ 受容体拮抗薬であるドンペリドンは制吐薬として広く臨床で用いられている。ドンペリドンは、薬物トランスポーターである P 糖タンパク質 (MDR1) と薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) 3A の基質である。一方、アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールは MDR1 と CYP3A の強力な阻害薬である。本研究では健常成人男性を対象にイトラコナゾールがドンペリドンの薬物動態 (PK)、中枢神経系 (CNS) 作用及びプロラクチン上昇作用に及ぼす影響について検討した。</p> <p>対象 15 名とし、ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を行った。被験者に対してプラセボあるいはイトラコナゾール 200mg を 5 日間経口投与、5 日目にドンペリドン 20mg を単回経口投与した。血漿中ドンペリドン濃度と血清プロラクチン濃度を測定した。ドンペリドンの CNS 作用を評価する目的で視覚的アナログ尺度 (VAS)、脳波パワースペクトル分析を行った。また、血漿中ドンペリドン濃度と血清プロラクチン濃度の関係について、作用部位濃度と効果の間に線形関係があることを仮定した効果コンパートメントモデルを使って解析を行った。</p> <p>イトラコナゾールはドンペリドンの血中濃度曲線下面積を 3.2 倍、最高血漿中濃度を 2.7 倍増加させた。しかし、除去半減期には有意な影響を及ぼさなかった。ドンペリドン投与後、VAS と脳波の変化には有意な変化を認めなかった。血清プロラクチン濃度はドンペリドン投与 90 分後をピークとする上昇が認められた。イトラコナゾール併用時の血清プロラクチン濃度の上昇は、プラセボ投与時と同等であった。血漿中ドンペリドン濃度と血清ドンペリドン濃度の間に反時計回りの関係が認められた。この薬物濃度 - 効果関係に関してモデル解析を行った結果、イトラコナゾール併用によって血清プロラクチン濃度上昇の反応性を反映するパラメーターの低下が認められた。血漿中ドンペリドン濃度と血清プロラクチン濃度の間に反時計回りの関係が生じるメカニズム、およびイトラコナゾールの併用によって血漿中ドンペリドン濃度が約 3 倍に上昇したにもかかわらず血清プロラクチン濃度上昇がプラセボ併用時と同等であったことについては、ドンペリドンの活性代謝物が関与している可能性が考えられた。</p> <p>本研究は、ドンペリドンとイトラコナゾール併用により血漿中ドンペリドンの濃度が単独投与時より上昇することを示し、この薬物相互作用が CYP3A および MDR1 による初回通過効果の減弱によるものであることを示した論文である。この薬物動態学的相互作用の臨床的意義については、今後さらなる検討が必要ではあるが、本研究はドンペリドンとイトラコナゾールの薬物相互作用を初めて詳細に報告したものであり、意義ある研究と判断した。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 吉里 恒昭

論 文 題 目

Itraconazole and domperidone: a placebo - controlled drug interaction study(イトラコナゾールとドンペリドンの薬物相互作用研究：プラセボ対照比較試験)

要 旨

【目的】

ドーパミン D₂ 受容体拮抗薬であるドンペリドンは制吐薬として広く臨床で用いられている。ドンペリドンは、薬物トランスポーターである P 糖タンパク質 (MDR1) と薬物代謝酵素であるチトクローム P 450 (CYP) 3A の基質である。一方、アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールは MDR1 と CYP3A の強力な阻害薬である。このためイトラコナゾールの併用はドンペリドンの薬物動態および薬効を変化させる可能性がある。本研究では、健常成人男性を対象として、ドンペリドンの薬物動態 (PK) 及び中枢神経系 (CNS) 作用、プロラクチン上昇作用に及ぼすイトラコナゾール併用の影響について検討することを目的とした。

【方法】

対象は 15 名の健常成人男性で行なった。研究デザインは、ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験とした。被験者に対してプラセボあるいはイトラコナゾール 200mg を 5 日間経口投与し、

5. 日目にドンペリドン 20mg を単回経口投与した。血漿中ドンペリドン濃度と血清プロラクチン濃度を投与 12 時間後まで測定した。ドンペリドンの CNS 作用については、視覚的アナログ尺度 (VAS)、脳波パワースペクトル分析にて評価を行なった。また、血漿中ドンペリドン濃度と血清プロラクチン濃度の関係について、作用部位濃度と効果の間に線形関係があることを仮定した、効果コンパートメントモデルによって解析を行った。

【結果】

イトラコナゾールはドンペリドンの血中濃度曲線下面積 (AUC) を 3.2 倍、最高血漿中濃度 (C_{max}) を 2.7 倍増加させた。しかし、除去半減期には有意な影響を及ぼさなかった。ドンペリドン投与後、VAS と脳波の変化には有意な変化を認めなかった。血清プロラクチン濃度はドンペリドン投与 90 分後をピークとする上昇が認められた。イトラコナゾール併用時の血清プロラクチン濃度の上昇は、プラセボ投与時と同等であった。血漿中ドンペリドン濃度と血清ドンペリドン濃度の間に反時計回りの関係が認められた。この薬物濃度-効果関係に関してモデル解析を行なった結果、イトラコナゾール併用によって血清プロラクチン濃度上昇の反応性を反映するパラメーターの低下が認められた。

【考察】

今回観察された薬物動態学的相互作用は、イトラコナゾールによる CYP3A および MDR1 の阻害が、ドンペリドンの初回通過効果を減弱させたことによると考えられた。血漿中ドンペリドン濃度と血清プロラクチン濃度の間に反時計回りの関係が生じるメカニズムは明らかではないが、ドンペリドンの活性代謝物が関与している可能性が考えられた。また、イトラコナゾールの併用によって血漿中ドンペリドン濃度が約 3 倍に上昇したにもかかわらず、血清プロラクチン濃度上昇はプラセボ併用時と同等であったことについても、イトラコナゾール併用による代謝阻害が、ドンペリドンの活性代謝物の生成を低下させたことによる可能性が考えられた。

【結語】

イトラコナゾールの併用は、血漿中ドンペリドン濃度を上昇させる。この薬物相互作用は CYP3A および MDR1 による初回通過効果の減弱によるものと考えられた。この薬物動態学的相互作用の臨床的意義については、今後さらなる検討が必要と思われた。