

# 論文内容要旨

## 論文題目

Inhibition of the metabolism of etizolam by itraconazole in humans: evidence for the involvement of CYP3A4 in etizolam metabolism

(ヒトにおけるイトラコナゾールによるエチゾラム代謝の阻害：エチゾラム代謝における CYP3A4 関与の証拠)

責任講座：発達生体防御学講座 発達精神医学講座  
氏 名：荒 木 桂

## 【内容要旨】

### 目的：

Etizolam は、benzodiazepine と同様の薬理効果を有する thienodiazepine 誘導体であり、精神障害の治療に広く用いられている。Etizolam の代謝経路は明らかにされていないが、benzodiazepine にはチトクローム P450 (CYP) 3A4 により代謝されるものがあり、etizolam の代謝にも CYP3A4 が関与する可能性がある。そのため、本研究において、etizolam 代謝における CYP3A4 の関与を明らかにするため、CYP3A4 の強力でかつ特異的な阻害薬である itraconazole が、etizolam の単回経口投与後の薬物動態と薬力学に与える影響を検討した。

### 方法：

本研究に対して同意の得られた健常男性 12 例を対象とした。二重盲検乱塊交差法により itraconazole 200 mg/日、または、プラセボを 7 日間服用し、その 6 日目に etizolam を 1 mg 服用した。etizolam 服用後、24 時間にわたり採血および、Digit Symbol Substitution Test および Stanford Sleepiness Scale による精神運動機能評価を行った。血漿 etizolam 濃度は HPLC 法により測定した。Etizolam の薬物動態学的パラメータ、および、精神運動機能は paired t-test にて検定した。

### 結果：

itraconazole はプラセボ服用時と比して、6~24 時間後の etizolam 血漿濃度 ( $p < 0.01$ )、血漿濃度-時間曲線下面積 ( $p < 0.001$ ) および排泄半減期 ( $p < 0.01$ ) を有意に上昇させた。一方、itraconazole は etizolam の最高血漿濃度、最高血漿濃度到達時間および精神運動機能には有意な影響を与えなかった。

### 結論：

本研究により、itraconazole は etizolam の代謝を阻害する事を示し、CYP3A4 が etizolam の代謝に少なくとも部分的には関与するという証拠を示した。

平成 17 年 / 月 18 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：荒木 桂

論文題目： Inhibition of the metabolism of etizolam by itraconazole in humans: evidence for the involvement of CYP3A4 in etizolam metabolism (ヒトにおけるイトラコナゾールによるエチゾラム代謝の阻害：エチゾラム代謝におけるCYP3A4 関与の証拠)

審査委員：主審査委員

大澤 資樹



副審査委員

青柳 優



副審査委員

深尾 彰



審査終了日：平成 17 年 / 月 // 日

### 【 論文審査結果要旨 】

チエノジアゼピン誘導体であるエチゾラムはベンゾジアゼピン系薬剤に属し、精神障害の臨床治療に広く用いられている。エチゾラムの生体内における代謝は分かっているが、チトクローム P450 (CYP) 3A4 により代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤が知られており、エチゾラムの代謝にも CYP3A4 が関与することが推定された。そこで、本研究では CYP3A4 の特異的な阻害薬であるイトラコナゾールの投与によるエチゾラムの生体内における薬物動態と薬力学の変化を検討している。方法としては、同意の得た健康成人男性 12 名に対し、二重盲検乱塊交差法を行った。イトラコナゾール (200 mg) あるいはプラセボを 7 日間服用し、その 6 日目にエチゾラム 1 mg を服用し、その後経時的に採血した。精神運動機能は digit symbol substitution test (DSST) 及び Stanford sleepiness scale (SSS) にて評価している。薬剤の定量は高速液体クロマトグラフ法にて行い、1~20 ng/ml で検量線の作製が可能であった。イトラコナゾールはプラセボ服用時と比較して、エチゾラムの 6~24 時間後の血漿中濃度、血漿濃度-時間曲線面積及び排泄半減期を有意に上昇させた ( $P < 0.01$ )。一方、イトラコナゾールはエチゾラムの最高血漿濃度、最高血漿濃度到達時間及び DSST と SSS の精神運動機能指数には、有意な影響は与えなかった。これらの結果から、イトラコナゾールはエチゾラムの代謝を阻害することから、CYP3A4 がエチゾラムの生体内代謝に関与すると考えられた。しかしながら、阻害の程度はアルプラゾラムなどと比較して低く、ジアゼパンの代謝では CYP3A4 のみならず CYP2C19 の関与も知られているが、今回のエチゾラムにおける結果はジアゼパンと同等のものと判断された。すなわち、部分的の可能性は残るが、CYP3A4 はメチル基の水酸化からエチゾラムの代謝に関与していることが明らかになった。

実験は精巧に組み立てられ、結果の解析も正確である。審査の過程では、精神運動機能評価の結果を追加するように指導があった。しかしながら、研究は広く利用されている薬剤の代謝機構の解明に貢献するものである。論文の完成度は高く、すでに国際的な学術雑誌に受理されており、学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものと判断する。

(1, 200 字以内)