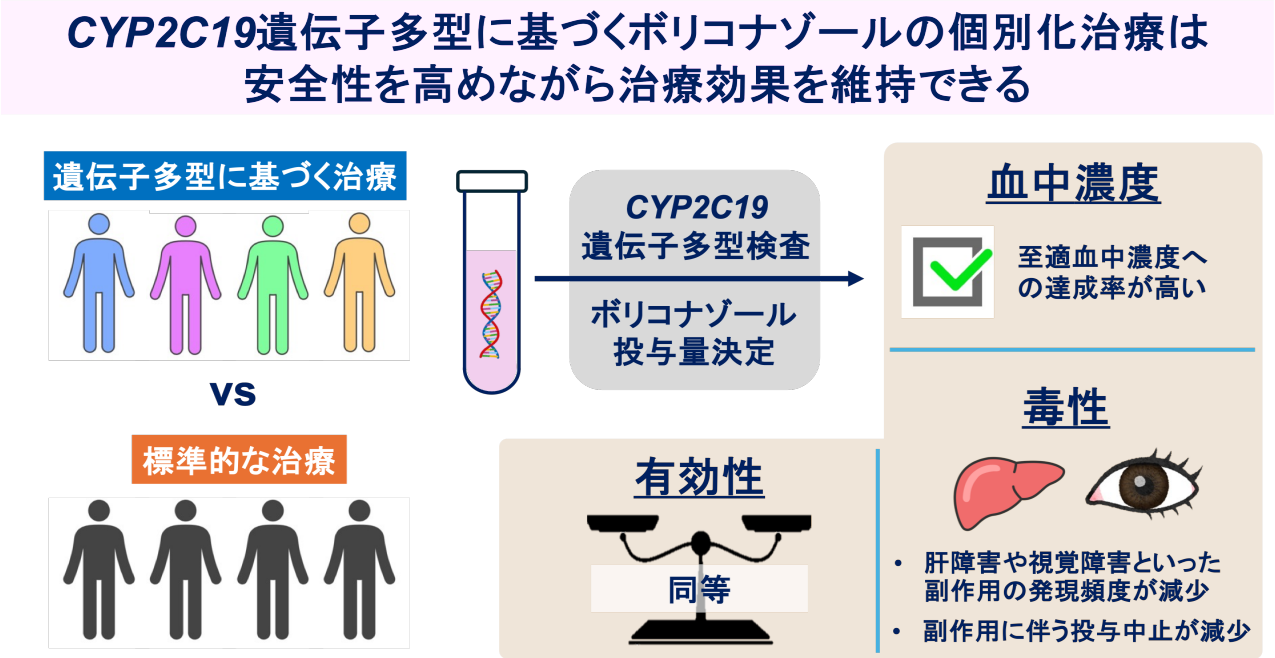
遺伝子多型検査で抗真菌薬の副作用を軽減
―薬理遺伝学的解析に基づく個別化投与設計―

概要

ボリコナゾール[1]は、アスペルギルス症などの重篤な真菌感染症に広く用いられる抗真菌薬ですが、血中濃度の個人差が大きく、副作用として肝障害や視覚障害が問題となっています。京都大学医学部附属病院薬剤部と感染制御部の研究チーム（京都大学医学部附属病院薬剤部　片田佳希 薬剤主任、寺田 智祐 教授（兼：薬剤部 部長)、平 大樹 講師、京都大学大学院医学研究科　臨床病態検査学　長尾 美紀 教授（兼：検査部・感染制御部 部長）ら）は、ボリコナゾールの代謝に関与する酵素「CYP2C19」の遺伝子多型[2]に基づき初期投与量を調整することで、副作用の発現を大幅に減らせることを明らかにしました。

本研究は、薬理遺伝学（Pharmacogenomics: PGx）検査[3]を抗真菌治療に応用した日本初の臨床研究であり、米国臨床薬理学会の公式誌 *Clinical and Translational Science*（2025 年 8 月 18 日オンライン掲載）および同学会公式ブログ「Translational Bytes」でも紹介されました（2025 年 10 月 28 日)。本成果は、真菌感染症治療における精密医療（Precision Medicine）の推進に大きく寄与することが期待されます。



１．背景

ボリコナゾールは、肝臓の薬物代謝酵素 CYP2C19 によって代謝されます。この酵素の活性には遺伝的な個人差があり、日本人では代謝能力の低い「Poor Metabolizer（PM）」が約 20％と欧米人に比べて高頻度に存在します。そのため、同じ用量でも血中濃度が過剰となり、副作用が発生しやすいことが知られています。

従来は治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring: TDM）[4]により血中濃度を測定し、維持投与量を調整してきましたが、治療初期に高濃度となる症例も多く、安全性に課題が残っていました。本研究では、*CYP2C19* 遺伝子多型に基づく初期投与量設計が副作用発現を抑制できるかを検証しました。

２．研究手法・成果

京都大学医学部附属病院において 2021～2024 年にボリコナゾール治療を受けた日本人患者 64 例を対象に、従来群（添付文書記載に基づき初期投与量を設定）38 例と、PGx 群（*CYP2C19* 遺伝子検査結果に基づき初期投与量を設定）26 例を比較しました。

その結果、PGx 群では、以下の 3 点が明らかとなりました。

・肝障害および視覚障害などの有害事象の発生率が 42.1％ → 7.7％に減少

・副作用による治療中止が 23.7％ → 3.8％に減少

・初回 TDM 時に治療域（1–4 μg/mL）を達成した割合が 37％ → 77％に上昇

一方、治療効果は両群で差が認められず、安全性を高めながら治療効果を維持できることが示されました。

３．波及効果、今後の予定

本研究は、*CYP2C19* 遺伝子多型に基づくボリコナゾール投与設計の有効性を実臨床で初めて明確に示したものです。日本では遺伝子検査が保険適用外であることから、今後は費用対効果を含めた検討も必要です。本成果は、真菌感染症における副作用軽減、治療継続率の向上、さらには抗真菌薬適正使用（Antifungal Stewardship）の推進に資する重要なエビデンスとなります。今後は、多数例でさらなる検証を進め、より精密なボリコナゾール投与設計モデルの構築を目指します。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院薬剤部・感染制御部の共同研究として実施され、日本学術振興会科学研究費助成事業（24K02193）、臨床薬理研究振興財団、京都大学基金の支援を受けました。

＜用語解説＞

[1] ボリコナゾール

アスペルギルス症などの侵襲性真菌感染症に用いられるトリアゾール系抗真菌薬です。抗真菌作用が強力である一方、代謝の個人差が大きく、副作用の発生率も比較的高いことが知られています。

[2] *CYP2C19* 遺伝子多型

薬物代謝酵素の一種である CYP2C19 をコードする遺伝子の違いを指します。この酵素は抗真菌薬ボリコナゾールなどの代謝に関与しており、遺伝子型によって代謝速度が大きく異なります。代謝能力の低いタイプ（Poor Metabolizer: PM）では血中濃度が高くなり、副作用のリスクが上昇します。

[3] 薬理遺伝学（Pharmacogenomics: PGx）検査

個人の遺伝的な違いが薬の効果や副作用にどのように影響するかを調べる検査です。患者一人ひとりの遺伝子

情報に基づいて最適な薬剤や投与量を選択する個別化医療の実現に役立ちます。

[4]治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring: TDM）

薬物の血中濃度を定期的に測定し、その結果に基づいて投与量を調整する手法です。治療効果を最大化し、副作用を防ぐために行われます。ボリコナゾールなど代謝に個人差が大きい薬剤で特に重要です。

＜研究者のコメント（片田佳希）＞

本研究では、薬理遺伝学検査を治療初期から活用することで、抗真菌薬ボリコナゾールの副作用を予防できることを示しました。今後も遺伝子情報に基づく個別化医療をさらに進め、より安全で効果的な薬物治療の実現を目指していきます。

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：*CYP2C19*-Guided Voriconazole Therapy: A Precision Medicine Approach to Mitigate Adverse Effects in Japanese Patients （*CYP2C19*遺伝子多型に基づくボリコナゾール治療：日本人患者における副作用軽減を目的とした精密医療アプローチ）

著　　者：Yoshiki Katada, Daiki Hira, Keisuke Umemura, Yurie Katsube, Hiroki Ishimura, Yusuke Kojima, Machiko Hirai, Moto Kajiwara, Mitsuhiro Sugimoto, Hiroki Endo, Junru Cao, Saki Ohta, Kinuka Kotani, Sakiko Hatazoe, Masahiro Tsuda, Shunsaku Nakagawa, Koh Shinohara, Yasuhiro Tsuchido, Miki Nagao, Tomohiro Terada.

掲 載 誌：*Clinical and Translational Science*　　DOI：https://doi.org/10.1111/cts.70317