

令和元年6月24日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04754

研究課題名(和文) うつ病の個別化医療：遺伝子-環境相互作用を包括したPK-PD-PGxモデルの構築

研究課題名(英文) Personalized medicine in depression: PK-PD-PGx model

研究代表者

古郡 規雄(安井規雄)(Yasui-Furukori, Norio)

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20333734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：パロキセチン(PAX)の総曝露量とうつ病寛解率に関するPK-PDモデルを構築した。最終モデルのLogit値を用いて、うつ病寛解の有無を予測するROC曲線を作成し、得られたLogit値のカットオフ値から、うつ病の寛解が期待できるPAXの目標総曝露量が患者毎に推定された。以上の結果より、PAXの投与開始時からの総曝露量が治療効果の有無と関係することを初めて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母集団PK-PD解析の手法により、PAXの血中濃度から総曝露量の推定値を算出することで、PKの情報から治療効果を早期に予測できることを解明した。また、PAXのPK-PD関係に対して、うつ病の重症度や、パーソナリティの影響を認めたことから、PAXの投与前にこれらの患者情報を収集することで、PAXのPKによる治療効果の予測精度が向上することが示唆された。本研究結果は、PAXの投与初期にTDMを行うことで、治療効果の早期予測と至適投与設計が可能になることを示唆しており、日本人の3%以上を占めるうつ病患者において、治療の最適化とQOLの向上に繋がると期待する。

研究成果の概要(英文)：We made a population PK-PD model about relationship between total exposure of paroxetine and remission rate in depression. Using logit values, we made ROC curve to predict remission of depression and we estimate total exposure of paroxetine in each patient from cut-off value of logit.

研究分野：薬理遺伝学

キーワード：TCI PK-PD うつ病

1. 研究開始当初の背景

うつ病は生涯有病率が約 3~7%と言われており、非常に罹患頻度の高い精神疾患である。厚生労働省発表の「平成 26 年 患者調査(傷病分類編)」によると、本邦における総うつ病患者数は 72.9 万人と推計されている。うつ病治療は、第一選択薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などを用いた薬物治療が中心である。しかしながら、その治療効果は発現までに約 4 週間の時間を要することや約 3 割の患者で治療抵抗性が現れることが問題となっており、現状では治療効果を早期に予測することは困難である。

2. 研究の目的

SSRI の一つであるパロキセチン (paroxetine; PAX) は、うつ病、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、全般不安障害、外傷性ストレス後障害といった精神疾患に広く用いられており、その使用頻度は極めて高い。PAX の治療濃度域に関する報告は諸説あり、Hienke らのレビューでは 30-120 ng/mL、日本人大うつ病患者における Tomita らの研究では 20-60 ng/mL と報告されている。しかしながら、これらの治療濃度域に関する報告は、横断的なある一時点における PAX の血中濃度とその治療効果に関する検討のみであり、血中薬物濃度から早期に PAX の治療効果を十分予測するには至っておらず、臨床において PAX は治療薬物モニタリング (TDM) の対象とはなっていない。

母集団薬物動態 薬力学解析 (PK-PD) 解析は、個体間での血中薬物濃度の違いが治療効果に与える影響を様々な因子の影響を含めて検討することができ、治療初期における治療効果の予測及び投与設計や治療薬の変更の有効な手法の一つである。本研究では、日本人うつ病患者において、PAX の TDM を基盤とした治療効果の早期予測の実現を目指して、PAX 投与後のうつ病寛解率と血中薬物濃度の関係を母集団 PK-PD 解析の手法により検討した。

3. 研究の方法

弘前大学医学部附属病院で治療を行った、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition に基づいてうつ病と診断され、本研究に対して同意の得られた日本人うつ病患者を対象とした。以下の適格基準をすべて満たした患者 86 名 (男性 33 名、女性 53 名、年齢 46.3 ± 13.3 歳) を本研究の対象とした。なお、本研究は、弘前大学大学院医学部研究科倫理委員会の承認のもとに実施した。対象の診療記録より、診断名、合併症、うつ病の重症度 (MADRS)、患者のパーソナリティ (TCI)、PAX の服用歴 (投与量、投与タイミング、投与期間、TDM の結果等) 併用薬の有無、血液一般及び生化学検査値に関する情報を取得し、解析に用いた。対象のうつ病重症度は評価尺度の 1 つである MADRS を用いて、経験を積んだ医師が患者に問診を行い、下表の 10 項目に関して各項目 0~6 点で評価を行った。また、MADRS を用いたうつ病の重症度を下記の基準を用いて分類し、本研究では合計スコアが 10 点未満となった場合をうつ病の寛解とした。治療開始前に対象ごとに TCI を実施し、各対象のパーソナリティを診断した。TCI は計 240 問の「はい」または「いいえ」の 2 択で答えるアンケート形式であり、各対象のパーソナリティを下表の 7 項目に分けてスコア化した。PAX の血中薬物濃度は、過去の報告と同様に high-performance liquid chromatography を用いて測定した。得られた PAX の血中薬物濃度のデータから、ノンコンプライアンスが疑われる対象を除外した。同意の得られた対象から 5 ml の血液を採取し、QIAmp DNA Blood Maxi Kit (QIAGEN, Tokyo Japan) を用いて DNA を抽出後、*CYP2D6**1, *2, *5, *10, *41 及び *5-HTTLPR*, *BDNF*, *DRD3* の各種遺伝子型を判定した。*CYP2D6**5 遺伝子型及び *5-HTTLPR* 遺伝子型は、polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて判定した。*CYP2D6**2, *10, *41 遺伝子型及び *BDNF* 遺伝子型、*DRD3* 遺伝子型は TaqMan PCR 法を用いて判定した。*CYP2D6* 遺伝子型に関して、PCR 法及び TaqMan PCR 法のどちらでも変異の認められなかったものを *CYP2D6**1 と判定した。PAX の母集団 PK-PD 解析は、非線形混合効果モデル (non-linear mixed effect model: NONMEM ver. 7.2.0, ICON Dev Soln, Ellicott City, MD) プログラムにより行い、モデルの作成には laplacian likelihood 法を用いた。PAX の PK-PD パラメータに影響を与える因子は、step wise 法を用いて最終モデルに組み込んだ。因子は *CYP2D6* 及び *5-HTTLPR*, *BDNF*, *DRD3* 遺伝子型の他に、年齢、性別、体重、治療開始前のうつ病の重症度、患者のパーソナリティについて検討した。

4. 研究成果

1) 母集団 PK-PD モデル構築

PAX 服用患者のうつ病寛解率に関する基本モデルの検討を行った結果、PAX 総曝露量の予測値とうつ病寛解率との関係にロジスティック回帰モデルが適合し、シグモイド EMAX モデルが最適であった。

PAX のうつ病寛解率に影響を与える因子の検討を行った結果を表 2 に示す。step wise 法によって因子の検討を行ったところ、うつ病寛解率に対して PAX 総曝露量に加え、BASE に治療開始前の Total MADRS score、EMAX に TCI の内、自己志向性のスコアが有意に影響することを認め、この 2 つの因子が最終モデル(式3)に組み込まれた。基本モデル及び最終モデルの個体間変動はそれぞれ、14.4、13.5 であり、因子が最終モデルに組み込まれることで個体間変動が6.25%減少した。
(最終モデル)

$$\text{Logit} = \ln\{p/(1-p)\} = -1.47 \times \text{Total MADRS score}^{0.470} + \{6.33 + (\text{自己志向性}) / 21 \times 2.06\} \times (\text{PAX 総曝露量} / 1000)^{1.86} / \{9.31^{1.86} + (\text{PAX 総曝露量} / 1000)^{1.86}\} \quad (\text{式3})$$

2) 最終モデルに組み込まれた因子の影響

治療開始前の Total MADRS score は、うつ病の重症度が高いほど、軽症の患者と比べて PAX 総曝露量が増加しても治療効果が得られにくくなることが確認された。また、TCI score (自己志向性) は、自己志向性が高いほど、自己志向性の低い患者と比べて PAX 総曝露量の増加に伴い治療効果が得られやすくなることが確認された。

3) 最終モデルの妥当性評価

母集団 PK-PD 解析によって得られた最終モデルの妥当性評価に Visual predictive check (VPC) を行った。観測されたうつ病寛解率(実測値)の推移は、1000 回のシミュレーションにより得られた 95 %信頼区間に収まっていたことから、最終モデルの妥当性を確認した。

4) ROC 曲線によるカットオフ値の推定

母集団 PK-PD 解析の最終モデルより算出した患者個々の Logit 値とうつ病寛解の有無に関する ROC 曲線を作成した。ROC 曲線下面積は 0.987 (感度: 94.4 %、特異度: 95.7 %、 $P < 0.01$) であり、Logit 値によるうつ病寛解の予測精度は高かった。また、うつ病寛解の有無を予測する Logit 値のカットオフ値は -0.3925 と推定された。

5) うつ病寛解の有無の予測性

最終モデルから得られた Logit 値を用いて、うつ病寛解の有無とのボックスプロットを下に示す ROC 曲線から得られた Logit 値のカットオフ値によってうつ病寛解の有無を高い確率で予測できることが確認された。

考察

本研究では、日本人うつ病患者を対象とした PAX の母集団 PK-PD 解析を行い、PAX の投与開始時からの総曝露量が治療効果の有無と関係することを初めて明らかにした(式3)。また、うつ病寛解率に治療開始前の Total MADRS score 及び TCI の内、自己志向性の影響を認めた。さらに、うつ病寛解率に関する母集団 PK-PD モデルに基づいた、予測精度の高い ROC 曲線によるカットオフ値を定めることで、うつ病寛解が期待できる目標の PAX 総曝露量を推定でき、早期に PAX の至適投与設計が可能となることを示唆した。

そこで、本研究の臨床応用について以下に示す。

治療開始前に ROC 曲線で推定された Logit 値のカットオフ値及び患者背景から、最終モデルを用いて患者毎に「投与 4 週間後に目標とする PAX 総曝露量」を算出。

PAX を一般的な投与量の漸増方法で投与を開始し、投与 1 週間後に TDM を実施して PAX の血中薬物濃度を測定。得られた血中薬物濃度から PAX の薬物動態モデルを用いてその後の投与による血中薬物濃度の推移をシミュレーションし、「PAX 総曝露量の予測推移」を算出。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

投与1週目の段階で、「投与4週間後のPAX総曝露量の予測値」及び治療開始前に設定した「目標PAX総曝露量」を比較。目標に達していた場合、当初の投与計画を継続。目標に達していない場合、投与計画を変更。それでも目標に達していない場合、治療薬を変更。

本研究結果は、PAXの投与初期にTDMを行うことで、治療効果の早期予測と至適投与設計が可能になることを示唆しており、日本人の3%以上を占めるうつ病患者において、治療の最適化とQOLの向上に繋がると期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計11件)

1. Tomita T, Kudo S, Sugawara N, Fujii A, Tsuruga K, Sato Y, Ishioka M, Nakamura K, Yasui-Furukori N: Timing of psychoeducation for patients with depression who were treated with antidepressants: when should patients receive psychoeducation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14: 505-510, 2018.
2. Tomita T, Kudo S, Sugawara N, Fujii A, Tsuruga K, Sato Y, Ishioka M, Nakamura K. Yasui-Furukori N: The association between the severity and level of understanding of depression among patients treated with antidepressants: A survey of 424 outpatients in Japan. *Clin Neuropharmacol* 41: 1-5, 2018.
3. Tsuchimine S, Ochi S, Tajiri M, Suzuki Y, Sugawara N, Inoue Y, Yasui-Furukori N: Effects of cytochrome P450 (CYP) 2C19 genotypes on steady-state plasma concentrations of escitalopram and its desmethyl metabolite in Japanese patients with depression. *Ther Drug Monit* 40: 356-361, 2018.
4. Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Tsuchimine S, Ishioka M, Kaneda A, Nakamura K: Effects of personality on the association between paroxetine plasma concentration and response. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14: 3299-3306, 2018.
5. Sugawara N, Kaneda A, Takahashi I, Nakaji S, Yasui-Furukori N: Application of a stratum-specific likelihood ratio analysis in a screen for depression among a community-dwelling population in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13: 2369-2374, 2017.
6. Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kubo K, Ishioka M, Nakamura K, Inoue Y: The effects of fluvoxamine on the steady-state plasma concentrations of escitalopram and desmethyl-escitalopram in depressed Japanese patients. *Ther Drug Monit* 38: 483-486, 2016.
7. Tomita T, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Ishioka M, Sugawara N, Nakagami T, Nakamura K: An attempt to construct a 7-item short version of the temperament and character inventory to predict the treatment response of patients with depression; a validation study. *BMC Psychiatry* 16: 290, 2016.
8. Tomita T, Sato Y, Nakagami T, Tsuchimine S, Kaneda A, Kaneko S, Nakamura K, Yasui-Furukori N: Items of the Montgomery-Åsberg depression rating scale associated with response to paroxetine treatment in patients with major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol* 39: 135-139, 2016.
9. Nishimura M, Ueda M, Saruwatari J, Nakashima H, Ogusu N, Aoki A, Tsuchimine S, Matsuda K, Iwashita K, Ono T, Oniki K, Shimoda K, Yasui-Furukori N: Influence of the cytochrome P450 2D6 10/10 genotype on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenet Genomics* 26: 403-413, 2016.
10. Tomita T, Yasui-Furukori N, Oka M, Shimizu T, Nagashima A, Mitsuhashi K, Saito H, Nakamura K: Insomnia in patients on hemodialysis for a short versus long duration. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12: 2293-2298, 2016.
11. Tomita T, Yasui-Furukori N, Oka M, Shimizu T, Nagashima A, Mitsuhashi K, Saito H, Nakamura K: The prevalence of major depressive disorder among hemodialysis patients compared with healthy people in Japan using the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12: 2503-2508, 2016.

〔学会発表〕(計7件)

1. 古郡規雄: 統合失調症薬物治療における治療者と当事者の認識の違い. 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会合同学会. 東京, 2018, 11.
2. 古郡規雄: 精神科における個別化医療を目指して: 臨床家からの視点. 第28回日本医療薬学会. 神戸, 2018, 11.
3. 古郡規雄: 双極性障害における身体合併症. 第114回日本精神神経学会総会. 神戸, 2018, 6.
4. 古郡規雄: 双極性障害診療と身体合併症. 第28回日本精神神経科診療所協会学術総会. 淡路, 2018, 6.
5. 古郡規雄: 統合失調症のモニタリングについて. 第13回統合失調症学会. 徳島, 2018, 3.
6. 古郡規雄: 向精神薬の依存性: SSRIs. 第38回日本臨床薬理学会. 横浜, 2017, 12.
7. 古郡規雄: 外来診療における気分障害の薬物療法のあるべき姿. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江, 2017, 11.

〔図書〕(計3件)

1. 古郡規雄：精神科身体合併症モニタリング塾 新興医学出版社，1-168，2018.
2. 古郡規雄：抗うつ薬．渡邊裕司編，治療薬の臨床薬理データブック 医事新報，495-516，2018.
3. 古郡規雄：抗うつ薬．日本臨床薬理学会編，臨床薬理学第4版医学書院，318-320，2017.

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

なし：

取得状況（計0件）

なし

〔その他〕

なし

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：猿渡 淳二

ローマ字氏名：Saruwatari Junji

所属研究機関名：熊本大学

部局名：大学院生命科学研究部(薬)

職名：准教授

研究者番号（8桁）：30543409

研究分担者氏名：土嶺 章子

ローマ字氏名：Tsuchimine Shoko

所属研究機関名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

部局名：神経研究所 疾病研究第三部

職名：科研費研究員

研究者番号（8桁）：60649044

研究分担者氏名：菅原 典夫

ローマ字氏名：Sugawara Norio

所属研究機関名：弘前大学

部局名：医学研究科

職名：研究員

研究者番号（8桁）：80431435

研究分担者氏名：大里 絢子

ローマ字氏名：Osato Ayako

所属研究機関名：弘前大学

部局名：医学研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：80597162

(2)研究協力者

なし