

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10280

研究課題名(和文)母集団薬物動態解析によるうつ病治療に臨床応用可能な抗うつ薬エナンチオマーの探索

研究課題名(英文) Exploration of enantiomers which is clinically applicable to the pharmacotherapy of depressive disorders by population pharmacokinetic analysis

研究代表者

下田 和孝 (SHIMODA, KAZUTAKA)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：30196555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Venlafaxine (VEN) と0-desmethylvenlafaxine (ODV) の薬物動態を検討した。投与量と血漿中濃度との相関係数は、VENとの間で0.57、ODVとの間で0.94であった。更にCYP2D6遺伝子多型が、VEN、ODVと各エナンチオマー(S-VEN、R-VEN、S-ODV、R-ODV)血漿中濃度にもたらす影響について評価した。各エナンチオマー血漿中濃度はVEN投与量と有意な相関を認めた。補正VEN、ODV、S-ODV、R-ODV各血漿中濃度は年齢と有意な相関を認めた。各エナンチオマー血漿中濃度のいずれも、CYP2D6*10のアリル数との間に有意な関連は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、モノアミン仮説を凌駕するような革新的な抗うつ薬の開発は停滞しているといつて差し支えない。現在使用されているベンラファキシンやミルタザピンのエナンチオマーの薬物動態を解析することによって、新規抗うつ薬の有効性に寄与している物質の同定を行い副作用のリスクが少ない物質を抽出することが期待され、短期間で比較的安かつ効率的なプロセスで新しい抗うつ薬をうつ病患者に供給することができる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The pharmacokinetics of venlafaxine (VEN) and 0-desmethylvenlafaxine (ODV) were investigated. The correlation coefficients between dose of VEN and plasma concentration of VEN and ODV were 0.57 and 0.94, respectively. Additionally, the effect of CYP2D6 gene polymorphism on the plasma levels of VEN, ODV and each enantiomer (S-VEN, R-VEN, S-OD, R-ODV) was evaluated. The plasma concentration of each enantiomer was significantly correlated with the dose of VEN. Corrected VEN, ODV, S-ODV, and R-ODV plasma concentrations showed a significant correlation with age. Neither plasma concentration of each enantiomer was significantly associated with the number of CYP2D6*10 alleles.

研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：pharmacokinetics pharmacogenetics enantiomer venlafaxine mirtazapine

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大うつ病性障害の薬物治療において、第一選択薬として三環系抗うつ薬(TCA)以外のいわゆる新規抗うつ薬が投与されるのが一般的であるが、臨床効果には個体差が大きく、治療効果、副作用出現の予想は困難で、薬物治療計画の立案は「やま勘的」であり、その理論根拠は希薄である。新規抗うつ薬はTCAに比べ、安全域が広く、副作用も少ないとされ、新規抗うつ薬の血中濃度が重要視されることはなく、その薬物動態とその臨床効果および副作用との関連については十分なデータが得られているとは言い難い。

わが国でも選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のみならず、SSRIとは薬理プロファイルが全く異なるミルタザピンがSSRI無効例や重症のうつ病患者に臨床場面で用いられるようになってきている。ミルタザピンはS体、R体が1:1となっているラセミ体を製剤化したものが臨床現場で使用されているが、その薬物動態と臨床効果、副作用との関係については解明されていない。ミルタザピンの代謝には、代謝酵素のCYP2D6が関与しているが、CYP2D6は極めて多型性に富み、80種類以上の変異遺伝子が知られている。CYP2D6変異遺伝子の出現頻度には人種差が著しく、日本人ではCYP2D6活性を低下させる変異遺伝子の頻度が40~50%と高い。これらのことより、日本人のミルタザピン血中濃度はCYP2D6遺伝子型により影響を受け、欧米人と比較してミルタザピン血中濃度は上昇しやすいと予測される。

Figure 1

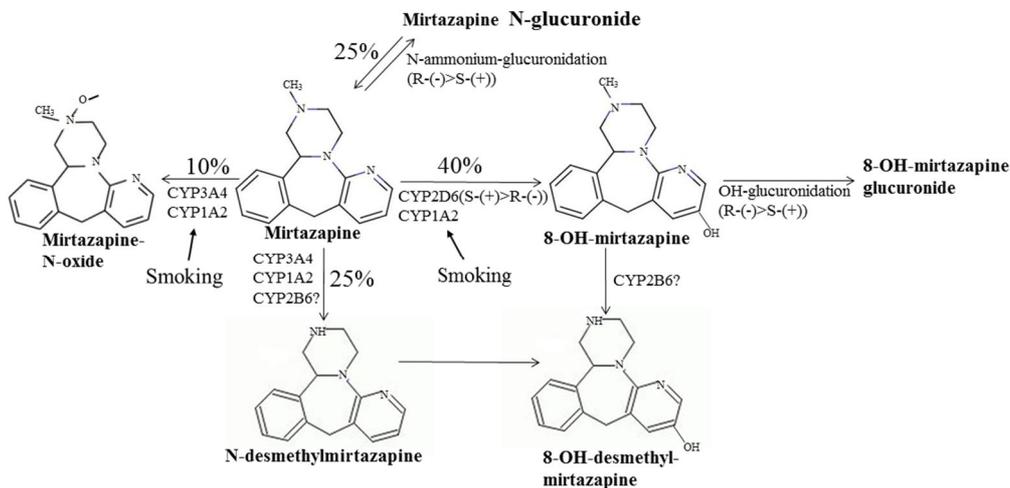


図 1

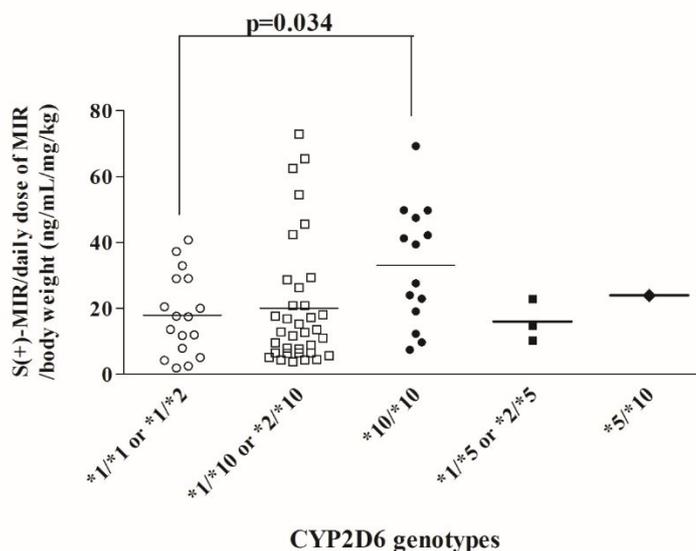


図 2

既に CYP2D6 遺伝子型とミルタザピン薬物動態との関係について解析しており、ミルタザピンのラセミ体血中濃度は CYP2D6 遺伝子型の影響を受けない(Watanabe et al, Clinical

Neuropsychopharmacology and Therapeutics, 2015) のに対して、S-(+)ミルタザピンは影響を受けることを見出している (Hayashi et al, Pharmacopsychiatry, 2015, 図 2 参照)。また、主要代謝産物であるとされる 8-OH-ミルタザピンの血中濃度は極めて低く (第 25 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告)、その理由として、水酸化代謝物の殆どがグルクロン酸抱合体として血中に存在することを予備的データとして得ていた。従って、その動態の予測にはグルクロン酸抱合経路 (図 1) を含めた包括的解析が必須である。

2. 研究の目的

本研究では、ミルタザピン血中濃度の投与前予測をめざして、ミルタザピンおよびその代謝物、グルクロン酸抱合体の血中濃度の測定とその代謝に影響をおよぼす因子として CYP2D6 遺伝子型の同定を行い、臨床効果・副作用の観点から最適な薬物治療の立案の方策の確立を目的とする。

- (1)既に我々は大学病院患者において、CYP2D6 遺伝子多型、ミルタザピンおよびその代謝物光学異性体血中濃度の関係に関する薬物動態学的研究を開始しており、既に 80 名のデータを蓄積しており、その一部は論文化されている (Watanabe et al, Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics, 2015; Hayashi et al, Pharmacopsychiatry, 2015)
- (2)平成 28、29 年度内の対象収集目標人数は 60 名とし、総計 140 名のデータとすることを目標とする。これらの 140 名からのサンプルについて、グルクロン酸抱合経路を含めたミルタザピンおよびその代謝物の血中濃度解析を行う。また、各個体の CYP2D6 遺伝子型、ミルタザピンおよびその代謝物の光学異性体血中濃度と臨床効果・副作用との関連について解析することで臨床効果・副作用予測法を確立する。
- (3)平成 30 年度にさらに 30 名のサンプルを集め、平成 28、29 年度で導出したミルタザピン血中濃度投与前予測式、臨床効果・副作用予測式の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

獨協医科大学精神科および研究協力施設に入院中もしくは外来通院中でミルタザピンを内服している大うつ病性障害 (診断は DSM-5 診断基準に準拠) のうち、本研究の趣旨、内容について説明の上、書面にて同意が得られた者の中から、ミルタザピン定常状態血中濃度を得るために、投与量が固定され 2 週間以上経過している患者を対象とし、末梢血を採取する。高速液体クロマトグラフィーにてミルタザピンおよびその代謝物の光学異性体別に測定、ならびグルクロン酸抱合体血中濃度を測定する。末梢血から DNA を抽出後、PCR 法にてミルタザピン代謝に関連する酵素である CYP2D6 遺伝子型 (CYP2D6*1、CYP2D6*10、CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5) を同定し、母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetics) により包括的に解析し、その臨床効果、副作用の投与前予測をめざし、最適な薬物治療計画立案の方策の確立をめざす。

4. 研究成果

Venlafaxine (VEN) は、主に CYP2D6 によって、活性代謝産物である O-desmethylvenlafaxine (ODV) に代謝される。本研究では、日本人を対象として VEN と ODV の血漿中濃度を測定した。対象は VEN の投与を 1 週間以上受けた 13 例で VEN、ODV 血漿中濃度を測定した。平均血漿中濃度が VEN=55.4±60.4ng/ml、ODV=140.0±118.9ng/ml、補正投与量で補正した平均血漿中濃度は VEN=47.1±40.8ng/ml/kg/m、ODV=121.4±35.4ng/ml/kg/mg、ODV/VEN 比は 5.3±5.2 であった。補正投与量と補正血漿中濃度との相関係数は、VEN との間で 0.57 (p=0.043)、ODV との間で 0.94 (P<0.001) であった。更に CYP2D6 遺伝子多型が、VEN、ODV ラセミ体と各エナンチオマー (S-VEN、R-VEN、S-ODV、R-ODV) の血漿中濃度にもたらす影響について評価した。対象は VEN を 1 週間以上投与された日本人患者 48 例で解析した。VEN 補正投与量 (1 日投与量を体重当たりで補正した値) と性別、年齢、体重、VEN、ODV ラセミ体およびエナンチオマーの補正血漿中濃度 (血漿中濃度を体重当たりの 1 日投与量で補正した値)、ODV/VEN 比、S-VEN/R-VEN 比、S-ODV/R-ODV 比との間における相関関係を検討した。VEN、ODV、S-VEN、R-VEN、S-ODV、R-ODV 各血漿中濃度は VEN 補正投与量と有意な相関を認めた。補正 VEN、ODV、S-ODV、R-ODV 各血漿中濃度 (体重当たり投与量で補正した値) は年齢と有意な相関を認めた。補正 VEN、ODV、S-VEN、R-VEN、S-ODV、R-ODV 各血漿中濃度のいずれも、CYP2D6*10 のアリル数との間に有意な関連は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroaki Okayasu, Yuji Ozeki, Kumiko Fujii, Yumiko Takano, Takahiro Shinozaki, Masami Ohruai, and Kazutaka Shimoda	4. 巻 16(2):
2. 論文標題 Investigation of the Proarrhythmic Effects of Antidepressants according to QT Interval, QT Dispersion and T Wave Peak-to-End Interval in the Clinical Setting	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Investigation	6. 最初と最後の頁 159-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.30773/pi.2018.12.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Watanabe, Shin Ishiguro, Akiko Aoki, Mikito Ueda, Yuki Hayashi, Kazufumi Akiyama, Kazutaka Shimoda	4. 巻 15
2. 論文標題 Early improvement and marriage are determinants of the 12-month treatment outcome of paroxetine in outpatients with panic disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Psychopharmacology and Neuroscience	6. 最初と最後の頁 382-390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9758/cpn.2017.15.4.382.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinozaki M, Pierce J, Hayashi Y, Watanabe T, Sasaki T, Komahashi-Sasaki H, Akiyama K, Kato K, Inoue Y, Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Ozeki Y, Shimoda K.	4. 巻 52
2. 論文標題 8-Hydroxylation and Glucuronidation of Mirtazapine in Japanese Psychiatric Patients: Significance of the Glucuronidation Pathway of 8-Hydroxy-Mirtazapine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacopsychiatry	6. 最初と最後の頁 237-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0918-6408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Watanabe, Shin Ishiguro, Akiko Aoki, Mikito Ueda, Yuki Hayashi, Kazufumi Akiyama, Kazutaka Shimoda	4. 巻 14
2. 論文標題 1019C/G (rs6295) promoter polymorphism of the 5-HT1A receptor G/G genotype is associated with panic disorder: an association study in a Japanese population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Investigation	6. 最初と最後の頁 56-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4306/pi.2017.14.1.86	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Takashi Watanabe, Mikito Ueda, Shin Ishiguro, Yuki hayashi, Akiko Ariyoshi, Masataka Shinozaki, Kazuko Kato, Kazufumi Akiyama, Kazutaka Shimoda
2. 発表標題 Early improvement and marriage are determinants of 1-year treatment outcome of paroxetine in outpatients with panic disorder
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. July 1-6, 2018, Kyoto. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 駒橋はづき、渡邊、崇、井上義政、佐々木太郎、篠崎將貴、有吉顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、古郡規雄、下田和孝
2. 発表標題 日本人におけるvenlafaxine と活性代謝産物の血中濃度に基づいた薬物動態学的解析
3. 学会等名 第35回日本TDM 学会学術大会、福岡、2018年5月26日、27日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木太郎、渡邊 崇、井上義政、駒橋はづき、篠崎將貴、青木顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、古郡規雄、下田和孝
2. 発表標題 Venlafaxineおよび0-desmethylvenlafaxineの鏡像異性体の薬物動態学的解析
3. 学会等名 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年会、2018年11月14日 16日、東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井沙安也、岡安寛明、藤井久彌子、尾関祐二、加瀬正人、麻生好正、下田和孝
2. 発表標題 ノルトリプチリン・パロキセチンによって薬剤性抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が惹起されたうつ病患者に対するミアンセリンの有効性
3. 学会等名 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年会、2018年11月14日 16日、東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 駒橋はづき、渡邊 崇、井上義政、佐々木太郎、篠崎將貴、青木顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、下田和孝
2. 発表標題 VenlafaxineおよびO-desmethylvenlafaxineの鏡像異性体の薬物動態学的解析
3. 学会等名 第3回日本臨床薬理学会関東甲信越地方会、2018年11月24 - 24日、横浜
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Watanabe, Yoshimasa Inoue, Yuki Hayashi, Jason Pierce, Akiko Aoki, Shin Ishiguro, Mikito Ueda, Kazufumi Akiyama, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda
2. 発表標題 Pharmacokinetics of mirtazapine included glucuronidated metabolites in Japanese psychiatric patients
3. 学会等名 5th Asian College of Neuropsychopharmacology, (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠崎將貴、渡邊 崇、井上義政、有吉顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、下田和孝
2. 発表標題 日本人におけるvenlafaxineの薬物動態学的解析
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩下知磨、宮田 哲、上田幹人、猿渡淳二、青木顕子、西村美紀、土嶺章子、鬼木健太郎、下田和孝、古群規雄
2. 発表標題 抗うつ薬パロキセチンの血中濃度と治療効果に関する母集団薬物動態 薬力学解析
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 崇、井上義政、篠崎將貴、林 有希、有吉顕子、加藤和子、黒田仁一、秋山一文、下田和孝
2. 発表標題 日本人患者を対象としたvenlafaxineとその活性代謝産物の薬動態学的解析
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 駒橋はづき、渡邊、崇、井上義政、佐々木太郎、篠崎將貴、有吉顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、古郡規雄、下田和孝
2. 発表標題 日本人におけるvenlafaxine と活性代謝産物の血中濃度に基づいた薬物動態学的解析
3. 学会等名 第35回日本TDM 学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木太郎、渡邊 崇、井上義政、駒橋はづき、篠崎將貴、青木顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、古郡規雄、下田和孝
2. 発表標題 Venlafaxineおよび0-desmethylvenlafaxineの鏡像異性体の薬物動態学的解析
3. 学会等名 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年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井沙安也、岡安寛明、藤井久彌子、尾関祐二、加瀬正人、麻生好正、下田和孝
2. 発表標題 ノルトリプチリン・パロキセチンによって薬剤性抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が惹起されたうつ病患者に対するミアンセリンの有用性
3. 学会等名 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年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 駒橋はづき、渡邊 崇、井上義政、佐々木太郎、篠崎将貴、青木顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、下田和孝
2. 発表標題 VenlafaxineおよびO-desmethylvenlafaxineの鏡像異性体の薬物動態学的解析
3. 学会等名 第3回日本臨床薬理学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木太郎、渡邊 崇、井上義政、佐々木はづき、篠崎将貴、青木顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、古郡規雄、下田和孝
2. 発表標題 VenlafaxineおよびO-desmethylvenlafaxineの鏡像異性体の薬物動態学的解析
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木はづき、渡邊 崇、井上義政、佐々木太郎、篠崎将貴、青木顕子、林 有希、加藤和子、黒田仁一、古郡規雄、下田和孝
2. 発表標題 日本人におけるvenlafaxineと活性代謝産物の薬物動態学的解析
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠崎 将貴、ピアス ジェイソン、林 有希、渡邊 崇、佐々木 太郎、佐々木 はづき、秋山 一文、加藤 和子、井上 義政、土嶺 章子、古郡 規雄、尾関 祐二、下田 和孝
2. 発表標題 日本人精神疾患患者におけるmirtazapineの水酸化とグルクロン酸抱合：8-OH-mirtazapineのグルクロン酸抱合経路の意義
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木 はづき、渡邊 崇、井上 義政、佐々木 太郎、篠崎 將貴、林 有希、加藤 和子、黒田 仁一、古郡 規雄、下田 和孝
2. 発表標題 日本人患者におけるCYP2D6遺伝子多型がVenlafaxineおよびその代謝物の薬物動態に及ぼす影響について
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masataka Shinozaki, Jason Pierce, Yuki Hayashi, Takashi Watanabe, Taro Sasaki, Hazuki Komahashi-Sasaki, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Yuji Ozeki, Kazutaka Shimoda
2. 発表標題 8-Hydroxylation and glucuronidation of mirtazapine in Japanese psychiatric patients: Significance of the glucuronidation pathway of 8-hydroxy-mirtazapine
3. 学会等名 The 7th China-Japan joint meeting of basic and clinical pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hazuki Komahashi-Sasaki, Takashi Watanabe, Yoshimasa Inoue, Taro Sasaki, Masataka Shinozaki, Yuki Hayashi, Kazuko Kato, Jinichi Kuroda, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda
2. 発表標題 Impact of CYP2D6*10 on venlafaxine and its desmethylated metabolite pharmacokinetics in Japanese psychiatric patients
3. 学会等名 32nd Annual meeting of European College of Neuropsychopharmacology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masataka Shinozaki, Jason Pierce, Yuki Hayashi, Takashi Watanabe, Taro Sasaki, Hazuki Komahashi-Sasaki, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Yuji Ozeki, Kazutaka Shimoda
2. 発表標題 8-Hydroxylation and glucuronidation of mirtazapine in Japanese psychiatric patients: Significance of the glucuronidation pathway of 8-hydroxy-mirtazapine
3. 学会等名 32nd Annual meeting of European College of Neuropsychopharmacology, (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taro SASAKI, Takashi WATANABE, Yoshimasa INOUE, Hazuki SASAKI, Masataka SHINOZAKI, Akiko AOKI, Yuki HAYASHI, Kazuko KATO, Zinichi KURODA, Norio FURUKORI, Kazutaka SHIMODA
2. 発表標題 Effects of CYP2D6 polymorphism on enantiomeric metabolism of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in Japanese patients
3. 学会等名 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木太郎、渡邊 崇、井上 義政、佐々木はづき、篠崎將貴、青木顕子、林 有希、加藤和子、黒田 仁一、古郡規雄、下田和孝
2. 発表標題 日本人患者に対する CYP2D6遺伝子多型が venlafaxineおよび Odesmethylvenlafaxine
3. 学会等名 第6回アジア神経精神薬理学会 第49回日本神経精神薬理学会 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田和弥、富田 哲、猿渡 淳二、上田幹人、青木顕子、土嶺章子、岩下知磨、西村美紀、鬼木健太郎、下田和孝、古郡規雄
2. 発表標題 母集団薬物動態 薬力学解析によるパロキセチンの個別化投与設計への試み
3. 学会等名 第6回アジア神経精神薬理学会 第49回日本神経精神薬理学会 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡邊 崇 (Watanabe Takashi) (10621451)	獨協医科大学・医学部・講師 (32203)	