

## 自己評価報告書

平成23年 4月11日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390045

研究課題名 (和文) 重篤かつ予測困難な抗血小板薬誘発肝障害を事前回避するシステムの基盤構築と運用

研究課題名 (英文) Establishment of a system to predict severe and unpredictable idiosyncratic liver malfunction induced by thienopyridine class anti-platelets

研究代表者

有吉 範高 (ARIYOSHI NORITAKA)

千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00243957

研究分野：分子薬理遺伝学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：オーダーメイド医療、薬物誘発性肝障害

## 1. 研究計画の概要

本研究は、申請時期において、医療現場で多用され、死亡例を含む重篤な肝障害を度々起こすことで問題となっていたチクロピジン塩酸塩(TP)を標的薬物とし、研究代表者らが多施設共同研究で TP 誘発肝障害と関連性があるとした遺伝子多型との関連性を、別集団で、患者背景が把握できる千葉大学医学部附属病院(以下、当院)循環器内科の患者、約 1,000 例を対象に検証する検証的臨床試験を第一目的とした。

第二目的は、TP の後継薬で、申請当時、本邦で使用が開始されはじめたクロピドグレル硫酸塩(CP)において、肝障害と関連する遺伝的因子を探索する臨床試験である。

第三目的は、TP または CP によって肝障害を発現した患者の代替薬として適切な薬の選択肢を明らかにすることである。

第四目的は、TP および CP 誘発肝障害と関連する因子として見出した遺伝的因子ならびに非遺伝的因子を事前に診断することで、これらチエノピリジン系抗血小板薬誘発肝障害を予測できるか否かの前向き臨床試験を実施することである。

第五目的は、第一～四の目的が計画どおりに進行し、仮説が実証された場合、これら遺伝子多型診断を診療業務に組み込む体制を整備することをである。

## 2. 研究の進捗状況

第一目的を実施するため、生命倫理審査委員会から承認を受けた「チエノピリジン系抗血小板薬誘発肝障害の予測における遺伝子診断の有用性に関する検証的研究」の内容を、第二目的の探索的臨床試験を拡大

して実施できるよう修正した。TP については、過去、当院で経皮的冠動脈インターベンション(PCI)でステントを留置した患者で、TP を服用した患者および新規で服用する患者を対象としたが、本研究開始時点で、CP が適応拡大となり、TP を新規で服用する患者数は皆無となったため TP 処方例は、半年以上前にステント留置を行った際、TP を服用した患者の追跡のみとなった。

第二目的に対しては、診療科医師との協議により、PCI 前日に入院した患者に病室でインフォームドコンセント(IC)を実施する体制を整備した。検体の取扱いについては検査部と協議した結果、収集は順調に進んでいる。

第三目的に対しては、CP 承認後、CP 誘発肝障害が発現した際に、シロスタゾールと TP を選択・検討できるようになった。

第四目的に対しては、CP 適応拡大によって、第一目的の計画が大幅に狂い、助成期間内に TP 服用例 1,000 例の収集は不可能となった。そこで後述するように、計画を見直した。第二目的については、検体数は伸びているものの、当院での CP 誘発肝障害発現例が想定外に低く、現在 2%未満に留まっている。そのため、統計学的検出力が不足し、CP 誘発肝障害と関連する遺伝的因子の候補を絞りきれない現状にある。以上より、第四目的は、実施できていない。

第五目的は、第一～第四目的の達成が前提であるため、本来は推進できないが、実施できる部分について行っており、以下の達成度で評価する。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

進捗状況に記載したように、本研究の進捗ならびに達成度は、新薬承認・適応拡大による処方の変化、実際の副作用発現率等、計画段階では予測不能な事情により大きく左右される。したがって本研究では、当初目的から大きく逸脱しない範囲で、細かに計画修正や、研究への新規拡大等を行っており、そうした観点から概ね順調と自己評価する。

各論では、第一目的は CP 適応拡大後、TP が処方されなくなり、当初目的を達成できなくなったため、推進方策に記載する計画の早期見直しを行った。第二目的については、検体数は伸びているが、CP の審査資料等に比べ、当院の肝障害発生頻度は明らかに低く疫学解析を実施できていない。しかし収集できた肝障害発現例が共通の HLA ハプロタイプを有していたため、これら 2 種類の HLA ハプロタイプに対して、簡便かつ特異的に検出できる遺伝子診断法の開発に着手し完成することができた。第三目的に対しては、当初、チクロピジンとクロピドグレル誘発肝障害の発現メカニズムは共通で、同じ遺伝的因子が関わると考えていた。しかし CP 誘発肝障害患者に注意しながら TP を処方したところ肝障害は起きなかった。症例が少ないため、現時点で結論できないが、TP と CP 誘発肝障害発現メカニズムは異なると推測している。実際、当院で CP 誘発肝障害患者の HLA を解析したところ、TP 誘発肝障害と関連する *HLA-A\*3303* とは異なっていた。このことは、CP 誘発肝障害が発現した患者に対し、代替薬として TP 処方が安全である科学的根拠になり得る可能性がある。第四目的に対しては達成されていない。第五目的に対しては、現在までに、ルーチン業務として遺伝子診断を行える薬剤師 1 名を育成した。また、循環器内科では、病棟看護師の理解と病棟担当薬剤師の協力を得て、病室で IC を実施する体制を整備できた。また、検査部の協力を得て、検体の確保と一次保管の体制を整備することができた。また、遺伝子多型の診断結果を電子カルテにアップロードする方法を研究協力医師と模索中であり、現在、試験的運用を開始している。

#### 4. 今後の研究の推進方策

第一目的に対しては、研究代表者らが欧文雑誌に報告した論文をみた理化学研究所の研究者から共同研究の申し入れがあり、現在、TP 誘発肝障害に関連する遺伝子多型として、新たな SNP を標的とし、遺伝子診断法を開発中である。開発後に、当院の肝障害症例と、非肝障害症例に対し遺伝子診断を実施し、関連性を探る予定である。また、理化学研究所の側では、新たな標的分子が薬物代謝酵素を

コードしていると考えられることから、現在、発現系を構築し、チクロピジン代謝活性化反応を触媒するか否かについての検討を開始している。この際、彼らが使用する TP 活性代謝物の assay 系は、研究代表者が本研究で開発を行ったものであり、すでに理化学研究所に情報提供した。

第二目的については、CP による肝障害発現例が、予想をはるかに超えて少ないため、助成期間終了後も継続して検体収集を行い、解析を実施する予定である。しかし今後、第三のチエノピリジン系抗血小板薬であるプラスグレールが承認された場合、CP の処方頻度がどの程度影響を受けるか、現時点では不明確であり、CP 適応拡大時の TP のように、全く処方されなくなった場合は、それまでに収集された検体のみで解析する必要もあると予想される。

第三目的については、今後当院で CP 肝障害例が出た場合は、TP の代替処方でも問題ないか、引き続き検討すると共に、CP 承認後、TP から CP に変更した症例がないか、遡及的調査を行う。

第五目的については、次期病院情報システムの仕様書に、効率的な運用方法を入れ、具現化する予定である。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Ariyoshi N, Iga Y, Hirata K, Sato Y, Miura G, Ishii I, Nagamori S, Kitada M. Enhanced susceptibility of HLA-mediated ticlopidine-induced idiosyncratic hepatotoxicity by CYP2B6 polymorphism in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet.* 25:298-306 (2010). 査読有

[学会発表] (計 3 件)

- ①□内山数貴、有吉範高ほか、抗血小板薬誘発肝障害との関連性が疑われる HLA 型遺伝子診断法の開発、第 131 回日本薬学会年会、2011 年 3 月 30 日、静岡(震災中止なるも発表成立)
- ②□有吉範高、久保田史佳ほか、医療機関向けに開発した *HLA-A\*3303* 簡便・迅速遺伝子診断法の改良、第 19 回日本医療薬学会年会、2009 年 10 月 24 日、長崎
- ③□久保田史佳、有吉範高ほか、特定 HLA-A ハプロタイプピニングの簡易診断法の開発と評価、第 129 回日本薬学会年会、2009 年 3 月 26 日、京都

[その他]

学会発表③は、全演題の 5%にあたるハイライト演題に選出された。