

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14945

研究課題名（和文）PK-PD-PGxに基づいた新規抗てんかん薬の個別化療法の確立

研究課題名（英文）Development of novel personalized antiepileptic drug therapy based on pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics

研究代表者

赤嶺 由美子 (Akamine, Yumiko)

秋田大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10814387

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究により新規抗てんかん薬である、ペランパネルならびにラコサミドの血中濃度は個体間変動が大きく、同一投与量においても血中濃度は大きくばらつくことが示された。

また、投与前の遺伝子多型解析からは個体間差を予測することはできないことから、ペランパネル・ラコサミドによる治療開始後は定期的に血中濃度を測定し、結果に基づいた投与量設計が重要となることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかん患者さんにとって薬物療法は最も重要な治療法であり、適切な薬物を適切な投与量で治療を継続することが、生活の質・再発予防の観点からも強く求められる。一方、日本では新規抗てんかん薬の血中濃度に関する報告は少なく、日本人における血中濃度測定意義は不明確であった。

本研究結果は、日本人において血中濃度の個人差が大きく、投与量から血中濃度ならびに治療効果を予測できないことから、薬物血中濃度モニタリングが重要であることを示している。血中濃度モニタリングを積極的に実施することで、効果的な治療ならびに投与量不足（または過多）による治療期間の延長や副作用が回避され、費用対効果の改善が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study showed that plasma concentrations of the novel antiepileptic drugs perampanel and lacosamide varied greatly individual differences in Japanese patients with epilepsy. Because individual differences could not be predicted by genetic polymorphism analysis before treatment, it is important to measure plasma concentrations regularly after the start of treatment with perampanel and lacosamide and to select appropriate dosages based on the results.

研究分野：医療薬学

キーワード：新規抗てんかん薬 ペランパネル ラコサミド 血中濃度 遺伝子多型

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2016 年に入り、ラコサミド・ペランパネルの新規抗てんかん薬が発売され、難治性てんかん患者に対する薬物治療の選択肢が広がった。海外においては新規抗てんかん薬血中濃度と薬効ならびに副作用との関係が明らかとなり、ガイドラインにおいて血中薬物濃度モニタリング (TDM) が推奨されている。しかし、日本においては血中濃度と有効性または副作用に関する情報が不足しており、薬物動態学-薬力学 (PK-PD) 理論に基づく投与設計が、臨床において十分に展開されていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

本研究は、日本人における新規抗てんかん薬 (ラコサミド・ペランパネル) の血中濃度と臨床効果ならびに副作用との関係、さらに遺伝子多型の及ぼす影響を明らかにし、個々の患者に応じたより安全で有益な抗てんかん薬治療を確立することを目的とする。

### 3. 研究の方法

- 1) ラコサミド・ペランパネル服用患者の採血を行い、血液サンプルを収集する。
- 2) 高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いて、ラコサミド・ペランパネルの血中濃度を測定する。
- 3) 被験者の全血から、DNA を抽出し、PCR-RFLP 法を用いて、遺伝子多型を決定する。
- 4) 得られたデータは単変量解析・多変量解析を用い、臨床効果や副作用発現との関連について検討を行う。ROC 曲線を用いて MEC, MTC を統計学的に解明する。ログランク検定・Cox 比例ハザードモデルを用い、遺伝子多型や血中濃度カットオフ値などの因子に基づき、経時的な効果や副作用発現の違いを検討する。

遺伝子多型は薬物動態関連遺伝子として影響を及ぼす可能性が考えられる以下の多型を解析の対象とする。

- 1) 薬物代謝酵素遺伝子多型 (*CYP2C9*\*3, *CYP2C19*\*2, \*3, *CYP3A4*\*1G, *CYP3A5*\*3 など)
  - 2) 薬物輸送トランスポーター遺伝子多型 (*ABCB1* 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T など)
- なお本研究は、秋田大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 1963)。

### 4. 研究成果

#### 1) ペランパネル投与量と血中濃度との関係

文面による同意が得られたペランパネル服用患者 17 名 (男性 5 名、女性 12 名) のペランパネル投与量と血中濃度との関係を Figure 1 に示した。ペランパネルの薬物動態に影響を与える薬物を服用していた患者は解析から除外した。ペランパネル血中濃度は HPLC 法にて測定した。HPLC 装置は Shimadzu 社の Nexera® を使用し、検出には UV 検出、さらに血漿からの抽出方法は固相抽出法とした。

血中濃度モニタリングはペランパネル服薬前の血中トラフ濃度 ( $C_0$ ) にて実施し、服用開始から定常状態に達していると考えられる 4 週間以上が経過し、かつ 1 週間以上同一の用量服用後に採血を実施した。

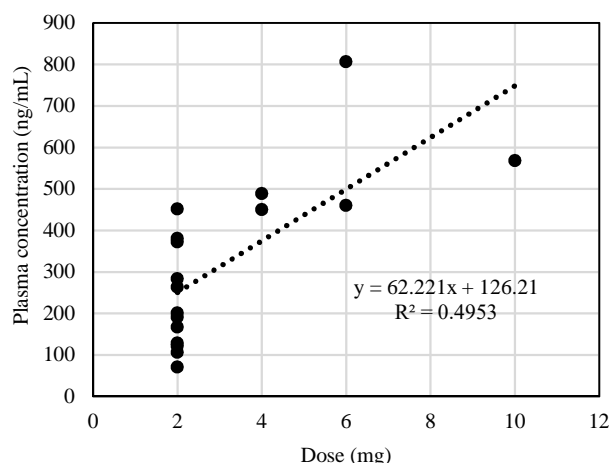


Figure 1.  
Correlation between plasma concentrations and dose of perampamil.

その結果、2 mg から 10 mg の範囲内で、ペランパネル投与量とペランパネル血中濃度には相関が認められた ( $y = 62.221x + 126.21$ ,  $R^2 = 0.4953$ ; Figure 1)。

しかしながら、2 mg/日を服用していた 12 名において、 $C_0$  値の範囲は 70.5 ~ 451 ng/mL であり、同一投与量間おける変動係数は 51.4 %であった。本結果より、ペランパネルの血中濃度はばらつきが大きいことが明らかとなった (Figure 1)。すなわち、同じ投与量を用いた場合であっても、ペランパネルは個体間変動が大きく、投与量から血中濃度ならびに治療効果を予測できないものと考えられ、TDM の必要性が示された (*J Chromatogr Sci.* 2020;58:915-921)。

## 2) ペランパネル血中濃度に影響を与える因子の探索

血中濃度のばらつきの要因を明らかにすべく、ペランパネル血中濃度に影響を与える因子の探索を行った。ペランパネル服用患者 17 名を対象とし、ペランパネル血中濃度を投与量で補正した血中濃度( $C_0$ )/投与量(D) ( $C_0/D$ ) 比と、個体間変動に影響を与える可能性のある年齢、体重、臨床検査値、各種遺伝子多型について単変量解析を実施した。

ペランパネル  $C_0/D$  比と年齢、体重、性別、肝機能検査値をはじめとした臨床検査値との間に有意差は認められなかった (Table 1, Table 2)。

遺伝子多型については、ペランパネルの体内動態に係る薬物代謝酵素であるチトクロム P450(CYP)3A4 ならびに CYP3A5 について解析を実施した。その結果、各遺伝子多型においてペランパネル  $C_0/D$  比とそれぞれのグループ間に有意差は認められなかった (Table 2) (*J Chromatogr Sci.* 2020;58:915-921)。薬物代謝酵素と同様に、薬物輸送トランスポーターについても、各遺伝子多型において対立遺伝子と多型頻度の組み合わせに従ってグループ分けを行い、ペランパネルの血中濃度へ与える影響について検討を実施したが、各遺伝子多型においてペランパネル  $C_0/D$  比に差は認められなかった。

Table 1. Correlations between clinical characteristics and dose-adjusted concentrations of perampanel.

Clinical characteristics	Perampanel concentration/dose		
	Median (quartile 1,3)	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	<i>P</i> value
Age (years)	32.0 (27.0, 39.5)	-0.464	0.061
Body weight (kg)	54.0 (48.9, 70.7)	-0.081	0.758
Daily dose (mg/day)	2 (2, 4)		
Laboratory test			
Neutrophils (%)	68.0 (56.4, 79.1)	0.292	0.256
Aspartate transaminase (U/L)	17 (13, 24)	-0.158	0.545
Alanine transaminase (U/L)	15 (11, 36)	-0.033	0.899
$\gamma$ -Glutamyltransferase (U/L)	19.5 (15.0, 31.3)	0.223	0.406
Blood urea nitrogen (mg/dL)	9.8 (6.7, 13.7)	0.056	0.830
Serum creatinine (mg/dL)	0.62 (0.50, 0.77)	0.067	0.797
Sodium (mmol/L)	142 (140, 142)	0.285	0.267
Potassium (mmol/L)	3.9 (3.8, 4.2)	0.094	0.720
Chlorine (mmol/L)	105 (103, 106)	0.116	0.657

Spearman's rank correlation coefficient.

$P < 0.05$  was considered significant.

Table 2. Comparison of dose-adjusted trough concentrations of perampanel according to gender and CYP3A4/5 genotype

Gender and genotype	n	Perampanel concentration/dose (ng/mL/mg)	
		Median (quartile 1,3)	P value
Gender			0.959
Female	12	112.5 (58.5, 178.5)	
Male	5	98.0 (64.5, 139.7)	
CYP3A4 genotype			0.301
*1/*1	11	112.5 (83.5, 141.5)	
*1/*1G	6	68.6 (51.4, 155.0)	
CYP3A5 genotype			0.743
*1/*3	9	100.5 (61, 131)	
*3/*3	8	108.7 (73, 137)	

Mann-Whitney *U* test.

$P < 0.05$  was considered significant.

### 3) ラコサミド投与量と血中濃度との関係ならびに影響を与える因子の探索

ラコサミドについても新規測定法にて得られた定常状態時のトラフ血中濃度とラコサミドの投与量との間に正の相関が認められたが、同一投与量での変動係数は大きく、個体間変動が大きい薬剤であることが確認された。

これらの血中濃度のばらつきを明らかにすべく、ラコサミド血中濃度に影響を与える因子について検討を実施した。投与量で補正したラコサミド  $C_0/D$  比と年齢、体重、臨床検査値などについて単変量解析を実施したが、個体間変動の要因となる因子は観察されなかった。ペランパネルと同様に薬物代謝酵素・薬物輸送タンパク質遺伝子多型の及ぼす影響についても解析を実施したが、有意差は認められなかった。早々にラコサミドについても論文として報告する予定である。

以上のことよりペランパネルならびにラコサミドの血中トラフ濃度は個体間変動が大きく、同一投与量においても血中濃度は大きくばらつくことが示された。

また、遺伝子多型については、さらなる大規模な研究が必要であるが、本研究においては、薬物代謝酵素である CYP3A4/5 をはじめとした薬物動態関連遺伝子多型とペランパネル・ラコサミド血中濃度に有意な関係は認められず、投与前の遺伝子多型解析からは個体間差を予測することはできないことから、ペランパネル・ラコサミドによる治療開始後は定期的に血中濃度を測定し、結果に基づいた投与量設計が必要であることが示された。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Ohkubo S, Akamine Y, Ohkubo T, Kikuchi Y, Miura M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Quantification of the Plasma Concentrations of Perampanel Using High-Performance Liquid Chromatography and Effects of the CYP3A4*1G Polymorphism in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Chromatogr Sci.	6. 最初と最後の頁 915-921
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/chromsci/bmaa060.	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6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 赤嶺由美子
2. 発表標題 精神科領域における個別化薬物療法の確立
3. 学会等名 第58回秋田県臨床薬学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤嶺由美子
2. 発表標題 疾患を超えて薬学的観点から多剤併用療法の理論を考える. 精神疾患における多剤併用療法の問題点
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大久保翔, 赤嶺由美子, 菊池結花, 三島和夫, 三浦昌朋
2. 発表標題 ペランパネルの血中濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤嶺由美子
2. 発表標題 TDMの可能性を上げよう! - 臨床業務と研究活動への展開 - . 実臨床におけるTDMの現状と展望
3. 学会等名 第35回日本TDM学会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤嶺由美子
2. 発表標題 エビデンスに基づいた精神科領域における個別化療法～薬剤師による臨床業務と研究活動のさらなる進化を求めて～ . 抗精神病薬における個別化療法
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤嶺由美子
2. 発表標題 抗てんかん薬 (気分安定薬) と妊婦・授乳婦
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会 (招待講演)
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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------