

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860117

研究課題名(和文)母集団薬物動態 薬力学解析を用いた精神神経疾患治療薬の個別化投与設計法の開発

研究課題名(英文)To develop the personalized dosing system of neuropsychotropic drugs using population pharmacokinetic-pharmacodynamic approach

研究代表者

猿渡 淳二(SARUWATARI, Junji)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：30543409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、精神神経疾患治療薬の個別化投与設計法の開発を目指して臨床研究を実施した。具体的には、抗てんかん薬クロバザム、気分安定薬バルプロ酸・カルバマゼピン、抗うつ薬パロキセチン、抗精神病薬オランザピン・クロザピン・リスペリドン等の薬物動態並びに薬力学(副作用としての体重増加を含む)を、薬物動態や作用標的部位に関係する遺伝情報や各種生活習慣により予測し、患者背景に基づく投与設計法を提案した。

研究成果の概要(英文)：The present study conducted the clinical research to develop the personalized dosing system of neuropsychotropic drugs. Briefly, we investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics (including weight gain as an adverse reactions) of antiepileptic drug: clobazam, mood stabilizers: valproic acid and carbamazepine, antidepressant: paroxetine, antipsychotics: olanzapine, clozapine and risperidone, and we proposed the dosing regimen for these drugs based on the patient information, including genetic polymorphisms and the patient lifestyle.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：個別医療 薬理ゲノム学 精神薬理学 神経薬理学 薬物動態 - 薬力学解析

1. 研究開始当初の背景

薬物代謝酵素等の遺伝子変異は、薬物の体内動態や治療効果及び副作用発現に影響する。近年、米国では100種以上の薬物の添付文書に遺伝子型判定の必要性が記載されている。しかし、その判定が必須のものはごく一部であり、ほとんどは情報提供にとどまっている。その主な理由は、遺伝子変異の無い者でも、他の個体要因や環境要因により薬物動態(PK)や薬力学(PD)に個人差を生じるためである。従って、PKやPDに単独で影響を及ぼす遺伝子変異は従来予想されていたよりも少なく、個別化投与設計の実現には、複数の遺伝的要因と他の患者要因の影響を総合的に考慮する必要がある。

以上の背景の下、申請者は、薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) の遺伝子型を考慮した母集団薬物動態 (PPK) 解析により、抗てんかん薬フェノバルビタール及びゾニサミドのクリアランスが、それぞれ CYP2C9 及び CYP2C19 の遺伝子型により大きく変化し、同時に、他の患者要因(体重、併用薬等)が影響することを定量的に示した。これらの知見を他の精神疾患治療薬にも拡大する目的で、平成 21 年度から弘前大学大学院神経精神医学講座との共同研究を開始した。

一方、精神神経疾患治療薬は、その長期服用により、肥満や糖尿病・脂肪肝等の生活習慣病を高頻度に発現することが臨床で問題となっている。申請者は、横断研究により、superoxide dismutase 2 (SOD2) の多型がバルプロ酸服用患者のトランスアミナーゼ値上昇に関係することを初めて見出し、当該患者の脂肪肝の危険因子となりうることを示唆した。また、抗精神病薬を服用する統合失調患者では glutathione S-transferase (GST) T1 の欠損がウエスト径の異常やメタボリック症候群に、SOD2 の多型が HDL や血圧の異常に関係したことから、これらが抗精神病薬服用患者の生活習慣病発症の危険因子となりうることを初めて示した。

2. 研究の目的

本研究では、上記の過去の我々の報告を進展させ、実用可能な精神神経疾患治療薬の個別化薬物療法を目指して、PD(副作用としての生活習慣病発症を含む)に関係する PK パラメータと、遺伝並びに他の患者要因の影響を、総合的に、かつ定量的に解明する“PPK-PD 解析”を行った。

3. 研究の方法

【抗てんかん薬に関する検討】(1) てんかん患者(合計 322 名)を対象に、抗てんかん薬クロバザム及びバルプロ酸の PPK を非線形混合効果モデル(NONMEM)により解析した。(2) てんかん患者 246 名を対象に、バルプロ酸服用後の発作抑制効果並びに肝機能検査指標: -glutamyltransferase (-GT)値の上昇リスクを表した PPK-PD 関係を NONMEM によ

り解析した。(3) てんかん患者 168 名を対象に、カルバマゼピンの血中薬物濃度/投与量(C/D)比及び治療効果、副作用発現、維持投与量に到達する時間を縦断的かつ後方視的に検討した。(4) てんかん患者 204 名を対象に、バルプロ酸服用後の BMI 変動を一般化推定方程式により検討した。

【抗精神病薬に関する検討】(1) 12 報の文献を抽出し、喫煙によりその代謝が誘導される抗精神病薬オランザピン及びクロナジンの C/D 比を喫煙の有無でメタ解析により検討した。(2) 抗精神病薬を服用する統合失調症患者 483 名を対象に、肥満やメタボリック症候群のリスクに関係する抗酸化酵素の遺伝子多型を縦断的かつ後方視的に検討した。

【抗うつ薬に関する検討】(1) うつ病患者 179 名を対象に、抗うつ薬パロキセチンの PPK パラメータと CYP2D6 遺伝子多型の影響を NONMEM により検討した。

4. 研究成果

【抗てんかん薬に関する検討】

(1) 抗てんかん薬の PPK パラメータを検討したところ、クロバザムの活性代謝物である N-CLB のクリアランスは CYP2C19 の欠損者では非欠損者に比べて 84.9%低かった。従って、同様の血中薬物濃度を維持するためには、CYP2C19 の非欠損者では欠損者に比べてクロバザムの投与量を約 8 倍にする必要があると示唆された。一方、バルプロ酸のクリアランスは、過去の報告と同様に性別やカルバマゼピン等の併用薬が影響し、CYP2C9 等の遺伝子型の影響はなかった。

(2) バルプロ酸の発作抑制効果は血中薬物濃度と sodium channel neuronal type I alpha subunit (SCN1A) 遺伝子型、カルバマゼピン等の併用薬によって予測できることが示された(図 1)。

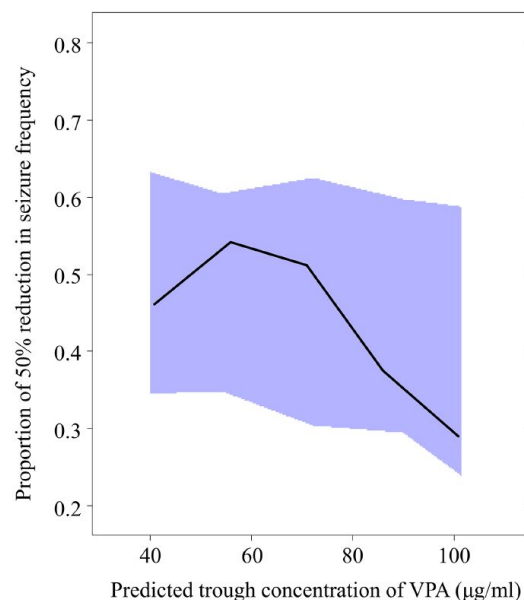


図 1. 血中バルプロ酸 (VPA) 濃度による発作抑制効果の予測 (visual predictive check)

加えて、ROC 曲線により、SCN1A 遺伝子型や併用薬の影響を加味したカットオフ値を算出し(図2) 発作抑制効果を目指した有効血中薬物濃度を患者背景毎に算出できることを示唆した。

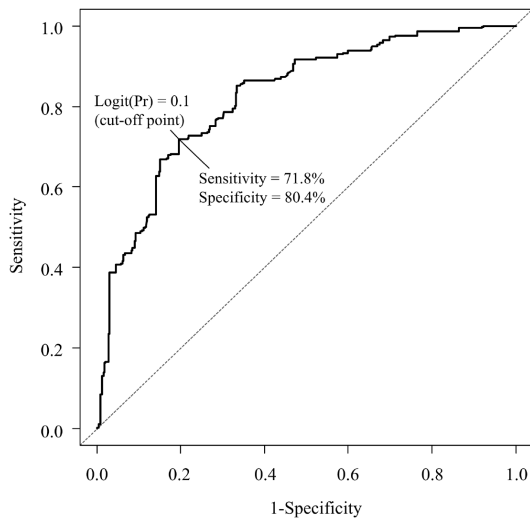


図2 . 血中バルプロ酸 (VPA) 濃度による発作抑制に関する確率関数 logit(Pr)の ROC 曲線

さらに、ミトコンドリアに局在する抗酸化酵素 SOD2 の遺伝子型と毎にバルプロ酸服用後の -GT 基準値外上昇リスクを予測できることを明らかにし、治療効果のみならず、副作用予測としてのバルプロ酸の PPK-PD 解析が可能であることを示した。

(3) CYP3A で主に代謝されるカルバマゼピンは核内受容体 pregnane X receptor (PXR) 及び hepatocyte nuclear factor 4 (HNF4) のリガンドなり、CYP3A 等の代謝酵素を誘導する。従って、その誘導の程度はカルバマゼピンの体内動態の規定要因となることから、PXR 及び HNF4 の遺伝子型がカルバマゼピン治療に及ぼす影響を検討した。その結果、HNF4 rs2071197 G>A 変異の A/A 型の PXR*1B 保有者では、PXR*1B 非保有者に比べて体内動態や治療効果が高く、用量漸増が有意に短い(図3)ことから、PXR と HNF4 の遺伝情報が臨床でのカルバマゼピンの投与量調整の指標となる可能性を示した。

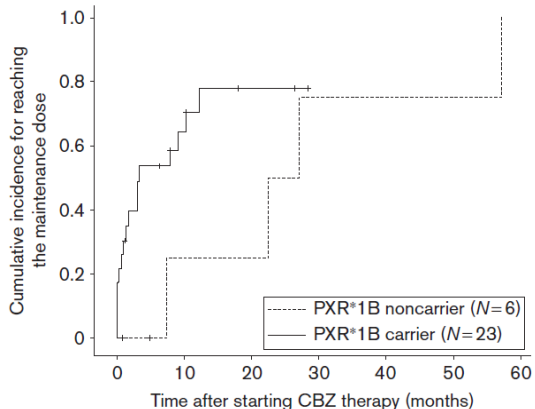


図3 . カルバマゼピン (CBZ) の維持投与量到達に関する Kaplan-Meier 曲線

(4) バルプロ酸の長期服用時における体重増加の患者要因を探索したところ、知的障害の合併と CYP2C19 の遺伝的欠損が新規予測因子となり得ることを初めて明らかにした。特に、CYP2C19 遺伝子型は女性患者でのみバルプロ酸誘発性の体重増加に関係したことから(図4) 遺伝と性別を同時に考慮した副作用予測の重要性を示唆した。

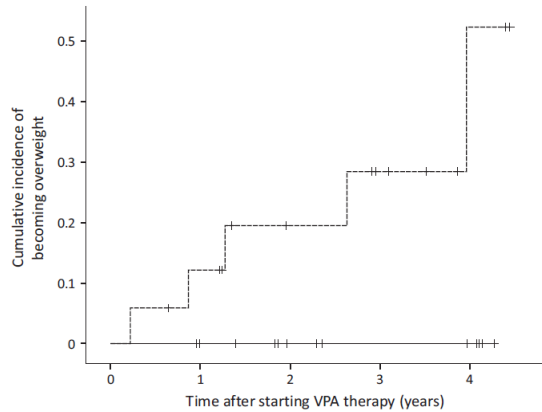


図4 . 女性患者でのバルプロ酸 (VPA) 服用後の体重増加リスクに関する Kaplan-Meier 曲線 [直線 : CYP2C19 欠損アリル非保有者、点線 : CYP2C19 欠損アリル保有者]

【抗精神病薬に関する検討】

(1) 非定型抗精神病薬であるオランザピンとクロザピンは主に CYP1A2 で代謝される。一方、CYP1A2 は喫煙により誘導されることが知られているが、実臨床では喫煙の有無による投与量調節の基準は確立されていない。そこで、喫煙がオランザピンとクロザピンの体内動態に与える影響の程度を明らかにし、投与量調節の基準を確立することを目的としたメタ解析を行った(図5、図6)。その結果、同等の血中薬物濃度を維持するためには、非喫煙者は喫煙者に比べて、オランザピンとクロザピンの投与量をそれぞれ 30%、50%減量する必要があることが示唆された。

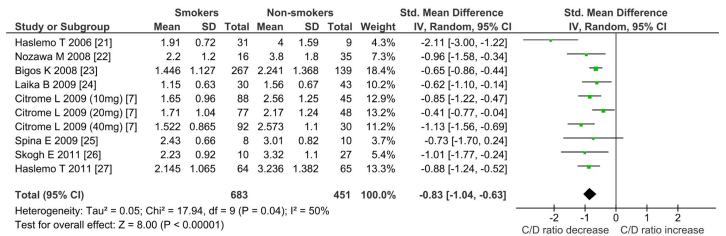


図5 .オランザピンの C/D 比に関する forest plot

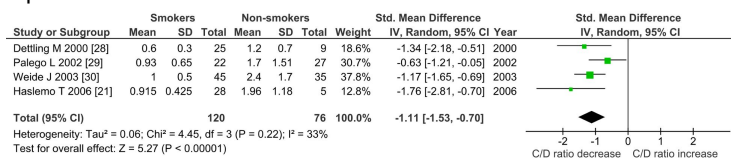


図6 .クロザピンの C/D 比に関する forest plot

(2) 抗酸化酵素であり、かつ、アディポネクチンの多量体化に関わる key 分子である GSTK1 が、抗精神病薬を長期服用する統合失調症患者の肥満リスクの新規遺伝的予測因子となり得ることを発見した。また、GSTK1 の遺伝的影響は男性患者でのみ認められたことから、GSTK1 遺伝子型に基づく統合失調症患者の肥満予防には性別を考慮した介入が必要であることが示された。

【抗うつ薬に関する検討】

(1) 最も頻用される抗うつ薬のひとつであるパロキセチンの PPK 解析を行ったところ、CYP2D6 の低活性遺伝子型 (*10/*10) 保有者ではパロキセチンのミカエリスメンテン定数が高く、パロキセチンの血中濃度が他の CYP2D6 遺伝子型に比べて低いことが明らかになった (図 7)。従って、CYP2D6 *10/*10 遺伝子型保有者ではパロキセチンの維持投与量決定時に、投与量の漸増を急峻に行う必要性を示唆した。

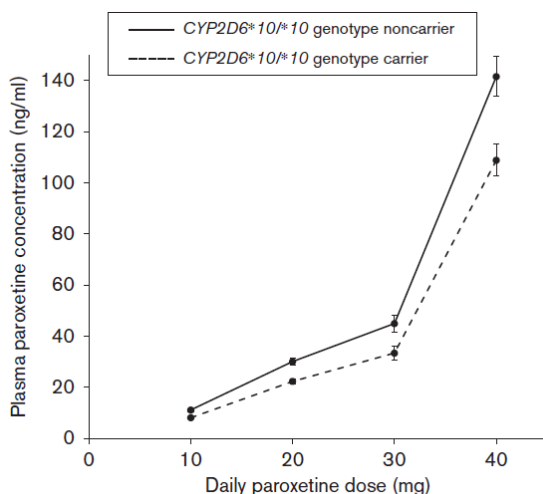


図 7 . CYP2D6 *10/*10 保有者と非保有者におけるパロキセチンの血中薬物濃度 - 投与量関係のシミュレーション

5 . 主な発表論文等

(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 12 件)

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 cytochrome P450 2D6 *10/*10 genotype on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: A population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 印刷中. 査読有

Oniki K, Kamihashi R, Tomita T, Ishioka M, Yoshimori Y, Osaki N, Tsuchimine S, Sugawara N, Kajiwara A, Morita K, Miyata K, Otake K, Nakagawa K, Ogata Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Glutathione S-transferase K1 genotype and overweight status in schizophrenia patients: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2016;239:190-5. doi: 10.1016/j.psychres.2016.03.025. 査読有

Noai M, Soraoka H, Kajiwara A, Tanamachi Y, Oniki K, Nakagawa K, Ishitsu T, Saruwatari J. Cytochrome P450 2C19 polymorphisms and valproic acid-induced weight gain. *Acta Neurol Scand*. 2016;133:216-23. doi: 10.1111/ane.12473. 査読有

Nakashima H, Oniki K, Nishimura M, Ogusu N, Shimomasuda M, Ono T, Matsuda K, Yasui-Furukori N, Nakagawa K, Ishitsu T, Saruwatari J. Determination of the Optimal Concentration of Valproic Acid in Patients with Epilepsy: A Population Pharmacokinetic-pharmacodynamic Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0141266. doi: 10.1371/journal.pone.0141266. 査読有

Tanamachi Y, Saruwatari J, Noai M, Kamihashi R, Soraoka H, Yoshimori Y, Ogusu N, Oniki K, Yasui-Furukori N, Ishitsu T, Nakagawa K. Possible association between moderate intellectual disability and weight gain in valproic acid-treated patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1007-14. doi: 10.2147/NDT.S80898. 査読有

Saruwatari J, Yoshida S, Tsuda Y, Okada Y, Ogusu N, Yoshida K, Oniki K, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Pregnane X receptor and hepatocyte nuclear factor 4 polymorphisms are cooperatively associated with carbamazepine autoinduction. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24:162-71. doi: 10.1097/FPC.000000000000030. 査読有

Ogusu N, Saruwatari J, Nakashima H, Noai M, Nishimura M, Deguchi M, Oniki K, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Impact of the superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism on the relationship between valproic acid exposure and elevation of -glutamyltransferase

in patients with epilepsy: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *PLoS One*. 2014;9:e111066. doi: 10.1371/journal.pone.0111066. 査読有

Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014;4:e004216. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004216. 査読有

Saruwatari J, Nakashima H, Tsuchimine S, Nishimura M, Ogusu N, Yasui-Furukori N. Possible impact of the CYP2D6*10 polymorphism on the nonlinear pharmacokinetic parameter estimates of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorders. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2014;7:121-7. doi: 10.2147/PGPM.S60747. eCollection 2014. 査読有

Saruwatari J, Ogusu N, Shimomasuda M, Nakashima H, Seo T, Tanikawa K, Tsuda Y, Nishimura M, Nagata R, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Effects of CYP2C19 and P450 oxidoreductase polymorphisms on the population pharmacokinetics of clobazam and N-desmethyloclobazam in Japanese patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2014;36:302-9. doi: 10.1097/FTD.000000000000015. 査読有

Sha'ari HM, Haerian BS, Baum L, Saruwatari J, Tan HJ, Rafia MH, Raymond AA, Kwan P, Ishitsu T, Nakagawa K, Lim KS, Mohamed Z. ABC2 rs2273697 and rs3740066 polymorphisms and resistance to antiepileptic drugs in Asia Pacific epilepsy cohorts. *Pharmacogenomics*. 2014;15:459-66. doi: 10.2217/pgs.13.239. 査読有

Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Kamihashi R, Yoshimori Y, Oniki K, Tsuchimine S, Noai M, Sato Y, Nakagami T, Sugawara N, Saito M, Fujii A, Kajiwara A, Mihara S, Ogata Y, Kaneko S, Nakagawa K. Possible associations between antioxidant enzyme polymorphisms and metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1683-98. doi: 10.2147/NDT.S52585. 査読有

〔学会発表〕(計18件)

鬼木健太郎、大崎夏海、上橋諒子、富田哲、石岡雅道、土嶺章子、菅原典夫、大竹宏治、緒方康博、古郡規雄、猿渡淳二。Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein 遺伝子変異と統合失調症患者の肥満との関係。日本薬学会第136年会 横浜 3/26-29, 2016。

空岡裕美、鬼木健太郎、松田和樹、小野達昌、内屋敷佳弘、上橋諒子、北愛矢菜、高嶋綾佳、門脇大介、宮田敬士、猿渡淳二。抑肝散が薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する臨床薬理学的検討。日本薬学会第136年会 横浜 3/26-29, 2016。

猿渡淳二。抗てんかん薬の有効血中濃度域を再考する～病院 大学間の共同研究を通して～。日本TDM学会 第50回 セミナー 熊本 2/13, 2016。

松田和樹、猿渡淳二、津田義之、吉田志保、大楠直樹、吉田昂祐、今村元紀、小野達昌、鬼木健太郎、石津棟暎、中川和子。核内受容体及びP450 oxidoreductaseの遺伝子多型を考慮したカルバマゼピンの母集団薬物動態解析。第36回日本臨床薬理学会学術総会 東京 12/9-11, 2015。

猿渡淳二、野相まどか、空岡裕美、梶原彩文、棚町有紀子、鬼木健太郎、石津棟暎、中川和子。バルプロ酸を服用する若年てんかん患者の肥満に及ぼすCYP2C19遺伝子多型の検討。第36回日本臨床薬理学会学術総会 東京 12/9-11, 2015。

猿渡淳二、鬼木健太郎、石津棟暎。小児てんかん患者のアドヒアランス・コンプライアンスを高めるための臨床薬理学的検討。第42回日本小児臨床薬理学会学術集会 熊本 11/14-15, 2015(招待)。

猿渡淳二。抗精神病薬に関する多剤併用の是非 薬物相互作用の観点から。第25回日本臨床精神神経薬理学会 東京 10/29-30, 2015(招待)。

西村美紀、上田幹人、猿渡淳二、中嶋洋生、青木顕子、大楠直樹、松田和樹、小野達昌、岩下知磨、土嶺章子、下田和孝、古郡規雄。Cytochrome P450 2D6 遺伝子多型を考慮したパロキセチンの母集団薬物動態解析: 第2報 第25回日本臨床精神神経薬理学会 東京 10/29-30, 2015。

空岡裕美、松田和樹、小野達昌、内屋敷佳弘、上橋諒子、北愛矢菜、高嶋綾佳、鬼木健太郎、門脇大介、宮田敬士、中川和子、猿渡淳二。抑肝散が健康成人男性の薬物代謝酵素活性に及ぼす影響。第25回日本臨床精神神経薬理学会 東京 10/29-30, 2015。

中嶋洋生、猿渡淳二、大楠直樹、野相まどか、西村美紀、小野達昌、鬼木健太郎、石津棟暎、中川和子。個別化投与設計を

目指した抗てんかん薬バルプロ酸の治療効果に関する母集団薬物動態 - 薬力学解析. 日本薬学会第 135 年会 神戸 3/25-28, 2015.

棚町有紀子、猿渡淳二、野相まどか、大楠直樹、吉田志保、吉森友紀、出口真理子、上橋諒子、中嶋洋生、鬼木健太郎、古郡規雄、兼子直、石津棟暎、中川和子. 知的障害がバルプロ酸服用患者の肥満に及ぼす影響. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 名古屋 11/20-22, 2014.

猿渡淳二. CYP 遺伝子多型の update: 基礎から臨床応用まで. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 名古屋 11/20-11/22, 2014 (招待).

猿渡淳二、石津棟暎、古郡規雄. 臨床応用を目指した基礎から臨床への translational research ~ 遺伝情報に基づく精神神経疾患治療薬の個別化投与設計法の開発 ~. 第 8 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 熊本 11/15, 2014 (招待).

今村元紀、米満孝聖、吉田昂祐、津田義之、鬼木健太郎、猿渡淳二、石津棟暎、中川和子. Pregnane X receptor 遺伝子多型が健康成人とてんかん患者の cytochrome P450 3A 活性に及ぼす影響. 日本薬学会第 134 回年会 熊本 3/27-30, 2014.

内屋敷佳弘、梶原彩文、野相まどか、空岡裕美、大楠直樹、鬼木健太郎、猿渡淳二、石津棟暎、中川和子. バルプロ酸服用患者における肥満と性ホルモン及び性ホルモン結合蛋白の関係. 日本薬学会第 134 回年会 熊本 3/27-30, 2014. 津田義之、猿渡淳二、西村美紀、空岡裕美、中川和子、古郡規雄. 喫煙がオランザピンとクロザピンの体内動態に与える影響に関するメタアナリシス. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 東京 12/4-6, 2013.

上橋諒子、猿渡淳二、古郡規雄、佐藤靖、中神卓、斉藤まなぶ、菅原典夫、藤井学、古郡華子、土嶺章子、吉森友紀、野相まどか、梶原彩文、今村元紀、津田義之、鬼木健太郎、兼子直、中川和子. 非定型抗精神病薬を服用する統合失調症患者における肥満及びメタボリックシンドロームに及ぼす CLOCK 遺伝子多型の検討. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会 沖縄 10/24-26, 2013.

猿渡淳二、古郡規雄、吉森友紀、上橋諒子、野相まどか、梶原彩文、今村元紀、津田義之、鬼木健太郎、佐藤靖、中神卓、斉藤まなぶ、菅原典夫、藤井学、古郡華子、土嶺章子、兼子直、陣内秀昭、三原修一、緒方康博、中川和子. 統合失調症

患者における肥満及びメタボリックシンドロームに関わる遺伝子多型の検討. 第 56 回糖尿病学会年次学術集会 熊本 5/16-18, 2013.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/tiryougaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

猿渡 淳二 (SARUWATARI, Junji)

熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・准教授

研究者番号: 30543409

(3) 連携研究者

古郡 規雄 (FURUKORI, Norio)

弘前大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 20333734

鬼木 健太郎 (ONIKI, Kentaro)

熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・助教

研究者番号: 00613407

(4) 研究協力者

石津 棟暎 (ISHITSU, Takateru)

くまもと江津湖療育医療センター・えびこ小児神経発達診療センター・診療センター長

研究者番号: なし