

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19746

研究課題名(和文) ミルタザピンのエナンチオマー薬物動態解析による新たな治療薬候補分子の探索

研究課題名(英文) Search for new therapeutic drug candidate by enantiomer pharmacokinetic analysis of mirtazapine

研究代表者

林 有希 (hayashi, yuki)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：70592632

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではmirtazapine(MIR)とその代謝物の光学異性体血漿中濃度測定を行い、CYP2D6遺伝子多型を含めたMIR代謝に影響する因子について検討した。喫煙者のS-(+)-MIR補正血漿中濃度は非喫煙者群に比較して有意に低く、CYP2D6*10のホモ接合体を持つ個体は、持たない個体と比較して有意に高い血中濃度を示すことが判明した。重回帰分析ではCYP2D6*10変異アリル数がS-(+)-MIR補正血漿中濃度と有意に相関していた。また主要代謝産物であるMIR抱合体の血漿中濃度が極めて低く、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という予備的結果を得た。

研究成果の概要(英文)：We examined optical enantiomer plasma concentrations of mirtazapine (MIR) and its metabolites effected factors influencing MIR metabolism including CYP2D6 genetic polymorphism. S-(+)-MIR corrected plasma concentration of smokers was significantly lower than non-smoker group, and individual having homozygotes of CYP 2D6*10 was found to show significantly high blood level as compared with the individual which did not have CYP2D6*10. Multiple regression analysis revealed a significant positive correlation between the number of CYP2D6*10 alleles and corrected plasma concentrations of S-(+)-MIR. We found preliminary results that plasma concentrations of the major conjugated metabolite MIR was extremely low and most of the hydroxylated metabolites was present in the blood as glucuronic acid conjugates.

研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：mirtazapine CYP2D6 pharmacokinetics pharmacogenetics enantiomer グルクロン酸抱合

1. 研究開始当初の背景

現在の精神科治療の現場では精神疾患治療の大半を薬物療法にて行っているが、向精神薬の種類・投与量の決定といった薬物治療計画の立案は主治医の裁量による所が大きく、理論的根拠は甚だ希薄である。薬物代謝は複雑な経路をとる薬物が多く、薬物代謝酵素の遺伝子多型により代謝状況に個体差が生じ、臨床効果に影響を与えることは周知の事実であり、抗うつ薬も例外ではない。

わが国で頻繁に用いられているノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)であるミルタザピン(MIR)はエナンチオマー(光学異性体)である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。S体は主に2受容体および5HT2受容体に対し拮抗作用を有し、R体は主に5HT3受容体に対して拮抗作用を持っており、また代謝物の中では脱メチル体のみが薬理活性を有するとされている。

ミルタザピンの代謝はCYP2D6遺伝子型の影響を受けることが報告されており、S体、R体の血中濃度の比、S/R比がCYP2D6のhomozygote extensive metabolizerでは他のgenotypeで低いことも報告されている。つまり、CYP2D6遺伝子型によって薬理作用プロファイルの個体差が存在することが想定され、ミルタザピンの臨床効果がCYP2D6遺伝子型の影響を受ける可能性が予測される。

これまで日本人においてCYP2D6遺伝子型とミルタザピンの代謝状況に関する解析結果の報告は少なく、先行研究も対象者は欧米人が多い。CYP2D6の変異遺伝子の出現頻度が日本人と異なることを考慮すれば、この結果を我が国のうつ病患者にあてはめるのは危険であり、日本人独自の臨床薬理学的データを得る必要がある。

2. 研究の目的

近年エスゾピクロンやエスタロプラム等のラセミ体を光学分割して得られるS体を抽出された薬物が発売されている。薬理活性の大部分はS体であり、R体は傾眠や鎮静といった副作用の原因となっている。上記の薬物は有効成分であるS体を主体とし、R体を除去することで副作用の発現を軽減している。一方で新規抗うつ薬であるミルタザピンもラセミ体であり、薬理活性の中心はS体であるS-ミルタザピンと考えられている。

本研究ではミルタザピンにて治療中のうつ病患者にて、光学異性体血中濃度定量を行い、ミルタザピンの薬物代謝酵素であるCYP2D6遺伝子型との関連を分析し、薬理作用プロファイルの個体差が抗うつ効果・臨床効果にどんな影響を与えるかを解明する。また得られたデータをもとに治療反応性・副作用出現の投与前予測方法を確立し、ミルタザ

ピンによるうつ病の個別化薬物治療の確立を目指す。またS-ミルタザピンの分析とともに、HAM-D等を用いて臨床効果を判定し、S-ミルタザピンの血中濃度との関連を調べることで臨床的有効性を探索し、S-ミルタザピンの製剤化の可能性を検討していく。

3. 研究の方法

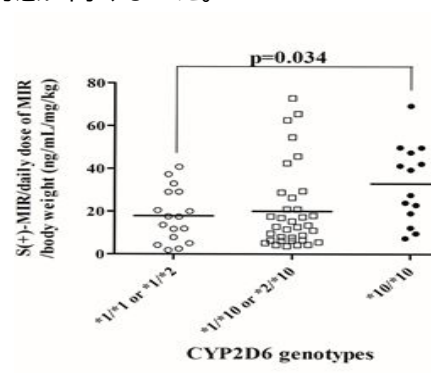
獨協医科大学病院精神科および研究協力病院8施設に入院中もしくは外来通院中の大うつ病患者(DSM-IV-TR診断基準に準拠)で文書にて本研究の趣旨、内容について説明を受けたうえで、書面にて同意が得られた者の中から、ミルタザピン定常状態血中濃度を得るために、投与量が固定され2週間以上経過している患者を対象とし、末梢血を採取する。末梢血の血漿成分からミルタザピン血中濃度をキラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにて光学異性体別に測定する。末梢血からDNAを抽出後、PCR法にてミルタザピン代謝関連酵素であるCYP2D6遺伝子型(CYP2D6*1、CYP2D6*10、CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5)を同定する。またミルタザピンおよびその代謝物の血中濃度、CYP2D6遺伝子型や症状・重症度の推移や喫煙、性別等との関連について多重回帰分析により解析する。

4. 研究成果

77例のMIR服用中の患者(男性33名、女性44名)を対象とし、S-(+)-MIR血漿中濃度およびR-(-)-MIR血漿中濃度がともに検出限界以下の7症例は分析から除外した。

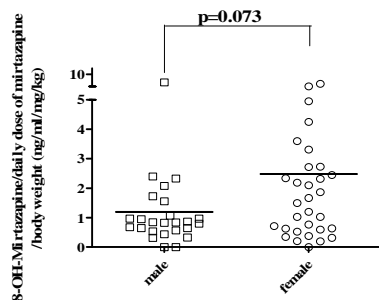
喫煙者の体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度は非喫煙者群に比較して有意に低く、また喫煙者群の体重あたりMIR投与量で補正されたR-(-)-MIR血漿中濃度では非喫煙者群に比較して低い傾向を認めた。

またCYP2D6*10変異アリルの影響を検討するために*5を持つ個体を除いた66例を対象とした分析では、下図に示すように、CYP2D6遺伝子変異アリルを2つ持つ個体群(*10/*10)は変異アリルをもたない個体群(*1/*1, *1/*2)と比較して、体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度が有意に高くなった。



本研究の結果より CYP2D6 遺伝子多型が大うつ病性障害の患者において S(+)-ミルタザピン代謝に影響を与え、抗うつ効果や臨床効果に影響を与える可能性が示唆された。

また主要代謝産物である MIR 抱合体の平均血漿中濃度が極めて低く (0.9±1.6 ng/ml) 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という予備的結果を得た。



(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4件)

1) Takashi Watanabe, Mikito Ueda, Shin Ishiguro, Yuki Havashi, Akiko Aoki, Masataka Shinozaki, Kazuko Kato, Kazufumi Akiyama, Kazutaka Shimoda. Early Improvement and Marriage Are Determinants of the 12-Month Treatment Outcome of Paroxetine in Outpatients with Panic Disorder. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2017

2) Takashi Watanabe, Shin Ishiguro, Akiko Aoki, Mikito Ueda, Yuki Havashi, Kazufumi Akiyama, Kazutaka Shimoda. Genetic Polymorphism of 1019C/G (rs6295) Promoter of Serotonin 1A Receptor and Catechol-O Methyltransferase in Panic Disorder. Psychiatry Investigation. 14(1):86-92, 2017

3) Yuki Havashi, Takashi Watanabe, Akiko Aoki, Shin Ishiguro, Mikito Ueda, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda. Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients. Pharmacopsychiatry; 48(07): 279-285, 2015

4) Takashi Watanabe, Yuki Havashi, Akiko Aoki, Shin Ishiguro, Mikito Ueda, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda. Impact of CYP2D6*10 polymorphism on the pharmacokinetics of mirtazapine and its desmethylated metabolite in Japanese psychiatric patients treated with mirtazapine. Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics 6:5-15, 2015

〔学会発表〕(計2件)

1) 林 有希、渡邊 崇、Piece Jason、青木顕子、石黒 慎、上田幹人、秋山一文、加藤和子、井上義政、土嶺章子、古郡規雄、下田和孝

8-OH-ミルタザピン分析を含めたミルタザピン薬物動態学的研究
第28回日本臨床精神神経薬理学会、2015年10月29日-30日、東京

2) 渡邊 崇、林 有希、青木顕子、石黒 慎、上田幹人、秋山一文、加藤和子、井上義政、土嶺章子、古郡規雄、下田和孝
CYP2D6*10 遺伝子多型が日本人患者の mirtazapine 代謝に与える影響
第28回日本臨床精神神経薬理学会、2015年10月29日-30日、東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 有希 (hayashi, yuki)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：70592632

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()