

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15504

研究課題名(和文)実臨床におけるファーマコゲノミクス検査の有用性検証

研究課題名(英文)Usefulness of Pharmacogenomics in Clinical Practice

研究代表者

平 大樹(Hira, Daiki)

立命館大学・薬学部・助教

研究者番号：50636959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、鎮痛薬トラマドールの鎮痛効果の個人差を説明するための要因としての代謝酵素CYP2D6遺伝子多型の影響を実臨床のデータベースを用いて評価することにより、遺伝子多型検査の有用性の検証を行った。
欧米人と比較して、日本人においては、CYP2D6の活性が極端に低下する遺伝子変異は少ないものの、日本人に高頻度に見られるCYP2D6の活性が軽度低下する遺伝子多型であっても、鎮痛薬トラマドールの効果に有意な影響を与えることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、薬物の効果の個人差を遺伝子変異の有無により説明することを目的としている。遺伝子変異の評価に基づいて個々の患者さんに合わせた薬剤選択や投与量決定が可能となれば、(1)いち早く最適な治療効果が達成できることによる治療効率の向上や、(2)過剰投与が防止できることによる副作用頻度の低下という医学的なメリットに加え、(3)投与量の最適化による薬剤費の負担軽減や、(4)副作用頻度の低減による副作用の治療のための医療費の軽減など、経済学的なメリットが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, the impact of the CYP2D6 polymorphism on the effect of Tramadol was evaluated to explain the individual difference in analgesic.

There are few genetic variants in which the activity of CYP2D6 is extremely decreased in Japanese people. However, even genetic polymorphisms in which the activity of CYP2D6 is slightly decreased, which, which are frequently observed in Japanese, significantly affect the efficacy of Tramadol.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：個別医療 遺伝子多型解析 医療薬学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ファーマコゲノミクス (Pharmacogenomics: PGx) 検査は、薬物の代謝酵素などの遺伝子の変異を解析することで、薬物の効果や副作用の予測を可能とする検査であり、Precision Medicine の実現に有効なツールである。代表例として、抗がん薬イリノテカンの代謝酵素 UDP-グルクロン酸転位酵素 (UGT1A1) の多型測定が保険適用となっており、事前の副作用予測による投与量調節が可能である。保険適用とはなっていないものの、その他にも複数の薬剤について PGx 検査に基づく処方設計のガイドラインが出されている。また、米国 FDA 等の規制当局から測定が推奨される薬剤が数多く報告されており、本邦でも添付文書等での遺伝子変異の影響に関する記載がある薬剤が増えている。一方で、本邦において、保険適用または先進医療として実施可能な PGx 検査はわずか3種類のみである (抗がん薬 イリノテカン: UGT1A1、ゴーシェ病治療薬 エリグルスタット: CYP2D6、C 型肝炎治療薬 ペグインターフェロン・リバビリン: IL28B)。この背景には、倫理的側面から遺伝子検査体制の構築・普及が遅れており、実臨床ではほとんど実施されていないという問題点があった。

また、研究段階の患者とは異なり、実臨床では高齢者や腎・肝機能低下例など幅広い患者が対象となるため、PGx 検査結果が臨床効果に与える寄与が、研究段階とは異なる可能性がある。しかし、検査体制の整備不良等の原因から、実臨床における PGx 検査の有用性に関する検証は不十分である。さらに、近年では遺伝子多型の影響が少ない新薬も上市されているが、PGx 検査の活用により、安価な既存薬でも効果が期待できる患者には既存薬を選択するなど、処方適正化による医療費の抑制に繋がるのが期待できる。しかし、PGx 検査による薬剤経済学的効果の評価はほとんど報告されておらず、実臨床での応用はほど遠いというのが現状である。

このような研究と臨床のギャップを埋めるため、滋賀医科大学医学部附属病院では、2014年2月より、電子カルテ上でオーダー可能な PGx 検査体制を構築し、PGx 検査の普及に努めている。実装されている PGx 検査は、日本、米国の添付文書等に記載のあるものであり、現在 44 種の医薬品に対応する 10 種の遺伝子多型 (SNP) が測定可能である。このような整備された PGx 検査体制は、本邦でも他に類を見ない特徴的なものであり、有効かつ安全な薬物療法の実現への貢献が期待できる。この PGx 検査結果のデータベースを活用することで、後ろ向きのカルテ調査により遺伝子多型の実臨床における効果を検証するとともに、必要に応じて、前向きの臨床研究を行うことで、迅速な研究成果の創出とエビデンスレベルの高い臨床情報の提供の両立が可能となると考えられる。

2. 研究の目的

薬物代謝酵素 CYP2D6 により代謝活性化を受けて鎮痛効果を発揮する鎮痛薬トラマドールに着目し、日本人におけるトラマドールの個別化投与指針の構築を目標とし、CYP2D6 遺伝子型とトラマドールの鎮痛効果の関連性について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

滋賀医科大学医学部附属病院 (以下、当院) の整形外科において、肩の鏡視下腱板修復術を受けた日本人のトラマドール服用患者 85 名を対象とした。鎮痛薬はクリニカルパスに従って投与され、術後 28 日までの痛みの程度は 11 段階の NRS (Numerical Rating Scale) を用いて経時的に評価された。また、電子カルテから年齢、体重、性別、総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、白血球数 (WBC)、C 反応性蛋白 (CRP)、尿素窒素 (UN)、血清クレアチニン (CRE)、AST、ALT、併用薬 (アセトアミノフェン、セレコキシブ) 等の患者情報及び上述の PGx 検査データベースに集積されている以下の CYP2D6 遺伝子変異を抽出した。抽出した遺伝子変異は下記の通りである: CYP2D6*2 (2850C>T, ID: rs16947)、*4 (1846G>A, ID: rs3892097)、*10 (100C>T, ID: rs1065852)、*14 (1758G>A, ID: rs5030865) 及びコピーナンバー。得られた遺伝子型に基づき、Table 1 の分類に従って表現型を決定した。

トラマドール導入開始時期 (Day0-7) と導入後 28 日まで (Day0-28) の鎮痛効果を比較するため、抽出された NRS に基づき、線形台形法により NRS-時間曲線下面積 (AUC) を算出した。CYP2D6 の EM 患者群と IM 患者群の 2 群間における性別、年齢、体重、BMI、腎機能、肝機能等の検査値、トラマドール開始用量等の患者背景情報、トラマドールや併用薬の投与量の比較には、Mann-Whitney U 検定、Fisher の正確確率検定を用いた。また、線形台形法により算出した NRS-時間曲線下面積 (AUC) を目的変数とし、年齢、性別、eGFR、ALT、CYP2D6 遺伝子型を説明変数とした強制投入法による重回帰分析を行った。

なお、本研究は滋賀医科大学倫理委員会および立命館大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会による承認を得て実施した (承認番号: 滋賀医大倫理委員会 29-254、立命館大学倫理委員会 BKC-人医-2018-001)。

Table 1 CYP2D6 遺伝子型と表現型

表現型	遺伝子型
Ultrarapid Metabolizer (UM)	活性アレル (*1,*2 他) の重複
Extensive Metabolizer (EM)	2つの活性アレル 1つの活性アレル+1つの機能低下アレル (*10 他)
Intermediate Metabolizer (IM)	2つの機能低下アレル 1つの活性アレル+1つの非活性アレル (*4, *5, *14 他) 1つの機能低下アレル+1つの非活性アレル
Poor Metabolizer (PM)	2つの非活性アレル

4. 研究成果

対象患者 85 名の検体から同定した CYP2D6 遺伝子型のうち、最も頻度の高い遺伝子型は *1/*10-36 (27名) であり、次いで*1/*1 (12名)、*1/*10 (9名)、*1/*2 (8名) であった。また、表現型分布は EM 69名、IM 16名であり、UM や PM は存在しなかった。また、アレル頻度は既報の頻度と大きな乖離はなかった。

EM 患者群と IM 患者群の NRS 推移を比較したところ (Fig. 1)、両群とも術後 1 日目をピークとして徐々に減少し、14 日以降ではほぼ一定となるものの、特に投与開始 7 日目までの時点では EM 患者群と比較して IM 患者群で NRS が有意に高値となることが確認された (P<0.05)。

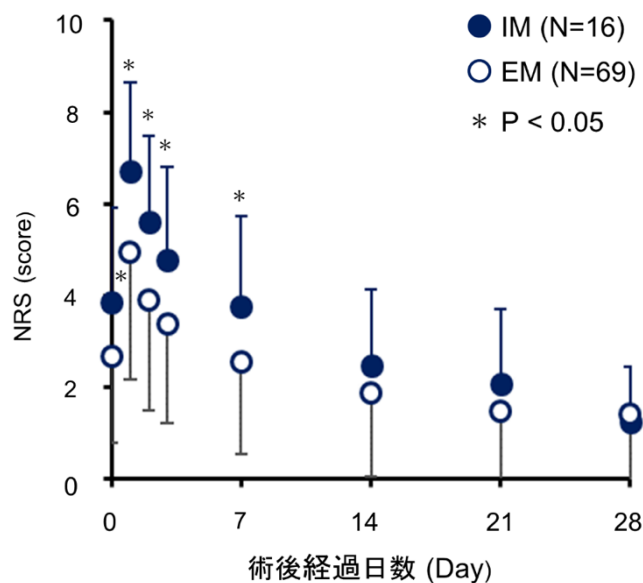


Fig. 1 肩の鏡視下腱板修復術後の NRS 推移

さらに、トラマドール導入開始時期 (Day0-7) と臨床パスによる疼痛管理期間 (Day 0-28) における鎮痛効果 (NRS-AUC) を比較したところ、両期間とも IM 患者群で NRS-AUC の値が有意に高く、IM 患者群では EM 患者群と比較して、トラマドールによる鎮痛効果が不良となることが確認された。また、Day0-7 における NRS-AUC を目的変数とした重回帰分析により、種々の患者背景因子を考慮した上でも CYP2D6 遺伝子多型が有意な説明変数となることが示された (P<0.05)。

トラマドールは代謝活性化を受けて鎮痛効果を発揮するプロドラッグであることから、CYP2D6 IM 患者において、トラマドールの代謝活性化が不十分となり、鎮痛効果が不良となる可能性が示された。本研究の成果は、トラマドールを用いた術後の疼痛コントロールの個別最適化に向けた有益な情報を提供するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 van den Elsen Simone H.J., Oostenbrink Lisette M., Heysell Scott K., Hira Daiki, Touw Daan J., Akkerman Onno W., Bolhuis Mathieu S., Alffenaar Jan-Willem C.	4. 巻 40
2. 論文標題 Systematic review of salivary versus blood concentrations of antituberculosis drugs and their potential for salivary therapeutic drug monitoring.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 17～37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000462	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 該当する
1. 著者名 Hira Daiki, Okuda Tomoyuki, Mizutani Ayano, Tomida Nao, Okamoto Hirokazu	4. 巻 107
2. 論文標題 In-vitro evaluation of optimal inhalation flow patterns for commercial dry powder inhalers and pressurized metered dose inhalers with human inhalation flow pattern simulator	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1731～1735
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xphs.2018.02.002	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 Hira Daiki, Koide Hiroyoshi, Nakamura Shigemi, Okada Toyoko, Ishizeki Kazunori, Yamaguchi Masafumi, Koshiyama Setsuko, Oguma Tetsuya, Ito Kayoko, Funayama Saori, Komase Yuko, Morita Shin-ya, Nishiguchi Kohshi, Nakano Yasutaka, Terada Tomohiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Assessment of inhalation flow patterns of soft mist inhaler co-prescribed with dry powder inhaler using inspiratory flow meter for multi inhalation devices	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0193082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0193082	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 Katsube Yurie, Hira Daiki, Tsujimoto Masayuki, Koide Hiroyoshi, Minegaki Tetsuya, Ikeda Yoshito, Morita Shin-ya, Nishiguchi Kohshi, Terada Tomohiro	4. 巻 56
2. 論文標題 Concomitant administration of candesartan cilexetil in patients on paclitaxel and carboplatin combination therapy increases risk of severe neutropenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 328～336
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5414/CP203180	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 Hamada Satoshi, Hira Daiki, Kobayashi Yoshiki, Yasuba Hirotaka	4. 巻 56
2. 論文標題 Effect of nasally exhaling budesonide/formoterol dry powder inhaled at “fast” inspiratory flow on eosinophilic chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 539 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5414/CP203272	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 Hira Daiki, Suzuki Asami, Kono Yusuke, Shimokawa Kosuke, Matsuoka Serika, Hasumoto Ken-yuh, Kawahara Hiroyuki, Onoue Masahide, Fujita Takuya, Okano Tomonobu, Kakumoto Mikio	4. 巻 4
2. 論文標題 Pharmaceutical stability of colloidal saccharated iron oxide injection in normal saline	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-018-0116-0	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 Dote Satoshi, Itakura Shoji, Kamei Kohei, Hira Daiki, Noda Satoshi, Kobayashi Yuka, Terada Tomohiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Oral mucositis associated with anti-EGFR therapy in colorectal cancer: single institutional retrospective cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4862-z	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 Kamiya Takaki, Hira Daiki, Hoshino Nobuo, Kurihara Mika, Nakagawa Mayumi, Sasaki Masaya, Terada Tomohiro	4. 巻 74
2. 論文標題 Low Body Mass Index and Myeloablative Conditioning Regimen Prolong the Duration of Parenteral Nutrition During Hematopoietic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 107 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496457	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 Sugimoto M, Ban H, Hira D, Kamiya T, Otsuka T, Inatomi O, Bamba S, Terada T, Andoh A.	4. 巻 45
2. 論文標題 CYP3A4/5 genotype status and outcome of vonoprazan-containing Helicobacter pylori eradication therapy in Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Aliment. Pharmacol. Ther.	6. 最初と最後の頁 1009-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.13959	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 Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Horie M, Terada T, Katsura T.	4. 巻 27 (9)
2. 論文標題 Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacogenet. Genomics	6. 最初と最後の頁 329-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FPC.0000000000000294	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 Hira D, Terada T.	4. 巻 147
2. 論文標題 BCRP/ABCG2 and high-alert medications: Biochemical, pharmacokinetic, pharmacogenetic, and clinical implications.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 201-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2017.10.004	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 Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br. J. Clin. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.13561	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 辻 大樹、斎藤嘉朗、蒔田泰誠、三浦昌朋、平 大樹、寺田智祐	4. 巻 46
2. 論文標題 薬学的視点に基づいたプレジジョン・メディシンの国内基盤構築のための調査研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 66-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Wu Qi, Hayashi Hideki, Hira Daiki, Sonoda Keiko, Ueshima Satoshi, Ohno Seiko, Makiyama Takeru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya, Miura Katsuyuki, Horie Minoru	4. 巻 35
2. 論文標題 Genetic variants of alcohol metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 752-759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12227	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 Ueshima Satoshi, Hira Daiki, Tomitsuka Chiho, Nomura Miki, Kimura Yuuma, Yamane Takuya, Tabuchi Yohei, Ozawa Tomoya, Itoh Hideki, Horie Minoru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya	4. 巻 21
2. 論文標題 Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban Linking Its Plasma Concentration to Intrinsic Activated Coagulation Factor X Activity in Japanese Patients with Atrial Fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AAPS J.	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1208/s12248-019-0353-7	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10件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 平 大樹, 岩下成人, 神谷貴樹, 中島 亮, 磯野哲一郎, 赤羽理也, 池田義人, 角本幹夫, 森田真也, 岡野友信, 今井晋二, 福井 聖, 寺田智祐
2. 発表標題 薬物代謝酵素の遺伝子多型測定に基づくトラマドールの個別化投与設計
3. 学会等名 第40回 日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺田 智祐, 平 大樹
2. 発表標題 ファーマコゲノミクス検査の臨床実装
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 磯野哲一郎, 平 大樹, 福井里佳, 田淵陽平, 赤羽理也, 池田義人, 森田真也, 寺田智祐
2. 発表標題 ファーマコゲノミクス検査に基づいた抗血小板薬選択の実態調査 (優秀発表賞受賞)
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 平 大樹, 岩下成人, 神谷貴樹, 中島 亮, 磯野哲一郎, 赤羽理也, 森田真也, 今井晋二, 福井 聖, 寺田智祐
2. 発表標題 トラマドールの個別化投与設計を目指したCYP2D6遺伝子多型測定体制の構築
3. 学会等名 第39回 日本疼痛学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daiki Hira, Tomohiro Terada
2. 発表標題 Pharmacogenomics in Clinical Practice
3. 学会等名 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平 大樹, 寺田 智祐
2. 発表標題 実臨床における薬効・薬物動態評価のためのファーマコメトリクスの活用
3. 学会等名 第27回 日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平 大樹、辻大樹、齋藤嘉朗、蒔田泰誠、三浦昌朋、寺田智祐
2. 発表標題 実臨床におけるファーマコゲノミクス検査の活用状況
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

1. 発表者名 篠田和葉、神谷貴樹、平 大樹、岩下成人、中島 亮、上島 智、角本幹夫、今井晋二、福井 聖、寺田智祐
2. 発表標題 日本人におけるトラマドールの鎮痛効果に及ぼすCYP2D6遺伝子型の影響
3. 学会等名 第3回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷貴樹、中島亮、平大樹、元持杏津子、森河内彩、篠田和葉、米田真悟、今井晋二、寺田智祐
2. 発表標題 トラマドールの鎮痛効果におけるCYP2D6遺伝子多型測定の臨床的意義
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 神谷貴樹、中島亮、平大樹、森河内彩、元持杏津子、篠田和葉、米田真悟、今井晋二、寺田智祐
2. 発表標題 CYP2D6遺伝子型に応じた鎮痛薬トラマドールの個別投与法に関するレトロスペクティブ解析
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
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
研究協力者	寺田 智祐 (Terada Tomohiro) (10324641)	滋賀医科大学・医学部・教授	
研究協力者	神谷 貴樹 (Kamiya Takaki)	滋賀医科大学・医学部・薬剤師	
研究協力者	今井 晋二 (Imai Shinji) (90283556)	滋賀医科大学・医学部・教授	
研究協力者	福井 聖 (Fukui Sei) (80303783)	滋賀医科大学・医学部・病院教授	