

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07211

研究課題名（和文）実臨床におけるファーマコゲノミクスデータベースを活用した個別化投与設計指針の構築

研究課題名（英文）Precision medicine based on real-world clinical pharmacogenomics database

研究代表者

平 大樹（Hira, Daiki）

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50636959

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：薬物の治療効果や副作用の個人差の原因として、薬物を分解する酵素や薬物輸送担体の遺伝子変異が知られている。このような遺伝子変異に基づいて薬物の種類や投与量を決定するファーマコゲノミクス（PGx）は勢力的に基礎臨床研究が行われているものの、臨床応用は十分に進んでいるとは言い難い。そこで本研究では、研究実施施設で収集しているPGxデータベースを活用し、実臨床における種々の薬物の治療効果や副作用に与える遺伝子多型の影響を解析した。本研究助成に基づいたPGxデータベースのレトロスペクティブ研究により、鎮痛薬トラマドール及び免疫抑制薬アザチオプリンにおけるPGx検査の寄与に関する重要な知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、薬物の治療効果や副作用の個人差の要因となる薬物代謝酵素の遺伝子多型を解析する事により、個々の患者に最適な薬物療法を提案できるファーマコゲノミクス（PGx）検査の臨床的有用性を検証した。実際の臨床現場での鎮痛薬や免疫抑制薬での解析事例を通じて、多様な患者背景を有する患者群であっても、PGx検査により治療効果や副作用発現の先制的な予測が可能となる可能性が示された。これらの研究を更に発展させることにより、副作用発現を制御しながら良好な効果を期待できる薬物療法の確立につながり、副作用に対する治療や過剰投与を回避することによる医療費低減にも繋がる可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：Pharmacogenomic (PGx) testing can predict therapeutic responses or adverse effects based on genetic variants and is expected to be an effective clinical test for precision medicine patient management. The number of drugs recommended for PGx testing by regulatory agencies or consortiums are increasing, and the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency provided distinct guidelines for conducting PGx tests. On the other hand, in Japan, only 3 PGx tests are clinically available with insurance coverage. In our retrospective clinical studies based on the PGx database, the clinical utilities of PGx tests for tramadol and thiopurine drugs were analyzed.

研究分野：医療薬学

キーワード：個別医療 薬物動態 薬力学 遺伝子多型

## 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) の遺伝子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。本邦では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 (Crews KR et al., Clin Pharmacol Ther, 2014)。

米国 FDA 等の規制当局において、PGx 検査が推奨される薬剤は増加しており、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を有する薬剤が増えている。一方で、本邦において、保険適用となる PGx 検査はわずか 3 種類である (抗がん薬 イリノテカン: *UGT1A1*、免疫抑制薬 チオプリン製剤: *NUDT15*、多発性硬化症治療薬 シポニモド: *CYP2C9*)。この背景には、日本人におけるエビデンスの不足や国民の遺伝子解析に対する抵抗感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る。また、治験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 検査結果の臨床効果への寄与が変動する可能性がある。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開発されているが、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を抽出するなどの処方適正化が医療費削減に繋がることも期待できる。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り、リアルワールドデータ解析に基づいた臨床的有用性の検証が求められる。

## 2. 研究の目的

本研究では、PGx 検査のサイエンスとプラクティスとの間にある大きな隔たりを埋めるための方法として、PGx データベースを用いた実臨床でのエビデンス構築を行うことを目的とした。共同研究実施施設である滋賀医科大学医学部附属病院では PGx 検査が電子カルテに実装され、臨床業務の一環として実施されている。この臨床データと紐付いた PGx データベースは、本邦では他に類を見ない大きな特色の一つである。本助成期間においては、この臨床データと紐付いた PGx データベースを用いて、下記の 2 つのレトロスペクティブ解析を実施した。

- 1) 鎮痛薬トラマドールの PGx 検査結果と鎮痛効果の関連性評価
- 2) 免疫抑制薬チオプリン製剤の *NUDT15* 遺伝子多型測定法の確立と臨床的有用性評価

## 3. 研究の方法

### 1) 鎮痛薬トラマドールの PGx 検査結果と鎮痛効果の関連性評価

滋賀医科大学医学部附属病院整形外科において、鏡視下肩腱板修復術を施行された患者のうち、*CYP2D6* 遺伝子多型の情報が抽出できた患者を対象とした。当該手術患者では、術後の疼痛管理として、トラマドール、アセトアミノフェン、セレコキシブを使用したクリニカルパスが設定されていることに加え、術後の疼痛状況が NRS (numeric rating scale) により定期的に評価された。電子カルテより、PGx 検査情報、薬剤投与情報、術後疼痛 NRS 評価に加えて、腎機能や肝機能検査値、年齢、性別などの患者背景情報を抽出した。*CYP2D6* 遺伝子多型は既報に基づいて、高活性群 (EM: extensive metabolizer)、通常活性群 (NM: normal metabolizer)、中間型活性低下群 (IM: intermediate metabolizer)、活性低下群 (PM: poor metabolizer) に層別化した。各群間における NRS および NRS-時間曲線下面積 (NRS-AUC) の比較には Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準を 5% とした。本研究は滋賀医科大学 (29-254) 及び立命館大学の倫理委員会 (BKC-2018-001) の承認を得て行った。

### 2) 免疫抑制薬チオプリン製剤の *NUDT15* 遺伝子多型測定法の確立と臨床的有用性評価

滋賀医科大学医学部附属病院消化器内科または皮膚科において、*NUDT15* 遺伝子多型が測定され、チオプリン製剤 (アザチオプリン、6-メルカプトプリン) が投与された患者を対象とした。日本人において比較的頻度の高い変異である c.415 C>T 変異 (139Cys) に加えて、低頻度の c.416G>A (139His) の変異による副作用発現への影響を評価した。副作用としての白血球数の変動に加え、薬剤投与情報や腎機能、肝機能、年齢、性別、体重等を電子カルテより抽出した。本研究は滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得て行った (R2019-147)。

#### 4. 研究成果

##### 1) 鎮痛薬トラマドールの PGx 検査結果と鎮痛効果の関連性評価

対象患者 85 名のうち、NM 群が 69 名、IM 群が 16 名であり、EM と PM は検出されなかった。2 群間の NRS の経時的推移を比較したところ、術後 7 日目までの期間において、IM 群で NRS 値が有意に高いことが確認された一方で、14 日目以降では両群間の差は見られなかった。7 日目までの NRS-AUC<sub>0-7</sub> も NM 群と比較して IM 群で有意に高値となったが、全観察期間 (28 日間) での NRS-AUC<sub>0-28</sub> では両群間の差は検出されなかった。トラマドールは CYP2D6 により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り、CYP2D6 活性が低下する IM 群では、鎮痛効果が不十分となった可能性が示唆された。今回のクリニカルパスでは術後 7 日目までは一定の鎮痛薬投与量が設定され、その後は疼痛の程度に応じて鎮痛薬投与量を調整するという条件が設定されている。したがって、術後早期において検出された IM 群での効果不良は鎮痛効果に合わせた投与量調整により改善され、術後 14 日以降では群間差が消失したものと考えられる。以上の結果は CYP2D6 遺伝子多型に応じたトラマドールの初期投与設計の有用性を示唆するものである (Kamiya T, et al., *Biol Pharm Bull*, 2023)。

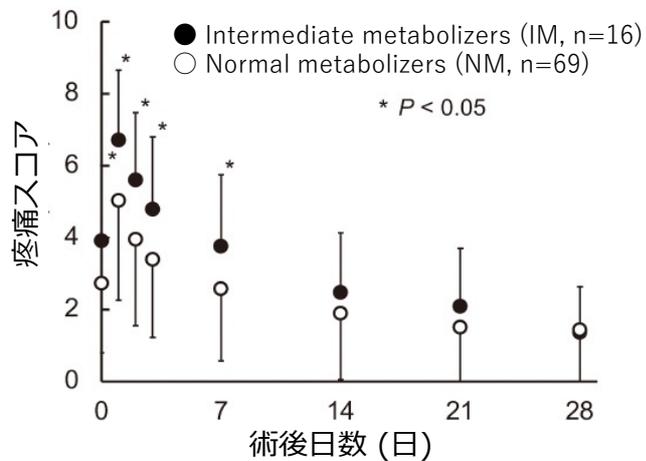


図 1 術後の疼痛スコアの推移

Kamiya T, et al., *Biol Pharm Bull*, 2023 を一部改変

##### 2) 免疫抑制薬チオプリン製剤の NUDT15 遺伝子多型測定法の確立と臨床的有用性評価

対象診療科において NUDT15 遺伝子多型を測定した患者 180 名のうち、チオプリン製剤が投与され、各種診療情報が抽出可能であった 90 名を対象として解析を行った。野生型である Arg/Arg 群が 68 名、Cys ヘテロ変異 (Arg/Cys) 群が 19 名、His ヘテロ変異 (Arg/His) 群が 3 名検出された。チオプリン製剤の投与量は、Arg/Arg 群で中央値 (範囲) 37.5 mg (20 mg - 100 mg) であり、Arg/Cys 群 25 mg (25 mg - 50 mg)、Arg/His 群 25 mg (25 mg - 100 mg) と比較してやや高値であった。これは遺伝子多型に基づく投与量調整が行われた可能性を示唆するものである。2 年間の観察期間におけるグレード 2 以上の白血球減少 (3000 個/ $\mu$ L 以下) の発現率は Arg/Arg 群で 16.2% (11/68) に対して Arg/Cys 群と Arg/His 群でそれぞれ 57.9% (11/19) と 100% (3/3) と有意に高率であった。限られた症例数での検証であるが、NUDT15 の 139Cys 変異と同様に 139His 変異も有害事象との関連する可能性が示唆された (Isono T, et al., *Biol Pharm Bull*, 2023)。

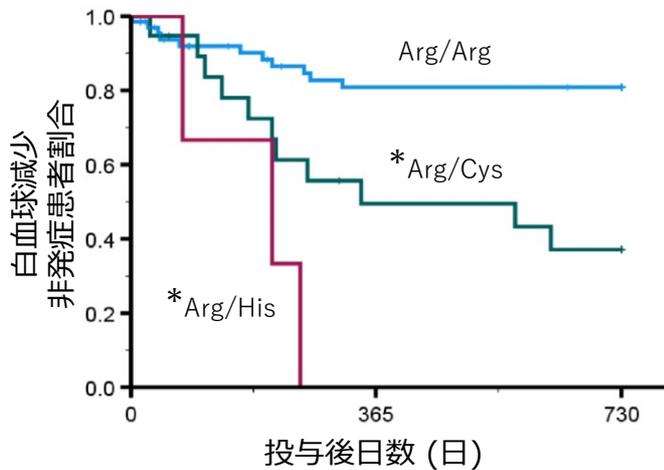


図 2 チオプリン製剤投与後の副作用発現推移

Isono T, et al., *Biol Pharm Bull*, 2023 を一部改変

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hira Daiki, Kitagawa Tomoya, Imamura Taku, Kakinoki Masashi, Ueshima Satoshi, Okano Tomonobu, Ohji Masahito, Kakumoto Mikio, Terada Tomohiro	4. 巻 609
2. 論文標題 Impact of silicone oil tamponade on intravitreally injected vancomycin pharmacokinetics in cynomolgus monkey eyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 121185 ~ 121185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.121185	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 Isono Tetsuichiro, Hira Daiki, Morikochi Aya, Fukami Tadateru, Ueshima Satoshi, Nozaki Kazuhiko, Terada Tomohiro, Morita Shin ya	4. 巻 9
2. 論文標題 Urine volume to hydration volume ratio is associated with pharmacokinetics of high dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.883	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 Kana Suenaga, Daiki Hira, Eri Ishido, Hiroyoshi Koide, Satoshi Ueshima, Tomoyuki Okuda, Masafumi Yamaguchi, Shin-ya Morita, Hirokazu Okamoto, Tomonobu Okano, Yasutaka Nakano, Tomohiro Terada, and Mikio Kakumoto	4. 巻 44 (6)
2. 論文標題 Incorrect holding angle of dry powder inhaler during the drug-loading step significantly decreases output efficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1-9
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mikio Kakumoto, Kosuke Shimokawa, Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Tomonobu Okano	4. 巻 554
2. 論文標題 Effects of antiepileptic drugs' administration during pregnancy on the nerve cell proliferation and axonal outgrowth of human neuroblastoma SH-SY5Y nerve cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 151-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.107 0006-291X	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 Isono Tetsuichiro, Hira Daiki, Ikeda Yoshito, Kawahara Masahiro, Noda Satoshi, Nishida Atsushi, Inatomi Osamu, Fujimoto Noriki, Andoh Akira, Terada Tomohiro, Morita Shin-ya	4. 巻 46
2. 論文標題 Single-Nucleotide Polymorphisms, c.415C>T (Arg139Cys) and c.416G>A (Arg139His), in the NUDT15 Gene Are Associated with Thiopurine-Induced Leukopenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 412 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00686	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 Takaki Kamiya, Daiki Hira, Ryo Nakajima, Kazuha Shinoda, Atsuko Motomochi, Aya Morikochi, Yoshito Ikeda, Tetsuichiro Isono, Michiya Akabane, Satoshi Ueshima, Mikio Kakumoto, Shinji Imai, Shin-ya Morita, and Tomohiro Terada	4. 巻 .
2. 論文標題 Decreased Analgesic Effect of Tramadol in Japanese Patients with CYP2D6 Intermediate Metabolizers after Orthopedic Surgery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	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) なし	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 平 大樹, 森田真也, 寺田智祐
2. 発表標題 実臨床における薬物動態関連遺伝子多型検査の活用事例
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021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
---------	---------