

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16052

研究課題名（和文）CYP遺伝子多型に焦点をあてたベンラファキシンの薬物動態解析

研究課題名（英文）Pharmacokinetic analysis of venlafaxine focusing on CYP gene polymorphisms

研究代表者

佐々木 はづき（Sasaki, Hazuki）

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：10831480

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：約70名の日本人うつ病患者において、venlafaxine(VEN)とその代謝物の血漿中濃度測定を行い、CYP2D6遺伝子多型を含めたVEN代謝に影響する因子について検討した。VENの体重補正した1日投与量とVEN及びその代謝物である0-desmethylvenlafaxine(ODV)の血漿中濃度との間には有意な相関関係が認められ、ODVの血漿中濃度が、VENと比較して高値であった。また、投与量及び体重で補正したVEN血漿中濃度は、CYP2D6変異アリル数が異なっても差はなかったが、ODV/VEN比はCYP2D6変異対立遺伝子数が増えるにつれて低下し、代謝率を変化させ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

Venlafaxine (VEN)は欧米では20年以上の使用歴があるものの、日本では2015年に使用開始となったばかりである。白人におけるVENおよびODVの薬物動態にCYP2D6が大きく影響することはいくつかの研究で報告されているが、アジア人特有のCYP2D6遺伝子型がVENの代謝に及ぼす影響については、限られたデータしかない。本研究では、VENで治療を受けたうつ病を伴う日本人精神疾患患者75名を対象に、VEN、ODVの血漿中濃度を測定し、CYP2D6\*10及びCYP2D6\*5アリルが日本人患者のVEN及びODVの定常血中濃度に及ぼす影響について検討した。

研究成果の概要（英文）：Venlafaxine (VEN) is mainly metabolized by CYP2D6 to 0-desmethylvenlafaxine (ODV), also known as desvenlafaxine, which is under development in Japan. Therefore, we believe it is necessary to study the disposition of both VEN and ODV in order to analyze the antidepressant effect of VEN administration. Plasma concentrations of VEN and its metabolites were measured in approximately 70 Japanese patients with depression and factors affecting VEN metabolism, including CYP2D6 gene polymorphisms, were investigated.

A significant correlation was observed between the body weight-corrected daily dose of VEN and plasma concentrations of VEN and its metabolite, ODV, with plasma concentrations of ODV being higher than those of VEN. Although dose- and weight-corrected VEN plasma concentrations did not differ among different numbers of CYP2D6 mutant alleles, the ODV/VEN ratio decreased with increasing numbers of CYP2D6 mutant alleles, indicating that the metabolism rate is altered.

研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：venlafaxine CYP2D6 pharmacokinetics pharmacogenetics

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

警察庁の自殺既遂者の原因・動機調査では、健康問題を理由とした自殺者の約 44%がうつ病との報告がある。厚生労働省による患者調査でもうつ病患者は年々増え続けており、その対策を速やかに講じる必要があると考える。

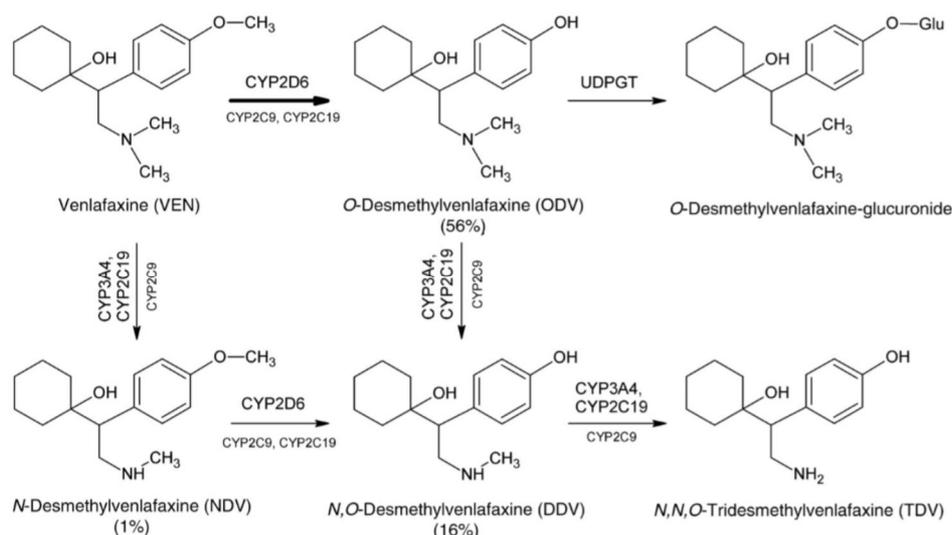
うつ病の治療に薬物療法は必要不可欠であり、抗うつ効果を十分に発揮し、かつ副作用が少ない薬を選択することが重要であるが、うつ病の薬物療法に関する具体的なガイドラインは存在していない。薬物の中には、その代謝酵素の遺伝子多型により代謝状況に個体差が生じ、臨床効果や有害事象に影響を与えることがあるということが知られているが、抗うつ薬も例外ではない。今後、患者それぞれの遺伝的特性に合わせた、安全かつ効果的な薬物選択や用量設定に対するガイドラインの作成への期待が見込まれている。

今日まで、現在の我が国の生物学的精神医学研究は、そのほとんどが病因や病態生理の解明を目指したものであって、治療技術の改善や薬物治療の一定の指針を提供しようとしたものは極めて少ない。これまで、VEN に関する CYP2D6 遺伝子型と VEN の代謝状況に関する解析結果の報告は、海外の文献があるのみである。さらに、この報告の対象者は欧米人であり、CYP2D6 および CYP3A5 の変異遺伝子の出現頻度がアジア人種と異なるため、我が国独自の臨床薬理的データを得ることができる。つまり本研究は、世界的に見ても VEN の薬物治療に関するアジア人種独自の薬理遺伝学的データを得ようとする先進的なものである。

また、VEN の代謝産物である ODV は、喫煙や併用薬物、CYP 遺伝子変異の影響を受けにくいという特性が示唆されており、VEN の一連の薬理的動態を明らかにすることは、患者それぞれの症状に合った臨床効果を選択し、有害事象を最小限にとどめるといった、科学的根拠に基づいたオーダーメイド医療へ繋がる重要な一歩になると考える。

### 2. 研究の目的

下記の代謝図(Magalhães et al. 2014) に示すように、VEN は主に CYP2D6 によって ODV に代謝される。VEN 同様 ODV も、セロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する活性代謝産物であり、デスベンラファキシンとしても知られ、我が国でも開発治験中であるため VEN 投与による抗うつ効果を分析するには、VEN と ODV の両方の体内動態を検討する必要があると考えている。



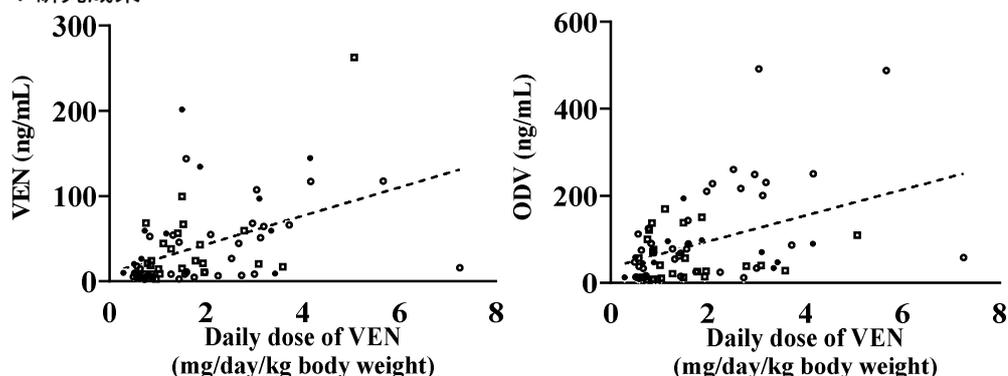
また、VEN、ODV はさらに、CYP3A4 や CYP2C19、CYP2C9 により、各代謝産物に代謝されることが分かっているが、なかでも CYP2D6 の遺伝子多型と ODV/VEN 血漿中濃度比に強く関連があり、また、CYP2C19 の遺伝子多型は VEN と ODV の血漿中濃度の和に強く影響することが分かっている。薬物の血漿中濃度を決定する因子として、様々な要因があるが、VEN やその代謝産物などの薬物動態や、それらの血漿中濃度と遺伝子多型(CYP2D6)との関連を解析することで、VEN 投与による副作用の出現や抗うつ効果を事前に予測することを目的とする。

### 3. 研究の方法

獨協医科大学病院精神神経科および研究協力施設における通院中または入院中の患者で、大うつ病性障害(DSM-5 診断基準を用いる)と診断され、本研究の趣旨・内容について説明の上、書面にて同意が得られた者を対象とし、各投与量を 2 週間以上投与した対象者に採血検査を行い、血漿サンプルを採取する。得られた末梢血のうち、血漿成分を分離し、高速液体クロマトグラフィーにて VEN 及び ODV の血漿中濃度を測定する。末梢血から DNA を抽出後、PCR 法に

て VEN 代謝酵素である CYP2D6 遺伝子型 (CYP2D6\*10、CYP2D6\*5) を同定する。また、VEN 及びその代謝産物の血中濃度、CYP2D6 遺伝子型、年齢、性別、体重、飲酒や喫煙の有無との関連について重回帰分析を行い、VEN の代謝に影響を及ぼす因子について検討する。

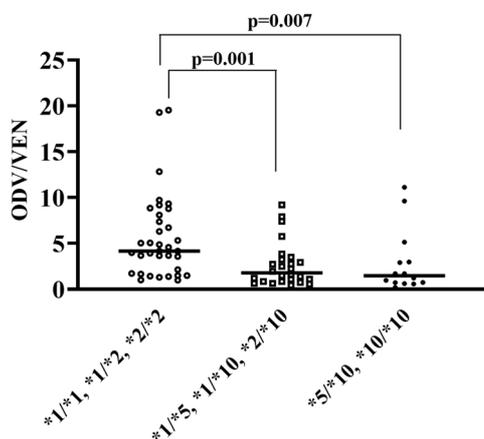
#### 4. 研究成果



VEN 及び ODV 血漿中濃度と、体重 1kg あたりの VEN1 日投与量との相関関係を上図に示した。スピアマンの順位相関検定では、VEN の体重 1kg あたりで補正した 1 日投与量と、VEN および ODV の血漿中濃度の間には、有意な正の相関関係が認められ、ODV の血漿中濃度が、VEN と比較して高値であった。

Parameter	Number of CYP2D6 mutated alleles (CYP2D6*5 and CYP2D6*10)			p-value
	0	1	2	
Sex (male/female) <sup>a</sup>	12/23	9/17	7/7	0.554
Age (years) <sup>b</sup>	46.00 (20-84)	48.50 (26-77)	65.00 (22-83)	0.091
Body weight (kg) <sup>c</sup>	56.00 (31.02-100.0)	57.55 (38.20-100.0)	52.75 (42.00-130.00)	0.885
Daily dose of VEN (mg/day) <sup>c</sup>	75.00 (37.5-225)	75.00 (37.5-225)	75.00 (37.5-225)	0.71
Daily dose of VEN corrected for body weight (mg/day/kg body weight) <sup>c</sup>	1.589 (0.4947-7.253)	1.194 (0.5769-5.068)	1.339 (0.2885-4.159)	0.782
Smoking habit (non-smokers/smokers) <sup>a</sup>	34/1	22/4	14/0	0.082
VEN (ng/mL) <sup>c</sup>	11.00 (2.500-143.8)	20.80 (2.800-262.7)	41.35 (4.200-201.5)	0.297
ODV (ng/mL) <sup>c</sup>	78.00 (10.20-491.6)	40.05 (6.400-169.9)	47.00 (11.70-194.1)	0.098
CVEN (ng/mL/mg/kg) <sup>c</sup>	12.10 (2.011-90.50)	14.01 (2.912-90.52)	34.90 (2.682-134.3)	<b>0.075</b>
CODV (ng/mL/mg/kg) <sup>c</sup>	61.67 (4.347-197.3)	20.20 (7.024-161.8)	47.65 (10.21-129.4)	<b>0.197</b>
VEN+ODV (ng/mL) <sup>c</sup>	100.1 (605.1-17.40)	62.20 (10.40-372.7)	86.45 (17.50-395.6)	0.333
ODV/VEN <sup>c</sup>	4.159 (0.9965-19.53)	1.781 (0.4187-9.193)	1.462 (0.1970-11.12)	<b>0.001</b>

また、75 例の VEN 服用中の患者 (男性 28 名、女性 47 名) を対象とし、VEN 及び ODV 血漿中濃度が検出限界以下の 3 症例除外した上で、CYP2D6\*5 と CYP2D6\*10 変異アリルの個数により 3 群間比較をした結果、体重 1kg あたり VEN 投与量で補正した VEN 血漿中濃度は、CYP2D6 変異アリルの数が異なっても差は認められなかった。しかし、ODV/VEN 比は CYP2D6 変異アリル数が増えるにつれて低下した (P=0.001)。



さらに、事後検定の結果、CYP2D6 変異アリルを持たない被験者の ODV/VEN 比は、変異アリルを 1 つ持つ者よりも有意に高く (P=0.001)、また、変異アリルを持たない者では、2 つ持つ者よりも有意に高いことが示された (P=0.007)。

Independent variable	VEN (ng/mL)	ODV (ng/mL)	CVEN (ng/mL/mg/kg)	CODV (ng/mL/mg/kg)	VEN+ODV (ng/mL)	ODV/VEN
Sex	-	-	-	-0.282 (0.014)	-	-
Age	-	-	-	-	-	-
Smoking habit	-	-	-	-	-	-
Number of mutated alleles (CYP2D6*5 and *10 alleles)	-	-0.270 (0.019)	0.308 (0.007)	-	-	-0.316 (0.006)

重回帰分析において、変異アリル数は、体重 1kg あたり VEN 投与量で補正した VEN 血漿中濃度、および、ODV/VEN 比と相関する有意な因子であった(それぞれ P=0.007, 0.006)。

CYP2D6\*5 の影響を除外するため、CYP2D6\*5 を持つ者を除外した群(n=71)についても同様の解析を行ったところ同様の傾向が認められ、ODV/VEN 比は CYP2D6\*10 アリル数が増えるにつれて減少した(P=0.001, Kruskal-Wallis 検定)。

以上の結果より、日本人うつ病患者において、CYP2D6 変異アリルを保有する群と保有しない群との間で ODV/VEN 比に有意な差が認められ、保有する群では ODV/VEN 比が低くなる傾向が見られた。この結果から、CYP2D6 の多型が ODV/VEN 比に影響を与え、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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hazuki Komahashi-Sasaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Effects of CYP2D6 Genotypes on Venlafaxine Metabolism in Japanese Psychiatric Patients With Depression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 681-687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000854	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 Taro Sasaki	4. 巻 128
2. 論文標題 CYP2D6*10 polymorphism and the enantioselective O-desmethylation of S-(+)- and R-(-)-venlafaxine in Japanese psychiatric patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	6. 最初と最後の頁 677-685
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bcpt.13560	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐々木はづき
2. 発表標題 日本人におけるvenlafaxineと活性代謝産物の薬物動態学的解析
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木はづき
2. 発表標題 日本人患者におけるCYP2D6遺伝子多型がVenlafaxineおよびその代謝物の薬物動態に及ぼす影響について
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木太郎
2. 発表標題 Venlafaxineとその代謝物に対し、日本人患者におけるCYP2D6遺伝子多型が及ぼす薬物動態学的影響について
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020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