

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 28 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461739

研究課題名(和文)母集団薬物動態解析による抗うつ薬の光学異性体血中濃度および薬力学予測法の確立

研究課題名(英文) Prediction of pharmacodynamics and plasma levels of enantiomer of antidepressants with population pharmacokinetic analysis

研究代表者

下田 和孝 (SHIMODA, KAZUTAKA)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：30196555

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)：本研究ではmirtazapine(MIR)の代謝に関連しているCYP2D6遺伝子多型のMIRの薬物動態への影響を検討した。S-(+)-MIR, R-(-)-MIR, S-(+)-desmethyilmirtazapine(DMIR), R-(-)-DMIRの血中濃度を測定した。CYP2D6*10のホモ接合体を持つ個体は、持たない個体に比較して有意に高い血中濃度を示すことがわかった。また、S-(+)-MIR, R-(-)-MIR, S-(+)-DMIR, R-(-)-DMIRの抱合体を測定したところ、抱合体は未抱合体の10倍から数10倍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 effect of the CYP2D6 genetic polymorphism on pharmacokinetics of mirtazapine (MIR) associated with the metabolism of MIR. Plasma levels of S-(+)-MIR, R-(-)-MIR, S-(+)-desmethyilmirtazapine (DMIR) and R-(-)-DMIR were measured. The individual having a homozygote of CYP2D6 *10 was found to show significantly high blood level as compared with the individual which did not have CYP2D6*10. Plasma levels of conjugated metabolites of S-(+)-MIR, R-(-)-MIR, S-(+)-MIR;DMIR and R-(-)-DMIR were found to be as approximately 10 times high as those of non-conjugated compound.

研究分野：臨床精神薬理学、ゲノム薬理学

キーワード：mirtazapine CYP2D6 pharmacokinetics pharmacogenetics

1. 研究開始当初の背景

大うつ病性障害の薬物治療において、第一選択薬として三環系抗うつ薬 (TCA) 以外のいわゆる新規抗うつ薬が投与されるのが一般的であるが、臨床効果には個体差が大きく、治療効果、副作用出現の予想は困難で、薬物治療計画の立案は「やま動的」であり、その理論根拠は希薄である。新規抗うつ薬は TCA に比べ、安全域が広く、副作用も少ないとされ、新規抗うつ薬の血中濃度が重要視されることはなく、その薬物動態とその臨床効果および副作用との関連については十分なデータが得られているとは言い難い。

わが国でも選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のみならず、SSRI とは薬理プロファイルが全く異なるミルタザピンが SSRI 無効例や重症のうつ病患者に臨床場面で用いられるようになってきている。ミルタザピンは 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。研究計画立案の段階で、予備的検討によって、抗うつ効果と関連があると想定されるミルタザピンの S 体血中濃度とミルタザピン体重あたり投与量との相関は有意ではなく、その動態の予測法の確立が必要であることが判明していた。

ミルタザピンの代謝には、代謝酵素の CYP2D6 が関与しているが、CYP2D6 は極めて多型性に富み、80 種類以上の変異遺伝子が知られている。CYP2D6 変異遺伝子の出現頻度には人種差が著しく、日本人では CYP2D6 活性を低下させる変異遺伝子の頻度が 40~50% と高い。これらのことより、日本人のミルタザピン血中濃度は CYP2D6 遺伝子型により影響を受け、欧米人と比較してミルタザピン血中濃度は上昇しやすいと予測される。

これまで日本人においてミルタザピン血中濃度と CYP2D6 遺伝子型に関する解析結果は存在しない。本研究は、百人以上でのミルタザピンの薬理遺伝学的データを用いて、母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetics) を行うことが特色である。

2. 研究の目的

大うつ病性障害の薬物治療に、三環系抗うつ薬以外のいわゆる新規抗うつ薬が第一選択薬として投与されるようになってきている。しかし、新規抗うつ薬の薬物動態とその臨床効果および副作用との関連については十分なデータが得られているとは言い難い。なかでもミルタザピンは 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。本研究ではミルタザピンの薬物動態の解析を母集団薬物動態解析法 (population pharmacokinetics) を用いて行い、ミルタザピン

血中濃度の投与前予測を可能にすることによって、臨床効果・副作用の観点から、最適な薬物治療の確立を目的とする。

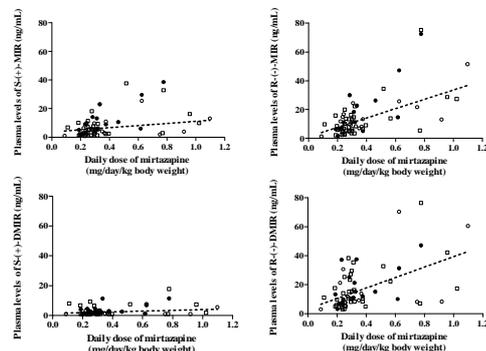
3. 研究の方法

獨協医科大学精神科および研究協力施設に入院中もしくは外来通院中でミルタザピンを内服している大うつ病性障害 (診断は DSM-IV-TR 診断基準に準拠) のうち、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。末梢血の血漿成分よりミルタザピン血中濃度をキラルカラムを用いる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に関連する酵素である CYP2D6 遺伝子型 (CYP2D6*1、CYP2D6*10、CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5) を同定する。ミルタザピンおよびその代謝物血中濃度と患者の種々の情報との関連を母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetics) によりその臨床効果、副作用の投与前予測をめざし、最適な薬物治療の確立をおこなう。

4. 研究成果

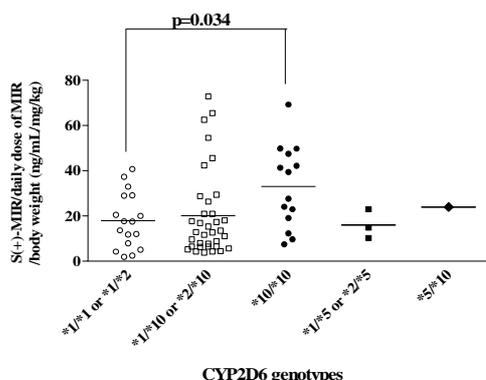
77 名の MIR 服用中の患者 (男性 33 名、女性 44 名) を対象として高速液体クロマトグラフィーにて S-(+)-MIR, R(-)-MIR, S-(+)-desmethyilmirtazapine (S-(+)-DMIR), R(-)-desmethyilmirtazapine (R(-)-DMIR) の血中濃度を測定し、CYP2D6 遺伝子型、喫煙、性別、年齢などの因子も考慮に入れて、解析した。

S-(+)-MIR, R(-)-MIR, S-(+)-DMIR, R(-)-DMIR は MIR 体重あたり投与量に優奈正の相関がみとめられたが、S-(+)-MIR, R(-)-MIR, S-(+)-DMIR, R(-)-DMIR の MIR 体重あたり投与量で補正された血中濃度には大きな個体差がみとめられた。



また MIR 体重あたり投与量で補正された S-(+)-MIR, R(-)-MIR, S-(+)-DMIR, R(-)-DMIR 血中濃度と変異遺伝子数を解析した結果、下図に示すように、CYP2D6 遺伝子型が最も強い影響を示す因子であり、

CYP2D6*10 のホモ接合体を持つ個体は、持たない個体に比較して有意に高い血中濃度を示すことがわかった。この解析では*5 変異は別グループに分け、解析しているため、CYP2D6*10 の影響を見ていると考えてよい。



尚、結果は以下の原著論文として掲載された。

Yuki Hayashi, Takashi Watanabe, Akiko Aoki, Shin Ishiguro, Mikito Ueda, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda. Impact of CYP2D6*10 on the pharmacokinetics of enantiomers of mirtazapine and its desmethylated metabolite in Japanese psychiatric patients treated with mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 48:279-285, 2015

また、S-(+)-MIR, R(-)-MIR, S-(+)-desmethylmirtazapine, R(-)-desmethylmirtazapine の抱合体を測定したところ、抱合体は未抱合体の 10 倍から数 10 倍存在するという予備的結果を得た。

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 5 件)
<英文原著>

1) Yuki Hayashi, Takashi Watanabe, Akiko Aoki, Shin Ishiguro, Mikito Ueda, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda*
Impact of CYP2D6*10 on the pharmacokinetics of enantiomers of mirtazapine and its desmethylated metabolite in Japanese psychiatric patients treated with mirtazapine
Pharmacopsychiatry 48:279-285, 2015

2) Takashi Watanabe, Yuki Hayashi, 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

3) Takaaki Ishikawa, Takahiro Shinozaki, Kazutaka Shimoda.
Rhabdomyolysis after the administration of clarithromycin in a Japanese schizophrenic patient receiving aripiprazole: A possible impact of CYP2D6 genotype
Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics 5:18:22, 2014

4) Akiko Aoki, Shin Ishiguro, Takashi Watanabe, Mikito Ueda, Yuki Hayashi, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda
Factors affecting discontinuation of initial treatment with paroxetine in panic disorder and major depressive disorder
Neuropsychiatric Disease and Treatment 2014 Sep 18;10:1793-8. doi: 10.2147/NDT.S68670. eCollection 2014

5) 林 有希, 渡邊 崇, 下田 和孝
Mirtazapine の光学異性体である S-(+)-mirtazapine は临床上、有用か?
臨床精神薬理 17 巻 10 号 1419-1420, 2014

[学会発表](計 6 件)

1) 林 有希, 渡邊 崇, Pierce 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

3) 渡邊 崇, 林 有希, 青木顕子, 石黒 慎, 井上義政, 下田和孝
CYP2D6, CYP2B6 遺伝子多型が mirtazapine 光学異性体の代謝に与える影響
第 35 回日本臨床薬理学会、2014 年 12 月 4-6 日、松山

4) 林 有希, 青木顕子, 石黒 慎, 渡邊 崇, 下田和孝

CYP2B6, CYP2D6 遺伝子多型が mirtazapine 光学異性体の代謝に与える影響
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、2014 年 11 月 20 日
—22 日、名古屋

5) Takashi Watanabe, Yuki Hayashi, Akiko Aoki,
Shin Ishiguro, Yoshimasa Inoue, Kazufumi
Akiyama, Shoko Tsuchimine, Norio
Yasui-Furukori, K Shimoda
Effect of CYP2D6*10 on mirtazapine
metabolism in Japanese psychiatric patients
27th European College of
Neuropsychopharmacology, Berlin, Germany,
October 18-21, 2014

6) 佐伯吉規、星野奈月、中山博文、山田健志、
尾関祐二、下田和孝、向山雄人
がん緩和領域における mirtazapine 投与量に
関する因子分析
第 27 回日本サイコオンコロジー学会、東京、
2014 年 10 月 3 日～4 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

下田和孝 (SHIMODA, Kazutaka)

獨協医科大学 医学部 教授

研究者番号：30196555

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：