

Title	薬物代謝酵素の遺伝子多型に基づく結核治療の個別適正化に向けた臨床研究
Author(s)	窪田, 竜二
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49193
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	くぼ た りゅう じ 窪 田 竜 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (臨床薬学)
学位記番号	第 21969 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	薬物代謝酵素の遺伝子多型に基づく結核治療の個別適正化に向けた臨床研究
論文審査委員	(主査) 教授 東 純一 (副査) 教授 松田 敏夫 教授 高木 達也 教授 上島 悦子

論文内容の要旨

医薬品の適正使用のためには、個々の患者に対して適正な薬剤を選択し、最適な用量を投与する必要がある。結核治療において薬剤投与量の設定は、体重、年齢、腎臓や肝臓を中心とする臓器機能、過去の治療歴などに基づいて行われてきた。しかし、現行の結核標準化学療法において治療成功率は 80%に至らない。さらに、10~20%のヒトで肝機能検査値の異常が認められている。このような課題を克服するため、最新の知見に基づく薬物治療法のエビデンスの構築と治癒成功率の向上が求められている。

抗結核薬イソニアジド (INH) は薬物代謝酵素 *N*-acetyltransferase 2 (NAT2) によってアセチル化され体外に排泄される。NAT2 の代謝能には大きな個人差が知られており、高い代謝能を持つ Rapid acetylator (RA)、中間の代謝能を持つ Intermediate acetylator (IA)、低い代謝能を持つ Slow acetylator (SA) に分類される。また、NAT2 には遺伝子多型が存在し、NAT2 遺伝子型を調べることで表現型を推測できる。各表現型を規定する遺伝子型群をそれぞれ RA-type、IA-type、SA-type と呼ぶ。最近、NAT2 遺伝子型情報により有害事象を予測し得ることが判明したため、INH 投与には環境的要因に加え遺伝的要因を考慮することが有効であると考えられる。そこで、本研究では INH 血中濃度の観点から、有害事象を回避するための適正用量を推定した。

まず、健康成人を対象とする臨床薬理試験を行い、RA-type、IA-type における INH の体内動態を評価した。NAT2 遺伝子型が RA-type の者 8 名、IA-type の者 8 名を対象とした。RA-type に対しては 3 用量の INH (300 mg、600 mg、900 mg) を空腹時単回投与した。IA-type には INH 300 mg を空腹時単回投与した。血中 INH 濃度を HPLC で測定し、薬物動態解析にはノンコンパートメントモデルを用いた。

IA-type 群では INH 300 mg 投与後の血中濃度が標準治療域 (投与後 1~2 時間の INH 濃度 3~5 μ g/mL) を推移した。このことから、300 mg が IA-type の適正用量であることが示唆された。一方、RA-type の INH 300 mg 投与群では血中濃度が治療域に至らず、RA-type に対する増量の必要性が示された。また、IA-type 群 (INH 300 mg 投与) に比べ、RA-type の 300 mg 投与群では AUC が 66%と低値を示し、600 mg 投与群では AUC が 175%と高値を示した。これらの結果より、RA-type に対する適正投与量を 1 日 1 回 450 mg と推定した。

次に、医薬品の効果や副作用を含めた用量反応性を明らかにするために、肺結核患者を対象とする臨床試験を実施した。対象は入院して INH 1回 200 mg (1日2回) を含む標準化学療法を受ける肺結核患者で、治療開始時の臨床検査値が基準範囲 (AST ; 38 IU/L、ALT ; 44 IU/L) 内の者とした。さらに、試験参加後3ヶ月間の臨床検査値を調査し、血清 AST および ALT が基準値の 1.5 倍かつ、投与前値の 2 倍以上を肝機能検査値異常とした。

薬物動態検討のための検体採取に同意した RA-type 59 名、IA-type 64 名、SA-type 14 名から 382 点を採血し、血中 INH 濃度を測定した。母集団薬物動態解析の結果、各遺伝子型別のクリアランス (CL) は、RA-type 44.2 L/hr、IA-type 29.5 L/hr、SA-type 8.2 L/hr であった。また、全被験者のうち、投与開始後1ヶ月以内に 22 名 (16%) で肝機能検査値異常が認められた。遺伝子型別では、RA-type は 59 名中 5 名 (8%)、IA-type で 64 名中 4 名 (6%)、SA-type では 14 名中 13 名 (92%) で異常値が認められた。

健康成人と結核患者の結果より、NAT2 遺伝子多型に基づく INH の適正投与量を以下のように推定した。すなわち、1日2回投与では RA-type : 1回 300 mg (1日2回)、IA-type : 200 mg (1日2回)、SA-type : 1回 100 mg (1日2回) と推定し、1日1回投与では RA-type : 1回 450 mg (1日1回)、IA-type 1回 300 mg (1日1回)、SA-type : 1回 150 mg (1日1回) である。

また、提唱した治療法により増加するコストとベネフィットを比較するため、NAT2 遺伝子型に基づく治療法を医療経済学的に評価した。ファーマコゲノミクス研究においては費用対効果を決定する重要な因子として、遺伝子多型の頻度を考慮する必要がある。そこで、遺伝子多型頻度の異なる2つのポピュレーション、すなわち日本とドイツで結核治療費を調査した。日本における肺結核治療に要する医療費はレセプト調査より算出した。ドイツにおける結核治療費は文献から推定した。解析には Decision tree モデルを用い、費用対効果分析を行った。結核治療中に起こる有害事象として、薬剤性肝障害と治療失敗とを選定した。イベント発生確率は、各遺伝子型別の肝障害の発症率は日本で実施した臨床研究より、治癒遅延率は文献より推定した。

日本でのレセプト調査の結果、入院日数は 58.7 日、一日当たりの入院費用は 19,023 円、結核治療費の期待費用は 1,203,335 円と推定された。一方、ドイツにおける平均入院日数は 49.6 日、一日当たりの入院費は 272 ユーロ、結核治療にかかる総額は 14,301 ユーロであった。また、肝障害の発現した患者の入院日数は 87 日で、非発現群に比べ入院日数が 35.8 日延長した。薬剤経済分析の結果、NAT2 遺伝子に基づく治療法は標準治療法に比べ一人当たりの期待治療費が、日本では 72,819 円、ドイツでは 653 ユーロの医療費削減効果を持つことが示唆された。日本に比べ、1日当たりの入院費が高く、肝障害発現率の高い SA-type が多いドイツの方が NAT2 遺伝子多型法の有用性は高いと考えられる。

現在、標準治療法 (INH 用量は一律 1日1回 300 mg) と遺伝子多型法 (INH 用量は RA-type : 1日1回 450 mg、IA-type : 1日1回 300 mg、SA-type : 1日1回 150 mg) を比較するランダム化試験を実施している。本試験を通し NAT2 遺伝子型に基づく結核の個別化治療法の有用性が検証されるものと期待される。

論文審査の結果の要旨

医薬品の適正使用のためには、個々の患者に対して最適な薬剤を選択し、最適な用量を投与する必要がある。結核治療における薬剤投与量の設定は、体重、年齢、腎臓や肝臓を中心とする臓器機能、過去の治療歴などに基づいて行われてきた。しかし、現行の結核標準化学療法における治療成功率は、80%に至らない。さらに、10~20%のヒトで肝機能異常が認められている。このような課題を克服するため、最新の知見に基づく薬物治療法のエビデンスの構築と治癒成功率の向上とが求められている。

本研究では、薬物代謝酵素 *N*-acetyltransferase 2 (NAT2) の遺伝子多型に着目し、NAT2 遺伝子型別の投与量を推定した。まず、健康成人を対象とする臨床薬理試験を実施し、用量変更時のイソニアジドの体内動態を評価した。次に、結核患者を対象とした臨床試験を行い、母集団薬物動態の手法を用いて NAT2 遺伝子型別の薬物動態パラメー

タを算出した。さらに、イソニアジド血中濃度と肝障害発現との相関を定量化し、イソニアジド血中濃度の中毒域を見出した。最終的には、NAT2 遺伝子型別の適正投与量を推定した。

一方、レセプト調査により、結核治療費の中で入院費が 90%以上を占めることを示し、また、結核患者に対するコホート研究を実施し、肝障害の発現により入院日数が延長することを明らかにした。さらにシナリオ分析により、NAT2 遺伝子型判定の費用対効果を検討し、NAT2 遺伝子型に基づく投与設計が医療費削減効果を持つことを示した。

以上、本研究では、結核治療におけるイソニアジド適正投与量を NAT2 遺伝子型別に層別して提案するとともに、結核の個別化治療が結核治療費に与える影響につき検討した。これまで、NAT2 遺伝子型が結核治療中に発現する有害事象の予測に有効であるとされていたが、その遺伝子情報を治療法に反映させる方法は確立されていなかった。本研究成果は、NAT2 遺伝子型に基づく新たな結核治療法を提言するものであり、博士の学位を授与するに相応しいものとする。