

Title	CYP2D6遺伝子多型による新規統合失調症治療薬アリピプラゾールの薬物動態の個体差に関する研究
Author(s)	久保, 正則
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/49648
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	久保正則
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第22583号
学位授与年月日	平成21年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	CYP2D6 遺伝子多型による新規統合失調症治療薬アリピプラゾールの薬物動態の個体差に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 東 純一 (副査) 教授 馬場 明道 教授 松田 敏夫 教授 宇野 公之

論文内容の要旨

緒言：薬剤の薬効や副作用の程度には著しい個人差が存在する場合があります，このような薬剤反応性における個人差の原因の1つとして薬物の血中動態に関わる薬物代謝酵素のチトクロームP450 (CYP) 等の代謝酵素遺伝子の一塩基多型 (SNPs) との関連性が注目される。新規統合失調症治療薬アリピプラゾール (APZ) 及びAPZと同等の薬理活性を有する血中の主代謝物は，*in vitro*での試験成績から肝薬物代謝酵素分子種のCYP2D6 及び CYP3A4で代謝されることが知られている。CYP2D6にはヒトでその代謝酵素活性に影響する多種類の遺伝子多型が存在し，さらにその変異の型及び存在の割合に民族間差の存在が報告されている。これらのことから，日本人健康成人を対象に APZ を単回及び反復投与したときの APZ の血中動態についてCYP2D6遺伝子多型との関係を精査し，欧米人での血中動態と比較検討した。また，臨床での併用薬 (ITZ: itraconazole) によるCYP3A4酵素阻害時の APZ 血中動態への影響の個体差についても，CYP2D6遺伝子多型との関連性について併せて検討した。なお，これらの検討に先立ち，血中薬物濃度モニタリングのための血漿中 APZ 及び主代謝物の高感度同時濃度測定法 (LC-MS/MS) を確立した。

試験方法：[単回・反復投与試験] 日本人健康成人男性を対象にAPZ 単回(6mg;20例), 反復(3mg, 2Week:15例)投与し，経時的に血中 APZ 及び主代謝物濃度を測定し薬物動態パラメータを求めた。[CYP3A4 阻害試験] 日本人健康成人男性24例を対象に，I 期 (CYP3A4阻害薬非併用時) にAPZ単回単回投与，II 期 (CYP3A4阻害薬ITZ併用時) にITZ 7日間前投与定常状態下でのAPZ単回投与を行う上乗せ試験法とし，経時的に血中 APZ 及び主代謝物濃度を測定した。また，尿中6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール濃度比 (CTL比) は，CYP3A4代謝活性の指標となるとされていることから，CYP3A4阻害剤投与の前後で比較することによりCYP3A4阻害剤によるCYP3A4代謝活性の阻害程度を確認することとした。[CYP2D6遺伝子多型検査] 日本人のCYP2D6遺伝子多型の存在割合を考慮し，CYP2D6遺伝子型はCYP2D6 *2, *4, *5, *10, *14, *18に注目し，これらの変異を有していないものをCYP2D6 *1(Wild型)として判定した。さらに*2のホモ接合体と判定された検体については，CYP2D6 遺伝子promoter領域(-1584)のDirect Sequencingを行いCYP2D6 *4Iの可能性を確認した。

試験結果：[単回・反復投与試験] APZ単回投与後のAPZのC_{max} にはCYP2D6遺伝子型間に明確な差はなかったが，消失半減期(t_{1/2})は，CYP2D6 Extensive Metabolizer (EM)の45.8時間に対し，Intermediate Metabolizer (IM)では75.2時間とEMより有意(p<0.01)に長かった。標準的なPCR法による SNPs 検査で*2/*2と判定される2例ではこれらの中間的なt_{1/2}を示し，1例が*4I/*4I, 1例が*2/*4I であることが Direct Sequencingにより判明した。APZを1日1回14日間反復投与時のAPZの血中消失クリアランス (CL/F)は単回投与試験での値と同様であり，APZの反復投与によるCYP3A4及びCYP2D6の酵素誘導や酵素阻害がないことが確認でき，IMではEM に比べ約3倍のAUCを示した。

CYP2D6遺伝子型によるAPZの血中薬物動態を欧米人での報告値と比較すると、EMでは日米で差は無く、Poor Metabolizer (PM; 米国人)でのAUCはEMの約2倍程度、IM(日本人)はEMとPMの中間的な値を示した。[CYP3A4 阻害試験] ITZ併用時には非併用時と比してCL/FがEMで27%有意に低下し、IMでは47%と更に大きく低下した。ITZ併用時のIMのCL/FはEMの約1/2であった。このときの尿中CTL比はITZ併用により有意に約50%低下し、CYP2D6遺伝子型に関らずほぼ一定であった。欧米人PMの薬物動態及び本試験成績から、本試験被験者(日本人)のEMにおけるITZによるCYP3A4の阻害率は約60%と算定され、APZのCYP3A4とCYP2D6による肝クリアランスの割合を全被験者及びCYP2D6 EMとIM別に概算し、コルチゾール排泄量で補正した1日蓄尿中CTL比と良好な相関が得られた。

結論:本研究では、日本人を含むアジア人特有のCYP2D6遺伝子多型(CYP2D6*10)の薬物動態への影響を、CYP2D6及びCYP3A4で代謝を受ける新規統合失調症治療薬 APZの血中動態を例として評価することができた。また、その検討の過程において確認された日本人では頻度が少ないCYP2D6*41のアレル遺伝子(genotype)とAPZの血中動態(phenotype)の関係から、CYP2D6*41もCYP2D6*10と同様に活性低下型アレルであることを少数例ではあるが日本人で始めて確認することができた。すなわちCYP2D6*41アレルはCYP2D6*10アレルと同様に薬物代謝活性に影響する重要な要因であり、CYP2D6遺伝子多型の影響を検討する際には、CYP2D6*41を考慮して解析することが重要であることが示唆された。

一方、APZの体内動態に及ぼすCYP3A4阻害薬併用投与の影響を、CYP2D6の酵素活性に影響する遺伝子多型群別に検討することにより、2種のCYP酵素のAPZ代謝への関与の割合が推定され、併用薬等によるCYP酵素阻害時の薬物動態がアジア人特有のCYP2D6遺伝子多型群別に勘案可能となった。

コルチゾール排泄量で補正した1日蓄尿による尿中CTL比の算出結果は、CYP3A4酵素活性の変化(誘導及び阻害)の指標として有益であるとともに、本研究で用いたAPZのようにCYP3A4で代謝を受ける薬物の各個体の体内動態を考察するうえで簡便かつ有益な指標になりうることを示した。

論文審査の結果の要旨

本研究では、日本人を含むアジア人特有のCYP2D6遺伝子多型(CYP2D6*10)の薬物動態への影響を、CYP2D6及びCYP3A4で代謝を受ける新規統合失調症治療薬アリピプラゾールの血中動態を例として評価し、その検討の過程において確認された日本人では頻度が少ないCYP2D6*41のアレル遺伝子(genotype)とアリピプラゾールの血中動態(phenotype)の関係から、CYP2D6*41もCYP2D6*10と同様に活性低下型アレルであることを少数例ではあるが日本人で始めて確認した。すなわちCYP2D6*41アレルはCYP2D6*10アレルと同様に薬物代謝活性に影響する重要な要因であり、CYP2D6遺伝子多型の影響を検討する際には、CYP2D6*41を考慮して解析することが重要であることを示した。

一方、アリピプラゾールの体内動態に及ぼすCYP3A4阻害薬併用投与の影響を、CYP2D6の酵素活性に影響する遺伝子多型群別に検討することにより、2種のCYP酵素のアリピプラゾール代謝への関与の割合を推定し、併用薬等によるCYP酵素阻害時の薬物動態をアジア人特有のCYP2D6遺伝子多型群別に勘案可能とした。また、コルチゾール排泄量で補正した1日蓄尿による尿中6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール濃度比の算出結果は、上記のCYP3A4阻害薬併用投与によるCYP3A4代謝活性の変化量と良好な相関を示し、CYP3A4酵素活性の変化(誘導及び阻害)の指標として有益であるとともに、本研究で用いたアリピプラゾールのようにCYP3A4で代謝を受ける薬物の各個体の体内動態を考察するうえで簡便かつ有益な指標になりうることを示した。

なお、これらの検討に先立ち、血中薬物濃度モニタリングのための血漿中アリピプラゾール及び主代謝物の高感度同時濃度測定法(LC-MS/MS)を確立している。

本成果は、新規薬物開発におけるゲノム薬理学の意義を喚起し、臨床的観点からも高く評価できることから、博士の学位を授与するに相応しいと考える。