

# 精神疾患個別化治療開発のための治療薬体内動態の個人差に関する研究

薬物動態学研究室 大久保 真穂

## 【緒言】

近年非定型抗精神病薬や新規作用機序の抗うつ薬などの新薬が上市され、統合失調症やうつ病に対する治療薬貢献度は高いが、治療満足度は依然として低い。治療効果の上がない一因として実臨床における治療薬体内動態に個人差が生じていることが考えられる。代表的な抗精神病薬リスペリドンは、チトクロム P450 (P450、CYP) 2D6 および CYP3A4 にて、オランザピンは CYP1A2、CYP2D6 およびフラビン含有モノオキシゲナーゼ 3 (FMO3) にて、ならびに抗うつ薬ミルタザピンは CYP1A2、CYP2D6 および CYP3A4 にて代謝されることが知られている。これら薬物酸化酵素にはそれぞれ遺伝子多型が存在するため、酵素活性の個人間変動が治療薬の消失に影響する可能性がある。そこで本研究では、精神疾患個別化治療の開発を目標とし、治療薬体内動態の個人差に影響を与える因子について主に代謝酵素に着目して解明することを目的とした。はじめに日本人において重要な遺伝子多型の選別と特に誤判定が問題となっている CYP2D6 全欠損変異 (CYP2D6\*5) 新判定法の検討を行った。さらに個人差要因を検討する対象薬物として実臨床で汎用されるリスペリドン、オランザピンおよびミルタザピンを選択し、ヒト由来酵素源ならびに臨床患者由来血液試料を活用して検討した。

## 【結果および考察】

### 1. 重要な薬物代謝酵素遺伝子多型の選別および多型判定法の確立

欧米白人で CYP3A 活性低下に伴う血中濃度変動が報告されたイントロン変異 CYP3A4\*22 のタンパクへの影響と日本人でのアリル頻度を求めた。多型判定を行った個別白人肝マイクロゾームによる CYP3A 指標酵素活性および CYP3A タンパク発現量は CYP3A4\*1/\*1 群に比べ CYP3A4\*1/\*22 群で有意に低値を示したが、日本人 53 検体のゲノム DNA 解析の結果、CYP3A4\*22 は見出されなかった。よって CYP3A4\*22 は CYP3A タンパク発現量およびその機能に影響を及ぼすが、日本人では極めて低頻度のために要因とはならないと考えられた。

CYP2D6 遺伝子保有にもかかわらず CYP2D6\*5 と誤判定される CYP2D6\*10D を CYP2D6\*5 と区別する判定法を検討し、マルチプレックス PCR 法を確立した。本判定法は、内部標準が加わり、2 つの増幅反応が 1 度に行えることから、正確、迅速で簡便な方法であると考えられた。

### 2. 実臨床にて単一酵素の変動要因の及ぼす影響は無視しうる薬物：リスペリドンとオランザピン

個別ヒト肝マイクロゾームによるリスペリドン 9-水酸化酵素活性に対する遺伝子多型の影響は、CYP2D6 では基質低濃度でのみ認められたが、白人に比べて日本人で発現が多く報告されている CYP3A5 では認められなかった。リスペリドン投与患者血漿中リスペリドンおよび主代謝物であるリスペリドン 9-水酸化体 (パリペリドン) 濃度は CYP2D6 および CYP3A5 遺伝子多型ならびに CYP2D6 阻害薬併用数の影響を受けなかった。これらの結果より、臨床上市ペリドン代謝は CYP2D6 低活性であっても CYP3A4 によって補完され、投与の際に CYP2D6 遺伝子多型は考慮するには及ばないことが示唆された。

ヒト肝マイクロゾームによるオランザピン代謝消失は CYP1A2、CYP2D6 および FMO3 選択的不活化処理により 30% ずつ阻害されたことから、これら酵素の寄与は同程度であると示唆された。オランザピン代謝に対する各酵素の速度論的解析および個別ヒト肝マイクロゾームによる各指標酵素活性との相関関係により、単一の経路に複数の代謝酵素が寄与している可能性が示唆された。個別ヒト肝マイクロゾームによるオランザピン酸化酵素

活性は *CYP2D6* および *FMO3* 遺伝子多型の影響を受けなかった。オランザピン投与患者の血漿中薬物濃度は *CYP2D6* および *FMO3* 遺伝子多型ならびに喫煙 (*CYP1A2* 発現誘導) による影響を受けなかった。これらのことから、*CYP1A2*、*CYP2D6* および *FMO3* はオランザピン代謝に同程度寄与し、各酵素活性変動は他の代謝酵素で補完しうる範囲であり、消失に影響を及ぼさないことから、薬物投与の際に代謝酵素遺伝子多型および喫煙に対し特段の配慮は必要ではないことが示唆された。

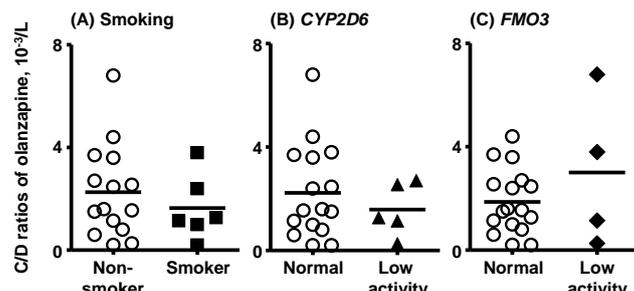


Fig. 1 オランザピン投与患者の投与量で補正した血漿中薬物濃度 (C/D 比) と喫煙行動および遺伝子多型の関係

### 3. 実臨床にて薬物代謝酵素遺伝子多型の考慮が推奨される薬物：ミルタザピン

個別ヒト肝マイクロゾームによるミルタザピン代謝消失および 8-水酸化酵素活性は *CYP2D6* 遺伝子多型の影響が認められた。組換え *CYP3A5* によるミルタザピン *N*-脱メチル化反応の  $V_{max}/K_m$  値は *CYP3A4* と同程度であったことから *CYP3A5* もミルタザピン代謝に寄与していると考えられた。ヒト肝マイクロゾームによるミルタザピン代謝消失は臨床併用され得るリスペリドンおよびデュロキセチン双方存在下で非存在下の 40%まで低下したことから、複数の代謝経路が阻害されることにより、2 薬間で認められない薬物相互作用が 3 薬間で認められる可能性を示唆した。ミルタザピン投与患者での血漿中薬物濃度は *CYP2D6* および *CYP3A5* 遺伝子多型の影響を受けた。これらのことより、ミルタザピン代謝消失には *CYP2D6* および *CYP3A5* 遺伝子多型が影響し、これら薬物代謝酵素遺伝子多型を考慮することでより適切な投与設計が可能となることが示唆された。

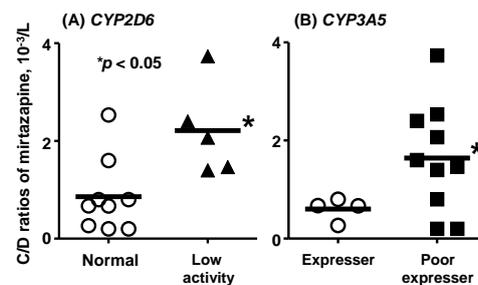


Fig. 2 ミルタザピン投与患者の C/D 比と遺伝子多型の関係  $p < 0.05$ .

#### 【まとめ】

代謝酵素活性変動の各医薬品代謝消失への影響を、ヒト由来酵素源と患者由来血液試料を用いて調べた結果、リスペリドンおよびオランザピンでは多型を含めた単独因子の影響が認められず、複合要因により代謝消失に影響を及ぼすことが推察された。一方、ミルタザピンでは *CYP2D6* および *CYP3A5* 遺伝子多型による影響に加え、併用注意となる 3 種以上の薬物の組み合わせが示唆された。以上、本研究において代表的な 3 種精神疾患治療薬体内動態に及ぼす薬物酵素活性変動因子の異なる影響を明らかにした。すなわち、単一酵素の変動要因は無視しうる治療薬とそれら単一酵素の遺伝子多型を考慮すべき向精神薬が実臨床に混在することが明らかとなった。これらの要因に関する知見は、精神疾患治療の実臨床において適切な個別化治療の基盤となりうる情報である。

#### 【本研究の誌上発表】

1) Okubo M *et al.*, Detection of *CYP2D6* whole deletion, *Clinica Chimica Acta*, 413, 1675-1677, 2012. 2) Okubo M *et al.*, Low protein and activity associated with *CYP3A4\*22*, *The Journal of Toxicological Sciences*, 38, 349-354, 2013. 3) Okubo M *et al.*, Mirtazapine clearance by *CYP2D6* and *CYP3A4/5*, *Biochemical Pharmacology*, 93, 104-109, 2015. 4) Okubo M *et al.*, Roles of *CYP1A2*, *CYP2D6* and *FMO3* in olanzapine clearance, *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*, DOI: 10.1002/hup.2515. 5) Okubo M *et al.*, Roles of *CYP2D6* and *CYP3A5* in risperidone clearance, *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*, DOI: 10.1002/hup.2516.