

Factors affecting steady-state plasma concentrations of enantiomeric mirtazapine and its desmethylated metabolites in Japanese psychiatric patients

学位名	博士（医学）
学位授与機関	獨協医科大学
学位授与年度	平成27年度
学位授与番号	32203乙第756号
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1199/00001333/">http://id.nii.ac.jp/1199/00001333/</a>

## 【背景】

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSA) であるミルタザピン (mirtazapine:MIR) の代謝はシトクロム P450 2D6(CYP2D6)遺伝子多型の影響を受けることが報告されている。MIR の臨床用製剤は S 体と R 体が各々50%ずつ含まれるラセミ体として供給されているが、光学異性体ごとに薬力学的プロファイルが異なるため、S-(+)-MIR と R-(-)-MIR の血漿中濃度測定が臨床、有用であると考えられている。S 体は主に  $\alpha 2$  受容体および 5HT<sub>2</sub> 受容体に対し拮抗作用を有し、R 体は主に 5HT<sub>3</sub> 受容体に対して拮抗作用を持っており、また代謝物の中では脱メチル体のみが薬理活性を有するとされている。これまで日本人を対象とした MIR の CYP2D6 遺伝子型と MIR 代謝状況に関する解析結果の報告はなく、さらに数少ない先行研究も対象者は欧米人であり、CYP2D6 の変異遺伝子の出現頻度も欧米とは異なることを考慮すれば、日本人における MIR の臨床薬理学的データを得ることは有用であると考えられる。

## 【目的】

MIR を投与された日本人の精神疾患患者を対象に MIR とその代謝物の光学異性体血漿中濃度測定を行い、CYP2D6 遺伝子多型をはじめとする MIR の代謝に与える影響する因子について検討した。

## 【対象と方法】

獨協医科大学病院精神神経科、弘前大学医学部附属病院神経科精神科、およびさくら・ら心療内科の患者のうち、MIR 服用中の患者で、本研究の内容に関して十分な説明の上、書面にて同意が得られた症例のうち、MIR の薬物血漿中濃度が定常状態に達したと考えられる 77 症例を対象とした (うつ病が 72 名、双極性障害が 1 名、パニック障害が 1 名、適応障害が 2 名、気分変動性障害が 1 名)。ベンゾジアゼピン系誘導体は MIR の代謝に影響を与えないとされているため、患者が不眠・不安等の症状を訴えた場合にのみ、少量の投与を可能とした。MIR 及びその代謝物の血漿中濃度の定常状態を得るために、少なくとも 1 週間以上投与された患者を対象とした。

MIR 血漿中濃度およびその代謝物の測定のために被験者より約 20ml 採血し、血液を遠心分離して得られた血漿 7ml を用いた。高速液体クロマトグラフィー (High Performance Liquid Chromatography: HPLC) にて、S-(+)-MIR, R-(-)-MIR およびその代謝物 S-(+)-desmethylnitrazapine (DMIR)、R-(-)-DMIR 血漿中濃度を測定した。カラムは Spelco 社製 Astec Chirobiotic V を使用し、移動相としてメタノール、エタノール、酢酸アンモニウム溶液をそれぞれ 29:18:53 に混合した移動相を用いた。また内部標準物質としてデハイドロアリピプラゾールを用いた。本方法における検出限界は各物質について 1.0ng/ml であった。

CYP2D6 遺伝子解析については被験者の末梢血から DNA を抽出し、薬物代謝酵素の遺伝子多型として、CYP2D6\*1(wild type)、CYP2D6\*2、CYP2D6\*10 を mutation specific

primerを用いた polymerase chain reaction (PCR)法にて、CYP2D6\*5(total gene deletion)を Long-PCR 法によって検出した。

体重あたり MIR 投与量で補正された S-(+)-MIR、R-(-)-MIR、S-(+)-DMIR、R-(-)-DMIR および S-(+)-MIR/R-(-)-MIR 比を異なる CYP2D6 遺伝子型をもつ被験者間で比較するために一元配置分散分析法を用いて分析した。事後検定には Dunnett の検定を用い、 $P < 0.05$  を有意とした。さらに CYP2D6\*10 アリル数、体重、年齢、性別を独立変数として、従属変数(体重あたり MIR 投与量で補正された S-(+)-MIR、R-(-)-MIR、S-(+)-DMIR、R-(-)-DMIR 血漿中濃度及び S-(+)-MIR/R-(-)-MIR 比)に有意な影響を与える因子を重回帰分析により解析した。本研究は獨協医科大学病院および弘前大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得ておこなった。

### 【結果】

77 例の日本人の患者(男性 33 名、女性 44 名)を対象とし、年齢は  $53.5 \pm 14.1$  歳、体重は  $57.8 \pm 12.2$  kg であった。MIR の平均 1 日投与量は  $20.0 \pm 10.1$  mg/day、体重 1 kg あたり 1 日投与量は  $0.364 \pm 0.223$  mg/day であった。S-(+)-MIR 血漿中濃度および R-(-)-MIR 血漿中濃度がともに検出限界以下の 7 症例は分析から除外した。

喫煙者の体重あたり MIR 投与量で補正された S-(+)-MIR 血漿中濃度は非喫煙者群に比較して有意に低かった ( $p=0.034$ )。喫煙者群の体重あたり MIR 投与量で補正された R-(-)-MIR 血漿中濃度では非喫煙者群に比較して低い傾向を認めた ( $p=0.059$ )。CYP2D6\*10 変異アリルの影響を検討するために\*5 を持つ個体を除いた 66 例を対象とした分析では、CYP2D6 遺伝子変異アリルを 2 つ持つ個体群(\*10/\*10)は変異アリルをもたない個体群(\*1/\*1, \*1/\*2)と比較して、体重あたり MIR 投与量で補正された S-(+)-MIR 血漿中濃度が有意に高かった ( $p=0.034$ )。体重あたり MIR 投与量で補正された R-(-)-MIR S-(+)-DMIR, R-(-)-DMIR 血漿中濃度、S-(+)-MIR/R-(-)-MIR 比については CYP2D6 遺伝子変異アリルを 2 つ持つ個体群(\*10/\*10)、及び変異アリルを 1 つ持つ個体群(\*1/\*10, \*2/\*10)、変異アリルを持たない個体群(\*1/\*1, \*1/\*2)間で有意差を認めなかった。重回帰分析では、CYP2D6\*10 変異アリル数が体重あたり MIR 投与量で補正された S-(+)-MIR 血漿中濃度 ( $p=0.023$ ) と有意に関連していた。また体重あたり MIR 投与量で補正された R-(-)-MIR S-(+)-DMIR, R-(-)-DMIR 血漿中濃度、S-(+)-MIR/R-(-)-MIR 比に有意な影響を与えている因子はなかった。

### 【考察】

先行研究では、MIR の代謝が CYP2D6 遺伝子多型の影響を受けることが報告されており、とくに S-(+)-MIR/R-(-)-MIR 比が CYP2D6 の homozygote extensive metabolizer では他の genotype と比較して低いことが報告されている。また日本人を含めたアジア人には CYP2D6 \*10 遺伝子変異アリルが多く、この変異が認められる割合が日本人は約 40%であるのに対し、白人は数%である。今回の日本人を対象とした研究では、CYP2D6\*10 変異アリルと体重あたり MIR 投与量で補正された S-(+)-MIR 血漿中濃度の間に関連が認められた。このことから、日本人において CYP2D6 が MIR の代謝、特に S-(+)-MIR の代謝に影響を

与えることが示唆された。この研究の限界としては、CYP2D6\*10 以外の CYP2D6 対立遺伝子型の影響、たとえば CYP2D6\*5 などの影響については、被験者数が少ないため十分な分析できなかった。また MIR 代謝に関係しているとされる CYP 遺伝子型も分析を行っていない。他の代謝産物、例えば 8-OH MIR については今回の研究では分析されていない。

**【結論】**

本研究の結果から、CYP2D6\*10 遺伝子型と喫煙が S-(+)-MIR の代謝に影響する因子であると考えられた。