

201120014A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と
効果的な禁煙指導法の確立と普及のための多施設共同臨床試験

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 純一

平成24年4月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と
効果的な禁煙指導法の確立と普及のための多施設共同臨床試験

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 純一

平成24年4月

研究報告書目次

I. 総括研究報告

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と 効果的な禁煙指導法の確立と普及のための多施設共同臨床試験	-----	1
--	-------	---

東 純一

II. 分担研究報告

1. 喫煙による薬物代謝酵素誘導の分子メカニズムに関する研究	-----	5
--------------------------------	-------	---

藤尾 慈

2. 禁煙治療薬による禁煙達成率と有害事象発現報告	-----	8
---------------------------	-------	---

藺 はじめ

3. 遺伝子判定結果通知による禁煙維持率上昇に関する研究	-----	10
------------------------------	-------	----

南畝 晋平

4. 臨床試験コーディネーター養成と統括支援業務	-----	11
--------------------------	-------	----

伊藤 継孝

5. 禁煙支援に応用可能な遺伝子型の探索に関する研究	-----	14
----------------------------	-------	----

前田真貴子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	17
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	18
-----------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と
効果的な禁煙指導法の確立と普及のための多施設共同臨床試験に関する研究

研究代表者 東 純一 兵庫医療大学薬学部長

研究要旨

多彩な喫煙関連疾患の予防策として「禁煙」に勝るものはない。喫煙は疾病であり、喫煙習慣によって形成されたニコチン依存により、禁煙には大きな困難が伴う。この問題を解決するには、個人に最適な禁煙指導法と禁煙補助薬の適正使用法とを考案する必要がある。本研究は禁煙支援を主目的とし、大規模臨床試験を実施して、「個の医療」に立脚する、日本人における喫煙習慣・禁煙指導に関する新たなエビデンスを構築する。

臨床試験については、平成21年度に臨床試験の実施体制を整備し、臨床試験を開始した。平成23年度も喫煙者のエントリーを継続し、平成23年度末までに1061例の喫煙者の試験参加の同意を得た。

探索ゲノム薬理学的研究については、ニコチン依存および禁煙達成に関する遺伝子について文献的調査および基礎研究を行い、バレニクリンの薬理的ターゲットであるニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR) $\alpha 4$ サブユニット他、複数の遺伝子多型がニコチン依存症に関わる可能性を見出した。更に新たな候補遺伝子探索を目的にニコチン依存形成機序の探索を行い、喫煙によりニコチン代謝酵素活性の他の薬物代謝酵素が誘導される可能性を見だした。

行政的側面からは、現在、我が国においては数多くの禁煙外来が設置されているが、その実態は不明瞭である。本研究を進めるにあたって禁煙外来の質を見極める必要があると判断した。本臨床試験では、一定の禁煙外来終了後、約10カ月のフォローアップ期間を設定し、フォローアップなどの禁煙達成率への寄与度を検討し、禁煙外来の質の向上を図る。本研究事業が禁煙達成率の向上に寄与し、国民の健康維持・増進に役立つ禁煙支援の基盤となるエビデンスを確立する。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び
所属研究機関における職名

藤尾 慈・大阪大学大学院薬学研究科・教授
南畝晋平・兵庫医療大学薬学部・講師
菌 はじめ・菌はじめクリニック・院長
伊藤継孝・薬効ゲノム情報株式会社・
代表取締役社長
前田真貴子・兵庫医療大学薬学部・講師

田那村雅子・医療法人社団至心会

田那村内科小児科・副院長

内藤毅郎・内藤内科クリニック・院長

西 耕一・石川県立中央病院・診療部長

能登啓文・富山県立中央病院・副院長

船本全信・医療法人社団有晃会ふなもと
クリニック・理事長

松岡 宏・愛媛県立今治病院・副院長

村松弘康・中央内科クリニック・院長

森田純二・木村内科呼吸器科医院・名誉院長

西村智子・薬効ゲノム情報株式会社

志賀遼太・大阪大学薬学部

長井裕美・大阪大学薬学部

研究協力者氏名・所属機関名及び
所属研究機関における職名

天貝賢治・茨城県立中央病院・消化器内科部長
今本千衣子・医療法人社団今本内科医院・副院長
竹本恭彦・大阪市立大学大学院医学研究科

A. 研究目的

虚血性心疾患、COPD、癌などの喫煙関連疾患の予防や治療に禁煙は必須である。しかし、多くの喫煙者は、禁煙の重要性を認識しながらもニコチン依存症のため禁煙を達成できない。従って、効果的な禁煙治療法の確立は、国民の健康増進・医療費削減の観点から極めて重要で、行政が取り組むべき最重要課題である。

日本の禁煙治療はニコチン置換療法に加え、2008年1月からα4β2ニコチン受容体部分作動薬バレニクリンが禁煙治療薬として承認された。しかし、バレニクリンが先行して販売されている米国では副作用（吐気、頭痛、うつ、自殺願望など）に対する警告がFDAより出されている。今後は、ニコチン製剤あるいはバレニクリンの個別化適正投与を行い、より安全で有効な禁煙治療を実施することが重要になると予測される。日本人と欧米人では薬物への応答性が異なることより、本研究は、我が国における質の高い禁煙支援を主目的とし、日本人における喫煙習慣に関する新たなエビデンスを構築し、個々の患者におけるニコチン製剤とバレニクリンに対する有効性および安全性の個体差の評価を行うことを目的とし、多施設共同臨床試験を実施する。

B. 研究方法

1. 臨床試験の実施継続・終了

平成21年度にニコチン製剤とバレニクリン（アセチルコリン受容体部分的遮断薬）との禁煙達成に関する比較対照臨床試験の体制整備を行い、本年度も引き続き、臨床試験を進め、平成24年3月31日を持って患者エントリーを終えた。

（倫理面への配慮）

本臨床研究の実実施計画書にも記載している通り、研究等の対象となる個人の**人権擁護**については、遺伝子は通常の採血により得られた血液から取り出すので身体的危険はなく、解析には日常診療から得られた結果を用いるので、人間の尊厳を損なうような方法は含んでいない。また、遺伝子情報を含む個人情報外部に流出した際にその情報に基づいた差別行為を産み出す

可能性がある。このような可能性を防ぐため、本研究では、個人情報の管理を厳重に行う。具体的には、個人情報を院内で匿名化し、血液サンプル、診療情報、個人識別情報を兵庫医療大学に提供する。提供された個人情報は、個人情報識別管理者が連結匿名化し、解析担当者に提供する。さらに、個人情報の管理には専用のコンピューターを用いて行い、教室内外のネットワークとは接続しないようにする。

更に、研究等の対象となる者に理解を求め、同意を得た。

尚、本臨床試験は、兵庫医療大学倫理委員会および大阪大学ゲノム倫理委員会の承認の下において実施している。

2. ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子および遺伝子型の探索

1) スクリーニング解析

アセチルコリン受容体遺伝子、ドパミンニューロン関連遺伝子、セロトニンニューロン関連遺伝子などニコチン作用部位となる中枢神経系遺伝子、肥満関連遺伝子などについて文献調査を行い、ニコチン依存、禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある候補遺伝子（50遺伝子144遺伝子多型）を挙げ、これまでに収集してきた喫煙者約700例のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型判定を行った。一部の遺伝子多型解析はシーケノム株式会社に委託した。

2) ニコチン代謝酵素 *Cytochrome P450 (CYP)2A6* 遺伝子型とニコチン依存度、禁煙達成率との関連

臨床試験参加の同意を得ることのできた喫煙者を対象に*CYP2A6**1、*4、*7、*9の判定をPCR法にて行い、呼気CO濃度と*CYP2A6*遺伝子型との関係について検討した。

3) 喫煙による薬物代謝酵素誘導の分子メカニズムに関する研究

本年度は、我々のグループで作製した再構成培養細胞系を用いて、薬物代謝酵素、トランスポーターの主流煙抽出物質による発現誘導を検討した。

C. 研究結果

1. 臨床試験の実施

本年度末までに1061例の喫煙者の試験参加の同意を得ることを行った。ニコチン依存、禁煙達成率および禁断症状に関連する遺伝子型の探索を行った。

平成24年3月末日までに、17施設において1061例の被験者から文書による同意を取得し、本臨床試験への協力を得て連結可能匿名化試料を集積することができた。

2. ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子および遺伝子型の探索

1) スクリーニング解析

スクリーニング解析結果より、いくつかの遺伝子とその遺伝子型がニコチン依存、副作用発現、禁煙時の離脱時に認められる体重増加に影響を与える可能性のある候補遺伝子として絞り込んだ。

- ・ニコチン性アセチルコリン受容体β2サブユニット
- ・ドパミントランスポーター
- ・モノアミン酸化酵素
- ・GABA受容体
- ・セロトニン受容体
- ・セロトニントランスポーター
- ・IL-6

2)ニコチン代謝酵素 *Cytochrome P450 (CYP)2A6* 遺伝子型とニコチン依存度および禁煙達成率との関連

これまで我々は、*CYP2A6*は遺伝子多型の存在により*CYP2A6*の酵素活性に個体差が生じることより、ニコチン依存との関係について解析してきた。

本年度、本試験にこれまでにエントリーされた症例の禁煙開始前の呼気CO濃度をと*CYP2A6*遺伝子型との関連を調べたところ、ニコチン代謝酵素活性の高い喫煙者程、呼気CO濃度が高く、代謝酵素活性の低い喫煙者では、呼気CO濃度が低いことが示唆された。

更に、*CYP2A6*遺伝子型が禁煙達成率に及ぼす影響を検討したところ、ニコチンパッチ治療において、*CYP2A6*遺伝子型が禁煙達成率に影響を及ぼす可能性が示唆された。

3) 喫煙による薬物代謝酵素誘導の分子メカニズムに関する研究

*CYP*以外の薬物代謝酵素およびトランスポーターの主流煙抽出物による発現誘導を検討した結果、*UGT1A1*が主流煙抽出物により発現誘導されること、またその発現誘導には、constitutive androstane receptor (CAR)依存性および非依存性シグナルを介すること、CAR非依存性の発現誘導には、arylhydrocarbon receptor (Ahr)を介していることが明らかになった。

D. 考察

本研究は、日本人における喫煙習慣に関する新たなエビデンスを構築し、科学的根拠に基づいて個々の患者に最適な禁煙治療法を提案することを目的とし、平成21年7月より多施設共同大規模臨床試験を開始した。

禁煙外来の取組みや診療形態は、医療機関によって均一ではない。しかし、本試験では、各禁煙治療薬規定の投与方法に基づき、禁煙外来に取り組んでいる医師が自主的に参画している。特に個人情報保護の観点および医師と患者との信頼関係の重要性を鑑み、主治医あるいは施設の禁煙指導者による1年間の追跡調査を依頼しているが、本研究での禁煙達成率は、既報の値と比較して高いものであったことから、本研究に参加している施設の指導医はじめスタッフが良質の禁煙指導を提供している可能性が示唆された。

本研究では、1年間の追跡調査を行うことになっていたことから、患者のモチベーション維持に貢献し、禁煙達成率が維持できた可能性も考えられるが、それらも禁煙外来担当医およびスタッフの尽力によるものであったことからここに深謝申し上げます。

今後、本スクリーニングにおいて候補遺伝子として絞り込まれた遺伝子型と各薬剤の有効性・安全性との関連解析結果を用い、事前に個人の遺伝子解析を行うことにより、治療前に薬物療法の適

応、禁煙補助薬選択の根拠及び副作用発現の可能性を予測し個々の治療方針決定「個の医療」に応用する予定である。また、細胞生物学的検討により、新たな候補遺伝子として、UGT1A1の可能性を見出した。今後更なる検討を加え、UGT1A1のニコチン依存、離脱症状への影響などについて検討する予定である。

E. 結論

平成21年度7月より、日本人における禁煙治療薬に関するエビデンス構築のための多施設共同臨床試験を開始した。特に質の高い臨床研究遂行を目指し、平成24年3月末日までに1061名の喫煙者が本臨床試験にエントリーされた。

追跡期間終了後の臨床データが集積次第、ニコチン依存、禁煙達成、ニコチン離脱症状などに関連する遺伝子型との関連解析を実施した。ニコチン依存形成に関与する遺伝子多型および適正な禁煙治療薬の選択に関与する遺伝子多型の解析は、タバコによる犠牲者を減らすためのタバコ規制や社会システム構築の必要性を周知させるための科学的根拠となる。

また、個人に適した効果的な禁煙治療における「個の医療」の確立は、国民の健康増進・医療費削減の観点から極めて重要で、行政が積極的に取り組むべき最重要課題である。今後も引き続き本臨床試験結果を広く公表し、より多くの喫煙者が禁煙治療の保険適用施設を受診し、禁煙達成に導かれるよう、国民の健康増進に向け禁煙支援を実施していきたい。更に、個人に適した効果的な禁煙治療法「個の医療」確立のための禁煙指導法の提案を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kijima T, Shimizu T, Nonen S, Furukawa M, Otani Y, Minami T, Takahashi R, Hirata H, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Goya S, Fujio Y, Azuma J, Tachibana I, Kawase I. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19): e588-90.
- ② 前田真貴子、藤尾 慈、東 純一 COPD—生命予後の改善を目指して—ニコチン依存の遺伝子解析. *日本臨床 (2011) 第69巻・第10号 (通巻1007号) : p.p.1887-1890*
- ③ 前田真貴子、藤尾 慈、東 純一. 禁煙治療薬の個別化適正投与方法確立に向けたゲノム薬理学的研究. *臨床薬理の進歩 (臨床薬理研究振興財団) (2011) No. 32. p.127-135*

2. 学会発表

- ④ 志賀遼太、杉浦知佳、前田真貴子、東純一、藤尾慈 「喫煙に伴う薬物代謝酵素の誘導メカニズムの解明を目指した新規in vitro実験系の創出」第61回日本薬学会近畿支部会平成23年10月22日 (神戸)
- ⑤ 志賀遼太、杉浦知佳、前田真貴子、東純一、藤尾慈 「喫煙による薬物代謝酵素UGT1A1誘導に対する核内レセプターCAR及びAhRの関与」第32回日本臨床薬理学会年会平成23年12月1～2日 (浜松)
- ⑥ 南畝晋平、嶽北佳輝、鉄尾真司、加藤正樹、分野正貴、奥川学、木下利彦、東純一 統合失調症治療薬の反応性個人差とドパミンD2受容体遺伝子多型との関連 第33回日本臨床薬理学会年会 2011年12月1日～3日 浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書- 1

喫煙による薬物代謝酵素誘導の分子メカニズムに関する研究

研究分担者 藤尾 慈 大阪大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

研究分担者は、臨床研究においてはニコチン代謝酵素CYP2A6をはじめとした遺伝子の多型判定を担ってきた。また、その過程で、薬物代謝酵素CYP2B6やUGT1A1が主流煙抽出物により発現誘導されることを見出してきた。特に、UGT1A1の発現誘導は、constitutive androstane receptor (CAR) 依存性および非依存性シグナル系を介すること、CAR非依存性の発現誘導は、arylhydrocarbon receptor (Ahr) を介していることを明らかにしてきた。

本年度は、臨床研究を継続するとともに、主流煙抽出物によるUGT1A1の発現誘導の過程で CAR とAhrとが相互作用を示すことを分子生物学的に示した。

A. 研究目的

これまで、喫煙による薬物代謝酵素発現誘導メカニズムを分子レベルで解明するために、Cigarette smoke extract (CSE)を用いた再構成培養細胞系を構築した。平成22年度は、この系を用いて、CSEが、constitutive androstane receptor (CAR) 依存性、および、arylhydrocarbon receptor (Ahr)依存性経路を介してUGT1A1を発現誘導することが明らかにした。本年度は、CSEによるUGT1A1の発現誘導におけるCARとAhrとの相互作用の解明を目的に研究を行った。

B. 研究方法

CSEは、吸引機を用いて煙草（セブンスター）の煙を、phosphate buffered saline (PBS)をくぐらせることにより作製した。10本の煙草をくぐらせた20mlのPBSを100% CSEとした。

CYP1A2, CYP2B6, UGT1A1 の発現は、real time PCRを用いて検討した。用いたプライマーを表1に示す。

CARを発現するアデノウイルスベクター (Adeno-CAR)の作製方法は、平成21年度報告書に記載した。コントロールとしてβ-galactosidaseを発現するアデノウイルスベクター(Adeno-β-gal)を用いた。

Arylhydrocarbon receptor (Ahr)に対するsiRNA実験は、invitrogenのSTEALTHキットを用いて行った。

表1. Primer Sequences used in real time RT-PCR analyses

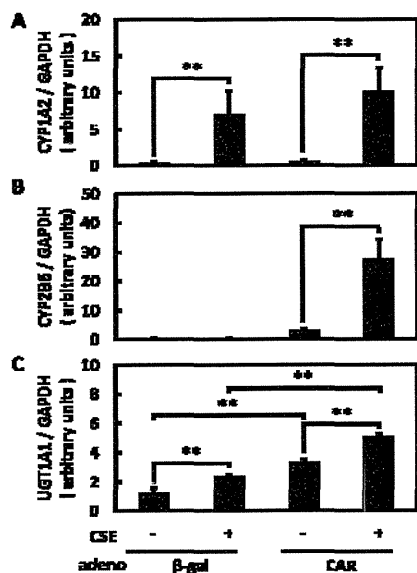
遺伝子	プライマーシークエンス
CYP1A2	F: CTT TGA CAA GAA CAG TGT CCG R: AGT GTC CAG CTC CTT CTG GAT
CYP2B6	F: CAC CCT AAC ACC CAT GAC CG R: GAT CAC ACC ATA TCC CCG GA
UGT1A1	F: TAG GCC CAT CAT GCC CAA TAT G R: AAT TCC TGG GAT AGT GGA TTT TGG T
CYP	F: CAA TGG AAA TCC CAT CAC CAT C R: TGA AGA CGC CAG TGG ACT CC

免疫沈降実験：

アデノウイルスを用いてCAR を過剰発現した細胞をlysis buffer (20mM HEPES、100mM NaCl、0.5mM EDTA、0.2% Triton X-100)に溶解し、遠心分離して上清を調整した。上清に抗Ahr抗体とprotein A/G-agaroseを加え免疫沈降を行った。沈降したタンパク質を抗Ahr抗体、抗CAR抗体を用いてイムノブロット法で検出した。

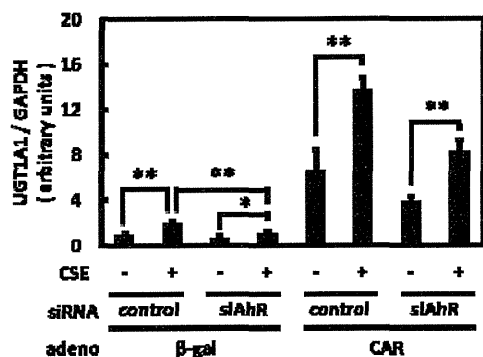
C. 研究結果

HepG2細胞にAdeno-CARもしくはコントロール(Adeno-β-gal)を感染させ、CSEで刺激し、CYP1A2、CYP2B6、UGT1A1の発現を検討した。その結果を下図に示す；

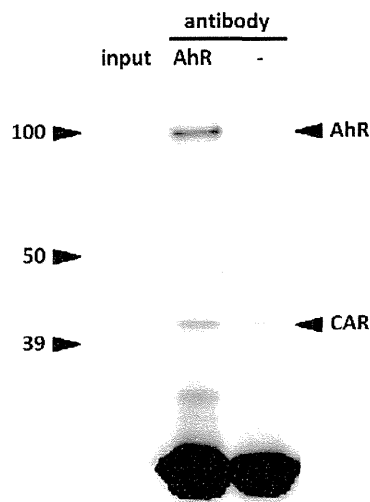


CYP1A2はCAR非依存的に、CYP2B6はCAR依存的に、CSEによる発現増強を示すのに対し、UGT1A1は、CSE刺激、及び、Adeno-CARの感染により発現誘導されること、また、Adeno-CAR感染下、CSE刺激を加えると顕著にUGT1A1の発現が増強することが明らかとなった。

UGT1A1はAhrを介して発現が増強されることが知られている。そこで、Adeno-CAR感染細胞、コントロールベクター (Adeno-β-gal) 感染細胞におけるUGT1A1のCSEによる発現増強にAhrが関与しているかどうかを明らかにするために、Ahrに対するsiRNAを用いてAhrのノックダウン実験を行った。その結果、AhrをノックダウンしたHepG2細胞では、CAR存在下、非存在下いずれにおいてもCSEによるUGT1A1の発現増強が抑制された(下図)。



このように、CSEによるUGT1A1の発現増強にはCARとAhrが関与していることが明らかになったが、両者の直接の相互作用に関する知見はこれまでに報告されていない。そこで、免疫沈降法により、CARとAhrが複合体を形成するかどうかを検討した。具体的には、HepG2細胞にCARを強制発現させ、抗Ahr抗体で免疫沈降を行い、免疫複合体を抗Ahr抗体、抗CAR抗体でイムノプロテイングした。下図に結果を示す；



このように、AhrはCARと複合体を形成することが明らかになった。

D. 考察

喫煙によりUGT1A1の発現が誘導されることは知られていたが、そのメカニズムは不明であった。

CSEにより、UGT1A1の発現誘導が、CAR依存性およびAhr依存性に惹起されることがin vitroで示された。さらに、これら二つの受容体は複合体を形成してUGT1A1の発現を制御していることが明らかになった。

E. 結論

喫煙はさまざまな転写因子を介して薬物代謝酵素の発現を変化させることが示された。

F. 健康危険情報

分担報告書のため記載せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

作成中

2. 学会発表

- ① 志賀遼太、杉浦知佳、前田真貴子、東純一、藤尾慈 「喫煙に伴う薬物代謝酵素の誘導メカニズムの解明を目指した新規 in vitro 実験系の創出」 第61回日本薬学会近畿支部会 平成23年10月22日（神戸）
- ② 志賀遼太、杉浦知佳、前田真貴子、東純一、藤尾慈 「喫煙による薬物代謝酵素 UGT1A1 誘導に対する核内レセプターCAR 及び AhR の関与」 第32回日本臨床薬理学会年会 平成23年12月1～2日（浜松）

H. 知的財産出願

特記すべき事項なし。

I. その他

研究分担者のグループは、上記の研究に加え、臨床研究の分担項目としてCYP2A6をはじめとした遺伝子多型判定を並行して行ってきたことを追記する。

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
 分担研究報告書-2

禁煙治療薬による禁煙達成率と有害事象発現報告

研究分担者 菌 はじめ 菌はじめクリニック 院長

研究要旨

本臨床試験では、我が国における禁煙治療薬（バレニクリンおよびニコチン貼付剤）の効果を比較検討するための多施設共同大規模臨床試験を行い、禁煙治療薬の再評価を行うことを目的の一つとしている。そこで、本研究に参画した喫煙者の禁煙達成率と有害事象についてまとめた。

A. 研究目的

2010年7月より開始された本臨床研究は、2012年3月末日に患者のエントリーを終了した。本研究における禁煙達成率と有害事象発現状況についてまとめ、再評価を行った。

B. 研究方法

2010年7月から2012年3月末日までにエントリーされた症例1062例のうち、症例記録用紙の回収により、禁煙状況、有害事象発現状況を把握できた症例を対象として各薬剤における禁煙達成率および有害事象発現状況をまとめた。

C. 研究結果

1) 禁煙達成率の指標

図1を参考に、禁煙達成と見なす指標を検討した。その結果、下記の①と②を満たす場合に禁煙達成している、と判定した。

① 禁煙治療開始後8週目または12週目の呼気CO濃度が4ppm以下

② 治療終了時の呼気CO濃度がない場合には、喫煙本数が0本

2) 禁煙達成率

前述1)に基づいて、禁煙外来終了時の禁煙達成率を求めた。その結果、ニコチンパッチ使用群は67.7% (44/65)、バレニクリン使用群では80.1% (549/685)であった。

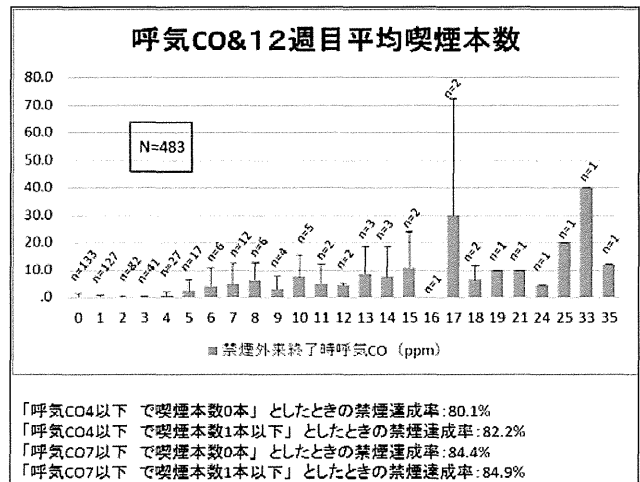


図1. 呼気CO濃度と喫煙本数との関係

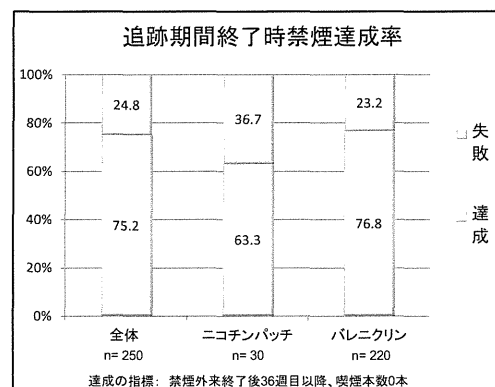


図2. 1年間追跡期間終了時の禁煙達成率

図2に示す通り、禁煙開始後1年間の追跡期間終了時点の禁煙達成率は、ニコチンパッチ治療群で63.3% (19/30)、バレニクリン治療群で76.8% (469/220) であった。

3) 有害事象発現率

禁煙治療期間中(1~12週目)の間診時に患者からの訴えたのあった症状についてまとめた。

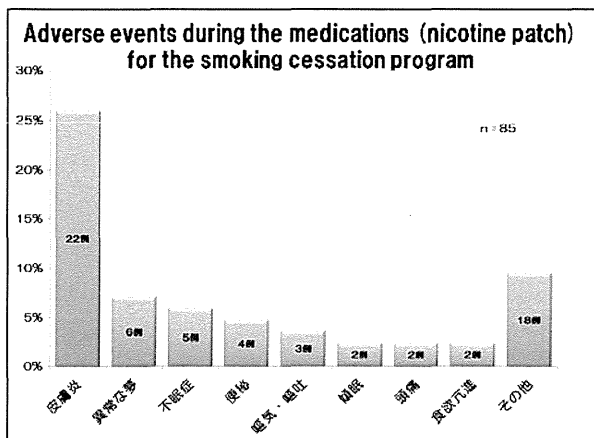


図3. ニコチンパッチ治療時の有害事象

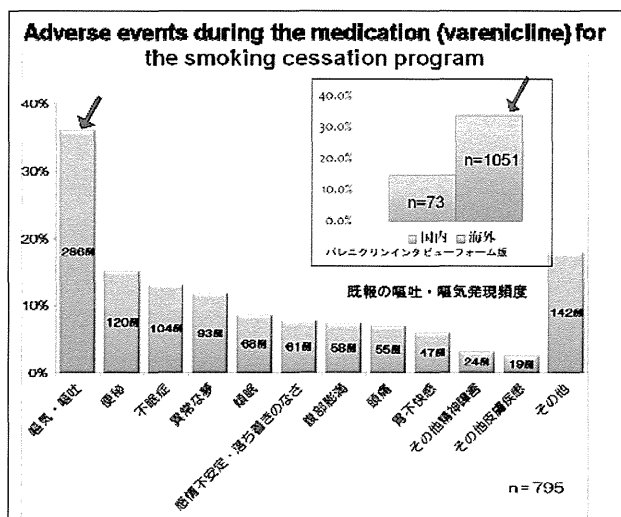


図4. バレニクリン治療時の有害事象

図3に示す通り、ニコチンパッチ使用時の有害事象発現率の最も高かった症状は皮膚炎であった。次いで精神・神経症状であった。

図4に示す通り、バレニクリン使用時の有害事象発現率の最も高かった症状は、吐気・嘔吐であった。次いで、その他の消化器症状、精神・疾患症状であった。

D. 考察

本研究において、禁煙治療薬の有効性・安全性の再評価を行った。

本研究での有効性(禁煙達成率)は、ニコチンパッチ群もバレニクリン群もこれまでの報告より高い傾向にあった。

その理由としては、本研究に参画した禁煙外来治療担当医は、長年熱心に禁煙治療に取り組んでいる医師たちであり、患者への禁煙指導とその後のフォローについても質の高いものが提供されたことが禁煙達成率の上昇に繋がったものと思われる。

また、本研究では、禁煙治療後の追跡調査が加わっていることより、研究参加への同意を得る際には追跡調査について説明がなされていることから、患者の禁煙継続の意識付けに繋がった可能性も考えられる。

以上のことから、患者への丁寧な説明、医師の経験、追跡調査など、禁煙外来の質が禁煙達成に影響を及ぼす可能性が示唆された。

有害事象については、ニコチンパッチ使用時の副作用発現と大差はなかった。一方、バレニクリン服用時の吐気・嘔吐の発現率は、国内の既報の値より高かったが、海外のデータとは大差はなかった。

E. 結論

2009年7月より本臨床研究を開始し、研究協力施設の選定に携わり、禁煙外来の質について検討してきた。今後、本調査研究成果を我が国の禁煙外来の質向上と医療機関の体制整備の推進に役立つための方策を検討したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（循環器・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
 分担研究報告書-3

遺伝子判定結果通知による禁煙維持率上昇に関する研究

研究分担者 南畝晋平 兵庫医療大学薬学部 講師

研究要旨： 喫煙が、肺がんや動脈硬化性疾患、慢性閉塞性肺疾患のリスクファクターになることは周知の事実であり、これらの疾患の治療や予防には禁煙が必須である。しかしながら、喫煙者ではタバコに含まれるニコチンに対する依存が形成されるため、禁煙を達成するのは困難である。禁煙補助剤が禁煙促進に一定の効果を上げているが、禁煙補助剤の投与が終了する12週目以降、52週までの禁煙維持率は高くても35%程度である。我々は、本研究で行っている「禁煙補助薬の個別化適正投与方法確立のためのゲノム薬理学的研究」の被験者に、ニコチン依存度の個人差を予測しうる *CYP2A6* 遺伝子多型情報を通知することにより、禁煙維持率が上昇するのかを明らかにすることを目的とした。禁煙補助薬投与を終了（投与開始12週後）した被験者674例のうちの約95.5%が遺伝子多型判定結果の通知を希望していた。禁煙補助剤投与開始から52週目の禁煙状況が確認できているのは339例であり、このうちの約50.0%が52週目でも禁煙を維持していた。本試験にエントリーしている被験者の約5割が、52週目までの追跡を終了していないことから、今後更なる追跡を行い、52週目までの追跡終了例を増加させることが重要である。

A. 研究目的

喫煙が、肺がんや動脈硬化性疾患、慢性閉塞性肺疾患のリスクファクターになることは周知の事実であり、これらの疾患の治療や予防には禁煙が必須である。しかし、タバコに含まれるニコチンに対する依存のため、禁煙を達成するのは困難である。禁煙補助剤が喫煙者の禁煙に一定の効果を上げている。例えば、バレニクリンの国内後期第Ⅱ相用量反応試験では、投与期間（12週間）終了直後の禁煙達成率は65.4%、投与開始から52週後（投与終了後40週）の禁煙維持率は34.6%である。

本研究グループでは、ニコチン代謝に関わる薬物代謝酵素 *CYP2A6* の遺伝子多型が、禁煙達成を妨げる要因であるニコチン依存に関連することを明らかにしている。

我々は、本研究で行う「禁煙補助薬の個別化適正投与方法確立のためのゲノム薬理学的研究」の被験者に *CYP2A6* 遺伝子多型判定結果を通知することが、禁煙補助剤投与開始12週後及び52週後の被験者の禁煙維持率に影響を及ぼすか、を明らかにすることを最終目標とした。

B. 研究方法

まず、研究参加同意書に「*CYP2A6* 遺伝子型の判定結果の個別通知を希望します」という項目を設け、被験者に「はい」か「いいえ」に○をつけてもらうことにより、遺伝子型の通知を希望する被験者の割合を調査した。被験者の *CYP2A6* 遺伝子型を判定し（分担研究者：藤尾 慈が担当）、遺伝子型の通知を希望した被験者に対し、個別に封筒を用意し *CYP2A6* 遺伝子型を通知した。各医療施設からの血液サンプル受け取り、遺伝子型判定、各医療施設への判定結果通知の各段階において、連結可能匿名化を行った。被験者への *CYP2A6* 遺伝子型判定結果通知は、禁煙補助剤投与が終了する投与開始後12週目に行った。被験者が禁煙を維持しているかについては、禁煙外来担当医の問診（12週目）、電話による被験者へのインタビュー（52週目）により確認した。平成24年3月31日時点で、禁煙補助薬投与を終了（投与開始12週後）し、症例記録用紙の回収を行えた被験者674例を解析対象とした。

C. 研究結果

被験者の血液サンプルに対して連結可能匿名化を行い、ゲノム抽出、*CYP2A6* 遺伝子多型判定が行われた。

解析対象674例のうち、*CYP2A6*遺伝子多型判定結果の通知を希望しない被験者は30名(4.5%)、多型判定結果の通知を希望する被験者は644名(95.5%)であった。この644名について、禁煙補助剤投与開始12週目では、禁煙維持465名、禁煙失敗55名、脱落73名、追跡中あるいは禁煙継続状況不明例が27であった。脱落・不明・追跡中を除いた群での禁煙継続率は89.4%(465/520×100%)であった。52週目まで追跡が終了している症例は現時点で339例であり、その内、禁煙維持199例、禁煙失敗60例であった(禁煙継続率; 199/259×100%=76.8%)。

*CYP2A6*遺伝子多型判定結果の通知を希望しない30名について、禁煙補助剤投与開始12週目では、禁煙維持27名、禁煙失敗2名、途中脱落1名であった。52週目まで追跡が終了している症例は現時点で10名であり、禁煙失敗5名であった。

D. 考察

研究参加の同意を表明した被験者のうち約95.5%が *CYP2A6* 遺伝子多型判定結果の通知を希望しており、被験者が自身の遺伝子情報に興味を示していると考えられる。

CYP2A6 遺伝子多型判定結果の通知を希望した群での12週目の禁煙維持率は89.4%であった。投与薬剤別にみると、バレニクリン投与群では、90.8%、ニコチンパッチ投与群では、86.9%となり、バレニクリン国内後期第Ⅱ相試験での65.4%よりも高い結果であった。禁煙継続不明が51名存在するが、不明例が全員禁煙失敗であったとしても(465/571)×100%=81.4%となり、*CYP2A6* 遺伝子多型判定結果通知が禁煙継続率の上昇に寄与する可能性が高いと考えられる。さらに、52週目の禁煙継続率は *CYP2A6* 遺伝子多型判定結果通知群で76.8%であった。各投与群別の禁煙継続率は、バレニクリン投与群で78.9%、ニコチンパッチ群で65.6%であった。バレニクリン投与群では、禁煙状況を把握できなかった患者が132名存在し、彼ら全員が禁煙失敗であったとしても禁煙継続率は49.1%となりバレニクリン国内後期第Ⅱ相試験での34.6%よりも高い値を示した。

また、両群での禁煙状況を把握できなかった症例数は、160例であり、同様に全員が禁煙失敗していたとした場合の禁煙継続率は、47.0%であった。

現在までに、52週目まで追跡が終了していない被験者が本試験へのエントリー症例の約5割(53.2%)を占めることから、更なる追跡を行い52週目での追跡終了例を増加させ、より詳細な解析を行う必要であると判断する。

E. 結論

研究参加の同意を表明した被験者のうち約95%が *CYP2A6* 遺伝子多型判定結果の通知を希望した。

CYP2A6 遺伝子多型判定結果を通知する方が、禁煙維持率が上昇する可能性が示唆された。今後、更なる追跡調査を行い、52週目の禁煙状況を明らかにしていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kijima T, Shimizu T, Nonen S, Furukawa M, Otani Y, Minami T, Takahashi R, Hirata H, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Goya S, Fujio Y, Azuma J, Tachibana I, Kawase I. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19): e588-90.

2. 学会発表

南畝晋平、嶽北佳輝、鉄尾真司、加藤正樹、分野正貴、奥川学、木下利彦、東純一 統合失調症治療薬の反応性個人差とドパミンD2受容体遺伝子多型との関連 第33回日本臨床薬理学会年会 2011年12月1日～3日 浜松

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
 分担研究報告書-4

臨床試験コーディネーター養成と統括支援業

研究分担者 伊藤 継孝 薬効ゲノム情報株式会社 代表取締役社長

研究要旨

昨年度より、禁煙補助剤を用いた禁煙治療において、ニコチン依存度および禁煙達成度、さらに副作用発現と遺伝子多型との関連性を解析するため、大規模臨床試験を実施している。本臨床試験において、本年度は統括支援業務を実施した。本臨床試験を円滑かつ効率的に進めるため、昨年度に引き続き、患者登録用書類および採血管を参加各医療機関に送付し、血液試料および同意書の回収を行った。また、本年度は、症例報告書の回収方法を検討し、医療機関との緊密な連絡をとりながら回収を開始した。さらに、データベースの作成およびデータベースへの入力作業の支援を行った。昨年度から引き続き、新規参加医療機関の募集への対応も支援した。現在、本臨床試験の登録症例は700例を超えた。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）や肺癌、動脈硬化性循環器疾患などの予防や治療に、禁煙は必須である。現在、禁煙を望む喫煙者は増加しているが、その多くはタバコに含まれるニコチンに対する依存のために、禁煙に成功していない。この問題を解決するため、大規模臨床試験を実施し、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体(nAChR)部分作動薬とニコチン製剤の有効性及び安全性を評価すると共に、ニコチン依存及び禁煙達成に関連する遺伝子多型を解析し、禁煙治療を最適化するアルゴリズムを作成する。

今年度も、昨年度に引き続き、この大規模臨床試験を円滑かつ効率的に実施するため、臨床試験コーディネーター養成および統括支援業務を行う。

B. 研究方法

既に確立された本臨床試験の実施体制に従って、本年度も、一昨年・昨年度に引き続き以下の事務局業務を実施する：①患者登録用書類（説明文書および同意書を含む）および採血管の協力医療機関への送付；②血液試料および同意書の回収。

昨年度、バレニクリン使用の登録症例数に比べニコチンパッチ製剤の使用症例数の確保が困難であると予想されたことから、ニコチンパ

ッチ製剤のレトロスペクティブなサブ試験の実施体制を計画、構築した。本年度はこの実施体制に従って、医療機関の協力を得、カルテ調査を実施する。

また、各協力医療機関において作成された症例報告書の回収に努める。回収された症例報告書から、解析のためのデータベースの作成およびデータベースへの入力作業を支援する。

合わせて、本臨床試験はファーマコゲノミクス（PGx）情報に基づく臨床研究であるため、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」や三省指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」のガイドラインに従った倫理的配慮の下に適性かつ円滑な支援業務を行うとともに、CRCの教育・養成を行う。

C. 研究結果

昨年度に引き続き、患者登録用書類および採血管10症例分セットを、宅配業者を利用して各医療機関に送付した。本業務は、円滑に症例登録を進めるため、各医療機関の登録進捗状況の把握に努めながら行った。また、血液試料および同意書の回収のため、医療機関と宅配業者への連絡・調整を行った。

昨年度実施体制を確立したニコチンパッチ製剤によるレトロスペクティブなサブ試験について、医療機関の協力が得られたため、対象症例のカルテ調査を行ない、症例報告書を回収した。

本年度は本プロジェクトの最終年度であり、各医療機関において記録された症例報告書の回収に精力的に努めた。昨年度は、保険診療期間(3ヶ月間分)の症例報告書を回収していたが、その後の1年間の追跡期間終了症例が増えつつあるため、各医療機関と連絡をとりながら、症例報告書の原本(最終報告書)の回収もレターパックによる郵送により行った。

これら回収した症例報告書は、施設ごとに分類して管理し、解析のためのデータベースへの入力作業を支援した。同様に、サブ試験において回収した症例報告書のデータベース化も支援した。

これらの臨床試験統括支援業務の一環として、兵庫医療大学・薬学部の臨床薬効評価学・講義「治験について」の資料等を用い、関係する担当者にCRC教育を行い、研究倫理面の徹底を図った。

D. 考察

本臨床試験は、禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と効果的な禁煙指導法の確立と普及を目的に、平成21年7月にスタートし、平成23年12月に患者登録を終了した。一般的な禁煙意識の向上および禁煙外来の周知に合わせ、各医療機関および医師の禁煙に対する目的意識が高く、本プロジェクトへの医師の積極的な参加の結果、1000症例を越える血液試料を回収することができ、精度の高い遺伝子型解析が可能となった。

レトロスペクティブなサブ試験では、カルテ調査の結果、200例を超える症例報告書の回収が可能となった。これにより、ニコチンパッチ製剤とバレニクリンとの比較検討が期待できる。

本プロジェクトは平成24年3月で終了するが、今後も各医療機関の関係者と連絡をとり、効率的な症例報告書の回収に努力し、速やかにデータベース化を完了する。これにより、禁煙補助剤を用いた禁煙治療の有効性および安全性と遺伝子多型との関連性について、有意義な結果が得られると考えられる。

CRCの役割は、GCPに準拠し倫理的な配慮の下、質の高い臨床試験(治験)を適正かつ円滑に進めるために医療機関を支援することであり、さまざまな能力が求められる。その知識、経験は臨床研究実施において重要である。本プロジェクトにおいては、個人情報保護および匿名化に厳格に対応した業務を行う必要があり、CRCの教育・養成がこの臨床研究の倫理性、信頼性を保証する一助となればよいと判断している。

E. 結論

本臨床試験では、研究実施のための事務局業務、各医療機関および医師による患者登録および症例報告書作成における負担軽減のための支援、スタッフ部門と医療機関および医師との連絡・調整、データマネジメントの支援、文書管理(同意書、症例報告書等)など、統括支援業務を行うとともにCRCの教育・養成を行った。その結果、集積する目標症例数にほぼ達することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
 分担研究報告書-5

禁煙支援に応用可能な遺伝子多型の探索に関する研究

研究分担者 前田真貴子 兵庫医療大学薬学部 講師
 大阪大学大学院薬学研究科 招聘教員

研究要旨

虚血性心疾患、COPD、癌など喫煙関連疾患の予防や治療に禁煙は必須である。しかし、多くの喫煙者は、禁煙の重要性を認識しながらもニコチン依存症のため禁煙を達成できない。従って、効果的な禁煙治療法を確立するために、ニコチン依存形成メカニズムを解明する必要がある。ニコチン依存の形成には、遺伝要因と環境要因が関与すると考えられるが、我々は、ニコチンの主たる代謝酵素チトクロームP450 (CYP2A6)の遺伝子多型がニコチン依存の個体差に影響を及ぼす可能性を報告した。

現在、禁煙治療薬にはニコチン製剤およびバレニクリンが使用されている。しかし、バレニクリンには吐気、頭痛、うつ、自殺願望などの副作用の報告がなされており、今後、ニコチン製剤とバレニクリンの個別適正投与を行い、より安全で有効な禁煙治療を実施することが重要になることが予測される。そこで、これら薬剤の有効性、安全性およびニコチン離脱症状の重篤度に関与する可能性のある遺伝子多型の探索を行った。今後、ニコチン依存やニコチン離脱症状との関連性について、詳細な検討を加えると共に、遺伝子情報に基づいた禁煙治療の個別適正化を目標に、質の高いゲノム薬理学的エビデンスの構築を行う。

A. 研究目的

喫煙習慣の本質はニコチン依存症であり、ニコチン依存形成過程に関与する遺伝子とその遺伝子型による影響については様々な報告がなされている。しかし、日本人を対象とした研究報告は少ない。これまで我々は、ニコチン依存強度の個人差が生じるメカニズムとして、ニコチンの主たる代謝酵素 CYP2A6 の遺伝子多型 (CYP2A6*1, *4, *7, *9) によるニコチン代謝活性の個人差が重要な役割を果たしている可能性を提案してきた。CYP2A6 の遺伝子型の頻度については、人種差が存在することが知られている。本研究の目的には、喫煙習慣に関与する遺伝子を探索し、日本人における新たなゲノム薬理学的エビデンスを構築し、個人にあった最適な禁煙治療のためのアルゴリズムの作成を目指すことにある。そこで、本年度は、ニコチン依存の他に副作用、離脱症状に関与する新たな遺伝子多型の探索を日本人対象として行った。

また、本研究では、日本人を対象としたバレニクリンとニコチンパッチによる臨床成績の比較試験を行うことも目的としていることか

ら、それぞれの有効性の違いにゲノム薬理学的要因を加えた上で検討を行った。

B. 研究方法

① 有害事象発現状況

2012年3月末日の時点で、エントリーされた症例数は1061例であった。

本年度の報告書作成のため、3カ月間の治療期間が終了した症例を対象に症例記録用紙の提出を研究協力者に依頼したところ、880例分の症例記録用紙を入手することができた。

以上のことより、本報告では、報告書提出のあった症例を対象とする。尚、エントリーされた最終症例の追跡調査は、2013年3月末の予定である。

そのため、本報告は、途中経過の段階にあるものであることを追記する。

② 禁煙達成率、有害事象および離脱症状に関連する遺伝子多型の探索

アセチルコリン受容体遺伝子、ドパミンニューロン関連遺伝子、セロトニンニューロン関連遺伝子などニコチン作用部位となる中枢神経系遺伝

子、肥満関連遺伝子など、候補遺伝子の探索には、文献的調査から下記の選択基準1)～4)を満たし、かつ、日本人において変異型の頻度10%以上あるものとした。

- 1) 中枢のニコチン作用によりニコチン依存に影響を与える可能性のある分子に存在する遺伝子多型、
- 2) ニコチン離脱に伴って生じる可能性のある肥満や鬱など、問題となる諸症状に影響を与える可能性のある分子に存在する遺伝子多型、
- 3) アミノ酸変異等、分子の機能にその多型が何らかの影響を与える報告もしくは可能性のある多型、
- 4) 喫煙行動やニコチン離脱症状等との関連解析において関連が報告されている多型

以上の選択基準で、禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある候補遺伝子(50遺伝子144遺伝子多型)を挙げ、これまでに収集してきた喫煙者約例のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型解析をシーケノム株式会社に委託した。

遺伝子多型の判定は大阪大学ゲノム倫理委員会の承認の下、大阪大学大学院薬学研究科にて行った。

C. 研究結果

① バレニクリンによる有害事象に関連する遺伝子多型の探索

バレニクリン処方群では、嘔気(33.4%)、便秘(17.2%)、異常な夢(15.1%)、不眠(13.4%)、胃もたれ(9.0%)、頭痛(5.8%)、腹部膨満感(5.5%)、眠気(5.2%)などの訴えがあった。特に、バレニクリン処方群では、ニコチンパッチ処方群と比較して、嘔気の副作用を訴える割合が有意に多かった($P=0.003, \chi^2$ test)。

そこで、嘔気発現に関連する遺伝子について検討したところ、表1に挙げる遺伝子が候補として挙げられた。

Varenicline投与によって発現した嘔吐・吐気、胃腸障害に関連する遺伝子型(スクリーニング結果)

Gene	SNP ID
5HT1B	rs6296
5HTR2A	rs6313
ADIPOR2	rs2286383, rs12831353, rs9805042
DRD1	rs4532
GHRL	rs26311
LEP	rs7799039, rs12706832, rs12535747, rs10244329
MAOA	rs6323
MAOB	rs1799836
MTHFR	rs1801133
PI3K	rs1550805, rs7709243, rs7713645, rs10515070
PTPN1	rs3787348, rs3787335, rs754118, rs2038526
CLOCK	rs3749474

表1. 吐気・嘔吐、胃腸障害に関連する候補遺伝子

② 禁煙治療薬の有効性とCYP2A6遺伝子型との関係

我々は、ニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子型とニコチン依存との関係について調査を行ってきた。本研究では、CYP2A6遺伝子型と呼気CO濃度の関係について調査したところ、ニコチン代謝酵素活性が低下する喫煙者では、呼気CO濃度が顕著に低いことが示唆された。

③ CYP2A6遺伝子型と禁煙治療薬の有効性

各薬剤の禁煙達成率にニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子型が及ぼす影響について検討した。

その結果、CYP2A6遺伝子型によってニコチン代謝酵素活性が低下している喫煙者(低活性群)においては、ニコチンパッチ、バレニクリン使用群いずれにおいても禁煙達成率は、約80%であった。

しかし、ニコチン代謝酵素活性の高い喫煙者では、ニコチンパッチの有効性は、代謝酵素活性の低い群に比較して顕著に低かった(図1)。

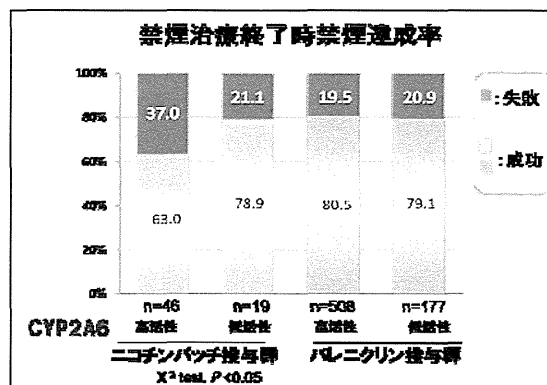


図1. CYP2A6遺伝子型が禁煙達成率に及ぼす影響

D. 考察

本臨床研究は、禁煙支援を主目的としながら、日本人における喫煙習慣に関する質の高い新たなエビデンスを構築し、科学的根拠に基づいて個々のニコチン依存患者に最適な禁煙治療法を提案しようとするものである。

1年間の追跡調査が終了した症例記録用紙を回収し、脱落・除外症例などの検討を行った後、副作用発現に加え、ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子多型の探索において、絞り込まれた遺伝子多型と各薬剤との有効性・安全性との関連解析を行い、個人の遺伝子多型解析を行うことより治療前に薬物療法の適応、禁煙補助薬選択の根拠および副作用発現の可能性を予測し、個々の治療方針決定へと応用する可能性について検討した。

特に、ニコチンパッチとバレニクリンの有効性については、バレニクリンによる禁煙達成率が有意に高いことが報告されてきているが、今回の研究結果から、CYP2A6遺伝子の活性が比較的維持されている高活性群では、ニコチンパッチによる禁煙達成率が低いが、CYP2A6遺伝子の活性が低下する遺伝子型を保有する群では、バレニクリンと同様の禁煙達成率を示していた。このことは、CYP2A6の高活性群では、ニコチン代謝が速やかに行われることより、ニコチンパッチによるニコチン体内量が有効量に達していないことより、禁煙達成率が低い傾向にある可能性があると考えられる。

本研究においては、ニコチンパッチ使用例が少ないことより、症例数を増やして詳細な検討をする必要があると判断する。

また、バレニクリン投与によって発症する有害事象については、吐気・嘔吐などの胃腸障害の発現頻度が高かった。これらの症例について、遺伝子解析を行ったところ、嘔吐中枢に関与する因子がいくつか挙げられた。また、意識障害を伴う重篤な副作用報告がなされていることなどから、今後は個人に最適な薬剤選択方法が提案されることが期待される。

E. 結論

日本人における喫煙習慣形成に関する科学的エビデンス構築のため、我々は、遺伝子解析および喫煙習慣形成に関与する遺伝子多型の探索を行ってきた。

今後詳細な基礎的検討やプロスペクティブ試験を加え、禁煙治療に有用な遺伝子多型を応用した個別化適正治療による禁煙達成率の向上を目指した禁煙治療プログラムの提案を行う。

F. 健康危険情報

分担報告書のため記載せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 前田真貴子、藤尾 慈、東 純一 COPD—生命予後の改善を目指して— ニコチン依存の遺伝子解析. 日本臨床 (2011) 第69巻・第10号 (通巻1007号) : p.p.1887-1890
- ② 前田真貴子、藤尾 慈、東 純一. 禁煙治療薬の個別化適正投与方法確立に向けたゲノム薬理学的研究. 臨床薬理の進歩 (臨床薬理研究振興財団) (2011) No. 32. p.127-135

2. 学会発表

国内発表

- ④ 志賀遼太、杉浦知佳、前田真貴子、東純一、藤尾慈 「喫煙に伴う薬物代謝酵素の誘導メカニズムの解明を目指した新規in vitro実験系の創出」第61回日本薬学会近畿支部会 平成23年10月22日 (神戸)
- ⑤ 志賀遼太、杉浦知佳、前田真貴子、東純一、藤尾慈 「喫煙による薬物代謝酵素UGT1A1誘導に対する核内レセプターCAR及びAhRの関与」第32回日本臨床薬理学会年会 平成23年12月1~2日 (浜松)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
前田真貴子 藤尾 慈 東 純一	COPD—生命予後の改善を目指して—ニコチン依存の遺伝子解析			日本臨床	東京	2011	1887-1890
前田真貴子 藤尾 慈 東 純一	禁煙治療薬の個別化適正投与方法確立に向けたゲノム薬理学的研究		臨床薬理の進歩	臨床薬理研究振興財団	東京	2011	127-135

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nonen S, Fujio Y, Azuma J	Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism.	J Clin Oncol.	29(19)	e588-90	2011