

201120014B

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21年度～平成23年度 総合研究報告書

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21年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 東 純一

平成24年4月

I. 総合研究報告

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

(資料1) 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実施計画書 ----- 11

(資料2) 同意書 ----- 33

(資料3) 同意撤回書 ----- 36

(資料4) 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  
-ニコチンパッチ使用経験調査- 実施計画書 ----- 38

(資料5) 禁煙外来実態調査アンケート ----- 54

(資料6) 遺伝子多型判定結果通知資料 (被験者用) ----- 58

(資料7) 遺伝子多型判定結果通知資料 (担当医師用) ----- 59

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 61

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 63

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）  
総合研究報告書

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。

臨床研究については、平成21年度に臨床研究の実施体制を整備し、同年7月より臨床試験を開始した。平成23年度末まで喫煙者のエントリーを継続し、1061例の喫煙者の試験参加の同意を得た。その間、プロトコールに従って試験終了した患者の症例記録用紙を回収した。

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)サブユニット他、複数の遺伝子多型がニコチン依存症、禁煙達成、有害事象発現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の他の薬物代謝酵素が誘導される可能性を見出した。

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、現在の禁煙外来の実態とその問題点に関するアンケートによる実態調査を行った。また、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を検討した。本研究終了時には、既報のデータより高い禁煙達成率を得ることができ、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示唆するものとなったと考える。

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

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  
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  
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  
杉浦知佳・大阪大学薬学部・学生  
志賀遼太・大阪大学薬学部・学生  
長井裕美・大阪大学薬学部・学生  
服部 薫・兵庫医療大学・技術補佐員

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  
松岡 宏・愛媛県立今治病院・副院長

## 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 $\alpha 4\beta 2$ 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。日本においても発売後、意識障害などの副作用発現に関する注意がなされている。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であると判断する。

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した。

## B. 研究方法

### 1. 多施設共同臨床試験遂行のための体制整備

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研究を実施するため、平成21年4月より臨床試験研究体制を整備し、同年7月にキックオフミーティングを開催し、「禁煙補助薬の個別化適正投与法確立のためのゲノム薬理学的研究実施計画書」（資料1）に基づき臨床試験を開始し、最終年度末（平成23年3月）までに渡り臨床試験を進めた。

臨床研究を進めるにあたって行った倫理面への配慮は次に示す；

（倫理面への配慮）

本臨床研究の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抽出した。関連解析では、日常診療から得られた患者情報を用いるので、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考えられるが、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った。具体的には、個人を特定できる情報を院内（参加協力施設）で匿名化し、匿名化番号、血液サンプルおよび診療情報を兵庫医療大学に提供された。各施設で匿名化された番号に、本学の個人情報識別管理者が解析用に連結番号を付し、解析担当者に提供した。

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。

研究等の対象となる者に理解を求め、同意を得る方法については以下 1)~5)に示す方法によって行った。

- 1) 患者への説明：  
禁煙外来で診療を担当する担当医が行う
- 2) 説明者に対する説明項目：  
実施計画書添付資料①  
「説明者のための参考資料」参照。
- 3) 説明文書：  
実施計画書添付資料②  
「患者さんへの説明文書」参照。
- 4) 同意書：  
資料2「同意書」（3枚複写）および  
資料3「同意撤回書」参照  
同意書は、正を医療施設に、複は兵庫医療大学と患者本人が保管する。
- 5) 代諾者の選定に関する基本的な考え方：  
代諾者による同意取得の予定なし

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た。

平成22年3月21日と平成23年1月30日には、研究代表者、研究分担者および担当医師らと共に中間報告会（班会議）を開催し、これまでの進捗状況報告、研究を進めていくにあたって改善すべき点、今後の課題など、研究遂行に向け情報・意見交換を行った。

平成23年1月30日の班会議で、ニコチンパッチによる治療症例が少ないことから、研究開始当初の目的であったバレニクリンとの比較試験が実施できないことから、本研究開始前にニコチンパッチを用い禁煙外来にて禁煙治療を受けたことのある喫煙者あるいは非喫煙者を対象としたサブスタディー（試験名：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－ニコチンパッチ使用経験調査－）を実施した（資料4）。

## 2. ニコチン依存、有害事象、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との関連

我々はこれまでに、ニコチンの体内動態に参与する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について報告してきた(*Pharmacogenomics J.* 6 (2): 115-9)。

本研究においても同様の判定方法（PCR法）で、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の判定を行った。

ニコチン依存度については、表1に示す基準より、1日の喫煙本数および起床後1本目のタバコを吸い始めるまでの時間をニコチン依存度の指標とし、それぞれのHSIスコアの和が4以上を「ニコチン依存度が強い」群とし、3以下を「ニコチン依存度が弱い」群とし、CYP2A6 遺伝子型との関連解析を行った。

表1. HSIスコア算出表

Score	0	1	2	3
No. of cigarettes/ day	< 10	11-20	21-30	>31
Time to the first cigarettes after waking (min)	>61	31-60	6-30	<5

更に、治療開始時の呼気CO濃度と遺伝子型との関連についても解析を行った。

### 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

ニコチン代謝酵素活性が喫煙により誘導される可能性を想起し、タバコ煙に含有される成分によるニコチン代謝酵素の発現誘導への影響について検討するため、Cigarette smoke extract (CSE)を用いた再構成培養細胞系を構築し、CYP2B6、UGT1A1の発現誘導メカニズムの解明に取り組んだ。

### 3. 禁煙外来実態調査

2006年4月、我が国で禁煙治療が保険適用になり、保険診療を行う医療機関は 2011年3月に12000施設を超えた。一方で、医療機関により、禁煙外来への取組みの質に差があることは否めないことが想定できることより、禁煙外来の現状について調査研究を行うこととした。

禁煙外来実態調査を行うにあたり、調査研究用アンケートを作成した（資料5）。調査対象は、禁煙指導者が所属する医療機関とし、1096名の指導者に調査用紙を郵送した。調査期間は、平成22年8月～平成22年10月末までとし、アンケート回答時の施設状況や禁煙治療体制を調査した。

#### 4. 遺伝子判定結果通知が禁煙維持率上昇に及ぼす影響

我々は、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目的とし、被験者からの同意取得時に遺伝子型の通知を希望する被験者の割合を調査した。

遺伝子型の通知を希望した被験者に対し、CYP2A6遺伝子型を担当医師より文書を用いて通知した(資料6、7)。通知する時期は、禁煙補助剤投与が終了する投与開始後12週目に統一した。

その後、遺伝子型を通知したことによる禁煙達成への影響について検討した。

更に、本研究参加医師に対し、遺伝子型を通知することが禁煙指導に役立ったかについてアンケート調査を実施した。調査は、症例記録用紙内に項目を設け、症例毎に回答してもらった。

### C. 研究結果

#### 1. 臨床研究の実施

最終年度末までに1061例の喫煙者の試験参加の同意を得た。研究協力者として参加していた医師の中には研究協力を途中で放棄した施設があったことから、エントリーされた全症例の症例記録用紙の回収には至らなかったが、症例記録用紙の回収を行うことのできた約800症例を対象に、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。尚、途中放棄した施設へは、症例記録用紙(約250例分)の回収依頼を何度か行ったが、全く応答がなかった。

尚、この約800症例には、禁煙外来に途中で来なくなった症例、副作用などで投薬が中止になった症例なども含まれている。

本研究では、バレニクリンとニコチンパッチの有効性および安全性を比較することを目的としていたが、バレニクリンによる治療症例が圧倒的多く、ニコチンパッチ使用症例数が少なかった。レトロスペクティブ調査をサブ試験として新たに組入れたが、患者データが十分に揃う症例が少なく、バレニクリン使用症例数には至らなかった。

#### 2. ニコチン依存、禁煙達成、有害事象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を実施するにあたり、禁煙達成率状況、有害事象についてデータをまとめた。

##### ①禁煙達成率：

禁煙外来終了時の禁煙達成率を求めた結果、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。

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

尚、禁煙達成については、禁煙外来終了時および追跡調査終了時点での呼気CO濃度が4ppm以下で喫煙本数が0本であった場合、呼気CO濃度のデータが欠損している場合は、喫煙本数が0本のみの場合を禁煙達成とした。

##### ②有害事象発現状況：

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

図1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。

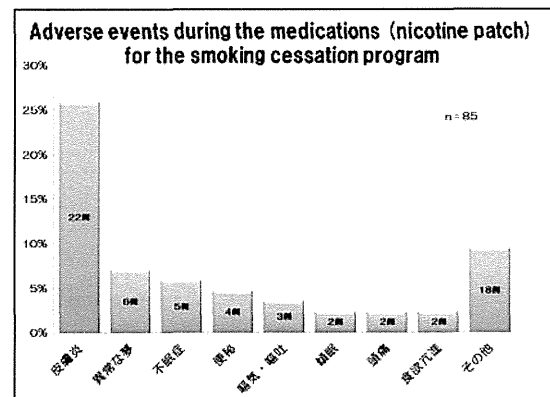


図1. ニコチンパッチ治療時の有害事象

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、図2に示す通り、吐気・嘔吐で36.4% (286/795)あった。この結果は、海外の報告とほぼ同様の値であった。

これらの結果を基に、スクリーニング解析を実施した結果、吐気・嘔吐の発現にモノアミンオキシダーゼの関与の可能性、更に、エピゲノム解析により、喫煙者では遺伝子のメチル化の頻度が高いことが明らかとなった。

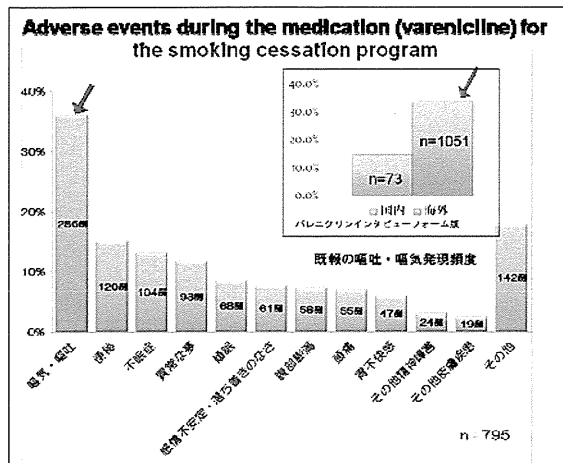


図2. バレニコリン治療時の有害事象

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

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、CYP2A6\*1/\*1、\*1/\*4、\*1/\*7、\*1/\*9、\*9/\*9を保有する被験者をニコチン代謝能の高い群（高活性群）、一方、CYP2A6 \*4/\*7、\*7/\*7、\*7/\*9 保有者を低い群（低活性群）との2群に分け、ニコチン依存との関係について解析してきた。その結果、高活性群では強いニコチン依存者の割合が低活性群に比べ有意に高いことを示してきた。

本試験においても1日の喫煙本数と起床後1本目のタバコを吸うまでの時間について情報を得ることのできた喫煙者を対象に、CYP2A6遺伝子型とニコチン依存度との関連を検討したところ、これまでと同様の解析結果を得ることができた（図3）。

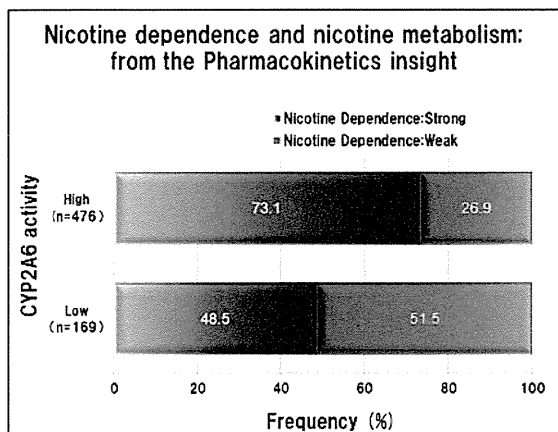


図3. CYP2A6遺伝子型とニコチン依存度との関係

また、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（図4）。

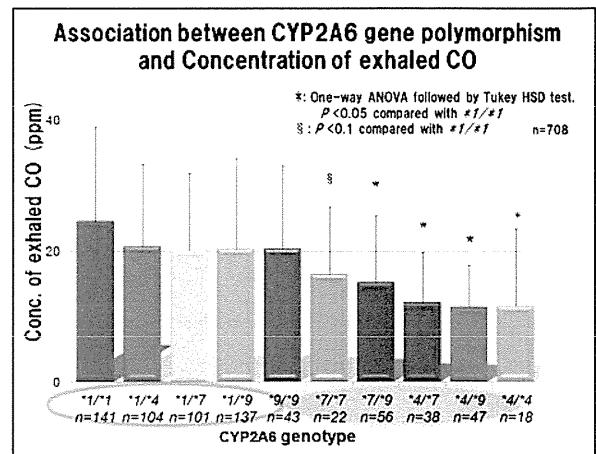


図4. CYP2A6遺伝子型と呼気CO濃度の関係

更に、CYP2A6遺伝子型が禁煙達成率に及ぼす影響について検討したところ、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、バレニコ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、ニコチンパッチでの禁煙達成率は、代謝酵素活性の低い群に比較して顕著に低かった（図5）。

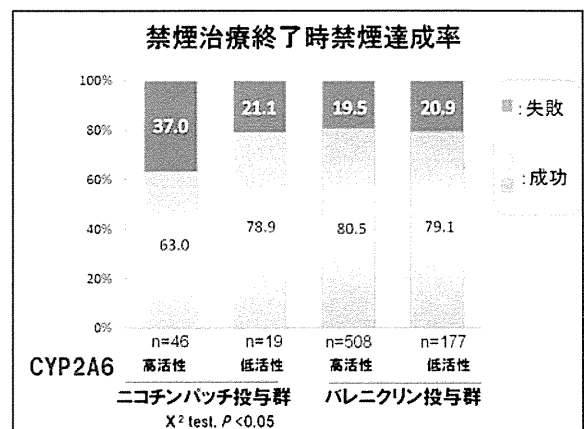


図5. CYP2A6遺伝子型が禁煙達成率に及ぼす影響



### 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

本研究で、喫煙のCYP2B6発現に対する影響を明らかにするため、肝細胞培養株HepG2細胞とタバコ抽出物 (Cigarette Smoke Extraction; CSE) を用い、分子生物学的手法にて検討した。その結果、再構成HepG2培養細胞系において、CSEによるCYP2B6発現誘導を確認し、報告した (図6、*Drug Metab. Dispos.* 39, 1-3, 2011より抜粋)。

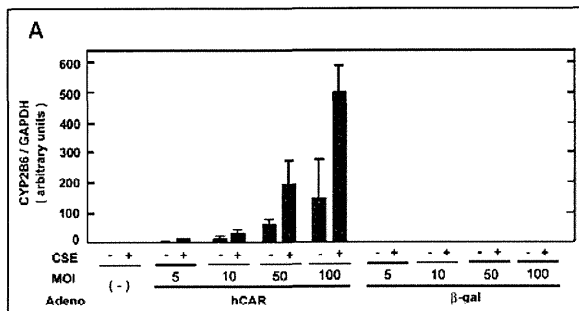


図6. CSEによるCYP2B6発現誘導の確認

また、再構成HepG2培養細胞を用いて、CYP以外の薬物代謝酵素およびトランスポーターのCSE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 (図7)。

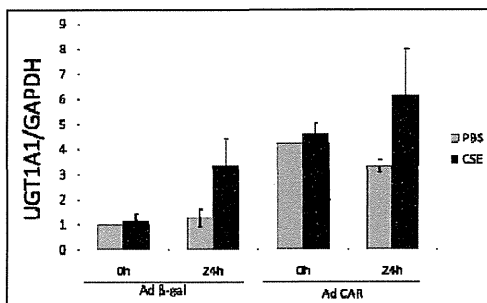


図7. CSEによるUGT1A1発現誘導の確認

更に、CSEによるUGT1A1の発現誘導には、CARとAhrとが複合体を形成しており、CAR依存性およびAhr依存性に惹起されることがin vitroで示した。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 (図8)。

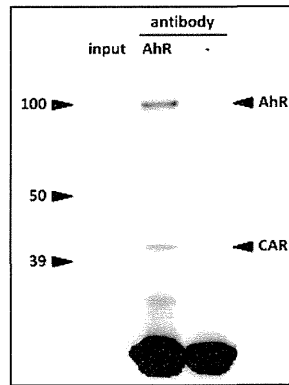


図8. CARとAhrの複合体形成  
HepG2細胞にCARを強制発現させ、抗Ahr抗体で免疫沈降を行い、免疫複合体を抗Ahr抗体、抗CAR抗体でイムノプロテイングした。

### 3. 禁煙外来実態調査

禁煙外来実態調査アンケートを行った結果、初診時間が長い程、禁煙達成率が上昇する傾向を確認した (図9)。

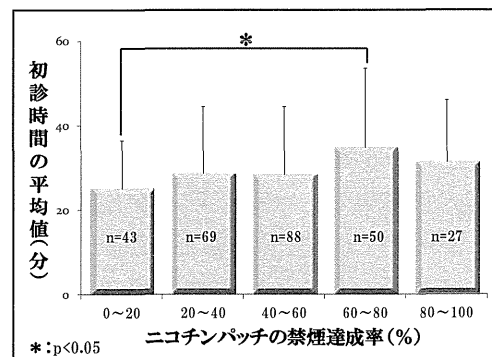


図9. ニコチンパッチの禁煙達成率と禁煙外来初診時の診察時間との関係

また、禁煙支援スタッフ数と禁煙達成率との関係では、禁煙支援スタッフ数が多い方が、禁煙達成率が高いことが示唆された (図10)。

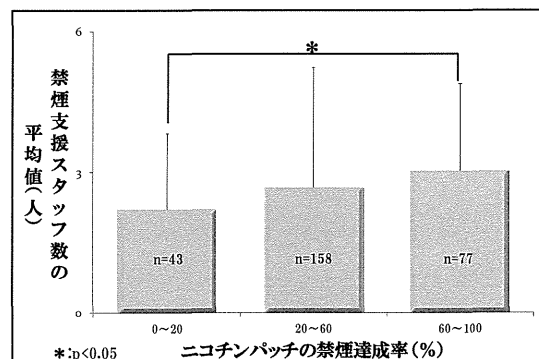


図10. ニコチンパッチ使用症例における禁煙達成率と施設内スタッフ数との関係

#### 4. 遺伝子判定結果通知が禁煙維持率上昇に及ぼす影響

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、殆どの被験者が遺伝子型の結果通知を希望した。

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維持率は89.4%(465/520)であった。52週目まで追跡が終了し、禁煙継続状況に関する情報を得た症例数は現時点で339例であり、その内、禁煙維持199例、禁煙失敗60例であり、禁煙維持率は、76.8%(199/259)であった。

一方、担当医師への調査では、「遺伝子型を通知しましたか」との質問に対し、41.1%が「通知した」、24.6%が「通知しなかった」との回答で、34.2%が未回答であった。

遺伝子型を「通知した」と回答した症例の内、48.7%が遺伝子型を通知することが「禁煙指導に役立った」、25.7%が「禁煙指導に役立たなかった」と回答し、25.7%が未回答であった。

更に、「遺伝子多型判定が禁煙指導に役立った」と感じた医師からは別途コメント(「役立った」と感じた理由)を求めたところ、以下の回答を得た；

- ・ 患者の禁煙意欲の高揚と継続に役立つ
- ・ 患者との禁煙推進の話題作りとして役立つ
- ・ 遺伝子タイプは本人の医学的データとして有用
- ・ 科学的データに基づいた禁煙指導ができる。

例えば、高活性の人には「喫煙本数が多くなる傾向にある」と伝え、低活性の人には「煙本数は少なくともニコチン依存に陥りやすい」などの説明を加えることで、患者がニコチン依存に対する理解を深めることの助けになる。

#### 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、禁煙外来に真摯に取り組んでいる医師が自主的に参画して頂き、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た。

その結果、本研究における禁煙達成の基準(呼気CO濃度4ppm以下)は、比較的厳しい基準であったにも関わらず、本研究における禁煙達成率は既報の報告に比較して高い値であったことから質の高い禁煙指導が提供されたこと、追跡調査があったことから患者の禁煙意欲の継続に役立ったものと判断される。

禁煙外来担当医師および研究担当者らとは、各施設の進捗状況の確認、情報・意見交換などをリアルタイムで円滑に行えるように、メーリングリストを利用し、これらの情報交換により禁煙外来におけるバイアスの軽減を図ることに努めたが、残念ながら、症例をエントリーしたものの途中で参加協力を放棄した施設が2施設あり、遺伝子型判定を行ったにも関わらず、症例記録用紙回収に至らなかった症例が約250例となってしまったことは非常に残念なことであった。

禁煙外来の成否に関しては、医療期間が提供する診療の質が重要であることを実感したことから、禁煙外来実態調査を実施することとしたが、実態調査アンケートでは、呼気一酸化炭素測定機器を保有せず、禁煙外来の保険診療を行っている、と回答する施設もあり、提供されている禁煙外来診療に問題のある施設が存在することも明らかとなった。

目標症例数については、本研究期間中、バレニクリンによる治療が増え、一時的に薬剤供給が中止されたこと、タバコの値上げなども実施されたものの、バレニクリン治療群の目標症例数は確保できた。

一方で、ニコチンパッチ症例の集積が困難な状況であったため、過去にニコチンパッチで禁煙治療を受けた喫煙者を対象にレトロスペクティブ試験を実施することとなったが、調査要員が十分に確保できなかったこと、施設によっては十分な患者情報を得ることができなかったことなどから、目標症例数に達することができなかった。

ニコチンパッチ症例が集積されにくかった原因は、ニコチンパッチがOTC化され、数社から販売されていること、それに伴い禁煙外来ではバレンクリン処方の希望者が多いことが理由として挙げられた。

本研究で実施した禁煙外来実態調査アンケート結果から、ニコチンパッチ治療による禁煙達成率の上昇に影響を及ぼす環境要因として、初診時の診療時間が長いこと、禁煙支援スタッフ数が多いことが認められた。このことは、OTC化されたニコチンパッチを用いた禁煙指導を実施する薬局薬剤師の禁煙教育に重要な指標となるものと思われる。

本研究において、ニコチンパッチの有効性（禁煙達成率）には、*CYP2A6*遺伝子型が影響を及ぼすことが示唆された。つまり、*CYP2A6*の活性が保持される遺伝子型を保有する喫煙者では、ニコチンパッチによって体内に供給されたニコチンが速やかに代謝され、治療効果を発揮するための十分な血中濃度を一定時間保つことができないことが原因と考えられた。ニコチンパッチ症例数が少ないことから、症例数をふやすことや*CYP2A6*遺伝子型毎の薬物動態学的解析（血中濃度測定）を実施して確認する必要があると判断するが、更なる解明により、遺伝子情報に基づいた個別化適正投与方法が広く応用されることに繋がることに期待する。

バレンクリンについては、本研究期間中に我が国においても本剤服用による意識障害などの重篤な副作用報告がなされた。本研究の被験者にも重篤な副作用（意識障害）発現を経験した喫煙者が数名いることから、バレンクリンの有効性・副作用発現に影響を及ぼす因子となる遺伝子要因との関連について今後も引続き解析予定である。

また、ニコチン離脱症状やうつ、禁煙時に伴う肥満症状・食行動の変動などについても遺伝子情報を利用して、事象発現の可能性を予測できれば、治療前から適切な対処ができるものと思われる。

本研究では、分子生物学的手法により、ニコチン代謝酵素*CYP2B6*誘導に*hCAR*が関与すること、タバコ煙抽出物には*hCAR*のリガンドとなるものが存在する可能性を見出した。更に、タバコ煙抽出物による*UGT1A1*の発現誘導に*CAR*と*Ahr*の複合体形成が関与することを確認した。

以上、ニコチン依存症に関わる遺伝子多型解析およびそのメカニズムに関する基礎的研究を行うことは、他の違法薬物依存症と同様、喫煙がニコチンという薬物による依存症であることを周知させ、社会に対してタバコ問題の深刻さについての科学的エビデンスに基づく警鐘を鳴らす根拠となる。また、広く依存形成に関わる因子を見出す可能性もある。今後、これらの知見が、ニコチン依存症治療やタバコ対策推進の必要性を施策に反映させる一助となることを期待する。

## 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1000名以上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、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結果は、タバコによる健康被害の重篤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。本事業による研究期間は終了したが、集積された情報を駆使し、今後も引き続き本臨床研究結果を介し、より多くの喫煙者が禁煙達成に導かれるよう、本研究事業成果を広く周知する活動を行い、国民の健康増進に尽力する。更に、個人に適した効果的な禁煙治療法「個の医療」を応用した禁煙支援の成果に期待する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① 前田真貴子、東 純一. ニコチン依存に関連する遺伝子は？ 肥満と糖尿病（真興社）. Vol. 9. No.5: 705-707 (2010)
- ② 前田真貴子、東 純一. ニコチン受容体とタバコ依存. 専門医のための精神科臨床リユミエール（中山書店） Vol.16. p.236-238. (2010)
- ③ 菌はじめ. 株式会社サガン「食生活」2010年7月号 pp 36-43. 特集「禁煙外来の扉をたたこう～最も有効な禁煙成功法～」
- ④ 菌はじめ 神戸学院大学「食物と健康」2010年冬号. pp 3-5「女性はタバコ会社のターゲット～タバコフリーで美と健康と命を守れ～」
- ⑤ 菌はじめ TKC医療経営情報 Aug 2010 No.189. pp 9-11 「禁煙普及はライフワーククリニック経営は在宅でカバー」
- ⑥ Washio, I. Maeda, M., Sugiura, C., Shiga, R., Yoshida, M., Nonen, S., Fujio, Y., Azuma, J. (2011) Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. Drug Metab. Dispos. **39**, 1-3
- ⑦ 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
- ⑧ 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

#### 国内学会

- ⑨ 第31回日本臨床薬理学会年会，2009年12月3日～12月5日（横浜）. ニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子多型のニコチン依存度強度に与える影響. 杉浦知佳，前田真貴子，植木理紗，谷口智子，船本全信，三浦源太，鷺尾育美，久保田智子，竹本恭彦，南畝晋平，藤尾慈，東 純一
- ⑩ 第4回日本禁煙学会学術総会，2009年9月12日～13日（札幌）. ニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子多型のニコチン依存強度に与える影響. 杉浦知佳，前田真貴子，植木理紗，谷口智子，船本全信，蓮沼智子，三浦源太，丹下悦子，鷺尾育美，久保田智子，増永結子，南畝晋平，藤尾 慈，東 純一
- ⑪ 第4回日本禁煙学会学術総会，2009年9月12日～13日（札幌）. 科学的根拠に基づく禁煙支援に向けたニコチン依存形成に関するファーマコゲノミクス（ゲノム薬理学）研究：禁煙学会認定研究としての進め方について. 東純一、前田真貴子、菌 潤、菌はじめ、杉浦知佳、稲本 望、今本千衣子、清水隆裕、竹本恭彦、能登啓文、山代 寛、山田修久、藤尾 慈、作田 学
- ⑫ 志賀遼太，杉浦知佳，鷺尾育美，前田真貴子，吉田光宏，南畝晋平，藤尾慈，東純一：喫煙による薬物代謝酵素CYP2B6誘導に対する核内レセプターCARの関与 第32回日本臨床薬理学会年会，2010年12月1日～3日（京都）
- ⑬ 黒瀬光一、西川潤、石渡和也、南畝晋平、東純一、奥川学、加藤正樹、木下利彦、伊藤継孝、黒沢亨、長谷川隆一、斎藤嘉朗、平塚一幸. 抗うつ薬SSRI、SNRIによる嘔気の発現に関する遺伝子マーカーの探索 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 2010年12月7日～10日



## F. 研究発表 (つづき)

- ⑭ 第131回日本薬学会年会 2011年3月28～31日 (静岡、東日本大震災のため開催中止) ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 4$ サブユニット遺伝子多型 *rs2273504* とニコチン依存度との関連について. 前田 真貴子, 杉浦 知佳, 志賀 遼太, 藤尾 慈, 東 純一
- ⑮ 第5回日本禁煙学会学術総会, 2010年9月19日～20日 (愛媛). 【禁煙学会認定研究】科学的根拠に基づく禁煙支援に向けたニコチン依存形成に関するファーマコゲノミクス (ゲノム薬理学) 研究の進捗状況. 前田真貴子、藪はじめ、藪 潤、杉浦知佳、志賀直哉、今本千衣子、加藤正隆、木下正治、竹本恭彦、田那村雅子、内藤毅郎、西耕一、能登啓文、船本全信、松岡 宏、村松弘康、森田純二、山田修久、藤尾 慈、東 純一
- ⑯ 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)
- ⑰ 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)

## 国際学会

- ⑱ The American Heart Association Scientific Sessions 2010, November -7, 2010 (Chicago, IL, USA). The Gene Polymorphisms of CYP2A6 and the Nicotinic Acetylcholine Receptor  $\alpha 4$  Subunit Influence Nicotine Dependence, which is one of the cardiovascular risk factors, In Japanese Smokers. Makiko Maeda, Chieko Nakajima-Taniguchi, Masanobu Funamoto, Genta Miura, Tomoko Kubota, Chika Sugiura, Ryota Shiga, Yasushi Fujio, Junichi Azuma

- ⑲ Hajime Ishikawa Sono, Atsuko Kawai, Masami Sato, APACT (Asia Pacific Conference on Tobacco or Health) 2010, Oct. 8<sup>th</sup>. Japanese psychiatric hospitals' experiences implementing a completely smoke-free policy.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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  
実施計画書

## はじめに

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。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（ND）のために、禁煙に成功していない。したがって、効果的な禁煙指導を行うことは、健康の増進という観点から非常に重要である。これまで日本で使用可能な禁煙補助薬は、ニコチン製剤のみであった。しかしながら、2008年1月に我が国でもα4β2ニコチン受容体部分作動薬である、経口禁煙補助薬のバレニクリンが承認された。これを受け、今後の禁煙治療は、個人個人に合わせてニコチン製剤もしくはバレニクリンを選択することが重要になると考えられる。

## 研究目的

本研究目的は、

- ①NDや離脱症状、禁煙治療によってもたらされる副作用に関係する遺伝子多型を探索する、
- ②NDに関連する薬物動態学的、および薬力学的要因の遺伝子型を組み合わせることで、適切な禁煙治療プログラムを確立する、
- ③NDや副作用に関係する遺伝子多型を考慮し、バレニクリンとニコチン置換療法の有効性および安全性を比較する

ことである。

## 期待される成果

遺伝子型を判定することにより、ニコチン依存形成機序の個人差を理解することが可能となる。また、禁煙補助薬に対する応答性や副作用等を予測し、個々に適した禁煙補助薬をあらかじめ選択することができ、禁煙達成率の上昇が期待される。

また、禁煙指導を効率よく行うことで、COPDや肺癌、動脈硬化性循環器疾患といった喫煙関連疾患のリスクが軽減され、医療費の削減につながると考えられる。さらに、広く一般市民にニコチン依存の強度には個人差が存在することを啓発し、喫煙者のニコチン依存度と禁煙へ理解を深め、個別化禁煙指導の一助になるものと期待する。

## 試験方法

対象：喫煙者および喫煙歴を有し、原則として保険診療を受けることができる成人とする。ただし、本研究の内容について十分な説明を受け、本研究への試料提供者となることに自由意思で文書同意（添付資料「同意書」参照）した者でなければならない。

### 除外基準：

- ① 未成年者
- ② インフォームド・コンセント取得が不可の患者
- ③ 重篤な疾患のため試験の終了が見込めない患者
- ④ 薬物アレルギーのある患者
- ⑤ 過去1年以内に原則として保険診療の禁煙治療を受診した患者
- ⑥ 両剤に禁忌となる腎障害のある患者
- ⑦ インターネットの禁煙アドバイス、企業内の禁煙サポート、有料の禁煙サポート、有料の禁煙冊子など、他の禁煙支援を受けている患者
- ⑧ 妊婦または授乳婦
- ⑨ その他、担当医が被験者として不適切と判断した患者

試験薬剤：バレニクリン（チャンピックス錠®）またはニコチンパッチ（ニコチネル®TTS®）

目標症例数： 各群 750 例（予定）

追跡期間：52 週間（添付資料1「研究スケジュール」参照）

調査項目：服薬状況、薬歴・既往歴、体重、呼気 CO 量、禁断症状など\*を受診時に調査する（添付資料1「研究スケジュール」参照）。

\*禁断症状は、「ミネソタ式 ニコチン禁断症状調査票」、「喫煙の影響に関する質問票」、「喫煙衝動に関する調査票」を用いて調査する（添付資料2「喫煙に関する質問表」参照）。

共同研究者：添付資料3 共同研究者一覧参照

患者試料収集法と解析方法：

末梢血採血後、各施設にて冷凍保存（-20 度）、もしくは、直ちにクール便にて兵庫医療大学へ送付（添付資料4 サンプル送付手順参照）。届いた血液試料よりゲノム DNA を抽出し、PCR 等により遺伝子型の解析を行う。

インフォームド・コンセント取得方法：

- 1) 説明者：各施設において、原則として試験内容を理解している担当者
- 2) 説明者に対する説明項目：（添付資料5「説明者のための参考資料」参照。ここに記載されている項目は必ず説明すること。）
- 3) 説明文書および同意文書：（添付資料6「患者さんへの説明文書」参照。ここに記載されている項目は必ず説明すること。）

試料提供者の安全性に関する問題点、予想される危険や不利益とそれらの対策

- 1) 試料提供者が採血時に「痛み」や「不快感」を起こしうる。しかし、通常採血であるため、安全性に問題はなく、手技面からの危険や不利益はないと考えられる。
- 2) 試料提供者のプライバシーを完全に保護するため、試料や診察記録等は連結可能な方法で各施設にて匿名化した後、兵庫医療大学に提供される。兵庫医療大学では、個人情報管理者が再度匿名化を行う。匿名化は、個人を特定することができる情報と一切関係のないランダム化されたコード(番号)を割り当てる方法で実施する。個人情報の管理は個人情報管理者が厳密に行うため、鍵のかかる保管庫などで保管する。遺伝子情報や診療情報が絶対に外部に漏れないように十分に注意を払う。  
 万一、研究機関において情報が漏れた場合は、本人を特定する情報がないため、個人への影響は考えにくいですが、その後、匿名化コードを変更することにより対応する。  
 医療機関にて漏れた場合は、患者さんが特定される可能性は否定できないため、本人にその旨通知し、主治医が改めて同意の意思を確認する。
- 3) 提供された試料は、鍵のかかる冷凍庫で保管し、実験に使用しない時には必ず鍵をかけておく。鍵の保管は試料保管管理者が行う。
- 4) 遺伝子研究では、試料提供者の就職・結婚・保険への加入などに関して不利益となる結果が得られる場合がある。これを回避するため、本研究では、遺伝子多型判定法開発の対象とする遺伝子を薬物動態関連遺伝子および薬物標的遺伝子に限定する。
- 5) 研究成果を第三者（医学専門誌や学会など）に公表する際には、イニシャルなどプライバシーに関する情報はいっさい公表せず、プライバシーの保護に十分配慮する。



### 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究では、試料提供者の喫煙に関する習慣性および禁煙補助薬の効果や副作用を、遺伝子判定結果より予測できる場合があり、被験者の個別化適正治療および禁煙指導に有益な情報を提供しうる。遺伝子多型判定結果の開示を希望する試料提供者に対しては、主治医などを介して CYP2A6 遺伝子多型のみを本人に通知する。インフォームド・コンセント時に遺伝情報開示を希望しない場合には、本人の意思を尊重し、遺伝子判定結果をいっさい通知しない。ただし、被験者の遺伝子解析の結果が被験者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な治療方法があるときは、被験者やその血縁者に対し、その情報の開示につき照会がなされることもある。この場合、試料提供機関の研究責任者または主治医が十分な説明を行うものとする。

### 血液試料、ゲノム試料等を廃棄する場合

研究終了時、兵庫医療大学において定められている方法に従って廃棄する。

### 連絡先

兵庫医療大学 薬学部 臨床ゲノム薬理学分野

東 純一  
TEL:078-304-3140  
e-mail: azuma@huhs.ac.jp

前田真貴子  
TEL:078-304-3143  
e-mail: makikom@huhs.ac.jp

大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野  
藤尾 慈  
TEL:06-6879-8253  
e-mail: fujio@phs.osaka-u.ac.jp

研究全体のスケジュール (1年間、52週間=364日間)

評価項目		治療開始前	1		2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	調査終了
			1-3 (日目)	4-7 (日目)																
使用する	バレニクリン		0.5mg錠、 1日1回	0.5mg錠、 1日2回	1 mg錠を1日2回服用						追跡期間									
	ニコチン パッチ		30 mg を1日1枚貼付			20mgを 1日1枚 貼付	10mgを 1日1枚 貼付	禁煙指 導のみ	追跡期間											
服薬状況の確認					○	○		○	○											
臨床試験の説明・同意取得		○																		
薬歴・既往歴		○			○	○		○	○											
患者背景 (年齢・性別・身長)		○																		
適格性確認 (対象・除外基準に基づく)		○																		
身体検査 (体重など)		○			○	○		○	○											
喫煙歴		○																		
呼気中一酸化炭素濃度		○			○	○		○	○											
禁断症状・喫煙衝動・喫煙の 影響に関する問診					○	○		○	○	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
副作用					○	○		○	○	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
遺伝子型検査用採血			調査期間中、採血は1回のみ																	

○：診察、☺：電話もしくは電子メールで問合わせ

患者様へ

これから、3種類の「喫煙に関する質問票」への回答に御協力をお願いします。  
どうぞよろしくお願いいたします。

I. 下記のそれぞれの質問について、この一日間（24時間）のあなたの状態に一番よくあてはまる番号に○をつけてください。

	ぜんぜん あてはまらない	わずかに あてはまる	少し あてはまる	かなり あてはまる	非常に あてはまる
とてもタバコが吸いたい	0	1	2	3	4
気分が落ち込む	0	1	2	3	4
イライラ・欲求不満・ 怒りを感じる	0	1	2	3	4
不安を感じる	0	1	2	3	4
集中できない	0	1	2	3	4
落ち着かない	0	1	2	3	4
食欲が増す	0	1	2	3	4
寝つきが悪い	0	1	2	3	4
眠っても途中で目覚める	0	1	2	3	4

施設名：\_\_\_\_\_

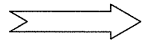
患者様ID：\_\_\_\_\_

記載日：平成 年 月 日

II. 以下の各項目について、今の心境に最もよくあてはまる番号に○をつけて下さい。

「全くあてはまらない」場合は、1です。

数字が大きくなるほど、よくあてはまることとなります。7は、「全くその通り」です。

	数字が大きくなるほど 強くあてはまることを示す						
	いいえ						
今タバコが吸いたいと思う	1	2	3	4	5	6	7
今タバコを吸えたら最高だと思う	1	2	3	4	5	6	7
今タバコが吸えるのであれば、 たぶん吸う	1	2	3	4	5	6	7
今タバコを吸えれば、 もっとうまく物事に対処できる	1	2	3	4	5	6	7
今はただタバコが吸いたいだけ	1	2	3	4	5	6	7
とてもタバコが吸いたい	1	2	3	4	5	6	7
今タバコを吸ったらおいしいだろう	1	2	3	4	5	6	7
今タバコが吸えるなら、 ほとんど何でもする	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら、 今より気分が晴れるだろう	1	2	3	4	5	6	7
すぐにもタバコを吸うつもりだ	1	2	3	4	5	6	7

裏面に続きます

SEI

## Ⅲ. 前回の診察日以降に、1本でもタバコを吸いましたか？

はい ・ いいえ

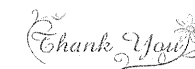
「はい」と答えた人におたずねします。タバコを吸ってどのように感じましたか？

それぞれの質問について、一番よくあてはまる番号に○をつけてください。

- 1 - 全くあてはまらない      2 - ほんの少しあてはまる      3 - 少しあてはまる  
 4 - まあまああてはまる      5 - けっこうあてはまる      6 - かなりあてはまる  
 7 - 非常にあてはまる

	いいえ $\Rightarrow$  大きな数字ほど強くあてはまることを示す						
タバコを吸って満足した	1	2	3	4	5	6	7
タバコはおいしかった	1	2	3	4	5	6	7
のどや胸に広がるタバコの感覚が気持ちよかった	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら落ち着いた	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったらより頭が冴えた感じになった	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったらイライラ感がおさまった	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら集中力が高まった	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら食欲が低下した	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら頭がクラクラした	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら吐き気がした	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら、タバコが欲しくてたまらない気持ちがすぐに消えた	1	2	3	4	5	6	7
タバコを楽しく吸えた	1	2	3	4	5	6	7

ご協力ありがとうございました



施設名： \_\_\_\_\_

担当医師名： \_\_\_\_\_