

薬物相互作用、遺伝子多型解析の現状と問題点

明治薬科大学・薬物治療学教室

高橋晴美

1. はじめに

簡便な分子生物学技術の開発により、医療の現場からも患者の遺伝情報に基づく薬物動態、更には薬物治療の個別化をめざした数多くの研究報告がなされるようになってきた。¹⁾しかし、薬物動態や治療効果の個体差を克服するためには、遺伝情報のみならず薬物の効果・副作用に個人差をもたらす要因の網羅的な解明と各変動因子の個体差に及ぼす寄与率の予測が必須条件となる。本講演では薬物動態の個体間変動要因のなかでも临床上重要となる薬物相互作用と遺伝子多型解析に関する現状と問題点について、抗凝固薬ワルファリンを例に紹介したい。

2. 薬物相互作用の予測と今後の課題

現在までに報告されている临床上重要な相互作用は、薬物代謝に起因するものが多い。この場合、効果・副作用に影響する血漿中遊離形濃度の併用薬による上昇率は、阻害定数(K_i)、肝の代謝酵素近傍の阻害剤遊離形濃度(I_u)と対象となる酵素で薬物が代謝される割合(f_m)で決定される。これらの定量的予測法に関しては、Ito ら²⁾により阻害メカニズムごとに詳細な review が報告されている。今後、患者の遺伝情報・病態情報を組み込んだよりきめの細かい相互作用の予測法を開発する事により、臨床応用が可能になると思われる。Fig.1(A)は主として CYP2C9 により代謝される抗凝固薬ワルファリンとベンズプロマロン³⁾を CYP2C9 野生型患者と CYP2C9*3 ホモ変異型患者が併用した場合の抗凝固効果 INR の上昇を予測したものである。変異型患者では野生型患者に比較してベンズプロマロンの K_i (2 倍)も I_u (10 倍)も上昇すると予測されるため、併用によるワルファリンの遊離形経口クリアランス($CL_{po,u}$)の低下は野生型患者で 46%であるのに対し、変異型患者では30%にまで低下し INR の上昇による出血の危険性が懸念される。一方、CYP2C9 で代謝されないと考えられるプロクローム⁴⁾(Fig.1B)を併用した場合は、INR の上昇率は野生型患者の方が高いと予測された。以上の結果は、相互作用の程度は患者の代謝酵素の genotype に加えて、併用薬物の代謝特性により異なる事を示唆している。従って、相互作用情報を添付文書等に記載する場合には、遺伝子変異に基づいて層別化した情報の提供が必要となる可能性がある。

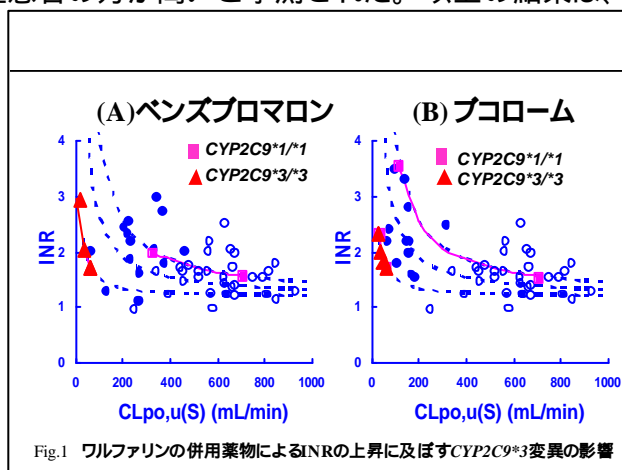


Fig.1 ワルファリンの併用薬物によるINRの上昇に及ぼすCYP2C9*3変異の影響

今後、トランスポーターが関与した相互作用の臨床例や *in vitro* 系からの予測法が多数報告されてくると予想されるが、予測に対しては必ず不随してくる課題であるが、*in vivo* 系での validation のための効率的なシステム構築が早急に必要とされる。

3. 遺伝子多型解析の現状と今後の課題

薬物代謝酵素、トランスポーターや薬効ターゲット（レセプターやチャネルなど）遺伝子の SNPs に関しては現在インターネット上から最新の情報が検索可能となってきた。また、遺伝子変異を網羅的に検出するシステムに関してもハイスループットスクリーニングが可能となる環境が整備されつつある。しかし、SNPs 単独より haplotype が治療効果の良い指標となることが²作動薬で報告されているように、⁵⁾ 今後は変異の haplotype 解析、機能解析、genotype と phenotype の相関性、治療計画（投与量・投与間隔）に及ぼす変異の影響⁶⁾ という点に関して、更なる data の積み重ねが必要とされるであろう。表 1 に *in vitro* 発現系で得られた CYP2C9 基質薬物の Vmax/Km に及ぼす CYP2C9*3 変異の影響について示した。S-warfarin では CYP2C9*3 変異を有する患者では投与量を減少する必要があることが報告⁷⁾ されているが、CYP2C9*3 変異により S-warfarin の Vmax/Km は野生型の 1/9 へ低下するのに対し、Diclofenac では 1/3 への低下にとどまり、CYP2C9*3 変異による代謝活性の低下の程度が基質ごとに異なることが示唆された。⁸⁾ 更に、Diclofenac では fm が 30% 程度と小さいため（表 2）CL_{po,u} に及ぼす CYP2C9*3 変異の影響はほとんど認められないのに対し、warfarin では CYP2C9*3 変異により CL_{po,u} は約 1/10 へ低下する。^{9,10)} 従って、遊離形濃度に及ぼす変異の影響を予測する場合には、薬物の fm, fh（肝で代謝される割合）や肝抽出比（E_H）など、薬物ごとの PK 情報を基にして genotype が phenotype に及ぼす影響を予測する必要がある。¹¹⁾

Fig.2 に S-warfarin の CL_{po,u} について genotype をマッチさせた日本人と白人の比較を示した。¹²⁾ CYP2C9*3 変異型患者の代謝活性は、野生型患者に比較して両人種共に同程度の低下を示したが、野生型患者では CL_{po,u} に人種差が認められた。この結果は既存の翻訳領域における代謝活性の低下をもたらす CYP2C9 の SNPs の出現頻度の人種差のみでは説明できないことから、5' 上流域の変異検索を行ったところ、CYP2C9*2 並びに CYP2C9*3 変異¹³⁾ と完全にリンクする各々 4カ所の変異が存在していた。これ

表1 *In vitro* 発現系を用いたCYP2C9基質薬物の代謝パラメーター

Vmax/Km	CYP2C9*1	CYP2C9*3
(S)-Warfarin	43.7 ± 7.0	5.1 ± 0.6
Diclofenac	9,160 ± 290	2,690 ± 760

表2 CYP2C9基質薬物のPKパラメーターの比較

Substrate	fh(%)	CLh(mL/min/kg)	Eh(%)	fm _{CYP2C9} (%)
Warfarin	>98	0.186	0.004	55-87
Diclofenac	>99	17.5	0.35	33

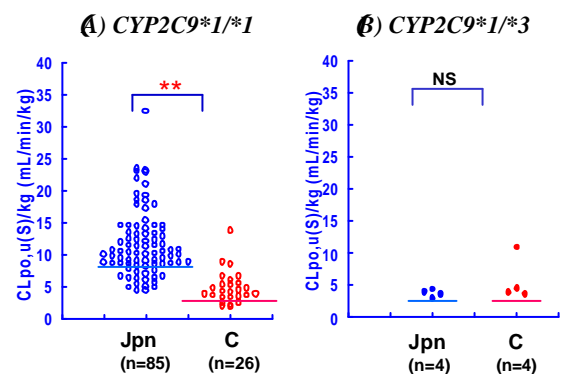


Fig. 2 日本人と白人患者におけるS-warfarinのCL_{po,u}のgenotypeごとの比較

ら 5'上流域の SNPs と CYP2C9 発現量の関係は現在のところ明らかではない。CYP2C9 の発現調節には、GR, PXR, CAR, VDR などの発現調節因子の関与とそれらに対応する 5'上流域上の結合 elements に関する報告^{14,15)}が最近なされている。今後は SNPs といった機能に質的变化をもたらす遺伝子変異の影響だけでなく、タンパク発現量といった発現調節に関する機構の解明が PK/PD の個体差を考える上で重要なポイントとなるであろう。

4. PK/PD の個体差の原因となる変動要因の定量的解析

Fig.3 に S-warfarin の CL_{po,u} を NONMEM 法により解析した結果を示した。CL_{po,u} は体表面積に比例し、人種、併用薬、CYP2C9*3 変異が有意な変動要因として抽出された。解析により得られた遊離形濃度の予測値と実測値の相関を示したが、これらの変動因子を組み込んでも 50% と大きな CV 値が認められた。今後、食物・環境因子などで表されている説明できない未知の変動(Random effect)をできる限り最小とすることが、患者ごとに最適な薬物治療を実現する鍵となると考える。

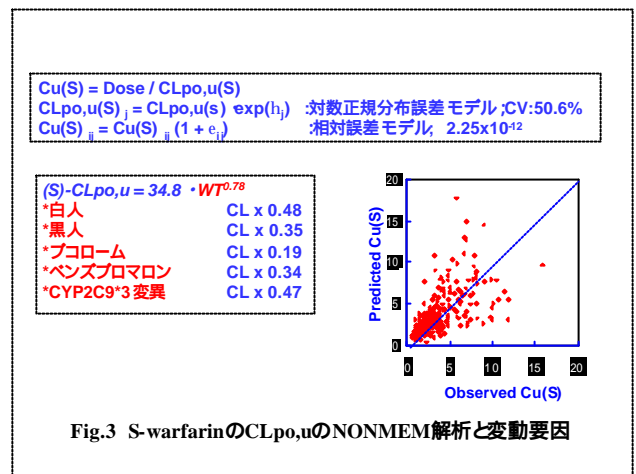


Fig.3 S-warfarinのCL_{po,u}のNONMEM解析と変動要因

参考文献

1. Evans WE et al., *N Engl J Med* 2003; 348:538-549.
2. Ito K et al., *Pharmacol Rev* 1998; 50:387-411.
3. Takahashi H et al., *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:569-581.
4. Takahashi H et al., *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1179-1186.
5. Drysdale CM et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10483-10488.
6. Takahashi H and Echizen H. *Pharmacogenomics J* (in press).
7. Aithal GP et al., *Lancet* 1999; 353: 717-719.
8. Takanashi K et al., *Pharmacogenetics* 2000; 10: 95-104.
9. Takahashi H et al., *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 519-528.
10. Takahashi H et al., *Pharmacogenetics* 1998; 8: 365-373.
11. Takahashi H and Echizen H. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 587-603.
12. Takahashi H et al., *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 253-263.
13. Shintani M et al., *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 175-182.
14. Gerbal-Chaloin S et al., *J Biol Chem* 2002; 277: 209-217.
15. Ferguson SS et al., *Mol Pharmacol* 2002; 62: 737-746.