〈抄録〉 第23回 日本臨床薬理学会年会 2002年12月10～11日 大阪
シンポジウム7: Clinical Pharmacogenetics: 21世紀の薬物療法の幕開け

2. CYP2C9 vs Warfarin Therapy

高橋 晴 美*

目的

ワルファリン(WF)は我が国において経口投与可能な唯一の抗凝固薬であるが、効果の個人差が大きいため、投与量の設定が臨床上困難な薬物である。このような個人差をもたらす要因として、(S)-WFの主代謝酵素であるCYP2C9の遺伝子変異が臨床上重要であり、更にこれらの変異の出現頻度には著しい人種差が存在することが明らかとなってきた。今回は、特にWF投与量に大きく影響を及ぼすCYP2C9*3変異を中心に、抗凝固治療に及ぼす影響と、WFのPK/PDに認められる人種差について紹介する。

方法

対象は血栓症予防の目的で同一投与量のWFを1ヶ月以上服薬していた日本人254名、白人63名(アメリカ人38名、イスラエル人25名)、黒人36名の患者(年齢;1-86才、体重;9.6-174 Kg)であった。定常状態下に抗凝固効果の主体である(S)-WFの遊離形経口クリアランス(CL_{po,u})と7位水酸化体への部分代謝クリアランス(CL_m)を求め、(S)-WFの肝代謝活性とCYP2C9活性の指標とした。CYP2C9の遺伝子変異はCYP2C9*1～*6と5'上流域についてPCR-RFLP法¹⁾とSSCP法により判定した。凝固・抗凝固因子(Factor II, VII, IX, X, V Leiden, XII, Protein C, Protein S)とγ-glutamyl

carboxylaseの変異はPCR-SSCP法により解析した。WFの抗凝固効果はINRを指標とした。WFのCL_{po,u}に影響を及ぼす変動要因について母集団解析法(NONMEM)を用い、定量的解析を試みた。

結果・考察

Population解析の結果、WFの抗凝固効果のPK上の決定因子であるS-WFの肝代謝活性(CL_{po,u})については体表面積を示すと考えられる体重の0.78乗[CL(mL/min)=34.8 x WT^{0.78}]、CYP2C9*3変異[CL(CYP2C9*3)=CL(CYP2C9*1) x 0.47]^{1,2)}、併用薬[CL(ブコローム併用群)=CL(非併用群) x 0.19、CL(ベンズブロマロン併用群)=CL(非併用群) x 0.34]、人種²⁾[CL(白人)=CL(日本人) x 0.477、CL(黒人)=CL(日本人) x 0.354]が有意な変動要因であった。一方、年齢、性別、CYP2C9*2変異は変動要因として有意性を認めなかった。

1. CYP2C9*3変異の臨床的影響: CYP2C9*3変異を有する日本人の患者ではCYP2C9*3のヘテロ変異によりS-WFの代謝活性は約1/3へ、ホモ型変異患者では約1/10へ低下し、その影響がWFの投与量の低下によく反映していた。¹⁾従って*3変異を有する患者にはWFの投与量を減ずる必要があると考えられた。また、この変異を有する患者では定常状態に到達し、安定した抗凝固効果を得る時間が野生型患者より長くかかり(Fig.)、WF導入期におけるINRの変動と出血の危険性が大きいことが予測された。この予測の妥当性は大規模臨床試験結果により実証されている。³⁾

* 明治薬科大学薬物治療学
〒204-8588 青瀬市野塩 2-522-1

Fig. Simulation for the plasma concentration-time courses of (S)-warfarin following 3.4 mg/day of warfarin in Japanese patients with CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 and CYP2C9*3/*3 genotype with and without (the broken and solid lines, respectively) using 10 mg of the drug as a loading dose. Different symbols (●, ▲ and ◆) represent the patients with CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 and CYP2C9*3/*3 genotypes, respectively.

2. (S)-WF の PK/PD に認められる人種間の相異²⁾

：日本人の体重当たりの平均 WF 投与量は白人や黒人とほぼ等しかったが、日本人は S-WF の代謝活性が白人・黒人より高かったために、S-WF の遊離形濃度(Cu)は白人より低値を示していた。この一因として CYP2C9 変異出現率の人種差が関与していると考えられた。しかし、CYP2C9 の野生型同士を兩人種間で比較しても相異が認められたことから、他の要因の関与も示唆された。一方、WF に対する日本人の感受性(INR/Cu)は白人・黒人より高かった。この原因を明らかにするために血液凝固・抗凝固因子の遺伝子変異を検討した結果、計 69 ヶ所の変異が認められた。これらのうちアミノ酸変異をもたらすのは 5 ヶ所の SNPs であり、その中で F-II (Thr165Met)と F-IX (Ala194Thr), F-XII (C46-T)の出現頻度は日本人の方が高かった。これらの変異により Cu-INR の傾きの上昇が認められたことから、これらの変異が日本人における WF 感受性の上昇に寄与している可能性が示唆された。以上の結果、PK 上の人種差が及ぼす INR に対する影響は PD 上の人種差により相殺され、

最終的な日本人の INR は白人よりやや低値を示していた。このような相反する PK と PD の人種差が最終的な患者における薬効に対して影響を及ぼす可能性は、欧米白人データに基づく治療ガイドラインを日本人患者に適応するためには、PK/PD 両面からの人種差の検討が不可欠であることを示唆していると考えられる。

文献

- 1) Takahashi H., Kashima T., Nomizo Y. et al.: Metabolism of warfarin enantiomers in Japanese patients with heart disease having different CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. Clin. Pharmacol. Ther., **63**: 519-528 (1998).
- 2) Takahashi H., Wilkinson GR, Caraco Y. et al: Population differences in (S)-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese. Clin. Pharmacol. Ther., in press.
- 3) Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al.: Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA. **287**: 1690-1698 (2002).