

遺伝情報に基づく精神神経疾患治療薬の個別化投与設計

薬物治療学野 猿渡淳二、中川和子

精神神経疾患の薬物治療における問題点

我々が着目する「てんかん」や「統合失調症」は人口の約1%が、「うつ病」は5%以上が罹患する極めて頻度の高い精神神経疾患であるが、その治療の要である抗てんかん薬や抗精神病薬、抗うつ薬は体内動態の個人差が大きく、また約30%の患者で治療に抵抗性を示す。加えて、これらの長期投与による肥満や生活習慣病は服薬アドヒアランスを低下させるだけでなく、一般住民の1.4~2.6倍にのぼる高い死亡率にも関係する。

薬理遺伝学の現状：Cytochrome P450 (CYP) といった

薬物代謝酵素等の遺伝子多型は、薬物の体内動態

(PK) や、薬力学 (PD) に影響する。近年、米国では100種以上の薬物（精神神経科領域では約30種）の添付文書に遺伝子型判定の必要性が記載されている。しかし、その判定が必須のものはごく一部であり、ほとんどは情報提供に留まっている。その主な理由は、遺伝子変異の無い者でも他の個体要因や環境要因によりPKやPDに個人差を生じるためである。

我々は、実用可能な個別化薬物療法を目指してPD（副作用としての生活習慣病発症を含む）に関係するPKパラメータと、遺伝並びに他の患者要因の影響を、総合的に、かつ定量的に解明する精神神経疾患治療薬の母集団PK/PD解析に着手している。すでに、一部の抗てんかん薬や抗うつ薬では以下の結果を得た。

- 1) フェノバルビタール：CYP2C9の低活性遺伝子型によりクリアランスが48%低下することを示し、その副作用発現頻度の人種差（白人 22-60%、黒人 3%、アジア人 1%）が、CYP2C9低活性遺伝子型の頻度（白人 35%、黒人 13%、アジア人 4%）に起因する可能性を示唆した。
- 2) ゾニサミド：CYP2C19の遺伝的欠損者でクリアランスが30%低下し、欠損遺伝子を有する群でのみ、ゾニサミドの特異的な副作用である発熱・発汗減少を認め、CYP2C19遺伝子型の副作用発現への関与を示唆した。
- 3) パロキセチン：日本人の約15%に存在するCYP2D6低活性遺伝子型（*10/*10）は、パロキセチンのPKパラメータ（Km、Vmax）への影響はほとんどなく、年齢や性別といった他の患者要因の影響が大きいことを明らかにした。
- 4) クロバザム：CYP2C19の欠損者ではクロバザム及びその活性代謝物（N-CLB）のクリアランスがそれぞれ33%、85%低下し、N-CLBの血中濃度の上昇に伴いクロバザム治療の有効率及び副作用発現率が高ことを明らかにした。本結果より、クロバザムの推奨投与量をCYP2C19欠損者では非欠損者の約15%であると推定した（右表）。

以上、我々の研究により、十分な効果が得られ、かつ、副作用リスクが低くなるような精神神経疾患治療薬の推奨投与量を、遺伝並びに他の患者要因毎に提案できれば、未だ一部の例でしか実用化に至っていない、遺伝情報に基づく当該薬物の個別化薬物療法の拡大につながると考える。

- 1) Saruwatari J et al. *Epilepsy & Seizure* 3:34-50, 2010. 2) Saruwatari J et al. *Pharmaceuticals* 3:2709-32, 2010. 3) Saruwatari J et al. *Epilepsy Res* 99:183-6, 2012. 4) Saruwatari J et al. submitted for publication.

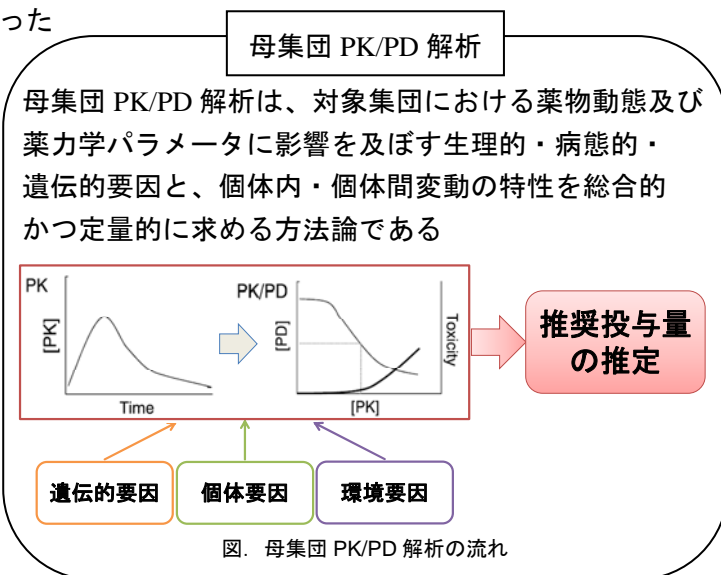


表. CYP2C19 遺伝子型毎のクロバザム推奨投与量案 (mg/日)

体重	カルバマゼピン併用時			バルプロ酸併用時		
	ホモ野生型	ヘテロ野生型	欠損型	ホモ野生型	ヘテロ野生型	欠損型
15-25kg	15-35	10-20	<5	25-40	15-40	5
25-35kg	15-40	10-25	<5	30-40	15-40	5
35-45kg	20-40	10-30	<5	30-40	20-40	5-10
45-55kg	20-40	10-30	5	35-40	20-40	5-10
55-65kg	20-40	15-35	5	35-40	25-40	5-10