

ファーマコゲノミクスの展望 (ワルファリンの治療に関連する遺伝子多型)

1. はじめに

ファーマコゲノミクスは、患者個人の持つ潜在的な薬効の差異や副作用のリスクに関する遺伝的要因を理解する上で重要であり、それを巡る状況については、医薬品・医療機器等安全性情報No.219の参考資料で紹介したところである。

ファーマコゲノミクスについては、ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）においても、関連する専門用語の定義を明らかにしたガイドライン案を策定する¹⁾など、その基盤を整備する取組が進んでいる。今回はファーマコゲノミクスの関連の話題として、ワルファリンの治療に関連する遺伝子多型について紹介する。

2. ワルファリンの治療に関連する遺伝子多型

ワルファリンは、我が国のみならず国際的にも広く、古くから血栓塞栓症の治療及び予防に使用されている経口抗凝固薬である。投与量には大きな個人差があり、従来から初期投与量の推測が困難な薬物の一つとされてきた。ワルファリンの標的分子はビタミンK依存性凝固因子の生成に関与するビタミンKエポキシド還元酵素（VKORC1）であり、薬理作用を示すS体ワルファリンの主な代謝酵素はチトクロームP450 2C9（CYP2C9）である。

近年、VKORC1とCYP2C9の遺伝子多型が報告され、この遺伝子多型がワルファリンの治療効果に影響を及ぼすことが明らかになりつつある。

VKORC1のタイプH1とH2を有する患者では治療に必要なワルファリンの投与量は少なく、タイプH7、H8、H9を有する患者では多くなる傾向にあると言われている²⁾。

一方、CYP2C9の変異型を有する患者ではワルファリンの代謝能が低いために治療に必要なワルファリンの投与量は少なくすむが、副作用としての出血のリスクも高いのに対し、野生型を有する患者ではワルファリンの投与量は多くなる傾向にあると言われている³⁾。

このワルファリンの治療効果に関する遺伝子多型の頻度には、人種差が報告されている。ワルファリン感受性が高いと言われるVKORC1のH1、H2タイプの頻度は、アジア人では9割程度と、欧州人で約4割、アフリカ人で約1割であるのに比べて高いという報告がある。一方でワルファリンの代謝能を低下させるCYP2C9の遺伝子多型の頻度は、日本人では5%未満と言われており、他の人種で1～20%程度である⁴⁾のに対し高くはないが、総じて、日本人にはワルファリンに対する感受性が高く、投与量が低用量ですむ人が多いことが予測される。

なお、CYP2C9は多くの薬剤の代謝に関与しており、フェニトインなどとの併用療法において、ワルファリンの代謝を遅らせ、ワルファリンの血中濃度を上昇させるため、ワルファリンの治療においては

併用薬剤にも注意を要する。

以上から、VKORC1及びCYP2C9の遺伝子多型が、ワルファリン至適投与量を決定する際の有用な情報となりうるものと考えられる。今後、我が国における遺伝子多型とワルファリン感受性との関係について研究が進められていくことが期待される。

表 ワルファリン関連遺伝子多型

遺伝子多型	ハプロタイプ等	ワルファリン感受性
VKORC1	H1, H2 H7, H8, H9	高 低
CYP2C9	変異型 野生型	高 低

3. 今後の展望

米国では、塩酸イリノテカンの重篤な副作用の発現に関わるUGT1A1の遺伝子多型を調べる検査薬が医薬品として承認されており、当該医薬品の添付文書には、UGT1A1の遺伝子多型による投与量の調節の目安が記載されている。我が国においては、厚生労働省からその開発、実用化への取組を促進するよう関係企業に要請していたところ、塩酸イリノテカンの副作用に関わるUGT1A1の遺伝子多型を調べる検査薬が製造販売業者より承認申請中である。たとえ研究レベルで遺伝子解析法が確立していたとしても、ファーマコゲノミクスを利用した個別化医療を実践していくための課題は少なくない⁵⁾が、ファーマコゲノミクスについて国際的な取組が進む中で、今後とも、より有効性・安全性の高い薬物治療を実現するための取組が期待される。

<参考文献>

- 1) ゲノム薬理学における用語集 (案) ICH E15 ガイドライン (2006)
- 2) Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med, 352 (22) : 2285-93 (2005)
- 3) Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK : Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet, 353 : 717-9 (1999)
- 4) 越前宏俊 : ワルファリンの抗凝固効果の個人間変動に関係する遺伝子多型. 日本血栓止血学会誌 12 (2) : 111-8 (2001)
- 5) 中谷中 : 抗血栓療法オーダーメイド医療. 日本血栓止血学会誌 17 (6) : 706-10 (2006)