

7.薬理遺伝学検査

東京ミッドタウンクリニック院長

田口淳一

CONTENTS

1. 薬物動態学と薬力学と薬理遺伝学
2. 抗血小板薬とクロピドグレルについて
3. HLAと疾患について
4. 薬理遺伝学検査について
5. 薬剤に関して相談されたら
6. TAKE HOME MESSAGE

CONTENTS

1. 薬物動態学と薬力学と薬理遺伝学
2. 抗血小板薬とクロピドグレルについて
3. HLAと疾患について
4. 薬理遺伝学検査について
5. 薬剤に関して相談されたら
6. TAKE HOME MESSAGE

How Drug Work

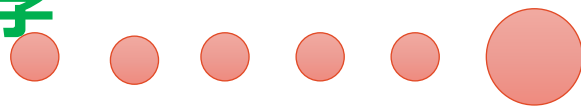
Pharmacokinetics

薬物動態学



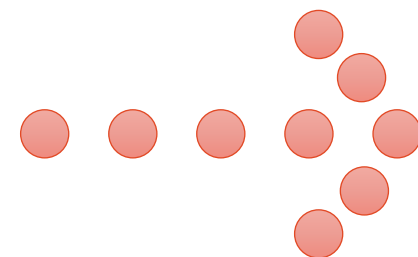
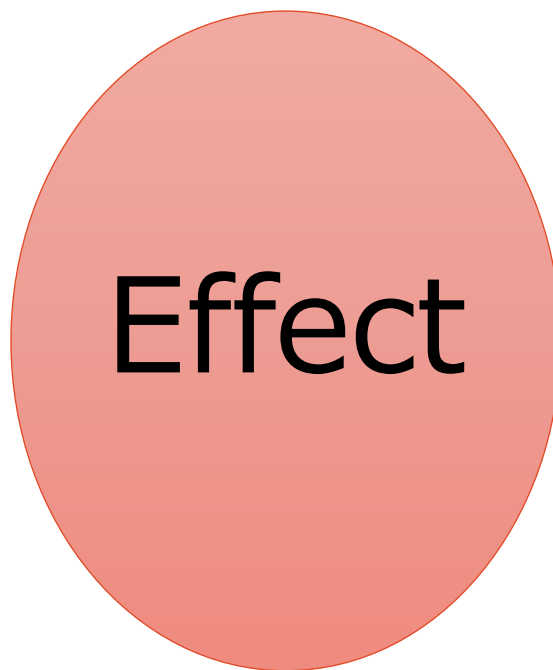
Pharmacodynamics

薬力学



Pharmacogenetics

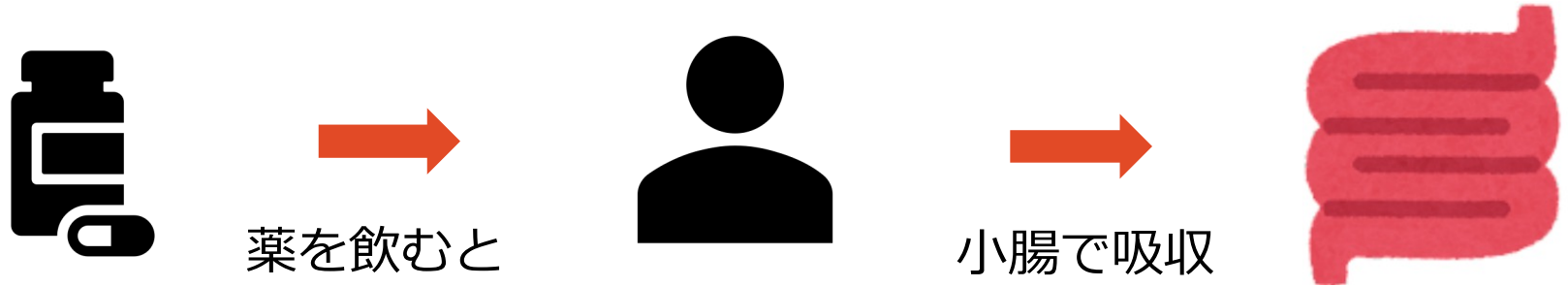
薬理遺伝学



薬物動態学(Kinetics) と薬力学(Dynamics)

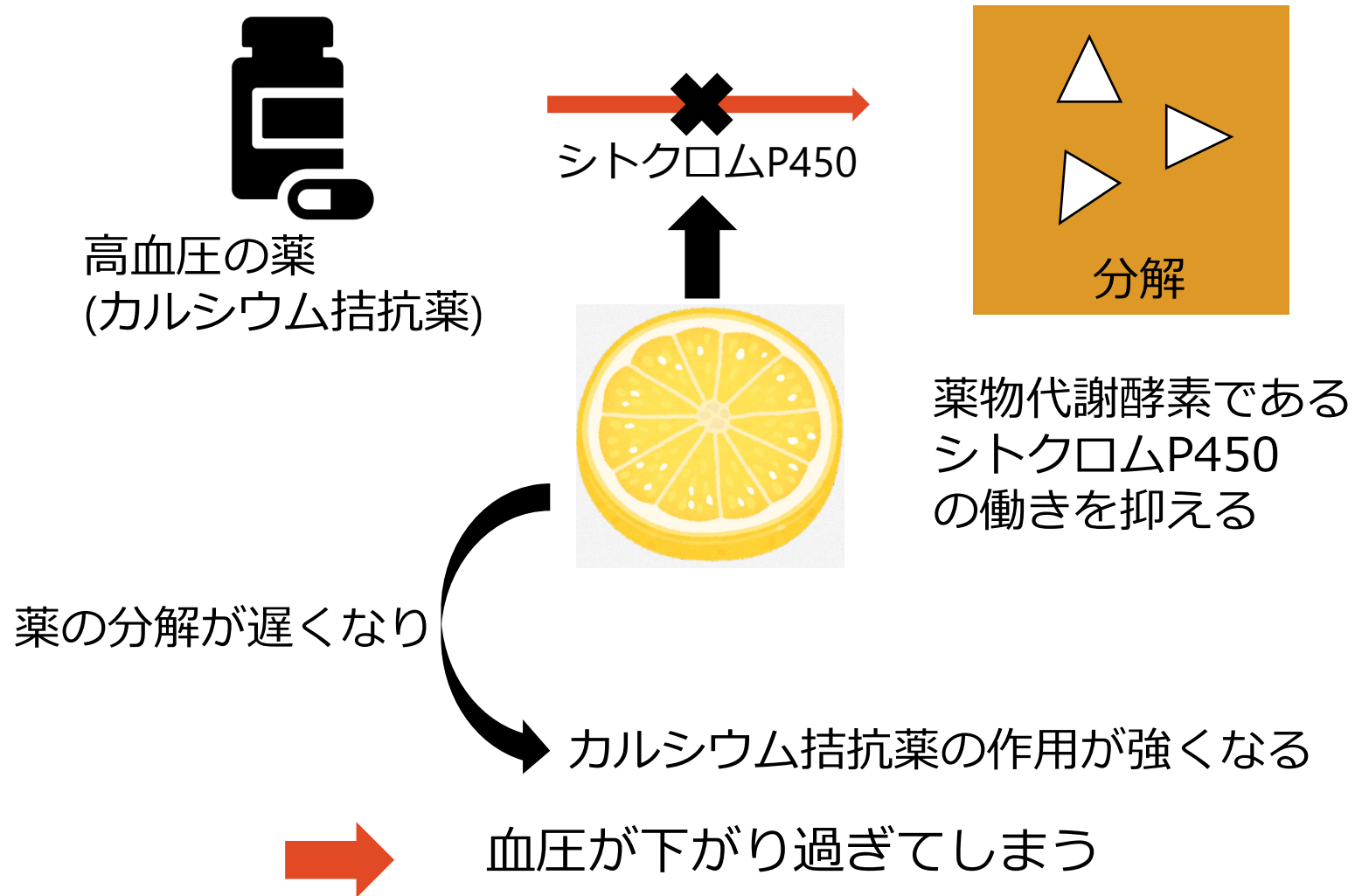
- 薬物動態学は、薬物が投与された瞬間から排除されるまで、薬物がたどる経路を研究し、吸収、分布、代謝および排泄プロセスを経ることで構成。
 - 1.吸収：薬は経口、舌下、直腸、または非経口で摂取
 - 2.分布
 - 3.代謝
 - 4.排泄
- 薬力学は、薬物とその受容体との相互作用を研究することで構成。
 - 1.行動の場所：トランスポーター、酵素、受容体
 - 2.作用メカニズム：相加作用、相乗作用、競合的拮抗作用、非競合的拮抗作用
 - 3.治療効果
- 薬物動態学と薬力学は「薬物応答」を決定する重要な因子。

薬物動態での相互作用について「グレープフルーツを例に」



- ・小腸の上皮にはCYP（シトクロムP450）3A4があるため小腸の表面で代謝・分解される薬剤が非常に多いが、食べ物にも反応する。
- ・グレープフルーツの中にはフラノクマリン誘導体と呼ばれる化合物が含まれており、これが小腸上皮のCYP3A4の機能を阻害する。⇨薬物が分解されず多めに吸収される。
- ・グレープフルーツによるCYP3A4阻害作用は長時間持続するため、薬剤内服中はグレープフルーツを摂取しないことが重要。

グレープフルーツとカルシウム拮抗薬を例に



グレープフルーツおよび他の柑橘類との薬物相互作用

- グレープフルーツ以外にもお薬との飲み合わせに注意が必要なものがある。

赤字：× 食べないで下さい、緑字：○ 食べても大丈夫、黒字：△ 報告なし

区	品種
ライム区	ライム、ベルガモット
シトロン区	レモン
サボン区	ブンタン、グレープフルーツ、絹皮、スウィーティー、ハッサク、晩白柚
ダイダイ区	夏みかん、ダイダイ、サワーオレンジ、伊予柑、日向夏、トロピタオレンジ、バレンシアオレンジ
ユズ区	ユズ、スダチ、カボス
ミカン区	温州みかん、ポンカン、金柑、地中海マンダリン、シークァーサー
雑種	清見（温州みかん×トロピタオレンジ）・デコポン（清見×ポンカン）

薬物動態学(Kinetics) と薬力学(Dynamics)まとめ

- 薬物動態に影響を与える遺伝子には薬物代謝酵素のCYP2C19、UGT1A1などが含まれる。変異を有する受診者では薬剤の投与量の調整や別の薬剤への変更など、適切な対処が検討される。
- 薬力学に影響を与える遺伝子にはHER2遺伝子、BCR-ABL変異遺伝子など分子標的薬の標的分子やワルファリンの作用標的であるVKORC1遺伝子などが含まれる。薬剤の量を調整するだけでは不十分であり、他薬剤への変更が必要なケースが多くみられる。
- 薬物応答とは生体が薬物に対して示す反応を指し、期待される望ましい応答だけではなく、副作用など望ましくない応答も含まれる。
- 薬物応答は薬物動態学と薬力学の両方により決定される。遺伝子変異が唯一の原因ではない場合でも、その影響が大きい場合、ゲノム薬理学/薬理遺伝学検査が非常に有用である。

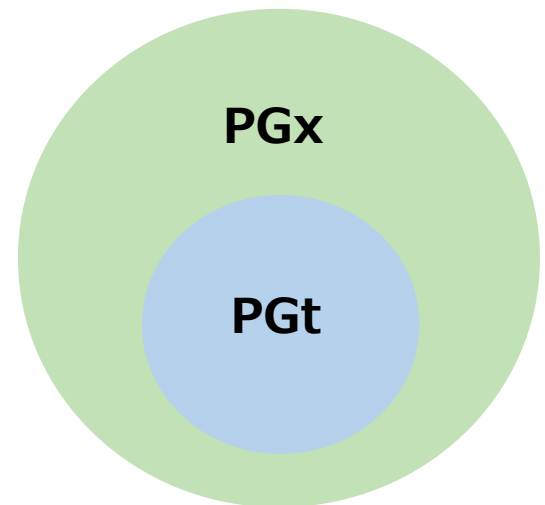
ゲノム薬理学(Pharmacogenomics : PGx)と薬理遺伝学(Pharmacogenetics : PGt)

- ゲノム薬理学は薬物応答と関連するDNAおよびRNAの特性の変異に関する研究。

DNAやRNAの配列の変異だけでなく、発現量の変化や化学修飾なども含めて広範囲の概念として捉えられている。

- 薬理遺伝学はゲノム薬理学の一部であり、薬物応答と関連するDNA配列の変異に関する研究。

DNAの配列に限定されている。
一般的には「生殖系列細胞上のDNA配列の変異」と認識されることが多い。



薬理遺伝学検査の留意点

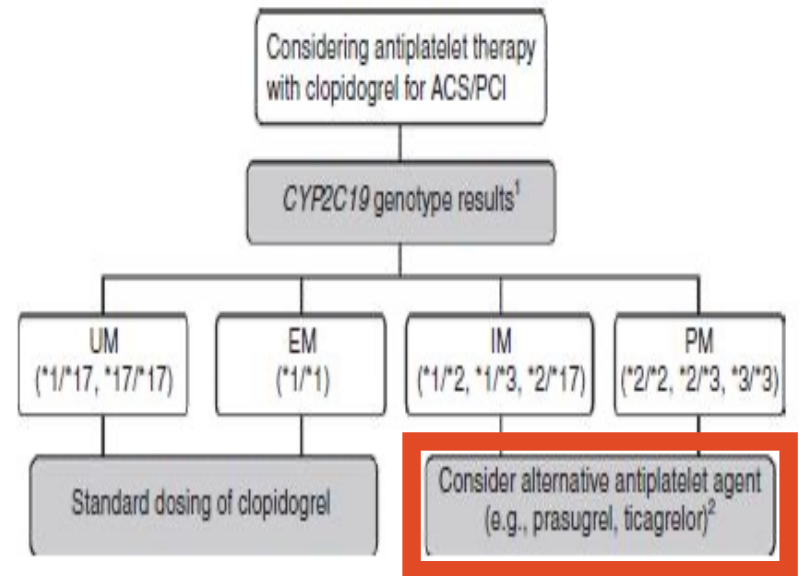
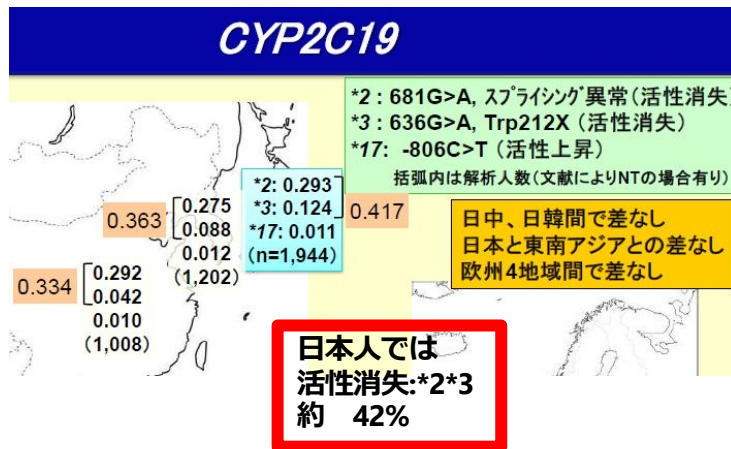
- 多くの薬理遺伝学検査は、基本的に結果が**一生変わる**ことがない。また、検査対象となる遺伝子には**HLA遺伝子**など**副作用発症リスクと関連**しているものも多く含まれる。
- 薬剤副作用は、医薬品が引き起こす病気の一つと捉えるのであれば、**薬理遺伝学検査結果に基づき、副作用リスクの小さい薬剤を選択**することは**予防医療**の一つとなり得る。
- 薬理遺伝学（ファーマコジェネティクス）検査は、特定の薬剤への生体の反応と遺伝情報との関連が明らかになっている場合に実施されるもので、**薬剤による危険な副作用や、有効性の乏しい薬剤の投与を回避**できるなど、診療上**有用な検査**である。

CONTENTS

1. 薬物動態学と薬力学と薬理遺伝学
2. 抗血小板薬とクロピドグレルについて
3. HLAと疾患について
4. 薬理遺伝学検査について
5. 薬剤に関して相談されたら
6. TAKE HOME MESSAGE

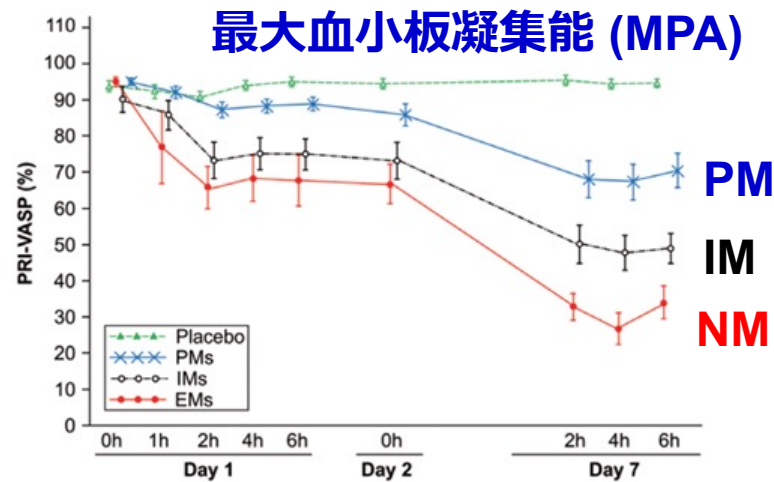
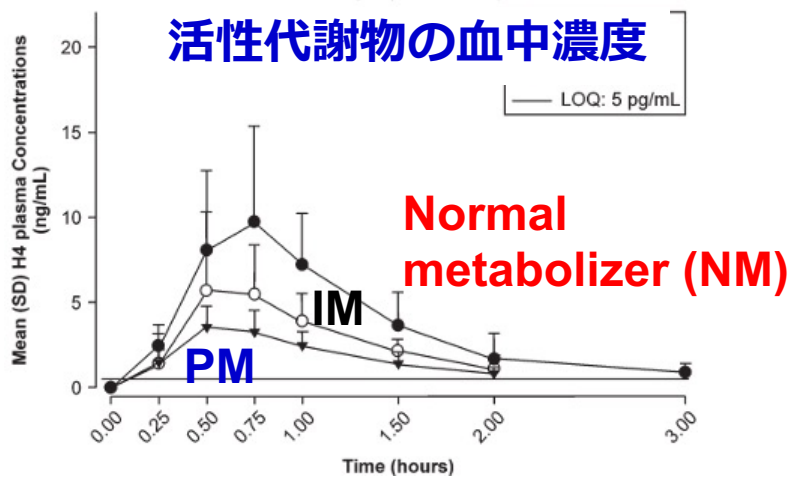
FDAで警告表示のある薬剤

CYP	PM/IM/EM (%)	Warning to Poor/Intermediate Metabolizer
2C19	16/48/36	Carisoprodol, Citalopram (1), Clobazam, Clopidogrel, Dexlansoprazole, Diazepam, Doxepin (2), Drospirenone and Ethinyl Estradiol, Escitalopram (2), Esomeprazole, <u>Lacosamide</u> , Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, Phenytoin (2), Prasugrel (1), Rabeprazole, Ticagrelor, Voriconazole



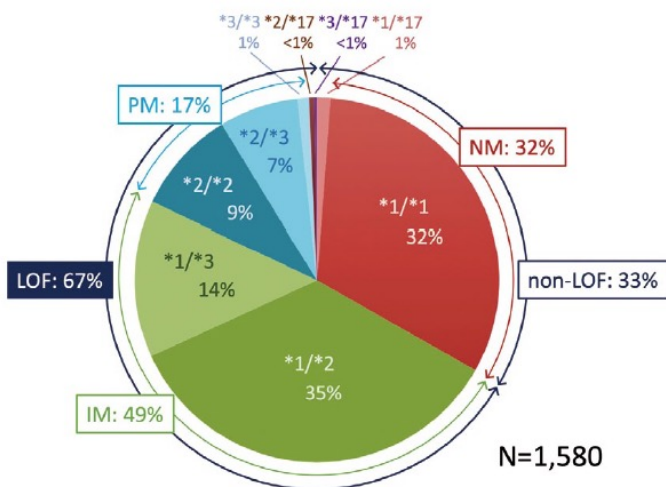
Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention, JACC: Cardiovascular Interventions, Volume 11, Issue 2, 2018, Pages 181-191, Cavallari et al.

CYP2C19 poor metabolizer (PM) では抗血小板薬 クロピドグレルの効果が高い



プラスグレル VS クロピドグレル

Comparison Between Clopidogrel and Prasugrel Associated With *CYP2C19* Genotypes in Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention in a Japanese Population

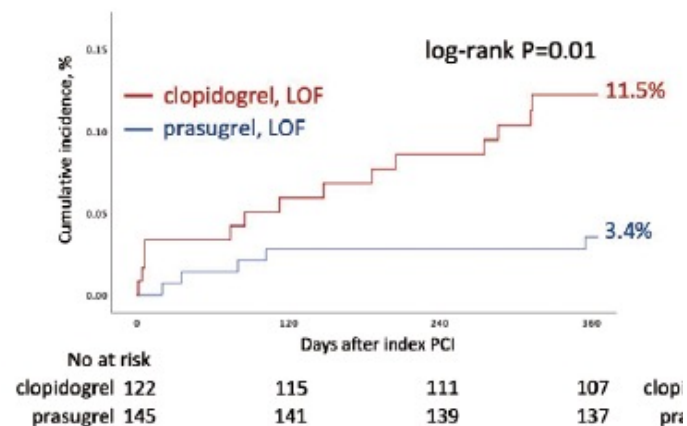


↑ CYP2C19の活性低下型 (LOF)は67%もありました

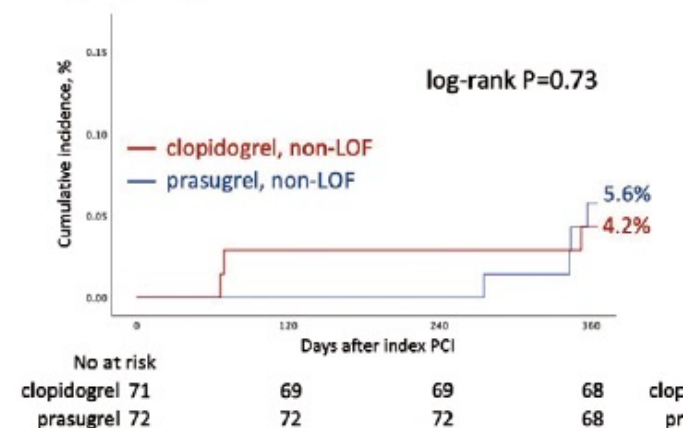
死亡・心筋梗塞・ステント血栓症・脳梗塞
・大出血はLOF群で明らかにClopidogrelで高率でした

non-LOF群では低率で両薬剤に差はありませんでした→

A primary outcome



D primary outcome

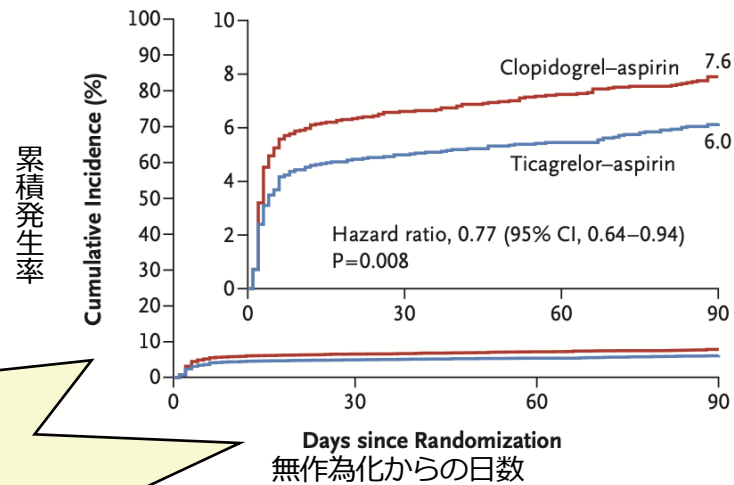


チカグレロル vs クロピドグレル

- CYP2C19の活性低下型を有する軽症虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作（TIA）の中国人患者が対象。
- 90日以内に脳卒中が発生した患者チカグレロル群で191例（6.0%）クロピドグレル群で243例（7.6%）

ORIGINAL ARTICLE

Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA



CYP2C19において、チカグレロルはクロピドグレルよりも多くの脳血管疾患に有効

Incidence of Stroke (Primary Outcome).

shows the same data on an enlarged y axis.

脳卒中の累積発生率（主要評価項目）

CONTENTS

1. 薬物動態学と薬力学と薬理遺伝学
2. 抗血小板薬とクロピドグレルについて
3. HLAと疾患について
4. 薬理遺伝学検査について
5. 薬剤に関して相談されたら
6. TAKE HOME MESSAGE

HLAについて

「薬理遺伝学的検査」で検査対象となる遺伝子には
HLA遺伝子など副作用発症リスクと関連しているものも多く含まれる。

- ・ HLA(ヒト白血球抗原)は白血球の血液型として発見された。
その後白血球だけでなくほとんどの細胞にあり、自分と自分以外の細胞を見分ける免疫に関わる重要な組織適合性抗原として働いていることがわかってきた。
- ・ HLAは、がんの細胞免疫療法や臓器移植などの免疫に深く関わる。
- ・ 多くの研究により祖先の由来や、病気とHLAに関係があることがわかってきた。
- ・ HLAのタイプによっては、糖尿病に他の人より4倍なりやすい、潰瘍性大腸炎を4倍発症しやすいなどがある。
- ・ ただし、マーカーとなるHLAを持つ人が必ず発症するわけではない。
- ・ 大切なのは自分のHLAを自覚することによって、日頃から体調に気を配り検診回数を増やすなどの自己管理で病気を防ぐことができると知っていること。

HLAと疾患

アレルギー疾患	アトピー性皮膚炎、喘息、花粉症
自己免疫疾患	関節リウマチ、バセドウ病、1型糖尿病
感染症	B型肝炎、C型肝炎
心血管疾患	心筋梗塞、安定狭心症
生活習慣病	2型糖尿病、脂質異常症
悪性腫瘍	肺がん、肝臓がん
臓器疾患	肝硬変、ネフローゼ症候群
身体測定値	身長、肥満
血液検査	赤血球数、赤血球係数、白血球数、白血球分画、血小板数
生化学検査	脂質、糖代謝、血清蛋白、クレアチニン、尿酸、カリウム、リン、AST、ALT、ALP、CK、LDH
生理検査	収縮期血圧、平均血圧

Carbamazepine : テグレトールによるSJS/TEN

スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、過敏症

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), Hypersensitivity

HLA-B*1502 in Han Chinese
HLA-A*3101 in Europeans & Japanese



- *HLA-B*15:02* および *HLA-A*31:01* の遺伝子検査は、CBZ 療法を開始する前にすべての CBZ 治療を受けていない患者に推奨されます。
- 以前に CBZ を 3 か月以上服用したが副作用はなかったが、再開する前に遺伝子検査を行うことは推奨されない (B)。
- 以前に CBZ を短期間服用した場合は、遺伝子検査を考慮する必要があります (B)。
- *HLA-B*15:02* または *HLA-A*31:01* が陽性の患者は、代替薬を第一選択療法として使用する必要があります (A)。代替薬を選択する際には、構造的に類似した AED (オキシカルバゼピン、ラモトリジン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン) との交差反応の可能性を考慮する必要があります。

Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):324-8. doi: 10.1038/clpt.2013.103. Epub 2013 May 21. PMID: 23695185; PMCID: PMC3748365.

CONTENTS

1. 薬物動態学と薬力学と薬理遺伝学
2. 抗血小板薬とクロピドグレルについて
3. HLAと疾患について
- 4. 薬理遺伝学検査について**
5. 薬剤に関して相談されたら
6. TAKE HOME MESSAGE

診療における有用性のエビデンスの強さが一定以上である 薬理遺伝学検査

薬物代謝酵素

遺伝子	対象医薬品
保険適用あり	
CYP2C9	シポニモド
UGT1A1	イリノテカン
NUDT15	アザチオプリン、メルカプトプリン
保険適用なし	
CYP2B6	エファビレンツ
CYP2C19	エスタロプラム、クロピドグレル プロトンポンプ阻害剤、ラコサミド
CYP2D6	アトモキセチン、エリグルスタット、 コデイン、ジヒドロコデイン、トラ マドール、テトラベナジン、ブレク スピプラゾール ベンラフェキシン、ボチオキセチン
CYP3A5	タクロリムス
NAT2	イソニアジド
VKORC1/CYP2C9	ワルファリン
TPMT	アザチオプリン、メルカプトプリン

薬物トランスポーター

HLA

遺伝子	対象医薬品
SLCO1B1	スタチン
ABCG2	イマチニブ、エルロチニブ、 ゲフィチニブ、スニチニブ
HLA-A*31:01	カルバマゼピン
HLA-B*15:02	カルバマゼピン
HLA-B*57:01	アバカビル
HLA-B*58:01	アロプリノール
HLA-DQA1*02:01	ラパチニブ
HLA-DRB1*07:01	ラパチニブ

**診療における有用性の
エビデンスの強さが
一定以上** と判断された

- ・ 医薬品添付文書
- ・ インタビューフォーム
- ・ 診療ガイドライン
- ・ 学術論文

薬理遺伝学検査が副作用回避に有用と考えられる薬品例①

抗ウイルス化学療法剤

ザイアジエン錠300mg

Ziagen Tablets 300mg

アバカビル硫酸塩錠

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施されたプロスペクティブ試験（1956例）において、アバカビルの投与開始前に *HLA-B*5701* のスクリーニングを実施しない群と、スクリーニングを実施し *HLA-B*5701* 保有者を除外した群における臨床症状から疑われる過敏症の発現頻度が、それぞれ 7.8% (66/847)、3.4% (27/803)、皮膚パッチテストにより確認された過敏症の発現頻度が、それぞれ 2.7% (23/842)、0.0% (0/802) であり、*HLA-B*5701* のスクリーニングの実施により過敏症の発現頻度が統計学的に有意に低下する (p < 0.0001) ことが示された。また、本試験結果からは *HLA-B*5701* をスクリーニングしない群において臨床症状から過敏症が疑われた 66 例中 30 例、皮膚パッチテストにて確認された過敏症症例 23 例全例が *HLA-B*5701* を有していた。

日本人における過敏症と *HLA-B*5701* の関連性については不明であり、*HLA-B*5701* の保有率は白人では 5~8%

***HLA-B*5701* のスクリーニング実施により、
アバカビルによる過敏症発症
リスクを大きく低減できることが示されている**

薬理遺伝学検査が副作用回避に有用と考えられる薬品例②

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)

エスシタロプラムシュウ酸塩

レクサプロ錠[®] 10mg
レクサプロ錠[®] 20mg

LEXAPRO[®] Tablets 10mg
LEXAPRO[®] Tablets 20mg

単回投与時の薬物動態パラメータ

CYP2C19 遺伝子型 ^{注1)}	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM	5	5.7±0.8	3.8±1.3	183±70	24.6±9.9
	10	10.8±2.1	3.8±0.4	418±153	27.7±7.5
	20	23.0±4.3	4.3±1.4	807±282	27.4±7.2
PM	5	5.5±0.6	4.2±1.5	384±109	55.8±16.4
	10	12.9±2.3	4.8±1.8	885±384	51.2±16.9
	20	24.7±4.7	5.2±1.8	1595±356	55.3±8.7

(Mean ± S.D., n=6)

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

7.2 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[8.7、9.1.1、9.2、9.3、9.8、11.1.4、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6、16.7、16.8、16.9、17.4 参照]

- 1日最高用量は20 mg
- CYP2C19のPMでは、QT延長等が発現しやすいため 10 mgを上限とすることが望ましい

遺伝学的検査受診者に伝えること

- 健康を損なう恐れがあるので、受診者個人の判断で処方薬を中止あるいは差し控えないでください。
- 遺伝子検査の結果はあくまで参考資料です。投薬の必要性、投薬の量に関しては、主治医が臨床経過をモニターして決定することが必要です。受診者の判断で処方薬を増量・減薬することはおやめください。
- 薬剤には副作用に注意が必要です、薬剤の使用に関しては必ず医師に確認してください。
- 薬剤使用に関してセカンドオピニオンが必要な場合は、医師/遺伝カウンセラーまで連絡してください。

CONTENTS

1. 薬物動態学と薬力学と薬理遺伝学
2. 抗血小板薬とクロピドグレルについて
3. HLAと疾患について
4. 薬理遺伝学検査について
- 5. 薬剤に関して相談されたら**
6. TAKE HOME MESSAGE

もし、薬剤に関して相談されたら・・・（主治医以外）



過去に軽い脳梗塞をして、クロピドグレルを内服してるんだけど、今回の遺伝学的検査でクロピドグレルが注意って書いてあって・・・
もう飲まない方がいいわよね・・・
ちょっと心配になってしまって・・・

そうでしたか・・・それは心配ですよ。今回の遺伝学的検査はあくまで参考資料ですので、ご自身の判断でお薬の内服中止はしないでください。主治医の指示を仰いでいただきたいです。またセカンドオピニオンが必要な場合は遺伝カウンセラーや遺伝専門医などの専門機関にかかることもお勧めいたします。



CONTENTS

1. 薬物動態学と薬力学と薬理遺伝学
2. 抗血小板薬とクロピドグレルについて
3. HLAと疾患について
4. 薬理遺伝学検査について
5. 薬剤に関して相談されたら
6. TAKE HOME MESSAGE

TAKE HOME MESSAGE

- アスピリンアレルギーのような薬のアレルギーは、後天的なアレルギー・過敏性反応である。免疫系が何らかの原因その薬剤に対して反応している。先天的情報である。ゲノム薬理学やHLAでは一部の重大反応しかわからない。
- 薬と薬の飲み合わせは、前記のグレープフルーツのように、薬物動態学的相互作用や薬力学的相互作用によるもの。
▶ これはゲノム薬理学やHLAでは予測できない。
- 前立腺肥大症に使えない薬や緑内障に使えない薬がある。これを禁忌薬という。これは病気との組み合わせで決まっている。先天的なゲノム薬理学やHLAとは関係ない。
- 薬剤副作用を予防可能な医原病と捉えるのであれば、薬理遺伝学検査は予防医療における重要なツールになり得る。
- 薬剤使用に関しては自己中断は控えていただくことを受診者に伝え、セカンドオピニオンが必要な場合は、医師/遺伝カウンセラーまで連絡してください。