

**Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) 及び Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) の
Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 迅速測定法の
開発と小児てんかん患者への臨床応用**

山本吉章,^{*,a,b} 高橋幸利,^a 西村成子,^a 幾見泰洋,^a 三島信行,^a 賀川義之^b

**Development of Rapid Genotyping Methods for Single Nucleotide Polymorphisms
of Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)
and Their Clinical Application in Pediatric Patients with Epilepsy**

Yoshiaki YAMAMOTO,^{*,a,b} Yukiotoshi TAKAHASHI,^a Shigeko NISHIMURA,^a
Yasuhiro IKUMI,^a Nobuyuki MISHIMA,^a and Yoshiyuki KAGAWA^b

^aDepartment of Clinical Research, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and
Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan, and ^bDepartment
of Clinical Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University
of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

(Received November 29, 2010; Accepted February 16, 2011; Published online February 24, 2011)

Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) is widely known to contribute to interindividual differences in the pharmacokinetics of some antiepileptic drugs. We developed a rapid detection assay of polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19, using the Light Cycler[®] polymerase chain reaction (PCR) system. Using this assay, we examined polymorphisms in 20 Japanese pediatric patients prescribed phenytoin for the treatment of epilepsy, and classified their polymorphisms into four groups: group I, CYP2C9^{*1/*1} and CYP2C19^{*1/*1}; group II, CYP2C9^{*1/*1} and CYP2C19^{*1/*2} or ^{*1/*3}; group III, CYP2C9^{*1/*1} and CYP2C19^{*2/*2}; and group IV, CYP2C9^{*1/*3} and CYP2C19^{*1/*2} or ^{*1/*3}. The mean maximal elimination rates (V_{\max}) in groups I, II, III and IV were 13.1, 11.2, 10.2 and 8.0 mg/day/kg, respectively, with statistically significant differences among groups ($p=0.012$, Kruskal-Wallis analysis). The intrinsic metabolic activity (V_{\max}/K_m) of groups I, II, III and IV were 2.9, 2.2, 1.5 and 1.1 l/day/kg, respectively ($p=0.009$), again with significant differences among groups. These findings indicate that polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 plays an important role in phenytoin metabolism in children. With a total processing time for this assay of less than 3 hours, prediction of the optimal phenytoin dosage based on the CYP2C9 and CYP2C19 genotypes will be possible before commencement of therapy, resulting in the prevention of phenytoin overdoses in pediatric patients with epilepsy.

Key words—cytochrome P450 2C9 (CYP2C9); cytochrome P450 2C19 (CYP2C19); genotyping method; epilepsy; Light Cycler

緒 言

てんかんの約6割は小児期(15歳以前)に発病し、難治に経過すると患児の発達に悪影響を及ぼす可能性があり、早期に発作抑制を得ることが大切である。¹⁾しかし、小児の場合は保護者の副作用への不安が強く、副作用の経験が服用コンプライアンスの低下や薬物療法への不信につながることもある。

そのため、治療開始早期に適正な抗てんかん薬の投与量を設定するための手段として、個別化薬物治療の確立が重要である。

個別化薬物治療は、患者個々の薬物動態や薬理作用に関連する遺伝子変異をあらかじめ知った上で、薬物を選択して投与量を決定することで、副作用を最小限に抑えた安全な治療を可能にする理想的医療である。一般的に抗てんかん薬は長期に服用する必要があるものの、その安全域は狭く、発作抑制効果を保証する指標がないため、定期的に血中濃度を測定する必要がある。しかしながら、添付文書に従

^a国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部, ^b静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学分野
*e-mail: yamamoty@szec.hosp.go.jp

って適切な用量を用いても血中濃度が中毒域に達する症例^{2,3)}も報告されており、個別化医療の実現が期待されている。個別化薬物治療は、薬物代謝関連分子の遺伝子の1塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) と薬物代謝速度の関連を利用するものが多い。

抗てんかん薬の薬物動態とSNPの関連が明らかとなっているものに、フェニトイン (PHT)^{4,5)}やフェノバルビタール (PB)^{6,7)}とCYP2C9, CYP2C19又はクロバザム (CLB)⁸⁾とCYP2C19が挙げられる。しかしながら、これらのSNP検出はプライマー及び制限酵素を用いたPCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法などを使用しており、結果判明までに数日を要するのが現状であり、日常臨床への応用は普及していない。

近年、Invader法などの簡易で迅速かつ正確なSNP分析方法が開発され、⁹⁾ CYP2C9とCYP2C19は外部委託による測定が可能となったものの、その測定結果を得るには3-10日を要する。LightCycler[®]はキャピラリー内で短時間に標的遺伝子を増幅し、検出するリアルタイムPCR装置である。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター (以下、当センター) では2004年よりLightCycler[®]を用いたSNP迅速検出法を抗てんかん薬の個別化薬物治療に応用してきた。しかしながら、2006年にロシュダイアグノスティックス社から販売されていたLightCycler[®] CYP2C9, CYP2C19 ミューテーションデテクションキットが生産中止となった。このため、われわれはプライマーとハイブリダイゼーションプローブ設計し、PCRの条件を整えて独自の手法によりSNP迅速検出を再開した。¹⁰⁾

本稿では、われわれが開発したLightCycler[®]を用いるCYP2C9及びCYP2C19のSNP迅速検出法を紹介するとともに、PHTが投与された小児てんかん患者への臨床応用結果を報告する。

方 法

1. SNP 検出方法 CYP2C9とCYP2C19のSNP検出は、LightCycler[®] (ロシュダイアグノスティックス) による融解曲線分析にて行った。プライマーと3'端をフルオレセインラベルしたプローブ及び5'端をLightCycler[®] Red (LC Red)ラベルして3'端をリン酸化したプローブの配列を用い、CYP2C9*2

(430C→T)はSNP部位Cに、CYP2C19*2 (681G→A)とCYP2C19*3 (636G→A)はSNP部位GにLC Redラベルした側のプローブが野性型にマッチするように配列を設計した (励起470 nm/蛍光640 nm)。これにより、変異が存在するとプローブと標的配列間でミスマッチが起こり、プローブが解離し易くなる。一方、CYP2C9*3 (1075A→C)はSNP部位Cにフルオレセインラベルしたプローブがマッチするようにデザインした。したがって、CYP2C9*3は野性型でミスマッチを生じ、プローブが解離し易くなるよう設計した。

SNPを有する陽性対照は、オリゴDNA合成により作製したものと、LightCycler[®]-CYP2C9, CYP2C19 ミューテーションデテクションキット (ロシュダイアグノスティックス) により診断した症例のゲノムDNAを用いた。正常対照は上述したデテクションキットにより診断されたゲノムDNAを用いた。これらの対照を用いてPCR条件等を検討した。

なお、融解曲線分析でSNP (CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C9*3) が認められた患者由来のPCR産物それぞれについてダイレクトシーケンス分析を行い、本法の妥当性を検証した。

2. 臨床応用 1歳以上6歳未満の小児てんかん患者21名 (平均年齢3.0歳 男性17名, 女性4名) を対象とし、当センター倫理委員会承認の方法により文書で同意を得た後、ゲノムDNAは一般採血の余剰血200 μ l からMagNA Pure Compact[®] (ロシュダイアグノスティックス) を用いて抽出した。ここで得られたゲノムDNAと先に述べたプライマー、プローブを混合してPCRを行った。続いてPHTの投与を見合わせたCYP2C9*3/*3の症例を除いた20例 (平均年齢3.1歳) の定常状態のPHT血中濃度 (平均4.0ポイント) からミカエリス定数 (K_m) と最大消失速度 (V_{max}) を算出した。なお、薬物動態の解析はOdaniらの⁴⁾母集団パラメーターからPEDAを用いたベイジアン法により算出した。

対象患者はTaguchiら¹¹⁾の方法を参考とし、I群 (CYP2C9*1/*1, CYP2C19*1/*1), II群 (CYP2C9*1/*1, CYP2C19*1/*2 又は*1/*3), III群 (CYP2C9*1/*1, CYP2C19*2/*2), IV群 (CYP2C9*1/*3, CYP2C19*1/*2 又は*1/*3) に分類し、 K_m 及び V_{max} を比較した。データ表記は平均値±標準偏差で示

し、多群間の比較は Kruskal-Wallis 検定を、多重比較には Scheffe 法をそれぞれ用い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、当センターの倫理委員会で承認を受けた上で実施し、患者又は家族に十分な説明がなされ文書で同意が得られた上で行われた。また、患者のプライバシー保護についても十分配慮し、患者氏名などの個人情報についても特定できない条件下で行った。

結 果

1. SNP 検出方法 LightCycler による SNP 検出の至適条件の検討は、方法で述べた陽性対照、正常対照を用いて種々の組み合わせで行い、プライマー及びプローブは最終的に Table 1 となった。一方、PCR の条件は 95°C10 分間の熱変性後、95°C10 秒間のサイクル熱変性、60°C15 秒のアニーリング、72°C12 秒のサイクルを 40 回行った。LightCycler による融解曲線分析は PCR 産物を 95°C10 秒間変性させ、40°C で 20 秒アニーリングを行い、サーマルサイクラー内の温度を 0.1°C/秒間隔で 80°C まで加熱した。この温度上昇のインターバルに蛍光強度を測定し、融解曲線を得た。

Figures 1-3 は方法 2. で述べた患者の SNP 検出結果である。CYP2C19*2 の SNP 検出結果を Fig. 1 に示す。縦軸は PCR 産物を 0.1°C/秒間隔で加熱して、蛍光強度を測定した際に得られる融解曲線の負の一次微分値 ($-dF/dT$) を示し、SNP の検出は $-dF/dT$ に対するピーク値 (T_m 値) により判別した。変異型ホモ接合体 (CYP2C19*2/*2) はプローブ内にミスマッチが存在するため、低い T_m 値 (49.1°C) で解離を生じる。一方、野生型ホモ接合体 (CYP2C19*1/*1) はプローブ内にミスマッチが存在しないため T_m 値は 58.5°C となり、ヘテロ接合体 (CYP2C19*1/*2) は 2 つのピークを示した。Figure 2 に CYP2C19*3 の SNP 検出結果を示す。CYP2C19*3/*3 の T_m 値は 53.8°C、CYP2C19*1/*1 の T_m 値は 62.0°C であった。

CYP2C9*3 の SNP 検出結果を Fig. 3 に示す。プローブは変異型にマッチするように設計されているため、野生型ホモ接合体 (CYP2C9*1/*1) はプローブ内にミスマッチが存在するため、低い T_m 値 (59.2°C) で解離を生じる。日本人の CYP2C9*3/*3 の発現頻度は 0.04% と極めて少なく、本測定方法において T_m 値は 65.3°C と単一のピークを示した。一方、CYP2C9*1/*3 の T_m 値は 59.2°C 及び 65.9°C と 2 つのピークを検出した。今回の検討で

Table 1. Nucleotide Sequences of Primers and Probes Used in This Study

SNPs	Primers	Probes
CYP2C9	F: 5'-GAG GAT GGA AAA CAG AGA CTT-3'	5'-CTC ATG ACG CTG CGG AAT TTT GGG ATG GGG AAG AG-3'-Fluorescein
	R: 5'-GTC CAG TAA GGT CAG TGA TAT G-3'	5'-LCRed640-AGC ATT GAG GAC <u>C</u> GT GTT C-3'-phosphorylation
	F: 5'-AGG AAG AGA TTG AAC GTG TGA-3'	5'GTC CAG AGA TAC CTT GAC <u>C</u> TT CTC-3'-Fluorescein
	R: 5'-ACT ATG AAT TTG GGG ACT TCG-3'	5'-LCRed640-CCA CCA GCC TGC CCC ATGCAG TG-3'-phosphorylation
CYP2C19	F: 5'-GAT ATG CAA TAA TTT TCC CA-3'	5'-ATA TCA CTT TCC ATA AAA GCA AGG TTT TTA AGT AAT TTG T-3'-Fluorescein
	R: 5'-CAT CCG TAG TAA ACA CAA AAC-3'	5'-LCRed640-ATG GGT TCC <u>C</u> GG GAA ATA-3'-phosphorylation
	F: 5'-GCT CCA TTA TTT TCC AGA AAC G-3'	5'-GTG GTT TCT CAG GAA GCA AAA AAC TTG GCC TTA CCT-3'-Fluorescein
	R: 5'-AAT GGG CTT AGA AGC CTG AT-3'	5'-LCRed640-GAT <u>C</u> CA GGG GGT GCT TAC-3'-phosphorylation

SNP: single nucleotide polymorphism. Under line indicates the polymorphic bases in the probes.

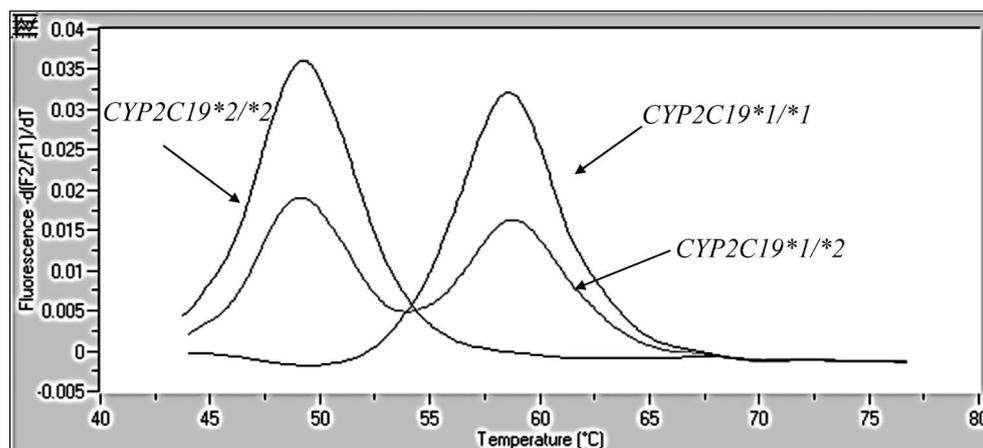


Fig. 1. *CYP2C19*2* Genotyping Using Light Cycler Melting Curve Analysis

The graph shows melting points (T_m) of approximately 49.1°C for *CYP2C19*2/*2*, 58.5°C for *CYP2C19*1/*1*, and 49.1°C and 58.5°C for *CYP2C19*1/*2*.

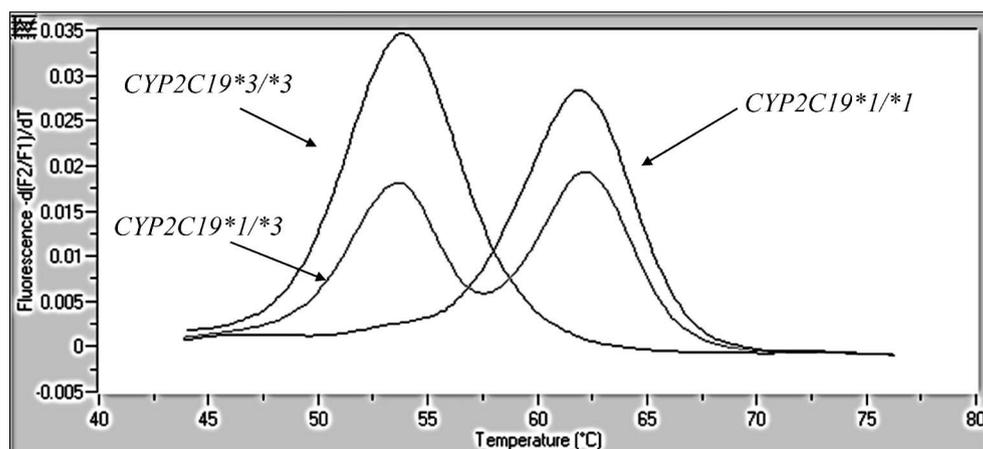


Fig. 2. *CYP2C19*3* Genotyping Using Light Cycler Melting Curve Analysis

The graph shows melting points (T_m) of approximately 53.8°C for *CYP2C19*3/*3*, 62.0°C for *CYP2C19*1/*1*, and 53.8°C and 62.0°C for *CYP2C19*1/*3*.

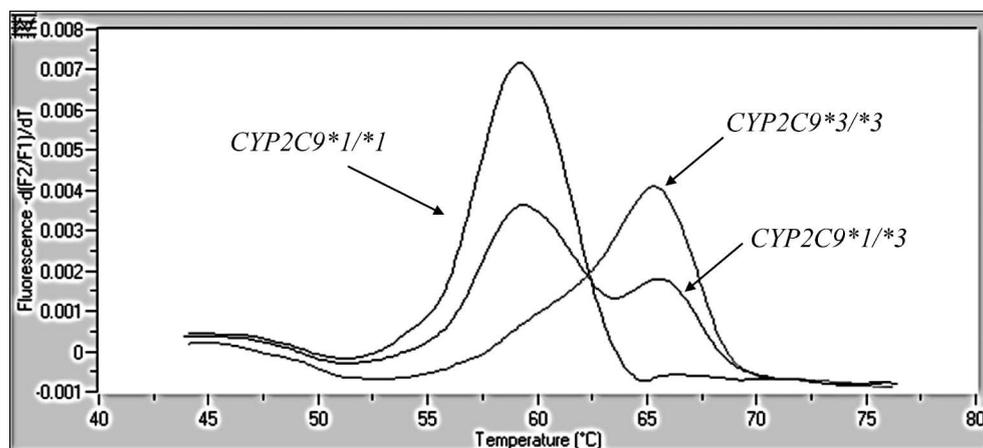


Fig. 3. *CYP2C9*3* Genotyping Using Light Cycler Melting Curve Analysis

The graph shows melting points (T_m) of approximately 65.3°C for *CYP2C9*3/*3*, 59.2°C for *CYP2C9*1/*1*, and 65.9°C and 59.2°C for *CYP2C9*1/*3*.

は *CYP2C9**2 の SNP を検出することができなかった。

なお、ゲノム DNA の抽出から SNP の検出は 3 時間以内に実施可能であった。

Figures 1-3 で SNP を有する検体についてダイレクトシーケンス分析を行ったところ *CYP2C19**2 (681G→A), *CYP2C19**3 (636G→A), *CYP2C9**3 (1075A→C) をそれぞれ検出した。

2. 臨床応用

2-1. PHT の薬物動態 *CYP2C9* と *CYP2C19* の SNP を 4 群に分けて各パラメーター (V_{max} , K_m 及び V_{max}/K_m) を比較したところ, Kruskal-Wallis 検定にて群間に有意差が認められた (Table 2). I 群の平均 V_{max} 13.1 mg/day/kg に対し, *CYP2C19* の SNP を有する II 群, III 群は 11.2, 10.2 mg/day/kg とやや低下した. 一方, *CYP2C9* の SNP を有する IV 群は 8.0 mg/day/kg と有意に低下した (Scheffe 法; $p=0.004$). K_m に関しては I 群 4.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し, III 群, IV 群はそれぞれ 7.1, 7.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と上昇したものの, 有意差は認められなかった. I 群のクリアランス (V_{max}/K_m) 2.9 l/day/kg に対し, III, IV 群はそれぞれ 1.5, 1.1 l/day/kg と低値を示し, 有意差が認められた (Scheffe 法; $p=0.006, 0.003$). したがって, 小児てんかん患者の PHT の代謝能は SNP の違いによって異なり, *CYP2C9**1/*3 を有する患者は代謝能が大きく低下するものと推定された。

2-2. 症例

症例 1: 2 歳 女児

生後 7 ヶ月で West 症候群と診断, いくつかの医療機関でビタミン B₆ 大量療法, ACTH 療法, ケトン食療法, 様々な抗てんかん薬が試されたが発作の

改善は認められなかった. 抗てんかん薬の中で PHT は比較的有効であったが, 嘔吐を認め中止 (投与量・血中濃度不明), バルプロ酸 (VPA) 400 mg とトピラマート (TPM) 50 mg を服用しているものの発作の抑制は十分でなく, 当センターに入院となった。

入院後, 有効と考えられた PHT の再投与が検討され *CYP2C9* と *CYP2C19* の SNP を分析したところ, *CYP2C9**1/*3 及び *CYP2C19**1/*3 であることが判明した. したがって, PHT の代謝能低下に伴う急激な血中濃度の上昇が嘔吐の要因として疑われた. このため PHT は 10 mg/日 (1 mg/kg) で服用開始し, 維持量 60 mg/日で血中濃度は 11.6-12 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 副作用を生じることなく PHT を導入することができた。

症例 2: 2 歳 男児

生後 1 ヶ月でてんかんを発症, PB 大量療法, TPM, ラモトリギン, VPA, CBZ などを試すも副作用の出現又は無効のため中止. 以後は ZNS と CLB の組み合わせで強直を主体とする複雑部分発作は減少したものの, 群発する発作は消失しなかった. 今回の入院で PHT の導入が検討されたため, 症例 1 と同様に SNP を分析した. この結果, *CYP2C19* は *1/*1 であったが, *CYP2C9**3/*3 と極めて稀な代謝酵素欠損型であることが判明した (Fig. 3). 主治医と協議の上 PHT の導入は見合わせ, 相互作用のないレベチラセタムを検討することになった. 本症例は PHT 禁忌とし, 薬手帳にその旨を記載した。

Table 2. Effects of *CYP2C9* and *CYP2C19* Genotypes on Pharmacokinetic Parameters of Phenytoin in Pediatric Patients with Epilepsy

	Group I <i>n</i> =7	Group II <i>n</i> =6	Group III <i>n</i> =3	Group IV <i>n</i> =4	<i>p</i> value ^{a)}
Age	2.8±1.3	3.7±1.4	3.3±0.5	2.3±1.5	0.481
Body weight (kg)	13.3±3.4	14.9±2.4	15.2±1.8	12.9±3.0	0.310
V_{max} (mg/day/kg)	13.1±1.9	11.2±1.4	10.2±2.0	8.0±0.9 ^{b),**}	0.012
K_m ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.8±1.6	5.5±1.8	7.1±1.0	7.1±0.7	0.049
V_{max}/K_m (l/day/kg)	2.9±0.6	2.2±0.7	1.5±0.3 ^{b),*}	1.1±0.1 ^{b),**}	0.009

Patients were classified according to polymorphisms into four groups: group I (*CYP2C9**1/*1, *CYP2C19**1/*1), group II (*CYP2C9**1/*1, *CYP2C19**1/*2 or *1/*3), group III (*CYP2C9**1/*1, *CYP2C19**2/*2), and group IV (*CYP2C9**1/*3, *CYP2C19**1/*2 or *1/*3). Significance was determined using Kruskal-Wallis analysis and Scheffe's multiple comparison. Data were expressed as mean±S.D. ^{a)} Kruskal-Wallis test. ^{b)} Scheffe's multiple test; *versus* group I * $p<0.01$, ** $p<0.005$.

考 察

本研究により LightCycler を用いた CYP2C9 及び CYP2C19 の SNP 迅速検出が可能となった。LightCycler により PCR 産物の蛍光を検出する方法として SYBER green による方法と Hybridization Probe を用いる方法がある。今回われわれが選択した Hybridization Probe 法は SYBER green と比べ蛍光プローブを必要とするため、コスト面で劣るものの蛍光ラベルされた PCR 産物を極めて特異的に検出できる利点がある。Figures 1-3 に示したように CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3 の T_m 値の差は明確で特異的に SNP を検出することが可能であった。なお、CYP2C9*3 の検出は T_m 値の差が大きくなるよう、変異型にマッチするようプローブを設計した。

これまでてんかんの領域で CYP2C9 及び CYP2C19 の SNP を検出し、副作用の診断や服薬指導に活用した報告はあるものの、^{2,3)} SNP の分析は煩雑な操作を必要とする PCR-RFLP 法を用いており、日常臨床業務への応用は困難と考えられた。一方、われわれの開発した LightCycler を用いた SNP の分析は、ゲノム抽出から判定までに要する時間は約 3 時間と当日に結果を得られることが最大の利点である。

一般的に小児に対する PHT の維持量は 5-10 mg/kg である。症例 1 は PHT 投与前に CYP2C19*1/*2 及び CYP2C9*1/*3 であることが判明した。Odani ら⁴⁾の報告を基に V_{max} は 63.7 mg/日と推測し、維持量を 60 mg に設定し、PHT を漸増した。また、症例 2 は PHT 導入前に CYP2C9*3/*3 であることが判明した。海外では CYP2C9*3/*3 を有する患者に常用量 PHT を処方したところ、服用 10-14 日で深刻な中毒症状を呈した症例が報告されている。^{12,13)} これらの報告を基に PHT の導入は有用性より危険性が上回ると判断し、中止となった。PHT 中毒は入院治療が必要となる場合が多く、検査コストの増加にもつながる。藤井ら¹⁴⁾は PHT 中毒を契機に CYP2C9*1/*3, CYP2C19*1/*3 が判明した症例を報告している。報告症例は発作治療と血中濃度のコントロールのため長期入院が必要であった。

従来の報告は PHT 中毒を生じてから SNP を分析しているのに対し、本研究は PHT 使用前に SNP

を把握して副作用の予防に役立てることができ、医療経済的にも有用と考えられた。

今回 20 名の小児難治てんかん患者を対象として PHT の個別パラメーターを算出したが、CYP2C9 と CYP2C19 双方の SNP が代謝能に影響を与えていると考えられた。Mamiya ら⁵⁾は 134 名の成人患者の PHT の血中濃度データを解析して CYP2C9 の SNP を有する患者では V_{max} が 42% 低下すると報告している。一方、CYP2C19*2/*2, *2/*3 及び *3/*3 を有する患者は野生型と比較し、 K_m が 54% 上昇し、CYP2C19*1/*2 及び *1/*3 でも 22% 上昇すると報告している。この報告と同様に Odani ら⁴⁾は小児を含めた 44 例のてんかん患者を対象とし、CYP2C9 又は CYP2C19 の SNP を有する患者の V_{max} はそれぞれ 33%, 14% 低下することを報告している。われわれの結果はこれまでの報告に比べて全般的に高いクリアランスを示したが、対象患者を SNP の有無で分類すると薬物動態パラメーターの群間差に同様の傾向を示した。また、Taguchi ら¹¹⁾は 20 名のてんかん患者 (平均年齢 11.9 歳) を対象として、CYP2C9 と CYP2C19 の SNP から 4 群に分類して V_{max} や V_{max}/K_m などと比較したが有意差を認めなかった。本研究は対象患者を 6 歳未満に限定したため、Taguchi らの報告に比べ高いクリアランスを示し、対象年齢を絞ったことで年齢による代謝能の変動を抑えることができ、多群間の比較にて有意差を認めたと考えられた。一般的に小児は体重に対する肝臓の重量比が高く、成長に伴い薬物クリアランスは変動する。このため、本研究は体重のばらつきを少なくするため、6 歳未満の患児を対象とした。今後は 6 歳以上の患児についても同様の検討が必要であると考えられる。

本法の課題として測定コストが挙げられる。2010 年現在、CYP2C19 遺伝子多型の測定の保険適用は先進医療に認定されたヘリコバクター・ピロリ除菌療法のみであり、抗てんかん薬に対する CYP2C9 及び CYP2C19 の測定は保険適応外である。しかしながら、PHT は治療有効血中濃度が狭く、投与量の設定が難しい抗てんかん薬として知られている。CYP2C9 及び CYP2C19 の SNP を事前分析し、投与量を予測することは PHT 中毒の回避に有用と考える。今後は費用対効果を検討し、本分析法の経済的有用性を実証してゆきたい。

今回は PHT を中心に述べたが CYP2C19 はベンゾジアゼピン系薬剤の代謝に関与する酵素であり、この SNP が CLB の有効性や副作用に影響を及ぼすと報告されている。¹⁵⁾ このほか、現在治験中の抗てんかん薬である oxcarbazepine や stiripentol は CYP2C19 の阻害剤として知られている。このように CYP2C9 及び CYP2C19 の SNP 分析の必要性は今後も高まると考えられる。今後もてんかん領域において CYP2C9 及び CYP2C19 の SNP 分析症例を蓄積し、副作用のリスクや治療抵抗性の患者を見出すことで臨床的妥当性を証明してゆきたいと考える。

REFERENCES

- 1) Shimono K., Nagai S., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **10**, 573–580 (2007).
- 2) Kiriono T., Ogata A., Shimodozono M., Nomoto Y., Kawahira K., Shigemi A., *Jpn. J. Rehabil. Med.*, **45**, 617–622 (2008).
- 3) Saito K., Shimizu K., Okazaki M., Ibayashi Y., Hashi K., Maeno K., Ishii S., Tuchihasi K., Shimamoto K., Toda T., Kurosawa N., Owada E., Kato Y., Oyama T., Umetu Y., Chida M., Ariyoshi N., Kamataki T., Itaya K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **27**, 228–234 (2001).
- 4) Odani A., Hashimoto Y., Otsuki Y., Uwai Y., Hattori H., Furusho K., Inui K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 287–292 (1997).
- 5) Mamiya K., Ieiri I., Shimamoto J., Yukawa E., Imai J., Ninomiya H., Yamada H., Otsubo K., Higuchi S., Tashiro N., *Epilepsia*, **39**, 1317–1323 (1998).
- 6) Yukawa E., Mamiya K., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **31**, 275–282 (2006).
- 7) Mamiya K., Hadama A., Yukawa E., Ieiri I., Otsubo K., Ninomiya H., Tashiro N., Higuchi S., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **55**, 821–825 (2000).
- 8) Kosaki K., Tamura K., Sato R., Samejima H., Tanigawara Y., Takahashi T., *Brain Dev.*, **26**, 530–534 (2004).
- 9) Kwiatkowski R. W., Lyamichev V., de Arruda M., Neri B., *Mol. Diagn.*, **4**, 353–364 (1999).
- 10) Takahashi Y., Japanese Unexamined Patent Application Publication No. 2009–278922 (2009.12.3).
- 11) Taguchi M., Hongou K., Yagi S., Miyawaki T., Takizawa M., Aiba T., Hashimoto Y., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **20**, 107–112 (2005).
- 12) Brandolese R., Scordo M. G., Spina E., Gusell M., Padrini R., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 391–394 (2001).
- 13) Kidd R. S., Curry T. B., Gallagher S., Edeki T., Blaisdell J., Goldstein J. A., *Pharmacogenetics*, **11**, 803–808 (2001).
- 14) Fujii J., Ikeda T., Higa Y., Seo T., Murata T., Nakagawa K., Maeda Y., Uchino M., Saito H., *Jpn. J. Ther. Drug Monitor.*, **27**, 136–139 (2010).
- 15) Seo T., Nagata R., Ishitsu T., Murata T., Takaishi C., Hori M., Nakagawa K., *Pharmacogenomics*, **9**, 527–537 (2008).