

薬物代謝酵素CYP2C9(*2/*3)と新規二次進行型多発性硬化症治療薬

CYP2C9 genotype and a novel disease-modifying therapy for multiple sclerosis

き ら じゅん いち
吉 良 潤 一
Jun-ichi KIRA

<キーワード>

多発性硬化症、薬物代謝酵素、CYP2C9、シポニモド、二次進行型多発性硬化症、遺伝子多型

< Key words >

Multiple sclerosis, Drug metabolism, CYP2C9, Siponimod, Secondary progressive multiple sclerosis, Genetic polymorphism

はじめに

多発性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) は、代表的な中枢神経脱髄疾患である。国指定難病になっており、若年成人を侵す神経難病では最も多い。世界に 250 万人以上の患者がいる。わが国では 1972 年の第 1 回の全国臨床疫学調査では 2,280 人の患者数であったが、2017 年の第 5 回全国調査では 24,118 人と 10 倍以上に増加している。MS は髄鞘が脱落した病巣でも軸索が比較的残存し、中枢神経のみが障害され末梢神経は障害されないことから、中枢神経髄鞘抗原を標的とする自己免疫疾患と考えられているが、抗原は確立していない。中枢神経髄鞘抗原などに反応する自己反応性 T・B 細胞が存続するために、いったん発症すると上気道感染などの様々な誘因に引き続いて、あるいは誘因なしに、再発と寛解をくり返す (時間的多発性と呼ばれる)。中枢神経系の様々な部位が侵されるため、侵された部位に

より多彩な臨床症候を呈する (空間的多発性と呼ばれる)。時間的・空間的多発性を示すことが、本症の大きな特徴である。臨床経過から再発寛解型 (約 90%)、再発寛解期の後に再発とは関係なしに障害が進行する二次進行型 (自然経過では再発寛解型の約半数)、発症時から再発なく慢性に障害が進行する一次進行型 (約 10%) に分類される。

MS の根治療法はないものの、再発寛解型の再発率や新規病巣の出現率を顕著に低下させる様々な疾患修飾薬が開発されてきている。日本でも注射薬としてグラチラマー酢酸塩、インターフェロン β -1a、インターフェロン β -1b、ナタリズマブ、経口薬としてフマル酸ジメチル、フィンゴリモド塩酸塩の 6 剤が、再発寛解型に使用されている。しかし、これらの薬剤は再発寛解型の再発を減らしたり、二次進行型への移行を遅らせたりすることはできない。これらの進行型 MS では障害の進行を有意に抑制できる治療薬は従来なかったが、最近相次いで一次進行型では抗 CD20 抗体オクレリズマブ (Ocrelizumab) による抗 B 細胞療法が、二次進行型ではシポニモド (siponimod) が有効であることが示された。特にシポニモドは、わが国でも保険診療で使用可能となった。本剤は、本稿のメインテーマである CYP2C9 により代謝され、その代謝が CYP2C9 の遺伝子型に依存することから、MS 治療において CYP2C9 の遺伝子多型がにわかに注目されることとなった。

I. シポニモドの治療効果と臨床的意義

経口薬であるシポニモドは、スフィンゴシン 1-リン酸受容体 1 (S1P₁) および 5 型 (S1P₅) の機能的アンタゴニストである。やはりスフィンゴシン 1-リン酸受容体の機能的アンタゴニストで再発寛解型の治療薬であるフィンゴリモドと同様に、末梢リンパ節にセントラルメモリー T 細胞 (このポピュレーションに MS を起こす自己反応性 T 細胞が含まれていると考えられている) をトラップすることが主たる作用機序とされる (図 1)¹⁾。しかし、シポニモ

ドはフィンゴリモドより中枢神経への移行性が優れているため、グリア細胞に直接作用する可能性も指摘されている。表 1 に、再発寛解型 MS 治療薬のフィンゴリモドと二次進行型 MS 治療薬のシポニモドの比較を示す²⁻⁴⁾。シポニモドは生体内でのリン酸化による活性化を必要とせず、半減期も短い特徴がある。両者はともにスフィンゴシン 1-リン酸受容体の機能的アンタゴニストであるが、シポニモドはフィンゴリモドより受容体の選択性が高くなっている。中枢神経内へ移行後は、P 糖蛋白質の基質とならないため長くとどまり、アストログリアの S1P₁ に作用して抗炎症作用を発揮したり、オリゴデンド

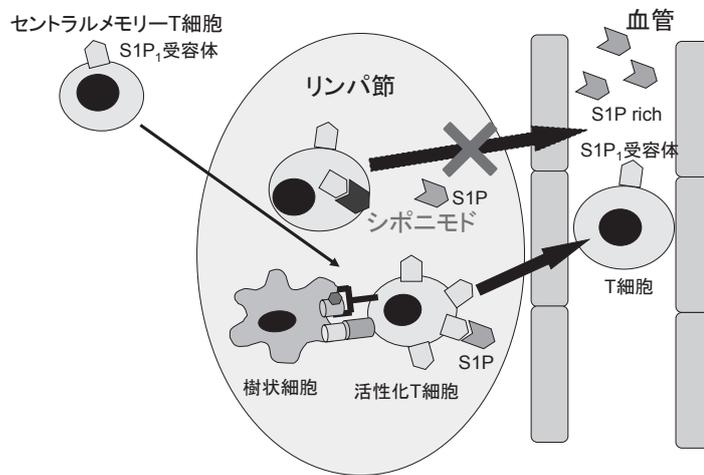


図 1 スフィンゴシン 1-リン酸受容体機能的アンタゴニストであるシポニモドの作用機序

自己反応性 T 細胞を含むと考えられるセントラルメモリー T 細胞がリンパ節に戻ってきた際には、スフィンゴシン 1-リン酸受容体 1 型 (S1P₁) の発現が亢進し、S1P の濃度勾配に従ってリンパ節から血中へと再び移出する。シポニモドは、フィンゴリモド同様に S1P₁ 受容体に結合し内在化させることで、S1P が結合できなくする。この結果、T 細胞の末梢血への移出が阻害される。

(文献 1) を基に作成

表 1 フィンゴリモドとシポニモドの比較

一般名	フィンゴリモド 塩酸塩 ^{2,3)}	シポニモド フマル酸 ⁴⁾
化学構造式		
本邦における効能または効果	MS の再発予防および身体的障害の進行抑制	SPMS の再発予防および身体的障害の進行抑制
選択性	S1P ₁ 、S1P ₃ 、S1P ₄ 、S1P ₅	S1P ₁ 、S1P ₅
生体内でのリン酸化による活性化	必要	必要なし
単回投与時の半減期 (t _{1/2})	5.8~7.6 日間	28.5~39.7 時間
心拍数低下を軽減するための初回投与時の用量漸増	なし	あり
P 糖蛋白質の基質となるか	なる	ならない (脳に長く存在し得る)

(文献 2)~4) を基に作成

ログリアのS1P₅に作用して再髄鞘化を促したりといった効果が期待されている。

シポニモドは二次進行型MSに対しては、プラセボ対照二重盲検比較試験でプラセボ群と比較し、3カ月以上続く障害の進行リスクを約20%、6カ月以上続く障害の進行リスクを約30%抑制した⁵⁾(日本でも最近保険承認されている)。また、シポニモドは、再発を55%低下させ、Symbol Digit Modality Test (SDMT) で評価した視覚情報処理スピードと作業記憶の悪化を有意に改善させた⁵⁾。脳MRIでの評価では、ガドリニウムで造影される新規病巣の出現を80%以上抑制し、脳萎縮の進行を有意に遅らせる⁵⁾。障害進行抑制効果はまだ不十分ではあるものの、二次進行型MSの初めての治療薬は、患者にとって大きな福音となっている。

II. シポニモドの代謝とCYP2C9

シポニモドは経口でよく吸収され(70%以上)、約6日で定常状態での血漿濃度に達する。シポニモドは、主に肝臓で酸化酵素チトクロームP450によって代謝される。大部分(95%以上)は糞便中に排泄され、尿中にはごく一部しか排泄されない。シポニモドの半減期は約30時間(22~38時間)で、体内からは6日間で消失する¹⁾。シポニモドはCYP2C9により79.3%、CYP3A4により18.5%が代謝を受ける⁶⁾。

主要なシポニモドの代謝酵素であるCYP2C9には遺伝子多型があり、50以上の一塩基多型(single nucleotide polymorphism, SNP)が報告されている。これらのSNPにより主要な6つの遺伝子型(*1*1、*1*2、*2*2、*1*3、*2*3、*3*3)がある⁷⁾。活性低下を示すSNPとして、CYP2C9*2(430C>T, Arg 144Cys)とCYP2C9*3(1075A>C, Ile359Leu)が知られている⁸⁾。そのアレル頻度は人種差がある。CYP2C9*2は欧米白人で頻度が高く(8.0~12.5%)、アフリカ系アメリカ人(1.0%)では低く、日本人や中国人、台湾人などの東洋人ではほとんどみられない(~0%)⁹⁾。CYP2C9*3のアレル頻度は、欧米白人で高く(6.0~8.5%)、日本人では2~4%と低い⁹⁾。日本人における遺伝子型の頻度としては、*1*1が95~96%、*1*3が4~5%、*3*3が0~0.1%と報告されている^{10,11)}。

CYP2C9は、現在処方されている薬剤の15~20%程度の代謝に関わるとされる。特に、日本人でもみられるCYP2C9*3は、1075番目の塩基であるAがCに変異し、その結果、第7エクソンの359番目のアミノ酸のイソロイシンがロイシンに置換されることにより代謝活性が低下する¹²⁾。これにより脳神経内科領域では、ワルファリンやフェニトインなど治療域の狭い薬剤の代謝が大きな影響を受ける^{13,14)}。ワルファリンの維持量は、CYP2C9*1/*1患者に比べて、*1/*3患者で約50%、*3/*3患者で約13%に低下する。

シポニモドの代謝に関しては、CYP2C9*1/*1と*1/*2がextensive metabolizer、*2/*2と*1/*3がintermediate metabolizer、*2/*3と*3/*3がpoor metabolizerとされる。血漿からのシポニモドのクリアランスは、*1/*1に比して、*2/*2では20%、*1/*3では35~38%、*2/*3では45~48%、*3/*3では74%低下するといわれている¹⁵⁾(図2)(AUCでは、*1/*1より*2*2は1.25倍、*1*3は1.61倍、*2*3は1.91倍、*3*3は3.84倍とされる)。その結果、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)は、シポニモドの維持量2mg/日を、*1/*3および*2/*3で1mg/日に減らし、*3/*3は使用禁忌としている。

一方、シポニモドを代謝するCYP3A4/CYP2C9に影響する薬剤としては、moderate CYP3A4/moderate CYP2C9 inhibitorである抗真菌薬フルコナゾール(fluconazole)は、CYP2C9*1/*1でシポニモドの血中濃度を10%程度増加させる⁷⁾。Strong CYP3A4/moderate CYP2C9 inducerである抗結核薬リファンピシン(rifampicin)は、CYP2C9*1/*1でシポニモドの血中濃度を45%程度下げる⁷⁾。これらの薬剤の使用時には、ベネフィットがリスクを上回っていることを適切に判断する必要がある。

III. 日本での多発性硬化症へのシポニモド投与時のCYP2C9遺伝子型検査

シポニモドは、上述のようにCYP2C9遺伝子多型により血中濃度が異なるため、わが国ではCYP2C9(*2/*3)の遺伝子多型の検査が保険承認されており、保険点数は2,037点である。現時点では日本で検査受託可能な企業は、医療法人社団創世会

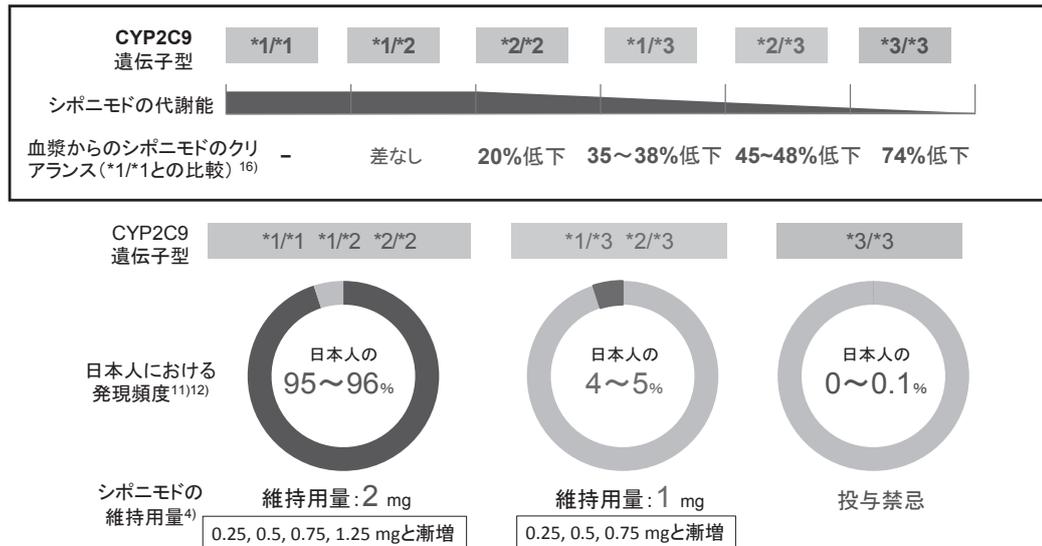


図2 CYP2C9の遺伝子型とシボニモドの投与量の関係

MS患者へのシボニモドの投与（維持）量の決定に際しては、その代謝酵素であるCYP2C9の遺伝子型によって血漿からのシボニモドのクリアランスが異なるため、前もって遺伝子型を調べておく必要がある。

（文献4）を基に作成）

臨床検査科恵比寿とBML（どちらもジェネシスヘルスケア株式会社に再委託される）である。各医療機関からバーコード付き専用採血管で2.0mL全血を採取し、冷蔵で検査会社へ送る。検査会社では、eQ-PCR™ LC CYP2C9*2,*3ジェノタイプキット（パシフィックブリッジメディカル株式会社の体外診断用医薬品）によるリアルタイムPCR検査が行われている。検査結果は、各社から医師または医療機関へ直接送付される。

IV. シボニモドの副作用と投与方法

CYP2C9の遺伝子多型検査には約3週間を要するので、投与開始に際しては前もって遺伝子検査を出しておく必要がある。遺伝子検査の結果に基づいて、各医師はCYP2C9*1/*1ではシボニモド2mg/日を、*1/*3および*2/*3では1mg/を維持量として処方し、*3/*3では使用しない⁴⁾。

シボニモド（メーゼント錠®）の副作用としては、徐脈性不整脈（徐脈:5.5%、房室ブロック（第1度・第2度）:1.6%）、QT間隔延長（0.2%）、感染症（带状疱疹（2.6%）、クリプトコッカス性髄膜炎（頻度不明）等）、黄斑浮腫（1.3%）、悪性リンパ腫（頻度不明）、末梢動脈閉塞性疾患（頻度不明）、進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）、可逆性後白質脳症

症候群（頻度不明）などがあげられている^{4,5)}。長年にわたる長期投与時の副作用に関しては、今後の市販後調査が大事である。

初回投与時に、フィンゴリモドと同様に徐脈性不整脈を起こすことが比較的多いので、0.25mgから6日間で漸増する措置がとられる（1回目用量:1日目0.25mg、2日目0.25mg、3日目0.5mg、4日目0.75mg、5日目1.25mg、6日目以降は維持量である2mg⁴⁾）。内服後6時間は、心拍数・血圧・心電図をモニターし、徐脈性不整脈の徴候・症状がないこと、第2度以上の房室ブロックがないこと、心拍数減少の最低値からの回復を確認することとされている。漸増期間中も失神、浮動性めまい、息切れなどの症状が出現しないこと、脈拍数が50未満とならないよう留意する必要がある。

おわりに

MSは個人差の著しい疾患である。患者はいったん罹患すると終生病悩するが、経過も重症度も様々である。それを規定するものとして遺伝的因子の解析が進んでいる。200を超える発症の遺伝リスク因子が明らかにされているが、重症度や経過に関連する遺伝要因の解明は、まだ十分には進んでいない。この度、二次進行型MSの初めての治療薬シボニモ

ドが登場し、その薬物代謝酵素の遺伝子多型を検査することが必須となった。このように、疾患修飾薬の使用に際して関連する遺伝子多型を調べたうえで、適用の有無や至適投与量を決定していくことは、今後ますます重要となってくると予想される。MSなどの神経難病の治療においても、遺伝的要因の解析も含めた個別化医療の時代が開けようとしている。

文 献

- 1) Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol.* 2012; **167**: 1035-1047.
- 2) ジレニアカプセル0.5mg 製品添付文書 2019年12月改訂(第1版)
- 3) Albert R, Hinterding K, Brinkmann V, et al. Novel immunomodulator FTY720 is phosphorylated in rats and humans to form a single stereoisomer. Identification, chemical proof, and biological characterization of the biologically active species and its enantiomer. *J Med Chem.* 2005; **48**(16): 5373-5377.
- 4) メーゼント錠0.25mg/メーゼント錠0.5mg 製品添付文書 2020年6月作成(第1版)
- 5) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018; **391**: 1263-1273.
- 6) Glaenzel U, Jin Y, Nufer R, et al. Metabolism and disposition of siponimod, a novel selective S1P1/S1P5 agonist, in healthy volunteers and in vitro identification of human cytochrome P450 enzymes involved in its oxidative metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2018; **46**: 1001-1013.
- 7) Huth F, Gardin A, Umehara K, et al. Prediction of the impact of cytochrome P450 2C9 genotypes on the drug-drug interaction potential of siponimod with physiological-based pharmacokinetic modeling: a comprehensive approach for drug label recommendations. *Clin Pharmacol Therapeutics.* 2019; **106** (5): 1113-1124.
- 8) Scott LJ. Siponimod: a review in secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2020; **34**: 1191-1200.
- 9) 久保田隆廣、千葉寛、伊賀立二. CYP2C19、CYP2D6、およびCYP2C9の遺伝子多型と人種差. *薬物動態.* 2001; **16**(2): 69-74.
- 10) Craig R Lee 1, Joyce A Goldstein, John A Pieper. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics.* 2002; **12**(3): 251-263.
- 11) Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. *Thromb Res.* 2014; **134** (3): 537-544.
- 12) Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics.* 1996; **6**: 341-349.
- 13) Goldstein JA, de Morais SMF. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics.* 1994; **4**: 285-299.
- 14) Veronese ME, Doecke CJ, Mackenzie PI, et al. Site-directed mutation studies of human liver cytochrome P-450 isozymes in the CYP2C subfamily. *Biochem J.* 1993; **289**: 533-538.
- 15) Gardin A, Ufer M, Legangneux E, et al. Effect of fluconazole coadministration and CYP2C9 genetic polymorphism on siponimod pharmacokinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2019; **58**: 349-361.