

氏名(本籍)	と き こう すけ (茨城県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 4436 号		
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	<b>Effect of CYP2D6 genotype on flecainide pharmacokinetics in Japanese patients with supraventricular tachyarrhythmia</b> (日本人における上室性不整脈患者の CYP2D6 遺伝子多型が抗不整脈薬フレカイニドの体内動態におよぼす影響)		
主査	筑波大学教授	医学博士	青 沼 和 隆
副査	筑波大学助教授	博士(医学)	堀 米 仁 志
副査	筑波大学講師	博士(医学)	伊 藤 聡
副査	筑波大学講師	博士(医学)	猪 股 伸 一

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

**目的：** フレカイニド (FL) は、薬物血中濃度のモニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) が必要であるが、一因として FL の肝代謝における代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 2D6 の遺伝子多型が指摘されているが、遺伝子多型が FL の体内動態におよぼす影響に対する現在までの検討は殆どが欧米人を対象にしている。本邦においては酵素活性が欠損する遺伝子型 (poor metabolizers : PMs) や酵素活性が低下する遺伝子型 (intermediate metabolizers : IMs) の頻度が欧米と異なり、また IMs の血中濃度に対する影響は未だ不明である。今回本邦における FL の血中濃度におよぼす影響を、IMs を含めた母集団薬物動態 (population pharmacokinetics : PPK) 解析法により検討した。

**対象と方法：** FL を服用している 58 例のうち、肝・腎機能正常例に対し、Extensive metabolizer (EM) アレル、IM アレル、PM アレルを解析し、遺伝子型に基づいて患者を homozygous EM s (EM/EM : hom-EMs), heterozygous EMs (EM/IM, EM/PM : het-EMs), IMs (IM/IM) および PMs (PM/PM) に分類し解析した。IMs (IM/IM) および PMs (PM/PM) に分類し解析した。

**結果：** CYP2D6 遺伝子多型解析の結果、hom-EMs (29.3%) het-EMs (48.3%) IMs (22.4%) で PMs はなかった。母集団パラメータへの影響因子検討の目的で FL の concentration-dose ratio (C/D) を検討したところ、70 歳以上の例では 70 歳未満と比し有意に高く、女性では男性に比し高値を示した。C/D に及ぼす CYP2D6 の影響は 70 歳未満男性例においては IMs と hom-EMs 間で相違を認めた。以上、従来から知られている体重と血清クレアチニン値 (Scr) に加え、年齢、性別、CYP2D6 遺伝子型の諸因子が FL のクリアランス (CL/F) に強く影響することが判明した。70 歳以上の症例では 70 歳未満に比し 30%、女性では男性に比し 24% 低下する事、CYP2D6 の遺伝子型では、EM/EM クリアランスを 1 としたとき、EM/IM : 0.89, EM/PM : 0.84, IM/IM : 0.79, IM/PM : 0.73 である事も判明し、これらを考慮した個体間変動率は、

32.9%から17.8%に半減した。更に70歳未満の男性例では有効血中濃度に到達しない割合は、CYP2D6のhom-EMsで100%、het-EMsで73%、IMsで30%であった。

考察： FLのPPK解析により、年齢、性別およびCYP2D6のIMsが、体重、Scrに加えてFL血中濃度の個人差に影響する因子であることが明らかとなった。更にIMsは本邦においてはFL血中濃度に関連する重要な遺伝的因子であると考えられた。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

フレカイニドの薬物血中濃度解析において、従来からの体重と血清クレアチニン値に加え、年齢、性別、CYP2D6遺伝子型がクリアランスに強く影響することが判明した。今回の解析では、CYP2D6遺伝子型の役割は年齢や性別に比して影響は弱い可能性も残るが、次式の構築が可能であった。

$$CL/F \text{ (L/h)} = 1.25 \cdot WT^{0.49} \cdot 0.70^{AGE \geq 70} \cdot 0.76^{SEX} \cdot Scr^{-0.35} \cdot (1.04 \cdot EM + 0.82 \cdot IM + 0.71 \cdot PM)$$

本式により個体間変動率は、32.9%から17.8%に半減し、よりの確な血中濃度の予測が可能となり、本論分の臨床医学に対する寄与は高いものと考えられる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。