

ワルファリンとチロシンキナーゼ阻害薬の相互作用の定量的予測モデル構築とその臨床応用に関する研究

A Quantitative Prediction Model for the Interaction between Warfarin and Tyrosine Kinase Inhibitors, and Its Clinical Application

平成 29 年度入学 浅利 和比古 (Asari, Kazuhiko)
指導教員 花田 和彦

ワルファリン (WF) は、経口投与可能な血栓塞栓症治療薬として、国内外で古くから繁用されている抗凝固薬である。WF は抗悪性腫瘍薬を含む多くの薬剤 (アザチオプリン、タモキシフェン、フルタミド、カペシタビン及びフルオロウラシル等) との相互作用が知られており、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) との併用時にも、抗凝固効果の指標であるプロトロンビン時間国際標準比 (INR) の上昇が報告されている。しかしながら、そのほとんどが症例報告であり、薬物間相互作用のメカニズムは解明されておらず、相互作用の程度や予測に関する詳細な検討はなされていない。WF の抗凝固作用の主体は *S*-WF であるが、*S*-WF は、主にシトクロム P450 (CYP) 2C9 により代謝され、またビタミン K エポキシド還元酵素 (VKOR) に作用する。さらに、*CYP2C9* (代謝) と *VKORC1* (感受性) には遺伝子変異が報告されており、これらの遺伝子変異の出現頻度はアジア人と白人の間で大きく異なる。したがって、WF と TKI 併用時の相互作用は、*CYP2C9* 及び *VKORC1* の遺伝子多型間、並びに民族間で異なる可能性がある。ヒト肝ミクロソームを用いて、TKI の *CYP2C9* の阻害の可能性を評価したところ、多くの TKI が *CYP2C9* 阻害作用を有し、その阻害率は、ソラフェニブ (SFB)、クリゾチニブ (CZT)、ゲフィチニブ (GNB) の順に大きかった。そのため、

これらの CYP2C9 代謝阻害作用により、WF と TKI 併用時の相互作用 (INR 上昇) を説明できる可能性が考えられる。

これらの背景から、WF と TKI の相互作用の定量的予測モデルが構築できれば、WF と TKI 併用時の相互作用の程度や TKI 併用時の WF の投与量の検討、並びに相互作用に及ぼす CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子変異の影響の検討が可能と考えた。そこで本研究では、WF と TKI の相互作用の定量的予測モデルの構築とその臨床応用を検討することにした。第 1 部では、WF と TKI (SFB、CZT、GNB) の相互作用について、TKI による S-WF の代謝阻害作用により説明可能かモデルを用いて検討した。第 2 部では、構築したモデルの臨床応用として、WF と SFB の相互作用に及ぼす CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子変異の影響をアジア人と白人を対象に検討した。

1. WF と TKI (SFB、CZT、GNB) の相互作用の定量的予測モデルの検討¹⁾

CYP2C9 阻害率は、SFB が一番大きかったことから、SFB の強力な CYP2C9 阻害作用に着目し、まず WF と SFB の相互作用のモデルを検討した (第 1-1 部)。次に、SFB よりも阻害作用が弱い CTZ 又は GNB で、WF との相互作用を S-WF の代謝阻害作用により説明可能かモデルを用いて検討した (第 1-2 部)。

1-1. WF と SFB の相互作用の定量的予測モデルの検討

がん患者における血中 S-WF 濃度及び INR、並びに血中 SFB 濃度を予測するため、公表されている母集団薬物動態-薬力学 (PK-PD) モデル^{3), 4)} を利用した (図 1 の上部及び下部)。次いで、それらの母集団 PK-PD モデルに、SFB による WF の CYP2C9 代謝の阻害式を組み込んだ (図 1 の中央)。SFB による WF 代謝阻害のモデル化に用いた式は、競合阻害及び非競合阻害のいずれの場合でも、阻害剤の遊離形濃度と遊離形の代謝阻害定数 ($K_{i,f}$) を用いた式で近似できる。さらに、 $K_{i,f}$ は、代謝阻害定数 (K_i) と

肝臓中の遊離形分率 (fuH) の積として示される。そのため、Ki と fuH について更なる検討を行った。fuH には、複数の推定方法が報告されていることから、3 条件 (Condition A: 血漿中遊離形分率

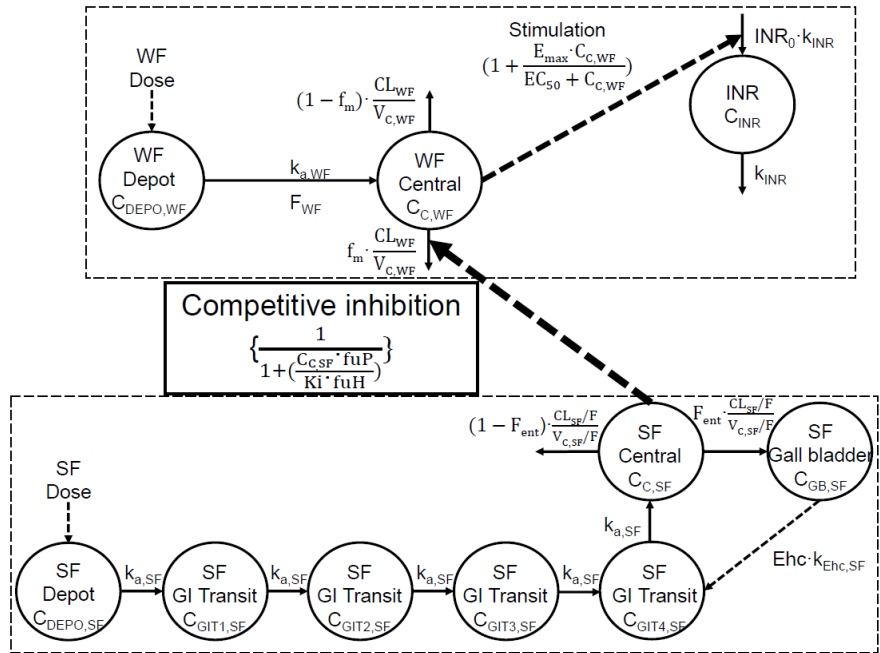


図1 WFとSFBの薬物相互作用の母集団PK-PDモデルの概略

C_{INR} : effect コンパートメントにおける INR、 C_{SF} : SFB 濃度、 C_{WF} : S-WF 濃度、CL: クリアランス、 E_{max} : 最大薬理効果、 EC_{50} : 最大薬理効果の 50% の効果をもたらす濃度、 Ehc : square-wave 関数、 F : バイオアベイラビリティ、 F_{ent} : 腸肝循環の割合、 f_m : CYP2C9 での代謝割合、 INR_0 : INR のベースライン値、 k : 速度定数、SF: ソラフェニブ、 V : 分布容積

(fuP) と同じと仮定する方法、Condition B: fuP を用いて推定する方法、Condition C: 分配係数 (logP) 及びタンパク質濃度を用いて推定する方法) で検討した。また Ki についても、*in vitro* 阻害実験により求めた値を補正する方法が報告されていることから、2 条件 (Condition 1: *in vitro* 阻害実験により求める方法、Condition 2: *in vitro* 阻害実験により求めた値を logP で補正する方法) で検討した。モデルの妥当性は、モデルから得られた INR の予測値と 文献の実測値を比較することで評価した。その結果、条件 A1、B1 及び C2 では、WF と SFB を併用投与した際の INR の実測値は、90% 予

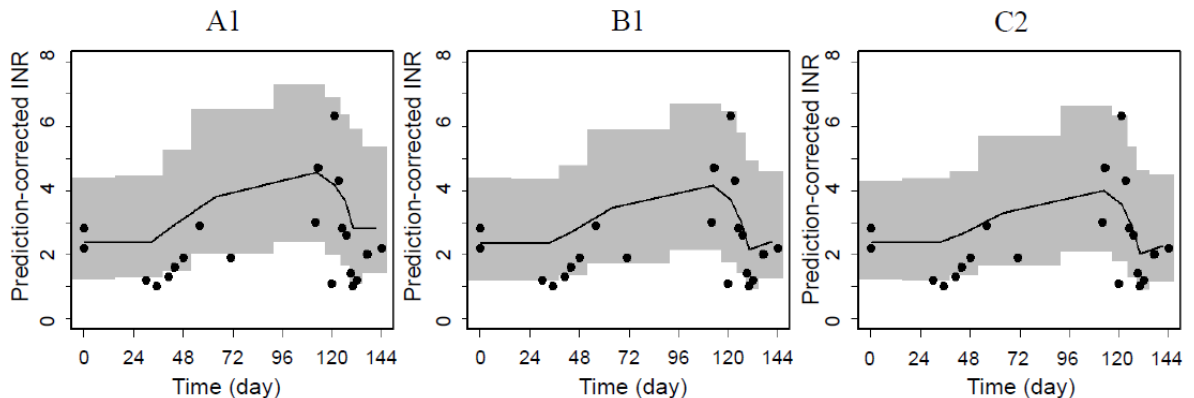


図2 モデルの妥当性に関する視覚的な評価: モデルから予測した 90%信頼区間と実測値の関係
実線: モデルから予測した中央値、領域: モデルの 90%予測区間、●: 実測値

測区間の範囲内であった（図 2）。一方、条件 A2、B2 及び C1 では、パラメータを推定できなかった。

条件 A1、B1 及び C2 は、予測精度が類似

しており、これには $K_{i,f}$ が大きく異なることが影響している可能性が考えられた。これらの結果を受け、 f_{uH} 及び K_i に対して、複雑な推定式を用いる必要のない条件 A1 を選択し、以降のシミュレーションを実施した。

WF（3 mg/日）と SFB（800 mg/日）を併用投与した際の定常状態での血中 S-WF 濃度及び INR の平均値は、WF 単独投与時と比較して、それぞれ 6.1 倍及び 2.1 倍に上昇することが予測された（図 3）。また、併用投与時の WF の維持用量を 3 mg/日から 0.5 mg/日に減量すると、WF 単独投与時と同程度の血中 S-WF 濃度及び INR が得られることが示唆された。

1-2. WF と CTZ 又は WF と GFB の相互作用の検討

第 1-1 部と同様の方法で、WF と CTZ 又は GFB との相互作用について検討した。その結果、WF と CTZ 又は GFB と併用投与した際の INR の実測値は、いずれも 90% 予測区間の範囲内であったものの、CYP2C9 代謝阻害だけでは、INR の上昇を予測できなかった。CTZ 及び GFB には活性代謝物が報告されており、WF と抗悪性腫瘍薬カペシタビンの併用投与時には第 VII 因子の活性阻害作用の増強を伴う PD の相互作用も報告されていることから、WF と CTZ 又は GFB との相互作用には、活性代謝物又は CYP2C9 代謝阻害以外の要因（例えば PD）が関与している可能性が考えられた。

以上より、SFB による WF の CYP2C9 代謝阻害を表現した母集団 PK-PD

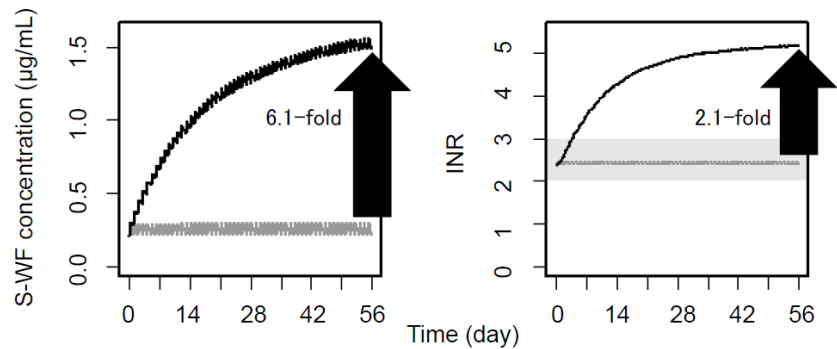


図 3 WF 単独投与、及び WF と SFB を併用投与した際の血中 S-WF 濃度及び INR のシミュレーションの比較

灰色の線：WF（3 mg/日）単独投与、黒色の線：WF（3 mg/日）と SFB（800 mg/日）を併用投与、灰色の領域：治療域

モデルを構築した。また、構築したモデルから、INR の上昇を定量的に予測できる可能性が示唆された。一方、WF と CTZ 併用、又は WF と GFB 併用時の相互作用は、活性代謝物又は CYP2C9 代謝阻害以外の要因（例えば PD）が関与している可能性が示唆された。

2. WF と SFB の薬物間相互作用に及ぼす CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子変異の影響；アジア人と白人を対象とした予測²⁾

CYP2C9 及び VKORC1 の遺伝子変異が WF の投与量に大きく影響すること、さらにこれらの遺伝子変異の出現頻度には民族差が報告されていることから、構築したモデルを用いて、WF と SFB の相互作用に及ぼす CYP2C9*3 及び VKORC1 -1639G>A 遺伝子変異の影響をアジア人と白人を対象に検討した。CYP2C9 (CYP2C9*1/*1 vs *1/*3 vs *3/*3) 及び VKORC1 (VKORC1 -1639 G/G or G/A vs A/A) の異なる遺伝子変異を有するアジア人に、WF を標準用量で単独投与、及び WF と SFB を標準用量で併用投与した際の血中 S-WF 濃度と INR をシミュレーションし、各遺伝子型における相互作用の程度を比較した。また、白人においても同様にシミュレーションを実施し、アジア人の結果と比較した。なお、シミュレーションに用いたアジア人及び白人の背景データは、遺伝子型を除き WF の母集団 PK-PD モデル構築に用いた患者背景データと同じ分布を仮定して各遺伝子型で 1000 例分発生させた。シミュレーションの結果、アジア人における WF と (CYP2C9*3) (VKORC1 -1639G>A)

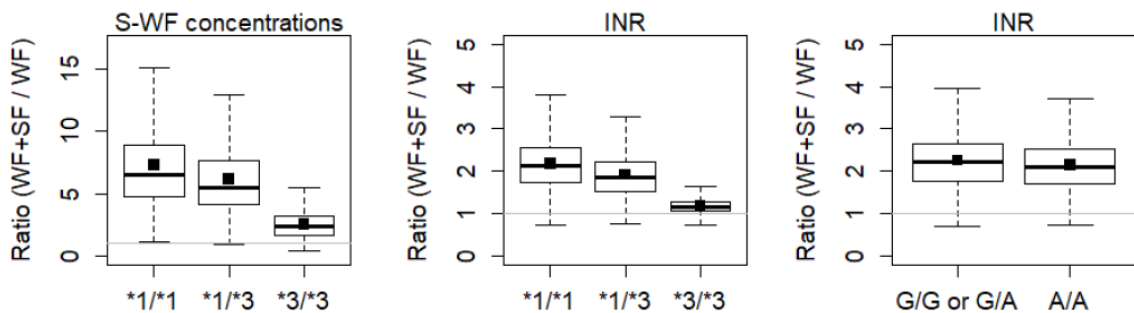


図4 アジア人における WF と SFB の相互作用に及ぼす CYP2C9*3 遺伝子変異の影響 (*1/*1 vs *1/*3 vs *3/*3) 及び VKORC1 -1639G>A 遺伝子変異の影響 (G/G or G/A vs A/A) のシミュレーションの比較

SFB の相互作用の程度は、*CYP2C9**1/*1、*1/*3、*3/*3 となるに従い、小さくなった（図 4 の左部及び中央）。これは、*1/*1、*1/*3、*3/*3 となるに従い、*S*-WF 代謝に占める *CYP2C9* の寄与が低下するため、SFB による *CYP2C9* 阻害作用の影響を受けにくくなることが反映された結果と考えられた。一方、*VKORC1* -1639 G/G or GA と A/A では、相互作用の程度に違いは認められなかった（図 4 の右部）。これは、G/G or G/A と A/A では、SFB による *CYP2C9* 阻害作用の影響は変わらないことが反映された結果と考えられた。また、白人においてもアジア人と同様の予測結果が得られた。したがって、アジア人と白人で同じ遺伝子変異を有する場合には、WF と SFB を標準用量で併用投与した際の相互作用の程度に違いは認められないことが示唆された。今後は、これらの予測結果の妥当性の確認が必要と考えられた。

3. 総括

第 1 部では、SFB による WF の *CYP2C9* 代謝阻害を表現した母集団 PK-PD モデルを構築した。また構築したモデルから、WF と SFB 併用時の相互作用（INR の上昇）を定量的に予測できる可能性が示唆された。第 2 部では、構築したモデルを用いたシミュレーションから、*CYP2C9**3 及び *VKORC1* -1639G>A の遺伝子変異の影響を評価した結果、*CYP2C9**3 遺伝子変異により相互作用の程度は異なり、*VKORC1* -1639G>A 遺伝子変異では相互作用の程度は異ならないことが確認できた。以上、構築した母集団 PK-PD モデルを用いた定量的予測により、臨床現場において、WF と SFB の相互作用に関する情報提供を行う際の有用な知見を提供できる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) [Asari K.](#), Takahashi H., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, in press. doi: 10.5414/CP203826.
- 2) [Asari K.](#), Takahashi H., *Pharmacogenomics*, **21**, 853-862 (2020).
- 3) [Ohara M.](#), Suzuki Y., Shinohara S., Gong I. Y., Schmerk C. L., Tirona R. G., Schwarz U. I., Wen M. S., Lee M. T. M., Mihara K., Nutescu E. A., Perera M. A., Cavallari L. H., Kim R. B., Takahashi H., *Clin. Pharmacokinet.*, **58**, 1077-1089 (2019).
- 4) [Jain L.](#), Woo S., Gardner E. R., Dahut W. L., Kohn E. C., Kummar S., Mould D. R., Giaccone G., Yarchoan R., Venitz J., Figg W.D., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **72**, 294-305 (2011).