

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 浅利 和比古 (Asari, Kazuhiko)

悪性腫瘍は静脈血栓症の危険因子となっているため、血栓症のリスクの高いがん患者では抗凝固薬の投与が行われる。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、タモキシフェン等) との相互作用が知られており、添付文書上併用注意とされている。また、近年ではチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 等の多くの分子標的薬が開発され、WF との相互作用の可能性が報告されている。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の解明や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。そこで本研究では、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体内動態と抗凝固作用を制御する因子への影響を明らかにすることを目的とし、相互作用の定量的予測モデルを構築した。

WF は、主にシトクロム P450 (CYP) 2C9 で代謝され、肝臓内のビタミン K エポキシド還元酵素 (VKOR) に作用して抗凝固効果を示すが、これ

ら酵素には遺伝子変異が存在し、さらにその頻度は人種により異なることが知られているため、これらの影響も加えて検討された。

ヒト肝ミクロソームを用いた WF 代謝阻害のスクリーニング実験により、ソラフェニブ (SFB)、クリゾチニブ、ゲフィチニブなどによる阻害が認められたため、これらの薬物を併用薬のモデルとした。次に *in vitro* 実験での阻害定数算出、*in vivo* へのスケールアップ、さらに薬力学モデルへのリンクを行い、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) の時間推移をシミュレーションした。構築したモデルは臨床データとの当てはまりで評価された。血中 SFB 濃度は公表されている母集団薬物動態モデルから予測し、WF 投与後の体内動態—薬力学モデル上の SFB による WF の CYP2C9 代謝の阻害式を組み込んだモデルを用いた。さらに、非結合形の代謝阻害定数を構成する代謝阻害定数 (Ki) と肝臓中の非結合形分率 (fuH) について詳細な検討が加えられ、Ki は *in vitro* 阻害実験により求める方法でかつ fuH は血漿中非結合形分率と同じと仮定する方法でモデル化できることを示した。次にこのモデルを用いて、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 PT-INR の平均値を計算したところ、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。さらにこの併用投与時の WF の維持用量を 3 mg/日から 0.5 mg/日に減量することで、WF 単独投与時と同程度の血中 S-WF 濃度及び PT-INR が得られることが示唆され、併用時の対処方法を提案することができた。

最後に 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。アジア人における WF と 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り、S-WF 代謝に占める CYP2C9 の寄与が低下する場

合、阻害作用の影響を受けにくくなることが反映される結果となった。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。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、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。

本研究は WF と TKI 阻害薬の相互作用の定量的予測モデルを構築し、WF と SFB 併用時の相互作用（PT-INR の上昇）の定量的予測を可能とした。さらに、構築したモデルを用いたシミュレーションから、相互作用における *CYP2C9*3* 遺伝子変異および *VKORC1* 遺伝子変異の影響を予測した。抗がん剤はヒトでの相互作用試験データが乏しいため、本研究の *in vitro* データからの予測および遺伝子型を考慮した解析は臨床にフィードバックできる研究成果であり、博士（薬学）に値するものであると認める。

令和 3 年 2 月 27 日

主査 明治薬科大学 教授

花 田 和 彦 印

副査 明治薬科大学 教授

植 沢 芳 広 印

副査 明治薬科大学 教授

小 林 カオル 印