

母集団薬物動態・薬力学解析を用いたアジア人・白人・黒人におけるワルファリンの抗凝固効果の個体間変動要因に関する研究

Study on Factors Influencing Inter-individual Variability in Anticoagulant Response of Warfarin among Asians, Whites and African Americans Based on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses

令和元年度 論文博士申請者 大原 みなみ (Ohara, Minami)

指導教員 高橋 晴美

経口抗凝固薬ワルファリン(WF)は血栓塞栓症の予防・治療薬として古くから繁用されているが、WFの維持投与量には大きな個体差・人種差が認められ、至適投与量の設定が困難である。2009年にWF維持投与量の予測式としてIWPC法が発表され、維持量の個体差の約43%が予測可能となった。この式には維持量の影響因子として、年齢や体格因子等の患者背景因子に加えて、WFの代謝酵素であるCYP2C9とターゲット蛋白のVKORC1の遺伝子変異情報が含まれていたが、黒人のみに出現するCYP2C9*8等の変異は含まれていなかった。次いで、IWPC法の有用性を証明するために、ヨーロッパにおいてEU-PACT試験、アメリカにおいてCOAG試験という2つの大規模コホート研究が実施された。いずれの試験においても、WF投与量予測式を用いた群(Genotype群;GT群)と従来法を用いたコントロール群(Control群;CL群)のTTR(Time in Therapeutic Range;抗凝固コントロールの指標)がエンドポイントとして比較された。その結果、白人患者を対象としたEU-PACT試験ではGT群のTTRに改善が認められたが、27%の黒人患者を含むCOAG試験

においては両群間で有意差が認められず、逆に黒人では GT 群における INR のコントロール不良を起こす結果となった。

本研究は、アジア人・白人・黒人の 3 人種の患者を対象に、WF 血中濃度と INR のデータを用いて、母集団薬物動態 (PK)・薬力学 (PD) 解析を行い、WF の PK-PD の個体間変動要因の抽出とそれらの影響の程度について検討することを目的とした。第 1 部では、WF の血中濃度と INR の関係を予測する PK-PD モデルを構築し、多変量解析により WF の PK パラメータである S-WF クリアランス (CL(S)) と、PD パラメータである EC50 に寄与する影響因子を明らかにし、抗凝固効果の人種差に及ぼす影響について検討した。更に、構築したモデルによる INR のシミュレーションから、既存の WF 維持量予測式である IWPC 法の評価を行った。第 2 部では、腎機能の指標である eGFR を PK-PD パラメータの変動因子として組み込んだモデ

表 1 PK-PD 解析に用いた患者の臨床的・遺伝的背景

Variables	All (N=309)	Whites (N=54)	Asians (N=195)	African Americans (N=60)
Age (yr)	63.7 ± 14.7	72.4 ± 10.0	63.7 ± 14.9	56.0 ± 13.4
Sex (male/female)	147 / 162	27 / 27	112 / 83	8 / 52
Body weight (kg)	76.1 ± 21.0	80.2 ± 17.9	68.4 ± 13.1	97.3 ± 28.1
Body surface area (m ²)	1.82 ± 0.25	1.90 ± 0.23	1.73 ± 0.19	2.02 ± 0.28
Creatinine clearance (mL/min)	71.0 ± 32.3	66.0 ± 23.9	75.9 ± 35.7	59.9 ± 22.4
AST (IU/L)	28.2 ± 16.0	ND	29.1 ± 16.3	25.3 ± 15.0
ALT (IU/L)	25.6 ± 15.9	ND	26.9 ± 17.1	21.4 ± 10.4
Maintenance dose (mg/day)	3.94 ± 2.39	4.31 ± 1.80	2.85 ± 1.22	6.65 ± 2.70
INR ss	2.42 ± 0.35	2.32 ± 0.32	2.37 ± 0.28	2.58 ± 0.46
Indication				
Atrial fibrillation	156 (50.5%)	54 (100.0%)	97 (49.7%)	5 (8.3%)
Stroke or TIA	76 (24.6%)	2 (3.7%)	65 (33.3%)	9 (15.0%)
Deep vein thrombosis	57 (18.4%)	0 (0.0%)	55 (28.2%)	2 (3.3%)
Pulmonary embolism	39 (12.6%)	0 (0.0%)	12 (6.2%)	27 (45.0%)
Cardiac valve replacement	7 (2.3%)	0 (0.0%)	6 (3.1%)	1 (1.7%)
Genotype Wild/Hetero/Homo (MAF)				
CYP2C9*2 rs1799853 (430 C>T)	297 / 11 / 1 (0.021)	47 / 6 / 1 (0.074)	195 / 0 / 0 (0.000)	55 / 5 / 0 (0.042)
CYP2C9*3 rs1057910 (1075 A>C)	286 / 23 / 0 (0.037)	48 / 6 / 0 (0.056)	179 / 16 / 0 (0.041)	59 / 1 / 0 (0.008)
CYP2C9*5 rs28371686 (1080 C>G)	ND	ND	ND	59 / 1 / 0 (0.008)
CYP2C9*6 rs9332131 (818 delA)	ND	ND	ND	59 / 1 / 0 (0.008)
CYP2C9*8 rs7900194 (499 G>A)	ND	ND	ND	48 / 10 / 2 (0.117)
CYP2C9*11 rs28371685 (1003 C>T)	ND	ND	ND	58 / 2 / 0 (0.017)
VKORC1*2 rs9923231(-1639 G>A)	66 / 75 / 168 (0.665)	15 / 31 / 8 (0.435)	1 / 34 / 160 (0.908)	50 / 10 / 0 (0.083)
CYP4F2*3 rs2108622 (1297 C>T)	192 / 94 / 23 (0.227)	27 / 18 / 9 (0.333)	111 / 71 / 13 (0.249)	54 / 5 / 1 (0.058)

MAF; Minor Allele 頻度, ND; 未検出, INRss; 定常状態の INR, TIA; 一過性脳虚血発作, CYP2C9; シトクローム P450 2C9, VKOR; ビタミン K エポキシド還元酵素

ルを構築し、腎機能低下が INR 上昇に及ぼす影響について考察した。

1. WF の PK-PD に及ぼす人種の影響

WF を投与中の外来患者 309 名（アジア人；台湾人 195 名、白人；カナダ人 54 名、黒人；アメリカ人 60 名）を対象とし、NONMEM（version 7.4.3）を用いて S-WF 血中濃度 Cp(S)(HPLC-UV 法で測定）と

INR の時間推移に

ついて母集団 PK-

PD 解析を行った。

アジア人と白人に

ついては WF 導入

から 3 ヶ月間にわ

たる複数点のデー

タを用い、黒人では

維持量到達後の 1

点のデータを用い

た。各人種における

患者背景因子と、各

遺伝子変異の出現

頻度について表 .1

に示した。

WF 投与後の

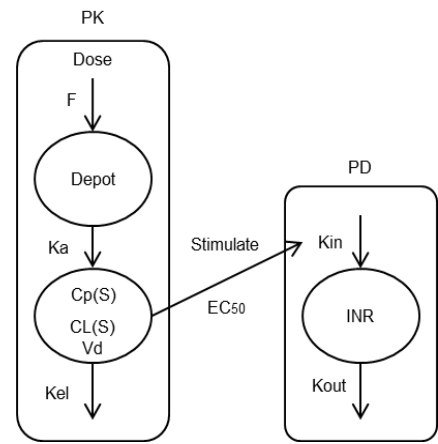


図.1 PK-PD モデルの概略

Cp(S); S-WF 血中濃度 (μg/mL)、CL(S); S-WF クリアランス (mL/h)、Vd; 分布容積 (L)、EC50; INR の上昇速度を 50% 促進する S-WF 濃度 (μg/mL)

表.2 WF の PK-PD 解析結果

	Original data set		Bootstrap value (1,000 times)	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI
PK estimates; Cp(S)				
CL(S), mL/h	261	244, 278	262	244, 279
Vd, L	18.9	16.9, 20.9	18.8	16.8, 21.0
Effect of age on CL(S)	-0.00639	-0.00947, -0.00331	-0.00637	-0.00949, -0.00342
Effect of weight on CL(S)	0.483	0.240, 0.726	0.485	0.247, 0.727
Effect of sex on CL(S)	0.880	0.789, 0.971	0.879	0.790, 0.973
Effect of CYP2C9*3 on CL(S)	0.590	0.484, 0.696	0.593	0.485, 0.705
Effect of CYP2C9*8 on CL(S)	0.693	0.564, 0.822	0.694	0.569, 0.844
Effect of race on CL(S)	0.654	0.548, 0.760	0.658	0.562, 0.780
Effect of sex on Vd	0.749	0.626, 0.872	0.758	0.631, 0.897
Inter-individual error				
$\omega_{CL(S)}$, %	37.5	34.1, 41.0	37.0	32.4, 41.4
ω_{Vd} , %	47.1	36.9, 57.3	45.8	31.2, 56.9
Residual error				
σ , μg/mL	0.0533	0.0525, 0.0541	0.0536	0.0470, 0.0613
	Original data set		Bootstrap value (1,000 times)	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI
PD estimates; INR				
Kout, h ⁻¹	0.0242	0.0214, 0.0270	0.0205	0.0117, 0.0263
EC50, μg/mL	1.63	1.45, 1.81	1.39	1.17, 1.66
E _{max}	7 fixed		7 fixed	
Effect of age on EC50	-0.499	-0.685, -0.313	-0.538	-0.819, -0.249
Effect of Ccr on EC50	0.121	0.004, 0.238	0.327	0.131, 0.520
Effect of sex on EC50	1.17	1.04, 1.30	1.24	1.05, 1.45
Effect of VKORC1 on EC50	0.540	0.478, 0.602	0.564	0.470, 0.669
Effect of race on EC50	1.40	1.14, 1.66	1.48	1.08, 1.98
Inter-individual error				
ω_{Kout} , %	61.2	46.4, 76.1	110.8	63.9, 154.9
ω_{EC50} , %	38.1	34.6, 41.6	38.6	33.5, 43.5
Residual error				
σ , %	20.9	20.4, 21.4	20.2	19.0, 21.5

CI; 信頼区間, Kout; INR の低下速度定数, Emax; 最大効果, Ccr; クレアチニンクリアランス (mL/min), ω ; 個体間変動, σ ; 個体内変動

Cp(S)は吸収過程のある線形1-コンパートメントモデルを用い、Cp(S)上昇によるINRの上昇は生成促進型間接反応モデルを用いた(図.1)。多変量解析により、CL(S)とEC50(INRの上昇速度を50%促進するS-WF濃度)へ及ぼす影響因子について評価した。

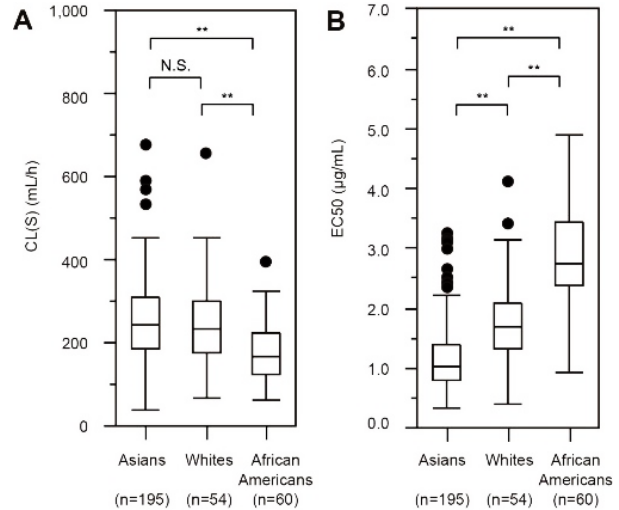


図.2 推定されたPK-PDパラメータの比較
 A; CL(S)の人種間の比較、B; EC50の人種間の比較

CL(S)の変動要因として年齢、体重、性別、*CYP2C9*3* 変異、*CYP2C9*8* 変異、人種(黒人)が抽出された。一方、EC50の変動要因としては年齢、クレアチニンクリアランス、性別、*VKORC1* 変異、人種(黒人)が抽出された(表.2)。INRに及ぼすPK-PDパラメータの変動要因のインパクトは、いずれの人種においても遺伝子変異の影響が他の患者背景因子の影響よりも強力であった。

最終モデルから推定されたCL(S)の中央値は、アジア人・白人に比べて黒人で有意に小さかった¹⁾。一方、EC50の中央値はアジア人<白人<黒人の順に大きかった(図.2)。この結果から、黒人の維持量が多い原因として、PDにおける感受性低下の影響がPKにおける代謝低下の影響を上回っていたためと考えられた²⁾。

構築したモデルを用いて、

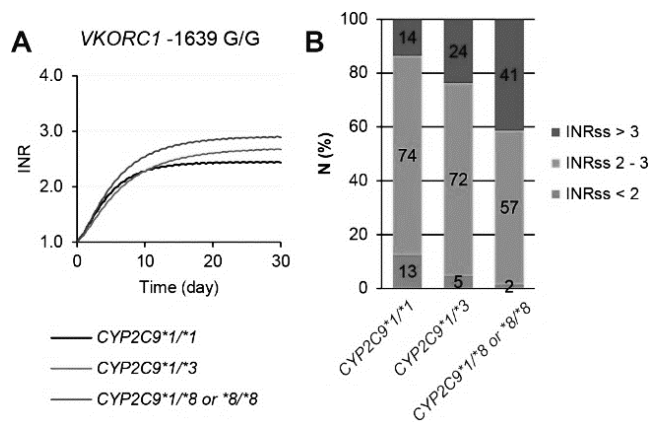


図.3 IWPC法による黒人患者におけるINRの予測

A; *CYP2C9* 変異ごとのINRの時間推移のシミュレーション、B; 定常状態における治療域到達率

WF 投与量の予測に *CYP2C9*8* 変異が含まれていない IWPC 法を用いて維持量を算出し、黒人の INR をシミュレーションした。その結果、*CYP2C9*8* 変異を有する黒人では、INR 治療域上限の逸脱が増加すると予測された³⁾ (図.3)。

2. WF の PK-PD に及ぼす腎機能低下の影響

WF は肝代謝型薬物であるが、腎機能低下患者では腎機能が正常な患者よりも維持投与量が少なく、更に INR \geq 4 イベントの増加や、出血のリスクが高いことが報告されている。本章では、INR 上昇に及ぼ

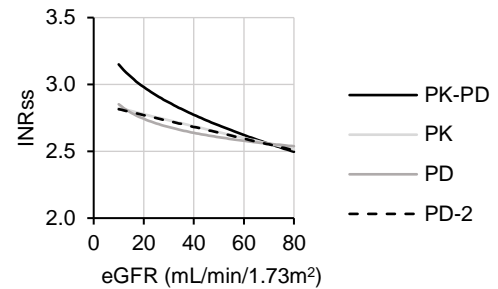


図.4 eGFR 低下に伴う INR 上昇に及ぼす PK-PD パラメータの寄与
INRss: 定常状態の INR

す腎機能低下の影響を定量的に評価することを目的とした。

第 1 部と同様の 3 人種を含む患者集団を対象とし、CL(S)と EC50 それぞれの変動要因として CKD-EPI 式で算出した腎機能の指標である eGFR を組み込んだモデルを作成した。構築したモデルを用いて INR のシミュレーションを行ったところ、いずれの人種においても eGFR の低下に伴い定常状態の INR が上昇する結果を認めた。この結果から、腎機能低下による INR の上昇には、PK と PD のいずれの過程も同程度に寄与していたことが確認できた (図.4)。

次いで、腎機能低下に伴う INR 上昇に関与する PD の過程を特定するために、細分化したモデルを作成した。アジア人 192 名の Normal Prothrombin (NPT) (血漿中活性型凝固第 II 因子) 濃度を測定して、PK-PD モデルを PK、PD-1 (Cp(S)-NPT)、PD-2 (NPT-INR) に分けて解析を行った⁴⁾。その結果、PD-2 である NPT-INR の関係式に eGFR が変動要因として組み込まれ、PK と PD-2 の過程に腎機能低

下が影響する可能性が示唆された。

3. 総括

第1部では、WFのPK-PDに及ぼす人種の影響について検討し、アジア人と比較して黒人のCL(S)が低く、白人・黒人のEC50が高いことが示された。また、黒人の維持投与量がアジア人・白人よりも大きい原因として、PD過程におけるWFの感受性(EC50)の低下の影響が、PK過程におけるWFの代謝速度(CL(S))の低下の影響を上回るためと推測できた。更に、構築したモデルを用いて既存のWF維持量予測式の評価を行った結果、IWPC法を黒人患者に適用した際の予測WF投与量は過大評価となり、CYP2C9*8によるCL(S)低下に伴いINRが上昇してしまう可能性が示唆された。

第2部では、WFのPK-PDモデルと、細分化したPK, PD-1, PD-2モデルを用いて、腎機能(eGFR)低下がINR上昇に及ぼす影響を検討した。その結果、PKとPDのいずれの過程もeGFR低下によるINR上昇に同程度に寄与していることが推察された。

本研究は、母集団PK-PD解析のアプローチを用いてWFの個体差・人種差の要因を定量的に評価したものであり、WFの個別化治療の実現に向けた有用な知見を臨床の場に提供できたと考える。

【参考文献】

- 1) Kubo K., Ohara M., Tachikawa M., Cavallari L. H., Lee M. T. M., Wen M. S., Scordo M. G., Nutescu E. A., Perera M. A., Miyajima A., Kaneko N., Pengo V., Padrini R., Chen Y. T., Takahashi H., *Pharmacogenomics J.*, **17**, 494-500 (2017).
- 2) 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).
- 3) Nagai R., Ohara M., Cavallari L. H., Drozda K., Patel S. R., Nutescu E. A., Perera M. A., Hernandez W., Kaneko N., Hibiya M., Takahashi H., *Pharmacogenomics*, **16**, 217-225 (2015).
- 4) Ohara M., Takahashi H., Lee M. T., Wen M. S., Lee T. H., Chuang H. P., Luo C. H., Arima A., Onozuka A., Nagai R., Shiomi M., Mihara K., Morita T., Chen Y. T., *PLoS One*, **9**, e105891 (2014).