

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 大原 みなみ (Ohara, Minami)

血栓塞栓症の予防・治療薬として用いられる経口抗凝固薬ワルファリン(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。WF維持投与量の予測式であるIWPC式には、患者背景因子に加えて、WFの代謝酵素であるCYP2C9とターゲット蛋白質のVKORC1の遺伝子変異情報が含まれている。この式により維持量の個体差を約43%まで予測することが可能となったが、全ての患者に有効かつ安全に適用可能なWF投与アルゴリズムは未だに開発されていない。そこで本研究は、アジア人・白人・黒人の3人種のWF投与患者を対象に、WF血中濃度とINR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。

まず、WFのPK-PDに及ぼす人種の影響について、WFを外来で投与中のアジア人・白人・黒人を対象とし、母集団解析ソフトNONMEMを用いて、S-WF血中濃度(C_p(S))とINRの時間推移について母集団PK-PD解析

を行った。その結果、PK パラメータである CL(S) (S-WF クリアランス) 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、PD パラメータである EC50 (INR の上昇速度を 50%促進する S-WF 濃度) 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。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く、一方 EC50 の中央値はアジア人<白人<黒人の順に大きかった。アジア人と比較して黒人では CL(S)が小さく、白人・黒人の EC50 が大きかったことから、黒人の維持投与量がアジア人・白人よりも多い原因として、PD 過程における WF の感受性の低下の影響が、PK 過程における WF の代謝速度の低下の影響を上回るためと推測できた。

次に、WF の PK-PD に及ぼす腎機能低下の影響について検討した。WF は肝代謝型薬物であるが、腎機能低下患者では至適投与量の減量や、INR \geq 4 イベントの増加、出血リスクの上昇が報告されている。そこで先と同様の 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腎機能の指標である eGFR を組み込んだモデルを構築し、INR 上昇に及ぼす腎機能低下の影響を定量的に評価した。構築したモデルを用いた INR のシミュレーションにより、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ることが推察された。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、アジア人の 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。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。

本研究は、母集団 PK-PD 解析のアプローチを用いて WF 投与量の個体差・人種差の要因を定量的に評価したものであり、日本のみならず海外においても 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するものであり、博士論文として十分値するものとする。

令和元年 11 月 13 日

主査 明治薬科大学 教授
高橋 晴 美 印
副査 明治薬科大学 教授
花田 和彦 印
副査 明治薬科大学 教授
石橋 賢一 印