

28amF-070S

抗凝固薬ワルファリンの母集団薬物動態／薬力学モデル解析

○大原 みなみ¹, Lee MTM², 長井 望¹, 小野塚 秋子¹, 有馬 亜希¹, Chen YT², 高橋 晴美¹(¹明治薬大,²台湾中央研究院)

【背景】抗凝固薬ワルファリン (WF) の抗凝固効果 (INR) と維持量には大きな個人差がある。個人差の影響因子として *CYP2C9* と *VKORC1* の両遺伝子変異が報告され、維持量の予測がある程度可能となった。しかし、これらの遺伝子情報を用いても WF 導入時の INR を良好にコントロールできない症例が認められる。

【目的】WF 投与後 INR が上昇するまでの過程を薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) に分けて WF の PK/PD モデルを構築し、INR の時間推移に影響する患者背景因子を定量的に解析することを目的とした。更に、構築したモデルを用いて、INR を最大限治療域内にコントロールできる患者毎の WF 導入法について検討した。

【方法】血栓塞栓症予防のために WF を導入した中国人患者 99 名を対象として、PK/PD モデルを構築した。それぞれのモデルは、①PK ; 1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデル、②PD-1 ; Cu(S) (血漿中 S 体 WF 遊離形濃度) -NPT (血漿中活性型 Normal Prothrombin 濃度) 生成阻害型間接反応モデル、③PD-2 ; NPT-INR 非線形モデルを適用し、NONMEM ver.VIにより母集団解析を行った。PK における経口クリアランス (CL)、PD-1 における IC₅₀ (50%NPT 生成阻害濃度)、PD-2 における λ (非線形性を示す係数) の変動要因について多変量解析を行った。

【結果・考察】PK における CL の変動要因として *CYP2C9**3 変異と体表面積、PD-1 における IC₅₀ の変動要因として *VKORC1* と *CYP4F2* の両遺伝子変異、PD-2 における λ の変動要因として NPT₀ (WF 投与前の NPT) が抽出された。WF 投与後の Cu(S) 上昇、NPT 低下、INR 上昇の 3 過程の時間推移に関し、実測値とほぼ一致する予測値が得られた。更に *CYP2C9* と *VKORC1* の両遺伝子情報に基づく WF 投与法について検討した結果、患者の遺伝子型別の WF 導入プロトコルを立案できた。