

IS02-1 抗凝固薬ワルファリンの PK/PD の人種差と投与アルゴリズムの評価

○高橋 晴美¹, Larisa CAVALLARI², Michael LEE³, Richard KIM⁴, Roberto PADRINI⁵

¹明治薬大, ²フロリダ大, ³台湾中央研究院, ⁴ウエスタンオンタリオ大, ⁵パドバ大

抗凝固薬 Warfarin (WF) の投与量は個体差・人種差が大きい。これらの個人差の原因として 2005 年に WF の PK に影響する *CYP2C9* と PD に影響する *VKORC1* 遺伝子変異が大きく寄与していることが報告された。2009 年には、4,000 名以上の患者（主として白人+アジア人、黒人）の臨床データを統合し、患者の背景因子と遺伝子情報を用いた WF 導入アルゴリズムが構築された。次いでこれらの遺伝子情報に基づく導入法（Genotype 法；GT 法）の臨床的有用性を証明するために、従来導入法との比較を目的とした大規模前向き無作為化試験が開始され、2013 年にそれらの結果が Europe（EU-PACT 試験；対象；白人）と USA（COAG 試験；対象；白人+1/3 黒人）から報告された。しかし、両試験の primary endpoint である INR が治療域内を示す時間（TTR；抗凝固コントロールの指標）について、EU-PACT 試験では GT 法の有用性が示されたが、COAG 試験では従来法と GT 法の TTR は同等であり、更に黒人のみに限ると GT 法の方が INR > 4 を生じやすい結果を示した。そこで我々はこの相反する結果の原因を検討する目的で、アジア人（195 名）、白人（54 名）と黒人（60 名）を対象として、WF の PPK/PPD 解析に着手した。その結果、患者背景因子（年齢、体重、CCr、性差）と遺伝子情報（*CYP2C9*、*VKORC1* 遺伝子）に加えて、黒人は経口クリアランスが小さく、EC₅₀ は大きいという人種差の存在が示唆された。主として白人データから得た導入法では他人種に特有の変動因子が欠如してしまう可能性があり、最適な WF 導入アルゴリズムは人種ごとに構築し、評価する必要があると考える。