

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16092

研究課題名（和文）数値モデルを用いたワルファリン投与設計法の開発

研究課題名（英文）Development of pharmacometric model for warfarin dosing schedule

研究代表者

平井 利典（Hirai, Toshinori）

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90836363

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：ワルファリン投与時のPT-INR推移を予測する数値モデルの妥当性を評価した。後ろ向き観察研究を実施し、数値モデルの妥当性評価に使用するデータセットを構築した。数値モデルから算出した予測PT-INRと実測PT-INRを比較したところ、予測PT-INRは過小評価の傾向であった。過小評価の傾向は、高齢、やせ、腎機能低下においてより顕著であった。PT-INR実測値を用いたベイズ推定がPT-INRの予測精度に及ぼす影響を検討したところ、4回以上の測定値を用いたベイズ推定により予測精度の改善が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ワルファリンのPT-INR予測が困難な患者の特徴として、高齢、やせ、腎機能低下であることが明らかとなった。適切なワルファリン療法を提供するために、腎機能を考慮したワルファリン至適投与量を予測する数値モデルの構築が必要であることが示唆された。現在、数値モデルの構築を視野に入れて研究を継続している。

研究成果の概要（英文）：We aimed to evaluate the predictability of published pharmacometric model to describe PT-INR-time profiles during warfarin treatment. A retrospective observational study was conducted to construct dataset of patients receiving warfarin treatment. Comparing the predicted PT-INR using pharmacometric model and observed PT-INR retrieving from dataset, the predicted PT-INR had a tendency to underpredict. The underprediction was evident, especially in patients with older age, lower body mass index, or renal impairment. Furthermore, we examined the improvement of prediction capacity using Bayesian dose optimization. More than four prior observed PT-INR was associated with better prediction capacity.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：ワルファリン PT-INR 腎機能障害 数値モデル

1. 研究開始当初の背景

経口抗凝固薬のワルファリンは、ビタミンK依存性凝固因子である第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子、第Ⅻ因子を阻害することで血栓形成を抑制し、心原性脳梗塞だけではなく深部静脈血栓症の予防ならびに治療に汎用されてきた。ワルファリンの投与量はプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)を指標として決定され、一般的にPT-INRを2.0~3.0を目標とした投与量調節が行われている。ワルファリンの重篤な副作用である出血性イベントは2%程度の発生頻度であることが言われている。ワルファリンによる出血性イベントは予後が極めて悪く、出血の危険因子として高齢、PT-INR過延長、腎機能低下、アミオダロン併用などが挙げられる。

腎機能低下患者では目標PT-INRの到達に必要なワルファリン投与量が少ないことが示されている。ワルファリンはシトクロムP450 2C9(CYP2C9)により肝臓で代謝されるため、腎機能低下がワルファリンの体内動態に関与することは考えにくい。しかし、ワルファリンの主要代謝酵素であるCYP2C9活性は腎機能低下時に低下することが複数のグループから報告されている。

近年、医薬品体内動態と薬力学を数理モデル化し薬効の経時的推移や薬効の変動因子を定量的に予測する方法論が注目を集めている。腎機能がワルファリンによるPT-INR延長に及ぼす影響を数理モデルによって定量化することができれば、腎機能低下患者におけるワルファリン投与量の適正化につながり、重篤な出血性イベント発生の予防が可能になると考えた。

2. 研究の目的

ワルファリン治療中のPT-INRと腎機能との定量的関係を明らかにし、腎機能低下患者のワルファリン至適投与量を予測する数理モデルを開発することを目的に研究を実施した。

3. 研究の方法

既報のワルファリン投与時のPT-INR推移を予測する数理モデルの妥当性評価

スウェーデン人を対象に構築した腎機能を変動因子として含まないワルファリン投与中のPT-INR推移を予測する既報の数理モデル(Hamberg AK et al. Clin Pharmacol Ther. 2007)を用いてワルファリン投与患者集団のPT-INR推移の予測精度を検証した。検証に用いた数理モデルは、ワルファリンの動態モデルは1-コンパートメントモデルとし、ワルファリンの主たる個体間変動因子であるCYP2C9の遺伝子多型を実装してある。次に、ワルファリンのPDモデルは、最大反応効果モデルとし、ビタミンKエポキシド還元酵素(VKORC1)の遺伝子多型を50%効果濃度のパラメーターに組み込んでいる。申請者が後ろ向き観察研究で集積したワルファリン投与患者の実測PT-INRと数理モデルを用いた予測PT-INRについてPrediction-corrected visual predictive check (pc-VPC)にて検証を実施し、外的妥当性を評価した。データセットは、2015年6月から2019年6月の間に東京女子医科大学東医療センターにてワルファリン療法を開始してPT-INRを測定した患者(>20歳)を対象に集積し、患者情報は、ワルファリン療法開始から28日までのものを用いた。次に、ベイズ推定に用いたPT-INRの測定数と予測精度の関係についてIndividual prediction error (IPE)を用いて評価した。

腎機能に着目したワルファリンのPT-INRの推移を予測する数理モデルの構築

申請者の施設で収集したワルファリン投与患者集団のPT-INR推移を用いて、腎機能を変動因子として組み込んだワルファリン投与時のPT-INR推移を予測する数理モデルを構築する。

4. 研究成果

既報のワルファリン投与時のPT-INR推移を予測する数理モデルの妥当性評価

データセットの対象232人のPT-INR測定数は2278点あった。平均投与量は 3.2 ± 1.28 mgであった。対象患者の推定糸球体濾過量(eGFR)の中央値は、 $47.4 [2.6-199.0]$ mL/min/1.73m²であり、eGFR 60 mL/min/1.73m²を満たしたのは178人(76.7%)であった。pc-VPCを実施したところ、予測PT-INRは実測PT-INRと比較して過小評価の傾向であった。予測値の過小評価は、高齢(>60歳)、やせ(BMI 25 kg/m²)、腎機能低下(60 mL/min/1.73m²)の背景を有する患者においてより顕著であった。さらに、PT-INR測定値を用いてPT-INRのベイズ推定を行ったところ、4回以上の測定値を用いてベイズ推定することで予測精度が改善した。この結果は、高齢(>60歳)、やせ(BMI 25 kg/m²)、腎機能低下(60 mL/min/1.73m²)の背景を問わず同様の傾向であった。腎機能低下患者では、ワルファリンの投与設計に難渋し、腎機能を考慮したワルファリン至適投与量を予測する数理モデルの構築が必要であることが示唆された。本研究成果は、英語原著論文として公表済である(Biol Pharm Bull. 2022;45:136-142.)。

腎機能に着目したワルファリンのPT-INRの推移を予測する数理モデルの構築

研究成果で用いたデータセットをもとに、腎機能に着目したワルファリンのPT-INRの推移を予測する数理モデルの構築を試みた。ステップワイズ式変数増減法を用いて共変量を探索したところ、肝機能指標、体格指標、腎機能指標が候補因子として検出された。現在、最終モデル

の決定に向けて解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 青山隆彦、平井利典、辻泰弘、宮本葵、伊東俊雅、松本宜明
2. 発表標題 ワルファリンkinetic-pharmacodynamicモデルの日本人患者における予測性能の評価
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	岩本 卓也 (Iwamoto Takuya)	三重大学医学部附属病院・薬剤部・教授・薬剤部長	
研究協力者	青山 隆彦 (Aoyama Takahiko)	日本大学・薬学部・専任講師	
研究協力者	松本 宜明 (Matsumoto Yoshiaki)	日本大学・薬学部・教授	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------