

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18919

研究課題名(和文)尿酸生成酵素阻害薬の至適投与設計法の確立

研究課題名(英文)Optimized Dosage of Febuxostat Based on its Pharmacological Activity in Hyperuricemia Patients

研究代表者

見野 靖晃(Mino, Yasuaki)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号：40586715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では高尿酸血症患者においてフェブキソスタット薬物動態の個人間変動を確認した。アシルグルクロン酸抱合体は前処理により分解したため、代謝過程における体内動態変動の評価を行うことができなかった。本研究での用いたキサンチン酸化酵素活性に基づくフェブキソスタットの薬効評価は有用となる可能性が考えられた。今後は、上記体内動態変動と薬力学的指標であるキサンチン酸化酵素活性との関係について検討を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：Xanthine oxidase Inhibitor febuxostat, is believed to its small pharmacokinetic and pharmacodynamic variability. This study aimed to evaluate pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of febuxostat and its acyl glucuronide metabolite in clinical settings. A total of 26 patients who were receiving fixed dosage of febuxostat for at least one month were enrolled. Plasma concentration of febuxostat was determined using LC-MS/MS. Acyl glucuronide metabolite of febuxostat was unstable in human plasma and could not be determined in this study. Interindividual variation of plasma concentration of febuxostat was observed. Enzymatic activity of xanthine oxidase in plasma can be evaluated using HPLC-UV. Renal function can affect plasma concentration of febuxostat. Optimized dosage of febuxostat in hyperuricemia patients may be achieved based on plasma concentration of febuxostat and enzymatic activity of xanthine oxidase.

研究分野：薬物動態学

キーワード：フェブキソスタット 体内動態 個人間変動

1. 研究開始当初の背景

本邦における高尿酸血症患者数は増加傾向にある。高尿酸血症は痛風関節炎や尿路結石などの病因であることに加え、腎障害のリスク因子でもあるため、積極的な治療が望まれる。高尿酸血症の薬物治療においては、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬が広く用いられている。フェブキソスタットは新規の尿酸生成抑制薬であり、キサンチン酸化酵素を阻害することで尿酸の生成を抑えることが作用メカニズムとして考えられている(図1)。

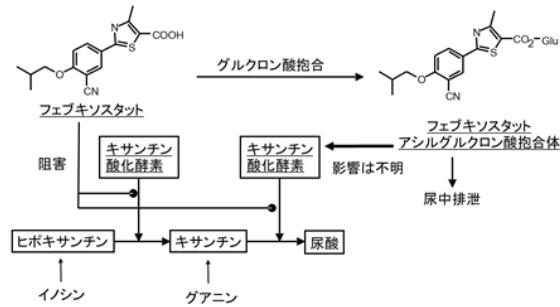


図1 フェブキソスタットの体内動態と作用機序

フェブキソスタットは核酸の代謝産物である尿酸を生成するキサンチン酸化酵素の阻害薬であるため、長期的な服用患者ではキサンチン酸化酵素活性が誘導されていることが考えられる。しかし、フェブキソスタット長期投与患者を対象とした報告の多くは、血清尿酸値の変化について報告しているのみで、キサンチン酸化酵素活性の変化についてはほとんど検証されていない。フェブキソスタットは核酸の代謝産物である尿酸を生成するキサンチン酸化酵素の阻害薬であり、我々の確立した上記評価手法により、特異性の高い投与設計指標を確立することが可能な薬剤である。

フェブキソスタットは、従来使用されてきたキサンチン酸化酵素抑制薬であるアロプリノールと比べて、腎機能による体内動態への影響を受けにくいことから、腎機能障害患者に対しても使用されるようになってきている。幾つかの報告で、腎機能変動や肝機能変動によるフェブキソスタット体内動態への影響は小さいとされているものの、これらの報告では腎機能依存的な血中フェブキソスタット濃度の上昇も確認されている。また、上記の研究では重度腎機能障害患者や透析患者は含まれておらず、腎機能変動によるフェブキソスタット体内動態への影響は明らかになっているとは言い難い。また、フェブキソスタットの主要な代謝物のアシルグルクロン酸抱合体は、尿中に多く検出されることが明らかとなっているが、腎機能障害による蓄積性は明らかになっていない。フェブキソスタットのアルブミンへの結合率は99%と高いため、腎機能障害により低アルブミン血症となった患者に

おいては、その動態が変化することが予想されるものの、検討した報告は存在しない。

フェブキソスタットは血清尿酸値に基づきその投与量が決定されているものの、尿酸値自体は尿酸輸送担体 SLC22A12 の遺伝子変異や食事や生活習慣、尿酸排泄促進薬の併用などによる影響を受けるため、より特異性の高い投与設計指標の確立が必要と考えられる。現在まで、フェブキソスタット服用患者におけるキサンチン酸化酵素の活性については報告されておらず、治療上妥当な酵素活性域についても検討されていない。ヒト肝臓におけるキサンチン酸化酵素活性については、4倍近い個人間差が認められているにも関わらず、フェブキソスタットの投与設計に際しては考慮されていない。また、フェブキソスタットの長期投与患者において、キサンチン酸化酵素活性の誘導可能性について検討した研究は国内外に存在しない。そのため、フェブキソスタットとアシルグルクロン酸抱合体の血中濃度とキサンチン酸化酵素活性との関係についても明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、新規の尿酸生成酵素阻害薬フェブキソスタットについて、高尿酸血症患者におけるフェブキソスタットとその代謝物の体内動態の変動性およびその変動因子を探索し、赤血球中キサンチン酸化酵素活性および血清尿酸値との関係を明らかにするとともに、特異性の高いフェブキソスタットの投与設計指標を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に従い当施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施した。対象患者からは、自由意思に基づく参加への同意(インフォームドコンセント)を文書で得た。

対象はフェブキソスタット錠を継続して同一用量で服用している高尿酸血症患者26名とした。フェブキソスタット服用直前に採血を行い、血漿検体を得た。血漿検体はアセトニトリルにより除タンパクを行い、濃縮遠心の後に移動相で再溶解し分析に用いた。

フェブキソスタットの血漿中総濃度を HPLC-MS/MS 法で測定した。血清クレアチニン、推算糸球体濾過量 (eGFR)、尿酸、AST、ALT、総ビリルビン、血清アルブミン、TSH、FT3 および FT4 の臨床検査値について電子カルテより収集した。フェブキソスタット体内動態へ及ぼす腎機能の影響について評価した。

キサンチン酸化酵素活性を評価するために、血漿検体に基質となるヒポキサンチンを添加し、一時間後に生成したキサンチンおよび尿酸を除タンパクののちに HPLC-UV 法で測定

した。

#### 4. 研究成果

##### フェブキソスタット濃度の測定

本 HPLC-MS/MS 測定法ではフェブキソスタットとそのアシルグルクロン酸抱合体の分離は可能であった(図2)。血漿試料に対する前処理として、アセトニトリルによる除タンパクの後に濃縮遠心を実施しているが、アシルグルクロン酸抱合体は完全に分解し、定量することは出来なかった。しかし、分解産物としてフェブキソスタットは生成しておらず、フェブキソスタットの評価には影響しないことが考えられた。

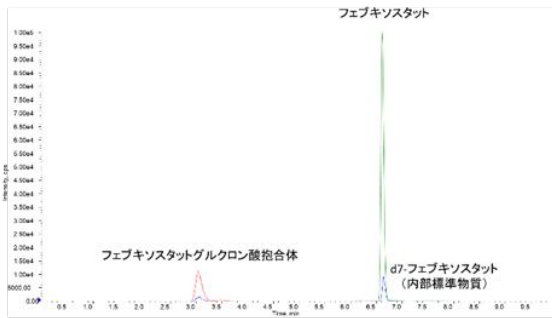


図2 HPLC-MS/MS クロマトグラム

##### キサンチン酸化酵素活性の測定

本 HPLC-UV 測定法ではヒポキサンチン、キサンチンおよび尿酸の分離は可能であった(図3)。キサンチン酸化酵素の基質であるヒポキサンチンを血漿試料に添加することでキサンチン酸化酵素の反応速度を算出することが可能と考えられた。

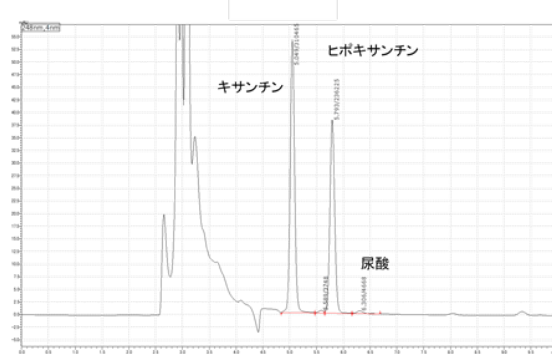


図3 HPLC-UV クロマトグラム

##### 高尿酸血症患者におけるフェブキソスタット血中濃度の分布と腎機能による影響

高尿酸血症患者におけるフェブキソスタット濃度には個人間変動が認められた。26名の患者におけるフェブキソスタット濃度の中央値および四分位範囲は 46.7 および 6.7-100.5 ng/mL であった(図4)。

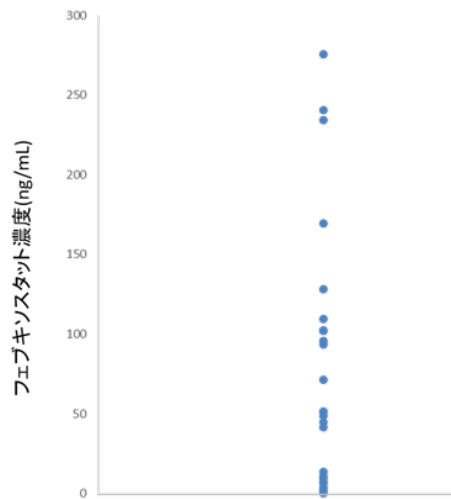


図4 フェブキソスタットの血中濃度分布

フェブキソスタット体内動態の個人間変動の要因を検証するため、各臨床検査値との関係性を評価した。その結果、腎機能との有意な相関が認められた。高尿酸血症は腎機能障害のリスクであることが報告されており、フェブキソスタットの服用に際しては腎機能評価が重要であることが考えられた。

本研究では HPLC-MS/MS 法によるヒト血中フェブキソスタット濃度測定法と HPLC-UV 法を用いたキサンチン酸化酵素活性評価法を確立した。さらに、フェブキソスタット錠を継続して同一用量で服用している高尿酸血症患者を対象に上記の変動性について評価した。26名の高尿酸血症患者においてフェブキソスタットの薬物動態における個人間変動を確認した。また、フェブキソスタットの体内動態には腎機能の関与が認められた。アシルグルクロン酸抱合体は前処理により分解したため、フェブキソスタットの代謝過程における体内動態変動の評価を行うことができなかった。本測定法では患者試料においてもヒポキサンチン、キサンチンおよび尿酸の分離は可能であった。

本研究で用いたキサンチン酸化酵素活性に基づくフェブキソスタットの薬効評価は有用となる可能性が考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

見野 靖晃（MINO, Yasuaki）

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号：40586715