

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460187

研究課題名(和文) 新規高尿酸血症治療薬の個体間変動因子の解明と個別化薬物療法の確立

研究課題名(英文) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of novel antihyperuricemic drug.

研究代表者

寺田 智祐 (Terada, Tomohiro)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：10324641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：高尿酸血症治療薬フェブキソスタットは肝代謝であるため、腎機能に応じた投与量調節が必要なアロプリノールと比較して、幅広い患者に対して処方されることが予測される。本研究計画では、患者を対象とした臨床研究と基礎薬物動態学的研究を通じて、フェブキソスタットの治療効果・薬物血中濃度に与える患者要因の影響を評価した。

84名患者を対象とした421点の血中薬物濃度測定の結果を基に、母集団薬物動態解析を実施した。薬物消失クリアランスに対する代謝酵素(UGT1A1,CYP2C9)の遺伝子多型及び腎機能低下の影響は少なく、代謝酵素の遺伝子変異や腎機能低下による薬物動態・治療効果への影響は少ないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study is to evaluate the influence of renal function and genetic variance of metabolic enzymes of febuxostat on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat.

The population pharmacokinetic analysis from 84 patients shows that renal function and genetic variance of metabolic enzymes (UGT1A1 and CYP2C9) are not influence on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat.

研究分野：臨床薬学

キーワード：個別医療 薬物動態

1. 研究開始当初の背景

尿酸生成を抑制する唯一の薬剤であったアロプリノールは、痛風治療薬として約 40 年間使用されてきた。しかし、アロプリノールは腎排泄型の薬剤であるため、腎機能低下患者には投与量を減量しなければならず、十分な尿酸値抑制効果を得られないケースも多かった。2011 年 5 月に上市されたフェブキソスタットは、本邦で創製・開発されたプリン骨格を有さない新規尿酸生成抑制剤である。治験時のフェブキソスタットとアロプリノールによる無作為化二重盲検比較試験で、フェブキソスタット投与群が有意な尿酸値抑制効果を示した。さらに、フェブキソスタットは肝代謝型の薬剤であり、軽度から中等度の腎機能低下患者でも投与量を減らさず治療でき、アロプリノールに比べて安全性の面でも有用性が高いことが示されている。

一方、薬物動態学あるいは臨床薬理学的観点からの研究アプローチは乏しく、例えば、フェブキソスタットはグルクロン酸抱合が主代謝経路であるが、開発時には分子種の同定までには至っていなかった。さらに、高尿酸血症は痛風の原因だけでなく、メタボリックシンドロームの周辺徴候として、多くの生活習慣病との関連性が報告され、今後、様々な背景を有した患者、あるいは多剤併用している患者への投与が増加すると予想される。しかしながら、薬物相互作用や肝機能低下患者への投与設計指針など、臨床的に未解明の部分が多い。

2. 研究の目的

本研究では上述した臨床的諸問題を解決するため、以下の 2 点にフォーカスを当て、フェブキソスタットの投与指針確立と臨床実践を目指す。

1) 腎機能が低下した患者においては、同効薬であるアロプリノールからの切替患者が多くなることが予想されるが、市販前の臨床試験では軽度及び中等度の腎機能低下症例に関する情報のみとなっている。そこで、高度腎機能低下症例におけるフェブキソスタットの PK/PD の変動と用量調節の必要性を検討する。

2) 共同研究者らの報告により、フェブキソスタットの主代謝経路は UGT1A1、CYP2C9 であることが明らかとされている。それらの代謝酵素には一定割合で遺伝子多型が存在することが報告されていることから、遺伝子変異によりフェブキソスタットの薬物動態及び治療効果に影響を与える可能性が懸念される。そこで、服用患者を対象とした血中濃度測定に基づき母集団薬物動態解析を行い、上記遺伝子多型の情報も加えて、薬物動態の個体差に影響を及ぼす因子を同定する。

3. 研究の方法

1) フェブキソスタットの治療効果・薬物動態に与える腎機能の影響

2011 年 8 月から 2013 年 7 月まで期間において、滋賀医科大学医学部附属病院を受診し、フェブキソスタットが処方された患者のうち、アロプリノールからの切替症例 51 名を対象とした。薬剤変更前後の臨床検査値 (腎機能: eGFR、肝機能: AST、血清尿酸値) は電子カルテより抽出した。また、文書により同意の得られた 26 名を対象として、経時的な採血を行い、フェブキソスタット血中濃度を測定した。フェブキソスタットの測定は住化分析センターにて、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC/MS/MS) を用いて行った。測定装置の概略は以下の通りである: LC-10A (Shimadzu Corp., Japan)、API4000 (AB Sciex Pte. Ltd., USA)、Xbridge C18 カラム (50*2.1mm i.d., 5µm) を用いた。ガス温度 600°C、イオンスプレー電圧 5500 V とし、フェブキソスタット (317 m/z→261 m/z) 及び内部標準物質 (320 m/z→264 m/z) の測定を行った。フェブキソスタットの検量線は 4-4000 ng/mL の範囲で良好な直線性を示した。

血中濃度の解析には母集団薬物動態解析プログラム NONMEM7.2.0 (Icon Development Solutions, USA) を用い、パラメータの推定には FOCE interaction を用いた。なお、NONMEM の使用にあたっては Pirana 7.2.1 及び Perl-speaks-NONMEM (PsN) を用いた。構造モデルとして経口投与 1-コンパートメントモデル (ADVAN2 TRANS2)、個体間及び個体内の誤差モデルには指数誤差モデルを用いた。薬物動態パラメータに影響を与える共変量因子の探索方法としてはステップワイズ法を用いた。共変量因子の候補としては年齢、実体重、腎機能検査値 (eGFR) とし、体重と性別の間には強い相関が確認されたため、性別は候補から除外した。なお、連続変数の影響は下記の式を用いてモデルに組み込み、目的変数 (OFV) が 3.84 以上低下した場合に有意とした ($p < 0.05, 1 \text{ d.f.}$)。

$$CL/F = CL/F_{\text{pop}} \times (eGFR/eGFR_{\text{median}})^{\theta_{eGFR}}$$

ここで、CL/F は個々の被験者のクリアランス、 CL/F_{pop} は母集団の平均クリアランス、 $eGFR_{\text{median}}$ は eGFR の中央値、 θ_{eGFR} は eGFR による影響を表す定数とする。ステップワイズ法において有意となった因子をすべて組み込んだフルモデルから、1 つずつ共変量因子を取り除いた際に OFV が 6.63 以上増加しないものを取り除き、最終モデルとした。モデルの妥当性は、実測薬物濃度 (C_{obs}) と母集団推定薬物濃度 (PRED)、個別推定薬物濃度 (IPRED) との相関プロット、調整重み付き残差 (CWRES) と PRED、投与後経過時間との相関プロットからなる Goodness of Fit プロットを作成して評価した。さらに、最終モデルについては、1000 例の仮想データを発生させて作成した VPC プロット (visual predictive check) と元のデータセットから 1000 回のランダムサンプリングを行い、パラメータを算出したブートストラップ分析による評価も併せて行った。

腎機能低下の程度による治療効果への影響を評価する目的で、アロプリノールからフェブキソスタットへの変更を行った患者での薬剤変更前後における血清尿酸値及び腎機能の変動を比較した。対象患者を高度腎機能低下群 (eGFR < 30 mL/min/1.73m²) と軽度・中等度腎機能低下群 (eGFR < 30 mL/min/1.73m²) に層別化した。両群間の患者背景要因の比較には Mann-Whitney 検定及び対応のない t-検定を用い、主要評価項目である血清尿酸値及び腎機能の変動には Bonferroni の補正を行った対応のある t-検定により評価した。統計解析には SPSS ver.22 (IBM, Japan)を用い、有意水準は P < 0.05 とした。

2) フェブキソスタットの薬物動態に与える代謝酵素遺伝子変異の影響

2011年8月から2013年7月まで期間において、滋賀医科大学医学部附属病院を受診し、フェブキソスタットが処方された患者のうち、文書による同意を取得した84名を対象とした。外来受診時の検査用採血と同時にフェブキソスタットの血中濃度測定及び代謝酵素の遺伝子多型解析を実施した。血中濃度の測定方法は上述の通りとし、遺伝子多型の解析には Taqman Sample to SNP kit 及び Step One plus (Applied Biosystems, USA) またはダイレクトシーケンス法を用いた。フェブキソスタットの代謝に関与する代謝酵素の遺伝子多型として、UDP グルクロン酸転移酵素の *UGT1A1**6, *28、シトクローム P450 の *CYP2C9**2, *3 の測定を行った。

血中濃度の解析には母集団薬物動態解析プログラム NONMEM7.2.0 (Icon Development Solutions, USA)を用い、パラメータの推定には FOCE interaction を用いた。なお、NONMEM の使用にあたっては Pirana 7.2.1 及び Perl-speaks-NONMEM (PsN)を用いた。構造モデルとして経口投与または静脈内投与の1または2-コンパートメントモデルを検討し、個体間及び個体内の誤差モデルにはそれぞれ、指数誤差モデル及び混合誤差モデルを用いた。

クリアランスに与える代謝酵素の遺伝子多型の影響は、下記の式を用いてモデルに組み込み、尤度比検定を行った (P < 0.05)。

$$CL/F_{pop} = \theta_1 + \begin{cases} 0: \text{野生型} \\ \theta_2: \text{ヘテロ変異型} \\ \theta_3: \text{ホモ変異型} \end{cases}$$

ここで、CL/F_{pop} は母集団の平均クリアランスを表し、 θ_1 は野生型患者における平均クリアランス、 θ_2 及び θ_3 はそれぞれ、ヘテロ及びホモ変異を有する患者におけるクリアランスの変動を表す。

4. 研究成果

1) フェブキソスタットの治療効果・薬物動態に与える腎機能の影響

26名の患者から取得した128点の血中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。患者の腎機能 (eGFR) は 5.8 - 51.6 mL/min/1.73m² であり、軽度・中等度腎機能低下群と高度腎機能低下群の間で、年齢、性別、体重に有意な差は見られなかった。肝機能 (AST) は高度腎機能低下群に比較して、中等度腎機能群で有意に高くなったものの、AST はすべての患者で施設基準値の2倍を超えない値であった。

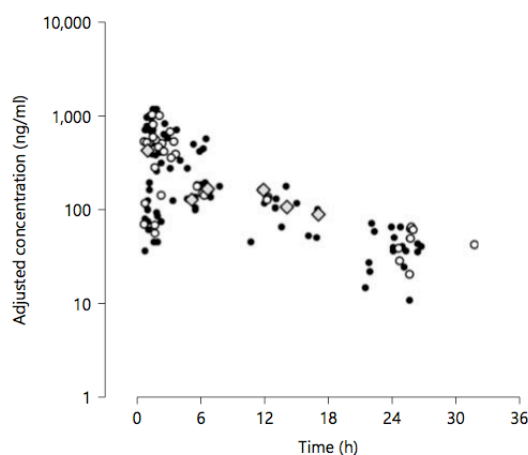


Figure 1 Time-febuxostat concentration plots of all patients; eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m² (moderate, open circles), eGFR < 30 ml/min/1.73 m² (severe, solid circles) and pre-/post-HD (gray rhomboids). Concentrations were adjusted by dosage to 20 mg febuxostat.

投与後経過時間とフェブキソスタット血中濃度の関係を Fig.1 に示した。構造モデルを経口1-コンパートメントモデルとし、フェブキソスタットの CL/F 及び Vd/F に及ぼす共変量の影響を検討した。その結果、腎機能は CL/F、Vd/F の有意な共変量とはならず、体重だけが有意な共変量として抽出され、体重を CL/F 及び Vd/F に組み込んだモデルを最終モデルとした。

最終モデルの診断プロットを Fig. 2 に示した。血中フェブキソスタット濃度の実測値 (Cobs) と母集団推定値 (PRED, Fig. 2A) 及びベイズ法による個別予測値 (IPRED, Fig. 3B) の間には良好な相関関係が確認され、y=x の直線に対してほぼ対称に分布しており、モデルの偏りが小さいことが確認された。また、条件付重み付き残差 (CWRES) は母集団推定値及び投与後時間の変化に依存せず、均一に分布していることが確認された (Fig. 2C, D)。

さらに、得られた最終モデルについて 1000 回のリサンプリングによるブートストラップ法を行ったところ、その成功率は 73.8% であり、得られた中央値及び 95% 予測区間は最終モデルでの推定値と近似した。

さらに、アロプリノールからフェブキソスタットへ切り替えた際の治療効果に与える影響を評価するため、51名 (母集団薬物動態

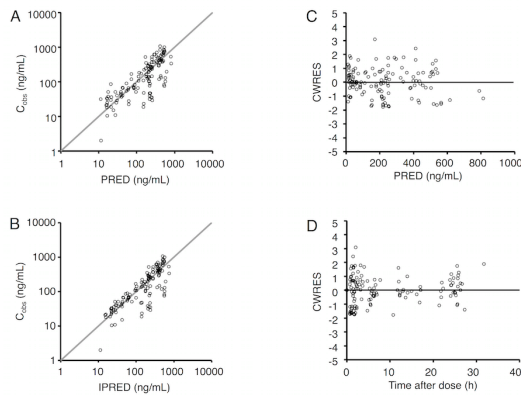


Figure 2 Scatter plots of the goodness of fit for the final model. C_{obs} versus PRED (a) and IPRED (b). CWRES versus concentration (PRED) (c), time after dose (d)

解析対象患者 26 名を含む) を対象として解析を行った。軽度・中等度腎機能低下群と高度腎機能低下群の間で、年齢、性別、体重に有意な差は見られなかった。肝機能 (AST) は高度腎機能低下群に比較して、中等度腎機能群で有意に高くなったものの、AST はすべての患者で施設基準値の 2 倍を超えない値であった。軽度・中等度腎機能群では eGFR の有意な変動は確認されなかった。一方で、高度腎機能低下群ではアロプリノール服用期間中に eGFR が有意に低下する傾向を示したが、フェブキソスタットへの切り替え後は eGFR は変動しなかった。アロプリノール服用期間では尿酸値に有意な変動は無かったが、フェブキソスタットに切り替えることにより、腎機能の程度によらず、有意な尿酸値低下効果が確認された。

以上、本研究では腎機能低下患者を対象としたフェブキソスタットの母集団薬物動態解析を行い、その結果として、フェブキソスタットの薬物動態は腎機能低下の影響を受けないことを明らかとした。さらに、フェブキソスタットの治療効果は中等度及び高度腎機能低下群で同程度であることを示した。以上より、キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるアロプリノールで尿酸値コントロールが不十分である腎機能低下患者に対しては、同効薬のフェブキソスタットへの切り替えが推奨される。

2) フェブキソスタットの薬物動態に与える代謝酵素遺伝子変異の影響

84 名の患者から取得した 416 点の血中濃度データを用い、母集団薬物動態解析を行った。構造モデルとして用いた静脈内投与 1-コンパートメントモデル、静脈内投与 2-コンパートメントモデルの OFV はそれぞれ 4276.324 と 4234.656 であり静脈内瞬時投与 2-コンパートメントモデルのほうが 41.668 低かった ($P < 0.05$)。しかし、静脈内投与 2-コンパートメントモデルではパラメータの母集団平均値の推定は成功したものの、その標準誤差の推定値は算出されなかった。この原因として、

パラメータ数が多すぎる可能性が考えられた。次に吸収過程の必要性を比較したところ、経口投与 1-コンパートメントモデルの OFV は 4268.223 であり、静脈内投与モデルの OFV 4276.324 と比べて 8.101 低かった ($P < 0.05$)。しかし、経口投与 1-コンパートメントモデルの解析は収束せず途中で終了した。この原因として K_a の個体間変動の推定値が大きい可能性が考えられた。そこで、経口投与 1-コンパートメントモデルの K_a の個体間変動の値を固定し解析を実施したところ、解析は問題なく収束した。OFV の値は 4268.973 であり、静脈内瞬時投与モデルの OFV 4276.324 と比べて 7.351 低かった ($P < 0.05$)。以上より、構造モデルとしては、経口投与 1-コンパートメントモデルを用いた。

上述の構造モデルを用いて、クリアランスに対する共変量因子としての薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響を評価した。なお、*UGT1A1*6* については、Hetero 変異が 21 名、Homo 変異が 3 名、*UGT1A1*28* については、Hetero 変異が 15 名、Homo 変異が 1 名であった。薬物代謝酵素であるシトクロム P450 の *CYP2C9*2* については全ての患者が Wild Type であり、多型の患者は観察されなかった。そのため、CL/F に対する遺伝子多型の影響の評価には含めなかった。*CYP2C9*3* については Hetero 変異の患者は 11 名であった。それぞれの遺伝子多型について、全患者データを用いて CL/F の母集団平均推定値を遺伝子多型毎に算出し、差があるかどうかを検討した。全ての分子種において、遺伝子多型をクリアランスに組み込んだモデルは組み込んでいない元のモデルに対して尤度比検定で有意な差はなかった。

以上、本研究では母集団薬物動態モデルとして構築した経口投与 1-コンパートメントモデルにて、*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*、*CYP2C9*3* の遺伝子多型の全身クリアランスへの影響を検討した。その結果、これらの分子種の遺伝子多型によるフェブキソスタットのクリアランスへの明らかな影響はないことが示唆された。

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 2 件)

1. Daiki Hira, Yugo Chisaki, Satoshi Noda, Hisazumi Araki, Takashi Uzu, Hiroshi Maegawa, Yoshitaka Yano, Shin-ya Morita, and Tomohiro Terada. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology*, 96(1-2), 90-98(2015). 査読有
2. Tomohiro Terada, Daiki Hira. Intestinal and hepatic drug transporters: pharmacokinetic, pathophysiological, and pharmacogenetic

roles. Journal of Gastroenterology, 50(5), 508-519 (2015). 査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 平 大樹, 野田哲史, 地寄悠吾, 丸尾良浩, 宇津 貴, 森田真也, 竹内義博, 前川 聡, 矢野義孝, 寺田智祐: 高尿酸血症治療薬フェブキシostatの薬物動態と治療効果に与える遺伝子多型の影響, 第 33 回日本 TDM 学会, 2016 年 5 月 (宇都宮)
2. 平 大樹: 腎機能低下患者におけるフェブキシostatの臨床薬理学的研究, 腎疾患と高尿酸血症セミナー2016, 2016 年 1 月 (草津)
3. 寺田智祐, 平 大樹, 地寄悠吾, 野田哲史, 宇津 貴, 前川 聡, 矢野義孝, 森田真也: CKD 患者におけるフェブキシostatの薬物動態解析, 第 58 回日本腎臓学会, 2015 年 6 月 (名古屋)
4. 平 大樹, 地寄悠吾, 野田哲史, 宇津 貴, 前川 聡, 矢野義孝, 森田真也, 寺田智祐: フェブキシostatの有効性及び安全性に及ぼす高度腎機能低下の影響, 第 35 回 日本臨床薬理学会学術総会, 2014 年 12 月 (松山)
5. Daiki Hira, Yugo Chisaki, Satoshi Noda, Hisazumi Araki, Takashi Uzu, Hiroshi Maegawa, Yoshitaka Yano, Shin-ya Morita, Tomohiro Terada: Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy analysis of febuxostat in patients with severe renal impairment, 19th ISSX-NA/29th JSSX, October-2014 (San Francisco)
6. 平 大樹, 地寄悠吾, 野田哲史, 宇津 貴, 前川 聡, 矢野義孝, 森田真也, 寺田智祐: 高度腎機能低下患者におけるフェブキシostatの薬物動態、治療効果の解析, 医療薬学フォーラム 2014, 2014 年 6 月 (東京)
7. 平 大樹, 生城 真一, 地寄 悠吾, 野田 哲史, 丸尾 良浩, 森田 真也, 宇津 貴, 前川 聡, 寺田智祐: フェブキシostatの代謝経路の同定とその臨床的な影響の評価, 医療薬学フォーラム 2013/第 21 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2013 年 7 月 (金沢)
8. 平 大樹: 高尿酸血症治療薬フェブキシostatの薬物動態/薬力学的研究, 第 2 回腎疾患と高尿酸血症セミナー, 2013 年 12 月 (草津)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

寺田 智祐 (Terada Tomohiro)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10324641

(2)研究分担者

平 大樹 (Hira Daiki)
滋賀医科大学・医学部・特任助教
研究者番号: 50636959