

フェブキシostatの尿酸低下効果を腎機能と高尿酸血症の個人差を考慮にいて予測するモデル&シミュレーション法の検討

Modeling and Simulation for Estimating the Influence of Renal Dysfunction on the Hypouricemic Effect of Febuxostat in Hyperuricemic Patients Due to Overproduction or Underexcretion of Uric Acid

平成 24 年度入学 平井 利典 (Hirai, Toshinori)

指導教員 越前 宏俊

高尿酸血症は痛風発作の危険因子のみならず慢性腎臓病 (CKD) や心血管系イベントの危険因子として注目を集めている。しかし、CKD 患者の高尿酸血症治療は正常腎機能患者よりも困難であることが多い。尿酸合成に関わるキサンチン酸化酵素 (XO) 阻害薬であるアロプリノールは活性代謝物のオキシプリノールが CKD 患者で蓄積するため副作用発現リスクが高く、尿酸排泄促進薬のプロベネシドは、腎機能低下に伴い治療効果が低下するため効果が不十分となりがちである。一方、新規 XO 阻害薬のフェブキシostat (FX) は、代謝消失が主体である薬物であるため重度 CKD 患者において血中薬物濃度時間下面積 (AUC) が 76% 程度増加するものの投与量補正は不要とされているため今後は CKD 患者の高尿酸治療の中心となると推測される。また、高尿酸血症の病態は尿酸合成過剰型と排泄低下型に分類され XO 阻害薬は作用機序から前者に良い適応であるとされる。しかし、尿酸は主に腎消失であるため高尿酸血症を有する CKD 患者の尿酸 PK は正常人患者と異なっており、CKD 患

者における XO 阻害薬の効果に影響すると予測される。以上の議論を背景として、本研究では CKD にともなう FX および尿酸の薬物体内動態 (PK) 変化と高尿酸血症病態への影響を統合的に解析できる PK-薬力学 (PD) モデルを構築し、その妥当性を腎機能正常者および CKD 患者で報告された FX の尿酸低下効果と比較して検討した。

【方法】

1. FX の PK モデルの構築

FX の PK-PD 情報は Medline を用いて収集した。重症 CKD 患者を含む PK 研究で報告された FX の時間-血中濃度データは文献中の画像データを UnGraph® 5 で数値化し、WinNonlin® を用いて CKD 患者の FX 濃度時間データ予測に必要な PK パラメータを算出した。経口投与後の FX の血中濃度推移は 2-コンパートメントモデル (CM) を採用した。遊離型分率 (f_u) は CKD の腎機能に影響されるため CKD 重症度で層別化された平均値 (0.9~1.2%) を用いた。吸収速度定数 (k_a) は 2.18 h^{-1} と仮定した。経口バイオアベイラビリティ (F) はヒトのマスバランス試験の結果から 65% と仮定し、 k_a と F は腎機能によらず一定とした。

2. 内因性尿酸の PK モデルの構築

内因性尿酸の体内動態パラメータは健常人被験者に ^{14}C 尿酸を静注投与して得た PK 値を文献から採用した。CKD 患者における尿酸の腎クリアランス ($CL_{R(\text{UA})}$) は Tykarski の報告に基づき作成した予測式 [$CL_{R(\text{UA})} = 1.23 \times CL_{cr}^{0.433}$] を用いて予測した。尿酸の非腎クリアランス ($CL_{NR(\text{UA})}$) は腎機能によらず一定と仮定した。定常状態の尿酸合成速度 (UA_{syn}) は、尿酸消失速度と等しいと仮定した。文献

的にキサンチンの PK データは得られなかったため、キサンチンの体内動態は 1-CM に従い、分布容積は尿酸の分布容積と等しいと仮定した。大部分のキサンチンは XO を介して尿酸に代謝されるので、キサンチン合成速度は UA_{syn} と等しいと仮定した。FX 投与前の平均キサンチン濃度は文献値の 0.29mg/L で CKD によらず一定とした。

3. FX の XO 阻害モデル

ヒト XO に対する FX の阻害データは報告がないため、bovine XO 阻害実験で得られた阻害様式と阻害定数を用いて阻害動態モデルを構築した。血漿中の FX 遊離型濃度は XO 近傍と平衡状態にあると仮定し FX の全身 PK モデルと XO 阻害モデルを統合した。さらに FX 投与後に XO の基質であるキサンチンの血中濃度が投与前値から約 5 倍増加し XO の K_m 値を超えるため後述の方法でキサンチン濃度変化も XO 阻害モデルに組み込んだ。

4. FX の尿酸低下効果のモンテカルロ・シミュレーション(MCS)

FX の PK-PD モデルは上記の説明に基づき構築した(図 1)。このモデルを用いて体重、

CLcr、治療前血清尿酸値を患者変動因子とし、任意の FX 投与量に対する 10 日間連日内服後の尿酸低下効果を STELLA® ver. 9.0.3 を用いて MCS し、平均

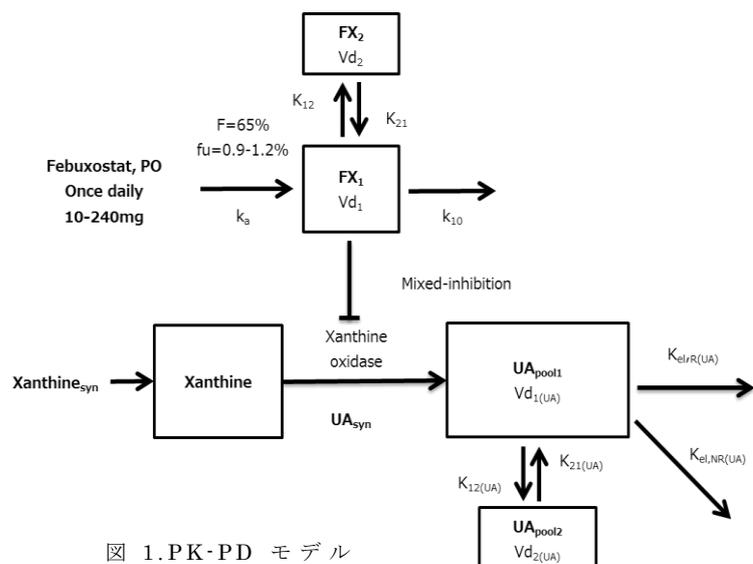


図 1. PK-PD モデル

値と 95% 信頼区間を算出した。予測に際して各 PK-PD パラメータの変動係数(CV)は 30%と設定した。ただし、FX の吸収は速やかであるため、F と k_a の CV はそれぞれ 7.7%と 10%とした。

FX の尿酸低下効果に対する CKD および高尿酸血症の病型の影響は合成過剰または排泄低下の病型を有する仮想の正常および CKD 高尿酸血症患者集団を構築して検討した。まず、典型的な体重 60kg の正常腎機能と尿酸値 (CLcr 100ml/min, 6.0mg/dL)の内因性尿酸の PK パラメータを算出した。その後、得られた UA_{syn} を 1.5 倍に増加させ、さらに治療前血清尿酸値が典型的な高尿酸血症の 9.0mg/dL として仮想合成過剰型患者を、尿酸消失速度を 2/3 となるよう $CL_{R(UA)}$ を低下させて排泄低下型患者を構築した。さらに同様の方法で重度 CKD (CLcr 30ml/min) においても合成過剰および排泄低下型の高尿酸血症患者の尿酸 PK モデルを作成した。これらの仮想患者に対して低用量 FX (10mg/day) を 10 日間連日内服した場合の血清尿酸値の時間経過 MCS し、多くの高尿酸血症治療ガイドラインで推奨している治療目標血清尿酸値 6.0mg/dL 以下への到達率を腎機能および高尿酸病型別に予測した。

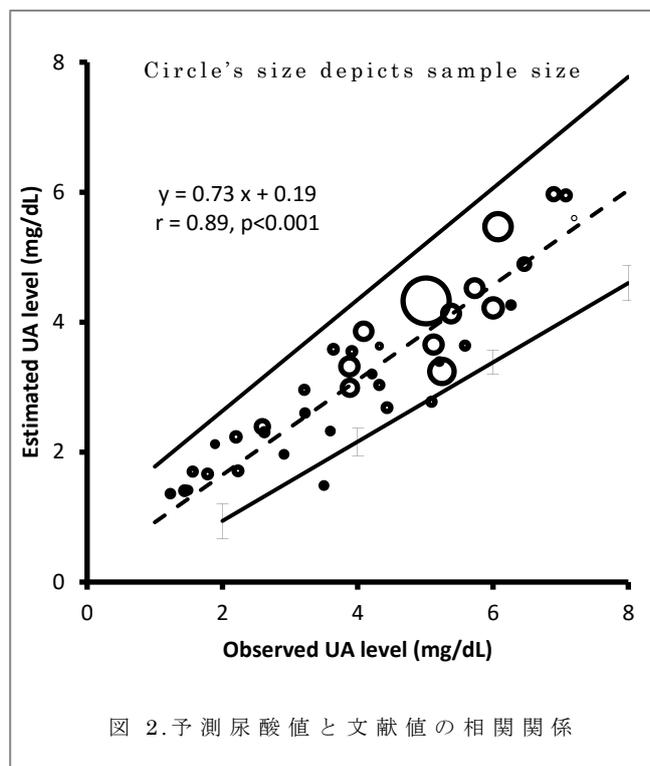
本研究で構築した PK-PD モデルの変動因子の最終的效果に対する影響は感度分析で評価した。具体的には前述の仮想の腎機能正常かつ合成過剰型の高尿酸血症患者に対して低用量 FX (10mg/day) を 10 日間連日内服した場合の尿酸低下効果が患者変数 K_i, K_r, K_m, f_u それぞれの標準値から 0.5~2 倍の変動に対して生じる効果を評価した。統計解析は JMP® Pro (v.12.0.1, SAS Institute Inc.) を用い、予測値と実測値の対応は直交回帰分析を用いた。統計

検定は $p < 0.05$ で有意と評価した。

【結果と考察】

1. PK-PD モデルの予測検証

文献検索により FX 投与前の患者変動因子と投与前後の尿酸値が 5 報 (735 名) 得られた。FX の投与量は 10-240mg/日、腎機能は CL_{cr} で 19 から 112mL/min であっ



た。本研究で構築した FX の PK-PD モデルは CKD の重症度に応じた FX の血中濃度推移を正確に予測した。また、FX 濃度の時間推移に対応した XO における UA_{syn} 阻害とキサンチン血中濃度変化も予測できた。これらの文献値に対して本研究の PK-PD モデルを適応したところ、FX による尿酸低下の予測値は実測値を 20% 程度過大評価するものの上記の患者変数の変動範囲の中で FX の尿酸低下効果をかなり良い精度で予測できた(図 2)。感受性分析の結果、予測に最も影響の大きかった PK 因子は f_u であった。同一の FX 総血中濃度のもとで f_u を基準値を中心に 2 倍増減させると治療後尿酸値は 7.0mg/dL から 5.2 mg/dL に変動した。PD 因子では XO 阻害の K_i の影響が最も大きく、基準値を中心に 2 倍増減させると治療後尿酸値は 5.4mg/dL から 6.7 mg/dL に変化した。

2. 腎機能と高尿酸血症病型の FX の治療効果に対する影響

典型的な尿酸合成過剰および排泄低下病態の高尿酸血症患者に

対して低用量 FX(10mg/day)を繰り返し服用した際の血清尿酸濃度を MCS した結果 FX の CKD 患者における尿酸低下効果は腎機能正常者より大きかった。治療目標値 6.0mg/dL 以下の到達率は仮想の重度 CKD と腎機能正常者でそれぞれ 90% と 55% であった。この理由は感度分析の結果から CKD 患者における FX 蓄積が原因と想定された。一方、同等の腎機能患者における FX の尿酸低下効果は高尿酸血症の病型に影響されなかった。この理由は FX 濃度が腎機能に規定され、XO 阻害率は FX 濃度に規定されるため高尿酸血症の病態により異なる治療前の XO 活性を有していても XO

の阻害率は同一であるためである。結論として、今後の観察研究でモデルの妥当性検証が必要であるものの、本研究で構築した腎機能と尿酸の体内動態を考慮した FX の PK-PD モデルは高尿酸

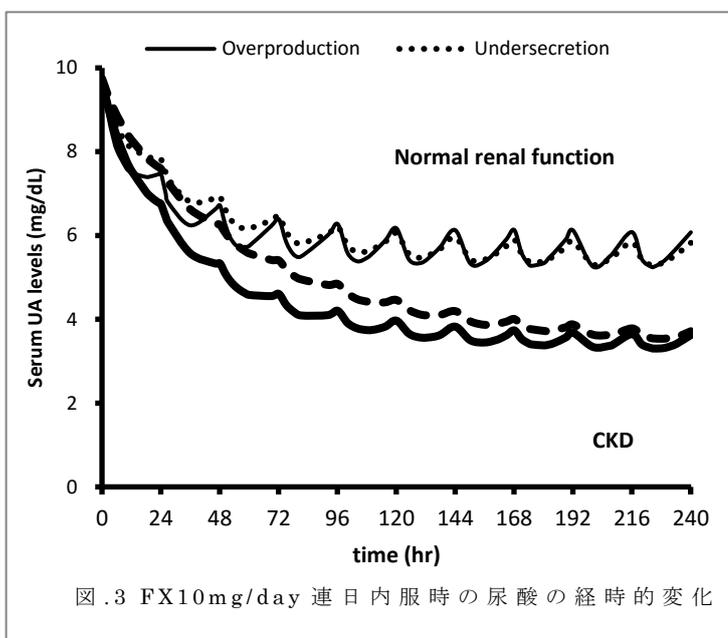


図.3 FX10mg/day 連日内服時の尿酸の経時的変化

血症病態による治療効果

への影響と CKD 患者での低用量 FX 投与の妥当性を示唆するなど、臨床上意義のある結果を見いだしたと考える。

《参考文献》

Hirai T., Kimura T., Echizen H., *Biol. Pharm. Bull.*,**39**,1013-1021 (2016).