

## 論文審査の結果の要旨

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れて予測するモデル&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

論文提出者 平井 利典 (Hirai, Toshinori)

高尿酸血症は痛風発作の危険因子だけではなく、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。CKD 患者における高尿酸血症の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 患者では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、新規キサンチン酸化酵素(XO)阻害薬のフェブキシostat (FX) は、従来の高尿酸血症治療薬より腎消失の寄与が小さいため、重度 CKD 患者でも  $AUC_{0-24}$  の上昇は 76% 程度であるため投与量補正が不要とされており、今後は CKD 患者の高尿酸治療の中心となると推測される。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るので、尿酸低下薬の治療効果は患者の高尿酸血症病態にも

依存する可能性がある。従って、CKD 患者における尿酸低下薬の変化を予測するためには CKD に伴う薬物と尿酸の薬物体内動態 (PK) 変化、当該患者の高尿酸血症の病型を考慮に入れる必要がある。申請者はこれらの要因を統合した FX の PK-薬力学 (PD) モデルを構築し CKD 患者における FX の尿酸低下効果の予測を試みた。申請者は FX の PK モデルの構築するために重症 CKD 患者を含む PK 研究で報告された FX の時間-血中濃度データを UnGraph® 5 で数値化し、WinNonlin® を用いて仮想 CKD 患者における濃度データ算出に必要な PK パラメータを得た。次いで、申請者は FX の XO 阻害モデルを bovine の XO を用いた実験で得られたパラメータを用いてモデル化した。内因性尿酸の体内動態モデルは既報の健常人に  $^{14}\text{C}$  尿酸を投与した後の PK データ解析の準用した。ただし、尿酸の腎クリアランス ( $\text{CL}_{\text{R(UA)}}$ ) は腎機能に依存するため、Tykarski の報告から予測式 [ $\text{CL}_{\text{R(UA)}} = 1.23 \times \text{CL}_{\text{cr}}^{0.433}$ ] を作成した。FX の尿酸低下効果のモンテカルロ・シミュレーション (MCS) は FX の PK-PD モデルを構築しルを用いて体重、 $\text{CL}_{\text{cr}}$ 、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 を用いて予測し、平均値と 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。その結果、PK-PD モデルは

文献検索で得られた患者の FX による尿酸低下効果を予測できた。  
また、申請者は異なる高尿酸血症病型患者における FX の治療効果  
の差異もモデル解析で明らかにした。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 CKD 患者で  
の低用量 FX 投与の妥当性を支持するなど、FX の投与設計に寄与  
できる有益なデータ得られたと考えたため、博士の学位に値すると  
評価された。

平成 28 年 8 月 30 日

主査 明治薬科大学 教授  
越前 宏俊 印

副査 明治薬科大学 教授  
庄司 優 印

副査 明治薬科大学 准教授  
花田 和彦 印