

母集団薬物動態解析法を用いた高尿酸血症治療薬の個別化投与設計

平 大樹¹⁾, 寺田智祐¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部

Establishment of personalized therapy of febuxostat with population pharmacokinetics

Daiki HIRA¹⁾ and Tomohiro TERADA¹⁾

1) Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

To develop a personalized therapy with febuxostat, a novel anti-hyperuricemia drug, pharmacogenomic analyses were applied. 15 patients with hyperuricemia participated in this study. Blood samples were collected at every visit, and determined the concentrations of febuxostat in plasma and genotype of UGT1A*6, UGT1A1*28, CYP2C9*2, and CYP2C9*3. Dose-adjusted concentrations of febuxostat in plasma with homozygote of UGT1A1 were significantly higher than that of wild type. Multiple linear regression analysis which plasma urate value was used as a dependent variable, revealed the variants of UGT1A1s and pre-dosage of allopurinol were significant covariates. These results suggested that the variants of UGT1A1s have an influence on pharmacokinetics and therapeutic effects of febuxostat.

Keyword Population pharmacokinetics, Personalized therapy, Febuxostat, UGT1A1

はじめに

遺伝子多型に基づく個別化薬物療法（ファーマコゲノミクス）は近年大きな広がりを見せている。抗がん剤のイリノテカンの体内動態に影響を与え、副作用頻度を増加させると報告されている UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 の遺伝子多型などの患者側因子に加え、各種分子標的抗がん剤のコンパニオン診断薬など数多く開発が進んでおり、特にハイリスク薬を中心に情報の集約が進められている[1]。このような個別化薬物療法は安全できめ細やかな薬物療法を提供することを可能とするものであり、今後はより患者数の多い生活習慣病治療薬にまで拡充していくことが望まれる。そこで本研究では、本邦において新規に上市された高尿酸血症治療薬フェブキシスタットの個別化投与設計に向けたファーマコゲノミクス解析を行う。

痛風及び高尿酸血症の薬物療法には、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬という大きく分けて二つの作用機序を持つ薬剤が用いられる。平成 23 年にフェブキシスタットが上市されるまでは、尿酸生成抑制薬としては唯一アロプリノールのみが使用されてきた。しかしながら、アロプリノールは腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下患者においては減量の必要があるために、十分な尿酸値抑制効果が得られないケースも多く見られた。

フェブキシスタットは本邦で創製・開発された非プリン骨格の新規尿酸生成抑制薬であり、治験段階のアロプリノールとの無作為化二重盲検比較試験ではフェブキシスタット群が有意な尿酸値低下効果を示した。さらに、フェブキシ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障害患者でも減量の必要が無く[2, 3]、高齢者においても安全性が高いことが報告されている[4]。また、市販前の臨床研究の結果から、その肝代謝には複数のシトクロム P450 (CYP) や UGT が関与していることが明らかとなっている[5]。しかしながら、薬物動態学的あるいは臨床薬理的な観点からの研究アプローチは乏しく、体内動態に影響を与える因子の同定は進んでいない。

これまでに共同研究者により肝臓での主代謝経路として UGT1A1、副代謝経路として CYP2C9 が関与することが報告された。本研究では、それらの代謝酵素の遺伝子多型がフェブキシスタットの体内動態、臨床効果に与える影響を調査する。

方法

滋賀医科大学医学部附属病院においてフェブキシスタットを処方され、文書による同意を得た患者を対象に、フェブキシスタット内服 2-3 時間後に採血を行った。得られた血液検体より血漿中フェブキシスタッ

ト濃度を測定し、UGT1A1 (*6, *28) 及び CYP2C9 (*2, *3) の遺伝子多型解析を行った。血漿中フェブキシostat濃度の定量には HPLC-UV を用いた。UGT1A1*6 (rs4148323) 及び CYP2C9*2 (rs1799853)、*3 (rs1057910) の遺伝子多型の判定は Taqman® SNP Genotyping Assays により行い、UGT1A1*28 はダイレクトシーケンス法により判定した。CYP2C9 については変異を持たず正常な活性を有する野生型群 (*1/*1) とヘテロまたはホモで変異を有し、活性が低下する変異群 (*1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3) の 2 群に分類し、UGT1A1 は正常な活性を有する野生型群 (*1/*1)、活性が低下するヘテロ変異群 (*1/*6, *1/*28)、高度に活性低下するホモ変異群 (*6/*6, *6/*28, *28/*28) の 3 群に分類した。腎機能 (eGFR, mL/min/1.73m²)、肝機能 (AST, IU/L)、年齢 (歳)、体重 (kg)、同効薬投薬歴 (フェブキシostat 開始前のアロプリノール服用の有無) などの患者背景、治療効果の指標である血清中尿酸値 (UA, mg/dL) は電子カルテにより抽出した。

各群間の血漿中濃度の比較には一元配置分散分析 (ANOVA) 後、最小有意差法を行い、p<0.05 を有意とした。また、フェブキシostat 投与開始後 1 カ月間の UA の低下割合 (ΔUA, %) を目的変数とした重回帰分析では、説明変数として投与量、性別、年齢、腎機能 eGFR、肝機能 AST、UGT1A1 遺伝子多型、CYP2C9 遺伝子多型、血漿中フェブキシostat濃度、フェブキシostat 開始前のアロプリノール服用の有無、開始前尿酸値をステップワイズ法にて投入し、有意 (p<0.1) となる変数を抽出した。

本研究は滋賀医科大学の臨床倫理委員会の承認を得て行われたものである (23-188)。

結果・考察

対象患者は男性 10 名、女性 5 名の計 15 名、採血点数は一人あたり 1-5 点で計 30 点であった。特筆すべき点として、本患者群の腎機能 (eGFR) は 7.9-55.7 mL/min/1.73m² で平均が 28.1 mL/min/1.73m² と中等度から高度に低下していることが挙げられるが、本調査期間中に重篤な副作用を起こした例は無く、腎機能低下例でも安全に使用できる可能性が示されている。投与量で補正した血漿中フェブキシostat濃度 (C/D) を遺伝子多型群別に表 1 に示した。UGT1A1 に変異を有する群で C/D が高くなる傾向が見られ、特に UGT1A1 ホモ変異群では UGT1A1 野生型と比較して有意に高値であった。これは UGT1A1 遺伝子変異により、肝臓でのフェブキシostat 代謝能が低下し、変異群において C/D が高値となったものと考えられる。一方で CYP2C9 遺伝子多型は C/D に影響を与えなかった。

なお、年齢、体重、腎機能、肝機能等は各群で有意な差は無かった。同効薬であるアロプリノールで行われた母集団薬物動態解析の報告より、体内動態に有意に影響を与える共変量因子として腎機能が抽出されており [6]、腎機能低下患者への投与には注意を要するが、フェブキシostat では腎機能による体内動態への影響は少なく、腎機能低下患者でも安全に投与可能であることが改めて示された。

表 1 遺伝子多型と血漿中フェブキシostat濃度

	遺伝子多型	活性	患者数 (%)	C/D (ng/mL/mg, mean±S.D.)
CYP2C9	野生型	*1/*1	12 (80%)	26.4±17.8
	変異群	*1/*2 *1/*3	3 (20%)	18.2±12.2
		*2/*2 *2/*3 *3/*3		
UGT1A1	野生型	*1/*1	7 (47%)	16.0±10.9
	ヘテロ変異群	*1/*6 *1/*28	5 (33%)	28.1±15.8
	ホモ変異群	*6/*28 *6/*6 *28/*28	3 (20%)	**35.4±21.5

C/D : 血漿中フェブキシostat濃度/投与量 (ng/mL/mg)

**p<0.05 vs UGT1A1 野生型

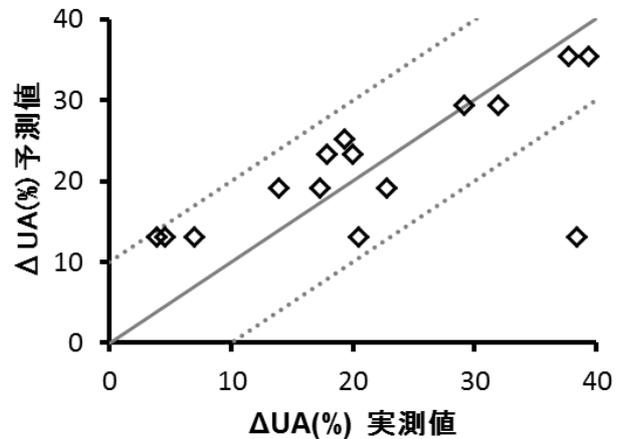


図 1 重回帰プロット、実線は実測値=予測値、点線は誤差 10%の範囲を示す

フェブキシostat 投与開始後 1 カ月間の UA の低下割合 (ΔUA, %) を目的変数とした重回帰分析の結果、UGT1A1 遺伝子多型及びフェブキシostat 開始前のアロプリノール服用の有無が有意な変数として抽出された。その重回帰式及び重回帰プロットは式 1 及び図 1 に示した。重回帰プロット中の実線は実測値=予測値を示しており、点線は誤差 10%の範囲を示す。

$$\Delta UA (\%) = 23.27 + 6.07 * UGT1A1 - 10.24 * \text{同効薬} \quad (\text{式 1})$$

ここで、UGT1A1 は UGT1A1 遺伝子多型 (野生型を 0、ヘテロ変異型を 1、ホモ変異型を 2) を表し、同効薬はフェブキソスタット開始前の同効薬アロプリノールの服用 (有を 1、無を 0) を表している。従って、UGT1A1 に変異を有する患者では、治療初期の治療効果である Δ UA (%) は高値となる。すなわち、UGT1A1 の変異により血中フェブキソスタット濃度が上昇することで、治療効果が高くなったと考えられる。一方、説明変数として組み込んだ血漿中フェブキソスタット濃度は有意な因子とはなっていないが、これは採血時間が T_{max} 付近であり、血中濃度のばらつきが大きくなっていたためと考えられ、きめ細やかな治療効果の予測には体内動態を継時的に評価することが必要となると考えられる。また、フェブキソスタット開始前にアロプリノールを服用している患者では、 Δ UA (%) は低値となった。これは、フェブキソスタットによる治療を開始する前に、同効薬であるアロプリノールにより尿酸値のコントロールがなされていたためにフェブキソスタット開始時の尿酸値低下割合が低くなったものと考察される。

今回の解析から UGT1A1 遺伝子多型及びフェブキソスタット開始前のアロプリノール服用の有無の二つの要因が抽出されたが、重回帰プロット(図 1)からも予測が十分でない点の存在が確認されており、患者個々の治療効果の予測及び最適な投与量の決定にはさらなる解析が求められる。また、今回は血中濃度がピーク付近となる採血点のみを抽出して解析を行っているが、今後は継時的な体内動態変動を考慮して母集団薬物動態解析を行うことで、安全で効果的な投与法の構築を目指す。

文献

- [1] L. Wang, H.L. McLeod, R.M. Weinshilboum, Genomics and drug response, *N Engl J Med*, 364 (2011) 1144-1153.
- [2] R. Khosravan, B.A. Grabowski, M.D. Mayer, J.T. Wu, N. Joseph-Ridge, L. Vernillet, The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, *J Clin Pharmacol*, 46 (2006) 88-102.
- [3] B. Grabowski, R. Khosravan, J.T. Wu, L. Vernillet, C. Lademacher, Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, *Br J Clin Pharmacol*, 70 (2010) 57-64.
- [4] R.L. Jackson, B. Hunt, P.A. MacDonald, The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age, *BMC Geriatr*, 12 (2012) 11.
- [5] M. Mukoyoshi, S. Nishimura, S. Hoshide, S. Umeda, M. Kanou, K. Taniguchi, H. Muroga, In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition, *Xenobiotica*, 38 (2008) 496-510.
- [6] D.F. Wright, L.K. Stamp, T.R. Merriman, M.L. Barclay, S.B. Duffull, N.H. Holford, The population pharmacokinetics of allopurinol and oxypurinol in patients with gout, *Eur J Clin Pharmacol*, (2013).