九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

母集団薬効解析によるキサンチンオキシダーゼ阻害薬製剤の治療学的同等性に関する研究

緒方，貴洸

https://hdl.handle.net/2324/1931842

出版情報：九州大学，2017，博士（創薬科学），課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

母集団薬効解析によるキサンチンオキシダーゼ阻害薬製剤の治療学的同等性に関する研究

薬剤学分野　3PS14030Y　緒方 貴洸

【序　論】

アロプリノールは尿酸合成酵素であるキサンチンオキシダーゼ（XOD）活性を阻害することで血清尿酸値を低下させるため、痛風および高尿酸血症患者等の治療に汎用されている。アロプリノールは経口製剤の中では最も後発品への代替が進んでおり、製剤の溶出挙動やヒトにおける生物学的同等性の評価も実施されているが、治療学的な同等性に関する調査はほとんど行われていない。後発医薬品の治療効果が先発医薬品と同等であることは、多数の後発医薬品の中から採用品目を選択する上でも重要な判断基準のひとつになるため、客観的解析手法に基づいた信頼性の高い評価が求められている。

一方、2011 年に上市されたフェブキソスタットは、XOD 阻害作用が持続的かつ強力であり、１日１回の服用で効果を発揮するため、アロプリノール製剤からフェブキソスタットへの切替えが進んでいる。しかしながら、一部の患者においてはフェブキソスタットによる血清尿酸値の低下作用がみられないことから、本薬剤の効果にどのような因子が影響を及ぼすのか原因の解明が求められている。そこで本研究では、XOD 阻害薬の治療効果に関する定量的な評価と影響因子を明らかにすることを目的として、アロプリノール先発品と後発品の製剤学的同等性および母集団薬効解析による治療学的同等性について検討を行った。同様に、アロプリノール製剤からフェブキソスタットへの切替え後の有効性に影響を及ぼす因子について母集団薬効解析により要因の同定を行った。

【方　法】

溶出試験：先発品（ザイロリック錠）および２種類の後発品（アロシトール錠およびアロプリノール錠「杏林」）を対象に各製剤の溶出性を日本薬局方外医薬品規格第三部「アロプリノール錠の溶出試験」に従って測定した。また、溶出試験は第１６改正日本薬局方溶出試験第２法に準じて行い、溶出挙動および類似性の判定は、「後発品の生物学的同等性ガイドライン」に準じて行った。

対象患者とデータ収集方法：福岡大学筑紫病院および福岡記念病院において、先発品ザイロリック錠、後発品アロシトール錠、後発品アロプリノール錠「杏林」、またはフェブリク錠を処方されている症例を対象に、患者情報を各施設の電子カルテシステムの処方歴より抽出した。次に、これらの患者情報より各検討における選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例を絞り込み、解析対象症例とした。なお、本調査は九州大学および福岡大学病院における各倫理委員会の承認のもと実施した。

母集団薬効解析によるアロプリノールおよびフェブキソスタットの治療効果の解析：薬剤の薬効動態記述モデルとして、生体内の生理反応に基づいた間接反応モデルを仮定し、尿酸値の経時的推移を表現した（図１）。構造モデルの選択は目的関数値、および赤池情報量基準から総合的に判断し、薬効に影響を及ぼす因子（共変量）には患者の背景、臨床検査値、併用薬、製剤の違い等を候補として検証を行った。最終モデル構築後、モデルの妥当性および共変量の有意性について、GOF プロット、Bootstrap 解析、pcVPC により検証した。解析には拡張最小二乗法プログラム（NONMEM version 7.3.0）を用い、推定アルゴリズムとして

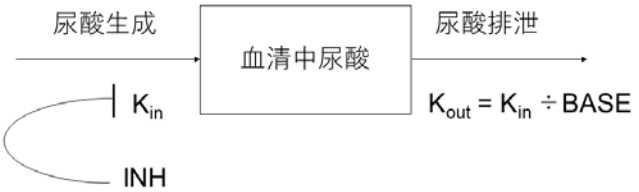

図 1 XOD 阻害薬製剤による尿酸の合成阻害作用を表す生理的間接反応モデル. K_{in}: 尿酸生成速度定数, K_{out}: 尿酸排泄速度定数, BASE: 治療開始前の血清尿酸値, INH: XOD 阻害薬製剤による尿酸生成阻害効果.

FOCE-INTER 法を採用した。

アロプリノールの治療効果における予測シミュレーション：アロプリノール服用時のモデルを用いて、各背景因子（薬剤服用前の尿酸値 = 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10, 11, 12 mg/dL）に、1 日あたり 50, 100, 200, 300 mg のいずれかの投与量のアロプリノールを投与する疑似対象群を 1,000 例発生させたシミュレーションを行い、180 日後に血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下に低下する割合を算出した。

アロプリノールからフェブキソスタットへ切替え後の治療効果の予測シミュレーション：アロプリノールからフェブキソスタットへの切替え直前、切替え時、および切替え直後の合計３点の尿酸値を用いて、構築した母集団薬効解析モデルを基にベイズ推定を行った。得られたベイズ推定値およびその推定誤差を用いて、正規分布を仮定したモンテカルロシミュレーションを行い、患者ごとに尿酸値推移を予測した。予測値の 80%区間と実測値の推移を比較し、患者個別の尿酸値推移の予測性を評価した。

統計解析：各製剤間の溶出挙動の比較は一元配置分散分析（ANOVA）にて解析後、Tukey's test にて群間の比較を行い、有意水準は 5%とした。患者背景における各項目については、ANOVA または Fisher's exact test を用いて比較群間の偏りを検討した。有効性および安全性評価の各項目において、群内比較は Paired t-test で行い、群間比較は ANOVA で解析後、Turkey's test にて比較を行った。いずれの統計解析においても、有意水準は 5%とした。また、ロジスティック回帰分析における多変量解析での変数選択の有意水準は 5%とした。母集団薬効解析の共変量解析における Forward addition および Backward elimination の有意水準は、それぞれ 1%および 10%とした。

【結果・考察】

1. アロプリノール後発医薬品の製剤学的および治療学的同等性に関する検討

1-1. アロプリノール後発品の製剤学的同等性に関する検討

先発品ザイロリック錠と２種類の後発品製剤アロシトール錠、後発品アロプリノール錠「杏林」の溶出性はいずれも公的溶出試験における基準に適合していた。また、水、pH1.2、pH4.0、pH6.8 の各溶出試験液における後発品２製剤の溶出挙動も先発品と「類似」であると判定された（図 2, 図 3）。しかしながら、いずれの後発品製剤においても試験開始から 15 分目までの溶出率は先発品と比較して有意な

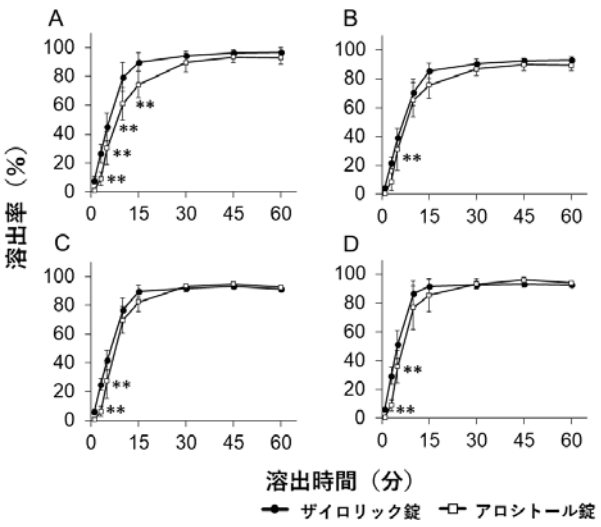

図2 ザイロリック錠と後発品アロシトール錠との溶出挙動の比較.(A)水. (B)pH1.2. (C)pH4.0. (D)pH6.8. 平均値±標準偏差 (n=12). **: $P < 0.01$; ANOVA with Turkey's test.

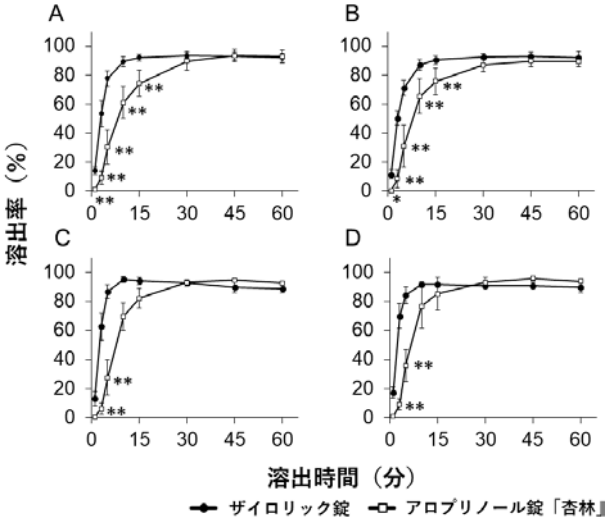

図3 ザイロリック錠と後発品アロプリノール錠「杏林」との溶出挙動の比較.(A)水. (B)pH1.2. (C)pH4.0. (D)pH6.8. 平均値±標準偏差 (n=12). *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$; ANOVA with Turkey's test.

差異が認められた。

1-2. 母集団薬効解析によるアロプリノール製剤先発品と後発品の治療効果の比較

アロプリノール服用時の尿酸値推移を表す構造モデルとして、用量依存的な阻害効果を示す I_{max} モデルを選択した。構築したモデルの各パラメータに対して患者背景および臨床検査値の各因子が影響を与えるか否か検討した結果、服用前の尿酸値に対して血清クレアチニン（SCr）が、ID_{50} に BMI(body mass index)が、I_{max} に性別が影響を及ぼすことが明らかになったが、先発品と後発品の違いによる各パラメータへの影響は認められなかった。また、影響因子を組み込んだモデルのバリデーションを検討した結果、その妥当性が確認された。平均値と分散による尿酸値の比較および多変量ロジスティック解析によっても、先発品と後発品の効果に差異は認められなかったことから、アロプリノール後発品の治療効果（血清尿酸値低下作用）は、先発品と同等であると考えられた。

1-3. アロプリノール治療効果の予測シミュレーション

プログラムを用いて、様々な背景因子を有する疑似対象群を 1,000 例発生させ、構築した最終モデルを用いてアロプリノールの治療効果を予測するシミュレーションを行った。その結果、アロプリノール投与開始から 180 日後に尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成する確率（%）は、治療開始前の尿酸値が高値を示すほど減少し、アロプリノールの投与量が増加するほど上昇することが明らかになった（図 4）。

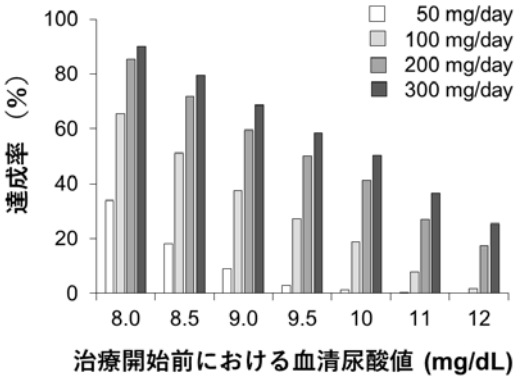

図 4 アロプリノール投与開始から 180 日後に血中尿酸値が 6.0 mg/dL 以下となる達成率.
1,000 例の疑似対象データを基に算出した.

2. フェブキソスタットの血清尿酸値低下作用に影響を及ぼす因子の探索と治療効果の予測

2-1. 母集団薬効解析によるアロプリノール製剤からフェブキソスタットへ切替え後の血清尿酸値に影響を及ぼす因子の検討

アロプリノールからフェブキソスタットへ切替えた際の血清尿酸値推移を表す構造モデルとして、対数モデルを選択した。構築したモデルの各パラメータに対して患者背景および臨床検査値の各因子が影響を与えるか否か検討した結果、アロプリノール服用前の尿酸値に SCr が、フェブキソスタットへ切替え後の阻害効果に係る変数にループ利尿薬の併用の有無が影響することが明らかになった。また、各影響因子を組み込んだモデルのバリデーションについて検討した結果、その妥当性が確認された。これらの要因は、過去に報告された血清尿酸値に影響する因子と一致しており、今回の解析対象患者においてもループ利尿薬の併用がフェブキソスタットの尿酸値低下作用を減弱させることが確認された。

2-2. ベイズ推定によるフェブキソスタットへ切替え後の血清尿酸値推移の予測

母集団薬効解析で構築したモデルとアロプリノールからフェブキソスタットへ切替え前後の血清尿酸値を用いてベイズ推定を行い、個々の患者におけるフェブキソスタットへ切替え後の血清尿酸値推移を予測できることが明らかになった（図 5）。ループ利尿薬を併用していない患者においては、フェブキソスタット切替え後の血清尿酸値の低下が確認されたが、ループ利尿薬併用症例では顕著な尿酸値の低下は認められなかった。ループ利尿薬は近位尿細管の刷子縁側に発現する尿酸排泄トランスポーター（NPT4）の機能を阻害するため、本利尿薬を併用している患者においてはフェブキソスタットへ切替え後も血清尿酸値の低下が観察されにくいと考えられた。

【結　論】

本研究の結果から、アロプリノール先発品と対象にした後発品２剤の血清尿酸値低下作用には有意な差異はなく、いずれの製剤の治療効果に対しても同様の因子が影響を及ぼすことが明らかになった。また、アロプリノールからフェブキソスタットへの切替え時においてループ利尿薬が併用された場合、フェブキソスタットによる尿酸値低下作用が減弱することが認められた。本研究で対象としたアロプリノールやフェブキソスタットのように TDM の対象外薬物では、血中薬物濃度を用いない母集団薬効解析が有効な影響因子抽出の手法になる。本研究で得られた成果や方法論が、後発医薬品の薬効評価における客観的なデータの蓄積を促進し、その普及と薬物療法の最適化の推進の一助となることを期待したい。

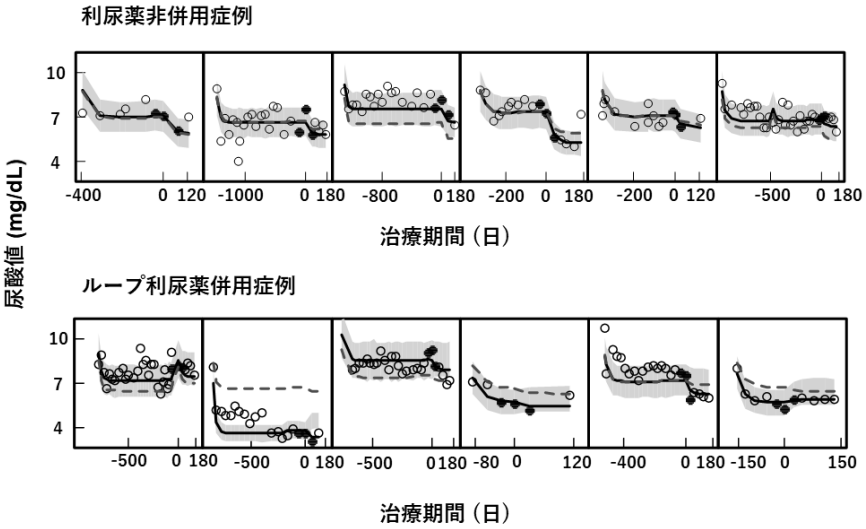

図 5 ベイズ推定によるフェブキソスタットへ切替え後の血清尿酸値推移の予測シミュレーション. NONMEM プログラムを用いて算出した母集団パラメータとフェブキソスタットへ切替え日とその前後における尿酸値（３点）を用いてベイズ推定を行い, フェブキソスタットへ切替え後の血清尿酸値の経日的推移を予測した. ○: 尿酸値の実測値. ●: ベイズ推定に用いた尿酸値. 実線および破線はそれぞれ, ベイズ推定によって得られた尿酸値および母集団平均から推定された尿酸値の経日変化を示す. 灰色で示された範囲はシミュレーションに基づいた 80%予測区間（10-90%）を示す.

【発表論文】

緒方貴洸, 兼重　晋, 松尾宏一, 松永直哉, 小柳　悟, 大戸茂弘, 神村英利, 電子カルテ記録に基づいたアロプリノール製剤の母集団薬効動態解析, ***医療薬学,*** 43, 630-639, 2017.