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）

（様式９－３）

氏名	緒方　貴洸
論文名	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
論文調査委員	主　査　九州大学　教授　大戸　茂弘 副　査　九州大学　教授　小柳　悟 副　査　九州大学　教授　家入　一郎 副　査　九州大学　准教授　松永　直哉

論文審査の結果の要旨

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ことから、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の比較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した。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を母集団薬効解析により同定した。

まずアロプリノールの先発品と後発品の製剤学的同等性を評価することを目的として、アロプリノール錠の先発品と２種類の後発品の溶出挙動試験により製剤学的同等性を検討した。いずれの後発品も生物学的同等性試験ガイドラインによると先発品と製剤学的に類似と判定されたものの、溶出初期における溶出率に有意な差異が認められた。また、両製剤の治療学的同等性を評価するため、電子カルテに記載された患者情報をもとに先発品と後発品の有効性と安全性をレトロスペクティブに解析した。治療学的同等性の比較には、分散分析、ロジスティック回帰分析法および非線形拡張最小二乗法プログラム（NONMEM）を用いた母集団薬効解析を用い、両製剤の有効性と安全性に影響を及ぼす因子を探索した。治療学的同等性については、先発品と後発品での差異は確認されなか

った。一方、治療開始前の尿酸値に対する影響因子として血清クレアチニン（SCr）、治療効果に対する影響因子として BMI および性別が抽出された。また、モンテカルロシミュレーションによる検討の結果、NONMEM により構築したモデルを用いて薬剤の服用開始前後の尿酸値から、治療期間中の尿酸値推移を患者個別に予測可能であること、および服用開始 180 日後の尿酸値 6.0mg/dL 以下達成率に薬剤の 1 日服用量と服用開始前の尿酸値が影響を及ぼすことが示唆された。

次にアロプリノール治療中にフェブキソスタット治療へ切替えた患者を対象にレトロスペクティブに調査を行い、ロジスティック回帰モデルおよび母集団薬効モデルを用いて切替え後の有効性に影響を及ぼす因子を同定した。治療開始前の尿酸値に対する影響因子として SCr が、フェブキソスタット服用時の尿酸値低下作用に対する影響因子としてループ利尿薬の併用を抽出した。ループ利尿薬は服用時に血清尿酸値を上昇させることから、フェブキソスタットの薬効にループ利尿薬の併用が影響したと考えられた。また、モンテカルロシミュレーションによる検討の結果、NONMEM により構築したモデルを用いて薬剤の切替え時点とその前後の合計 3 点の尿酸値から、尿酸値推移を患者個別に予測可能であることが示唆された。

本研究によりアロプリノール製剤の後発品の有効性および安全性が先発品と同等であること、アロプリノールからフェブキソスタットへの切替え治療において切替え後の血清尿酸値の低下が期待できることが示唆された。さらに、切替え治療において、ループ利尿薬の併用がフェブキソスタットの薬効を減弱することが示唆されたことから、高血圧併発の患者では血圧低下目的で使用される利尿薬の選択が高尿酸血症の治療において重要であると考えられた。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、治療薬物モニタリングの対象外である薬剤の場合、母集団薬効解析は、薬の効果が患者の背景や併用薬の有無により、どの程度に変動するのかを定量的に把握する上で実用的な手法である。母集団薬効解析は近年普及しつつあるファーマコメトリクスと言われる方法論の 1 種であり、医薬品開発全般にわたるモデリングアプローチを行っていく上で今後も重要な役割を担うと考えられる。本研究で得られた知見は、薬学分野に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士（創薬科学）の学位に値すると認める。