

全身性エリテマトーデス患者におけるベリムマブの適正使用に向けた臨床薬学的検討

Clinical Pharmaceutical Research for the Appropriate Use of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

令和2年度入学 吉島 千智 (Yoshijima, Chisato)

全身性エリテマトーデス(SLE)は自己抗体を産生し、全身性の炎症性臓器障害を起こす自己免疫疾患である。ベリムマブは、SLE治療における初の抗体医薬品で、グルココルチコイドや免疫抑制薬などによる標準治療で効果不十分なSLEに適応がある。ベリムマブの開発時における臨床試験では、標準治療に加えてベリムマブまたはプラセボを投与して、有用性や薬物動態が検討された。有効性は、3つの効果指標から構成された複合指標により、ベリムマブの有効性が認められた。一方で、治療反応が得られない患者が、全体の約半数を占めるという課題が明らかになり、効果的なベリムマブの使用方法に関する研究と、その結果に基づく適正使用による治療効果の向上が求められる。

複合指標は、限られたサンプルサイズで群間の差を検出できる一方で、その評価は非常に複雑であり、評価に時間を要する。そのため、個々の患者におけるベリムマブの適正使用を推進するためには、日常的に用いられる臨床的な単一指標で、ベリムマブの有効性を評価することが可能であるかを明らかにする必要がある。

効果的に適正使用を行う方法の1つとして、治療薬物モニタリング(TDM)があるが、近年、抗体医薬品では、その薬物動態における個体内・個体間変動が確認され、TDMの有効性が示唆されている。ベリムマブ

においても、TDM の導入により、更に効果的な薬物治療を実現できる可能性がある。しかし、開発時に実施されたベリムマブの母集団薬物動態解析で、個々の患者における血中ベリムマブ濃度と有効性の関連は明らかではなく、実臨床における血中ベリムマブ濃度の定量法と臨床応用に関する報告は限られている。

本研究では、ベリムマブの TDM の有用性を評価することを目的とし、ベリムマブの TDM の実施における課題の解決を試みた。第 1 章では日常診療で用いられている単一指標のメタ解析により、ベリムマブの有効性を評価した。さらに、第 2 章では超高速液体クロマトグラフータンデム型質量分析計 (UHPLC-MS/MS) を用いたヒト血漿中ベリムマブの定量法を確立した。さらに、確立した定量法を用いて、SLE 患者における血漿中ベリムマブ濃度の測定を行い、実臨床の SLE 患者における血漿中ベリムマブ濃度と患者間の相違を評価した。これらの臨床薬学的視点からの検討により、実臨床におけるベリムマブの適正使用への貢献を目指した。

第 1 章 成人 SLE 患者におけるベリムマブの単一指標による有効性の検討¹⁾

臨床試験で使用された複合指標である SRI (SLE Responder Index) 4 は SLE ガイドラインに記載がなく、実臨床では、SLE ガイドラインに記載がある単一指標や臨床検査値などから総合的に有効性が評価されている。そのため、TDM の有用性を評価する際に、臨床現場で日常的に用いられる指標で臨床効果を評価できることが望ましい。そこで、単一指標におけるベリムマブの有効性をメタ解析の手法で評価した。

成人 SLE 患者へのベリムマブ投与に関する無作為化比較試験を PubMed、医中誌 Web、Cochrane Library (CENTRAL)、Clinical Trials gov. を用いて網羅的に検索した。ループス腎炎の試験と単回投与試験は

除外した。検索期間は 2021 年 12 月 1 日までとし、言語制限は行わなかった。評価項目は、単一指標 (SLE Disease Activity Index (SLEDAI)、British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG)、Physician Global Assessment (PGA) など) の改善した人数とし、データの統合解析は Review Manager 5.4 で行った。

文献検索の結果、399 報が抽出され、11 報が採択基準を満たした。11 報の論文から、8 つの臨床試験のデータが得られた。8 つの臨床試験は全てプラセボ対照試験であり、介入群・対照群ともに標準治療に加えてベリムマブまたはプラセボが投与されていた。3 つの単一指標 (SLEDAI、BILAG、PGA) において、両群間で有意な差が認められた。単一指標の 1 つである、SLEDAI が改善した患者数はベリムマブ群で有意に多く認められた (図 1)。

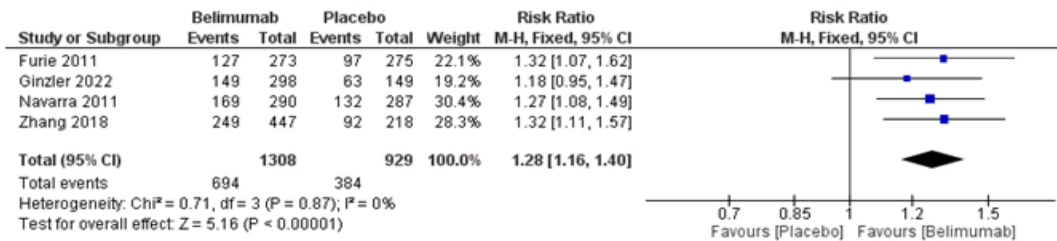


図 1 単一指標 SLEDAI における有効性の評価

以上の結果から、ベリムマブを投与することにより、単一指標における基準を達成できる患者が有意に増加することが明らかになった。複合指標だけでなく、単一指標でも有効性が認められたという今回の結果は、臨床現場で血中ベリムマブ濃度と臨床効果の関連性を評価する際に、患者や臨床現場への負担軽減に繋がり得るという点で意義が大きい。

第 2 章 SLE 患者における血漿中ベリムマブ濃度の測定及び評価

SLE 患者個々の血中ベリムマブ濃度と有効性 (寛解、疾患活動性の低下、臨床検査値や併用薬の減量など) の関連についてのエビデンスは限られており、ベリムマブにおける TDM の有用性は明らかではない。

開発時におけるベリムマブの母集団薬物動態解析の結果では、全身クリアランス、分布容積の個体間変動は緩やかであることが報告された。²⁾ 実臨床では、様々な併存疾患、併用薬、疾患活動性を有する患者に投与を行うため、血中ベリムマブ濃度の変動が臨床試験の結果とは異なる可能性があり、ベリムマブを投与する患者個人における特性を考える必要がある。

また、開発時の臨床試験での血中ベリムマブ濃度は、免疫学的測定法で測定されたが、抗薬物抗体による影響やアッセイの不均一性という課題がある。近年、特異性が高い液体クロマトグラフー質量分析計 (LC-MS/MS) を使用した血中薬物濃度の定量法が多数報告されているが、LC-MS/MS 法による血中ベリムマブ濃度の定量法の報告と、市販後の血中ベリムマブ濃度に関する報告は限られている。そこで、UHPLC-MS/MS を用いたヒト血漿中ベリムマブ濃度の定量法を確立し、実臨床において SLE 患者の血漿中ベリムマブ濃度を評価した。

1. UHPLC-MS/MS を用いたヒト血漿中ベリムマブ濃度の定量法の確立³⁾

ベリムマブをトリプシン処理した際に得られるフラグメントペプチドのライブラリーを構築した。フラグメントペプチドの中から、ヒト由来の内因性ペプチドと構造が一致しないユニークペプチドを探索し、*in silico* 解析により測定対象のペプチドを決定した。血漿サンプルはトリプシン処理後に固相抽出を行い、UHPLC-MS/MS 法で測定した。固相抽出法を用いることにより、前処理時間の短縮化を目指した。本定量法は、生体試料中薬物濃度分析に関する FDA ガイダンスに準じて、フルバリデーションを行った。

9 つのユニークペプチドが *in silico* 解析の結果により、サロゲートペプチドの候補となった。そのうち、UHPLC-MS/MS でベリムマブのトリプシン消化物を測定した際に、ピーク強度と形状が良好なペプチド (DLLLFPHHALSPWGR) をサロゲートペプチドとした。内部標準物質 (IS)

は、サロゲートペプチドの安定同位体標識ペプチドを使用した。ベリムマブの定量下限は $2 \mu\text{g/mL}$ であり、検量線は $2\text{-}750 \mu\text{g/mL}$ の範囲で良好な線形性・精度・再現性が認められた。フルバリデーションの結果は、FDA ガイダンスが推奨する基準の範囲内であった。健常成人 6 名のブランク血漿サンプルを測定したところ、サロゲートペプチドのピークは検出されず、高い特異性が確認された。IS で補正した固相抽出段階の回収率とマトリックス効果はそれぞれ、 $92.0\%\text{-}114.3\%$ 、 $97.1\%\text{-}108.4\%$ であった。血漿中ベリムマブの長期安定性試験では、全ての温度条件（室温、 4°C 、 -20°C 、 -80°C ）において、7 日目で 85% を下回った。しかし、血漿にプロテアーゼ（トリプシン、プラスミン、カリクレイン）阻害薬のアプロチニンを添加して再検討した結果、室温と 4°C で 30 日目まで、 -20°C と -80°C で 90 日目まで残存率は 85% 以上であり、アプロチニンにより安定性の改善が認められた。SLE 患者 2 名における血漿中ベリムマブ濃度の測定結果より、本定量法の臨床適応性が確認できた。

以上より、UHPLC-MS/MS を用いた特異性の高い血漿中ベリムマブ濃度の定量法を確立することができた。

2. SLE 患者における血漿中ベリムマブ濃度の評価

大分大学医学部附属病院で、ベリムマブの点滴静脈内投与を行った SLE 患者 13 名を対象として、確立した UHPLC-MS/MS 法で測定した血漿中トラフ濃度を評価する単施設前向き研究を行った。

対象患者の平均年齢は 42.4 歳、平均体重は 56.7 kg であった。ベリムマブの平均投与量は 9.9 mg/kg （範囲： $9.75\text{-}10.64 \text{ mg/kg}$ ）であった。定期来院時に、患者 1 人あたり平均 9.6 回（範囲：1-13 回）の採血が実施された。患者検体の血漿中ベリムマブ濃度は、全て検量線の範囲内であった。各患者の血漿中ベリムマブ濃度の分布を図 2 に示す。平均血漿中ベリム

マブ濃度は、最も高い患者では 170.0 $\mu\text{g/mL}$ 、最も低い患者では 44.6 $\mu\text{g/mL}$ であり、約 4 倍の差が認められた。一方、患者内の変動係数 (CV%) は 9.7%-35.7% であり、大きな変動は認められなかった。また、血漿中ベリムマブ濃度と

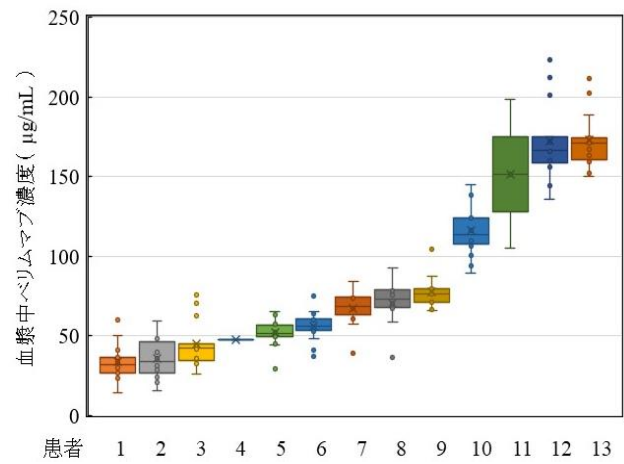


図 2 患者ごとの血漿中ベリムマブ濃度

ベリムマブ投与量 (mg/kg) の間に関連性は認められなかった。

以上より、血漿中ベリムマブ濃度において、実臨床では大きな個体間変動が存在することが明らかになった。このことから、患者個々における血中ベリムマブ濃度の変動と効果の関連を検討する必要性が強く示唆された。

総括

本研究では、メタ解析により、SLE 患者にベリムマブを投与した際の単一指標における有効性が明らかになった。さらに、UHPLC-MS/MS 法による血漿中ベリムマブ濃度の定量法を確立し、SLE 患者における血漿中ベリムマブ濃度を評価することにより、実臨床では血漿中ベリムマブ濃度に大きな個体間変動が存在することを明らかにした。今後、実臨床の SLE 患者における有効性や患者背景と血漿中ベリムマブ濃度の関連を評価することにより、ベリムマブの TDM の有用性を明らかにすることで、ベリムマブの適正使用の推進に大きく貢献することが可能となる。

《参考文献》

- 1) Yoshijima C., Suzuki Y., Oda A., Tanaka R., Ono H., Itoh H., Ohno K., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, in press.
- 2) Struemper H., Chen C., Cai W., *J. Clin. Pharmacol.*, 53, 711-720 (2013).
- 3) Yoshijima C., Suzuki Y., Tanaka R., Ono H., Oda A., Ozaki T., Shibata H., Itoh H., Ohno K., *Clin. Biochem.*, 124, 110706 (2024).