

## 論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 吉島 千智 (Yoshijima, Chisato)

抗体医薬品は様々な疾患領域において有効かつ安全性の高い治療薬として期待されている。特に関節リウマチの治療薬であるアダリムマブは2022年に世界で最も売り上げの大きかった抗体医薬品である。本研究で検討されたベリムマブは、難治性の疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) の治療において、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場合に利用可能な新規抗体医薬品として承認された。SLE に有効性を示す反面、治療が反応しない母集団も存在し、治療の個別化が求められている。

個別化の方法の一つに、患者の血中薬物濃度を推定あるいは測定して治療効果と関係づける治療薬物モニタリング (TDM) が用いられている。今まで高分子医薬品において TDM の有用性を示した報告はほとんどなかったが、インフリキシマブにおいて TDM を行うことで治療効果の向上が示され、他の抗体医薬品においても TDM の検討が期待されている。

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。まずは、治療効果の指標の検討である。開発段階の効果の指標には、3 つの指標から構成された複合指標である SRI (SLE Responder Index) 4 が用いられたが、この評価方法は非常に複雑であり、評価に時間を要するため、日常診療に応用することは難しい。そのため、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メタ解析の手法で評価した。種々のデータベースより網羅的に論文を検索し、条件に合致した 399 報から採択基準を満たした 11 報を検討対象とした。対象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、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る結果を示した。

次に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。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中から、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、さらにこのペプチドの安定同位体標識ペプチドを内部標準物質とした。血漿検体はトリプシン処理後に固相抽出を行う方法を用いた結果、前処理時間を短縮させた。さらに血漿検体にプロテアーゼ阻害薬であるアプロチニンを添加することで保存時の安定性を改善させた。ベリムマブの定量下限は 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、検量線は 2-750  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲で良好な線形性・精度・再現性を認め、さらに SLE 患者において臨床適応性を確認し、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した。

最後に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。定常状態における血漿中ベリムマブの平均トラフ濃度は、最も高い患者では 170.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、最も低い患者では 44.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、約 4 倍の差を認めた。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と考える。そのための貴重な研究の基盤を作った。

以上、申請者の研究は、博士（薬学）の学位に値するものであることを認める。

令和 6 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授  
花 田 和 彦 印  
副査 明治薬科大学 准教授  
野 澤 玲 子 印  
副査 明治薬科大学 講師  
月 村 考 宏 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 6 年 3 月 1 日

主査（自署）：

