

ファーマコメトリクスモデルを用いた新規抗リウマチ薬ペフィシチニブ  
の用法用量最適化

Optimization of Dose Regimen for New Antirheumatic Drug ,  
Peficitinib - Application of Pharmacometric Modeling -

令和3年度 論文博士申請者 豊島純子 (Toyoshima, Junko)

**【緒言】**

ペフィシチニブは、Janus Kinase (JAK) ファミリーの各酵素 (JAK1、JAK2、 JAK3、 tyrosine kinase) を阻害し<sup>1)</sup>、炎症性サイトカインの産生を抑制することで薬効を示す新規抗リウマチ薬であり、2019年に、既存治療で効果不十分な関節リウマチを適応として承認された。

臨床試験における抗リウマチ薬の有効性の主要評価項目は、離散値である American College of Rheumatology (ACR) 20 が推奨されている一方で、用量選択においては、28-joint disease activity score (DAS28) のような連続変数の評価項目を検討することが推奨されている<sup>2)</sup>。

近年、Model Informed Drug Discovery and Development は積極的に推奨されており、ペフィシチニブにおいても、定量的な評価をするためにファーマコメトリクスモデルの活用が期待されていた。

**【目的】**

本研究では、ペフィシチニブの薬物動態及び曝露反応性関係を定量的に評価することで、添付文書に適切な用法用量の情報を記載し、また、臨床現場における適切な使用を可能にする情報を提供することを目的とした。

ペフィシチニブの母集団薬物動態モデルを用いて、用法用量設定に影響

を与える因子及び、腎機能低下患者における注意喚起について検討した。  
また、ACR20 と DAS28 based on C-reactive protein (DAS28-CRP) に対する 2 つの曝露反応性モデルを用いて、患者ごとの反応性に影響を与える因子を検討した。

## 【方法】

解析の流れを図 1 に示した。

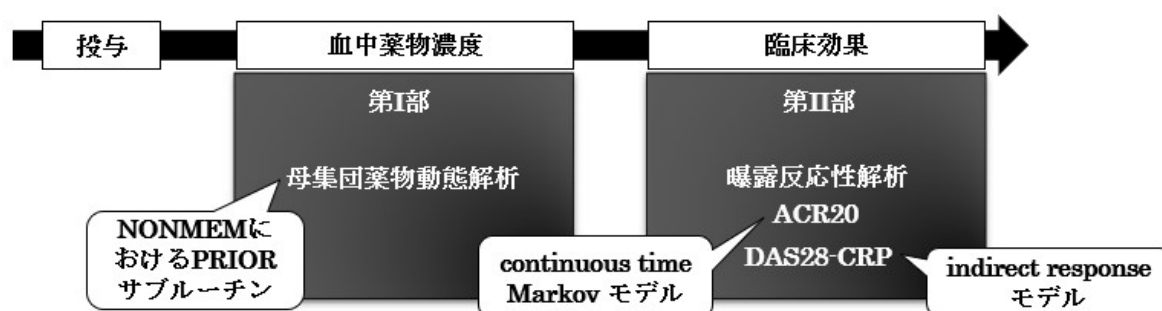


図 1 : 解析の流れ

第 I 部：母集団薬物動態解析<sup>3)</sup>では、5 つの臨床薬理試験及び 3 つの第 II/III 相試験におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度データを用いて母集団薬物動態モデルを作成し、ステップワイズ法で共変量探索を行い、その影響を定量的に検討した。モデル構築時は、パラメータ推定を安定させるため、NONMEM®における PRIOR サブルーチンを適用し、統合データを用いた場合（統合）と比較した。

第 II 部：曝露反応性解析<sup>4)</sup>では、3 つの第 II/III 相試験の主要評価項目である ACR20 及び副次評価項目の一つである DAS28-CRP の反応性データを用いて、母集団薬物動態モデルから算出した曝露量に対する関係性を記述する曝露反応性モデル（ACR20 モデル及び DAS28-CRP モデル）を作成し、ステップワイズ法で共変量探索を行い、その影響を定量的に検討した。ACR20 モデルは新規性の高い continuous time Markov モデル、DAS28-CRP モデルは indirect response モデルを用いた。ステップワイズ

法における第 1 段階で選ばれたすべての共変量を候補共変量として、その影響を ACR20 モデルと DAS28-CRP モデルの両方で検討比較した。

### 【結果・考察】

第 I 部：血漿中ペフィシチニブ濃度は、ラグタイムあり 0 次 1 次吸収過程、2 コンパートメントモデルで記述し、個体間変動は見かけの経口クリアランス (CL) 及び、中心コンパートメントの分布容積 ( $V_c$ ) に設定した (図 2)。

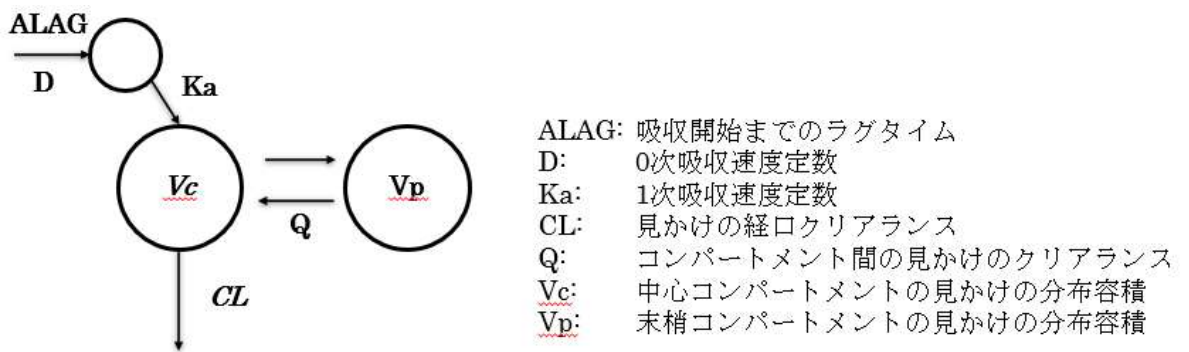


図 2：母集団薬物動態モデルの構造

PRIOR サブルーチンを適用したことで、解析時間が短く、吸収パラメータの推定精度のより良いモデルを作成できた。共変量探索の結果、estimated glomerular filtration rate (eGFR) 及びリンパ球数が CL に対する有意な共変量として選ばれた。推定パラメータを表 1 にまとめた。

表 1 : 関節リウマチ患者の推定パラメータ

		PRIORサブルーチン	統合
オブザベーション数		4919	7383
PKパラメータ (RSE%)	CL (L/h)	91.7 (2.3%)	88.8 (2.6%)
	Vc (L)	280 (2.3%)	305 (4.5%)
	Vp (L)	122 (8.5%)	143 (8.7%)
	Q (L/h)	10.2 (4.9%)	6.02 (5.6%)
	Ka (L/h)	5.83 (7.6%)	1.62 (16.0%)
	ALAG (h)	0.132 (2.0%)	0.00807 (254.0%)
	D (h)	1.37 (4.3%)	0.745 (17.3%)
共変量 (RSE%)	eGFR on CL	0.213 (19.4%)	0.209 (19.5)
	リンパ球数 on CL	-0.104 (26.9%)	-0.103 (26.9)
個体間変動	CL	25.7%	25.6%
	Vc	39.2%	36.3%
残差変動		49.6%	49.5%
Objective function value (OFV)		15436	33992
解析時間	Estimation time	66 sec	125 sec
	Covariance time	158 sec	182 sec

IIV: inter individual variability, RSE : relative standard error

共変量の影響を検討するため、第 II/III 相試験で得られた eGFR 及びリンパ球数の平均値で計算した CL を、最小値~最大値で計算した CL と比較した結果、それぞれ -17.8 ~ +16.7% 及び +12.3 ~ -10.7% であった。これは、CL の個体間変動 (25.7%) と同程度であり、用法用量に影響を与えるほどの変動ではなかった。また、eGFR を用いて腎機能障害患者における影響をシミュレーションした結果、重度の腎機能低下患者における曝露量は正常腎機能者に比べて 1.35 倍程度の増加であったため、添付文書における腎機能低下患者への注意喚起は不要と判断した。

第 II 部 : ペフィシチニブの曝露量に対する ACR20 及び DAS28-CRP の反応性との関係は、薬剤の影響をシグモイド型 Emax モデルで組み込んだ continuous time Markov モデル及び indirect response モデルにより十分な予測性能をもって記述できた (図 3、図 4)。



図 3 : ACR20 モデル及び DAS28-CRP モデルのモデル構造

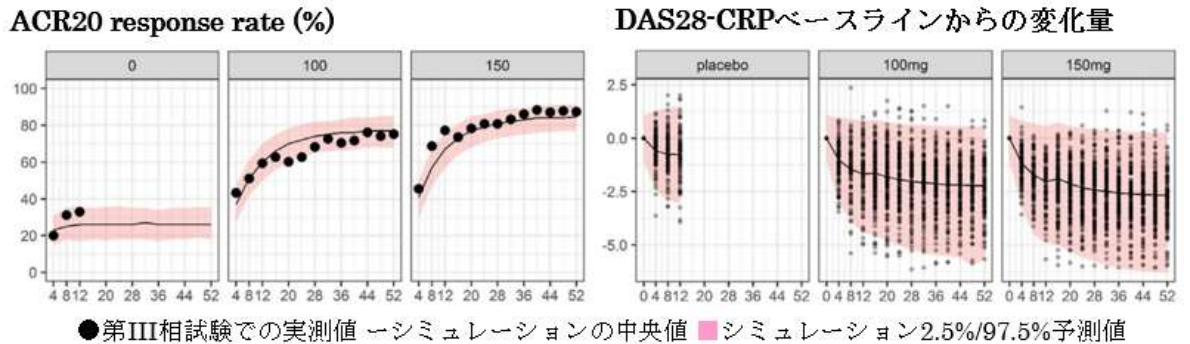


図 4 : ACR20 モデル及び DAS28-CRP モデル のモデル評価

共変量探索の結果、ACR20 モデルではベースラインにおける DAS28-CRP 及び総ビリルビン、DAS28-CRP モデルではベースラインにおける CRP 及びメトトレキサートの併用が選ばれた。各共変量の影響を検討するため、ペフィシチニブ 150mg/日を 12 週間投与後時の ACR20 及び DAS28-CRP を各共変量の平均値及び平均値 + 1 SD 値において予測した結果、ベースラインの疾患活動性 (DAS28-CRP、CRP) が高く、総ビリルビン値が高く、メトトレキサートを併用するほど、高い有効性が得られる傾向が示されたが、その影響は大きくないと考えられた (表 2)。

表 2 : モデルから予測された ACR20 及び DAS28-CRP

ACR20 response rate (%)	+ 1 SD : DAS28-CRP (6.29)	平均 5.30 10.0µmol/L	+ 1 SD : 総ビリルビン (13.8µmol/L)
	68.4%	65.6%	67.4%
DAS28-CRP ベースラインからの変化量	+ 1 SD : CRP (47.7mg/L)	平均 25.0mg/L MTX併用無	MTX併用有
	-1.9	-1.8	-2.2

それぞれのモデルにおける候補共変量の影響は相関を示し (r=0.68)、

曝露反応性関係に影響を与える因子を、同様に評価できることが示された。いずれの曝露反応性モデルにおいても、影響を与える因子を同様に評価できることは、今後の抗リウマチ薬の医薬品開発時に参考にできると考えられた。

## 【結論】

関節リウマチ患者におけるペフィシチニブの薬物動態及び曝露反応性関係を、ファーマコメトリクスモデルを用いて、定量的に評価することができた。母集団薬物動態モデルにおいて選ばれた共変量の影響を検討することで、用法用量を最適化し添付文書に反映することができた。また、曝露反応性モデルにおいて選ばれた共変量の影響を検討することで、臨床現場における適切な使用を可能にする情報を提供できた。PRIOR サブルーチン及び continuous time Markov モデルは有用な解析手法であり、関節リウマチ領域以外にも適応可能であり、今後のファーマコメトリクスを用いた医薬品開発をさらに推進する可能性を示唆できた。

## 《参考文献》

- 1) Ito M., Yamazaki S., Yamagami K., Kuno M., Morita Y., Okuma K., Nakamura K., Chida N., Inami M., Inoue T., Shirakami S., Higashi Y., *J Pharmacol Sci.*, **133**, 25-33 (2017).
- 2) Guidance for Industry, Rheumatoid Arthritis: Developing Drug Products for Treatment (2013).
- 3) Toyoshima J., Shibata M., Kaibara A., Kaneko Y., Izutsu H., Nishimura T., *Br J Clin Pharmacol.*, **87**, 2014-2022 (2021).
- 4) Toyoshima J., Shibata M., Kaibara A., Kaneko Y., Izutsu H., Nishimura T., *Pharmacol Res Perspect.*, **9**, e00744 (2021).