

論文審査の結果の要旨

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 -

論文提出者 豊島純子 (Toyoshima, Junko)

ペフィシチニブは、Janus Kinase ファミリーの各酵素を阻害し、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る。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。そのため、用法用量設定においては、いずれの評価項目も検討する必要がある。そこで申請者は、ペフィシチニブの薬物動態及び曝露応答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、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解析を実施した。また、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。さらに、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、患者ごとの応答性に影響を与える因子を検討した。

母集団薬物動態解析では、臨床薬理試験等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、共変量の影響を定量的に検討した。モデル構築には NONMEM®における PRIOR サブルーチンを適用した。その結果、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できた。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 (Vc) に設定した。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、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。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。

曝露反応性解析では、ACR20 及び 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、共変量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。その結果、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。共変量探索の結果、ACR20 モデルではベースラインに

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 12 週間投与後時の反応性を予測した結果、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。それぞれのモデルにおける候補共変量の影響の程度は相関が高く、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おいて参考にできると考えられた。

以上、本研究では、母集団薬物動態モデル及び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することができた。審査会における発表と質疑応答、その後の最終論文作成を通じて、本論文が博士の学位に相当するものであると認められた。

令和 4 年 3 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授

植 沢 芳 広 印

副査 明治薬科大学 教授

小 林 カ オ ル 印

副査 明治薬科大学 准教授

酒 井 良 子 印

