

論文審査の結果の要旨

計量薬理学的手法を活用した新規血友病 A 治療薬エミシズマブの臨床開発の
効率化

Streamlining of the Clinical Development of Emicizumab, a Novel Treatment
for Hemophilia A, by Leveraging Pharmacometric Approaches

論文提出者 米山洗一郎 (Yoneyama, Koichiro)

活性型血液凝固第 IX 因子と血液凝固第 X 因子を架橋する二重特異性抗体であるエミシズマブは、活性型 FVIII の補因子機能を代替し、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の先天的欠乏に起因する血友病 A における出血傾向を抑制する。エミシズマブの臨床開発において、健康成人及び血友病 A 成人/青年患者を対象に第 I 相・第 I/II 相臨床試験が実施され、出血抑制効果の指標である年間出血率の低下が確認された。しかし、異なる用量群間での投与開始前値の偏りにより、用量-反応関係の評価は困難であった。標準的には、用量探索試験を実施したのちに第 III 相臨床試験で評価する用法用量を設定するが、血友病 A は希少疾患であるため、適切な規模とデザインで用量探索試験を実施することは困難である。申請者は、エミシズマブの用量-曝露量関係を定量的に評価するために、第 I 相・第 I/II 相臨床試験で得られた健康成人及び血友病 A 成人/青年患者の血漿中エミシズマブ濃度データを用いて、母集団薬物動態 (PopPK) 解析を実施した。また、同患者での出血発現時期を血漿中エミシズマブ濃度推移と関連付けるために、先進的な解析手法である **repeated**

time-to-event (RTTE) モデル解析を実施し、有効性に関する曝露量-反応関係を定量的に評価した。これらの解析により構築した PopPK 及び RTTE モデルを用いてシミュレーションを行い、用量探索試験を実施することなく第 III 相臨床試験における用法用量設定時の目標有効濃度とそれを達成可能な 3 種の用法・用量を見出すことに成功した。

血友病 A は、先天性疾患であることから小児への適応も必要である。しかし、希少疾患であることに加え、抗体薬物の小児薬物動態予測には標準化された手法が存在しない。そこで、申請者はエミシズマブに関する薬物動態の年齢に依存する変動要因として、体重に加えクリアランスの成熟を考慮した小児用 PopPK モデルを構築し、シミュレーションを行った。その結果、成人と同じ 3 種の用法・用量が第 III 相臨床試験の用法・用量として設定し得ることを見出した。

用量探索試験を実施することなく、計量薬理学的手法を活用して設定した用法用量に従って実施された第 III 相臨床試験の結果、成人/青年患者および小児患者におけるエミシズマブのトラフ値は事前予測と一致することが明らかとなった。低分子薬物とは異なり、抗体薬物の薬物動態における成熟の重要性は十分に解明されていないが、年齢依存的なクリアランスの成熟をモデルに組み込むことの有用性が示された。さらに、成人/青年及び小児患者ともに、いずれの用法・用量においても年間出血率は統計学的又は臨床的に意味のある水準で一貫して低いことも明らかとなった。本研究では、エミシズマブを 1.5 mg/kg 1 週間隔で皮下投与するレジメンに加え、3 mg/kg 2 週間隔投与および 6 mg/kg 4 週間隔投与を維持用量とする 3 種のレジメンが同等の有用性であることを推定し、その結果に基づいて第 III 相臨床試験が実施された。用法用量に複数の選択肢を設けることで投与の利便性と遵守率の向上にも有用であったと考えられる。

本研究では、希少疾患のため標準的な用量探索試験の実施が困難な治療薬の開発にあたり、計量薬理学的手法を活用することで用法用量設定を可能とした。特に、標準化されていない抗体薬物の計量薬理学的手法による用法用量設定は、近年増加傾向にある抗体薬物の臨床開発に大きく貢献するものと期待される。また、用量探索試験を実施することなく第 III 相臨床試験の用法用量設定を可能とする手法は、アンメットニーズの高い治療薬の開発を加速化すると期待される。本研究内容は、学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 5 年 11 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授

小林カオル 印

副査 明治薬科大学 教授

植沢芳広 印

副査 明治薬科大学 教授

山谷明正 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 5 年 11 月 2 日

主査（自署）：