

## 多発性骨髄腫治療薬の医薬品開発におけるファーマ コメトリクス解析の応用に関する研究

井手, 貴文

<https://hdl.handle.net/2324/4475063>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 井手 貴文

論文題名 : 多発性骨髄腫治療薬の医薬品開発におけるファーマコメト릭ス解析の応用に関する研究

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

近年の医薬品開発の生産性の低下が指摘される中、モデルによる医薬品開発 (Model-Informed Drug Discovery and Development; MID3) の重要性は製薬企業及び規制当局において広く認識されている。MID3 は、医薬品開発における Learning & Confirming のプロセスの中で、薬物の挙動についての定量的な理解に基づき開発中及び市販後の意思決定が可能であることから、医薬品開発の効率化の観点から期待が寄せられている。多発性骨髄腫は二番目に多い血液癌であり、血液悪性腫瘍の約 10% を占め、高いアンメット・メディカル・ニーズが存在する。シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリーメンバー7 (SLAMF7) を標的とする IgG1 モノクローナル抗体であるエロツズマブは、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療において、レナリドミド/デキサメタゾンとの併用療法又はポマリドミド/デキサメタゾンとの併用療法として国内外の診療ガイドラインで推奨されている治療法の一つである。このような治療薬の臨床使用の最適化には、PPK 解析及び曝露-反応解析の活用により定量的な評価を行い、その臨床薬理プロファイルを理解する必要がある。本研究では、多発性骨髄腫の治療薬として開発され、標的介在性の薬物動態を示す抗体医薬品エロツズマブの早期～後期開発臨床試験データを統合したファーマコメト릭ス解析を事例として、MID3 のアプローチ及び方法論の応用、並びに将来的な MID3 のベスト・プラクティスの確立に向けた事例の蓄積に寄与するための諸検討を実施した。

第一章では、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、母集団薬物動態 (PPK) 解析によりエロツズマブのポマリドミド/デキサメタゾン併用での薬物動態について記述し、有効性及び安全性に関する曝露-反応関係を評価した。PPK 解析により得たエロツズマブの薬物動態 (PK) パラメータ推定値を用いて、個々の被験者について時間依存型の 1 日あたりの平均濃度 (daily CAVG) を算出し、無増悪生存期間及びグレード 3 以上の有害事象の初回発現までの期間について Cox 比例ハザードモデルを用いた曝露-反応解析により評価した。エロツズマブの PK は、時間依存性の M 蛋白濃度を組み入れた、非特異的 (線形) かつ Michaelis-Menten 型の中央コンパートメントからの消失と、再生不可能な標的介在性の末梢コンパートメントからの消失が並行する 2 コンパートメントモデルにより良好に記述された。臨床的に意義のある内因性・外因性要因は特定されなかった。疾患進行又は死亡のリスクは、曝露量の高い被験者で低く、グレード 3 以上の有害事象の発現リスクは曝露量の高い被験者で低かった。エロツズマブの事例でも認められるように、抗体医薬品には標的介在性の消失を示す薬剤も多いことから、本検討で提示した標的介在性消失の時間依存性を考慮した Semi-mechanistic な PPK モデルは有用であり、その他の抗体医薬品の PPK モデル開発にも適用可能であると考えられた。さらに、医薬品のライフサイクルにおいて異なる併用療法や投与レジメンでの臨床薬理プロファイルの評価は重要な要素であり、本検討

で提示した PPK 解析及び曝露量の経時的変動を考慮した曝露-反応解析による一連の検討は有用であると考えられた。

第二章では、第一章で構築した PPK モデルを未治療の日本人多発性骨髄腫患者に適用し、エロツズマブの薬物動態を記述した。本検討では、前治療数（0 又は 1 以上）、民族（日本人又は日本人以外）、点滴注入速度（2 mL/分又は 5 mL/分）及び維持投与レジメン（10 mg/kg 隔週又は 20 mg/kg 4 週に 1 回）がエロツズマブの PK に対する影響を評価した。エロツズマブの PK パラメータは、第一章のモデルと同様、時間依存性の M 蛋白濃度を組み入れた、並行する線形かつ Michaelis-Menten 型の中央コンパートメントからの消失と、標的介在性の末梢コンパートメントからの消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより特徴付けられた。非特異的クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に及ぼすアジア人の影響は 20%未満であり、臨床的に意味のあるものではなかった。サイクル 12 での定常状態のエロツズマブ曝露量予測値（すなわち、平均濃度、トラフ濃度及び最大濃度）は、前治療数が 0 及び 1 以上の患者、又は日本人および日本人以外の患者で同様であった。エロツズマブ 20 mg/kg を 4 週間間隔で投与したときの平均濃度は、エロツズマブ 10 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときと同程度であったが、エロツズマブ 20 mg/kg を 4 週間間隔で投与したときの最高濃度はやや高く、トラフ濃度はやや低かった。2 mL/min と 5 mL/min の注入速度において、エロツズマブ最高濃度予測値は、評価した全サイクルのすべての被験者でほとんど差は認められなかった。本検討で実施した PPK 解析を用いた前治療数、民族、点滴注入速度、及び維持投与レジメンに関する薬物動態の定量的な評価は、本邦での臨床使用を見据えて医薬品使用の最適化に資する情報を構築する上で、有用であったと考える。本検討で提示した検討が、今後 MID3 による医薬品開発を推進し、製薬企業のみならず医療現場の先生方や患者さんのために適切な情報を提供していくための一助となることを期待したい。