

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 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リクス解析の応用に関する研究
論文調査委員	主 査 九州大学大学院 薬学府 准教授 廣田 豪 副 査 九州大学病院 薬剤部 教授 家入 一郎 副 査 九州大学大学院 薬学府 教授 小柳 悟 副 査 九州大学病院 薬剤部 准教授 江頭 伸昭

論文審査の結果の要旨

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。一方で、MID3 のモデルによるアプローチがその目的に応じたもの (fit-for-purpose) であるかについてのベスト・プラクティスを確立することは課題の一つとして認識されている。MID3 のベスト・プラクティスは疾患領域やモダリティ (e.g., 低分子、ペプチド、モノクローナル抗体、細胞療法) によっても異なると考えられ、それぞれの疾患領域やモダリティでさらなる事例の蓄積が必要であると考えられる。

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リク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) 解析によりポマリドミド/デキサメタゾン併用でのエロツズマブ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。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や時間依存型のクリアランス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 モデルはその他の抗体医薬品の PPK モデル開発にも一般化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ると考えられる。モデ

ルによる共変量評価は医薬品開発において広く使用されているが、本検討で提示した PPK 解析でもあらためてその有用性が認められた。曝露-反応解析では、時間依存型の曝露量を使用してその経時的変動を考慮した Cox 比例ハザードモデルによる曝露-反応モデルを提示した。近年、PPK 及び曝露-反応解析の活用による MID3 のアプローチは、医薬品の臨床薬理プロファイルの評価にとどまらず、シミュレーションを活用した予測及び外挿に展開している。本検討で提示した、曝露量の経時的変動を考慮した曝露-反応解析のアプローチは、頑健な予測シミュレーションの一助となることが期待される。

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、前治療数、民族、点滴注入速度及び維持投与レジメンがエロツズマブの薬物動態に与える影響を評価した。第一章の検討と同様に、異なる患者集団（全治療数又は民族）での臨床薬理プロファイルの評価をモデルに基づき議論したこと、さらには、点滴注入速度及び維持投与レジメンの変更などの患者の利便性を向上するための市販後の変更について、薬物動態学的観点から評価した点について、臨床的意義を認めた。本検討での一連の評価は、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。

本研究では、多発性骨髄腫治療薬を事例として、医薬品開発上の論点や目的に応じたファーマコメトリクス解析とその方法論の応用について議論を展開した。この方法論の一部は、多発性骨髄腫治療薬のみならず抗体医薬品全般や抗悪性腫瘍領域、さらにはその他の疾患領域にも一般化可能なものも含まれており、医薬品開発において MID3 を適用するにあたり参考になるものと考えられた。MID3 は医薬品開発における一般的方法論として、今後もさらなる科学的発展を遂げていくことが予想される。本研究は、今後の MID3 のベスト・プラクティスの確立に向けた方法論について一定の見解を示したと考えられ、博士（創薬科学）の学位に値すると認める。