

ファーマコメトリクスを用いた医薬品の推奨臨床用量の正当化：非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセレノン及び抗HER2抗体薬物複合体トラスツズマブ デルクステカン

吉原，一孝

<https://hdl.handle.net/2324/7182255>

出版情報：Kyushu University, 2023, 博士（創薬科学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：



氏 名 : 吉原 一孝

論文題名 : ファーマコメトリクスを用いた医薬品の推奨臨床用量の正当化：非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセレノン及び抗 HER2 抗体薬物複合体トラスツズマブ デルクステカン

区 分 : 乙

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品開発を通じて最終的に選択した推奨用法用量は、承認申請において規制当局に対して適切に正当化をする必要があり、その正当化の方法として現在最も有効と考えられている手法がファーマコメトリクスである。本研究では、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬エサキセレノンと抗 HER2 抗体薬物複合体 (ADC) トラスツズマブ デルクステカンの 2 剤について、ファーマコメトリクス解析により推奨臨床用量の正当化を行うとともに、一連の解析を通じて明らかにした各薬剤の重要な特性についてそれぞれ議論を展開した。

第 1 章では、非ステロイド型 MR 拮抗薬エサキセレノンの高血圧症に対する推奨用法用量を母集団薬物動態解析及び有効性と安全性に関する曝露－反応解析に基づき正当化した。MR 拮抗薬は複数の臨床試験によって降圧効果、腎保護効果及び心保護効果が立証されているが、一方で高カリウム血症という固有のリスクが存在し、それが MR 拮抗薬の広範な使用を妨げる重要な臨床的課題となっている。本研究では、まず有効性について、エサキセレノンの推奨臨床用量である 2.5 mg qd 及び 5 mg qd 投与は、対照薬と同様かそれ以上の降圧効果が得られるエサキセレノンの曝露量の範囲に到達する用量としてその妥当性を裏付けた。また、これら 2 用量の曝露量の範囲における直線的な曝露－反応関係に基づき、エサキセレノンの用量を 2.5 mg qd から 5 mg qd に増量することにより更なる有効性が得られることを裏付けた。次に安全性について、固定用量下ではエサキセレノンの曝露量が高いほど血清カリウム値上昇の発現リスクが高いこと、一方、漸増投与下ではエサキセレノンの曝露量と血清カリウム値上昇の発現リスクは逆相関していることを示した。また、固定用量下では、ベースラインの血清カリウム高値及び推定糸球体濾過量 (eGFR) 低値は、血清カリウム値上昇の発現リスクの上昇と関連していることを示した。さらに、モデルに基づくシミュレーションにより、ベースラインの血清カリウム値及び eGFR を様々な組み合わせでもつ患者において漸増投与下での血清カリウム値上昇の発現率は固定用量下よりも少なくなることを示し、高カリウム血症の発現リスクの高い患者は血清カリウムモニタリングに従い低用量を初回量とする漸増投与 (1.25-2.5-5 mg qd) をすることで、安全性面のベネフィットが得られることを裏付けた (Fig. 1)。以上を通じて、高血圧症に対するエサキセレノンの推奨用法用量の妥当性を最終的に裏付けた。

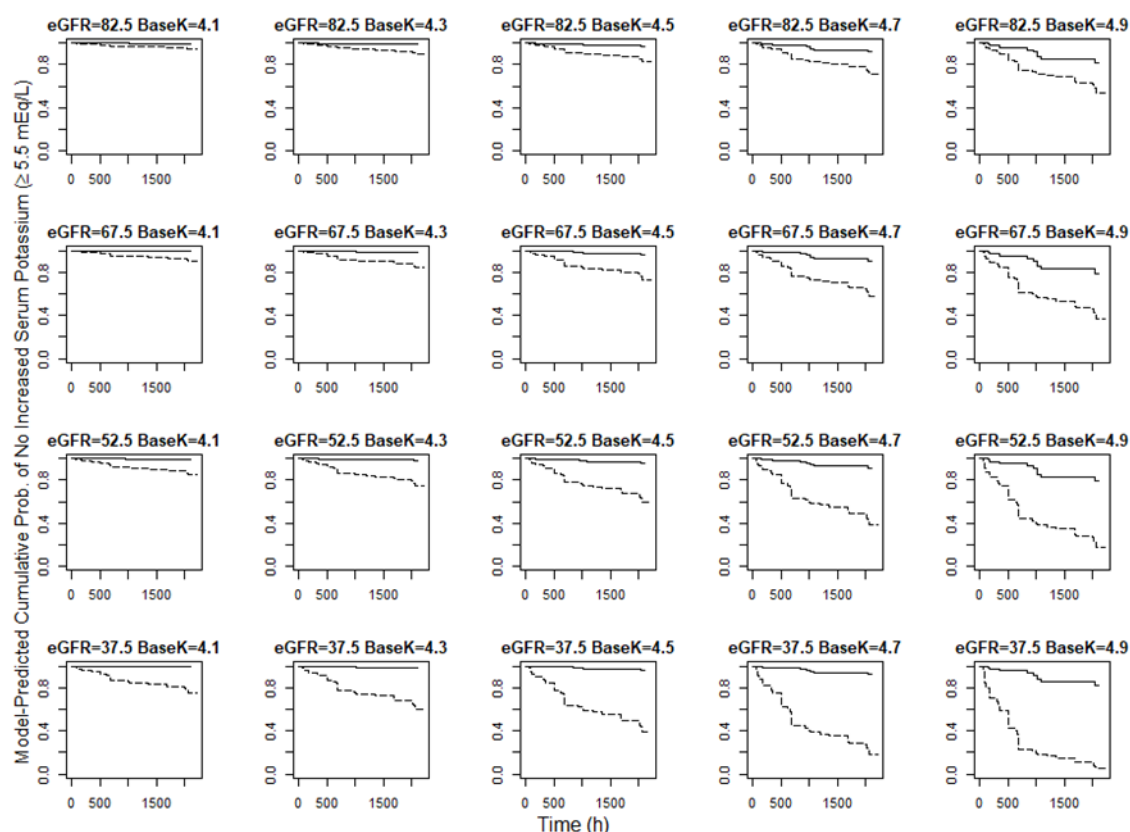


Fig. 1. Model-predicted typical Kaplan-Meier curves of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as ≥ 5.5 mEq/L for varying values of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and baseline serum potassium (K^+) to compare between the fixed dosing regimen (5 mg; dashed lines) versus the up-titration regimen (from 1.25 mg up to 5 mg; solid lines).

第2章では、抗HER2 ADC トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) のHER2 陽性胃癌に対する推奨用法用量にはHER2 陽性乳癌患者の承認用量 (5.4 mg/kg q3w) よりも高い用量 (6.4 mg/kg q3w) が妥当であることを、母集団薬物動態解析及び有効性と安全性に関する曝露-反応解析に基づき正当化した。T-DXd の臨床開発はHER2 陽性乳癌を最初の適応症として進められ、最終的に 5.4 mg/kg q3w 静脈内投与の用法用量で承認された。乳癌と並行してHER2 陽性胃癌の適応症に対しても進められたが、胃癌に対する用量選択には重要な課題が存在した。まず、胃癌患者においてモノクローナル抗体やADCの曝露量が乳癌を含むその他固形癌患者と比べて低くなるというデータが複数報告されていたことである。また、乳癌に対して有効性が示されたHER2を標的とするモノクローナル抗体又はADCは、胃癌の第III相試験においていずれも統計学的に有意な有効性を示せなかったことである。さらに、乳癌の承認用量と同じ用量を用いたトラスツズマブの胃癌/食道胃接合部癌の第III相試験では、主要エンドポイントは達成されたものの、血清中トラスツズマブの曝露量の四分位に基づくサブ集団解析の結果、最も低い曝露量をもつ四分位群ではトラスツズマブのベネフィットが認められず、当該サブ集団の曝露量不足の懸念が米国の規制当局より指摘されていたことである。T-DXdについても、進行性の固形癌患者を対象とした第I相試験において、胃癌患者におけるT-DXd

の曝露量が乳癌患者と比べて低い傾向が認められたことから、その後の HER2 陽性胃癌の臨床試験用量には高用量の 6.4 mg/kg q3w の静脈内投与を選択した。本研究では、まず薬物動態について、癌腫（胃癌、乳癌、その他）は T-DXd 及び遊離薬物（DXd）のクリアランス及び分布容積の有意な共変量であり、HER2 陽性胃癌患者に 6.4 mg/kg q3w を投与したときの T-DXd 及び遊離 DXd の曝露量は、HER2 陽性乳癌患者に 5.4 mg/kg q3w を投与したときの曝露量と同程度になることを示した (Fig. 2)。次に有効性について、HER2 陽性胃癌患者に 6.4 mg/kg q3w を投与したときの確定奏効率及び客観的奏効率は 5.4 mg/kg q3w を投与したときよりも高くなることを示した。また安全性について、種々の安全性エンドポイント（血液学的毒性や間質性肺疾患（ILD）など）に対する曝露－反応関係に特筆すべき癌腫間の違いは無く、T-DXd の重要な特定されたリスクである ILD の累積発現率は HER2 陽性胃癌患者の 6.4 mg/kg q3w と HER2 陽性乳癌患者の 5.4 mg/kg q3w の間で同程度であることを示した。以上を通じて、HER2 陽性胃癌患者における T-DXd の推奨用法用量 6.4 mg/kg q3w の妥当性を最終的に裏付けた。

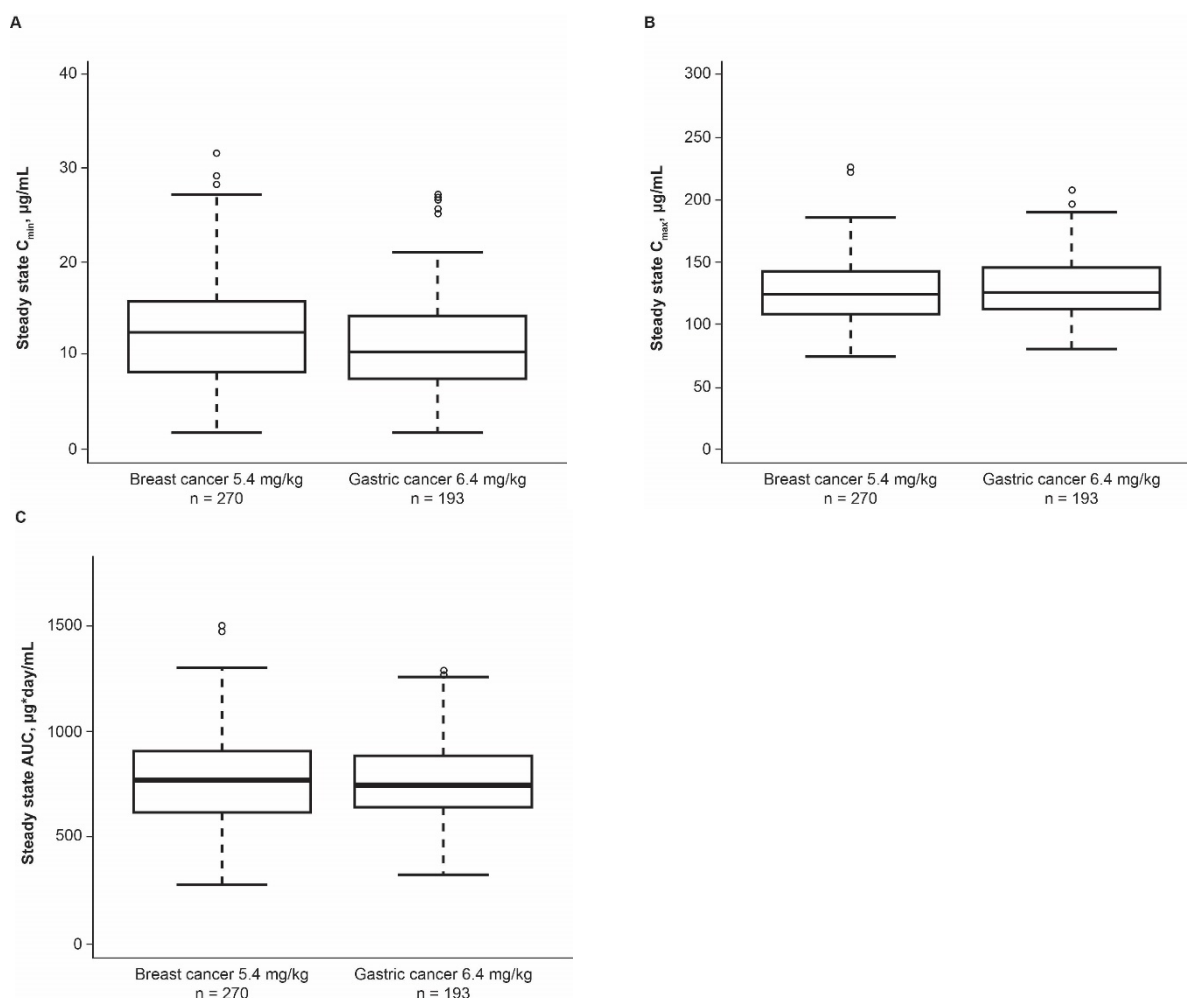


Fig. 2. Post hoc pharmacokinetic exposure of (A) C_{min} , (B) C_{max} , and (C) AUC at steady state of T-DXd in patients with gastric cancer treated with 6.4 mg/kg dosing and patients with breast cancer treated with 5.4 mg/kg dosing.