

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：



(様式 9－3)

氏 名	吉原 一孝			
論 文 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			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	家入 一郎
	副 査	九州大学	教授	小柳 悟
	副 査	九州大学	准教授	廣田 豪
	副 査	九州大学	講師	小林 大介

論 文 審 査 の 結 果 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。個々の患者における用量－曝露関係の定量的な情報（母集団薬物動態解析）と任意の曝露において期待される有効性と安全性の定量的な情報（曝露－反応解析）から、個々の患者における用量－曝露－反応関係の定量的な情報を得ることができ、それに基づいて、任意の用量間の患者集団レベルでのベネフィットリスクバランスの差異や用量調節が必要となる患者サブ集団に対する最適な用量調節の妥当性を、主観ではなく客観的な数値に基づき、またその数値の算出方法や算出の際に置いた仮定を数式表現により透明性をもって説明することが可能になる。本研究では『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』と題し、2つの薬剤について、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、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体（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。まず薬物動態について、エサキセレノンの曝露量に最も影響を及ぼす共変量は強い CYP3A 阻害剤又は強い CYP3A 誘導剤の併用投与であり、これらの併用には注意する必要があること、一方、推定糸球体濾過量（eGFR）を含むその他のベースライン共変量の影響は限定的であることが示された。MR 拮抗薬は糖尿病性腎臓病に対する有望な治療オプションとして期待されており、エサキセレノンが腎機能低下の影響を受けにくい薬物動態特性を有することが明らかになったことは重要である。次に有効性について、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、エプレレノン 50 mg/day 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が裏付けられた。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が裏付けられた。最後に安全性について、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シ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が示された（いわゆる titration paradox）。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 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が示された。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が裏付けられた。以上を通じて、高血圧症に対するエサキシセレノンの推奨用法用量の妥当性が最終的に裏付けられた。

第2章では、抗 HER2 抗体薬物結合体 (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。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、乳癌患者と比べて胃癌患者は T-DXd のクリアランスは約 15%高いことが示された。モデルに基づくシミュレーションの結果、HER2 陽性胃癌患者に 6.4 mg/kg q3w を投与したときの T-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（幾何平均値の差異 0～7%）になることが裏付けられた。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が裏付けられた。最後に安全性について、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が裏付けられた。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 の妥当性が最終的に裏付けられた。

本研究は、ファーマコメトリクスの手法を用いて高血圧症患者におけるエサキシセレノンの用量－曝露－反応関係並びに HER2 陽性胃癌患者における T-DXd の用量－曝露－反応関係を初めて包括的に明らかにし、それらの結果に基づき、各薬剤の推奨用法用量の科学的根拠を創出した価値ある内容である。

以上の結果より、本論文は博士（創薬科学）の学位に値すると判定する。