

氏名（本籍）	宮武 大輔		
学位の種類	博 士（ 生物工学 ）		
学位記番号	博 甲 第 10044 号		
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	ペフィシチニブの薬物動態における肝および腎機能障害の影響と他剤との差異分析		
主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学教授	博士（農学）	臼井 健郎
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	山田 小須弥
副査	筑波大学准教授	博士（農学）	宮前 友策

論 文 の 要 旨

関節リウマチの治療においてメトトレキサート、生物学的製剤またはそれらの併用を中心に行われているが、忍容性、有効性および利便性に関して課題があることから、新しい作用機序を持つ経口投与可能なJanus kinase (JAK) 阻害剤が注目されている。そこで著者は、JAK阻害剤を用いて肝および腎機能障害への影響を検証した。JAK阻害剤ペフィシチニブはJAKのキナーゼ活性を阻害することで、関節リウマチの病因に関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達経路を阻害し炎症細胞の活性化と増殖を抑制する薬剤である。投与された薬物は主に肝代謝と未変化体薬物の腎排泄によって除去されることから、The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH, 医薬品規制調和国際会議) および海外規制当局のガイドライン／ガイダンスにおいて、肝および腎機能障害に対する薬物動態学的検討を行うことの重要性や必要性が述べられている。そこで著者は、ペフィシチニブが一定の肝代謝および腎排泄への寄与が認められたことから、肝および腎機能障害における本剤の影響を評価するため薬物動態試験を実施した。

第1章で著者は、関節リウマチ治療薬における課題を取り上げ、薬剤開発において肝および腎機能障害を調べる必要性について述べ、実際にそれらを調べるために使用したペフィシチニブの詳細について記述している。

第2章で著者は、ペフィシチニブを用いた肝機能障害者試験を実施した結果、軽度障害群では正常群と比較してペフィシチニブの曝露量に顕著な差は認められなかった一方、中等度障害群では正常群と比較して曝露量が約2倍高く、代謝物の代謝クリアランスの低下により曝露量が増加したことを見出した。また、安全性に関しては、正常および肝機能障害群で良好な忍容性を示すことを明らかにした。以上の結果より、添付文書において中等度肝機能障害に対する用量の減量が必要である旨が記載された。

第3章で著者は、ペフィシチニブを用いた腎機能障害者試験を実施した結果、ペフィシチニブの血漿中濃度

は腎機能障害の程度によらず大きな影響は受けないことを見出した。また、安全性に関しては、正常および腎機能障害群で良好な忍容性を示すことを明らかにした。

第4章で著者は、ペフィシチニブと先行他剤であるトファシチニブおよびバリシチニブでの肝および腎機能障害に対する添付文書における用量調節の必要性が3剤間で異なっていたため、公知情報を調査して3剤間での差異分析を行った。その結果、トファシチニブにおいて、肝機能障害者試験では正常群と比較して軽度障害群でトファシチニブの曝露量は変化しない一方で、中等度障害群では正常群と比較して曝露量は増大していること、腎機能障害者試験ではトファシチニブの曝露量は腎機能障害の重症度が上がるにつれて増大し、中等度および重度腎機能障害を有する患者では統計的に有意に大きいことを見出した。バリシチニブにおいて、肝機能障害者試験ではバリシチニブの曝露量に肝機能障害による影響は認められなかったが、腎機能障害者試験では障害の重症度の悪化に伴い曝露量は増加していることを見出した。母集団薬物動態モデルによる推定により、軽度障害を有する関節リウマチ患者では障害を有さない患者と曝露量に顕著な差はないと判断された。そこで著者は、肝および腎機能障害による薬物動態への影響の差異が肝代謝および腎排泄の寄与割合から生じていると仮定し、3剤のヒトマスバランス試験を実施した。その結果、ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブの尿中および糞中代謝物排泄率は、それぞれ約50%、約65%および約10%であり、一方で尿中未変化体排泄率は、それぞれ約15%、約30%および約70%であることを見出した。

審 査 の 要 旨

本論文で著者は、肝および腎機能障害におけるJAK阻害剤ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、中等度肝機能障害では薬物曝露を上昇させること、軽度肝機能障害および程度によらず腎機能障害では薬物曝露を上昇させないことを明らかにした。この結果を基に、添付文書には中等度肝機能障害患者においては用量を減量する旨が記載され、関係者に広く周知することで医薬品の適正使用に貢献しているものと考えられる。また、JAK阻害剤3剤の肝および腎機能障害者試験ならびにヒトマスバランス試験の結果から、3剤間の添付文書における肝および腎機能障害における用量調節の必要性の差異が薬剤の肝代謝および腎排泄の寄与割合の差に起因し、薬物動態学的観点から、3剤において腎機能障害を有する関節リウマチ患者ではペフィシチニブが薬物動態に及ぼす影響が小さいことを見出した。したがって、本研究成果は臨床現場における肝および腎機能障害患者に対する薬剤の影響に関する情報提供に大いに寄与するものと思われる。

令和 3年 1月 22日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。