

氏名	柴田 茉衣		
学位の種類	博 士 (生物工学)		
学位記番号	博 甲 第 10468 号		
学位授与年月日	令和 4 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	関節リウマチ治療薬ペフィシチニブの開発における薬物動態情報の評価に関する研究		
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 (理学)	内海 真生
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

本論文で著者は、医薬品の適正使用を促進する上で薬物動態情報は重要であり適切な開発計画のもと情報を収集する必要があることから、関節リウマチ治療薬ペフィシチニブの開発における薬物動態情報の評価について述べている。

第1章において著者は、医薬品開発と薬物動態ならびに関節リウマチ治療薬ペフィシチニブの開発ならびに薬物動態について述べている。薬物動態とは生体内における薬物の挙動を記述するもので、吸収、分布、代謝および排泄の4つの過程により構成される。薬物動態の評価は医薬品開発を質よく合理的に進めるため、また、適切な薬物治療を提供するために必要なプロセスであり、薬物動態情報をいかにして開発過程で収集するかが重要である。また、年齢や性別、体重、人種や食事、併用薬物といった因子が薬物動態に影響を与えることが知られており、上述の吸収、分布、代謝および排泄プロファイルに加え、これらの因子が薬物動態に与える影響についても適切に評価する必要があると述べている。個々の医薬品の特性を理解し、最適な医薬品開発計画を立案して薬物動態情報を収集することが求められる。一方で、関節リウマチは滑膜炎の炎症を特徴とする自己免疫疾患で、メトトレキサートや生物学的製剤を用いた治療が行われているが、有効性や忍容性、利便性に課題がある。ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤は新規作用機序の治療薬として注目されており、ペフィシチニブはJAK阻害剤の1つで、非臨床試験で有効性が確認されたことから臨床開発が開始された薬剤である。そこで著者は、ペフィシチニブの開発の質を高めるため、また臨床現場における薬物治療の情報を充実させるため、健康成人を対象に複数の臨床薬物動態試験を実施し、ペフィシチニブの薬物動態情報を収集することを目的とした。

第2章において著者は、日本人におけるペフィシチニブの薬物動態を評価した試験を行い、薬物動態評価に加え、STAT5リン酸化阻害度を測定してペフィシチニブの薬力学 (JAK阻害能) 評価を行った。日本人に加えて白人を組み入れることで、人種差がペフィシチニブの薬物動態や薬力学に与える影響についても検討した。その結果、人種を問わず血漿中濃度推移は同等であること、日本人では白人と比較して曝露量 (AUCおよびC_{max}) が1.4~1.6倍高いこと、日本人においてわずかに高いJAK阻害能が確認されたものの、曝露量が同等であれば薬力学反応性に人種差はないことを見出した。したがって著者は、曝露量に約50%の差があったものの、ペフィシチニブの反応性に人種差はなく、人種を問わず最高投与量まで忍容性が確認されたことから、以降の

ペフィシチニブ臨床試験において、人種を問わず同じ用量を用いて問題ないとの判断を下した。

第3章において著者は、ペフィシチニブが薬物トランスポーターOCT1/2およびMATE1/2-Kに与える影響を検討するため、これらトランスポーターの典型基質であるメトホルミンを用いてin vitro試験および臨床試験を実施した。In vitro試験の結果、ペフィシチニブはOCT1に対する阻害作用を有することを示唆した。また臨床試験の結果、メトホルミンのAUCおよびC_{max}は約17%、腎クリアランスは約13%減少することを見出した。OCT1はメトホルミンの肝取り込みに関与するため、阻害作用をもつペフィシチニブとの併用によりメトホルミンの曝露量が増加することが想定されたが、実際にはわずかに減少した。メトホルミンは肝臓で代謝されず、主に腎臓から排泄されるため、OCT1を介した相互作用の影響が小さかったと考察した。したがって著者は、メトホルミンの薬物動態はペフィシチニブ併用による影響をわずかに受けたものの、臨床的インパクトは大きくなく、ペフィシチニブとメトホルミンの併用に制限を求める必要はないとの判断を下した。

第4章において著者は、食事による薬物動態への影響を評価した試験を実施した。その結果、ペフィシチニブの曝露量（AUCおよびC_{max}）は空腹時投与と比較して、高脂肪食の食後投与において36%～56%増加することを見出した。ペフィシチニブは溶解度が低く、食事により小腸の胆汁量が増えてペフィシチニブの溶解度が上がったことで、ペフィシチニブの吸収量が増加したものと考察した。したがって著者は、ペフィシチニブの薬物動態は食事による影響を受けることから、関節リウマチ患者で有効性および安全性を確認した第3相臨床試験と同じ条件でペフィシチニブを使用することが適切と判断し、ペフィシチニブの用法を食後投与と設定した。

審 査 の 要 旨

本論文において著者は、関節リウマチ治療薬ペフィシチニブの開発過程における薬物動態情報の評価により、ペフィシチニブは人種を問わず同じ投与量で有効性ならびに安全性が期待されること、ペフィシチニブはメトホルミンの薬物動態に影響を与えるものの、その程度は小さく併用しても臨床上問題ないと考えられること、ペフィシチニブの薬物動態は食事による影響を受けるため食後投与が適切と考えられることを示した。これらの情報はペフィシチニブの開発を効率的に進めるため、また安全かつ有効な薬物治療を実現する上で有用なものであり、本研究はペフィシチニブの臨床開発において薬物動態情報を適切に評価したことの重要性を示した。したがって、本論文内容は、医薬品の薬物動態評価研究における生命科学分野の発展に大いに寄与するものと思われる。

令和 4年 1月 21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。