

京都大学	博士（薬学）	氏名	増井 翔
論文題目	リアルワールドデータ解析に基づく抗TNF- α 抗体医薬品の適正使用に関する研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>腫瘍壊死因子 (TNF) -αを標的とした抗体医薬品は、様々な慢性炎症性疾患の治療成績を向上させてきた。抗体医薬品は低分子医薬品とは異なる薬物動態的特性を有し、その変動因子として抗薬物抗体などが発見されている。薬物治療の最適化において、治療応答性の減弱や消失（二次不応答）への対応が必要となる。他方、無作為化比較試験は内的妥当性の最も高い研究手法であり、薬効評価に重要な役割を担う。しかし、その厳格な試験デザインから、多様な患者集団から構成され長期間の治療が行われる実臨床への一般化可能性は限定される。リアルワールドデータを活用する観察研究は、無作為化比較試験の結果を補完し、実臨床における医薬品適正使用に貢献し得る。以上の背景のもと、申請者は実臨床での抗TNF-α抗体医薬品の治療応答性や体内動態に影響する因子の解明を目的に、種々のリアルワールドデータに基づく検討を行い、以下の新知見を得た。</p> <p><u>第I章 日本の保険請求データベースを利用したインフリキシマブ治療継続率調査</u></p> <p>抗TNF-α抗体医薬品インフリキシマブ (IFX) を用いた治療において、二次不応答の発生やそれに伴う治療中止が課題となる。長期の寛解維持が求められる慢性炎症性疾患の治療において、治療継続に関連する因子の探索と評価が重要である。本章では、サンプルサイズが大きく希少疾患の治療実態評価に適切な保険請求データベースを活用し、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、関節リウマチ (RA) 患者におけるIFX治療継続率を解析した。IFX治療の5年継続率はそれぞれ62.9、38.9、22.1、28.1%であり、疾患毎にIFX治療の有用性が潜在的に異なる可能性が示唆された。これら治療継続率は、無作為化比較試験で報告された有効性を必ずしも反映しなかった。また、IFX治療継続率に影響する因子を疾患毎に同定した。以上より、実臨床におけるIFX治療の5年継続率には原疾患や患者背景が影響し、無作為化比較試験で示された短期間の有効性とは乖離し得ることが示された。</p> <p><u>第II章 自施設コホート調査に基づく関節リウマチ患者における血中インフリキシマブ濃度測定の有用性評価</u></p> <p>血中IFX濃度が治療応答性と相関する因子であることが報告されてきた。一方、実臨床におけるIFXの治療薬物モニタリングの実装法が課題として残る。本章では、京都大学医学部附属病院のRA患者コホートデータベースと患者血清を利用し、二次不応答管理の観点から血中IFX濃度測定の意義を検証した。受信者動作特性曲線から治療応答性を予測する血中IFX濃度を定め、患者を高濃度群と低濃度群に分類した。両群間の一次応答性に差はなかった一方、IFX濃度測定時点では高濃度群においてより良好な治療効果が観察された。実臨床においてIFX治療への一次不応答は回避できており、治療薬物モニタリングは二次不応答患者の識別に有用と考えられた。加えて、血中濃度測定時点から1年以内の有効性の消失によるIFX治療の中止をアウトカムとし、血中IFX濃度に基づく二次不応答の予測可能性について検討した。血中IFX濃度のみの評価では治療中止を予測できなかった一方、血中IFX濃度が低く血中インターロイキン (IL) -6濃度が高いRA患者群では治療中止率が有意に高かった。以上より、実臨床でのRA患者に対するIFX治療において、血中IFX濃度やIL-6濃度の測定は二次不応答患者の識別や予測に有用であることが示唆された。</p>			

第III章 質量分析系を用いた生体内投与後のエタネルセプト構造変化の解析

生体内において、抗体医薬品のアミノ酸修飾や切断といったバイオトランスフォーメーションが生じることが明らかとなってきた。薬理活性や薬物動態などに影響を与え得るため、バイオトランスフォーメーションプロファイルを解明する必要がある。本章では抗TNF- α 抗体医薬品エタネルセプト（ETN）について、質量分析法に基づく測定系を構築し、バイオトランスフォーメーションを検証した。製剤中ETNのほとんどが全長のN末端配列を有した一方、RA患者やマウスの血中からはN末端2アミノ酸欠損体が最も多く検出された。ヒト組替えジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）は、*in vitro*でETNのN末端2アミノ酸を切断した。DPP-4阻害剤シタグリプチンの共処置は、*in vivo*、*in vitro*でのN末端2アミノ酸切断を抑制した。他方、このN末端2アミノ酸欠損は、ETNの抗原結合能や血中濃度推移に影響しなかった。以上、DPP-4によるETNのN末端2アミノ酸欠損というバイオトランスフォーメーションを新たに発見した。

以上、申請者は保険請求データベースや自施設コホートのリアルワールドデータ解析を行い、実臨床における抗TNF- α 抗体医薬品IFXを用いた薬物治療の最適化に、患者因子や血中薬物濃度の評価が有用であることを明らかにした。また、抗TNF- α 抗体医薬品ETNのバイオトランスフォーメーションを解明し、適切な分析方法の選択と構造理解に基づく抗体医薬品の真の体内動態評価の必要性を示した。本研究成果は、医薬品の適正使用を推進する上でのリアルワールドデータの価値を裏付けるとともに、抗体医薬品の体内動態に対する深い理解に基づく患者個別の最適化医療の実現に繋がる有用な情報であると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

腫瘍壊死因子 (TNF) - α を標的とした抗体医薬品は、様々な慢性炎症性疾患の治療成績を向上させてきた。申請者は実臨床での抗TNF- α 抗体医薬品の治療応答性や体内動態に影響する因子の解明を目的に、種々のリアルワールドデータに基づく検討を行い、以下の新知見を得た。

第I章 日本の保険請求データベースを利用したインフリキシマブ治療継続率調査

抗TNF- α 抗体医薬品インフリキシマブ (IFX) を用いた治療において、二次不応答の発生やそれに伴う治療中止が課題となる。本章では、サンプルサイズが大きく希少疾患の治療実態評価に適切な保険請求データベースを活用し、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、関節リウマチ (RA) 患者におけるIFX治療継続率を解析した。その結果、実臨床におけるIFX治療の5年継続率には原疾患や患者背景が影響し、無作為化比較試験で示された短期間の有効性とは乖離し得ることが示された。

第II章 自施設コホート調査に基づく関節リウマチ患者における血中インフリキシマブ濃度測定の有用性評価

血中IFX濃度が治療応答性と相関する因子であることが報告されてきた。一方、実臨床におけるIFXの治療薬物モニタリングの実装法が課題として残る。本章では、京都大学医学部附属病院のRA患者コホートデータベースと患者血清を利用し、二次不応答管理の観点から血中IFX濃度測定の意義を検証した。その結果、実臨床でのRA患者に対するIFX治療において、血中IFX濃度やIL-6濃度の測定は二次不応答患者の識別や予測に有用であることが示唆された。

第III章 質量分析系を用いた生体内投与後のエタネルセプト構造変化の解析

生体内において、抗体医薬品のアミノ酸修飾や切断といったバイオトランスフォーメーションが生じることが明らかとなってきた。薬理活性や薬物動態などに影響を与え得るため、バイオトランスフォーメーションプロファイルを解明する必要がある。本章では抗TNF- α 抗体医薬品エタネルセプト (ETN) について、質量分析法に基づく測定系を構築し、バイオトランスフォーメーションを検証した。その結果、DPP-4によるETNのN末端2アミノ酸欠損というバイオトランスフォーメーションを新たに発見した。

以上、申請者は保険請求データベースや自施設コホートのリアルワールドデータ解析を行い、実臨床における抗TNF- α 抗体医薬品IFXを用いた薬物治療の最適化に、患者因子や血中薬物濃度の評価が有用であることを明らかにした。また、抗TNF- α 抗体医薬品ETNのバイオトランスフォーメーションを解明し、適切な分析方法の選択と構造理解に基づく抗体医薬品の真の体内動態評価の必要性を示した。本研究成果は、医薬品の適正使用を推進する上でのリアルワールドデータの価値を裏付けるとともに、抗体医薬品の体内動態に対する深い理解に基づく患者個別の最適化医療の実現に繋がる有用な情報であると考えられる。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月15日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降