





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 <b>1571</b> 号	氏 名	宮村 (大澤) 菜由
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学准教授 (副査) 北里大学教授	岡田 信彦 成川 衛 西端 芳彦 鈴木 幸男	   
〔論文題目〕 Model-based assessments of source of variability in drug exposure and exposure response relationship for antiviral drugs of chronic hepatitis C with/without compensate cirrhosis (モデル解析に基づく C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変治療薬の薬物動態に及ぼす変動要因の解析及び曝露反応関係の評価)			
〔論文審査結果の要旨〕 世界中で約8000万から1億8500万人がC 型肝炎ウイルス (HCV) に感染し、日本における HCV 感染患者数は約200万人であると推定されている。近年、インターフェロン (IFN) 製剤を用いない直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) のみによる治療法が開発され、初のDAAのみの治療として、ダクラタスビル (DCV) 及びアスナプレビル (ASV) の併用療法 (DCV/ASV 併用療法) が承認され、IFN 治療で高頻度に認められる副作用の軽減と治療完遂率の向上により、安全性プロファイル及び治療効果を大きく改善した。その後、DCV/ASV 併用療法にベクラブビル (BCV) を加えた固定用量配合剤 (DCV/ASV/BCV 併用療法) が開発され、耐性関連遺伝子変異を持つHCV患者に対しても高い有効性を示した。 DCV、ASV 及び BCV は基質となる代謝酵素又はトランスポーターが複数あり、また、肝代謝を受ける薬剤である。したがって、併用薬の有無、肝機能の状態が薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられる。さらに、患者では背景因子及び疾患状態の多様性により、明らかになっていない要因によっても薬物動態、並びに臨床反応が変動する可能性がある。 本研究では、第III相臨床試験を含むデータに基づき、DCV、ASV 及び BCV の母集団薬物動態モデルの構築及び変動要因 (共変量) の評価、並びに、安全性と薬剤曝露量及び共変量との関連を評価することを目的とした。			

研究1では、非線形混合効果モデルを用い、日本人HCV患者におけるDCV及びASVの母集団薬物動態解析を実施し、DCV及びASVの薬物動態に及ぼす共変量を評価した。その結果、DCVの薬物動態に与える共変量の影響の程度は限定的であり、ASVの薬物動態は、肝硬変の有無及び肝機能検査値により変動することが示された。

研究2では、日本人及び非日本人HCV患者から得られた臨床試験データを用い、DCV/ASV/BCV併用療法時のDCV、ASV及びBCVの薬物動態に及ぼす共変量を評価した。DCV/ASV/BCV併用療法においても、DCVの薬物動態へ与える共変量の影響の程度は限定的であり、肝硬変の有無及び肝機能検査値はASVの薬物動態に影響を与える因子であった。DCVでは民族間での薬物動態の差はわずかであったものの、アジア人（主に日本人）被験者では白人被験者と比べ、ASV及びBCV曝露量は高くなることが示された。

研究3では、研究2で構築したモデルに基づく推定曝露量から、安全性に関する曝露反応解析を実施し、肝機能検査値異常発現と曝露量並びに共変量との関連を定量的に評価した。Grade 3又は4のALT値異常に対して、ASV曝露量、人種、非アジア人における体重、Grade 3又は4の総ビリルビン値異常に対して、ASV曝露量、人種、Fibrotestによる肝線維化のスコアが有意な共変量として特定された。ASV曝露量は有意な共変量として特定されたものの、その影響の程度は、他の因子の影響と比べると低かった。

本研究において、DCV/ASV併用療法及びDCV/ASV/BCV併用療法ともに、肝機能の状態がASVの薬物動態に影響を及ぼすことが示された。その原因として、肝線維化の進展に伴う肝血流量の低下あるいはCYP3Aの機能低下によりASV代謝の抑制される可能性があると考えた。また、DCV/ASV/BCV併用療法において、日本人を含むアジア人被験者ではASV曝露量が増加することを明らかにした。しかし、本研究における安全性の曝露反応解析の結果から、日本人と非日本人でみられるASV曝露量の差だけでは、安全性イベントの発現割合の差は説明できず、ASV曝露量で調整してもなお人種の影響が有意であり、その原因については明確な要因を特定できなかった。本研究により得られた研究成果は、HCV感染症におけるDCV/ASV併用療法及びDCV/ASV/BCV併用療法において、本医薬品の特性を理解する上で、重要な知見を提供するものであり、独創的かつ有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は、原著論文として英文雑誌3報に投稿受理されている。

以上のことから、本研究は博士（臨床統計学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上