

# 学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（臨床統計学）  
宮村（大澤） 茉由

## 【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）

## 【背景・目的】

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（以下、IFN）製剤を用いない直接作用型抗ウイルス薬（以下、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（以下、DCV）及びアスナプレビル（以下、ASV）の併用療法（以下、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（以下、BCV）を加えた固定用量配合剤（以下、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。母集団薬物動態解析及び曝露反応解析は、幅広い背景因子を持つ多数の被験者から採血された血中濃度データ及び臨床評価指標に基づき解析を実施することで、患者の薬物動態プロファイルの評価、民族間比較、及び適切な用法用量の検討を行う上で有用性の高い解析手法となっている。

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。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。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。

### 【研究1：DCV/ASV 併用療法における DCV 及び ASV の薬物動態に及ぼす変動要因の解析】<sup>1</sup>

第Ⅱ相又は第Ⅲ相臨床試験から得られた日本人HCV患者の血漿中濃度データを使用し、非線形混合効果のプログラム NONMEM (First order conditional estimate with interaction 法)により、基本モデルを構築した。臨床的に興味のある共変量を基本モデルに組み込み、変数減少法により、DCV 及び ASV の薬物動態に対する有意な共変量を特定した。治療により、肝機能の状態が変動することが予想されたことから、肝機能検査値については、時間依存性を考慮しモデルを構築した。構築したモデルは、good-ness of fits plots 並びに prediction-corrected visual predictive check によりモデルの適切性を評価した。共変量の影響は、covariates effect plots により定量的に評価した。

DCV 及び ASV は、1次吸収過程を伴う線形1コンパートメントモデルにより適切に記述された。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（ベースライン時及び治療期のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）により変動することが示された。

### 【研究2：DCV/ASV/BCV 併用療法における、DCV、ASV 及び BCV の薬物動態に及ぼす変動要因の解析】<sup>2</sup>

DCV/ASV/BCV 併用療法の第Ⅱ相又は第Ⅲ相臨床試験から得られた日本人並びに非日本人HCV患者の血漿中濃度データを使用し、DCV、ASV 及び BCV の母集団薬物動態モデルを構築し、DCV、ASV 及び BCV に影響を与える共変量を特定した。また、構築したモデルに基づき、各共変量の影響を評価した。モデルの適切性は研究1と同様の手法を用いた。

研究1で構築された母集団薬物動態モデルから得られた結果と同様に、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の曝露量

は高くなることが示された。BCVは、ラグタイムを伴う一次吸収からなる線形1-コンパートメントモデルによって記述され、人種の影響以外は、BCVの薬物動態に対する共変量の影響の程度は限定的であった。

### 【研究3：DCV/ASV/BCV 併用療法における安全性の曝露反応解析】<sup>3</sup>

研究2で構築した母集団薬物動態モデルから推定されたDCV/ASV/BCV 併用療法における曝露量（定常状態時の平均血漿中濃度）及び共変量と肝機能検査値異常発現との関連を、ロジスティック回帰モデルを用いて、曝露反応解析を実施した。肝機能検査値異常の指標として、Grade 3 又は4のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値異常、及びGrade 3 又は4の総ビリルビン（TB）値異常を評価した。モデルの適切性は、visual predictive checkにより評価した。得られたモデルから、肝機能検査値異常発現に影響を与える因子について、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TB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（F4又はF0～F3）が有意な共変量として特定された。得られたモデルは臨床データを反映するものであった。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。

### 【考察】

本研究は、DCV/ASV 併用療法における日本人HCV患者の薬物動態を評価し、DCV/ASV/BCV 併用療法におけるDCV、ASV 及びBCVの薬物動態並びに安全性に関する曝露反応関係を評価した初めての結果となる。DCV/ASV 併用療法及びDCV/ASV/BCV 併用療法ともに、肝硬変の有無、及び肝機能検査値がASVの薬物動態に対して有意な因子であり、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。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が示された。DCV/ASV/BCV 併用療法の国内臨床試験では海外臨床試験に比べ、安全性イベントが高くみられている。しかしながら、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ることが示された。本研究は、DCV、ASV 及びBCVの薬物動態、及びDCV/ASV/BCV 併用療法における安全性イベント発現に影響を及ぼす因子を定量的に解析したものであり、本医薬品の特性を理解する上で、サポートとなる情報であると考える。

以上

【参考文献】

1. Osawa M, Ueno T, Ishikawa H, Imai Y, Garimella T. Population Pharmacokinetic Analysis for Daclatasvir and Asunaprevir in Japanese Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(11): 1468-1478.
2. Osawa M, Ueno T, Shiozaki T, Ishikawa H, Li H, Garimella T. Population Pharmacokinetic Analysis of Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir Combination in HCV-Infected Subjects. *Clinical pharmacology in drug development.* 2019;8(6): 802-817
3. Osawa M, Ueno T, Shiozaki T, Li H, Garimella T. Safety Exposure-Response Analysis for Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir Combinations in HCV-Infected Subjects. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(4): 557-565.