

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

慶應義塾大学薬学部

増井 翔

Sho Masui

この度、光栄なことに日本医療薬学会 2024 年度 Postdoctoral Award 受賞という栄誉に恵まれました。日本医療薬学会の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。受賞対象となった学位研究は、私が京都大学大学院薬学研究科において臨床薬学教育分野准教授・京大病院薬剤部副部長であった米澤淳先生（現慶應義塾大学教授）のご指導のもと行ったものです。米澤先生をはじめ、研究活動を支えてくださった方々に心より感謝いたします。

私は抗体医薬品を対象に、その育薬を目的とした臨床薬理学研究に従事してまいりました。自己免疫疾患などの治療において重要な抗体医薬品は、生体成分の IgG と類似の構造を有しており、薬物動態や薬力学における個体内・個体間差は小さいと考えられていました。しかし、免疫原性に惹起される抗薬物抗体の産生など、化学合成医薬品とは異なる動態変動因子が報告されてきました。また、自己免疫疾患の治療は長期にわたり、その中で治療効果の減弱（二次不応答）を経験する症例が散見されますが、二次不応答を短期間の治療で評価することは困難です。我々は、実臨床から得られる患者検体の分析や臨床情報の解析を通じて、抗体医薬品の治療最適化に寄与するリアルワールドエビデンスの創出に励んでまいりました。

私の研究の第一歩となったのは、学部在学中のとある患者さんとの出会いです。その患者さんは高安動脈炎という難病を患っており、京大病院小

児科に入院されていました。抗体医薬品インフリキシマブの投与がなされるも、十分な炎症抑制効果が見られませんでした。京大病院薬剤部ラボであった米澤研では質量分析による抗体医薬品の測定技術を有しており、小児科より原因精査の相談がありました。我々は血清検体をいただき、インフリキシマブ濃度を測定しました。自身の測定結果がリアルタイムに診療に活かされるというので、夜間や休日でも実験に取り組みました。測定の結果、再燃時には血中インフリキシマブ濃度が低下しており、薬効減弱の原因と考えられました。投与量の増量により炎症抑制が達成され、抗体医薬品の血中濃度に基づく投与設計が病勢の安定に寄与する可能性を示しました。本症例については第 27 回日本医療薬学会年会にて発表し、論文は日本医療薬学会の刊行する JPHCS 誌にご掲載いただきました [Masui S, *J Pharm Health Care Sci*, 2019]。学部在学中には他にも、78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences での発表や、学外の研究機関に赴いての分析技術習得なども経験させていただきました。医療薬学研究にすっかり魅了された私は、臨床での課題や疑問に対して最先端の研究で対峙し、エビデンスを創生し還元したいと思い、学位取得を志しました。

博士課程進学後は、抗体医薬品の血中濃度測定の意義をさらに探究しました。京大病院リウマチセンターとの共同研究のもと、血中インフリキシマ

ブ濃度測定が関節リウマチ患者さんの二次不応答の判断や予測を通じた治療最適化に貢献する可能性を示しました [Nakae K, *PLoS One*, 2021; Masui S, *Biol Pharm Bull*, 2023]. 研究データを医師たちに発表し議論を重ねる機会もあり、研究と臨床の交差点はとても刺激的でした。また、研究応用が加速していた医療ビッグデータの解析にも挑戦しました。レセプトデータを用いたインフリキシマブ治療実態調査から、無作為化比較試験で報告された有効性は必ずしも実臨床での治療継続を反映しないことを示し、リアルワールドデータ研究の価値を裏付けました [Masui S, *Biol Pharm Bull*, 2022]. ビッグデータ解析のノウハウがなかった私は、学会やセミナーに自発的に赴き情報収集に努めました。しかし、解析はうまく進められず、論文文化にも苦勞し、原稿は第 40 版まで推敲が重なりました。苦しい日々ではありましたが、新たな研究領域への挑戦という貴重な経験を得ました。

質量分析による抗体医薬品の分析を進める中で、Fc 融合タンパク質医薬品であるエタネルセプトについて、N 末端ペプチドが患者血中では検出されないという現象を発見しました。その後、生体内ではエタネルセプトの N 末端 2 アミノ酸が切断され、DPP-4 が当該反応に関与すること、またこの構造変化は薬物動態や抗原結合親和性に影響を与えないことを明らかにしました [Masui S, *Pharm Res*, 2022]. こうした現象は「抗体医薬品の代謝」とも言える薬物動態学上の新たな概念であり、biotransformation と呼ばれ近年注目されています。偶然の発見から始まった研究ですが、抗体医薬品の真の体内動態・機能特性評価の重要性を提示できたと考えます。

私は現在、慶應義塾大学薬学部で米澤先生の主宰する統合臨床薬理学講座にて、biotransformation を中心に研究を継続しています。学位研究で培った知識と経験を糧に、臨床疫学・薬物動態学・分析科学を統合的に活用した臨床薬理学研究を展開

し、抗体治療最適化の基盤となるエビデンスの創生に尽力いたします。

今回は私の学位研究について、そのきっかけや裏話を中心に紹介いたしました。学位論文の内容は京都大学学術情報リポジトリ (KURENAI) にて公開されておりますので、研究の詳細にご興味のある方はそちらをご参照ください。本記事が皆様の学術研究活動への興味関心を持つきっかけや、日々の研究への取り組みの励みとなりましたら幸いです。

謝 辞

本研究遂行や論文執筆にあたり終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学薬学部米澤淳教授に衷心より深甚なる謝意を表します。多くの有益な御助言と御指導を賜りました、京都大学医学部附属病院薬剤部 松原和夫名誉教授 (和歌山県立医科大学薬学部 教授)、寺田智祐教授・薬剤部長をはじめとする京大病院薬剤部研究室の先生方、弘前大学医学部附属病院薬剤部 早狩誠元教授、神戸大学医学部附属病院 糸原光太郎助教に心から感謝申し上げます。また、京都大学医学部附属病院リウマチセンター、整形外科、ならびに京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センターの先生方、昭和大学 統括薬剤部／薬学部 病院薬剤学講座 百賢二准教授、株式会社 島津製作所 嶋田崇史博士、国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 石井明子博士をはじめ、本研究の実施にあたり多大なる御協力を賜りました多くの先生方に心からの感謝と御礼を申し上げます。

本研究は藤多仁生奨学金 (京都大学大学院薬学研究科) ならびに JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2110 の支援を受け実施いたしました。故 藤多哲朗名誉教授と御遺族・関係者の皆様、京都大学大学院教育支援機構の皆様に謹んで御礼申し上げます。