

令和元年6月19日現在

機関番号：18001  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2016～2018  
 課題番号：16K08374  
 研究課題名(和文)抗体医薬リツキシマブ投与によるインフュージョンリアクション発症メカニズムの解明  
  
 研究課題名(英文)Study of the infusion reaction by rituximab  
  
 研究代表者  
 中村 克徳(Nakamura, Katsunori)  
  
 琉球大学・医学部附属病院・教授  
  
 研究者番号：20361363  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：インフュージョンリアクションは、抗体医薬投与直後に発現する副作用であり、その予測は非常に重要になってきている。本研究では、リツキシマブ投与直後に副作用を発現した患者の遺伝子多型を解析することによりインフュージョンリアクションリスク因子を明らかにした。【意義】FcRn 遺伝的多型の影響などのリスク因子を明らかにしたことで、リツキシマブ誘発性インフュージョンリアクションの予防および有効性の個人差を考慮した最適な使用が可能となることが期待される。【重要性等】リツキシマブによる本研究を抗体医薬に一般化し、抗体医薬を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う「前臨床試験」に応用可能であることが期待される。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。さらにインフュージョンリアクションを評価する場合には、ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無・投与量、人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究では、現在解明されていないインフュージョンリアクションリスクの高い患者の遺伝的傾向を明らかにした。今後有効に活用することにより、予防効果を発揮することが期待される。さらに、インフュージョンリアクション評価系の開発につなげることで、ヒトに薬物を最初に投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Infusion reaction is a side effect that occurs immediately after antibody drug administration, and its prediction is becoming very important. In this study, we identified infusion reaction risk factors by analyzing genetic polymorphisms in patients who developed adverse effects immediately after rituximab administration. [Significance] By identifying risk factors such as the effects of FcRn genetic polymorphism, it is expected that the optimal use of rituximab can be considered taking into consideration individual differences in their genetic polymorphism. [Importance] It is expected that this study may be generalized to antibody drugs and could be applied to "preclinical tests" performed prior to clinical trials where antibody drugs are first administered to humans.

研究分野：遺伝薬理学

キーワード：リツキシマブ インフュージョンリアクション 遺伝子多型

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

英国で行われた抗 CD28 モノクローナル抗体 (TGN1412) の治験では、健常ボランティアが抗体製剤の投与直後、次々に多臓器不全に陥り、ヒトに薬物を最初に投与する臨床試験、いわゆる (First in Human) の際には、従来の動物実験およびヒト組織や細胞を用いたインビトロの試験では予測できない危険性があることを認識する結果となった。(N Engl J Med 2006; 355: 1018-1028) 分子標的薬の開発により薬物療法は、近年飛躍的に進歩している。しかしながら、投与時に起こる代表的な副作用であるインフュージョンリアクションに関する研究は最近始まったばかりである。インフュージョンリアクションは、発疹、呼吸困難、口唇・咽頭浮腫、発熱、血圧低下など従来の過敏症と共通しているものから、TGN1412 で見られたように投与直後に多臓器不全となる重篤なケースも存在する。発症には、主にサイトカイン放出シンドローム (PLoS One. 2012; 7(10): e45027) が関与していると考えられる。サイトカイン放出シンドロームは抗体医薬投与により活性化された様々な細胞から過剰に放出された TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-10 などが中心的役割を果たすと考えられている。(J Immunotoxicol. 2012 Sep 11. [Epub ahead of print])

### 2. 研究の目的

インフュージョンリアクションは、一般的にモノクローナル抗体製剤の投与後に発現する急性期の有害事象を言う。近年は、癌治療をはじめとして分子標的薬が増加しており、なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため、抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。本研究では、抗体製剤投与直後に発現する副作用を未然に防ぐために、薬剤投与直後に副作用を発現した患者の 遺伝子多型、抗体医薬血中濃度、および エピジェネティック変異などを網羅的に解析することによりインフュージョンリアクションリスク因子を明らかにし、ハイリスク患者を予測可能な評価系の確立を最終的な目的とする。

### 3. 研究の方法

リツキシマブ投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者由来の末梢血を採取し、臨床検査データの検証を行う。臨床検体について、遺伝子多型を網羅的に解析した。この解析により得られたリスク因子を検証するため、培養細胞を用いた検討を行う。この際、患者末梢血由来のマクロファージ、研究に使用するために十分な量のマクロファージを確保することが困難な場合は、iPS 細胞からマクロファージを分化誘導し、抗体医薬品を暴露することでインフュージョンリアクションがインビトロで再現されるかを検討する。

### 4. 研究成果

インフュージョンリアクションは、抗体医薬投与直後に発現する副作用であり、その予測は非常に重要になってきている。本研究では、リツキシマブ投与直後に副作用を発現した患者の遺伝子多型を解析することによりインフュージョンリアクションリスク因子を明らかにした。【意義】FcRn 遺伝的多型の影響などのリスク因子を明らかにしたことで、リツキシマブ誘発性インフュージョンリアクションの予防および有効性の個人差を考慮した最適な使用が可能となることが期待される。【重要性等】リツキシマブによる本研究を抗体医薬に一般化し、抗体医薬を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う「前臨床試験」に応用可能であることが期待される。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

. Akiko Koeda, Anna NAKANISHI, Katsunori Nakamura, Misaki YAMASHITA, Shota MIZUNO, Takahiro Iwao, Yoko Sakai, Tamihide MATSUNAGA. Comparison of mRNA Expression Profiles of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Fresh and Cryopreserved Cynomolgus Monkey Hepatocytes. Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2019.04.05(accepted) 査読有

. Hideo Shiohira, Sayaka Isagawa, Satoshi Yamada, Satoko Sunagawa, Masashi Nakamatsu, Fusako Yonaha, Nobuo Hokama, Jiro Fujita, Katsunori Nakamura. Applicability of hemodialysis clearance parameter for vancomycin therapeutic drug monitoring during continuous hemodiafiltration in an infant. PHARMAZIE. 2018; 73(12): 737-739. 査読有

. Aomori T, Qi JW, Okada Y, Nakamura K, Hiraoka H, Araki T, Nakamura T, Horiuchi R and Yamamoto K. Effect of a dietary supplement containing raspberry ketone on CYP3A activity in healthy women. Pharmaceutical Sciences. Pharm Anal Acta 2018; 9(6): 587 査読有

. Yu JS, Choi MS, Park JS, Rehman SU, Nakamura K, Yoo HH. Inhibitory Effects of Garcinia cambogia Extract on CYP2B6 Enzyme Activity. Planta Med. 2017; 83(11):895-900. doi: 10.1055/s-0043-104934. 査読有

. Kim HJ, Kim IS, Rehman SU, Ha SK, Nakamura K, Yoo HH. Effects of 6-paradol, an unsaturated ketone from gingers, on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017; 27(8): 1826-1830. 査読有

. Arae H, Tateyama M, Nakamura H, Tasato D, Kami K, Miyagi K, Maeda S, Uehara H, Moromi M, Nakamura K, Fujita J. Evaluation of the Lipid Concentrations after Switching from Antiretroviral Drug Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine to Abacavir Sulfate/Lamivudine in Virologically-suppressed Human Immunodeficiency Virus-infected Patients. *Intern Med*. 2016; 55(23): 3435-3440. 査読有

. Shiohira H, Nakamatsu M, Kise Y, Higa F, Tateyama M, Hokama N, Kuniyoshi Y, Ueda S, Nakamura K, Fujita J. Long-term Treatment of Teicoplanin for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Sternal Osteomyelitis with Renal Impairment: A Case of High Teicoplanin Trough Levels Maintained by Therapeutic Drug Monitoring. *Yakugaku Zasshi*. 2016;136(9):1313-1317. doi: 10.1248/yakushi.15-00296.(潮平 英郎ら. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による胸骨骨髓炎に対する長期テイコプラニン治療:薬物治療モニタリングにて高トラフ値を維持した一症例. 薬学雑誌.) 査読有

. Kodama N, Iwao T, Kabeya T, Horikawa T, Niwa T, Kondo Y, Nakamura K, Matsunaga T. Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor- promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2016; 31(3): 193-200. 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

外間 登, 中村 優花, 国吉 友子, 百名 伸之, 与那覇 房子, 外間 惟夫, 中村 克徳 ポリコナゾール内用製剤の服用方法に関する指導箋の有用性  
日本小児血液・がん学会雑誌 (2187-011X)55 巻 4 号 Page334(2018.10)

安藤 泰樹, 蒔田 泰誠, 中村 克徳 リツキシマブ誘発性インフュージョンリアクションに関連する遺伝子多型の同定を目的としたファーマコゲノミクス研究  
琉球医学会誌 (1346-888X)37 巻 1-4 号 Page130(2018.12)

古謝 さなえ, 有本 諭司, 潮平 英郎, 与那覇 房子, 外間 惟夫, 古波蔵 健太郎, 米本 孝二, 大屋 祐輔, 中村 克徳 大学病院における、外来透析患者に対する薬学的介入を検討するための内服状況調査 第 12 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会 2018 (2018.10)  
日本腎臓病薬物療法学会誌 (2187-0411)7 巻 2 号 Page S117(2018.09)

上原 仁, 諸見 牧子, 与那覇 房子, 外間 惟夫, 前田 サオリ, 宮城 京子, 石郷岡 美穂, 大城 市子, 辺土名 優美子, 上 薫, 仲村 秀太, 中村 克徳, 健山 正男, 藤田 次郎 腸瘻からの cART 投与において血中濃度測定を行い用量調節した一例  
日本エイズ学会誌 (1344-9478)20 巻 4 号 Page561(2018.11)

秋好 健志, 町田 果南実, 今岡 鮎子, Frederick Peter GUENGERICH, 中村 克徳, 山本 康次郎, 大谷 壽一 CYP3A4 遺伝的 variants 間の温度感受性の差異 日本薬学会第 138 年会. 2018 年 3 月 25-28 日(金沢市)

川村 豪, 今岡 鮎子, 秋好 健志, 日比野 英幸, 荒木 拓也, 宮崎 光江, F.P GUENGERICH, 中村 克徳, 中村 智徳, 山本 康次郎, 大谷 壽一 CYP3A4 genetic variants に対する各種アゾール系抗真菌薬の阻害特性の比較 日本薬学会第 137 年会. 2017 年 3 月 24-27 日(仙台市)

佐久川 卓, 古波蔵 直子, 中村 清哉, 外間 惟夫, 中村 克徳 緩和ケアチーム薬剤師によるフィジカルアセスメント介入事例 第 10 回 日本緩和医療薬学会. 2016 年 6 月 3-5 日(浜松市)  
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.ryukyu-pharm.jp/>  
<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 松永民秀  
ローマ字氏名: Matsunaga Tamihide  
所属研究機関名: 名古屋市立大学  
部局名: 薬学研究科  
職名: 教授  
研究者番号(8桁): 40209581

研究分担者氏名: 安藤雄一  
ローマ字氏名: Ando Yuichi  
所属研究機関名: 名古屋大学  
部局名: 医学部附属病院  
職名: 教授  
研究者番号(8桁): 10360083

研究分担者氏名: 益崎 裕章  
ローマ字氏名: Masuzaki Hiroaki  
所属研究機関名: 琉球大学  
部局名: 大学院医学研究科  
職名: 教授

研究者番号(8桁): 00291899

(2)研究協力者(連携研究者)

研究協力者氏名: 飯田 真介

ローマ字氏名: Iida Shinsuke

研究協力者氏名: 蕙田 泰成

ローマ字氏名: Mushiroda Taisei

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。