

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11269

研究課題名(和文) PEG化DDS製剤における抗PEG抗体等の産生と薬剤動態との関連

研究課題名(英文) The Presence of anti-PEG IgM and its effect on pharmacokinetics in Human on Injection of PLD to Ovarian Cancer Patients

研究代表者

松本 陽子 (Matsumoto, Yoko)

東京大学・医学部附属病院・登録研究員

研究者番号：10466758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：Doxil投与を受けた17症例のうち、5例において投与前から抗PEG IgM抗体が産生されていたが、Doxil投与後に新規の抗PEG IgM抗体産生症例は認められなかった。抗体陽性例では、Doxil投与翌日の血中抗PEG IgM抗体が有意に減少しており(0.04-0.2 ODR,  $p=0.001$ )、抗体が消費されていた。抗体陽性群5例と陰性群12例の間で、Doxil投与翌日の血中ドキシルピシン濃度に有意差はなく(40mg/m<sup>2</sup>群:  $p=0.931$ , 50mg/m<sup>2</sup>群:  $p=0.107$ )、また治療効果(病勢コントロール率)やgrade 3/4の非血液毒性出現率にも有意差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年急速に発展しているDDS技術を用いた医薬品のヒトでの体内動態が、その構造、成分によって影響を受け、理論通りとならない可能性についての研究は少ない。今後益々汎用性が増加する技術であり、繊細な構造が重要となることから今回のABC現象のような解析は必要不可欠であると考えます。また

研究成果の概要(英文)：Polyethylene glycol (PEG) is widely used for modification of drug carriers. Although PEG was supposed to have low immunogenicity, accelerated blood clearance of the PEGylated reagent through production of anti-PEG IgM was reported in animals. To assess the significance of anti-PEG IgM in treatments with PLD, clinical data and blood serum samples of 17 ovarian cancer patients were obtained under approval of our institutional ethics committee. Among 17 patients, five had anti-PEG IgM prior to PLD injections. The initial production of anti-PEG IgM was not detected. In IgM positive patients, anti-PEG IgM was consumed by injection of PLD and significantly decreased ( $p=0.001$ ), but recovered by next treatment. The concentrations of PLD in blood serum 20 hours after injections and quantities of anti-PEG IgM had no correlations. Disease control rates at 16 weeks and non-hematological grade 3/4 adverse events in IgM positive and negative groups were not significantly distinct.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：DDS ABC現象 ドキシル

## 1. 研究開始当初の背景

近年、実験動物において、ポリエチレングリコール(PEG)を用いたドラッグキャリア製剤、例えばPEGリポソーム投与により、血中に抗PEG IgM抗体が産生され、その結果、それ以降にPEG化製剤を投与すると血中から急速に排除される現象(Accelerated Blood Clearance, ABC現象)が報告されている。抗PEG IgM抗体の産生については、実験動物によって誘導されやすい種、されにくい種があることも分かっており、サルなどの霊長類は比較的起こりにくいとされていた。また、ドキシルのように、内部に毒性の強い薬剤を内包しているPEGリポソームは、ドキシルを取り込んだ免疫細胞を傷害するため、抗原として利用されにくいのではないかという仮説も存在する。しかし、卵巣癌治療に高頻度で使用されるドキシルだけではなく、その他のPEG化薬剤投与によって抗PEG IgM抗体の産生やABC現象がヒトで本当に起こらないのか、また治療効果や副作用等への影響については全く分かっていなかった。

## 2. 研究の目的

近年実験動物において、ポリエチレングリコール(PEG)を用いたドラッグキャリア製剤により抗PEG抗体が産生され、その結果、それ以降にPEG化製剤を投与すると血中から急速に排除される現象(Accelerated Blood Clearance, ABC現象)が報告されている。ABC現象がヒトへのPEG化製剤投与で発生するのか、またその影響については明らかとなっていない。

- ・ヒトにおける代表的なPEGリポソーム製剤であるドキシルや、PEG-G-CSF製剤のジータスタ等を用いた卵巣癌患者の余剰血清サンプルを用いて、ヒトにおけるABC現象の解明

- ・マウス等の実験動物を用いた、ABC現象を回避するための技術や前投薬の開発

を行い、実臨床における上記の疑問点の早期の解明と解決を目指した。

## 3. 研究の方法

ELISAを用いた測定系でのヒトにおける抗PEG IgM抗体測定のカットオフ値の設定する。(陽性コントロールサンプルとの吸光度比から)。

治療効果や副作用の検討を行うため、採取済みの卵巣癌患者(およびコントロールとして他の婦人科癌患者等の血清サンプル)の抗PEG IgM抗体および血中ドキシル濃度の測定する。

健常人の男女(年代別)の血清サンプルによる血中抗PEG IgM抗体保有率比較をする。

抗PEG抗体産生を誘発させた実験動物を用いて、前投薬として抗PEG抗体を事前に吸着し、ABC現象を起こさせないような薬剤の開発と効果の検証

## 4. 研究成果

PEG修飾薬剤投与後のABC現象の有無、免疫学的な副反応を調べるため、再発卵巣癌の診断でDoxil療法(40 or 50mg/m<sup>2</sup>)を投与した17症例を対象とし、残血清を用いて抗PEG IgM抗体価を治療前後で測定した。抗PEG抗体の誘導、抗体の血中濃度の変化、有害事象、治療効果との関連性について検証した。Doxil投与を受けた17症例のうち、5例において投与前から抗PEG IgM抗体が産生されていたが(0.3-1.4 ODR)、Doxil投与後に新規の抗PEG IgM抗体産生症例は認められなかった。抗体陽性例では、Doxil投与翌日の血中抗PEG IgM抗体が有意に減少しており(0.04-0.2 ODR, p=0.001)、抗体が消費されていた。抗体陽性群5例と陰性群12例の間で、Doxil投与翌日の血中ドキソルビシン濃度に有意差はなく(40mg/m<sup>2</sup>群: p=0.931, 50mg/m<sup>2</sup>群: p=0.107)、また治療効果(病勢コントロール率)(40% vs 50%)やgrade 3/4の非血液毒性出現率(60% vs 42%)にも有意差は認めなかった。本研究により、PEG製剤投与前に抗PEG抗体保有者が存在すること、PEG製剤投与による抗PEG抗体が消費されること、PEG製剤投与後に抗PEG抗体産生が必ずしも誘導されないことが示された。薬剤投与量と抗体量の比は製剤ごとに異なり少量のPEG修飾薬剤を特徴とするPEG-G-CSF製剤や、PEG-インターフェロン製剤では、ABC現象が治療効果の減弱に結

びつく可能性がある。投与量の個別化や薬剤改良の観点から、抗 PEG 抗体のモニタリングの意義等 DDS 技術に潜む新たな側面を探求した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本陽子
2. 発表標題 卵巣悪性腫瘍との鑑別に審査腹腔鏡による腹腔内所見採取が有用であった異型子宮内膜症の一例
3. 学会等名 第58回日本産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本陽子
2. 発表標題 ヒトにおける抗PEG IgM抗体の産生とPLD投与への影響
3. 学会等名 筑波大学 バイオマテリアルセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本陽子
2. 発表標題 子宮頸癌の予防と治療～ HPVワクチンから新規治療薬の開発まで
3. 学会等名 第4回徳島大学薬学部BRIGHT symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本陽子
2. 発表標題 ドキシルの臨床現場での使用経験
3. 学会等名 第33回日本DDS学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本陽子
2. 発表標題 ドキシルの副作用に関する検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第5回種差検討会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----