

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07224

研究課題名(和文) バイオ医薬品の有効性・安全性に関わる因子の検討

研究課題名(英文) Factors involved in the efficacy and safety of biopharmaceuticals

研究代表者

中村 克徳 (Nakamura, Katsunori)

琉球大学・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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：抗体医薬の適正な使用法及び適切な選択は臨床的な意義があると考えられる。本研究では、何がバイオ医薬品による副作用の原因となるのか、バイオ医薬品の副作用軽減に用いる併用薬は何が最適なのかを明らかにすることを主な目的とした。インフュージョンリアクションは、投与速度、副腎皮質ステロイド剤の追加投与、抗ヒスタミン薬と解熱鎮痛剤予防投与でコントロールされている。バイオ医薬品の一つであるリツキシマブのインフュージョンリアクションの発生頻度と、FcRn 遺伝的多型との相関を解析した。FcRn 遺伝的多型迅速診断法を開発した。さらに併用薬の差について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗体医薬の動態に關与する抗体医薬の生体内輸送タンパクは、研究が始まったばかりで、特に抗体医薬の血中半減期に關与する細胞内輸送タンパク遺伝的多型の影響は十分に検討されていない状態である。このため、何がバイオ医薬品による副作用の原因となるのか、バイオ医薬品の副作用軽減に用いる併用薬は何が最適なのかを明らかにすることは、抗体医薬の適正な使用法及び適切な選択は臨床的な意義があると考えられる。この手段として、FcRn 遺伝的多型の診断法の開発は学術的意義および社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Proper use and selection of antibody drugs are considered to be of clinical significance. The main purpose of this study was to clarify what causes side effects of biological drug and what is the most suitable combination drug for reducing side effects of biological drug. Infusion reactions are controlled by dosing rate, additional doses of corticosteroids, and prophylactic administration of antihistamines and antipyretic analgesics. We analyzed the correlation between the frequency of infusion reactions of rituximab and FcRn genetic polymorphisms. Furthermore, the difference between the combination drugs was examined.

研究分野：薬物代謝学

キーワード：バイオ医薬品 副作用 インフュージョンリアクション FcRn 遺伝的多型 サイトカイン放出症候群

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

バイオ医薬品は、有効成分が成長ホルモン・インスリン・抗体などのタンパク質由来の医薬品である。特徴として、標的とする分子に対する特異性が高く、生物活性および生物適合性のほか、蓄積性の面でも安全性に優れていると一般的に認識されている。従来から医療現場で主流であった低分子医薬品に比べて分子量が大きく、化学構造も複雑であり、糖鎖付加などの特性や性質は産生する生物の種類や製造工程によって異なることから、低分子化合物医薬品の生体内での吸収・分布・代謝・排泄とは全く異なったスキームを想定する必要がある。しかし、抗体医薬の動態に關与する抗体医薬の生体内輸送タンパクは、研究が始まったばかりで、特に抗体医薬の血中半減期に關与する細胞内輸送タンパク遺伝的多型の影響は十分に検討されていない。現在わが国で臨床応用されている抗体医薬品には抗がん薬としてのリツキシマブや関節リウマチ治療薬としてのインフリキシマブなどが知られており、がんおよび自己免疫疾患に作用するものが多くなっている。抗体医薬はエンドサイトーシスやオートファジーによって細胞に取り込まれたのち、ライソソームで分解されると考えられるが、このライソソームによる分解を回避する段階に關与する FcRn (胎児性 Fc 受容体、neonatal Fc receptor) などの輸送タンパクは、我々や国立衛生研究所の石井らなどにより研究が始まったばかりで、特に FcRn 遺伝的多型の影響は十分に検討されていない。

2. 研究の目的

バイオ医薬品は、エンドサイトーシスやオートファジーによって細胞に取り込まれたのち、ライソソームで分解されると考えられるが、遺伝的多型の影響は十分に検討されていない。現在、バイオ医薬品は蓄積性の面でも安全性に優れていると一般的に認識されているが、低分子医薬品に比べて分子量が大きく化学構造も複雑であり、糖鎖付加などの特性や性質は産生する生物の種類や製造工程によって異なる。一方で、バイオ医薬品が投与される場合、バイオ医薬品がタンパク質由来の医薬品であることから、低分子化合物医薬品とは全く異なった薬物動態を想定する必要がある。バイオ医薬品による副作用のリスク因子を評価する場合には、治療および予防に用いる薬物の有無と投与量、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、バイオ医薬品のリスク因子を明らかにすることで、個人差を考慮した最適な使用を可能とすることが目的である。

3. 研究の方法

バイオ医薬品は、タンパク質医薬品と抗体医薬品に代別されるが、我々は、現在までに代表的な抗体医薬品であり、近年バイオシミラーの開発と商品化が進んでいるリツキシマブのインフュージョンリアクションに関する研究を行った。薬物の安全性に影響を与える薬物動態に關連する酵素・トランスポーター・レセプター等の遺伝子多型を解析し、薬物療法の作用・副作用への影響を検討する。本研究の代表者(中村)および分担研究者(蒔田)は、遺伝子解析と疾患の關連および薬物副作用の關連を明らかにする研究を実施した。琉球大学、名古屋市立大学、名古屋大学の遺伝子倫理委員会および臨床研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得たプロトコルに従い適切に取り扱った。リツキシマブ投与後にグレード 2 以上の IR を発症した日本人患者 34 例(ケース)、グレード 1 または IR を発症しなかった 29 例(コントロール)を対象にケース-コントロール關連解析を行った。FCGRT 遺伝子の発現量との關連が既に報告されている反復配列多型 (VNTR) について、PCR 法によるタイピングを行った。さらに FCGRT

遺伝子の翻訳領域及びその周辺配列を解析し、検出された各遺伝子多型についても同様にケース-コントロール関連解析を行った。

4. 研究成果

リツキシマブ投与後にグレード 2 以上の IR を発症した日本人患者と IR 非発症コントロールについて行った、FcRn 遺伝的多型のケース-コントロール関連解析の結果、FCGRT 遺伝子上の VNTR 型遺伝子多型において、2 回繰り返し配列を示すアリル保有者の頻度はコントロール群で有意に高かった ($p=0.0399$)。サンプルサイズが小さいことによる偏りも考えられ、追加症例による再現性の確認が必要である。抗体医薬の動態に關与する抗体医薬の生体内輸送タンパクは、研究が始まったばかりで、特に抗体医薬の血中半減期に關与する細胞内輸送タンパク遺伝的多型の影響は十分に検討されていない状態である。このため、何がバイオ医薬品による副作用の原因となるのか、バイオ医薬品の副作用軽減に用いる併用薬は何が最適なのかを明らかにすることは、抗体医薬の適正な使用法及び適切な選択は臨床的な意義があると考えられる。この手段として、FcRn 遺伝的多型の診断法の開発は学術的意義および社会的意義があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Koeda Akiko, Iwao Takahiro, Nakanishi Anna, Mizuno Shota, Yamashita Misaki, Sakai Yoko, Nakamura Katsunori, Matsunaga Tamihide	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparison of the inducibility of CYP mRNA exposed to typical inducers in fresh and cryopreserved cynomolgus monkey hepatocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 304 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Isagawa S, Shiohira H, Hokama N, Nitta H, Yoshida T, Masamoto H, Aoki Y, Nakamura K	4. 巻 75
2. 論文標題 Measurement of zinc concentration in blood and breast milk of Wilson's disease patients taking zinc acetate.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PHARMAZIE	6. 最初と最後の頁 177 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kojya Sanae, Shiohira Hideo, Sunagawa Yoshitsugu, Tsuneyoshi Shoji, Kohagura Kentaro, Ohya Yusuke, Yonaha Fusako, Hokama Nobuo, Nakamura Katsunori	4. 巻 8
2. 論文標題 Therapeutic drug monitoring in peritoneal dialysis: A case of nontuberculous mycobacterium catheter related infection treated with amikacin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 995 ~ 998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 潮平 英郎、座間味 丈人、中村 克徳	4. 巻 74
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症に関する最近の知見 薬学的視点から (総説)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 九州薬学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 潮平 英郎、當銘[古謝] さなえ、中村 克徳	4. 巻 62
2. 論文標題 【薬物動態・薬物相互作用・薬物アレルギーから最適化 スペシャル・ポピュレーションの抗菌薬投与設計】(第2章)特殊な患者背景 腎機能低下患者 腹膜透析患者(解説/特集)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬事	6. 最初と最後の頁 1983-1988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koeda A, Iwao T, Nakanishi A, Mizuno S, Yamashita M, Sakai Y, Nakamura K, Matsunaga T.	4. 巻 34(4)
2. 論文標題 Comparison of mRNA Expression Profiles of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Fresh and Cryopreserved Cynomolgus Monkey Hepatocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet	6. 最初と最後の頁 253-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2019.04.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim HJ, Choi MS, Rehman SU, Ji YS, Yu JS, Nakamura K, Yoo HH.	4. 巻 11(8)
2. 論文標題 Determination of urinary caffeine metabolites as biomarkers for drug metabolic enzyme activities.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 E1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11081947	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hokama N, Shirakura T, Sunagawa S, Morishima S, Nakachi S, Nishi Y, Murayama Y, Matsui C, Hase N, Tamura M, Okamoto S, Shimabukuro M, Nakamura K, Masuzaki H	4. 巻 37(4)
2. 論文標題 A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 527-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanae Kojya Hideo Shiohira Yoshitsugu Sunagawa Shoji Tsuneyoshi Kentaro Kohagura Yusuke Ohya Fusako Yonaha Nobuo Hokama Katsunori Nakamura	4. 巻 0
2. 論文標題 Therapeutic drug monitoring in peritoneal dialysis: A case of nontuberculous mycobacterium catheter-related infection treated with amikacin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiko Koeda, Takahiro Iwao, Anna Nakanishi, Shota Mizuno, Misaki Yamashita, Yoko Sakai, Katsunori Nakamura, Tamihide Matsunaga	4. 巻 0
2. 論文標題 Comparison of the Inducibility of CYP mRNA Exposed to Typical Inducers in Fresh and Cryopreserved Cynomolgus Monkey Hepatocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 江尻 里奈、秋好 健志、今岡 鮎子、Guengerich FP、中村 克徳、山本 康次郎、大谷 壽一
2. 発表標題 CYP3A4 各種遺伝的バリエーションの代謝活性に対するpH の影響
3. 学会等名 医療薬学フォーラム 2019 / 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019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
研究分担者	益崎 裕章 (Masuzaki Hiroaki) (00291899)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	安藤 雄一 (Ando Yuichi) (10360083)	名古屋大学・医学部附属病院・教授 (13901)	
研究分担者	松永 民秀 (Matsunaga Tamihide) (40209581)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授 (23903)	
研究分担者	蕙田 泰誠 (Mushiroda Taisei) (40392146)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関