

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16435

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害薬の薬物間相互作用に関する新たな作用機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of a new mechanisms of action on drug-drug interaction of

研究代表者

鈴木 賢一（Kenichi, Suzuki）

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40775508

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はコロナ過の影響で当初の計画は大幅に遅延したため、現時点で学会発表などに繋がる成果は得られていない。しかしながら2023年より本学の臨床薬理学教室および東京医大病院薬剤部、甲状腺外科学の医師との共同研究体制は構築出来ており、今年中に研究開始できるよう急ピッチで準備をすすめている。対象とする肺癌領域のレジメンおよび採血スケジュールに関して合意している。2024年6月時点でIL-6等のサイトカイン測定に用いる試薬、消耗品類の準備は完了しており、現在東京医大病院IRBへの申請準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今はICIとの同時併用レジメンが多く導入されており、併用による副作用増強の懸念がある。本研究の学術的意義としてICIと同時併用される薬剤への副作用増強などに対する注意喚起や投与量調整などの指針作成につながる可能性がある。また、EGFR-TKIの多くはCYP3Aの基質薬であり薬剤性肺障害を起こす薬剤である。発症した際の死亡率は約30-40%であり重篤度が高い。本研究の仮説はICI後のCYP3A基質薬の血中濃度やAUCが高まることに直結するものであり、2016年にPMDAから注意喚起された肺障害の機序の解明につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study experienced significant delays from the original plan due to the impact of the COVID-19 pandemic. As a result, no outcomes have yet been achieved that could lead to presentations at academic conferences. However, since 2023, we have established a collaborative research framework with the Department of Clinical Pharmacology at our university, the Pharmacy Department of Tokyo Medical University Hospital, and physicians specializing in thyroid surgery. We are making rapid preparations to start the research this year. We have agreed on the regimen and blood sampling schedule for the target lung cancer area. As of June 2024, we have completed the preparation of reagents and consumables for cytokine measurements, including IL-6, and we are currently preparing to apply for the IRB at Tokyo Medical University Hospital.

研究分野：がん化学療法 支持療法

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 チロシンキナーゼ阻害薬 薬剤性肺障害

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2016年、ICIの治療歴を有する患者に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)が投与された際に、薬剤性肺障害が発現し死亡例を認めたことが医薬品医療機器総合機構(PMDA)より注意喚起された。これらの状況から、申請者は発現機序としてICI投与により薬物代謝酵素活性が低下しEGFR-TKIの血中濃度やAUCが高まった結果であると考察した。所属施設内における予備調査では、代表的なICIであるニボルマブ投与歴を有する患者にEGFR-TKIと同様の薬物代謝酵素(CYP3A)の基質薬であるアキシチニブが投与された患者では、副作用である高血圧がニボルマブ投与歴のない患者に比べ増強することを確認している。近い将来、ICIとの同時併用、あるいは後治療でチロシンキナーゼ阻害薬や抗がん薬が使用される可能性があり、本研究により薬剤性肺障害の機序が解明されることは大きな意義があると考えられる。

2. 研究の目的

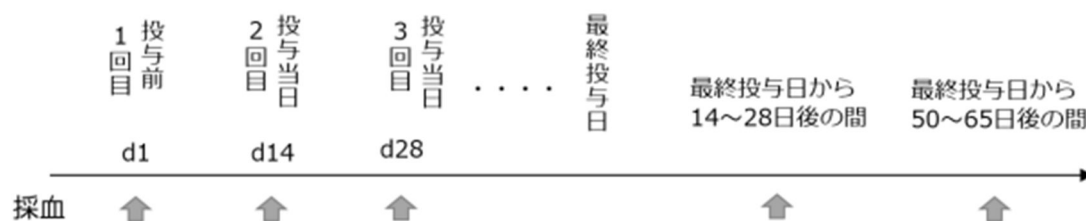
本研究の仮説は「ICI投与によりIL-6の放出が高まり、さらにCYP3A4の活性が低下する。」としている。よって目的は「ICI治療前および治療中、治療後のIL-6、CYP3A4活性の変動を測定する。」とした。

3. 研究の方法

- ・対象はICIを含むレジメンが施行される予定の患者とし、ICI初回投与あるいはICI前回投与から100日以上空いている患者、特定臨床研究に参加中の患者、放射線療法あるいはステロイド療法を行っている患者、中皮腫の患者も対象とする予定である。

- ・ICI投与レジメンが施行される患者に対し、以下のスケジュールで採血を行う。

- 1回目 ICI投与前
- 2回目 ICI投与当日
- 3回目 ICI投与終了3か月後(目安)



- ・上記対象患者において並行し、電子カルテによる患者背景、がん種、組織型、臨床病期、irAE発現状況や重篤度、治療継続期間、検査値等の調査を行う。

- ・採血検体に関する測定方法の概略は以下のとおりとする。

これまでに薬物代謝酵素のマーカーに関しては、CYP3A4であればミダゾラム、CYP2C9ではワルファリンなどいくつかの外因性マーカーが考えられていたが、仮に代謝・排泄機能が低下した高齢者において、これらを投与する場合は危険性を伴う可能性があり現実的とはいえない。2018

年、S Nitta らは CYP3A ヒト化マウスを用いた in vivo 試験によって CYP3A の内因性 マーカーとして 4 β -水酸化コレステロール (4 β -HC) が有効であることを確認しており、今回の測定では原則的にこの手法を用いる予定である。

CYP3A 活性を評価するにあたり、血漿中の 4 β -HC 濃度及びコレステロール濃度を測定し、4 β -HC / コレステロール濃度比を求める。CYP3A タンパク発現が抑制される場合、血漿中 4 β -HC / コレステロール濃度比は、免疫チェックポイント阻害剤投与前に比べ低値を示すこととなる。測定法は血漿サンプルをエタノール性水酸化カリウムにより鹸化させた後、ノルマルヘキサンによる液液抽出を経て、ピコリン酸による誘導体化を行った後質量分析計を用いた定量分析を行う。測定機器としては、イオンモビリティシステム (SelexION, AB Sciex) を搭載したトリプル四重極型質量分析計 (QTRAP5500, AB Sciex) を用いる。

4 . 研究成果

コロナ過の影響で当初の計画は大幅に遅延したため、現時点で学会発表などに繋がる成果は得られていない。しかしながら 2023 年 12 月、本学の臨床薬理学教室および東京医大病院薬剤部、甲状腺外科学の医師との共同研究体制は構築出来ており、今年中に研究開始できるよう急ピッチで準備をすすめている。対象とする肺癌領域のレジメンおよび採血スケジュールに関して概ね合意している。2024 年 6 月時点で IL-6 等のサイトカイン測定に用いる試薬、消耗品類の準備は完了しており、現在東京医大病院 IRB への申請準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------