

令和 4 年 4 月 29 日現在

機関番号：13802
研究種目：奨励研究
研究期間：2021～2021
課題番号：21H04231
研究課題名 ペムプロリズマブ血中濃度とサイトカイン・ケモカイン変動によるirAEs発症の予測

研究代表者

清水 穂香 (Shimizu, Honoka)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：今回は2種類のサイトカインに着目した。1つ目のIL-6は血清中ペムプロリズマブ濃度と有意な負の相関がみられた。またirAEs発症者は血清中ペムプロリズマブ濃度が低くてもIL-6濃度が高いことが分かった。2つ目のTotal IgGにおいても有意な負の相関がみられたが、血清総グロブリンとの関係性と比べると相関が弱かったため、他のグロブリンの影響も受けている可能性を考えた。irAEs発症との関連性はみれていないため、今後の研究の検討項目としていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害薬の適応は現在拡大しており使用頻度も多くなっている。しかし問題点として治療中断の原因となる重篤な免疫関連有害事象(irAEs)がある。本研究によりirAEsと血清中ペムプロリズマブ濃度及びサイトカイン・ケモカインとの関連性を明らかにできれば、事前にirAEsを予測し予防することができると期待される。更に将来的には投与設計の個別化によるirAEsの予防も可能になると思われる。

研究分野：医療系薬学

キーワード：血清中ペムプロリズマブ濃度 irAEs IL-6濃度 Total IgG

1. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害剤であるペムプロリズマブは、多くのがんに適応をもつが問題点として重篤な免疫有害事象(irAEs)があり治療中断の原因となるため、発症を予測する手法が期待されている。

一般に薬物の曝露量と効果や有害作用は相関するため、免疫チェックポイント阻害薬においても同様の現象が予測される。しかし実際は irAEs 発症と免疫チェックポイント阻害薬の血中濃度が相関するという報告と相関しないという報告が混在しており、irAEs を予測するに至っていない。

また近年サイトカイン・ケモカインと irAEs の関係について報告されてきているが、ペムプロリズマブの曝露量とサイトカイン・ケモカイン変動はそれぞれ単独では irAEs の発症を予測できない。そこで、本研究ではペムプロリズマブの血清中濃度・サイトカイン及びケモカイン・irAEs の三者に着目し関係性を明らかにすることを目的とする。

2. 研究成果

今回は以下の2項目のサイトカインと血清中ペムプロリズマブ濃度との比較を行った。

(1) IL-6

患者検体 23 名の血清中ペムプロリズマブ濃度と IL-6 濃度との関係性をみた。患者 23 名のうち定常状態に達しているのが 15 名、非定常状態であるのが 8 名であった。

血清中ペムプロリズマブ濃度と IL-6 濃度との関係性は、定常状態の場合、 r 値=-0.524, p 値=0.045 となり有意な負の相関がみられた(図 1)。一方、非定常状態の場合は r 値=-0.5, p 値=0.057 となり有意な結果とはならなかった(図 2)。

次に irAE との関係性に着目してみると、定常状態、非定常状態においても irAE を発症した人は、ペムプロリズマブ濃度が低いにもかかわらず IL-6 が高値を示す傾向であることが分かった(図 1,2 内の赤丸)。

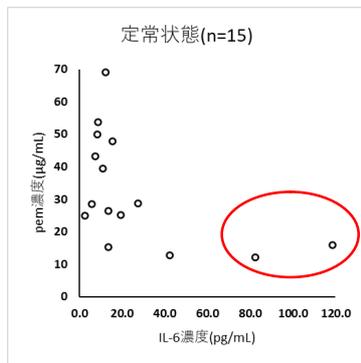


図 1:IL-6 濃度と血清中 Pem 濃度の関係性(定常状態)

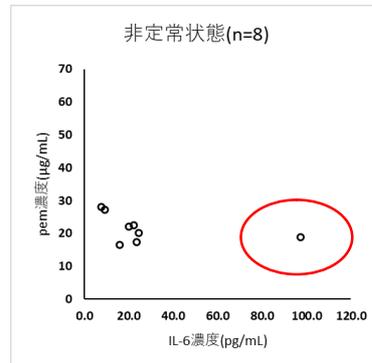


図 2:IL-6 濃度と血清中 Pem 濃度の関係性(非定常状態)

(2)Total IgG 濃度

Total IgG 濃度とペムプロリズマブ濃度との関係性は r 値=-0.574, p 値=0.007 と有意な負の相関がみられた(図 3)。しかし、IgG Subclass との間には相関性は見られなかった。また血清総グロブリンと血清中ペムプロリズマブとの関係性(p 値=0.001)と比べると相関性が弱かった。このような結果から、ペムプロリズマブ濃度は IgG だけでなく他のグロブリンの影響も受けている可能性を考えた。Total IgG 濃度と irAEs との関係性は今回みていないため、今後の研究で関係性をみていく。

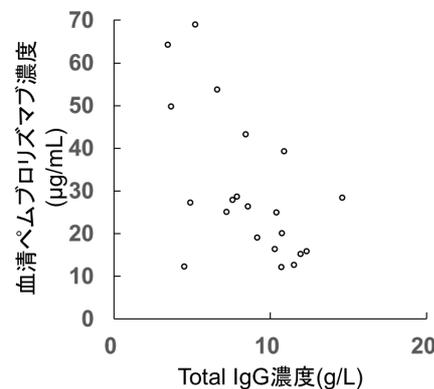


図 3:Total IgG 濃度と血清中 Pem 濃度の関係性

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〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------