

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460193

研究課題名(和文) 分子標的薬投与によるインフュージョンリアクション発症機構の解明と評価系の構築

研究課題名(英文) Investigation of the infusion reaction development coursed by molecular target medicine prescription

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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗体医薬投与直後のインフュージョンリアクション(IR)を未然に防ぐ手段を確立するために、IRリスク因子を明らかにし、IRを予測可能な評価系の確立を最終的な目的としている。リツキシマブ(リツキサン)は、主に初回投与時に発熱や悪寒、かゆみなどのIRが現れることがあるが、まれに呼吸器や心臓などに重い障害を引き起こすことが報告されている。対象患者の臨床検査値および併用薬剤を解析し、IRの頻度を調査した。名大病院でIRを発症した患者は58.1%であった。名市大病院でIRを発症した患者は20.2%であった。現在、IRを発症した患者のゲノムDNAを抽出し遺伝子を解析中である。

研究成果の概要(英文)：Rituximab also called RITUXAN can cause fever, a chill and the itch as adverse effects. This adverse effect sometimes could be severe, including fatal, infusion reaction (IR). Severe reactions typically occurred during the first infusion. In order to establish the method to avoid IR, risk factor of IR should be made clear. In this study, The patient who developed IR at Nagoya University hospital was 58.1% and at Nagoya City University hospital was 20.2%. The genomic DNA are picked out from blood of the patient who developed IR, and the responsible gene of a high-risk patient is being analyzed.

研究分野：薬理遺伝学

キーワード：Rituximab infusion reaction monoclonal antibody

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- α や IFN- γ 、IL-6、IL-10 などが中心的役割を果たすと考えられている。

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

モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブ (リツキサン®) の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する。リツキサン投与患者のうち、性別、併用薬、原疾患、重症度、アレルギーの既往歴投与方法などを調査・解析する。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

リツキサン投与患者 212 名 (男性: 118 名、女性: 94 名) のうち、IR 症状を発症した患者は、53 名 (25%) であった。この結果は、添付文書上の頻度と比較すると低頻度であった。IR 症状を発症した患者について CTCAE (v4.0) グレード分類を行った。グレード I、II、III の IR を発症した患者の頻度は、それぞれ、19、27、7 名であり、グレード IV 以上の IR を発症した患者は調査期間中に存在しなかった。IR の副作用の症状としては、悪寒・寒気が 16 例、掻痒感が 22 例、蕁麻疹・発疹・発赤・皮疹が 12 例、咽頭違和感・咽頭不快感・咽頭痛が 5 例、シバリングが 4 例、呼吸苦が 7 例であった。非ホジキンリンパ腫の標準的治療法は CHOP 療法 (シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) であり、B 細胞性リンパ腫にはリツキシマブを併用した R-CHOP 療法が行われる。R-CHOP 療法の基本的な投与スケジュールは 1 日目にリツキシマブを投与し、2 日目にシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチンを投与し、2 日目から 6 日目までの 5 日間経口プレドニゾンを服用する。患者の状態によって薬剤の投与日は前後するため、プレドニゾンの服用がリツキシマブの投与日と同日になることがある。プレドニゾンは、がんの治療およびがん治療の副作用である悪心・嘔吐の予防として使用されるが、炎症反応や免疫反応を抑える効果が有るため、IR の発症に影響すると考えられる。プレドニゾンは T_{max} (hr) が健康成人において 1.283 \pm 0.700 であり、高齢者において 1.100 \pm 0.800 である。リツキシマブ投与日と同日に経口プレドニゾンを併用している患者と服用していない患者についての IR 発症

頻度を比較した。服用している患者では 16.9% (13/77)、服用していない患者では 29.4% (40/135) が IR を発症していた。服用していない患者において IR が高頻度に発現しており、グレード の IR は服用していない患者にのみ見られた。(Fig. 1)

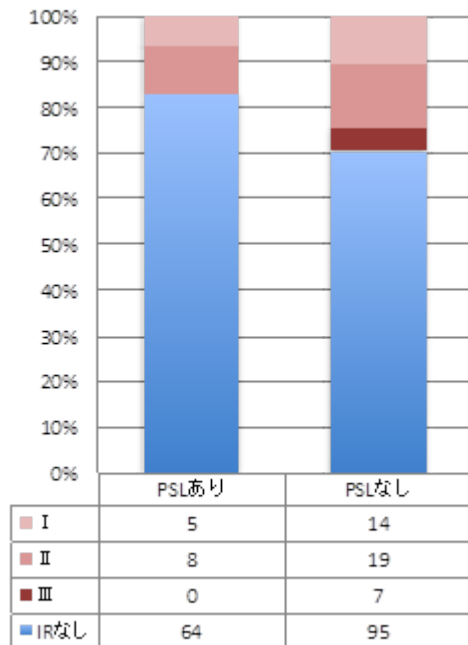


Fig. 1. 経口プレドニゾロンの併用の有無と IR 発症頻度の比較

リツキシマブなどのモノクローナル抗体は過敏性反応発生頻度の高い薬剤であり、免疫学的機序で生じるものの多くはクームスの I 型アレルギー、即時的なものはアナフィラキシーと呼ばれる。一方、免疫学的機序を伴わない反応は IR と呼ばれている。IR は、初回投与時の 24 時間以内に発生することが多いが、投与開始から 24 時間以降や 2 回目投与以降に発現することもあることが報告されている。今回の調査では、IR の多くは投与速度を 25 mg / hr から 100 mg / hr に上げた時に発症していた。今後さらに詳細に検討していく必要がある。アレルギーの有無や年代によっても IR 発症のリスクが上がる傾向が認められたが、重回帰分析の結果、IR 発症およびグレードと因果関係があるのは原発性マクログロブリン血症と経口プレドニゾロンの同日併用であることが示唆された。予防投与薬によるインフュージョンリアクション発症頻度にはほとんど差がみられなかったが、副腎皮質ホルモンは、腫瘍量が多くインフュージョンリアクションを起こす可能性の高い患者に投与されてい

るため、副腎皮質ホルモンを投与することでインフュージョンリアクション発症が抑えられている可能性もあると考えられる。経口プレドニゾロンは、がんの治療および治療の副作用である悪心などを予防するために服用するが、リツキシマブ投与日と同じ日に服用することで免疫反応を抑制し、IR 発症リスクを低下させたと考えられる。マクログロブリン血症は IgM 型免疫抗体産生細胞である IgM 産生 B 細胞が腫瘍性に増殖する悪性腫瘍であるため、リツキシマブを投与した際に、過敏な免疫反応がおり IR が発症しやすく、かつ重症化しやすくなると考えられる。今回の調査では、年齢、インフュージョンリアクション発症の有無、副作用の種類、癌腫、インフュージョンリアクションの予防投与薬、アレルギーの有無、併用薬(経口プレドニゾロン)の有無についてのみの調査であったことから、今後、腫瘍量マーカーなどの臨床検査値を調査する必要があると考えられる。さらに、IR 発症症例に関して遺伝子解析を実施中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 7 件)

Iwao T, Kodama N, Kondo Y, Kabeya T, Nakamura K, Horikawa T, Niwa T, Kurose K, Matsunaga T. Generation of enterocyte-like cells with pharmacokinetic functions from human induced pluripotent stem cells using small-molecule compounds. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(4): 603-610. doi: 10.1124/dmd.114.062604. (査読有)

Kondo Y, Iwao T, Yoshihashi S, Mimori K, Ogihara R, Nagata K, Kurose K, Saito M, Niwa T, Suzuki T, Miyata N, Ohmori S, Nakamura K, Matsunaga T. Histone deacetylase inhibitor valproic acid promotes the differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells. *PLoS One.* 2014 Aug 1;9(8): e104010. doi: 10.1371/journal.pone.0104010. (査読有)

Aomori T, Fujita Y, Obayashi K, Sato H, Kiyotani K, Nakamura K, Nakamura T, Yamamoto K.: Case report: dose adjustment of

warfarin using genetic information and plasma concentration monitoring. J Clin Pharm Ther. 2014; 39(3): 319-321. doi: 10.1111/jcpt.12135. (査読有)

Satoh D, Ohte M, Maeda T, Nakamura K, Matsunaga T.: G6PT inhibition model using HL-60 cells and induction of ROS production through PKC/NOX2 activation: Clinical condition for elucidation of glycogen storage disease type Ib. Biol Pharm Bull. 2014; 37(4): 534-540. doi: 10.1111/gtc.12101. (査読有)

Kondo Y, Iwao T, Nakamura K, Sasaki T, Takahashi S, Kamada N, Matsubara T, Gonzalez FJ, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Toyoda M, Umezawa A, Nagata K, Matsunaga T, Ohmori S.: An Efficient Method for Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells into Hepatocyte-Like Cells Retaining Drug Metabolizing Activity. Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29(3): 237-243. https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmpk/29/3/29_DMPK-13-RG-104/_pdf (査読有)

Sato D, Maeda T, Ito T, Harimoto N, Matsumura C, Nakamura K, Enosawa S, Saito S, Matsunaga T.: Establishment and directed differentiation of induced pluripotent stem cells from glycogen storage disease type Ib patient. Genes to Cells. 2013; 18(12): 1053-1069. doi: 10.1111/gtc.12101. (査読有)

Akiyoshi T, Ito M, Murase S, Miyazaki M, Guengerich FP, Nakamura K, Yamamoto K, and Ohtani H.: Mechanism-based inhibition profiles of erythromycin and clarithromycin with cytochrome P450 3A4 genetic variants. Drug Metab Pharmacokinet. 2013; 28(5): 411-415. https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmpk/28/5/28_DMPK-12-RG-134/_pdf (査読有)

[学会発表] (計 18 件)

内藤 里菜, 秋好 健志, 今岡 鮎子, 日比野 英幸, 荒木 拓也, 宮崎 光江, Guengerich F.P., 中村 克徳, 中村 智徳, 山本 康次郎, 大谷 壽一: CYP3A4 各変異型分子種の代謝活性に対する MBI 阻害剤の阻害強度の体系的比較

日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日
パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)

勝連 真人, 石井 岳夫, 潮平 英郎, 鈴木 毅, 難波 有智, 井口 菜摘, 友利 幹夫, 外間 惟夫, 川平 浩子, 中村 克徳: シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討
日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日
パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)

中村 克徳: 日本 TDM 学会共催シンポジウム「新時代における抗癌薬臨床薬理研究の展望」
新技術を用いた抗がん剤の薬効・副作用予測
第 36 回 日本臨床薬理学会総会. 2015 年 12 月 10 日 京王プラザホテル(東京都、新宿区)

秋好健志, 大橋拓人, 今岡鮎子, 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: 各種 CYP3A4 変異型分子種に対するペラパミルおよびその代謝物の MBI 特性
日本薬学会第 135 年会. 2015 年 3 月 25-28 日
神戸サンボーホール(兵庫県、神戸市)

綾華奈子, 小林由季, 秋好健志, 今岡鮎子, 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 遺伝的 variants に対する各種競合阻害剤の阻害特性の比較.
日本薬学会第 135 年会. 2015 年 3 月 25-28 日
神戸サンボーホール(兵庫県、神戸市)

権田革達, 近藤祐樹, 栗木駿輔, 岩尾岳洋, 中村克徳, 松永民秀: ヒト iPS 細胞から成熟した肝細胞への分化誘導法の最適化.
日本薬学会第 135 年会. 2015 年 3 月 25-28 日
神戸サンボーホール(兵庫県、神戸市)

中村克徳, 川出義浩, 松永民秀, 木村和哲, 早野順一郎, 明石恵子, 鈴木匡: 地域と育む未来医療人「なごやかモデル」平成 26 年度活動報告.
日本薬学会 第 135 年会. 2015 年 3 月 25-28 日
神戸サンボーホール(兵庫県、神戸市)

松村治穂, 宮野百合香, 近藤勝弘, 黒田純子, 江崎哲夫, 木村和哲, 飯田真介, 中村克徳,

松永民秀: リツキシマブによるインフュージョンリアクション発症状況の検討. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2014, 2014年11月9日. 静岡県立大学(静岡県、静岡市)

中村克徳, 鈴木匡, 松永民秀: 薬学部臨床系教員としてできる薬理遺伝学的な取り組み.(シンポジウム21)

第24回日本医療薬学会年会. 2014年9月27-28日 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

山田梨紗子, 脇田真実子, 柴北健佑, 岡田佑輔, 松村治穂, 近藤勝弘, 江崎哲夫, 木村和哲, 飯田真介, 頭金正博, 中村克徳, 松永民秀: プロトンポンプ阻害薬投与による肝障害のリスクの検討.

第24回日本医療薬学会年会. 2014年9月27-28日 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

Tomoki Kabeya, Takahiro Iwao, Nao Kodama, Katsunori Nakamura, Tamihide Matsunaga: Development of the optimal culture method of human iPS cell-derived small intestinal stem cells 第66回日本生物工学会大会. 2014年9月9-11日. 札幌コンベンションセンター(北海道、札幌市)

Katsunori Nakamura, Tamihide Matsunaga, Tadashi Suzuki, Kazunori Kimura, Yoshihiro Kawade, Junichiro Hayano, Keiko Akashi, Naohide Hirashima: Community health care program "NAGOYAKA MODEL" to prepare for the super aging society in Nagoya.

第3回AASP薬学部長フォーラム2014. 2014年6月. 慶應義塾大学薬学部(東京都、港区)

宮野 百合香, 大手 万理子, 佐藤 大介, 前田 徹, 中村 克徳, 松永 民秀: 糖原病 Ib 型患者由来 iPS 細胞を用いた好中球病態モデルの作成: 医療薬学フォーラム2014/第22回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2014年6月28-29日. ビッグサイトTFTホール(東京都、江東区)

大手 万理子, 佐藤 大介, 前田 徹, 中村

克徳, 松永 民秀: 糖原病 Ib 型患者由来 iPS 細胞を用いた好中球モデルにおける PKC を介した NOX2 活性化機序の解明 日本薬学会第134年会. 2014年3月. 熊本市総合体育館(熊本県、熊本市)

小野里 太智, 佐藤 大介, 小枝 暁子, 中村 克徳, 松永 民秀: カニクイザル皮膚線維芽細胞からの iPS 細胞の樹立. 日本薬学会第134年会. 2014年3月. 熊本市総合体育館(熊本県、熊本市)

奥村 啓樹, 鷓飼 茜, 佐藤 大介, 宮本 智美, 三好 一郎, 平林 真澄, 中村 克徳, 松永 民秀: プラストシストインジェクションによるラット iPS 細胞由来細胞を持つキメラマウスの作出. 日本薬学会第134年会. 2014年3月. 熊本市総合体育館(熊本県、熊本市)

秋好健志, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F. Peter, 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一: 各種 CYP3A4 変異型分子に対するグレープフルーツ果汁抽出物およびその成分の MBI 特性. 日本薬学会第134年会. 2014年3月. 熊本大学法学部(熊本県、熊本市)

小縣淳子, 秋好健志, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F. Peter, 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一: CYP3A4 変異型分子種における testosterone 及び midazolam の代謝に対する競合阻害剤の阻害強度の比較. 日本薬学会第134年会. 2014年3月. 熊本大学法学部(熊本県、熊本市)

{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

(2)研究分担者

木村 和哲 (KIMURA, Kazunori)

名古屋市立大学・医学系研究科(研究院)・
教授

研究者番号: 00423848

(3)研究分担者

安藤 雄一 (ANDO, Yuichi)

名古屋大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 10360083

(4)研究分担者

松永 民秀 (MATSUNAGA, Tamihide)

名古屋市立大学・医学系研究科(研究院)・
教授

研究者番号: 40209581

(5)研究分担者

大森 栄 (Ohmori, Shigeru)

信州大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 70169069