

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号 : 13802

研究種目 : 奨励研究

研究期間 : 2019

課題番号 : 19H00359

研究課題名 : 標的分子依存的な消失に着目したデノスマブ体内動態と有害事象の個人差要因の解明

研究代表者

志田 拓顕 (SHIDA, Hiroaki)

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) : 540,000 円

研究成果の概要 :

デノスマブは、がんの骨転移に使用される薬剤であり、タンパク質から成る抗体を利用した薬剤である。抗体医薬の体内動態は従来型の低分子薬とは異なる特徴を有しており、その挙動を理解するためには、抗体医薬の性質に即したアプローチが必要である。本研究では、抗体医薬がヒト体内で結合する RANKL という分子、および RANKL に関連する OPG という分子に着目し、デノスマブの体内動態および有害事象について検討した。

RANKL および OPG の血清中濃度と、デノスマブの体内動態との関係を見出すことはできなかった。しかしながら、RANKL や OPG の血清中濃度には大きな個人間差が認められたことから、これらの分子と病態との関連について、さらなる検討の余地がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

デノスマブの用法用量は、120mg を 4 週間毎に投与するという画一的なものであり、患者の体重や症状の程度などによらず一定である。しかし、我々はデノスマブの体内動態に大きな個人間差があることをこれまでに報告しており、このような画一的な投与方法では、有効性や安全性に個人間差が生じることが懸念される。デノスマブの体内動態の個人差要因を明らかにしようとする本研究によって、患者毎に最適化されたデノスマブ投与方法を確立することで、有効性や安全性の向上が期待できる。

研究分野 : 抗体医薬の薬物動態学

キーワード : デノスマブ、薬物動態、個人差

1. 研究の目的

RANKL 血清中濃度、および RANKL と結合しその血清中濃度に影響する内在性因子 Osteoprotegerin 血清中濃度と、デノスマブ薬物動態との関係を解明すること。および、薬物動態と低 Ca 血症との関係を明らかにすること。

2. 研究成果

RANKL およびその内在性デコイ受容体 OPG の血清中濃度をそれぞれ ELISA で測定し、デノスマブの血清中濃度と比較した。RANKL、OPG とともに大きな個人間差があり、とくに RANKL は測定した検体の約半数で検出限界以下であった。これらとデノスマブの血清中濃度に相関は見られなかった。今回測定した RANKL の濃度は、デノスマブと結合していない遊離型のみを反映していると思われるため、今後は総 RANKL 濃度を測定することを検討している。

また、デノスマブの血清中濃度と、その有害事象である顎骨壊死および低カルシウム血症の

関係について検討した。これらの間に相関関係は認められなかった。顎骨壊死は頻度が低い有害事象であるため、症例数を増やすことで関連が見いだせる可能性がある。また、今回検討した全症例でカルシウム製剤の内服が適切に行われていたため、低カルシウム血症の発症が抑制されていたと考えられる。

3. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 2 件）

1. Hiroaki Shida, Takafumi Naito, Kaito Shibata, Yasuhide Yamada, Junichi Kawakami. Impact of endogenous serum immunoglobulin G on serum level of denosumab in cancer patients. THE 14TH CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2019.
2. 志田拓頭、内藤隆文、柴田海斗、山田康秀、川上純一. がん患者における血清中デノスマブ濃度と内在性の血清内在性タンパク質との関係解析. 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 2019, 2019.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：

※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、研究者個人に帰属されます。