

氏 名 山下 典亮

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士第989号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 令和6年3月21日

学 位 論 文 題 目 Low immunogenicity of vedolizumab determined by a simple drug-tolerant assay in patients with ulcerative colitis
(単純薬剤耐性アッセイ法による潰瘍性大腸炎患者におけるベドリズマブの低免疫原性の検討)

審 査 委 員 主査 教授 谷 眞至
副査 教授 中川 義久
副査 教授 丸尾 良浩

論文内容要旨

※整理番号	997	(ふりがな) 氏名	やました のりあき 山下 典亮
博士論文題目	Low immunogenicity of vedolizumab determined by a simple drug-tolerant assay in patients with ulcerative colitis (単純薬剤耐性アッセイ法による潰瘍性大腸炎患者におけるベドリズムマブの低免疫原性の検討)		
<p>【研究の目的】潰瘍性大腸炎 (以下 UC) は、T 細胞の過剰な活性化に起因する大腸を中心とする慢性腸炎である。ベドリズムマブは T 細胞に発現する $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。T 細胞の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンと腸管の血管内皮に発現する MAdCAM1 の結合を阻害し、腸粘膜への T 細胞の浸潤を阻害して抗炎症効果を発揮する。この研究ではベドリズムマブ血中トラフ濃度と抗ベドリズムマブ抗体 (以下 AVA) 濃度を当研究室で開発した手法を用いて測定し、臨床的寛解を予測するベドリズムマブ血中トラフ濃度の推定とベドリズムマブの免疫原性を評価した。</p> <p>【方法】当院でベドリズムマブ維持投与中の UC 患者 37 人を対象とした。非特異的タンパクの結合を最小限に抑えるため、アビジン ELISA プレートにビオチン化したりコンビナント $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを固相化し、ベドリズムマブ血中濃度を測定した。血清中ではベドリズムマブと AVA は免疫複合体を形成しているため、酸処理によりベドリズムマブ-AVA 免疫複合体を解離させて、プロテイン G ビーズにより IgG を回収した。単離した IgG を ELISA プレートに固相化し、HRP 標識したベドリズムマブで検出し、AVA 濃度の測定を行った (drug-tolerant assay)。患者の臨床症状、CRP、赤沈、血清アルブミン値とベドリズムマブ血中トラフ濃度、AVA 濃度の相関を検討した。</p> <p>【結果】測定系における血清 IgG の非特異的結合の影響を評価するために、ヒト血清で濃度調整したベドリズムマブ標準液が正確に測定することができるか検討した。その結果、血清 IgG の影響はないことが確認された。投与 30 週目のベドリズムマブ血中トラフ濃度の中央値は 16.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床的寛解にある患者のベドリズムマブ血中トラフ濃度の中央値は 16.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、活動期にある患者のベドリズムマブ血中トラフ濃度の中央値 6.8 $\mu\text{g/ml}$ と比較して有意に高値であった。臨床的寛解を予測するベドリズムマブ血中トラフ濃度のカットオフ値は、ROC 解析から 7.34 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、AVA 陽性は 37 人中 1 人 (2.7%) であった。ベドリズムマブ血中トラフ濃度が臨床的寛解を予測するカットオフ値 (7.34 $\mu\text{g/ml}$) 以上の患者は、カットオフ値未満の患者と比較して CRP、赤沈が有意に低く、血清アルブミン値は有意に高かった。生物学的製剤使用歴がある患者は 19 人いたが、未使用の患者と比較し、ベドリズムマブ血中トラフ濃度と AVA 濃度ともに有意な差はなく、臨床症状、CRP、赤沈、血清アルブミン値も有意な差はなかった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、
2 千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

【考察】生物学的製剤投与中に抗薬物抗体が発現すると、薬物濃度が低下し治療効果が不十分となる。ベドリズマブはヒト化 IgG 製剤で、一部マウス IgG の構造を有しているため抗薬物抗体の出現が予想された。今回の研究では UC 患者が臨床的寛解に至るための最適なベドリズマブ血中トラフ濃度を予測し、ベドリズマブの免疫原性が低いことを示した。今回の研究の手法は特別な試料や分析機器を用いておらず比較的安価なため、日常診療にも応用することができる。

従来の抗薬物抗体の測定方法では、抗薬物抗体が血中で薬物・抗薬物抗体免疫複合体を形成しているために標識抗体による検出が阻害され、抗薬物抗体が過小評価されていた。今回の drug-tolerant assay では酸処理することで、薬物・抗薬物抗体免疫複合体を解離させ、抗薬物抗体を測定することができる。今回の検討ではベドリズマブの抗薬物抗体陽性率は 2.7%であった。依然の我々の検討では抗 TNF α 抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブの抗薬物抗体陽性率がそれぞれ 27.6%、35%であったことから、ベドリズマブの免疫原性が非常に低いことが明らかとなった。抗 TNF α 抗体製剤を投与する際は、抗薬物抗体の発現を防ぐために免疫調整剤を併用することもあるが、免疫調整剤には発がん性などが危惧されている。ベドリズマブは免疫原性が低いため、免疫調整剤の併用が不要である可能性がある。

生物学的製剤の使用歴が抗薬物抗体発現のリスクとされている。今回の研究では投与 30 週目のベドリズマブ血中トラフ濃度と AVA 濃度も生物学的製剤の使用歴では差は認められず、臨床症状、血液データでも差は認めなかった。これらから生物学的製剤の使用歴があっても、AVA の発現は低く、ベドリズマブ血中濃度や治療効果にも影響を与えない可能性がある。

【結語】ベドリズマブ血中濃度と AVA 濃度の測定系を開発した。これらの assay 系を持ちることによりベドリズマブの drug-therapeutic monitoring が可能となると考えられる。ベドリズマブは免疫原性が低く抗薬物抗体の発現リスクが低いいため、長期の効果維持が期待される。

博士論文審査の結果の要旨

整理番号	997	氏名	山下 典亮
論文審査委員	主査 谷 眞至 副査 中川 義久 副査 丸尾 良浩		
<p>(博士論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文は、潰瘍性大腸炎 (UC) 患者に $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であるベドリズマブを投与した際のベドリズマブ血中トラフ濃度と抗ベドリズマブ抗体濃度を新規に開発した手法を用いて測定し、臨床的寛解の予測と免疫原性を評価し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ヒト血清で濃度調整したベドリズマブ標準液を用い、ベドリズマブ血中濃度が血清 IgG の影響をうけずに正確に測定できることを検証した。 2. UC患者に対し投与30週目のベドリズマブ血中トラフ値は $16.0 \mu\text{g/mL}$ であり、臨床的寛解にある患者は $16.7 \mu\text{g/mL}$、活動期患者は $6.8 \mu\text{g/mL}$ と有意差があった。 3. 臨床的寛解を予測するベドリズマブ血中トラフ濃度のカットオフ値はROC解析から $7.34 \mu\text{g/mL}$ であった。 4. ベドリズマブ血中トラフ濃度がカットオフ値より高い患者は有意にCRP低値、赤沈低値、アルブミン高値を示した。 5. 抗ベドリズマブ抗体は1人 (2.7%) に出現することがわかった。 6. 生物学的製剤使用歴とベドリズマブ血中トラフ濃度、臨床症状、検査値と関係はなかった。 <p>本論文は、ベドリズマブを用いたUCに対する治療に、新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(令和5年2月19日)</p>			