

研究報告書
令和3年度：B課題

令和5年4月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 札幌医科大学附属病院薬剤部

住 所 北海道札幌市中央区南1条西16丁目

研究者氏名 福士 将秀

(研究課題)

がん治療用抗体医薬品の残薬廃棄削減と供給不足時の安定確保策としてのDrug Vial Optimization のフィージビリティ・スタディ(日米共同研究)

令和4年1月24日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

令和3年度がん研究助成金（B課題）

研究成果報告

研究代表者氏名：福士 将秀

所属機関・職：札幌医科大学附属病院薬剤部 薬剤部長

【研究課題名】

がん治療用抗体医薬品の残薬廃棄削減と供給不足時の安定確保策としての Drug Vial Optimization のフィージビリティ・スタディ(日米共同研究)

【研究内容】

日本で承認されたがん治療用の抗体医薬品は、放射標識以外の抗体薬物複合体(Antibody-Drug Conjugate: ADC)を含めて実に30種類ある(研究開始時、2021年10月末時点)。その内、9種類の抗体医薬品についてのみ、固定用量が設定されているが、残りの約3分の2は、患者の体重または体表面積に基づき投与量が調節されている。従って、薬剤調製後、バイアル内に余った残液が廃棄されているケースが少なくない。

2018年6月に、「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点」が厚生労働省によって取りまとめられ、バイアル内残液の有効活用、即ち Drug Vial Optimization (DVO) が、一定の条件の下で可能であることが示された。しかし、薬剤料の請求方法が実際の使用量に応じて請求することや、バイアル内の無菌性と薬剤の安定性に関する長期的なデータが乏しいため、DVO を実施している施設は、未だ限局的である。

一方、最近、一部の抗がん剤の供給が不足する等、医療用医薬品の供給不足が社会問題化しており、具体的かつ実効性のある安定確保策の立案とその推進が喫緊の課題となっている。

本研究では、がん治療用の抗体医薬品の DVO 実施に向けたフィージビリティ・スタディを安定性評価に焦点を置いて網羅的に実施するとともに、米国における DVO 実施体制を調査して、日本における「がん治療用抗体製剤の安全な DVO 実施ガイド」の作成を目的とする。最終的に、がん治療用抗体医薬品の廃棄コスト削減と供給不足時の安定確保策として、臨床現場での DVO の普及促進に繋げる。

1) 抗体医薬品の薬理学的安定性の評価

日常業務の中で注射用抗体薬を混合調製した後、残薬が生じたバイアルを用いて、使用後8週目までの期間、冷所(2~8°C)で適切に密封保管した後、1週毎に微量サンプリングした。研究対象薬は、リツキシマブ、トラスツズマブおよびそのエムタンシン／デルクステカン結合複合体、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、エロツズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、イサツキシマブ、エンホルツマブ ベドチン、ブレンツキシマブ ベドチン、ポラツズマブ ベドチンおよびインフリキシマブを含む18種類を対象とした。なお、バイオ後続品(BS)がある抗体薬については、院内採用BSを用いて評価した。

標的リガンドを固相化したプレートを用いて、ELISA 法によって各薬物のリガンド結合活性の経時的な変化を調べた。本アッセイに必要なプラットフォーム技術は、薬剤部で既に確立済みである。また、各抗体薬のタンパク質濃度(IgG 濃度)について、薬物に特異的なモル吸光係数 ϵ を用いて、280 nm における吸光度(A280)から簡便かつ迅速に定量し、経時的な変化を同様に調べた。

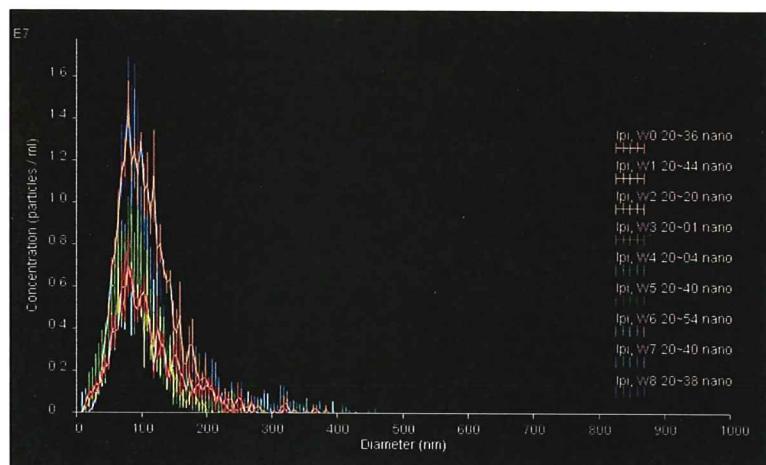
現在までに、一部のインフリキシマブ BS 以外、合計20種類以上の抗体薬の残液サンプリングをすべて終了した。イピリムマブのバイアルに関して、日本では 50 mg 以外に 20 mg の小規格が追加されたが、欧米においては 50 mg と 200 mg の 2種類のみである。用量が体重換算で決められているため、残液の有効活用が望まれている。本研究において、イピリムマブを分析対象薬物として、薬剤調製後バイアル内に残存するイピリムマブの長期安定性を評価した。その結果、使用後8週間、調製当日のベースラインと比較して、IgG 濃度およ

び CTLA-4 結合活性に有意な変化が認められないことを初めて明らかにした。

2) 抗体医薬品の凝集体の定量的評価

抗体医薬品は、糖鎖付加等の翻訳後修飾や高次構造形成の違いに起因した複雑かつ不均一なタンパク質分子の集合体である。生産から保管の間に受ける攪拌や振とう等により凝集体を形成する。近年、Sub-visible Particle (SVP)と呼ばれる 10 nm~10 μm の凝集体が免疫原性、即ち抗体医薬品に対する抗薬物抗体の产生特性を持つことが報告され、長期保存における SVP の適切なモニタリングが求められている(FDA ガイダンス、2014 年)。

そこで、本研究において、複数回使用バイアル内に形成される潜在的な SVP の超高感度な定量的評価を実施した。上記 1)の検討で得られたイピリムマブのバイアル内残液サンプルを用いて、ナノ粒子トラッキング解析 (NanoSight NS300)により、10 nm~1 μm の SVP を可視化し、絶対濃度を超高感度定量した。その結果、最頻径が 88 nm(84~97 nm)であり、調製当日のベースラインと比較して、イピリムマブのサイズ分布特性に経時的变化が認められないことが判明した(下図)。一方、Aggregates Sizer(島津製作所)を用いて、定量的レーザー回折散乱法により、さらに長期に保存したバイアル内に形成される潜在的な凝集体を評価した。その結果、冷所での保管期間が 6 ヶ月以上経過した時点において、0.5~5 μm の領域に SVP の形成が示唆された。



3) 米国における注射用抗がん剤の DVO 実施体制に関する調査

米国における注射用抗がん剤の DVO 実施体制を調査した結果、「医療施設認定合同機構 (The Joint Commission: TJC) が DVO を支持しない」と明言したことによって、複数のがん治療病院において DVO を適応できない状況であることが明らかになった。

Mayo Clinic の Scott Soefje 薬剤部長と連絡を取り、DVO の現状を確認したが、TJC の明言を受けて適応していないことがわかった。また、MD Anderson Cancer Center の Ryan Roux 薬剤部長とも連絡を取ったところ、ハイ・ボリュームセンターのため 2019 年 7 月まで DVO を積極的に実施していたが、それ以降は、米国薬局方第 797 章 USP<797>改訂に従い、バイアルシェアリングに関する 12 時間ルール(BD PhaSeal 使用)を適応して、注射用抗がん剤の廃棄量を減らすように変更していることがわかった。一方、共同研究者の UNC Health の Lindsey Amerine 薬剤部長と連絡を取り、現在でも DVO 適応を継続していることが確認された。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center の Lisa Modelevsky がん専門薬剤師と連絡を取ったところ、閉鎖式薬物移送システム(Closed-System drug Transfer Device: CSTD)を用いた単回使用バイアルの無菌性延長について検討がされたものの、USP<797>と TJC の基準に完全には従っていないという結論に至り、DVO を適応していないことが判明した。さらに、米国病院薬剤師会に所属する Michael Ganio 副会長と連絡を取ったところ、1) CSTD はハザーダス・ドラッグの職業曝露防止目的であること、またバイアル内への微生物の侵入を防ぐことが示されていると FDA 510(k)で述べられている程度であり、2) CSTD はバイアルの使用期限(Beyond-use Date: BUD)を延長することが出来るとは特に認められていないことが、CSTD を用いた DVO がプラクティスとして支持されない理由であることがわかった。

現在、安全な DVO 実施のための標準プロトコルの作成に向けて、リサーチ・ネットワークをヨーロッパにも拡げて、A collaborative study to FAcilitate drug viaL optimization for antiCancer mONoclonal antibodies

(FALCON study) として国際共同研究を実施している。Lindsey Amerine 薬剤部長(UNC Health)と Mirjam Crul 博士(アムステルダム大学メディカルセンター)と協力して、メールやリモート会議等を用い、欧米におけるDVOの適応条件に関する情報収集を進めている。

以上、本研究において、CTLA-4 阻害薬イピリムマブの調製後バイアル内残薬の長期安定性(8週間、冷所保管)を明らかにすることことができた。イピリムマブに対するDVO適応による残薬廃棄削減策が、6週間間隔の投与レジメンへの応用も可能であることが示唆された。今後、本研究において対象としている他のがん治療用抗体医薬品についての検討を同様に進め、調製後バイアル内に残った抗体医薬品の薬理学的安定性および潜在的な凝集体形成の可能性を網羅的に明らかにしていく。

また、米国における注射用抗がん剤のDVO実施状況を調査した結果、その適応を踏み止まっている病院が多いことが判明した。今後、リーチアウトした各施設のDVO適応に対する取り組み状況を再確認するとともに、DVO実施時の対象薬剤や調製環境・調製方法(通常のニードル穿刺法、CSTD)、保存方法などの情報収集を継続して、がん治療用抗体医薬品に対するDVO実施ガイドの作成に繋げる。今後、抗体薬の品質と安定性についてさらに検討する為に、CSTD(BD PhaSeal)のバイアル装着あるなしで、凝集体生成量に差異が認められるか否かについても、新たに検討していく予定である。

最後に、本研究を遂行する上で、抗体医薬品の凝集体評価に関して技術的な協力を賜りました洲本高志主任(株式会社島津製作所分析計測事業部)、並びに専門的な助言を頂きました石井明子部長(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部)に深謝致します。また、多大なる御支援を賜りましたがん研究振興財団に心より感謝申し上げます。