

論文審査結果の要旨

| | | | |
|------|--------|-------|---|
| 報告番号 | 甲創第52号 | 氏名 | Nehal Emam Elsadek Emam Ali Elhewan |
| 審査委員 | 主査 | 小暮健太郎 |  |
| | 副査 | 石田 寛弘 |  |
| | 副査 | 南川 典昭 |  |

学位論文題目

Impact of anti-PEG antibodies on the blood clearance of some clinically approved PEGylated protein therapeutics.

(PEG 化タンパク質製剤の血液クリアランスに対する抗 PEG 抗体の影響)

審査結果の要旨

ポリエチレングリコール(PEG)は、微粒子やタンパク質に修飾するとその安定性を向上するだけでなく、免疫原性を減弱する。よって、様々な PEG 化微粒子やタンパク質製剤が開発され、その幾つかが臨床で使用されている。このような中、2014 年に FDA から PEG 化タンパク質を開発する場合には、タンパク質に対する抗体だけでなく、PEG に対する抗体誘導の有無も検討することを推奨するレターが発出された。PEG は安全性が高いことから、化粧品や嗜好品、医薬品製剤や食品などにも添加されている。人類は常に PEG に暴露されており、事実一部のヒトでは PEG 化製剤の投与を受けていないのに PEG に対する抗体を保持しているものが年々増えてきている。このような事から、申請者は、2014 年以前に認可された、あるいは当時臨床試験中であった認可済みの PEG 化タンパク質(PEG-G-CSF, PEG-Interferon α , PEG Factor VIII)に関して、動物レベルで抗 PEG 抗体の有無を検討した。その結果、投与量、投与回数、投与ルートに依存するものの、調査した PEG 化タンパク質製剤で抗 PEG 抗体の誘導を確認した。抗 PEG 抗体が誘導された場合、次回投与の PEG 化タンパク質製剤の血中消失速度が亢進されることを確認しており、薬効の減弱が類推された。また、この抗 PEG 抗体産生機構は、これまで言われていた T 細胞非依存的な機構ではなく、タンパクの抗原性に依存する T 細胞依存的な機構によるものであることを明らかにした。

以上の通り、本研究は、PEG 化タンパク質製剤を安全に使用するための課題の幾つかを解決するための新規なアイデアを与えるものであり、博士論文として妥当であると認めた。