

抗体医薬品の PK-ADA 解析を基盤とした治療最適化に資する リアルワールドエビデンスの創出

福土 将秀

抗体医薬品の PK-ADA 解析を基盤とした治療最適化に資する リアルワールドエビデンスの創出

Building real-world evidence to optimize treatment with therapeutic monoclonal antibodies based on pharmacokinetic and immunogenicity assessment

福土 将秀*¹

Key words : 抗体薬、薬物動態、免疫原性、リアルワールド、個別化医療

要 旨

目的 抗体薬の治療継続性の影響因子を同定するとともに、ウステキヌマブおよびオゾラリズマブの薬物動態 (pharmacokinetics : PK) - 抗薬物抗体 (anti-drug antibody : ADA) と臨床アウトカムとの関連を明らかにすることを目的とした。

方法 本研究に登録された患者集団 (422 名) およびウステキヌマブ (36 名)、オゾラリズマブ (8 名) 療施行患者を解析対象とした。治療継続性の評価では、治療失敗を観察イベントとした。統計解析では、ロジスティック回帰分析および ROC 曲線解析を実施した。

結果 女性の性別と治療期間中の抗菌薬併用が、治療失敗のリスク因子であることが判明した。抗ウステキヌマブ抗体の陽性率は低かったものの (4/36 [11%])、ADA 産生は薬物血中濃度の低下に影響を及ぼすこと、有効性のトラフ濃度閾値は約 2 $\mu\text{g/mL}$ であることが示唆された ($\text{AUC}_{\text{ROC}}=0.9384$)。一方、抗オゾラリズマブ抗体の産生は認められず、薬物血中濃度は 16 週までに有効性のカットオフ値 1 $\mu\text{g/mL}$ を超えていた。

結論 抗体薬の PK と ADA の評価並びに性別と抗菌薬併用に関する情報は、治療最適化に資する。

はじめに

近年、がんや自己免疫疾患等の治療薬として、標的分子に対する高い特異性と親和性を有する抗体薬が次々に開発され、治療成績の向上に期待が集まっている¹⁾。しかし、抗体薬の効果には個人差が認められること、また重篤な副作用も報告されていることから、安全かつ最適な投与法の確立が課題とされている²⁾。

抗体薬は、タンパク質から成るバイオ医薬品であり、免疫原性の評価、特に抗薬物抗体 (anti-drug antibody : ADA) の測定は、中和抗体による Loss of Response (LOR) や抗体薬と ADA から成る免疫複合体による Gain of Toxicity の観点から、薬物動態

(pharmacokinetics : PK) 評価と並んで有効性と安全性を理解する上で重要と考えられる。オゾラリズマブは、抗 TNF- α ナノボディ 2 個と抗ヒト血清アルブミンナノボディ 1 個を有する 3 量体構造の新規ヒト化低分子抗体である。関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者を対象とした本剤の臨床試験において、16 週の血漿中トラフ濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の患者では、有効性の指標に対する高い効果が報告されている³⁾。一方、本剤に対する中和抗体が陽性となった一部の患者では、本剤の PK および有効性への影響が示唆されている³⁾。したがって、ADA に対する治療薬物モニタリング (TDM) は、抗体薬を用いた治療の個別最適化に資することが期待されるが、日本人における抗体薬

*¹ FUKUDO MASAHIDE 札幌医科大学附属病院 薬剤部

のTDMの臨床的有用性に関するエビデンスは乏しい⁴⁾。

著者らはこれまでに、リアルワールドにおけるPD-1阻害薬ニボルマブおよびペムブロリズマブに対するADAの発現状況について前向きに調査し、臨床的関連性等を明らかにしてきた(CHOPIN研究: UMIN000033036)⁵⁾。本研究において、ADAが持続的に陽性となる症例は、それ以外の症例と比較して予後不良であり、persistent ADAは予後予測因子である可能性が示唆された⁶⁾。しかし、ADAが陽性(持続的陽性)となる原因や治療継続率の低下に繋がる詳細なメカニズムについては、十分に解明することができなかった。

近年、抗体薬の免疫原性の個人差および治療効果に関して、腸内細菌叢の異常(dysbiosis)との関係に注目が集まっている。最近、Gorelikら⁷⁾が、イスラエルの炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)患者から成る全国レジストリ(epi-IIRN)のデータ解析によって、抗TNF- α 抗体薬インフリキシマブおよびアダリムマブに対するADAの産生リスクが、治療前・治療中に使用した抗菌薬の種類によって異なることを報告した⁷⁾。また、海外の研究グループによって、広域スペクトラムの抗菌薬の使用歴が、免疫チェックポイント阻害薬のLORと関連することが報告された^{8,9)}。しかし、日本人患者における抗体薬の治療効果とdysbiosisの関係を調べた研究は乏しい。

そこで本研究では、抗体薬を用いた治療継続性に及ぼす抗菌薬使用の影響を明らかにすることを主目的とした。また、抗体薬のTDMの臨床的有用性に関する日本人のエビデンスを確立することを副次目的として、IBDに対する治療薬ウステキヌマブおよびRAに対する新規ナノボディ製剤オゾラリズマブのPK-ADAと臨床アウトカムとの関連を検討した。

方 法

対象患者と倫理的配慮

札幌医科大学附属病院(以下、当院)において、がんまたは自己免疫疾患等の治療目的で、抗体医薬品を用いた治療を施行された患者を対象とした(対象期間: 2020年4月1日以降2024年5月31日迄)。患者情報と抗菌薬使用に関する情報、および治療継続性に関する情報を電子カルテからレトロスペクティブに収集した。

本研究は、「実臨床における抗体医薬品の免疫原性評価と個人差要因解明に関する前向き観察研究(IMPACT研究)」の一部として実施した。また、研究プロトコルは、当院臨床研究倫理審査委員会によって承認され、その目的と研究実施についての情報を臨床研究等提出・公開システムに公開し、オプトアウト方式を用いて研究を実施した(jRCT1011220023)。

血液検体

血液検体に関して、治療開始前(ベースライン)と治療期間中、および治療終了後にも血液検査後の残余検体(血漿・血清)を可能な限り長期に回収して、分析実施まで-30℃凍結保存した。ウステキヌマブまたはオゾラリズマブの投与直前に得られた血液検体をトラフ濃度(C_{min})測定用とした。また、ウステキヌマブ投与後4週目(前後1週間含む)に得られた血液検体をピーク濃度(C_{max})測定用とした。

薬物血中濃度測定

ウステキヌマブおよびオゾラリズマブの血中濃度は、それぞれヒトIL-12/23 p40およびヒトTNF- α キメラ組換えタンパク質を固相化した96ウェルプレートを用いて、間接ELISAによって定量した(100 ng/well)。検量線は、各製剤(ステラール®およびナノゾラ®)から調製した標準溶液のデータポイントを4パラメータロジスティック回帰曲線に当てはめ作成し、各時点におけるサンプル中の薬物濃度を算出した。薬物血中濃度の定量下限はいずれも6.25 ng/mLであり、duplicateで測定を実施し平均値を求めた。

ADA 評価

著者らは既に、ニボルマブおよびペムブロリズマブに対する ADA 評価系を構築し、それを参考に酸解離ブリッジング ELISA を用いて、ウステキヌマブおよびオゾラリズマブに対する ADA の発現状況を 3 段階アプローチによって評価した⁵⁾。ウステキヌマブに対する市販のウサギ由来ポリクローナル抗体 (GenScript 社) を ADA 評価系の陽性対照として用いた。一方、オゾラリズマブに対する市販の ADA を入手することが不可能であったため、本剤をウサギに免疫してカスタム作製したポリクローナル抗オゾラリズマブ抗体 (コスモ・バイオ社) を ADA 評価系の陽性対照として用いた。

臨床アウトカム評価

治療継続性の評価に関して、無効または死亡による治療の中止を治療失敗として定義し、寛解または重篤な有害事象による中止や手術による中断、その他の理由 (経済的理由等) による治療の中止、転院による観察終了はすべて打ち切りとした (データカットオフ日: 2024 年 6 月 18 日)。

ウステキヌマブおよびオゾラリズマブの有効性は、臨床的寛解を用いて評価した。寛解導入療法に対する反応性が得られない、または寛解維持療法に対する効果が不安定で他剤への変更またはその検討を必要とする場合を no/unstable clinical remission と定義した。一方、臨床的寛解を達成しそれを維持している場合を stable clinical remission と定義した。有害事象の重症度は、CTCAE v5.0 を用いて評価した。

統計解析

単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いて、治療前および治療期間中における抗菌薬曝露と性別、年齢の患者背景因子を含めて、治療失敗と関連するリスク因子を検討し、オッズ比およびその 95% 信頼区間 (confidence interval: CI) を推定した。治療継続率は Kaplan-Meier 法を用いて

推定し、2 曲線の比較には log-rank 検定を用い、ハザード比およびその 95% CI を推定した。対応のない 2 群間のノンパラメトリックデータの比較には、Mann-Whitney U 検定を用いた。臨床的寛解と関連するウステキヌマブの C_{min} の最適カットオフ値は、ROC 曲線の Youden index を用いて算出した。すべての統計解析は、STATA17 ソフトウェアを用いて実施し、両側検定における p 値が 5% 未満を統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

対象患者

本研究で対象とした IMPACT コホート 422 名の患者背景を表 1 に示す (年齢中央値 51 [12-89] 歳、男性 158 名/女性 264 名)。抗体医薬品を用いた治療開始前に抗菌薬を使用していた患者が 36 名、治療期間中に抗菌薬を併用していた患者が 79 名含まれていた (表 2)。抗菌薬の種類に関して、セファロスポリン系薬剤が最も多く、次いでフルオロキノロン系薬剤と ST 合剤等が用いられていた (表 2)。

抗体医薬品の治療失敗リスク因子

単変量ロジスティック回帰分析の結果、過去の抗菌薬の使用歴は、抗体医薬品の治療継続性に影響しなかった (表 3)。一方、治療期間中の抗菌薬の併用および女性と 65 歳以上は、reference と比べて抗体医薬品の治療失敗リスクの有意な上昇と関連することが明らかとなった (表 3)。多変量解析の結果、治療期間中の抗菌薬の併用 (オッズ比 3.12、95% CI 1.64-5.96、 $p=0.001$) と女性 (オッズ比 3.00、95% CI 1.44-6.26、 $p=0.003$) が、抗体医薬品の治療失敗リスクと正の相関が示された (表 3)。また、抗菌薬併用群における抗体医薬品の治療継続率は、非併用群と比べて有意に低かった (ハザード比 2.76、95% CI 1.93-8.14、log-rank $p=0.0002$ 、図 1)。

表1 IMPACTコホートの患者背景

Characteristic	No. (n = 422)
Sex	
Male	158
Female	264
Median age at the start of therapy, y (range)	51 (12–89)
Age groups	
<65-y	302
≥65-y	120
Disease	
Rheumatic diseases	
Rheumatoid arthritis and its related diseases	88
Spondyloarthritis and its related diseases	49
Systemic lupus erythematosus and its related diseases	39
Bechet's disease	11
Familial mediterranean fever	3
Cutaneous polyarteritis nodosa	3
IgG4-related disease	1
Sarcoid arthritis	1
Inflammatory bowel diseases	
Crohn's disease	69
Ulcerative colitis	39
Others	2
Inflammatory skin diseases	
Psoriasis	47
Hidradenitis suppurativa	5
Palmoplantar pustulosis	5
Generalized pustular psoriasis	4
Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens	1
Malignant diseases	
Melanoma	20
Cervical cancer	7
MSI-high/TMB-high cancer	3/2
Extramammary paget's disease	3
Cutaneous squamous cell carcinoma	3
Other diseases	17
Therapeutic monoclonal antibody	
Anti-TNF- α	
Infliximab/Golimumab/Adalimumab/Certolizumab pegol/Ozoralizumab	74/44/19/13/5
Anti-IL-6R	
Sarilumab/Satralizumab/Tocilizumab	34/8/7
Anti-IL-23 p19	
Risankizumab/Guserukumab/Tildrakizumab	26/16/4
Anti-IL-17	
Ixekizumab/Brodalumab/Secukinumab/Bimekizumab	12/11/10/7
Anti-IL-12/23 p40	
Ustekinumab	39
Anti-PD-1 or anti-PD-1/CTLA-4	
Nivolumab/Pembrolizumab/Cemiplimab/Nivolumab + Ipilimumab	15/13/7/3
Anti-BLyS	
Belimumab	35
Anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin	
Vedolizumab	9
Anti-CD19	
Inebilizumab	1
Anti-IL-36R	
Spesolimab	1
Others	9

Abbreviations: MSI, microsatellite instability; TMB, tumor mutational burden

表2 抗菌薬の種類

ATB class	pATB No. (n = 36)	cATB No. (n = 79)
Cephalasporins	20	26
Sulfonamides + Trimethoprim	0	22
Metronidazole	4	12
Fluoroquinolones	11	12
Penicillin + BLIs	4	7
Tetracyclines	2	6
Macrolides	4	7
Penicillins	2	5
Glycopeptides	3	2
Aminoglycosides	0	1
Carbapenems	3	0
Others	3	6

Abbreviations: ATB, antibacterials; BLI; β -lactamase inhibitor, cATB, concurrent antibacterial therapy; pATB, prior antibacterial therapy

表3 抗体医薬品の治療失敗リスクに関する多変量ロジスティック回帰分析

Characteristic	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Sex				
Male	1 [Reference]		1 [Reference]	
Female	2.88 (1.40–5.91)	0.004	3.00 (1.44–6.26)	0.003
Age, y				
<65	1 [Reference]		1 [Reference]	
≥65	1.96 (1.08–3.55)	0.026	1.83 (0.99–3.38)	0.053
pATB				
No	1 [Reference]			
Yes	1.78 (0.74–4.31)	0.198		
cATB				
No	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	2.88 (1.54–5.38)	0.001	3.12 (1.64–5.96)	0.001

Abbreviations: cATB, concurrent antibacterial therapy; CI, confidential interval; OR, odds ratio; pATB, prior antibacterial therapy

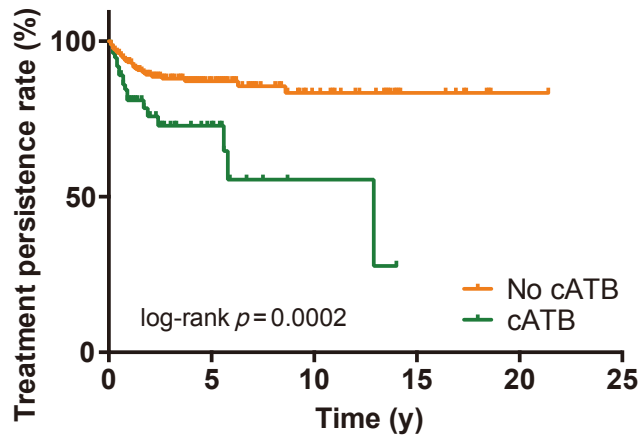


図1 抗体医薬品の治療継続率に及ぼす抗菌薬併用の影響

cATB, concurrent antibacterial therapy

p 値 : log-rank 検定

表4 ウステキヌマブ療法施行患者の患者背景

Characteristic	No. (n = 36)
Sex	
Male	24
Female	12
Median age at the start of ustekinumab therapy, y (range)	41 (14–79)
Median body weight, kg	55.2 (38.9–122)
Disease	
Crohn's disease	21
Ulcerative colitis	14
Non-specific enteritis	1
Therapy	
Induction	5
Maintenance	31
Prior biologic therapy	
Naïve	17
Anti-TNF- α	
Infliximab/Adalimumab/Golimumab	15/7/1
Anti- α 4 β 7-integrin	
Vedolizumab	2

ウステキヌマブの PK-ADA と臨床アウトカム

IMPACT コホートの患者集団の内、IBD に対してウステキヌマブ療法が施行され、PK および免疫原性の評価が可能な患者 36 名（クローン病 21 名、潰瘍性大腸炎 14 名、非特異性腸炎 1 名）を解析対象とした（表 4）。ウステキヌマブの C_{min} および C_{max} に関して、クローン病患者と潰瘍性大腸炎患者の間に有意差は認められなかった（図 2）。また、

ウステキヌマブ皮下投与後の C_{min} の個体間変動（CV%）および個体内変動（CV%）は、それぞれ 60.0% および 6.3 ~ 44.7% であり、個体内変動より個体間変動の方が大きかった（図 3A）。また、ウステキヌマブの ADA 陽性サンプルは 2%（7/352 ポイント）と低く、ADA 陽性患者の割合も 11%（4/36 名）と低かった（図 3B）。さらに、ADA の最大抗体価が 1 のサンプルが半数以上で、概して

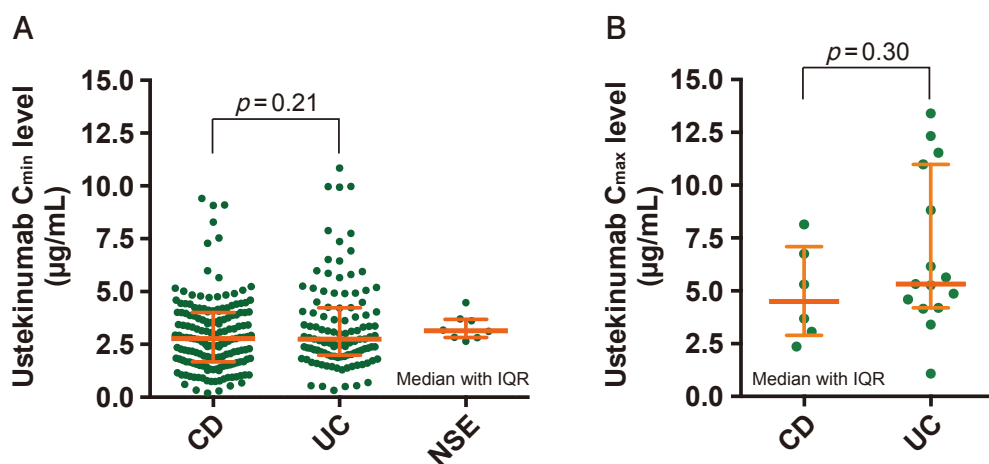


図2 ウステキヌマブの血漿中トラフ濃度（ C_{min} 、A）およびピーク濃度（ C_{max} 、B）
 CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; NSE, non-specific enteritis
 p 値：Mann-Whitney U 検定

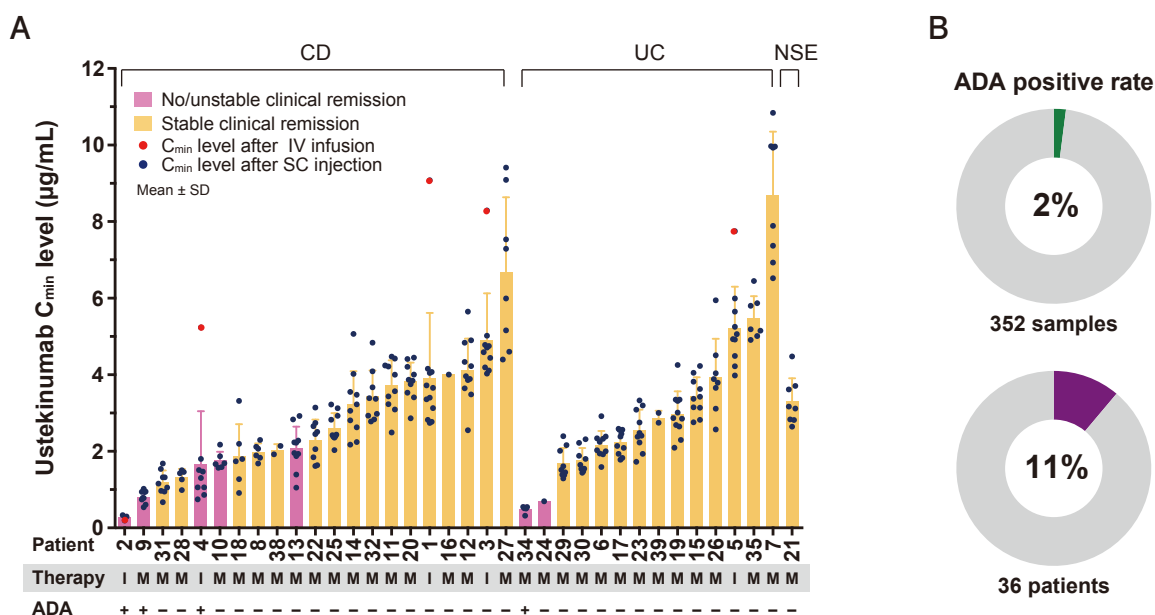


図3 ウステキヌマブの薬物動態 (A) および免疫原性 (B) プロファイル

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; NSE, non-specific enteritis; IV, intravenous; SC, subcutaneous; M, maintenance; I, induction; ADA, anti-drug antibody;

低かった。ADA 陽性患者全例（4 名）において、皮下投与後の C_{min} が 2 $\mu\text{g/mL}$ を下回っており、治療効果は no/unstable clinical remission であった。

ADA が初回投与後早期に持続的陽性となった 1 名 (patient 2) では、薬物の消失半減期が外国人健康成人における平均値と比べて短かった ($t_{1/2}$ 8.3 ~

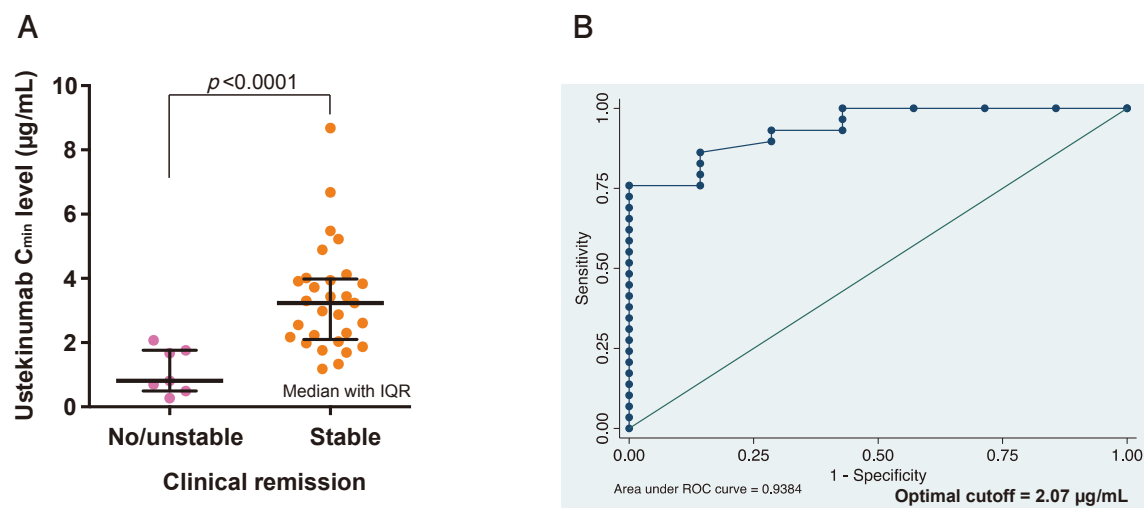


図4 ウステキヌマブ曝露量と臨床的寛解の関係 (A) および臨床的寛解を予測する最適カットオフ濃度を算出するためのROC曲線 (B)

ROC, receiver operating characteristic

p 値: Mann-Whitney U 検定

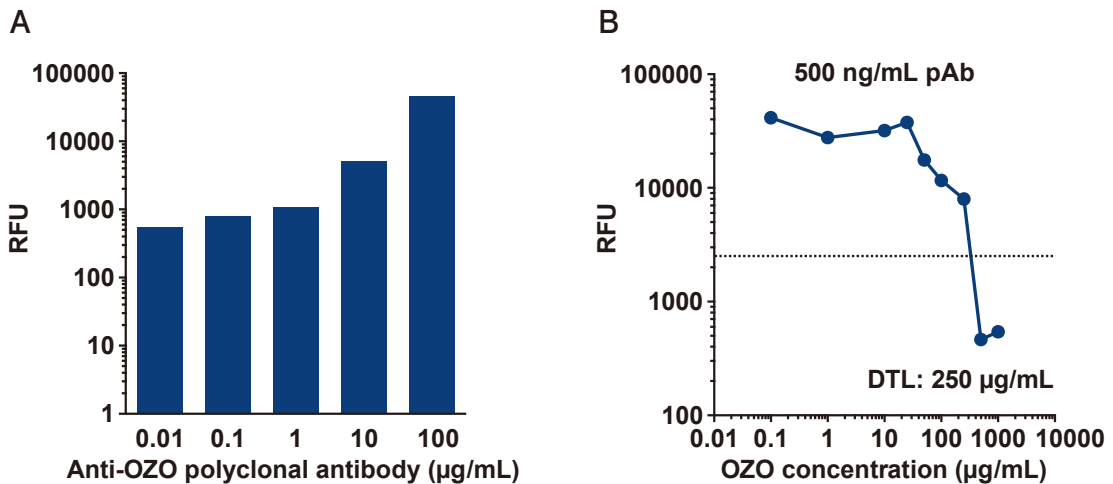


図5 抗オゾラリズマブ抗体の反応性の濃度依存性 (A) および共存薬物耐性 (B)

破線：設定されたカットポイント

RFU, relative fluorescence unit; OZO, ozoralizumab; pAb; polyclonal antibody; DTL, drug tolerance level

9.9 日 vs 約 3 週)¹⁰⁾。

Stable clinical remission の状態にある患者は、no/unstable clinical remission の患者と比べて、 C_{min} が有意に高かった (中央値 3.23 vs 0.81 µg/mL、 $p < 0.0001$ 、図 4A)。さらに、ROC 曲線解析の結果、

ウステキヌマブの臨床的寛解を予測する C_{min} の最適カットオフ値は、2.07 µg/mL であることが推定された ($AUC_{ROC} = 0.9384$ 、 $p < 0.0001$ 、図 4B)。なお、感染症が 2 名 (5.6%) で確認されたが、重篤な有害事象は認められなかった。

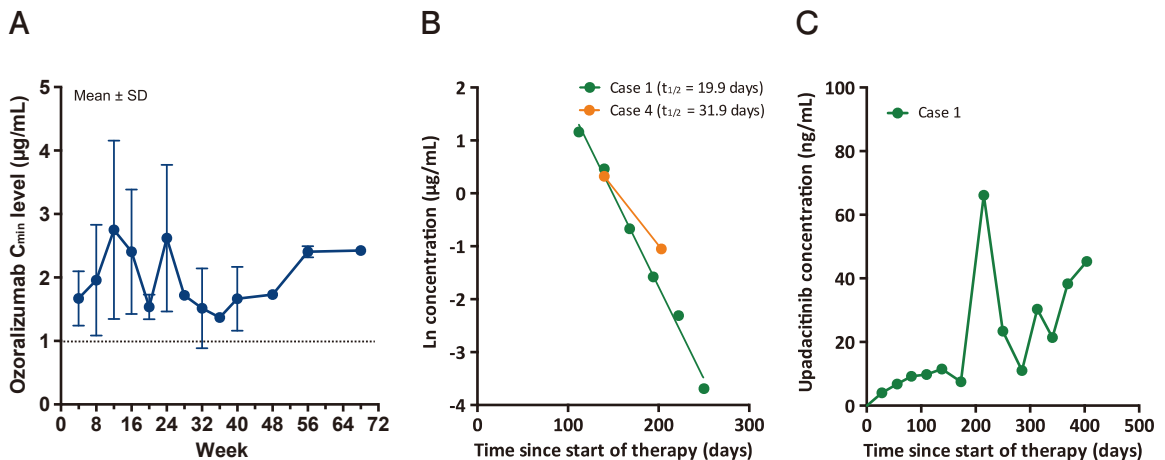


図6 オゾラリズマブの血漿中トラフ濃度推移 (A) および投与中止後の薬物血中濃度推移 (B) と症例 1 におけるウパダシチニブ血漿中濃度推移 (C)

破線：有効性のトラフ濃度閾値³⁾

消失半減期 ($t_{1/2}$) = $0.693/k$ (k 、[薬物血中濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの回帰直線の傾き])

オゾラリズマブの PK-ADA と臨床アウトカム

オゾラリズマブに対する ADA 評価系を構築するための陽性対照として、ウサギに免疫してカスタム作製したポリクローナル抗オゾラリズマブ抗体の反応性を検討した。その結果、濃度依存的なレスポンスが確認でき、陽性対照 500 ng/mL 含有試料では、オゾラリズマブ 250 µg/mL 存在下まで陽性を示した (図 5)。

表 1 に示した IMPACT コホートの患者集団の内、RA に対してオゾラリズマブ療法が施行された患者 5 名と新たな症例 3 名 (登録期間: 2024 年 8 月末迄) を合わせて、PK および ADA 評価を行った。オゾラリズマブの C_{min} 平均値は 2 µg/mL であり、日本人 RA 患者における平均値 (約 2 µg/mL) とよく対応していた (図 6A)³⁾。また、いずれの症例も抗オゾラリズマブ抗体の産生は認められず、16 週までに有効性のカットオフ値 1 µg/mL を超えていた (図 6A)。16 週目に無効中止となった症例 (case 1、図 6B) における薬物の消失半減期は 19.9 日と推定され、日本人 RA 患者における報告値 (18 日) と類似していた³⁾。一方、寛解が得られた後、経済的理由により中止となった症例 (case 4、図 6B) における薬物の消失半減期は 31.9 日と比較的長く、中止後も寛解が維持されていた。なお、感染症が 2 名 (25%) で確認されたが、重篤な有害反応は認められなかった。

考 察

日本人患者における抗体医薬品を用いた治療の継続性に対する抗菌薬使用のリスクが、治療前の使用歴と治療期間中の併用使用で異なることが、多様な疾患を有する患者集団と複数の異なる作用機序 (mode of action: MOA) を有する抗体薬を含めた今回のコホート研究によって初めて明らかとなった。過去の報告では、治療前の抗菌薬の使用歴が、免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療に対してネガティブに影響することが示されているが、本研究では概してその影響は認められなかった

(表 3)^{8,9)}。一方、多変量解析の結果、治療期間中の抗菌薬の併用使用と女性の性別が、抗体薬の治療失敗に対する有意なリスク因子であることが明らかとなった (表 3)。過去の研究により、男性の性別が抗体薬のクリアランス増大と関連することが示されている¹¹⁾。PK の観点から、男性の方が女性と比べて、薬物血中濃度が低くなり、LOR による治療失敗のリスクが男性患者において上昇すると推察されるが、今回の結果とは一致しなかった。

一方、免疫応答には性差が認められており、液性免疫の主体となる抗体の産生は、女性の方が高いことが知られている¹²⁾。免疫原性の観点から、女性患者において体内に投与された抗体薬に対する ADA 産生リスクが高くなり、LOR による治療失敗のリスクが女性患者において高かった可能性が理由の 1 つとして考えられる。特に、抗体薬を用いた治療期間中に、感染症等に対して抗菌薬を女性患者に使用する場合には、治療失敗リスクの回避のために、抗菌薬併用の必要性を慎重に検討すべきである。しかし、本研究の限界として、単施設で実施された小規模なレトロスペクティブ研究である点、抗菌薬の種類と使用期間を分類して解析が実施されていない点、抗菌薬以外の dysbiosis の原因となる薬剤 (制酸剤、NSAIDs 等) や生菌製剤 (プロバイオティクス) の影響が検討されていない点、抗菌薬併用による抗体薬の治療失敗リスク上昇の分子的な機序 (中和抗体産生) が不明である点が挙げられる¹³⁾。今後、これらの点について詳細な解析を実施して、その因果関係のメカニズムを解明する必要がある。さらに、性差を考慮した抗体治療戦略の開発や抗体療法における抗菌薬の適正使用に関するリバーストランスレーショナル・リサーチ (rTR) が重要と考える。

また本研究では、IBD 患者を対象に、ウステキヌマブの PK と免疫原性プロファイルおよび臨床アウトカムとの関連を調べた。その結果、臨床的寛解を予測する C_{min} の最適カットオフ値は、約 2 µg/mL と推定され (図 4)、日本人クローン病患者における内視鏡的寛解を予測する最適カット

オフ値 (2 $\mu\text{g/mL}$) とよく一致していることが判明した¹⁴⁾。全体的に PK プロファイル ($C_{\min}$ 、 $C_{\max}$) は、過去の報告とよく対応していたが、日本人 IBD 患者におけるその免疫原性 (ADA 陽性割合、最大抗体価) は、概して低いことが今回初めて明らかとなった^{15,16)}。一方、ADA 陽性患者全例 (4 名) において、皮下投与後の $C_{\min}$ が有効性の最適カットオフ値 2 $\mu\text{g/mL}$ を下回っており、また ADA が持続的陽性となった 1 名では、薬物の消失半減期が短縮していることが明らかとなった。したがって、ウステキヌマブに対する ADA 産生は、薬物のクリアランス増大と血中濃度の低下に影響を及ぼす可能性、さらに $C_{\min}$ モニタリングは、有効性の予測に有用である可能性が示唆された。今後、ウステキヌマブ療法の個別最適化に向けて、PK と ADA に対する proactive TDM の臨床的有用性を前向きに実証する必要がある¹⁷⁾。

また、本研究において構築したオゾラリズマブの PK および ADA 評価系を用いて、実臨床におけるオゾラリズマブの PK プロファイル (図 6A) や ADA の発現状況について調べることが可能となった。なお今回、解析対象の症例数が 8 名と限られていたため、ADA 陽性患者が認められなかったと考えられる。16 週目に無効中止となった症例 (case 1、図 6B) の PK に関して、平均的な $t_{1/2}$ であったため、薬物のクリアランス増大が一次無効の原因ではないと考えられた。一方、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤ウパダシチニブに変更後、疾患活動性が速やかに改善していたことから、本症例の RA 病態において、TNF が主要な役割を果たしていなかった可能性が考えられた。また、NEWTARGET 研究 (jRCT1011240022) の一環として、本症例のウパダシチニブ (1 日 15 mg) 服用後の血中濃度を LC-MS/MS 法によって測定した。その結果、薬物血中濃度が経時的に上昇する傾向が認められ、炎症反応と RA 病態の改善に伴って、ウパダシチニブ

の PK も変動する可能性が示唆された (図 6C)。オゾラリズマブの $C_{\min}$ モニタリングは、有効性の予測や異なる MOA を有する他剤への変更のディシジョンメイキングに有用である可能性が示唆された。今後、オゾラリズマブの有効性の $C_{\min}$ 濃度閾値および ADA の臨床的関連を明らかにするための多施設共同研究を計画し、更に多くの症例をリクルートして検討していく予定である。

最後に、今回の報告時点において IMPACT 研究が進行中であったため、中間解析の結果を主に報告させていただいた。今後、抗体医薬品を用いた治療の個別最適化に資するエビデンスの創出に向けて、当該臨床薬理研究 (1000 人抗体プロジェクト、jRCT1011220023) を推進していく予定である。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、貴重な研究助成を賜りました公益財団法人臨床薬理研究振興財団に深く感謝の意を表します。また、ADA 評価に関して、技術的な助言を賜り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) に感謝申し上げます。ウステキヌマブに関する研究成果の一部は、第 44 回日本臨床薬理学会学術総会において、口頭発表いたしました。また、オゾラリズマブに関する研究成果の一部は、第 45 回同学術総会において、口頭発表する予定です。

最後に、本研究への参加にご協力をいただきましたすべての患者さんと各診療科の医師および検査部のスタッフ、薬剤部の諸氏にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Crescioli S, Kaplon H, Chenoweth A, Wang L, Visweswaraiah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2024. *MAbs* 2024; **16**: 2297450.
- 2) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; **378**: 158-68.
- 3) Takeuchi T, Chino Y, Kawanishi M, Nakanishi M, Watase H, Mano Y, et al. Efficacy and pharmacokinetics of ozoralizumab, an anti-TNF α NANOBODY® compound, in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the OHZORA and NATSUZORA trials. *Arthritis Res Ther* 2023; **25**: 60.
- 4) Brun MK, Gehin JE, Bjørlykke KH, Warren DJ, Klaasen RA, Sexton J, et al. Clinical consequences of infliximab immunogenicity and the effect of proactive therapeutic drug monitoring: exploratory analyses of the randomised, controlled NOR-DRUM trials. *Lancet Rheumatol* 2024; **6**: e226-e236.
- 5) Fukudo M, Sasaki T, Ohsaki Y. PD-1 blockers: Staying long in the body and delayed toxicity risks. *J Thorac Oncol* 2020; **15**: e42-e44.
- 6) Fukudo M, Mishima K, Kimura N, Shinden Y, Sasaki T, Okumura S, et al. Long-term follow-up of pharmacokinetics (PK) and immunogenicity of the anti-PD-1 antibodies nivolumab (Nivo) and pembrolizumab (Pembro) in real-world practice. *J Clin Oncol* 2019; **37**: suppl.3120.
- 7) Gorelik Y, Freilich S, Gerassy-Vainberg S, Pressman S, Friss C, Blatt A, et al. Antibiotic use differentially affects the risk of anti-drug antibody formation during anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease patients: a report from the epi-IIRN. *Gut* 2022; **71**: 287-95.
- 8) Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019; **5**: 1774-8.
- 9) Eng L, Sutradhar R, Niu Y, Liu N, Liu Y, Kaliwal Y, et al. Impact of antibiotic exposure before immune checkpoint inhibitor treatment on overall survival in older adults with cancer: A population-based study. *J Clin Oncol* 2023; **41**: 3122-34.
- 10) Zhu Y, Wang Q, Frederick B, Bouman-Thio E, Marini JC, Keen M, et al. Comparison of the pharmacokinetics of subcutaneous ustekinumab between Chinese and non-Chinese healthy male subjects across two Phase 1 studies. *Clin Drug Investig* 2013; **33**: 291-301.
- 11) Guo Y, Remailly BC, Thomas J, Kim K, Kulp SK, Mace TA, et al. Antibody drug clearance: An underexplored marker of outcomes with checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res* 2024; **30**: 942-58.
- 12) Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; **16**: 626-38.
- 13) Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **47**: 332-45.
- 14) Hirayama H, Morita Y, Imai T, Takahashi K, Yoshida A, Bamba S, et al. Ustekinumab trough levels predicting laboratory and endoscopic remission in patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2022; **22**: 195.
- 15) Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018; **154**: 1660-71.
- 16) Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab pharmacokinetics and exposure response in a phase 3 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; **18**: 2244-55.
- 17) Porth R, Deyhim T, Geeganage G, Smith B, Zullo S, Rabinowitz LG, et al. Proactive therapeutic drug monitoring of ustekinumab is associated with increased drug persistence in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2024, doi: 10.1093/ibd/izae231. Online ahead of print.