

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07126

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害薬のPK/PD解析と抗薬物抗体評価に基づく最適使用法開発

研究課題名（英文）Personalized dosing of immune checkpoint inhibitors by pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis and immunogenicity assessment

研究代表者

福土 将秀（Fukudo, Masahide）

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：60437233

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：実臨床におけるニボルマブおよびペムブロリズマブ、イピリムマブに対する抗薬物抗体の発現状況が初めて明らかとなった。それぞれの抗体価は、比較的低いものの、ニボルマブおよびペムブロリズマブ治療開始時に抗薬物抗体が陽性の症例では、発熱などの全身性症状が出現する可能性が示唆された。さらに、セミプリマブの治療効果は、薬物曝露量と関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、免疫チェックポイント阻害薬の臨床薬物動態と免疫原性を把握する上で有用な知見を提供するものであり、特に治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring）を利用した薬物血中濃度測定および抗薬物抗体評価に基づく治療アウトカム改善が期待され、高額な抗体医薬品の適正使用の推進とそれによる医療費の抑制にも貢献することが考えられる。

研究成果の概要（英文）：We first revealed the incidence of anti-drug antibodies (ADAs) for nivolumab and pembrolizumab as well as ipilimumab in real-world practice. Although ADA titers of the respective drugs examined were relatively low, baseline positive ADA was suggested to relate to systemic symptoms such as fever after start of therapy with nivolumab as well as pembrolizumab. Furthermore, it was suggested that exposure to cemiplimab was associated with clinical activity.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 薬物動態 薬効 抗薬物抗体 最適使用法

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

PD-1 阻害薬のニボルマブやペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害薬は、多くのがん腫に対して優れた効果を示すことが証明され、がんの治療成績向上に期待が集まっている。一方、抗腫瘍効果には個人差が認められること、また致死的な免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) も報告されていることから、最適かつ安全な使用法の確立が望まれている。

研究代表者らはこれまでに、PD-1 阻害薬の薬物動態と免疫原性に着目し、ニボルマブに対する抗薬物抗体 (anti-drug antibody: ADA) が陽性に転化し、レスポンスが得られなかった悪性黒色腫患者に対して、ペムブロリズマブ (ADA 陰性) への治療変更を医師と協議した結果、ペムブロリズマブが著効した症例を経験した。さらに、ペムブロリズマブ治療施行後に ADA が高発現していた非小細胞肺癌患者において、治療開始後早期に病勢が進行し、極めて低い薬物血中濃度が寄与していた可能性が高い症例も経験した。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬に対する ADA が薬物動態と薬効 (PK/PD) に影響するか否かについて、実臨床において体系的に検証した研究は皆無であった。

また最近、バイオ医薬品のタンパク質凝集体が、免疫原性のリスク因子になることが報告され、米国 FDA は、バイオ医薬品の製造過程や保管状態におけるその凝集体の適切なモニタリングと低減の必要性を強調している (FDA ガイダンス 2014: バイオ医薬品の免疫原性評価)。CTLA-4 阻害薬のイピリムマブに関して、患者体重に基づいて投与量が調節されている為、薬剤調製後バイアル内に残液が生じ、廃棄されているケースが少なくない。高額ながん治療用抗体医薬品を複数回使用することによって、高騰する医療費の抑制が期待されるが、使用後のバイアル内におけるイピリムマブの長期的な薬理学的安定性を検討した研究は乏しかった。

一方、腫瘍組織中の PD-L1 の発現レベルが、効果予測に役立つ可能性のあるバイオマーカーとして期待されている。PD-L1 は、N 結合型糖鎖修飾を受けて機能調節されている (*Nat Commun* 2016;7:12632)。また、糖鎖が除去された可溶性の PD-L1 (sPD-L1) は、PD-1 受容体に対する結合が低下することも明らかにされている (*Immunol Lett* 2018;196:155-160)。一方、リポフォリン (ribophorin: RPN) は、新生タンパク質の N 結合型糖鎖修飾を触媒する粗面小胞体に局在する I 型膜タンパク質として知られている (*Glycobiology* 2006;16:47R-62R)。ドセタキセル耐性乳がん細胞において、RPN2 が P-糖タンパク質の細胞膜上での発現を調節することや (*Nat Med* 2008;14:939-948)、RPN2 の高発現は、がんの予後不良因子であることも報告されている (*Oncotarget* 2015;6:3335-3345)。研究代表者らはこれまでに、3次元立体培養した腫瘍細胞において、PD-L1 タンパク質の発現が亢進し、また RPN1 および RPN2 タンパク質も顕著に誘導される新事実を見出した。しかし、RPN 遺伝子が PD-L1 タンパク質の膜発現にどのように関わっているのかは、十分に解明されていなかった。

## 2. 研究の目的

### (1) 免疫チェックポイント阻害薬の PK/PD 解析と抗薬物抗体評価

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 の発現状況とその臨床的関連性を明らかにすることを目的とした。中和抗体 (neutralizing antibody: NAb) の評価に関して、ニボルマブを対象薬物として、競合的リガンド結合 (competitive ligand binding: CLB) アッセイを用いて、NAb 評価系を構築することを目的とした。また、新規 CTLA-4 阻害薬トレメリムマブおよび新規 PD-1 阻害薬セミプリマブの血中濃度測定系を構築するとともに、セミプリマブについては探索的に PK/PD を明らかにすることを目的とした。さらに、イピリムマブの PK 特性およびその免疫原性について、ニボルマブの免疫原性と関連付けながら検討することを目的とした。

### (2) イピリムマブの凝集体評価

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。近年、Sub-visible Particle (SVP) と呼ばれる 100 nm~10  $\mu$ m の凝集体が免疫原性、即ち抗体医薬品に対する ADA の産生特性を持つことが報告され、そのモニタリングの重要性が高まってきている。本研究課題において、イピリムマブを対象薬物として、薬剤調製後バイアル内に形成される潜在的な SVP 形成を明らかにすることを目的とした。

### (3) RPN 遺伝子と PD-L1 タンパク質発現の関連解析

PD-L1 タンパク質と粗面小胞体に局在する I 型膜タンパク質であり、オリゴ糖転移酵素 (Oligosaccharyl transferase: OST) 複合体を構成する成分の RPN1 および RPN2 の発現との関連について、遺伝子ノックダウン手法を用いて明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 免疫チェックポイント阻害薬の PK/PD 解析と抗薬物抗体評価

臨床研究 CHOPIN Study (UMIN000033036)に登録された Discovery コホート (240 名) を対象に、ニボルマブおよびペムブロリズマブに対する ADA について、研究代表者らが既に構築した酸解離ブリッジング ELISA を用いて評価し、その抗体価を精査した。まず、スクリーニング試験で陽性であったサンプルについて、その後の確認試験によって陽性が確定したサンプルを対象に、ネガティブコントロール (健康人由来 pooled ドナー血漿) を用いて 2 倍ずつ段階希釈し、カットポイントを上回る最大希釈倍率を抗体価とした。

ニボルマブの NAb 評価について、遊離薬物による干渉を抑える目的で、ニボルマブを固相化したプレートを用いて NAb を補足し、遊離薬物を洗浄・除去した後、酸処理して NAb のみ回収する ACE 法 (Affinity Capture Elution) を CLB アッセイの前ステップに追加した。ウサギ抗ニボルマブ抗体 (ポリクロナール抗体) をポジティブコントロールとして、ADA 陽性サンプルを用いて本アッセイによる NAb 活性を評価した。

トレメリムマブおよびセミプリマブの血中濃度測定系について、それぞれのリガンドである CTLA-4 および PD-1 を固相化した 96 ウェルプレートを用いて、間接 ELISA による定量を実施した。

イピリムマブの PK 特性およびその免疫原性について、CHOPIN Study および現在進行中の IMPACT Study (jRCT1011220023)に登録された症例を対象にして、ELISA を用いた薬物血中濃度の測定、並びに酸解離ブリッジング ELISA を用いたイピリムマブの ADA を評価した。さらに、ニボルマブの ADA 発現に対するイピリムマブ併用の影響についても精査した。

#### (2) イピリムマブの凝集体評価

日常業務の中でイピリムマブを混合調製した後、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。生物学的活性の評価として、上記と同様に CTLA-4 を固相化したプレートを用いた ELISA によって、レファレンスに対する相対活性の経時的な変化を使用後 8 週間調べた。また、イピリムマブの IgG 濃度について、微量分光光度計を用いて 280 nm における吸光度 (A280) と特異的なモル吸光係数  $\epsilon$  から定量し、ベースラインに対する経時的な相対変化を同様に調べた。

バイアル内に形成される潜在的な SVP 評価に関して、上記の薬理学的安定性の評価に用いたサンプルを用いて、ナノ粒子トラッキング解析 (NanoSight NS300) により、10 nm~1  $\mu$ m の SVP を可視化し、絶対濃度を超高感度定量した (測定回数: triplicate)。また、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、さらに長期に保管したバイアル内の潜在的な凝集体形成の可能性についても評価した。

#### (3) RPN 遺伝子と PD-L1 タンパク発現の関連解析

超低吸着 PrimeSurface プレート 96V (住友ベークライト) を用いて、MCF-7 細胞を 3 日間培養しシングルスフェロイドを形成させた (直径約 400~500  $\mu$ m)。細胞播種時に (1500 cells/well)、リバーストランスフェクション法を用いて、RPN1 および RPN2 遺伝子に特異的な siRNA (Silencer Select siRNA, 10 nM) をトランスフェクション試薬 RNAiMAX (Invitrogen) を用いて遺伝子導入した。トランスフェクションして 24、48 時間後、半量の新しい培養液をウェルに追加して (50  $\mu$ L/well)、72 時間後にスフェロイドを回収した。RPN1 および RPN2 mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法によって定量し、コントロール siRNA と比較してノックダウン効果を評価した。さらに、細胞を冷メタノール固定し、PD-L1 に対して特異的な抗体 (28-8) を用いて、タンパク質の発現を免疫蛍光染色法により評価した。なお、厚みのあるスフェロイドの蛍光観察を改善する為に、ProLong Glass 褪色防止用封入剤 (Invitrogen) に封入して観察した。

### 4. 研究成果

#### (1) 免疫チェックポイント阻害薬の PK/PD 解析と抗薬物抗体評価

ニボルマブおよびペムブロリズマブ治療患者において、ADA の抗体価の中央値 (範囲) は、それぞれ 8 倍 (1-256 倍) および 4 倍 (1-256 倍) であった。また、ADA は、両薬剤ともに治療開始後早期に発現していることが明らかとなった。さらに、ニボルマブの ADA 陽性率は、イピリムマブとの併用療法を施行された患者において、ニボルマブ単剤治療患者と比較して 2 倍以上高いことが判明した。本結果は、過去に実施された臨床試験における既報とも概ね対応していた。一方、治療開始 (ベースライン) 時に ADA が陽性であった症例において、点滴治療開始後に 38°C 以上の発熱が高頻度で認められた (75% [6/8])。従って、PD-1 阻害薬に対する免疫原性は、発熱などの全身性症状に影響を及ぼす可能性が示唆された。

一方、イピリムマブの ADA に関して、18 名の患者血清を用いて評価した結果、1 名 (5.6%) の患者においてのみ ADA 陽性が確認された。本症例では、ニボルマブとイピリムマブ併用療法

開始後早期に（2 サイクル目）、一過性に ADA 陽性（抗体価 2 倍）となっていた。また、興味深い結果として、本症例では、ニボルマブに対する ADA も持続的陽性であり、両方の抗体薬に対する ADA がダブルポジティブであることが判明した。3 サイクル施行後に神経系の重篤な irAE 発現によって治療中止となっていたことから、両薬剤に対する ADA 発現が、irAE の重篤化に影響を及ぼしていた可能性が考えられた。また、治療終了後の薬物血中濃度を用いてイピリムマブの消失半減期を推定した結果、その中央値は約 37 日と推定された。外国人悪性黒色腫患者における報告値（17.3 日）と比べて、2 倍以上延長していることが判明した。

新規薬剤であるトレメリムマブとセミプリマブの薬物動態評価系について、非常に高感度に良好な薬物濃度測定結果が得られることを確認できた（定量限界 6.25 ng/mL）。子宮頸がん患者（7 名）におけるセミプリマブ血中濃度を測定した結果、定常状態の平均トラフ濃度は約 82  $\mu\text{g/mL}$  であり、治験時の日本人における報告値と類似していることが明らかとなった。また、病勢増悪のため治療中止となった症例の定常状態の平均トラフ濃度は約 40  $\mu\text{g/mL}$  であり、全体の平均値と比べて低いことが判明した。

ニボルマブの NAb 検出の際の drug tolerance 改善策を検討した結果、CLB アッセイの前に ACE 法を前処理操作として組み入れることによって、drug tolerance が顕著に改善し、中和活性の評価が可能であることを確認できた。ニボルマブの ADA 陽性サンプルを用いて NAb 活性を評価した結果、一部のサンプルについて NAb 活性が陽性であることが判明し、早期治療効果の減弱 (loss of efficacy) との関連が示唆された。

### (2) イピリムマブの凝集体評価

無菌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 濃度およびリガンド結合活性に有意な変化が認められなかった。また、ナノ粒子トラッキング解析の結果、イピリムマブの最頻径は約 88 nm (84-97 nm) であり、調製当日のベースラインと比較して、サイズ分布特性と粒子濃度に経時的変化は認められないことが判明した。以上の結果、使用後バイアル内に残存するイピリムマブは、適切な保管条件の下で長期間、薬理学的に安定であることが示唆された。

一方、Aggregates Sizer を用いて、さらに長期に保管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  $\mu\text{m}$  の領域に SVP 形成が示唆されるシグナルが確認された。従って、調製後のバイアルの複数回使用期限 (Beyond-use Date: BUD) に関して、適切な保管条件の下でバイアルが保管されていたとしても、BUD が 6 ヶ月の期限は不適であると考えられた。

### (3) RPN 遺伝子と PD-L1 タンパク発現の関連解析

RPN1 と RPN2 および PD-L1 の免疫蛍光染色は、単層培養細胞では有意な蛍光シグナルを確認することが出来なかったが、スフェロイド培養細胞において特異的な蛍光シグナルが観察された。さらに、それぞれの遺伝子の相対的な発現量を評価した結果、mRNA 発現量は単層培養と 3 次元培養の間に有意な差がないことが明らかとなった。以上の結果より、3 次元培養において、タンパク質の品質管理に関わるリボフォリンが、遺伝子転写後に自らのタンパク質の翻訳後修飾を受けタンパク質の発現量が増大するとともに、PD-L1 の膜タンパクの発現に寄与している可能性が推察された。

次に、リバーストランスフェクション法を用いて、RPN1 並びに RPN2 遺伝子に特異的な siRNA を MCF-7 スフェロイドに処置し、72 時間後の遺伝子ノックダウン効率を評価した結果、それぞれ 75% 以上のノックダウン効果が得られた。RPN1 および RPN2 siRNA を処置した MCF-7 スフェロイドにおいて、免疫蛍光染色した PD-L1 タンパク質の発現に対する RPN 遺伝子サイレンシングの影響は認められなかった。一方、メタノール固定の代わりに、膜透過処理をせずに 4% PFA のみで固定して、PD-L1 タンパク質の細胞膜上の発現を評価した結果、PD-L1 の細胞外ドメインを認識する抗体 (28-8) による特異的な免疫蛍光染色が、RPN1 および RPN2 siRNA を処置した MCF-7 スフェロイドにおいて、コントロール siRNA 処置と比べて部分的に低下しているという興味深い結果が得られた。これまでに、RPN2 が上皮成長因子受容体 EGFR の糖鎖付加を触媒し、細胞膜上の EGFR 発現、並びに大腸癌細胞の増殖に重要な役割を担っていることが報告されている (*Oncotarget*. 8:72633-51, 2017)。以上の結果より、RPN1 および RPN2 は、PD-L1 や EGFR の膜発現ダイナミクスを制御する新規治療標的分子になり得る可能性が考えられた。

本研究課題の遂行によって、実臨床における日本人患者の 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 の抗体価に関するデータを初めて明らかにした。また、ベースライン時に ADA 陽性の症例では、ADA 発現が発熱などの全身性症状に影響を及ぼす可能性が示唆

された。さらに、イピリムマブに対する ADA 発現率は低いものの、ニボルマブとの併用時にニボルマブに対する免疫原性を増強し、irAE を誘導する可能性が示唆された。一方、イピリムマブ使用後一定の期間、適切に保管されたバイアル内において、免疫原性のリスク因子である SVP 形成の可能性はないことが示唆された。さらに、セミプリマブの治療効果は、薬物曝露量と関連する可能性を探索的に明らかにした。一方、がんスフェロイドにおいて、N-結合型糖鎖付加を触媒する RPN 遺伝子のノックダウンによって、PD-L1 の細胞膜上の発現が低下する可能性が示唆された。

以上の研究成果は、免疫チェックポイント阻害薬の適正使用を推進する上で有用な知見を提供するものであり、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を活用した薬物血中濃度測定および ADA 評価による個別化医療の展開が期待される。さらに、イピリムマブ調製後のバイアル内の薬物の複数回使用による残液破棄量の削減によって、医療費抑制への貢献も期待される。今後、RPN 遺伝子を創薬標的として、がんの免疫逃避機構をターゲットとした新規治療法の研究開発へと繋がっていくものと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishigo T, Yano T, Katano S, Takada R, Aigami T, Nakano K, Kondo F, Kouzu H, Ohori K, Nakata H, Nonoyama M, Kitagawa M, Kimyo T, Fukudo M, Miura T	4. 巻 61
2. 論文標題 Utility of a Score for Predicting Glomerular Filtration Rate Overestimation in Patients with Cardiovascular and Renal Diseases and Their Risk Factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 167-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7388-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ibe Y, Ishigo T, Fujii S, Fujiya Y, Kuronuma K, Tsugawa T, Takahashi S, Fukudo M	4. 巻 28
2. 論文標題 Delayed dexamethasone treatment at initiation of oxygen supplementation for coronavirus disease 2019 is associated with the exacerbation of clinical condition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 875-883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fukudo Masahide, Asai Keiko, Tani Chikayoshi, Miyamoto Masashi, Ando Katsuyoshi, Ueno Nobuhiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Pharmacokinetics of the oral multikinase inhibitor regorafenib and its association with real world treatment outcomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 1422 ~ 1431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-021-01115-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujii Satoshi, Ibe Yuta, Ishigo Tomoyuki, Inamura Hirotoishi, Kunimoto Yusuke, Fujiya Yoshihiro, Kuronuma Koji, Nakata Hiromasa, Fukudo Masahide, Takahashi Satoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Early favipiravir treatment was associated with early defervescence in non-severe COVID-19 patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1051 ~ 1057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.04.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukudo Masahide, Ishibashi Kei, Kitada Masahiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Real-world pharmacokinetics and pharmacodynamics of everolimus in metastatic breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 1707 ~ 1715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-021-01131-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kunimoto Yusuke, Matamura Ryosuke, Ikeda Hiroshi, Fujii Satoshi, Kimyo Tomoko, Kitagawa Manabu, Nakata Hiromasa, Kobune Masayoshi, Miyamoto Atsushi, Fukudo Masahide	4. 巻 7
2. 論文標題 Potential drug-drug interactions in the era of integrase strand transfer inhibitors: a cross-sectional single-center study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-021-00226-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishigo T, Shimotsubo T, Takada R, Nakano K, Fujii S, Kitagawa M, Kimyo T, Nakata H, Fukudo M	4. 巻 141
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Linaclotide in Elderly Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 255-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00176.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukudo M, Tamaki G, Azumi M, Shibata H, Tandai S	4. 巻 87
2. 論文標題 Pharmacokinetically guided dosing has the potential to improve real-world outcomes of pazopanib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Clin Pharmacol	6. 最初と最後の頁 2132-2139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.14580.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukudo M, Tamaki G, Azumi M, Kakizaki H, Matsumoto S, Tasaki Y	4. 巻 39
2. 論文標題 Absorption of the orally active multikinase inhibitor axitinib as a therapeutic index to guide dose titration in metastatic renal cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Invest New Drugs	6. 最初と最後の頁 595-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-020-01023-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigaki R, Yoshida R, Yagita A, Nagasue K, Naraoka T, Nitanei K, Yanada H, Tenma T, Kida R, Umekage Y, Mori C, Minami Y, Sato H, Iwayama K, Hashino Y, Fukudo M, Sasaki T	4. 巻 13
2. 論文標題 Case Report: Case series: association between blood concentration and side effects of sotorasib	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Oncol	6. 最初と最後の頁 1269991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1269991.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato T, Kunimoto Y, Kitagawa M, Asai Y, Kimyo T, Nakata H, Takahashi M, Chiba H, Takahashi H, Miyamoto A, Fukudo M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Drug interactions between ALK inhibitors and warfarin with concurrent use of bucolome: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Pharm Health Care Sci	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-023-00282-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福土 将秀
2. 発表標題 抗体医薬品の薬物動態特性：低分子医薬品との違い
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Masahide Fukudo, Lindsey B. Amerine
2. 発表標題 Long-term stability of leftover ipilimumab within vials after sterile preparation
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福土 将秀
2. 発表標題 がん領域における新規TDM対象薬剤の拡大に向けて
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福土 将秀
2. 発表標題 抗PD-1抗体薬ニボルマブとペムプロリズマブの薬物動態と免疫原性の長期観察研究
3. 学会等名 第13回JBFシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福土 将秀
2. 発表標題 PD-1阻害薬の薬物動態および免疫原性評価と治療個別化への応用
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福土 将秀
2. 発表標題 抗体医薬品のTDMとその未来
3. 学会等名 第39回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福土 将秀
2. 発表標題 抗体医薬品の個別化投与設計の開発
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

札幌医科大学附属病院薬剤部 <a href="https://web.sapmed.ac.jp/pharm/">https://web.sapmed.ac.jp/pharm/</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------