

蛋白尿を呈するがん患者における

抗体医薬品ベバシズマブの体内動態変動に関する研究

2024

増田 崇

目 次

緒 言	01
第I章 蛋白尿を呈するがん患者における抗体医薬品ベバシズマブおよびニボルマブの尿中排泄量増大に伴う血中濃度低下：症例集積研究	03
I-1 方法	03
I-2 患者背景	05
I-3 蛋白尿を呈する患者では抗体医薬品の血中濃度が低下する	08
I-4 蛋白尿を呈する患者では抗体医薬品の尿中濃度が増大する	09
I-5 考察	10
第II章 蛋白尿を呈する日本人がん患者におけるベバシズマブの母集団薬物動態解析：前向きコホート研究	13
II-1 方法	14
II-2 患者背景	16
II-3 BV の体内動態	17
II-4 PopPK モデルとモデルの評価	18
II-5 モンテカルロシミュレーション	26
II-6 考察	27
結 論	31
謝 辞	32
論 文 目 録	33
引 用 文 献	34

緒言

抗体医薬品はがんを含む様々な疾患の治療に不可欠な存在である。糖蛋白質である免疫グロブリン G (IgG) 由来の配列を有する抗体医薬品は、低分子医薬品とは異なる薬物動態特性を示す。低分子医薬品は主に肝臓で代謝を受け、胆汁中や尿中に排泄され体内から消失する¹。一方で、IgG はエンドサイトーシスにより細胞に取り込まれ、リソソームに送られて分解される²。肝疾患、腎疾患、薬物相互作用、遺伝子多型などの因子は低分子医薬品の体内動態変動を引き起こすことが明らかとなっている¹。抗体医薬品においては、免疫原性に起因する抗薬物抗体の産生、標的分子の発現量などの低分子医薬品と異なる要因が薬物体内動態における個体間変動を引き起こすことが報告されている^{3,5}。他の因子も抗体医薬品の体内動態において観察される個体間変動に寄与している可能性があるが、これらはまだ十分に定義されていない。加えて、種々のがんに適応を有する複数の抗体医薬品において、その血中濃度と治療効果が相関することが報告されている^{5,8}。以上より、低分子とは異なる特性を有する抗体医薬品の体内動態における新規個体間・個体内変動因子を明らかにすることは、血中濃度管理に基づく最適ながん治療の構築に資すると考える。

抗体医薬品や造血幹細胞移植などの新規治療法の開発により、がん患者の生存期間が改善しつつある。一方で、がん治療により腎臓合併症を発症する患者や、慢性腎臓病に罹患しながらがん治療を受ける患者が存在する。このような背景のもと、近年、新たな学問領域として Onco-Nephrology が登場し、がんと腎臓病が相互に及ぼす影響を明らかにすることの重要性が強調されている⁹。腎疾患を有するがん患者では標準的な抗がん剤治療および支持療法を受けることが困難な場合があり、このような集団を対象とした薬物治療最適化のための臨床試験の実施が求められる。

ベバシズマブ (BV) は抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 抗体であり、複数のがん種に対する適応で承認され、その治療成績の向上に寄与している¹⁰。殺細胞性抗がん剤の多剤併用療法への BV の追加により、様々ながん罹患した患者の生存期間は統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した¹¹⁻¹³。転移性肝細胞がん患者に対する抗プログラム細胞死リガンド 1 抗体アテゾリズマブと BV との併用療法は、良好なリスク・ベネフィットプロファイルを示し、生存率の有意な改善をもたらした¹⁴。このように BV は、種々の進行がんの治療において重要な役割を果たしている一方で、副作用として蛋白尿を引き起こすことが報告されている¹⁵。BV 投与に関連するネフローゼ症候群を発症した症例も報告されている¹⁶。現在、実臨床において、高度な蛋白尿を呈する患者では蛋白尿重篤化の

回避を目的として BV が休業される場合が多い。しかしながら、BV の休業は薬物血中濃度の低下に伴う治療強度の減弱を引き起こす可能性がある。したがって、臨床転帰につながる蛋白尿発現時の BV 休業基準の設定のためには、蛋白尿重篤化リスクに加えて薬物血中濃度変動についても評価する必要がある。

BV の体内動態における個体間変動に寄与する因子として、体重、性別、血清アルブミン濃度、治療開始時点の血中 VEGF 濃度などが報告されている^{5,17-21}。他方、重篤な蛋白尿を呈する原発性糸球体疾患の患者において抗体医薬品アダリムマブおよびリツキシマブのクリアランスが増大することが報告されている^{22,23}。このことは蛋白尿発現患者において抗体医薬品の体内動態における個体間変動が生じる可能性を示唆する。BV は副作用として蛋白尿を引き起こすにもかかわらず、本薬の薬物動態研究においては蛋白尿発現の影響が検証されていない。過去の臨床試験は、蛋白尿発現と BV の体内動態の関係を評価可能な試験デザインを有していなかった可能性がある。その理由として次の三点が挙げられる。第一に、BV の薬物動態解析が実施された過去の臨床試験の一部では、開始時点で蛋白尿を発現している患者は対象から除外されていた^{5,24}。第二に、臨床試験では、高度の蛋白尿を呈する患者における BV の休業または中止がプロトコルで規定されている場合がある^{24,25}。このことは、高度の蛋白尿を呈する患者における検体の採取回数が減少することを示唆する。第三に、BV の薬物動態解析を行った過去の研究では、事前に規定されたサイクルにおいてのみ患者検体の採取が実施された^{5,17-21}。したがって、蛋白尿を呈する患者の臨床検体を多数採取可能な試験デザインを有する臨床試験の実施により、蛋白尿発現と BV の体内動態変動の関係を評価する必要がある。

以上の背景のもと、著者は蛋白尿を呈するがん患者における BV の体内動態変動を明らかにすべく、2 つの新規臨床研究を実施した。第 I 章では、蛋白尿発現患者および対照患者を対象とする症例集積研究の結果を示した。BV 血中・尿中濃度の測定により、BV 尿中排泄量の増大に伴って、その血中濃度が低下する可能性を示した。第 II 章では、BV 新規開始患者を対象とする前向きコホート研究の実施により、蛋白尿発現患者における BV 血中濃度を予測するための母集団薬物動態 (PopPK) モデルの構築に成功した。本解析では、BV のクリアランスに対する有意な共変量として、血清アルブミン濃度、体重、尿中蛋白/クレアチニン濃度比 (UPCR) が同定された。

以下、本研究によって得られた結果を論述する。

第I章 蛋白尿を呈するがん患者における抗体医薬品ベバシズマブおよびニボルマブの尿中排泄量増大に伴う血中濃度低下：症例集積研究

蛋白尿発現は医薬品の体内動態における個体間・個体内変動に寄与する要因の1つであることが示唆されている。ネフローゼ症候群の患者では低分子医薬品の体内動態変動が生じるが、これは薬物のアルブミン非結合型分率の変化によるものである²⁶。近年、蛋白尿発現は抗体医薬品の体内動態にも関連することが明らかとなりつつある。治療抵抗性の原発性巣状分節性糸球体硬化症の患者（治療開始時のUPCR： 15.9 ± 10.4 g/g）を対象とした第I相試験において、これらの患者におけるアダリムマブのクリアランスは、関節リウマチ患者における値と比較し、増大することが示された²²。著明な蛋白尿（治療開始時の蛋白尿中排泄量： 11.3 ± 4.0 g/日）を呈する膜性腎症の患者では、対照患者と比較し、リツキシマブの体内動態に顕著な差が認められた²³。非選択的蛋白尿を呈する治療抵抗性ネフローゼ症候群の患者症例において、リツキシマブの血中半減期が極端に短く（1日未満）、その一因は薬物の過剰な尿中への漏出であった²⁷。抗VEGF抗体BV、抗プログラム細胞死受容体1抗体ニボルマブ（NIVO）はともに様々ながん種に対して適応を有し^{10,28}、その治療成績の向上に寄与している一方で、副作用として蛋白尿を引き起こす^{15,29}。さらに、併存疾患や前治療のために、抗体治療の開始時点で蛋白尿を呈する患者も存在する。したがって、BVおよびNIVO投与患者では、蛋白尿発現に伴いその血中濃度が低下する可能性がある。

第I章では、蛋白尿を呈する患者におけるBVおよびNIVOの血中・尿中濃度を測定し、薬物血中濃度と尿蛋白検査値との関係について評価を行った。その結果について、症例集積研究として報告する。

I-1 方法

I-1-1 患者の血清および尿サンプル

2020年11月から2021年9月までの間に京都大学医学部附属病院において、BVを3週に1回またはNIVOを2週に1回投与中のがん患者32例を、これら薬物開始前のUPCR値にかかわらず、本試験に登録した。血清・尿検体はBVまたはNIVO投与直前に採取した。これらの検体は液体クロマトグラフ質量分析計で分析するまで -80°C で保存した。本研究への参加について、すべての患者から書面によるインフォームド・コンセントを得た。本研究はヘルシンキ宣言に則り、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認のもと行った（承認番号：R1386）。

I-1-2 データ収集と蛋白尿の原因の評価

患者データは電子カルテから収集した。各患者の蛋白尿の原因について、腎臓専門医が評価を行った。

I-1-3 抗体医薬品の血中および尿中濃度の測定

BV および NIVO の血中濃度 (C_{Serum}) は、LCMS-8060 四重極型質量分析計 (SHIMADZU, Kyoto, Japan) を用いて既報と同様に測定した³⁰⁻³²。血清中 IgG の抗原結合領域からペプチドを得るために、nSMOL™ Antibody BA Kit (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて、付属のプロトコルに従って血清試料の前処理を実施した。BV および NIVO の尿中濃度 (C_{Urine}) についても、血中薬物濃度測定プロトコルに従って測定したが、一部変更を加えた。尿中濃度測定においては、健常成人の尿で希釈した BV および NIVO を検量点サンプルとして使用した。50 μL の検量点サンプルまたは患者の尿サンプルを、尿に溶解した 6.5 mg/mL IgG (Sigma-Aldrich Co. LLC, St. Louis, MO, US) 10 μL とともに IgG collection resin に添加した。本測定系における血中 BV、血中 NIVO、尿中 BV および尿中 NIVO 濃度の定量下限は、それぞれ 1.95、9.61、0.00763 および 0.0625 $\mu\text{g/mL}$ であった。

I-1-4 統計解析

統計解析は GraphPad Prism v9.0 (GraphPad Software, Inc., La. Jolla, CA, USA) を用いて実施した。連続データは平均値 $\pm$ 標準偏差で表し、Wilcoxon rank sum 検定を用いて分析した。カテゴリカルデータはカイ二乗検定を用いて分析した。解析結果は、 $p < 0.05$ を以て統計的に有意とみなした。

I-2 患者背景

患者は検体採取時点の UPCR 値により 2 群に分けられた。UPCR 1 g/g 以上の患者群を Proteinuria 群とし、UPCR 1 g/g 未満を Control 群とした。患者背景を Table I-1 にまとめた。32 例の患者のうち、23 例が BV 投与患者であり、そのうち 9 例が Proteinuria 群であった。残りの 9 例は NIVO 投与患者であり、そのうち 3 例が Proteinuria 群であった。BV 投与患者の血清検体は、Control 群では初回投与から 84 日以上経過後に、Proteinuria 群では 154 日以上経過後に採取した。NIVO 投与患者において、Control 群では血清検体は最短でも NIVO 開始後 224 日に採取したが、Proteinuria 群における血清検体は NIVO 開始後 308 日、182 日、70 日時点で採取した（それぞれ、Case No. 10, 11, 12）。血清アルブミン濃度は、NIVO 投与患者では Control 群と比較し Proteinuria 群において有意に低かったが、BV 投与群では両群間に有意差はなかった。血清アルブミン濃度が低い患者（基準値：3.6 g/dL）において、食事量の減少、肝硬変および浮腫は認められなかった。BV 投与患者においても NIVO 投与患者においても Proteinuria 群と Control 群で、性別、年齢、体重、eGFR に有意差は認められなかった。BV 投与患者に生じた蛋白尿は BV または BV を含む複数の因子によって引き起こされていた。NIVO 投与患者に生じた蛋白尿は、過去の血管新生阻害薬（アキシチニブ、ラムシルマブ）の投与や慢性糸球体腎炎など、NIVO 以外の要因によって引き起こされていた。最大効果時点の判定は、蛋白尿を呈する 9 例の BV 投与患者のうち 3 例が部分奏効であり、2 例が病勢安定であった。他の 4 例は術後補助療法を受けていたため、治療効果判定が不可能であった。蛋白尿を呈する NIVO 投与患者においては、部分奏効、病勢安定、病勢進行が各 1 例であった。

Table I-1. Background of patients treated with therapeutic antibodies

Parameters	Sex	Age [years]	BW [kg]	Cancer type	Regimen	Dose [mg]	ALB [g/dL]	eGFR [mL/min/ 1.73 m ²]	Urine protein	UPCR [g/g]	C _{Serum} [μg/mL]	C _{Serum} /Dose [(μg/mL)/ (mg/kg)]	C _{Urine} /C _{Cre} [mg/g]	Time after first dose [days]	Possible cause of proteinuria	Clinical response
BV																
Control (UPCR <1 g/g)	Male: 5 Female: 9	60.4 ±13.7	58.7 ±9.9	Colorectal cancer: 6 Gynecologic cancer: 8			4.05 ±0.34	69.6 ±14.6	– : 8 +/- : 3 2+ : 3	0.16 ±0.14	136.1 ±48.3	11.3 ±1.8	0.066 ±0.160	322 ±176		
Proteinuria (UPCR 1 g/g≤)	Male: 3 Female: 6	60.6 ±10.7	60.2 ±14.7	Colorectal cancer: 4 Gynecologic cancer: 5			3.77 ±0.53	67.8 ±24.6	1+ : 1 2+ : 4 3+ : 2 4+ : 2	3.21 ±3.03	87.6 ±46.1	7.5 ±2.7	0.868 ±1.448	673 ±582		
p-value	0.907	0.875	0.729	0.940			0.205	1.000			0.139	0.003*	0.003*	0.147		
Case No.																
1	M	72	60.8	Rectal cancer	Cape +IRI+BV	460	4.5	113.9	2+	1.07	58.6	7.7	0.023	1078	BV	SD
2	M	78	54.8	Rectal cancer	IRI+BV	420	3.8	80.8	2+	1.26	66.1	8.6	0.099	259	BV+DM	SD
3	F	57	54.0	Cecal cancer	S-1+BV	400	3.1	32.4	4+	7.79	22.3	3.0	2.996	1672	BV	—
4	M	60	97.5	Rectal cancer	S-1+BV	600	2.9	38.2	3+	9.17	23.7	3.8	4.333	1478	BV	PR
5	F	44	57.5	Endometrial cancer	BV	800	3.9	72.6	1+	2.14	136.8	9.8	0.571	325	BV	—
6	F	70	48.6	Ovarian cancer	BV	700	3.8	78.3	2+	1.54	132.0	9.2	0.517	154	BV	PR
7	F	57	62.9	Ovarian cancer	BV	950	4.3	77.1	3+	2.51	156.3	10.3	0.451	187	BV	PR
8	F	53	48.1	Peritoneal cancer	BV	730	3.5	55.5	2+	2.30	83.6	5.5	0.997	452	BV	—
9	F	54	58.1	Peritoneal cancer	BV	820	4.1	61.6	4+	1.18	136.3	9.7	0.014	448	BV	—

Table I-1. (Continued)

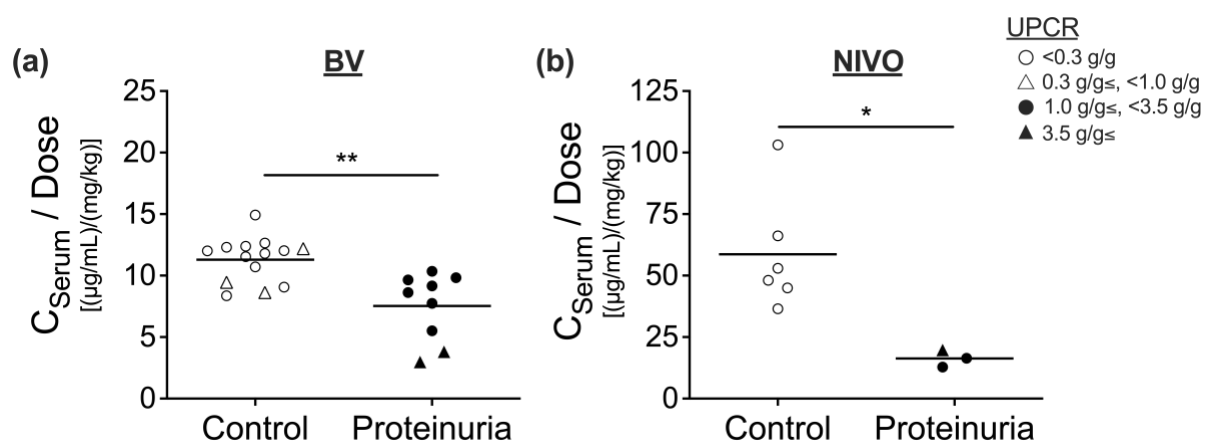
Parameters	Sex	Age [years]	BW [kg]	Cancer type	Regimen	Dose [mg]	ALB [g/dL]	eGFR [mL/min/ 1.73 m ²]	Urine protein	UPCR [g/g]	C _{Serum} [μg/mL]	C _{Serum} /Dose [(μg/mL)/ (mg/kg)]	C _{Urine} /C _{Cre} [mg/g]	Time after first dose [days]	Possible cause of proteinuria	Clinical response
NIVO																
Control (UPCR <1 g/g)	Male: 4 Female: 2	68.2 ±8.6	61.9 ±15.5	Renal cell carcinoma: 2 Esophageal cancer: 2 Stomach cancer: 1 Malignant melanoma: 1			3.98 ±0.34	55.5 ±23.4	– : 5 +/-: 1	0.04 ±0.09	249.6 ±152.2	16.4 ±3.6	0.052 ±0.128	528 ±313		
Proteinuria (UPCR 1 g/g≤)	Male: 2 Female: 1	75.3 ±7.6	57.4 ±13.5	Renal cell carcinoma: 1 Esophageal cancer: 1 Stomach cancer: 1			3.10 ±0.56	71.5 ±7.3	2+: 2 3+: 1	3.57 ±2.97	69.5 ±13.7	53.7 ±23.9	0.615 ±0.816	187 ±119		
p-value	1.000	0.364	0.439	0.790			0.038*	0.366		0.011*	0.020*	0.028*	0.048*	0.093		
Case No.																
10	F	84	43.9	Renal cell carcinoma	NIVO	240	2.5	64.4	2+	1.70	70.2	12.8	1.557	308	Axitinib	PD
11	M	72	57.5	Esophageal cancer	NIVO	240	3.2	79.0	4+	6.99	82.9	19.9	0.159	182	CGN +Postrenal AKI	PR
12	M	70	70.8	Stomach cancer	NIVO	240	3.6	71.2	2+	2.03	55.4	16.4	0.129	70	Ramucirumab	SD

(See the table on previous pages.)

Patients treated with BV or NIVO were divided into two groups: UPCR <1 g/g (Control group) or ≥ 1 g/g (Proteinuria group). Data for each group are shown as the number or mean $\pm$ standard deviation. Individual clinical data are described for the proteinuria group. Comparisons between groups were performed using the Wilcoxon rank-sum test or chi-squared test. *: $p < 0.05$ Abbreviations: AKI, acute kidney injury; ALB, serum albumin concentration; BV, bevacizumab; BW, body weight; Cape, capecitabine; CGN, chronic glomerulonephritis; C_{Serum} , serum concentration of therapeutic antibody; $C_{\text{Serum}}/\text{Dose}$, serum concentrations of therapeutic antibody adjusted by their doses per patient's body weight; $C_{\text{Urine}}/C_{\text{Cre}}$, urinary concentration of therapeutic antibody adjusted by urinary creatinine concentration; DM, diabetes; Dose, dose of therapeutic antibody; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IRI, irinotecan; NIVO, nivolumab; PD, Progressive Disease; PR, partial response; q2w, once 2 weeks; q3w, once 3 weeks; SD, stable disease; UPCR, urine protein-creatinine concentration ratio; —, not evaluable owing to postoperative adjuvant chemotherapy

I-3 蛋白尿を呈する患者では抗体医薬品の血中濃度が低下する

体重あたりの投与量で除した、定常状態における BV および NIVO のトラフ血中濃度 ($C_{\text{Serum}}/\text{Dose}$) は、Control 群に比べて Proteinuria 群で有意に低かった (Fig I-1)。Proteinuria 群における BV および NIVO $C_{\text{Serum}}/\text{Dose}$ の平均値は、Control 群と比較してそれぞれ 33.5 % および 72.1 % 低下した。BV 投与患者のうち蛋白尿が 3+ または 4+ であった症例は 4 例であった (Table I-1)。このうち 2 例の $C_{\text{Serum}}/\text{Dose}$ は他の 2 例より著明に低く、この 2 例の UPCR は著明に高かった。



(See the figure on previous page.)

Fig I-1. A comparison of serum concentrations of therapeutic antibodies between UPCR <1 g/g (Control) and 1 g/g ≤ (Proteinuria). $C_{Serum}/Dose$ in **a** BV-treated and **b** NIVO-treated patients in Control group or in Proteinuria group. A comparison between groups was performed using the Wilcoxon rank-sum test. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Abbreviations: BV, bevacizumab; $C_{Serum}/Dose$, Serum concentrations of therapeutic antibodies adjusted by their doses per patients' body weights; NIVO, nivolumab; UPCR, urinary protein-creatinine ratio

I-4 蛋白尿を呈する患者では抗体医薬品の尿中濃度が増大する

BV および NIVO の尿中濃度は、BV 投与患者 12 例中 5 例、NIVO 投与患者 6 例中 5 例で定量下限未満であった (Fig I-2)。これらの患者の UPCR は 1 g/g 未満であった。UPCR が 1 g/g 以上の BV 投与患者では、BV 尿中濃度は定量下限を上回り、UPCR が 1 g/g 未満の患者と比較し、 C_{Serum} および尿中クレアチニン濃度で除した C_{Urine} ($C_{Urine}/C_{Serum}/C_{Cre}$) は増加する傾向が認められた (Fig I-2 (a))。また、BV $C_{Serum}/Dose$ が著明に低かった 2 例の患者では $C_{Urine}/C_{Serum}/C_{Cre}$ が高値であった。UPCR が 1 g/g 以上の NIVO 投与患者においても NIVO 尿中濃度は定量下限を上回り、UPCR が 1 g/g 未満の患者と比較し、 $C_{Urine}/C_{Serum}/C_{Cre}$ は増加する傾向が認められた (Fig I-2 (b))。

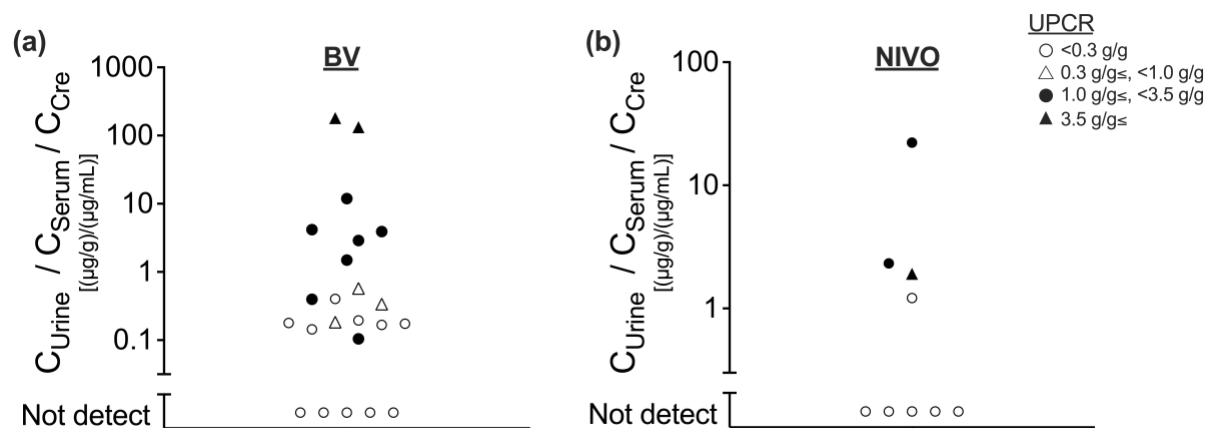


Fig I-2. $C_{Urine}/C_{Serum}/C_{Cre}$ in **a** BV-treated and **b** NIVO-treated patients. Abbreviations: BV, bevacizumab; $C_{Urine}/C_{Serum}/C_{Cre}$, Urinary concentrations of therapeutic antibodies adjusted by their serum concentration and the urinary creatinine concentrations; NIVO, nivolumab; UPCR, urinary protein-creatinine ratio

I-5 考察

抗体医薬品の体内動態における個体間変動は、複数の要因によって引き起こされる³³。重篤な蛋白尿（約 10.0 g/日）を示す膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症の患者では、アダリムマブおよびリツキシマブの血中濃度が低下した^{22,23}。本症例集積研究では、蛋白尿（1.07–9.11 g/日）を呈する患者における BV および NIVO の血中濃度変動について報告した。これらの患者では、BV および NIVO 血中濃度の有意な低下が観察された。NIVO 投与患者 1 例を除き、血清サンプルは定常状態時（投与開始から半減期^{17,34}の 4 倍以上経過した時点）に採取された。過去の PopPK モデル³⁴に基づく、この 1 例の NIVO 投与患者の定常状態における NIVO 血中濃度の推定値は、検体採取時点の血中濃度よりも 35% 高いだけであった。このことから、Proteinuria 群における定常状態時の BV および NIVO の血中濃度は、Control 群における血中濃度よりも低い可能性が高いことが示唆された。加えて、Proteinuria 群において BV および NIVO の尿中排泄量は増大する傾向にあった。これらの結果から、重篤な蛋白尿（約 10.0 g/日）を呈する患者だけでなく、比較的重篤でない蛋白尿（1.07–9.11 g/日）を呈する患者においても抗体医薬品の血中濃度が低下することが示された。加えて、BV 投与患者の蛋白尿の原因は BV と関連していた。これらの知見は、薬物の副作用として生じた蛋白尿を呈する患者においても、抗体医薬品の血中濃度が低下する可能性があることを示唆している。本研究は、蛋白尿を呈する患者において BV および NIVO の血中濃度が低下することを示した、最初の報告である。

尿蛋白定性検査で 3+ または 4+ であった BV 投与患者 4 例のうち、2 例では BV 血中濃度が著明に低下したが、他の 2 例ではほとんど低下しなかった。BV 血中濃度の低下は定性的な尿蛋白の指標では予測できないことが示唆された。BV 血中濃度が低下したこれらの 2 例の患者では、UPCR と C_{Urine}/C_{Serum} が著明に増大した。過去の研究で、糸球体疾患の患者におけるアダリムマブおよびリツキシマブの薬物動態パラメータと UPCR との間に有意な相関があることが報告されている^{22,23}。本研究ではサンプル数が少ないため、血中薬物濃度を予測する薬物動態モデルの確立を実施しなかった。しかしながら本研究の結果は、UPCR が、蛋白尿を呈する患者における BV 血中濃度低下の程度を予測可能な定量的指標であることを示唆している。

この症例集積研究では、Proteinuria 群における $NIVO C_{Serum}/Dose$ の低下率は $BV C_{Serum}/Dose$ の低下率よりもはるかに大きかった。これに関して、2 つの原因が考えられる。第一に、蛋白尿の原因の違いが抗体医薬品のクリアランスの変化に影響を与えた可能性がある。BV によって損傷を受けた腎組織とアキシチニブを含むチロシンキナーゼ阻害剤による

損傷を受けた腎組織とでは、病理所見が異なる³⁵。BVは血栓性微小血管症を引き起こすことが報告されているが³⁵、BV投与患者における蛋白尿の選択性は不明である。加えて、原発性糸球体疾患の患者では、IgG クリアランス/トランスフェリンクリアランス比と組織学的検査に基づく尿細管間質障害の程度との間に有意な正の関係が認められた³⁶。重篤な腎組織の損傷を有する患者では、IgG の腎クリアランスが増大する可能性がある。本研究では、BV投与患者に生じた蛋白尿は主にBVが原因であったが、NIVO投与患者に生じた蛋白尿はアキシチニブ、ラムシルマブ、慢性糸球体腎炎が原因であった。NIVO投与患者の腎組織の損傷は、BV投与患者におけるものよりも重篤である可能性がある。第二に、BVのIgGサブクラス（IgG1）とNIVOのIgGサブクラス（IgG4）の違いが、蛋白尿を呈する患者におけるこれら薬物の腎クリアランスに影響を及ぼした可能性がある。原発性ネフローゼ症候群を発症した小児患者に関する過去の報告において、微小変化型ネフローゼ症候群の患者では、巣状分節性糸球体硬化症の患者と比較して、IgG4/IgG1 クリアランス比が有意に高いことが示されている³⁷。これらの知見は、蛋白尿発現患者における薬物血中濃度低下率の評価にあたって、蛋白尿の原因の違いに起因する腎組織損傷の重篤さの違いまたは抗体医薬品のIgGサブクラスの違いといった因子を加えた解析が必要であることを示唆する。本研究では症例数が少なく、これらの因子と薬物血中濃度の関係について評価することが難しかった。今後、よりより大きなサンプルサイズのさらなる研究が必要である。

リツキシマブはネフローゼ症候群の治療に用いられ、その有効性と安全性を確認するための臨床試験により承認された³⁸。蛋白尿発現患者におけるリツキシマブ血中濃度の低下は、これらの患者の治療における有効性の発揮に影響しない可能性がある。しかしながら、BVとNIVOは蛋白尿の治療には使用されない。これらの薬物の有効性を確認した臨床試験では、BVとNIVOで治療された患者の多くが蛋白尿を呈さなかった^{39,42}。加えて、BVおよびNIVOの血中濃度と治療効果との間に有意な相関が認められている^{5,6,8}。本研究では、症例数が少なくレジメンが患者間で異なるため、薬物血中濃度低下が治療効果に及ぼす影響を評価することは困難であった。蛋白尿を呈する患者におけるBVおよびNIVOの適切な投与量を決定するためには、さらなる研究が必要である。

この研究には大きく2つの限界が存在する。第一に、サンプルサイズが小さかった。今後、より多くの症例による検証研究が必要である。第二に、薬物血中濃度の変動に影響しうる蛋白尿発現以外の因子が評価できていない。抗体医薬品の薬物動態における個体間変動には、治療開始前の標的抗原の発現量、抗薬物抗体の有無、FcγRの存在量など

が寄与する^{3,5,33,43,44}。本研究では、これらの因子が BV および NIVO の血中濃度に及ぼす影響を検証することはできなかった。

以上、本症例集積研究は、蛋白尿発現患者において、薬物尿中排泄の増大に伴って、BV および NIVO の血中濃度が低下する可能性を示した。蛋白尿は、BV や NIVO を含むいくつかの薬物の副作用や腎疾患によって引き起こされる。したがって、蛋白尿を呈する患者ではこれらの薬物の有効性と安全性を慎重に評価すべきである。

第Ⅱ章 蛋白尿を呈する日本人がん患者におけるベバシズマブの母集団薬物動態解析：前向きコホート研究

第Ⅰ章において、蛋白尿を呈する患者では BV 血中濃度が低下することを示唆した。この研究の限界として、蛋白尿発現以外の因子と BV の体内動態との関係性を評価できていないことが挙げられる。加えて、これまでに PopPK 解析により BV の体内動態変動に寄与する複数の因子が同定されている。様々ながん種の患者を対象とする 8 つの治験データを用いて実施された PopPK 解析により、体重、性別、血清アルブミン濃度を含む複数の因子が、BV の体内動態に影響する共変量として同定された¹⁷。結腸がん患者を対象として BV の最終投与後の長期薬物動態を特徴づけることを目的とした研究では、体重および性別が BV のクリアランスおよび分布容積に対する共変量として同定され、BV 最終投与後 3 ヶ月および 6 ヶ月経過時の長期薬物動態は短期薬物動態データを用いて予測可能であることが示された¹⁸。転移性大腸がん患者を対象とした別の臨床研究においては、ベースラインの血中 VEGF 濃度、がん胎児性抗原濃度を含む複数の因子が、BV の体内動態に影響を及ぼす有意な共変量として同定された⁵。この研究において、2 回目投与直前のトラフ BV 血中濃度が低い ($\leq 15.5 \mu\text{g/mL}$) 患者では、全生存期間および無増悪生存期間が有意に短縮していた。BV の体内動態変動を明らかにするための様々な研究が実施されているにもかかわらず、これらの研究では蛋白尿発現と BV の体内動態の関係について検証がなされていない。したがって、過去に報告された他の因子の影響とともに蛋白尿発現が BV の体内動態における個体間・個体内変動に及ぼす影響を評価する必要がある。

蛋白尿発現患者における BV の体内動態変動を評価するためには、これらの患者における血清検体の収集が不可欠である。過去に実施された BV の薬物動態研究では、事前に規定されたサイクルにおける検体採取が実施された^{5,17,21}。通常、高度の蛋白尿を呈する患者では BV が休薬または中止される^{24,25}ため、過去の研究と同様の試験デザインに基づき、必要な検体を多数得ることは困難である。したがって、著者は、BV を新規に投与開始する日本人がん患者を対象とした前向きコホート研究を新たに立案・実施した。本臨床試験では、蛋白尿発現時に血清検体の追加採取を実施した。第Ⅱ章では、BV の PopPK モデルを構築し、蛋白尿発現患者における BV の体内動態変動を評価することを目的とした。

II-1 方法

II-1-1 対象患者およびデータ収集

2020 年 11 月から 2022 年 9 月までの間に京都大学医学部附属病院消化器内科、産科婦人科、腫瘍内科で BV を新規に投与開始する日本人がん患者を対象とした。年齢、性別、身長、体重、投与量、投与およびサンプリング時刻、ならびに臨床検査データ（血清総蛋白濃度、血清アルブミン濃度、UPCR、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、血清クレアチニン濃度等）を電子カルテから収集した。定量下限未満のデータはすべて定量下限値の 1/2 の値に置換した⁴⁵。本研究はヘルシンキ宣言に則り、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認のもと行った（承認番号：R2643）。参加可能なすべての患者について、参加前に書面によるインフォームド・コンセントを得た。

II-1-2 BV と VEGF の血中濃度の測定

血清検体は初回投与後 2 年以内に採取した。血清検体の採取は初回投与直前、2 回目投与直前、3、6、12 ヶ月経過時点に加え、蛋白尿発現時点に実施した。これらの検体は主に BV 投与予定日前 3 日以内に採取し、測定まで -80°C で保存した。BV 血中濃度は、第 I 章と同様に測定した^{30,32}。血清中 VEGF 濃度は、市販の V-PLEX Human kit (Meso Scale Discovery [MSD], Rockville, MD, U.S.A.) を用い、製造元の指示に従って分析した。解析には MSD Discovery Workbench ソフトウェア (MSD, Rockville, MD, U.S.A.) を使用した。血清中 VEGF 濃度については、各患者の試験期間中、最初に採取されたサンプルのみが測定された。

II-1-3 PopPK モデリング

PopPK 解析には非線形混合効果モデリングプログラム NONMEM ver7.5.1 (ICON, Ellicott City, MD, U.S.A.) を用い、first-order conditional estimation with interaction (FOCE-I) 法により PopPK パラメータを推定した。Perl-speaks-NONMEM version 5.3.1 および R version 4.3.2 (R-project.org) を用いて、モデルの適合度評価と解析結果の可視化を実施した。構造モデルは 2 コンパートメントモデルを採用した。薬物動態パラメータの個体間変動には指数誤差モデルを使用した。個体内変動に関しては、付加誤差モデルと比例誤差モデルを検討した。分布過程における血中濃度データが得られていないため、中心コンパートメントの分布容積 (V_c)、中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度定数

(K₁₂)、および末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数 (K₂₁) は、過去の研究¹⁷で算出された値に固定した。年齢、体重、臨床検査値などの連続的共変量が全身クリアランス (CL) に及ぼす影響を評価するため、以下のモデルを用いて共変量解析を行った。

$$\theta_{tv} = \theta_p \times (\text{COV}/\text{COV}_{\text{median}})^{\theta_{\text{cov}}}$$

ここで θ_{tv} は CL の典型値、 θ_p は推定されたパラメータの平均値、 θ_{cov} は共変量の影響の大きさ、COV は各患者における共変量の実測値、 $\text{COV}_{\text{median}}$ は共変量の中央値を示す。

性別、糖尿病、チロシンキナーゼ阻害薬の使用歴等のカテゴリー共変量（がん種を除く）が CL に及ぼす影響を評価するため、以下のモデルを用いて共変量解析を行った。

$$\theta_{tv} = \theta_p \times (1 + \theta_{\text{cov}} \times \text{COV})$$

ここで、COV は、性別の検討の際は男性を 1、女性を 0 として、糖尿病の有無については糖尿病既往ありを 1、糖尿病既往なしを 0 として、チロシンキナーゼ阻害薬使用歴の有無については使用歴ありを 1、使用歴なしを 0 とした。

がん種の影響を評価するために、以下のモデルを用いて共変量解析を行った。

$$\theta_{tv} = \theta_p \quad \dots \text{肝細胞がんの場合}$$

$$\theta_{tv} = \theta_p \times (1 + \theta_{\text{cov1}}) \quad \dots \text{婦人科がんの場合}$$

$$\theta_{tv} = \theta_p \times (1 + \theta_{\text{cov2}}) \quad \dots \text{大腸がんの場合}$$

共変量の共線性を避けるため、共変量モデル構築の前に 2 つの連続的共変量間の相関分析に Pearson 検定を適用した。相関係数が 0.5 以上または -0.5 以下の場合、単変量解析で先に抽出された共変量のみが選択された。各共変量が CL に及ぼす影響は、Forward stepwise inclusion 法と Backward stepwise elimination 法により、前モデルと当該の共変量を含む除外したモデルとの間の目的関数値 (OBJ) の差に基づいて評価された。Forward stepwise inclusion 法では $p < 0.05$ (自由度 1 の χ^2 分布の仮定において $\Delta \text{OBJ} > 3.84$)、Backward stepwise elimination では $p < 0.005$ (自由度 1 の χ^2 分布の仮定において $\Delta \text{OBJ} > 7.88$) を以て統計的に有意とみなした。CL と薬物血中濃度の個別予測値 (IPRED) は、経験的ベイズ推定を用いて求めた。

II-1-4 モデルの評価

モデルの当てはまりを評価するために、以下の診断プロットを使用した。

- ・実測 BV 血中濃度 (OBS) vs 母集団予測値 (PRED) または IPRED
- ・条件付き重み付き残差 (CWRES) vs PRED、初回投与後の経過時間または UPCR

最終モデルの予測性能は、prediction-corrected Visual Predictive Check (pcVPC) プロットを用いて評価した。最終モデルのパラメータ推定値の精度は、ブートストラップ法により評価した。ブートストラップでは、最終モデル構築に使用した 70 例の患者データから無作為に 70 例の患者を復元抽出することで 1000 通りのデータセットを作成し、NONMEM を用いて各データセットにおける薬物動態パラメータを推定し、最終モデルにおける薬物動態パラメータの推定値と比較した。

II-1-5 BV 投与後の薬物動態シミュレーション

最終薬物動態モデルに基づき、BV 投与後のモンテカルロシミュレーション解析を行い、蛋白尿発現が定常状態におけるトラフ BV 血中濃度に与える影響を明らかにした。Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 に基づき、4 つの異なる蛋白尿プロファイル (UPCR < 0.3 g/gCr, CTCAE grade 0; 0.3–1.0 g/gCr, grade 1; 1.0–3.5 g/gCr, grade 2; and 3.5–10.0 g/gCr, grade 3) について 1000 回のモンテカルロシミュレーションを行った。各プロファイルにおける血清アルブミン濃度は、母集団の各 grade の蛋白尿を呈する患者群における血清アルブミン濃度の中央値に固定された (3.9 g/dL, grade 0; 3.8 g/dL, grade 1; 3.7 g/dL, grade 2; and 3.5 g/dL, grade 3)。体重は、母集団の中央値 (60 kg) に固定した。シミュレーションは男女比 1 : 1 に基づいて行った。BV の投与量は 1 回 15 mg/kg 3 週間に 1 回とした。定常状態のトラフ BV 血中濃度は投与 210 日目の投与直前における値を採用した。

II-2 患者背景

合計 70 例の患者から採取した 368 血清検体中の BV 血中濃度のデータが解析に用いられた。BV 投与開始前の患者の特徴を Table II-1 にまとめた。各患者の診断されたがん種の内訳は肝細胞がん (62.9%)、婦人科がん (27.1%)、大腸がん (10.0%) であった。ベースラインにおける年齢の中央値は 67 歳で、その範囲は 38–82 歳であった。血中濃度測定点における UPCR、血清アルブミン濃度、体重の範囲はそれぞれ 0.01–10.7 g/gCr、1.7–4.8 g/dL、37.6–108.5 kg で、中央値はそれぞれ 0.09 g/gCr、3.9 g/dL、60 kg であった。BV 血中濃度は 2.3–248.1 µg/mL であった。

Table II-1. Patient characteristics before bevacizumab therapy

Characteristic	Value
Sex, male/female	38/32
Cancer type	
Hepatocellular carcinoma	44
Gynecological cancer	19
Colorectal cancer	7
Age, median (range), years	69 (38–82)
Height, median (range), m	1.61 (1.47–1.81)
Body surface area, median (range), m ²	1.64 (1.30–2.19)
Body weight, median (range), kg	61 (39–107)
Serum protein concentration, median (range), g/dL	7.0 (5.7–8.4)
Serum albumin concentration, median (range), g/dL	4.0 (2.8–4.8)
Urinary protein to creatinine ratio, median (range), g/gCr	0.05 (0.01–2.71)
Aspartate aminotransaminase, median (range), U/L	28 (14–110)
Alanine aminotransaminase, median (range), U/L	21 (7–90)
Serum creatinine concentration, median (range), mg/dL	0.74 (0.39–1.54)
Estimated glomerular filtration rate, median (range), mL/min/1.73 m ²	71.8 (35.7–115.9)
Serum concentration of vascular endothelial growth factor A, median (range), pg/mL	134 (17–915)
Diabetes, yes/no	26/44
Prior treatment with tyrosine kinase inhibitor, yes/no	23/47

II-3 BV の体内動態

投与前 3 日以内に採取した検体における BV 血中濃度を体重および投与間隔あたり投与量で割った値 ($C_{\text{Serum}} / (\text{Dose} / \text{Dosing interval})$) を Fig II-1. に示す。本研究の対象患者では、添付文書に従い 5–15 mg/kg の BV が 2–3 週間に 1 回投与された。 $C_{\text{Serum}}/\text{Dose}$ の個体内変動および個体間変動が観察された (Fig II-1 (a))。UPCR が高い患者では $C_{\text{Serum}}/\text{Dose}$ が低下する傾向にあった (Fig II-1 (b))。

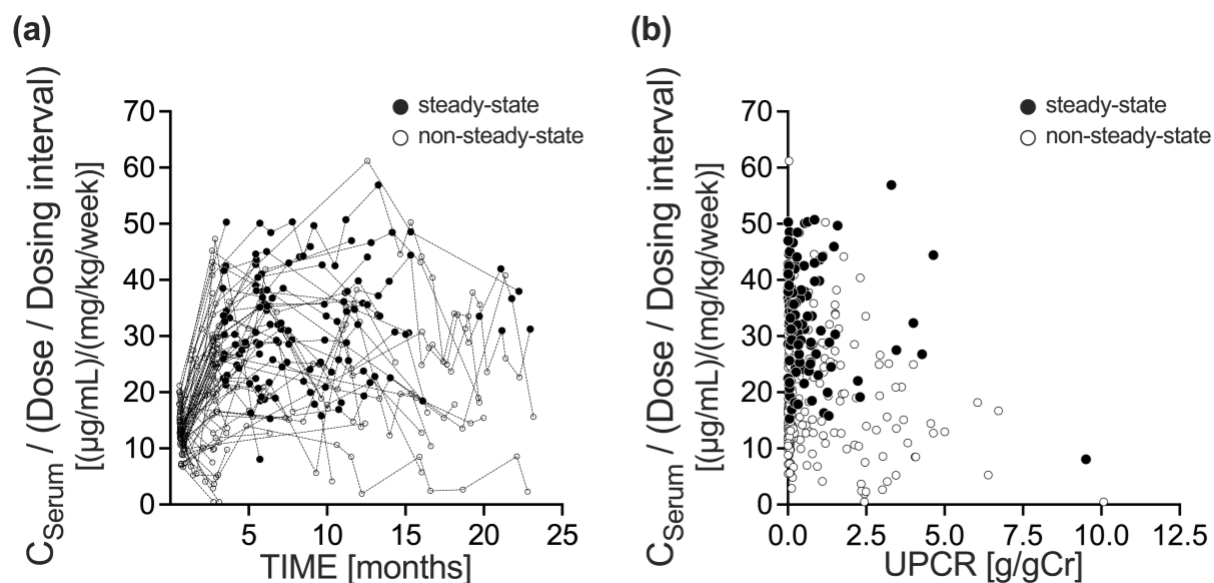


Fig II-1. (a) Time-course of serum bevacizumab (BV) concentration from the samples collected within 3 days before the scheduled administration divided by its dose per body weight and dosing interval ($C_{\text{Serum}} / \text{Dose}$). The dashed line denotes the time-course of $C_{\text{Serum}} / \text{Dose}$ in each patient. (b) The relationship between the $C_{\text{Serum}} / \text{Dose}$ and urinary protein to creatinine ratio (UPCR). (a, b) Filled and open circles represent the $C_{\text{Serum}} / \text{Dose}$ from the samples collected at the at steady-state and at non-steady-state, respectively. Steady-state was defined as when BV was administered for the specified interval without interruption during the past 100 days (five times the terminal half-life¹⁷). The others were defined as non-steady-state.

II-4 PopPK モデルとモデルの評価

BV 血中濃度データを 2 コンパートメントモデルで記述した。個体間変動に関しては、CL にのみ指数誤差モデルが組み込まれた。個体内変動に関しては、付加誤差モデルと比例誤差モデルを検討し、よりベイズアン情報基準の低い比例誤差モデルを選択した。共変量モデルの確立段階で、すべての 2 つの連続的共変量間の Pearson 相関係数を評価した (Fig II-2)。共変量解析の結果を Table II-2 および Table II-3 に示す。Forward stepwise inclusion および Backward stepwise elimination の結果、BV CL の有意な共変量として血清アルブミン濃度、体重および UPCR が抽出された。CL、 V_c 、 K_{12} 、および K_{21} の最終 PopPK モデルは次の通りであった。

$$CL(L/h) = 0.00741 \times (SALB/3.9)^{-1.13} \times (BW/60)^{0.683} \times (UPCR/0.09)^{0.0358} \quad (1)$$

$$V_c(L) = 2.66 \times (1 + SEX \times 0.221) \times (BW/74)^{0.411} \times (SALB/3.7)^{-0.333} \quad (2)$$

$$K_{12}(h) = 0.00929 \quad (3)$$

$$K_{21}(h) = 0.00896 \quad (4)$$

なお、上式において、SALB は血清アルブミン濃度、BW は体重、SEX は性別を示す。本解析において、式(2)、(3)、(4)中のパラメータは全て、過去の研究¹⁷で算出された値に固定された。

相対標準誤差を含め、BV の PopPK パラメータの最終推定値を Table II-2 に示す。これらの共変量を組み込んだ場合、組み込む前からの ΔOBJ が約-169 となり、モデルの適合度が向上した。式 1 に関して、Fig II-3 に血清アルブミン濃度、体重、および UPCR の関数としてグラフで示す。これらの図の記載においては、当該の共変量を最小値から最大値まで変化させ、他の共変量は母集団の中央値に固定した。

BV CL の典型値は血清アルブミン濃度の増加とともに減少し (Fig II-3 (a))、体重および UPCR の増加とともに増加した (Fig II-3 (b-c))。モデル評価のために行った 1000 回のブートストラップでは、成功率は 100%であった。ブートストラップによるパラメータ推定値と最終モデルのパラメータ推定値の中央値は類似しており (Table II-2)、最終モデルのパラメータが正確に推定されたことを示している。最終モデルの goodness-of-fit プロットを Fig II-4 に示す。OBS と PRED または IPRED のプロットは $y=x$ の直線近傍に分布し、大きな偏りは認められなかった (Fig II-4 (a-b))。さらに、CWRES と PRED、時間、UPCR のプロットは 0 に対して均等に分布していた (Fig II-4 (c-e))。BV 血中濃度と初回投与後の時間の pcVPC プロットは、モデルがデータの中心傾向と変動性を記述していることを示した (Fig II-4 (f))。

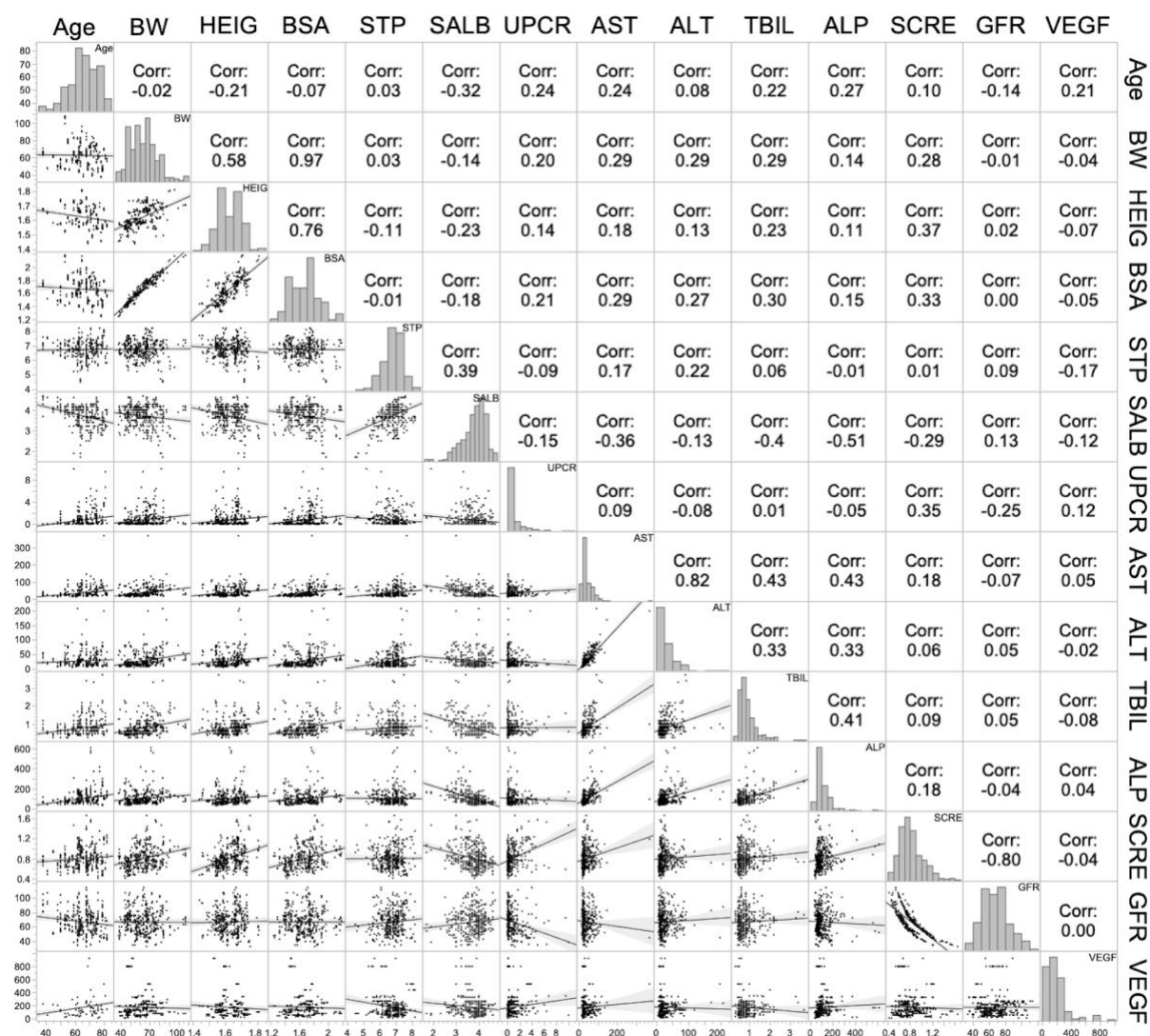


Fig II-2. The covariate distribution and Pearson correlation between every two continuous covariates

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BSA, body surface area; BW, body weight; Corr, correlation coefficient; GFR, estimated glomerular filtration rate; HEIG, height; SALB, serum albumin concentration; SCRE, serum creatinine concentration; STP, serum total protein concentration; TBIL, total bilirubin; UPCR, urinary protein to creatinine ratio; VEGF, baseline serum concentration of vascular endothelial growth factor A

Table II-2. Population pharmacokinetic parameters of bevacizumab in Japanese cancer patients

Final model			Bootstrap Results (N=1000)		
Parameters	Estimate	RSE, %	Median	95% CI	
CL=θ ₁ ×(SALB/3.9) ^{θ₂} ×(BW/60) ^{θ₃} ×(UPCR/0.09) ^{θ₄}					
θ ₁ (L/h)	0.00741	2.86	0.00742	0.00699 to 0.00787	
θ ₂	−1.13	10.2	−1.13	−1.38 to −0.85	
θ ₃	0.683	21.5	0.675	0.377 to 1.000	
θ ₄	0.0358	35.5	0.0365	0.0126 to 0.0618	
V _c =θ ₅ ×(1+SEX×θ ₆)×(BW/74) ^{θ₇} ×(SALB/3.7) ^{θ₈}					
θ ₅ (L)	2.66 (Fixed)		2.66 (Fixed)		
θ ₆	0.221 (Fixed)		0.221 (Fixed)		
θ ₇	0.411 (Fixed)		0.411 (Fixed)		
θ ₈	−0.333 (Fixed)		−0.333 (Fixed)		
K ₁₂ =θ ₉					
θ ₉ (/h)	0.00929 (Fixed)		0.00929 (Fixed)		
K ₂₁ =θ ₁₀					
θ ₁₀ (/h)	0.00896 (Fixed)		0.00896 (Fixed)		
Inter-individual variability, CV%					
	Variance	RSE, %	Shrinkage	Median	95% CI
IIV for CL	22.5	9.42	4.56	22.2	17.9 to 26.3
Residual variability, CV%					
Proportional error	15.1	9.74	8.51	15.0	12.0 to 17.9

SEX is 1 for a male patient or 0 for a female patient. Abbreviations: BW, body weight; CI, confidence interval; CL, total body clearance; CV, coefficient of variation; IIV, inter-individual variability; K_{12} , transfer rate constant from central to peripheral compartment; K_{21} , transfer rate constant from peripheral to central compartment; RSE, relative standard error; SALB, serum albumin concentration; UPCR, urinary protein to creatinine ratio; V_c , central volume of distribution

Table II-3. Effect of tested CL covariates on the difference in OBJs

Tested CL covariates	Forward inclusion					Backward elimination	
	Δ OBJ1	Δ OBJ2	Δ OBJ3	Δ OBJ4	Δ OBJ5	Δ OBJ6	Δ OBJ7
Age	-1.7						
Sex	-38.5	-22.8	-6.9	-7.4	Included	7.4	Excluded
BW	-26.8	-33.4	Included			13.2	27.3
HEIG	-9.2	-8.7					
BSA	-27.2	-32.4					
STP	-23.9	-2.1					
SALB	-114.5	Included				102.9	115.3
UPCR	-33.2	-26.9	-20.9	Included		21.4	20.9
AST	-13.0	-4.7	-0.6				
ALT	-4.6	-2.9					
TBIL	-2.8						
ALP	-22.0						
SCRE	-3.0						
GFR	-0.1						
VEGF	-0.7						
Cancer type	-30.0	-9.9	-1.7				
Diabetes	-19.0	-8.8	-5.3	-4.4	-1.2		
TKI	-14.4	-7.3	-5.5	-2.5			

Abbreviations: SALB, serum albumin concentration; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BSA, body surface area; BW, body weight; CL, total body clearance; GFR, estimated glomerular filtration rate; HEIG, height; OBJ, objective function value; SCRE, serum creatinine concentration; STP, serum total protein concentration; TBIL, total bilirubin; TKI, prior use of tyrosine kinase inhibitor; UPCR, urinary protein to creatinine ratio; VEGF, baseline serum concentration of vascular endothelial growth factor A

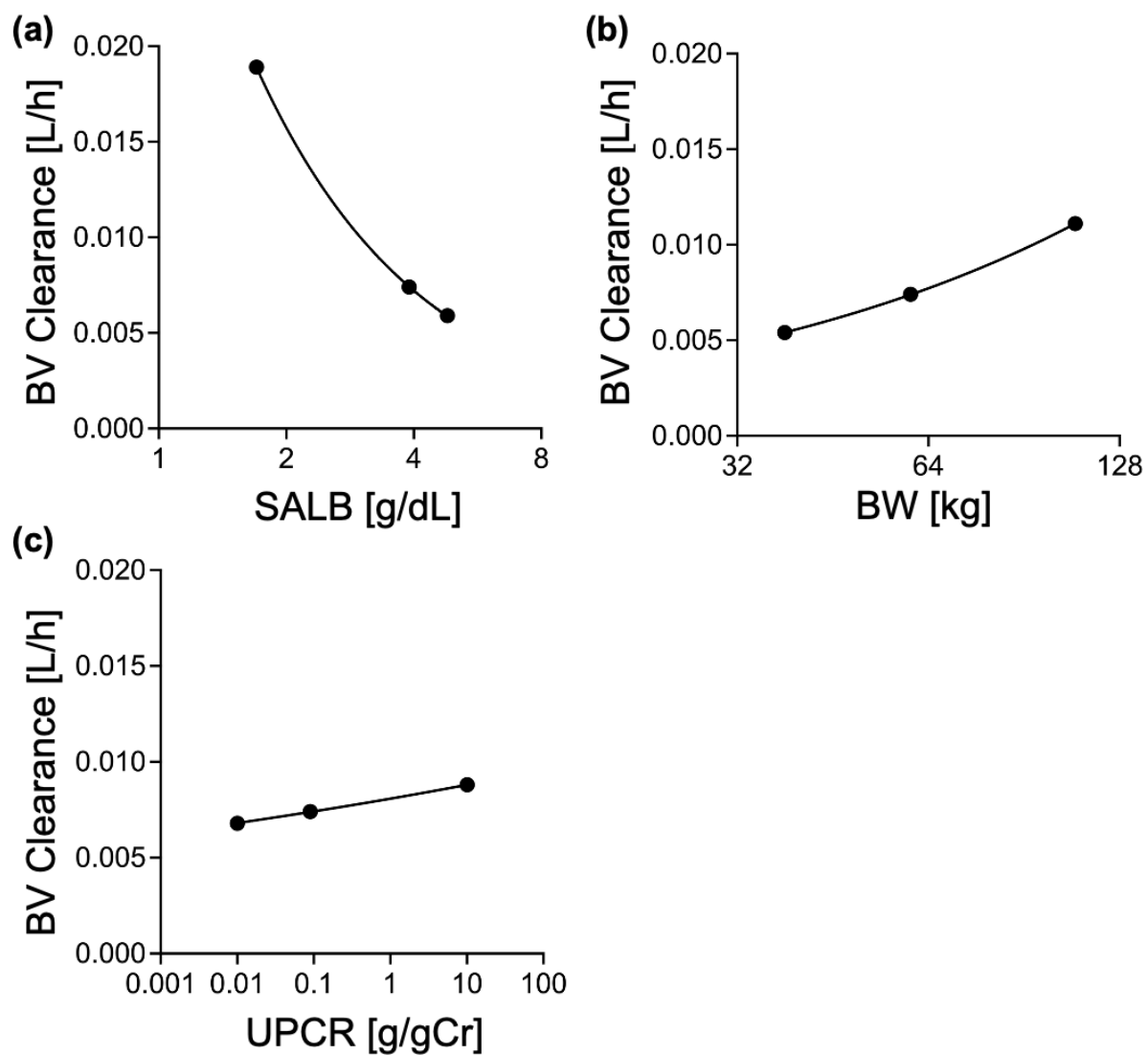
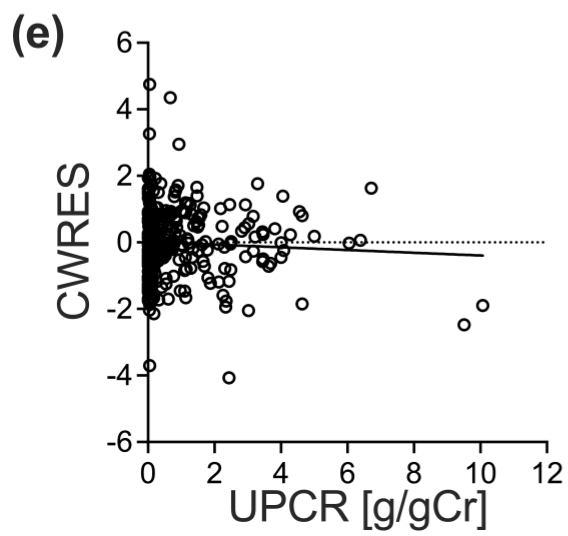
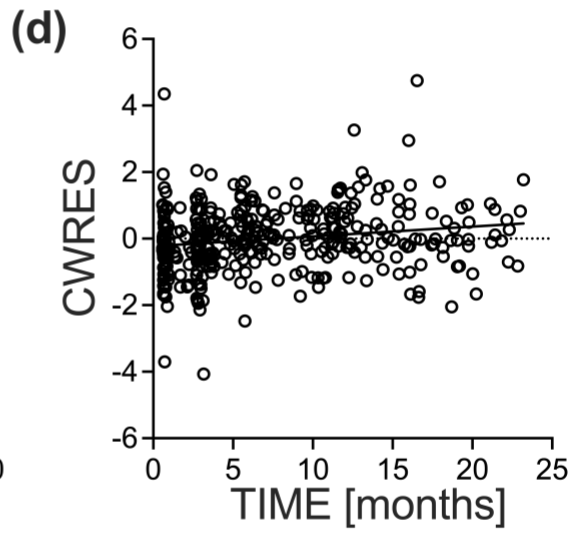
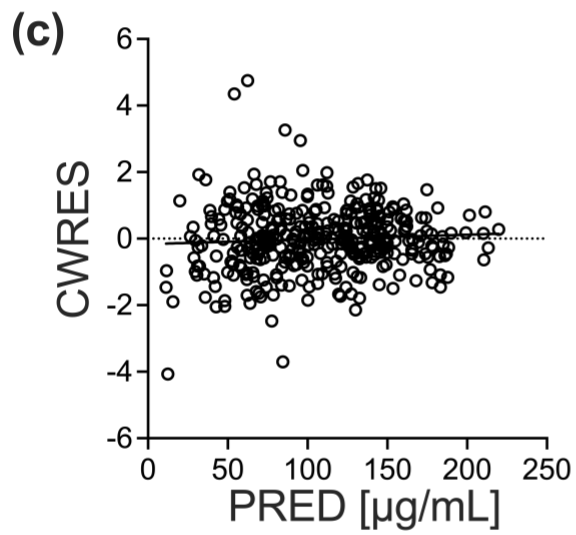
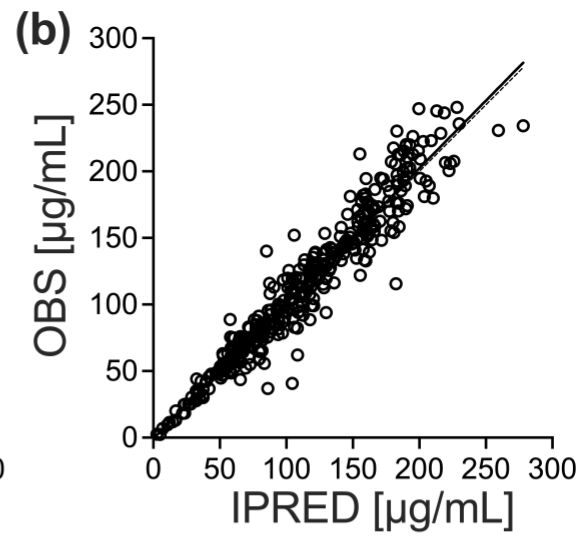
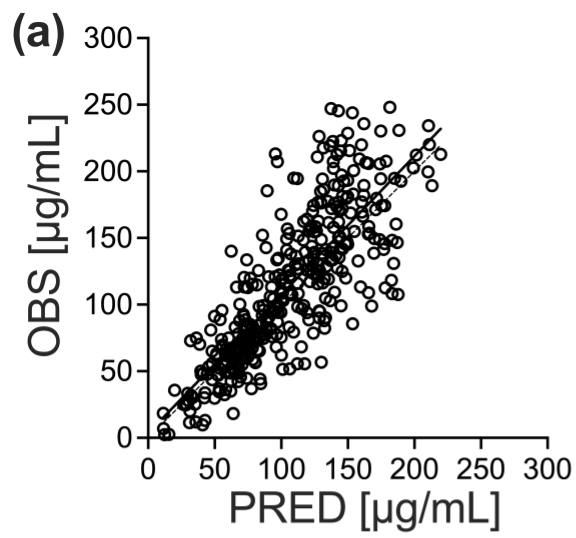


Fig II-3. Population mean clearance of BV computed over the minimum to maximum values of each covariate. Abbreviations: BV, bevacizumab; BW, body weight; SALB, serum albumin concentration; UPCR, urinary protein to creatinine ratio



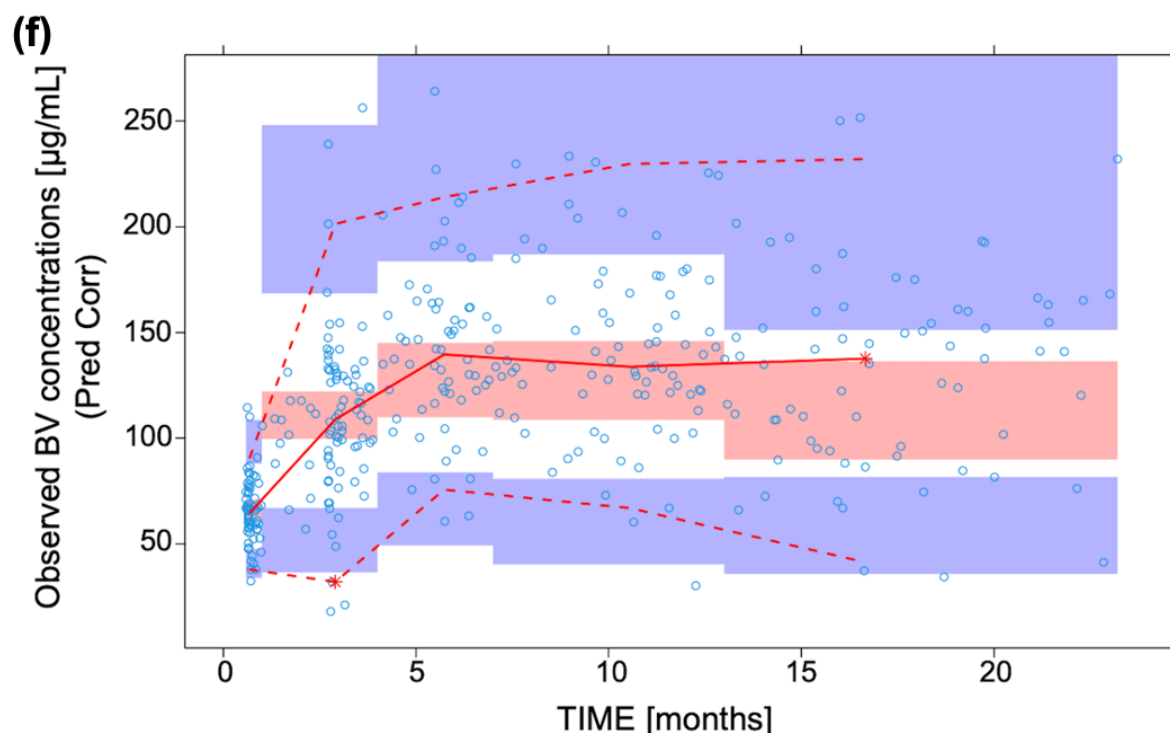


Fig II-4. Goodness-of-fit plots (a–e) and visual predictive check (f) for the final model of BV
OBS vs. PRED (a) and IPRED (b). CWRES vs. PRED (c), TIME (d), and UPCR (e). Each solid line in (a), (b), (c), (d), and (e) represents the simple linear regression line. Each dotted line in (a) and (b) represents a line of unity. Prediction-corrected visual predictive check (f) of BV observed data compared with 1000-replication datasets obtained from the final population pharmacokinetic model. The x-axis represents time after the first administration of BV. The circles denote the observed data; the red lines denote the 5th, 50th, and 95th percentiles of the observed data. The shaded areas denote the confidence intervals of the 5th, 50th, and 95th percentiles of the simulated data. Abbreviations: BV, bevacizumab; CWRES, conditional weighted residuals ; IPRED, individual predictions; OBS, observed concentrations; PRED, population predictions; TIME, time after first administration; UPCR, urinary protein to creatinine ratio

II-5 モンテカルロシミュレーション

Fig II-5 は、最終 PopPK モデルに基づき、様々な grade の蛋白尿を呈する患者に BV を 10 回投与した場合のトラフ血中濃度のシミュレーション結果を示している。このシミュレーションでは、各プロファイルにおける血清アルブミン濃度は、母集団における各 grade の蛋白尿を呈する患者群内の中央値に固定した。UPCR<0.3 g/gCr (grade 0)、0.3–1.0 g/gCr (grade 1)、1.0–3.5 g/gCr (grade 2)、および 3.5–10.0 g/gCr (grade 3) の患者における BV のトラフ濃度のシミュレーション中央値は、それぞれ 158.0 $\mu\text{g/mL}$ 、139.1 $\mu\text{g/mL}$ 、125.4 $\mu\text{g/mL}$ および 108.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、grade 0 の値と比較し grade 1、2 および 3 ではそれぞれ 12.0 %、20.6 % および 31.5 % 低下した。

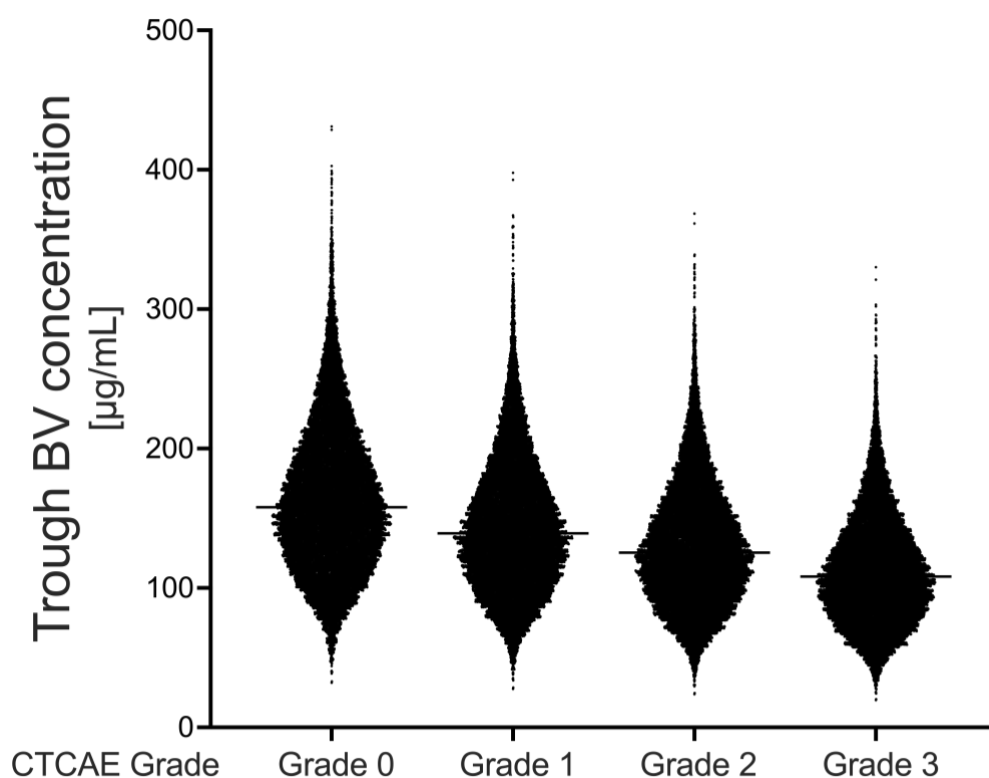


Fig II-5. Simulation of trough BV concentrations in the 1000-replication datasets in a typical patient classified by CTCAE grade of proteinuria

In grades 0, 1, 2, and 3 profiles, urinary protein to creatinine ratio and serum albumin concentration were set to <0.3 g/gCr and 3.9 g/dL, 0.3–1.0 g/gCr and 3.8 g/dL, 1.0–3.5 g/gCr and 3.7 g/dL, and 3.5–10.0 g/gCr and 3.9 g/dL, respectively. The horizontal line denotes the simulated median trough concentrations of BV in each profile. Abbreviations: BV, bevacizumab; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

II-6 考察

BV の薬物動態における個体間差は、治療効果に影響を及ぼす可能性のある重要な因子の一つである⁵⁸。蛋白尿発現は BV を含む抗体医薬品の薬物動態と関連している可能性があること^{22,23,46}に加えて、BV は副作用として蛋白尿を引き起こす。しかしながら、過去の PopPK 研究^{5,17-21}では、尿蛋白検査値を BVCL の共変量として検討した報告はない。今回、BV 投与を新規に開始する日本人がん患者を対象とした前向きコホート研究により得られたデータを用いた PopPK 解析により、BVCL の有意な共変量として UPCR を同定することに成功した。さらに、モンテカルロシミュレーションにより、CTCAE grade 3 の蛋白尿を有する患者では、BV のトラフ血中濃度の中央値が 31.5%低下することが示された。第 I 章では、蛋白尿発現患者で BV 尿中排泄量が増加する傾向があることを示した。加えて、巣状分節性糸球体硬化症に続発する糸球体疾患を有する患者では、アダリムマブ投与量の 1-13%未満が腎臓から排泄され、アダリムマブの腎クリアランスと UPCR の間には非線形関係があることが報告されている⁴⁷。これらを総合すると、蛋白尿中排泄量は蛋白尿発現患者における BV CL の個体間変動を部分的に説明し、UPCR は BV 尿中排泄量を反映している可能性が示唆された。これは蛋白尿発現患者の血中濃度を予測するために、UPCR を共変量として組み込んだ BV の PopPK モデルを提案した最初の報告である。

血清アルブミン濃度は、BV を含む抗体医薬品に関する過去の PopPK 研究において、CL の共変量として同定されている^{17,48-50}。本研究の結果は、過去の研究の結果と一致している。これらの知見は、アルブミンと IgG の長い半減期が、胎児性 Fc 受容体 (FcRn) を介する同じ恒常性調節経路に依存していることに起因している可能性がある。膜蛋白質や細胞外分泌蛋白質はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、その後リソソームによって分解される^{51,52}。FcRn を過剰発現したヒト内皮細胞を用いた検討により、アルブミンと IgG はエンドソーム内で FcRn に結合することが明らかとなっている⁵³⁻⁶⁰。FcRn に結合したこれらの蛋白は細胞表面へリサイクルされ、細胞外へと放出される^{54,59,60}。対照的に、FcRn への結合親和性が低い蛋白は、リソソームへの送達が増え^{53,59}、そのリサイクル効率が低下する⁵⁹。加えて、マウスおよびヒトにおいて、FcRn がアルブミンおよび IgG の恒常性維持に寄与していることを示唆する報告がいくつか存在する。FcRn 欠損マウス（アルブミンの半減期：25±1 時間、IgG の半減期：19±1 時間）では、対照群のマウス（アルブミンの半減期：35±3 時間、IgG の半減期：95±22 時間）と比較し、IgG とアルブミンの半減期が短縮していた⁶¹。アルブミンおよび IgG の FcRn を介したリサイクルに関する動態モデルを確立した過去の報告では、ヒト血中に存在するアルブミンと IgG は、それぞれ 1 日

あたり 18.0%および 15.7%が細胞内への取り込みを受け、うち 10.6%および 4.8%が再度血中に放出されると算出された⁶²。これらの知見は、血中のアルブミンと IgG がエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた後、FcRn と結合することにより、リソソームによる分解から保護されていることを示唆する。アルブミンと IgG は同じ FcRn を介したサルベージ経路を共有しているために、血清アルブミン濃度は、抗体医薬品の CL に直接影響する IgG の異化速度を反映している可能性がある。

血清アルブミン濃度に加えて、本研究では UPCR が BV の CL の共変量として同定された。これらは BV 尿中排泄の指標となりうる。慢性腎臓病や原発性ネフローゼ症候群の患者では、アルブミンや IgG を含む蛋白質が尿中に漏出し、その血中濃度が低下しうる^{63,64}。すなわち、血清アルブミン濃度が、蛋白尿発現患者における BV の尿中排泄に起因する BV CL の個体間変動を説明できる可能性を示唆する。しかしながら、ネフローゼ症候群および末期腎不全患者において、アルブミンの絶対合成速度が上昇することが報告されている^{65,67}。アルブミン尿中排泄量の増加に伴う血清アルブミン濃度の低下は、アルブミン合成速度の上昇のために部分的に相殺される可能性がある。したがって、蛋白尿発現時におけるアルブミンの体内動態の変化は、BV の体内動態の変化と同様ではない可能性がある。本研究の共変量解析では、血清アルブミン濃度により調整した後も、UPCR が CL の有意な共変量として抽出された。したがって、血清アルブミン濃度と UPCR の両方を組み込んだ PopPK モデルは、血清アルブミン濃度のみを組み込んだモデルと比較し、蛋白尿発現患者における BV CL をより正確に予測することが示唆される。

標的抗原濃度もまた、抗体医薬品の体内動態に影響を及ぼす可能性がある。大腸がん患者を対象とした過去の PopPK 解析では、ベースラインの血中 VEGF 濃度が BV の体内動態に影響する共変量として同定されたが⁵、本研究では BV CL の有意な共変量とはならなかった。この理由として、血中 VEGF 濃度が BV CL に及ぼす影響は、血清アルブミン濃度、体重、UPCR の影響と比較して小さかったことが考えられる。そのため、単施設の研究から得られたスパースなデータを用いた本解析では、共変量として血中 VEGF 濃度を同定できなかった可能性がある。血中 VEGF 濃度が BV の薬物動態パラメータと相関する患者集団を特定するためには、より多くの患者数を用いた検証研究が必要となる可能性がある。

BV のこれまでの PopPK 解析では、構造モデルとして 2 コンパートメントモデルが用いられた^{5,17-21}。第 I 相安全性・薬物動態試験⁶⁸において、BV の体内動態は、低い CL と限られた血管外分布に一致する分布容積によって特徴付けられた。BV のバイオシミラーと先

行品を比較した生物学的同等性試験では、これらの製品の血中濃度-時間プロファイルは、血中濃度の二相性の低下によって特徴付けられた⁶⁹。これらの結果から、BV の体内動態を記述するには2コンパートメントモデルが適切であると考えられた。本研究では、ほぼすべての検体がBV投与直前に採取されたが、構造モデルとして2コンパートメントモデルを選択した。 V_c 、 K_{12} および K_{21} は、分布過程のデータが得られなかったため、先行研究¹⁷で算出された値に固定した。パラメータを固定した2コンパートメントモデルに基づいて解析を実施したことがBV CLの共変量の同定結果に及ぼす影響を検証するため、パラメータを固定しない1コンパートメントモデルを構造モデルとして用いたPopPKモデルも構築した。この解析においても、血清アルブミン濃度、体重およびUPCRが、BV CLの有意な共変量として同定された (Data not shown)。構造モデルが1コンパートメントモデルの場合も、2コンパートメントモデルの場合も、同じ共変量が同定された。このことから、これら3つの共変量は頑健である可能性が示唆される。

Goodness-of-fit プロット、pcVPC、およびブートストラップ法によるモデル評価により、最終モデルが頑健であり、パラメータ推定値が妥当であることが確認された。予測濃度と観測濃度のプロットは同一線上にあり、母集団予測値に対するCWRESのプロットは均等に分布していた。さらに、ブートストラップによる推定値とpcVPCプロットの結果は、最終モデルの正確な性能を裏付けている。BVCLの母集団平均値は、最終的なPopPKパラメータに基づいて0.00741 L/hと計算された。この値は、先行研究^{5,17,21}で報告された値と一致していた。したがって、血清アルブミン濃度、UPCR、および体重を組み込んだPopPKモデルは、蛋白尿を呈する患者におけるBVの薬物動態パラメータを合理的に予測可能であることが示唆される。

蛋白尿はBVの主な副作用の一つである¹⁵。BV開発時の臨床試験では、高度な蛋白尿のある患者ではBVを休薬または中止することがプロトコルで規定されていた。卵巣がん患者を対象とした第III相試験であるGOG-0218試験では、蛋白尿(3.5g/日以上)の発生、期間、重症度に応じて、BVの休薬または中止が実施された²⁴。日本人の大腸がん患者を対象としたBVの第I/II相試験であるJO19380試験では、試験実施計画書の薬物休薬/中止方針において、蛋白尿が2.0 g/日以下の場合にBVを投与可能であると規定された²⁵。一方で、実臨床では有効性を鑑みて、高度の蛋白尿を呈する患者においてもBV投与を継続する場合がある。本研究では、蛋白尿を呈する患者においてBV血中濃度が低下することを見出した。この結果は、BVの休薬による蛋白尿の改善により、最終的にBV血中濃度が上昇することを示唆する。加えて、BVの副作用によるBVの休薬は、アテゾリズマブ・BV併

用療法の有効性と安全性に大きな影響を与えないことが示唆されている⁷⁰。これらの結果は、蛋白尿発現患者における BV の休薬が、蛋白尿の重篤化の回避だけでなく、投与再開時の BV の体内動態の改善にも寄与する可能性を示している。蛋白尿の発現が BV の有効性と安全性に及ぼす影響を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

以上、著者は、蛋白尿を呈する日本人がん患者における BV 血中濃度を予測する PopPK モデルの構築に成功した。PopPK 解析により、UPCR、血清アルブミン濃度、および体重が BV CL と関連する因子であることが明らかとなった。本研究は、BV の薬物動態における個体間変動をよりよく理解するための新たな知見を提供し、BV の至適投与戦略の確立に貢献するものと期待される。

結 論

以上、二章にわたり、著者は蛋白尿発現患者における BV の体内動態変動の解明を目的とした検討を行い、以下の結論を得た。

第 I 章 蛋白尿を呈するがん患者における抗体医薬品ベバシズマブおよびニボルマブの尿中排泄量増大に伴う血中濃度低下：症例集積研究

蛋白尿発現患者および対照患者における薬物血中・尿中濃度の測定により、薬物尿中排泄の増大に伴って、BV および NIVO の血中濃度が低下する可能性を示した。

第 II 章 蛋白尿を呈する日本人がん患者におけるベバシズマブの母集団薬物動態解析：前向きコホート研究

BV 新規開始患者を対象とする前向きコホート研究の実施により、蛋白尿発現患者における BV 血中濃度を予測するための母集団薬物動態モデルの構築に成功した。本解析では、BV のクリアランスに対する有意な共変量として、血清アルブミン濃度、体重、UPCR が同定された。

以上より、著者は適切なデザインの臨床試験を実施することで得られた薬物濃度測定値と電子カルテデータを用いた薬物動態研究により、蛋白尿を呈する患者では BV の尿中排泄の増大に伴って、その血中濃度が低下することを明らかにした。さらに、母集団薬物動態解析により、蛋白尿発現と BV クリアランスの変動との関係を定量的に評価し、蛋白尿を呈する患者における BV 血中濃度を予測可能な薬物動態モデルの構築に成功した。本研究成果は、蛋白尿発現患者における BV 血中濃度変動という新知見を提供し、これらの患者における投与可否の判断を行う一助となることで、BV を用いた治療の最適化に貢献する有用な情報であると考ええる。

謝 辞

終わりに臨み、本研究に際して終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました京都大学医学部附属病院薬剤部 寺田 智祐 教授に衷心より深甚なる謝意を表します。また、研究遂行や論文執筆にあたり直接御指導を賜り、平素より有益な御助言を戴きました慶應義塾大学薬学部 米澤 淳 教授に心から感謝申し上げます。多くの有益な御助言と御指導を戴きました京都大学医学部附属病院薬剤部 中川 俊作 准教授、津田 真弘 准教授、平 大樹 講師、重面 雄紀 助教、今吉 菜月 助教、勝部 友理恵 特定助教、幾田 慧子 特定助教、國津 侑貴 特定助教、慶應義塾大学薬学部 増井 翔 助教、矢島 広大 助教に深く感謝いたします。多大な御助言と御指導を戴きました京都大学医学部附属病院 中川 貴之 准教授（現 和歌山県立医科大学薬学部 教授）、今井 哲司 講師（現 和歌山県立医科大学薬学部 教授）、糸原 光太郎 助教（現 神戸大学医学部附属病院薬剤部 特命助教）に感謝の意を表します。また、本研究の実施にあたり多大なる御協力を賜りました京都大学医学部附属病院腫瘍内科 武藤 学 教授、堀松 高博 特定講師、船越 太郎 特定助教（現 同客員研究員）、京都大学医学部附属病院腎臓内科 柳田 素子 教授、松原 雄 講師（現 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長）、山本 伸也 助教、京都大学医学部附属病院産科婦人科 万代 昌紀 教授、濱西 潤三 准教授、京都大学医学部附属病院消化器内科 妹尾 浩 教授、高井 淳 病院講師、株式会社 島津製作所 嶋田 崇史 博士、ならびに池見 泰明 副薬剤部長、猪熊 容子 薬剤師、上杉 美和 薬剤師をはじめとする京都大学医学部附属病院薬剤部 薬剤師・薬剤助手の諸氏に心からの感謝と御礼を申し上げます。

本研究の遂行にあたり共同研究者として御協力を戴きました慶應義塾大学薬学部統合臨床薬理学講座 井上 真鈴 氏に深く感謝申し上げます。圓東 寛基 氏、横井 茉里 氏、榊原 一考 氏、中山 葵 氏、高橋 連 氏、島田 美緒 氏をはじめとする京都大学医学部附属病院薬剤部研究室ならびに慶應義塾大学薬学部統合臨床薬理学講座の諸氏に日々の感謝を申し上げます。

本研究は JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2110 の支援を受けたものです。京都大学大学院教育支援機構の皆様に謹んで御礼申し上げます。

最後に、研究活動に専念できるよう多大な御支援を賜り、どのような状況においても応援くださいました、著者の良き理解者である 父 伸洋、母 たえ子、弟 智に心からの感謝を申し上げます。

論文目録

本研究の内容は、以下の論文に発表した。

Masuda T, Funakoshi T, Horimatsu T, Yamamoto S, Matsubara T, Masui S, Nakagawa S, Ikemi Y, Yanagita M, Muto M, Terada T, Yonezawa A.

Low serum concentrations of bevacizumab and nivolumab owing to excessive urinary loss in patients with proteinuria: a case series

Cancer Chemotherapy and Pharmacology **94**, 615-622 (2024)

引用文献

1. Undevia, S.D., Gomez-Abuin, G. & Ratain, M.J. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 447-458 (2005).
2. Junghans, R.P. Finally! The Brambell receptor (FcRB). Mediator of transmission of immunity and protection from catabolism for IgG. *Immunol. Res.* **16**, 29-57 (1997).
3. Chirmule, N., Jawa, V. & Meibohm, B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J* **14**, 296-302 (2012).
4. Takeuchi, T., *et al.* Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 1208-1215 (2011).
5. Caulet, M., *et al.* Bevacizumab Pharmacokinetics Influence Overall and Progression-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Clin. Pharmacokinet.* **55**, 1381-1394 (2016).
6. Hurkmans, D.P., *et al.* A prospective cohort study on the pharmacokinetics of nivolumab in metastatic non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell cancer patients. *J Immunother Cancer* **7**, 192 (2019).
7. Tabernero, J., *et al.* Exposure-Response Analyses of Ramucirumab from Two Randomized, Phase III Trials of Second-line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Mol. Cancer Ther.* **16**, 2215-2222 (2017).
8. Papachristos, A., Kemos, P., Kalofonos, H. & Sivolapenko, G. Correlation Between Bevacizumab Exposure and Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* **25**, 853-858 (2020).
9. Kitai, Y., Matsubara, T. & Yanagita, M. Onco-nephrology: current concepts and future perspectives. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **45**, 617-628 (2015).
10. Garcia, J., *et al.* Bevacizumab (Avastin(R)) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat. Rev.* **86**, 102017 (2020).
11. Hurwitz, H., *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2335-2342 (2004).
12. Sandler, A., *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2542-2550 (2006).

13. Oza, A.M., *et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* **16**, 928-936 (2015).
14. Casak, S.J., *et al.* FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Bevacizumab for the Treatment of Patients with Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **27**, 1836-1841 (2021).
15. Laskin, J., *et al.* Safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer: safety of avastin in lung trial (MO19390). *J. Thorac. Oncol.* **7**, 203-211 (2012).
16. George, B.A., Zhou, X.J. & Toto, R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am. J. Kidney Dis.* **49**, e23-29 (2007).
17. Lu, J.F., *et al.* Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **62**, 779-786 (2008).
18. Li, J., *et al.* Characterization of the long-term pharmacokinetics of bevacizumab following last dose in patients with resected stage II and III carcinoma of the colon. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **71**, 575-580 (2013).
19. Panoilia, E., *et al.* A pharmacokinetic binding model for bevacizumab and VEGF165 in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **75**, 791-803 (2015).
20. Li, C.S.W., Sweeney, K. & Cronenberger, C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin((R))) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **85**, 487-499 (2020).
21. Petitcollin, A., *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response relationship of trastuzumab and bevacizumab in early-stage breast cancer. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **77**, 1861-1873 (2021).
22. Joy, M.S., *et al.* Phase 1 trial of adalimumab in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 50-60 (2010).
23. Fogueri, U., Cheungapapitorn, W., Boume, D., Fervenza, F.C. & Joy, M.S. Rituximab Exhibits Altered Pharmacokinetics in Patients With Membranous Nephropathy. *Ann. Pharmacother.* **53**, 357-363 (2019).
24. Tewari, K.S., *et al.* Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* **37**, 2317-2328 (2019).

25. Doi, T., *et al.* Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **40**, 913-920 (2010).
26. Yamasaki, K., Chuang, V.T., Maruyama, T. & Otagiri, M. Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochim. Biophys. Acta* **1830**, 5435-5443 (2013).
27. Counsilman, C.E., *et al.* Pharmacokinetics of rituximab in a pediatric patient with therapy-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **30**, 1367-1370 (2015).
28. Vaddepally, R.K., Kharel, P., Pandey, R., Garje, R. & Chandra, A.B. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel)* **12**(2020).
29. Piscitani, L., Sirolli, V., Di Liberato, L., Morroni, M. & Bonomini, M. Nephrotoxicity Associated with Novel Anticancer Agents (Aflibercept, Dasatinib, Nivolumab): Case Series and Nephrological Considerations. *Int. J. Mol. Sci.* **21**(2020).
30. Iwamoto, N., *et al.* Selective detection of complementarity-determining regions of monoclonal antibody by limiting protease access to the substrate: nano-surface and molecular-orientation limited proteolysis. *Analyst* **139**, 576-580 (2014).
31. Iwamoto, N., Shimada, T., Terakado, H. & Hamada, A. Validated LC-MS/MS analysis of immune checkpoint inhibitor Nivolumab in human plasma using a Fab peptide-selective quantitation method: nano-surface and molecular-orientation limited (nSMOL) proteolysis. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **1023-1024**, 9-16 (2016).
32. Iwamoto, N., *et al.* Fully validated LCMS bioanalysis of Bevacizumab in human plasma using nano-surface and molecular-orientation limited (nSMOL) proteolysis. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **31**, 46-50 (2016).
33. Gill, K.L., Machavaram, K.K., Rose, R.H. & Chetty, M. Potential Sources of Inter-Subject Variability in Monoclonal Antibody Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* **55**, 789-805 (2016).
34. Bajaj, G., *et al.* Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **6**, 58-66 (2017).
35. Izzedine, H., *et al.* Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. *Kidney Int.* **85**, 457-470 (2014).
36. Bazzi, C., Petrini, C., Rizza, V., Arrigo, G. & D'Amico, G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* **58**, 1732-1741 (2000).

37. Taylor, G.M., Neuhaus, T.J., Shah, V., Dillon, S. & Barratt, T.M. Charge and size selectivity of proteinuria in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr: Nephrol.* **11**, 404-410 (1997).
38. Gauckler, P., *et al.* Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep* **6**, 881-893 (2021).
39. Saltz, L.B., *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2013-2019 (2008).
40. Motzer, R.J., *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1803-1813 (2015).
41. Coleman, R.L., *et al.* Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 779-791 (2017).
42. Janjigian, Y.Y., *et al.* CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2836-2844 (2018).
43. Tutuncu, Z., *et al.* Fcγ receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum.* **52**, 2693-2696 (2005).
44. Julia, M., *et al.* The role of Fcγ receptor polymorphisms in the response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriasis A pharmacogenetic study. *JAMA Dermatol* **149**, 1033-1039 (2013).
45. Beal, S.L. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **28**, 481-504 (2001).
46. Masuda, T., *et al.* Low serum concentrations of bevacizumab and nivolumab owing to excessive urinary loss in patients with proteinuria: a case series. *Cancer Chemother. Pharmacol.* (2024).
47. Roberts, B.V., Susano, I., Gipson, D.S., Trachtman, H. & Joy, M.S. Contribution of renal and non-renal clearance on increased total clearance of adalimumab in glomerular disease. *J. Clin. Pharmacol.* **53**, 919-924 (2013).
48. Ng, C.M., Lum, B.L., Gimenez, V., Kelsey, S. & Allison, D. Rationale for fixed dosing of pertuzumab in cancer patients based on population pharmacokinetic analysis. *Pharm. Res.* **23**, 1275-1284 (2006).
49. Fasanmade, A.A., *et al.* Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **65**, 1211-1228 (2009).

50. Zhu, Y., *et al.* Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J. Clin. Pharmacol.* **49**, 162-175 (2009).
51. Cohen-Kaplan, V., Livneh, I., Avni, N., Cohen-Rosenzweig, C. & Ciechanover, A. The ubiquitin-proteasome system and autophagy: Coordinated and independent activities. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **79**, 403-418 (2016).
52. Zheng, H., Li, G., Min, J., Xu, X. & Huang, W. Lysosome and related protein degradation technologies. *Drug Discov Today* **28**, 103767 (2023).
53. Ward, E.S., Zhou, J., Ghetie, V. & Ober, R.J. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. *Int. Immunol.* **15**, 187-195 (2003).
54. Ober, R.J., Martinez, C., Lai, X., Zhou, J. & Ward, E.S. Exocytosis of IgG as mediated by the receptor, FcRn: an analysis at the single-molecule level. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 11076-11081 (2004).
55. Ober, R.J., Martinez, C., Vaccaro, C., Zhou, J. & Ward, E.S. Visualizing the site and dynamics of IgG salvage by the MHC class I-related receptor, FcRn. *J. Immunol.* **172**, 2021-2029 (2004).
56. Ward, E.S., *et al.* From sorting endosomes to exocytosis: association of Rab4 and Rab11 GTPases with the Fc receptor, FcRn, during recycling. *Mol. Biol. Cell* **16**, 2028-2038 (2005).
57. Prabhat, P., *et al.* Elucidation of intracellular recycling pathways leading to exocytosis of the Fc receptor, FcRn, by using multifocal plane microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 5889-5894 (2007).
58. Gan, Z., Ram, S., Ober, R.J. & Ward, E.S. Using multifocal plane microscopy to reveal novel trafficking processes in the recycling pathway. *J. Cell Sci.* **126**, 1176-1188 (2013).
59. Schmidt, E.G.W., *et al.* Direct demonstration of a neonatal Fc receptor (FcRn)-driven endosomal sorting pathway for cellular recycling of albumin. *J. Biol. Chem.* **292**, 13312-13322 (2017).
60. Grevys, A., *et al.* A human endothelial cell-based recycling assay for screening of FcRn targeted molecules. *Nat Commun* **9**, 621 (2018).
61. Chaudhury, C., *et al.* The major histocompatibility complex-related Fc receptor for IgG (FcRn) binds albumin and prolongs its lifespan. *J. Exp. Med.* **197**, 315-322 (2003).
62. Kim, J., Hayton, W.L., Robinson, J.M. & Anderson, C.L. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin. Immunol.* **122**, 146-155 (2007).

63. Levey, A.S., Grams, M.E. & Inker, L.A. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* **386**, 2120-2128 (2022).
64. Kaysen, G.A. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.* **13**, 347-359 (1993).
65. de Sain-van der Velden, M.G., *et al.* Proportionate increase of fibrinogen and albumin synthesis in nephrotic patients: measurements with stable isotopes. *Kidney Int.* **53**, 181-188 (1998).
66. Demant, T., *et al.* A simultaneous study of the metabolism of apolipoprotein B and albumin in nephrotic patients. *Kidney Int.* **54**, 2064-2080 (1998).
67. Prinsen, B.H., *et al.* Increased albumin and fibrinogen synthesis rate in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* **64**, 1495-1504 (2003).
68. Gordon, M.S., *et al.* Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* **19**, 843-850 (2001).
69. Eto, T., Karasuyama, Y., Gonzalez, V. & Del Campo Garcia, A. A randomized, single-dose, pharmacokinetic equivalence study comparing MB02 (proposed biosimilar) and reference bevacizumab in healthy Japanese male volunteers. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **88**, 713-722 (2021).
70. Kudo, M., *et al.* Impact of Bevacizumab Being Skipped due to Adverse Events of Special Interest for Bevacizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated With Atezolizumab Plus Bevacizumab: An Exploratory Analysis of the Phase III IMbrave150 study. *Liver Cancer* (2023).