

研究報告書
令和2年度：B課題

令和4年 4月 6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 筑波大学附属病院 薬剤部

住 所 茨城県つくば市天久保2-1-1

研究者氏名 向 祐志

(研究課題)

乾燥ろ紙血を用いた造血器腫瘍患者に対する経口分子標的薬の来院不要な治療薬物
モニタリング体制の構築

令和3年3月1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2年度がん研究助成金（一般課題B）
研究報告書

研究者氏名：向 祐志
所属機関・職名：筑波大学附属病院 薬剤部・病院講師

研究課題名

乾燥ろ紙血を用いた造血器腫瘍患者に対する経口分子標的薬の来院不要な治療薬物モニタリング体制の構築

【背景・目的】

造血器腫瘍治療に用いられるイブルチニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブおよびポナチニブについて、治療薬物モニタリング（TDM）に基づく治療最適化の重要性が指摘されている[1-4]。

本研究課題の最終目的は、上記薬物を服用中の日本人患者を対象として、自己指先穿刺で作成した乾燥ろ紙血（dried blood spots, DBS）を用いた来院不要なTDM体制を確立し、個々の患者に対する迅速な治療最適化を実現することである。このために、2年間にわたり以下の2項目を実施することを本研究課題の目的とした。

- 1) 均一容量吸収型採血器具（Mitra[®] Clamshell）で作成したDBS中薬物濃度測定条件の確立
- 2) Mitra[®] Clamshellを用いて自己指先穿刺法で作成したDBSを検体とした来院不要なTDM体制の構築と実現可能性の評価

【研究成果】

令和2年度は、Mitra[®] Clamshellで作成したDBS中薬物濃度測定条件を確立した。DBSからの化合物抽出条件を検討し、すべての化合物について単回抽出により76～110%の回収率が得られる条件を確立した。研究代表者が確立したLC-MS/MS条件[5]を用いて、1スポットのDBS（血液20 μL相当）を検体とした定量法のバリデーションを実施した。検量線の濃度範囲は、各薬剤を服用中の患者で得られると予想される血中濃度範囲を含む範囲に設定した。すべての化合物について、検討した濃度範囲で検量線の線形性が示された（決定係数 $R^2 > 0.99$ ）。また、日内変動および日間変動はそれぞれ、3%ならびに6%以下であり、日米欧のバリデーション基準の要件を満たすことを確認した。

現在、自己指先穿刺による採血とMitra[®] Clamshellで作成したDBSを検体とした来院不要なTDM体制の構築と実現可能性評価を目的として、「患者宅で作成したfinger-prick DBSを検体とした来院不要なTDM体制の実現可能性を検討する臨床試験」（UMIN000045520）を実施中である。本試験の実施に先立ち、自己指先穿刺採血とMitra[®] ClamshellによるDBS作成用説明資料（文書および動画）ならびに自己指先穿刺と従来の静脈穿刺による採血に対する意識調査用アンケート（全11問）を作成した。

【2年目の研究計画】

上述の臨床試験において、患者が自宅で作成したfinger-prick DBSを検体として、DBS中薬物濃度を定量する。測定された薬物濃度が、確立した薬物濃度測定法の定量範囲内にあることを確認し、構築した定量法の臨床応用性を評価する。また、自

宅での finger-prick DBS 作成を経験した患者を対象として実施する「自己指先穿刺と従来の静脈穿刺による採血に対する意識調査用アンケート」の結果を解析し、自宅での finger-prick DBS 作成による来院不要な TDM 体制の実現可能性を評価するとともに、実現に伴う課題を明らかにする計画である。

【参考文献】

1. Verheijen, R.B., et al., *Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology*. Clin Pharmacol Ther, 2017. **102**(5): p. 765-776.
2. Mita, A., et al., *Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia*. Exp Hematol Oncol, 2018. **7**: p. 9.
3. Abumiya, M., M. Miura, and N. Takahashi, *Therapeutic drug monitoring of ponatinib using a simple high-performance liquid chromatography method in Japanese patients*. Leuk Res, 2018. **64**: p. 42-45.
4. Williams, A.M., et al., *Ibrutinib Dose Adherence and Therapeutic Efficacy in Non-Hodgkin Lymphoma: A Single-Center Experience*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019. **19**(1): p. 41-47.
5. Mukai, Y., et al., *Simultaneous Quantification of BCR-ABL and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Dried Plasma Spots and Its Application to Clinical Sample Analysis*. Ther Drug Monit, 2021. **43**(3): p. 386-393.