

研究報告書
令和3年度：B課題

令和5年4月10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4年3月10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3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（finger-prick 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】

研究初年度である令和2年度には、申請時の予定通りMitra[®] Clamshellで作成したDBS中薬物濃度測定条件を確立し、1スポットのDBS（血液20 μ L相当）を検体とした定量法のバリデーションを実施した。

研究計画の2年目である令和3年度は、目的2)に相当する自己指先穿刺によりMitra[®] Clamshellで作成したfinger-prick 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）で得られた32件のうち、少なくとも1スポットについて指定容量の血液を回収できたと判断できた31件の患者検体についてfinger-prick DBS中薬物濃度を測定した。31検体中2検体について、定量下限未満の結果が得られた。それらの2検体については、finger-prick DBS作成前後30分以内に得られた血漿中薬物濃度も測定した結果、低値を示したため、当該患者の服薬アドヒアランス不良が疑われた。

Finger-prick DBS 作成の前後 30 分以内に静脈血を採取できた患者の検体 (n = 17) については、静脈血で作成した DBS (venous DBS) ならびに血漿中薬物濃度も測定した。Finger-prick DBS 中薬物濃度と venous DBS 中薬物濃度の一致度について解析を行った結果、消失相到達前の採血の場合、両者の薬物濃度に乖離が大きい傾向を認めた。これまでに解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンについて、服用後経過時間が短い場合には finger-prick DBS 中薬物濃度と venous DBS 中薬物濃度間の乖離が大きいことが示されており、finger-prick DBS 中薬物濃度に基づく TDM においては採血時点が重要であることが指摘されている[5]。本研究課題での測定対象薬物のうちダサチニブでは服用後 2 時間経過時の最高血漿中薬物濃度が薬効の指標となると考えられている[6]ため、finger-prick DBS に基づくダサチニブの TDM の臨床応用性については、さらに例数を増やして評価する必要がある。

Mitra® Clamshel を用いた自己指先穿刺による採血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について、10~50 代の患者 8 名から回答が得られた。”指先からの採血の難易度”について、「難しい」または「非常に難しい」と回答した患者はいなかった。また、”指先からの採血の難易度”および”Mitra Clamshell の使いやすさ”についても、「難しい」または「非常に難しい」と回答した患者はいなかった。”定期的な採血が必要な場合に好ましい採血手法”について、「自宅での指先穿刺による採血の方が好ましい」あるいは「病院での静脈穿刺による採血の方が好ましい」と回答した患者は、それぞれ 1 名であり、残りの 6 名は「どちらでもよい」と回答した。しかし、Mitra Clamshell の 4 スポットすべてについて、十分量の血液を回収できた患者は 2 名であった。本研究は多機関共同研究として実施したため、各研究機関の担当者間で採血方法の説明に差が生じた可能性も要因の 1 つと考えられる。このため、初回に finger-prick DBS 作成の補助を担当する医療従事者を対象とした標準的なトレーニングの実施や患者向け説明資料の改良が必要と考えられた。

【謝辞】

2 年間にわたり、本研究に対してご支援を賜りました貴財団に厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

- [1] R.B. Verheijen, H. Yu, J.H.M. Schellens, J.H. Beijnen, N. Steeghs, A.D.R. Huitema, Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology, Clin Pharmacol Ther 102(5) (2017) 765-776.
- [2] A. Mita, M. Abumiya, M. Miura, T. Niioka, S. Takahashi, T. Yoshioka, Y. Kameoka, N. Takahashi, 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 7 (2018) 9.
- [3] M. Abumiya, M. Miura, N. Takahashi, Therapeutic drug monitoring of ponatinib using a simple high-performance liquid chromatography method in Japanese patients, Leuk Res 64 (2018) 42-45.
- [4] A.M. Williams, A.M. Baran, C. Casulo, P. Reagan, J.W. Friedberg, M. Helber, J. Moore, E. Baloga, C.S. Zent, P.M. Barr, Ibrutinib Dose Adherence and Therapeutic Efficacy in Non-Hodgkin Lymphoma: A Single-Center Experience, Clin Lymphoma Myeloma Leuk 19(1) (2019) 41-47.

[5] B.S. Mohammed, G.A. Cameron, L. Cameron, G.H. Hawksworth, P.J. Helms, J.S. McLay, Can finger-prick sampling replace venous sampling to determine the pharmacokinetic profile of oral paracetamol?, *Br J Clin Pharmacol* 70(1) (2010) 52-6.

[6] M. Miura, N. Takahashi, [Management using the plasma concentration of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myelogenous leukemia: an update], *Rinsho Ketsueki* 60(9) (2019) 1140-1147.