

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	乾癬治療薬デュークラバシチニブの血液中濃度モニタリングに基づく至適投与法の検索				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	横山 匡
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	辻 大樹
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	谷澤 康玄
		所属・職名	静岡県立総合病院 皮膚科・部長	氏名	八木 宏明
		所属・職名	静岡県立総合病院 薬剤部・薬剤師	氏名	中條 倫成
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	横山 匡

講演題目
乾癬治療薬デュークラバシチニブの血漿中薬物濃度の LC-MS/MS 法による測定法の確立
研究の目的、成果及び今後の展望
乾癬治療薬のデュークラバシチニブ（Deu）は、チロシンキナーゼ 2 を阻害することで、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬等に使用されている。健常人を対象とした臨床試験における <i>ex vivo</i> での検討では、免疫抑制作用と血漿中薬物濃度との関連が報告されているが、臨床効果との関連は明らかでなく、至適曝露量は確立されていない。したがって、治療効果との関連を評価するためには、臨床検体における高感度かつ再現性の高い定量法の確立が必要である。そこで本研究では、代謝物（BMT-153261）を含む Deu の血漿中薬物濃度の高速液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）による測定法の確立を行った。 Deu および代謝物の標準溶液ならびに内部標準物質（トリメトプリム）を含む血漿を Oasis®HLB cartridge (1mL/30mg) を用いた固相抽出法により抽出した。得られた抽出物を移動相にて再溶解し、1 μL を注入して LC-MS/MS により分析した。ACQUITY UPLC BEH C18 column (2.1$\times$50mm, 1.7 μm) を用い、カラム温度は 40℃に設定、移動相はメタノール-2mM ギ酸アンモニウム水溶液を用いて、流速を 0.4mL/min、グラジエント条件にて測定した。正イオンおよび multiple reaction monitoring モードにおいて MS の検出を行った。本法のバリデーションは、生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインに準拠して実施した。 Deu および BMT-153261 のプロトン化前駆体イオンから生成物イオンへの遷移は、それぞれ 426.2$\rightarrow$357.9 および 412.1$\rightarrow$343.9 であった。血漿中において Deu、BMT-153261 とともに検量線は 1-500ng/mL で良好な直線性 ($r^2>0.998$) を示し、定量限界は 1ng/mL であった。回収率は、Deu で 86.0%以上、BMT-153261 で 77.9%以上であった。マトリックス効果の評価では、matrix factor は Deu で 0.732、BMT-153261 で 0.716 といずれもイオン抑制が認められたが、精度は 12.5%以下であり、内部標準補正により定量への影響は許容範囲内であった。真度の分析単位内および分析単位間値は、Deu が 100.7-112.9%、BMT-153261 が 94.3-106.7%であった。精度の分析単位内および分析単位間変動は、Deu が 1.7-11.1%、BMT-153261 が 0.2-12.7%であった。以上の結果より、本測定法は定量性、再現性および選択性の観点からガイドラインの基準を満たしていることが確認された。 本研究により構築した測定系は、患者検体における Deu および代謝物の血漿中濃度測定に応用可能であると考えられる。今後は、静岡県立総合病院皮膚科において症例を集積し、患者検体の分析を進め、血漿中薬物濃度と臨床効果との関連を明らかにし、将来的には個別化投与設計への応用を目指す。