

論文審査の結果の要旨

Volumetric Absorptive Microsampling 技術の薬物動態試験への活用に関する
研究

Studies on the Application of Volumetric Absorptive Microsampling
Technology to Pharmacokinetic Studies

論文提出者 喜多 健二 (Kita, Kenji)

マイクロサンプリングとは、薬物やその代謝物の濃度を測定するために 50 μL 以下のごく微量の血液などの生体試料を採取する手法のことである。従来のマイクロサンプリング技術である Dried Blood Spot (DBS) は、専用の濾紙に血液を採取する技術であるため、ヘマトクリットが血液スポットの拡散性に影響を及ぼすことにより、サンプルの不均一さが発生して測定値の精度が低下する。一方、2014 年に開発された Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS) では、デバイスの先端にある高親水性多孔質の試料吸引部がヘマトクリットの影響を受けることなく、一定容量の血液を正確に素早く吸い上げる。このため、DBS の課題であるヘマトクリット値の変動に伴う分析精度の低下は、VAMS を用いることにより改善できることが期待される。申請者は、DBS を用いた場合と同様に、VAMS を用いた場合にもヘマトクリットが試料中の薬物濃度の測定値に影響を及ぼすことを明らかとした。しかし、ヘマトクリット値により測定値が影響を受ける理由は DBS の場合とは異なり、ヘマトクリット値により薬物の回収率が異なるためであることが示された。申請者は、

ヘマトクリット値の違いによって生じる薬物の回収率のばらつきの改善には、超音波を用いた前処理法が有効であることを明らかにし、VAMSを用いた場合においてもヘマトクリット値による影響が小さく、安定した測定を可能とした。

医薬品開発の初期にはげっ歯類などの小動物を用いた薬物動態試験や毒性試験など数多くの試験が実施される。動物福祉の向上や試験に使用する動物個体数の削減には、採血量の少量化が必要である。申請者は、血液採取にVAMSを適用したラット薬物動態試験を実施し、従来の分析で用いられる全血試料とVAMSを用いた試料間の測定値及び薬物動態パラメータを比較して、薬物動態試験にVAMSが利用可能であるかを検討した。前述の検討に用いた薬物は、血液中で主に血漿に分配する薬物であることから、この検討には、高血球分配化合物として知られているタクロリムスが使用された。まず、VAMSを用いた試料において、直線性、日内再現性（真度・精度）、選択性の点で十分な精度を有するタクロリムス分析法であることが示された。ラット薬物動態試験の結果、VAMSを用いた試料中のタクロリムス濃度は、全血試料中のタクロリムス濃度より高値を示す傾向が認められたものの、両者の値には高い正の相関性（ $r=0.995$ ）が見られ、消失半減期および最高血中濃度到達時間はほぼ一致していた。これらの結果より、VAMSは血球分配性の異なる広範な薬物について使用可能であることが示唆された。

小児を対象とした臨床試験では採血量及び穿刺回数を可能な限り減らす必要がある。VAMSを用いた指先等からの微量採血は、皮下出血や神経損傷などの合併症のリスクを軽減し、患者の安全性の向上につながる。申請者は、VAMSが臨床試験に応用できる技術かを明らかにするために、ヒト血液を用いてVAMS試料中のタクロリムス濃度分析法を確立し、ガイドラインに準拠した分析法バリデーションを実施した。その結果、確立した分析法はガイドライ

ンの判定基準を満たしており、本邦だけでなく米国や欧州の規制当局の基準やガイドラインに対応した分析が可能であることが示唆された。

本研究では、ヘマトクリット値の変動に伴い分析精度が低下する DBS の課題を解決する方法として、VAMS を用いた血液試料の信頼性の高い分析法を確立した。本技術は、非臨床試験における実験動物の使用数削減に加え、臨床試験における患者の負担軽減や安全性向上に貢献するものと期待される。また、研究内容は学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 5 年 7 月 6 日

主査 明治薬科大学 教授

小林カオル 印

副査 明治薬科大学 准教授

野澤玲子 印

副査 明治薬科大学 講師

小池伸 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

年 月 日

主査（自署）：