

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14988

研究課題名(和文) DBSを用いた来院不要なキナーゼ阻害薬同時定量系の構築

研究課題名(英文) Development of simultaneous determination method of kinase inhibitors by means of dried blood spot sampling at home

研究代表者

向 祐志 (Mukai, Yuji)

筑波大学・附属病院・病院講師

研究者番号：10711830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、患者宅での乾燥血液スポット(DBS)採取に基づく来院不要なキナーゼ阻害薬(KI)の同時定量系の構築を目的とした。まず、普通郵便によるDBS検体の郵送中に遭遇する環境条件に関する情報が不足していたため、DBS検体の郵送に使用される封筒内の温度と相対湿度を明らかにした。次に、造血器腫瘍治療に用いられるBCR-ABLおよびブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の血漿、乾燥血漿スポット(DPS)およびDBS中薬物濃度一斉分析法を構築した。また、肺がん治療に用いられる8種のTKIについて、血清中濃度一斉分析法を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

普通郵便で郵送されるDBS検体について、郵送中の環境条件を想定した安定性試験実施に必要な温度・湿度条件を提示することができた。造血器腫瘍治療に用いられるKIについて、様々な試料中の薬物濃度一斉分析条件を確立した。特に、血液/血漿検体は低温で検査機関まで輸送する必要があるのに対し、DPSやDBSは普通郵便で郵送が可能であるため、検体輸送コストの低減が期待できる。また、薬物濃度測定機関の集約化が容易になるため、本研究の成果は施設間誤差を含まないデータに基づく大規模な母集団薬物動態解析や多施設共同研究の推進にも寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop methods for simultaneous determination of kinase inhibitors using dried blood spot sampling at patients' homes. Due to the lack of data on the environmental conditions encountered during the transportation of DBS samples by regular mail, the temperature and relative humidity in the envelopes used to transport DBS specimens were determined. Simultaneous measurement methods were developed and validated for BCR-ABL tyrosin kinase inhibitors (TKIs) and Bruton's TKI in plasma, dried plasma spots, and DBS. In addition, a simultaneous measurement method for 8 TKIs used for treating lung cancer in serum was developed and validated.

研究分野：臨床薬物動態学、臨床薬理学

キーワード：dried blood spot dried plasma spot TDM 分子標的薬 キナーゼ阻害薬 LC-MS/MS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

様々な癌腫の治療薬であるキナーゼ阻害薬 (KI) について、治療薬物モニタリング (TDM) に基づく投与設計の個別化が有用と考えられている¹。しかし、日本人 KI 服用患者における治療濃度域に関する情報は不足している。さらに、日常診療で KI 服用患者に対して TDM を実践するためには前向き臨床試験の実施など更なる知見の蓄積が望まれる。一部の KI の定常状態における血漿中トラフ濃度測定には、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた高感度な血中濃度測定系が必要である。しかし、本邦のほとんどの医療機関には LC-MS/MS が導入されていないことから、自施設内での KI 濃度測定が困難である。このことが、日本人 KI 服用患者における TDM 研究推進の障害の 1 つであると考えられる。

新たな TDM 用血液検体として dried blood spots (DBS) が注目されている^{2,3}。糖尿病患者の自己血糖測定で頻用されている自己指先穿刺法で得られた毛細血管血を用いることで、患者宅でも薬物濃度測定用の DBS が作成可能である。また、DBS は一般に普通郵便で郵送できるため、患者宅で作成した DBS を検体として来院不要な TDM 体制が構築可能であると期待される。

2. 研究の目的

本研究課題では、KI を (1) 造血器腫瘍に用いられる 6 種の KI ならびに (2) 肺がん治療に用いられる 8 種の KI に分類し、血漿/血清、dried plasma spots (DPS) および DBS 中の薬物濃度測定系を確立することを目的とした。また、最終的に構築を目指す来院不要な TDM 体制において、DBS は普通郵便で郵送予定である。しかし、日本国内で普通郵便の郵送中に郵便物が曝される環境条件 (温度および相対湿度) に関するデータがなく、DBS 中の薬物安定性試験の実施に必要な情報が不足していた。このため、高温多湿な夏季に普通郵便で郵送中の DBS 検体が曝される環境条件についてデータを収集し、DBS 中の薬物安定性試験実施に必要な条件を検討した。

3. 研究の方法

(1) 普通郵便郵送中の封筒内温度ならびに湿度のモニタリング

ジップロック袋に温度・湿度データロガー、乾燥剤、湿度インジケータを封入した後、定型サイズの封筒またはレターパックにて札幌-筑波間、札幌-鹿児島間で、普通郵便によるデータロガーの授受を行った。ジップロック袋には、ガス透過性のある LZ-10 およびガス透過性のない AL-10 の 2 種類を用いた。本検討は 2018 年の 7 月～8 月にかけて実施した。外気温が封筒内の温度に及ぼす影響を検討するため、関連データを気象庁のホームページからダウンロードし、外気温と封筒内の温度差を計算した。

(2) 生体試料中 KI 濃度一斉分析法の確立

造血器腫瘍治療に用いられる BCR-ABL およびブルトン型チロシンキナーゼ (TKIs) とそれらの活性代謝物 3 種を対象とした血漿中濃度一斉分析法の確立

測定対象化合物は、日本国内で臨床使用が可能な 5 種の BCR-ABL TKIs (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)、ブルトン型 TKI であるイブルチニブに加えて、親化合物よりも半減期が長い活性代謝物である N-脱メチルイマチニブ (N-DI)、N-脱メチルポナチニブ (N-DP) ならびにジヒドロジオールイブルチニブ (DHI) とした。150 μ L の血漿を検体とした LC-MS/MS による 9 種化合物の同時分析条件を構築した。分析法のバリデーションは、欧米の規制当局の基準に従った。開発した分析法を用いて、BCR-ABL TKIs またはイブルチニブを服用中の患者から得られた血漿中薬物濃度を分析することで、分析法の臨床応用性について評価した。

BCR-ABL およびブルトン型 TKIs を対象とした DPS 中濃度一斉分析法の確立

で対象とした化合物のうち 5 種の BCR-ABL TKIs とイブルチニブの計 6 種の化合物を測定対象とした。血漿を 20 μ L ずつ Whatman 903 protein saver card (Whatman 903) にスポットし、室温で 3 時間以上風乾することで DPS を作成した。

2 spots の DPS (40 μ L の血漿に相当) から化合物を抽出し、LC-MS/MS により定量した。定量法のバリデーションは、欧米の規制当局の基準に従った。また、室温、冷凍庫内での長期保存に加え、(1) で得られた知見に基づき、ジップロック袋 (AL-10) に乾燥剤と Whatman 903、湿度インジケータを封入した後、郵送条件を想定した 40 μ L、相対湿度 90% における 24、48、72 時間後の薬物安定性を確認した。開発した分析法を患者検体の分析に用いた。

肺がん治療に用いられる上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) TKIs および未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 阻害薬の血清中濃度一斉分析法の確立

肺がん治療に用いられる 5 種の EGFR-TKIs (ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブおよびダコミチニブ) ならびに 3 種の ALK 阻害薬 (セリチニブ、クリゾチニブおよびアレクチニブ) を測定対象とした。100 μ L の血清を検体とした LC-MS/MS による一斉分析法を構築した。分析法のバリデーションは、欧米の規制当局の基準に従った。開発した分析法を用いて、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブおよびアレクチニブ服用患者の血清中濃度を測定し、臨床応用性を検討した。

BCR-ABL およびブルトン型 TKIs を対象とした DBS 中濃度一斉分析法の確立

と同じ 6 種の化合物を測定対象とした。EDTA-2K 含有採血管に採取された静脈血を、マイクロピペットで 40 μ L ずつ Whatman 903 にスポット後、室温で 3 時間以上風乾して DBS を作成した。検量線作成ならびに quality control 用 DBS は、ヘマトクリット値を 0.40 に調整した溶血していない健常成人由来の静脈血を用いて作成した。

分析法のバリデーションは、欧米の規制当局の基準に加え、国際 TDM 学会の示すガイドライン⁴に従った。(1)で得られた知見に基づき、ジップロック袋 (AL-10) に乾燥剤と Whatman 903、湿度インジケータを封入した後、郵送条件を想定した 40%、相対湿度 90%における 24、48、72 時間後の薬物安定性を確認した。また、ヘマトクリット値が 0.20、0.30 および 0.50 となる血液を調製し、ヘマトクリット値が定量結果の真度と精度に及ぼす影響を評価した。

開発した分析法を患者検体の分析に用いた (図 1)。患者から得られた静脈血のうち、DBS 作成後の残余血液から血漿画分を分離し、血漿中濃度の測定に用いた。得られた DBS 中濃度と血漿中濃度の関係性を解析し、(a) 重みづけ Deming 回帰分析および (b) 平均血漿中濃度と平均 DBS 中濃度の比で表される補正係数 (correction factor, CF) を用いるアプローチにより、DBS 中濃度に基づく血漿中濃度の予測式を導出し、その予測精度について評価した。

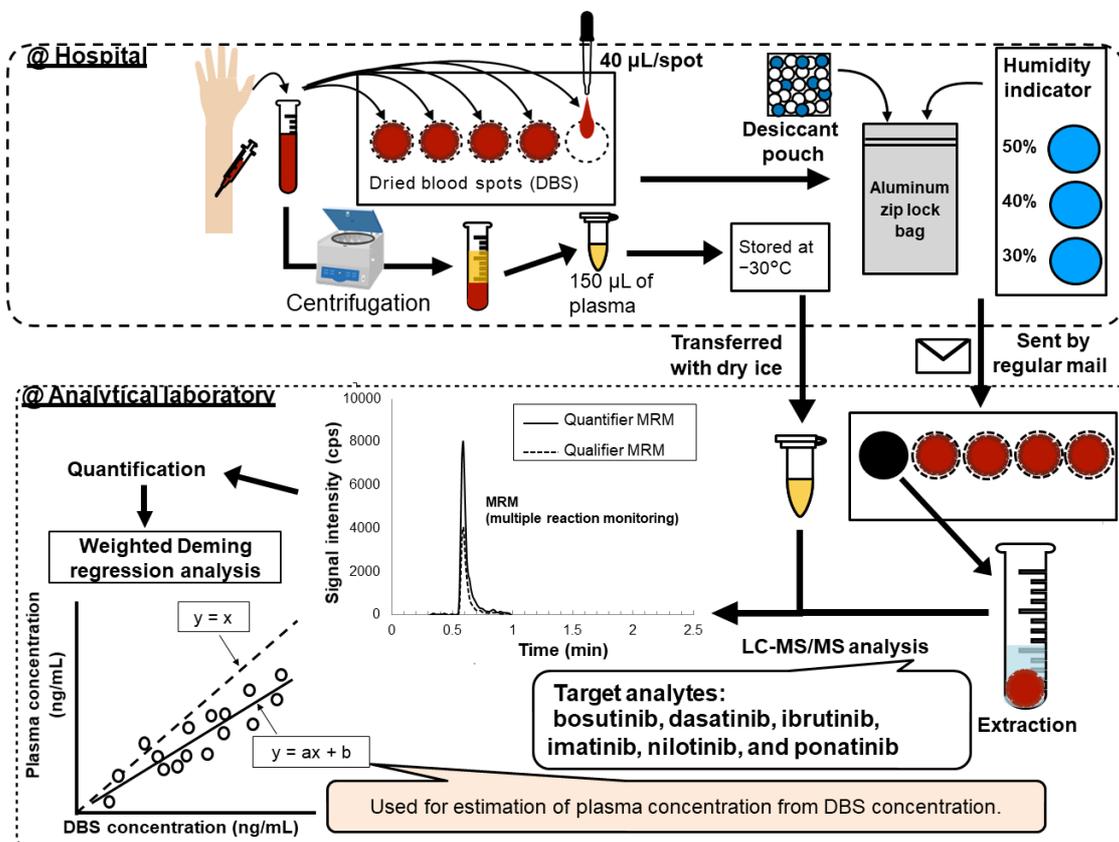


図 1 DBS による患者検体の分析と重みづけ Deming 回帰分析による血漿中濃度予測式の導出

4. 研究成果

(1) 普通郵便郵送中の封筒内温度ならびに湿度のモニタリング

以下の 3 点を明らかにした。

- ポスト投函から到着までの間に到達しうる封筒内の最高温度には地域差があり、室温の上限である 30 $^{\circ}$ C より高い温度に到達する可能性があること。
- 検体郵送中に到達しうる封筒内温度はおおよそ外気温の $\pm 4^{\circ}$ C の範囲であること。
- ジップロック袋のガス透過性の違いが、封筒内部の温度・湿度に及ぼす影響は無視できる程度であること。

以上の結果から、日本国内において普通郵便を介して DBS 検体の授受を行う場合、バリレーション時に 40 °C、相対湿度 90%の条件下で少なくとも 24 時間程度の安定性試験を実施する必要があることを示した。

(2)生体試料中 KI 濃度一斉分析法の確立

造血器腫瘍治療に用いられる BCR-ABL およびブルトン型 TKIs とそれらの活性代謝物 3 種を対象とした血漿中濃度一斉分析法の確立

1 測定に要する時間が 7 分間の 9 種化合物の血漿中濃度一斉分析法を開発した。他の多成分一斉分析法で頻用されているタンパク沈殿処理では、リン脂質等の夾雑物質の除去が不十分であり、分析装置の汚染につながるものが欠点であった。一方、夾雑物質の除去に一般的に用いられる固相抽出法では、活性化や洗浄工程など煩雑な操作が必要になるという課題があった。そこで、煩雑な操作が不要な保持液抽出法を前処理に採用することで、精製処理の簡便化を図った。また、MS/MS 条件を個別にチューニングすることにより、一部化合物の高濃度サンプル分析時の検出器における飽和現象を回避することに成功した。

開発した分析法について、欧米の指針に従い、検量線の線形性ならびに真度・精度、キャリアオーバー、選択性、安定性、回収率およびマトリクス効果について検討し、すべての化合物においてバリレーション基準を満たすことを確認した。各薬剤を服用中の患者から得られた血漿を検体として薬物濃度を測定した結果、代謝物を含むすべての化合物について、定量が可能であった。以上の結果から、開発した分析法は 6 種の KI を服用中の患者を対象とした血漿中濃度分析に適用可能であることが示された。

BCR-ABL およびブルトン型 TKIs を対象とした DPS 中濃度一斉分析法の確立

1 測定に要する時間が 7 分間の 6 種化合物の DPS 中濃度一斉分析法を開発した。LC-MS/MS 条件は、で確立した条件に若干修正を加えた条件とした。DPS からの抽出液を で用いた保持液抽出法により精製することで、マトリクス効果の最小化に成功した。

開発した分析法について、欧米の指針に従い、検量線の線形性ならびに真度・精度、キャリアオーバー、選択性、安定性、回収率およびマトリクス効果について検討し、すべての化合物においてバリレーション基準を満たすことを確認した。特にイブルチニブは、液状の血漿のまま室温で保管した際には 24 時間で著しく分解することが知られている⁵が、DPS 中では室温で 12 週間保管後も優れた安定性を示した。すべての KI について、検討した保存条件下で安定であることが示された。以上の結果から、普通郵便での郵送が定量結果に及ぼす影響は無視できると考えられた。

各薬剤を服用中の患者から得られた血漿で作成した DPS を検体として、薬物濃度を測定した。全 96 件中 93 件の DPS 中薬物濃度が定量可能であった。定量できなかった 3 件の DPS 検体は、添付文書に規定の用量の 1/5 のダサチニブを服用中の患者から得られた血漿で作成されていた。以上の結果から、開発した分析法は対象とした KI について、添付文書に規定の用法・用量で服用中の患者を対象とした DPS 中濃度分析に適用可能であると考えられた。

肺がん治療に用いられる EGFR-TKIs および ALK 阻害薬の血清中濃度一斉分析法の確立

1 測定に要する時間が 7 分間の 8 種化合物の血清中濃度一斉分析法を開発した。と同様に、保持液抽出法を前処理法として採用することで、簡便な前処理操作で適用可能な分析系を確立した。

開発した分析法について、欧米の指針に従い、検量線の線形性ならびに真度・精度、キャリアオーバー、選択性、安定性、回収率およびマトリクス効果について検討し、すべての化合物においてバリレーション基準を満たすことを確認した。ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブおよびアレクチニブ服用患者の血清中濃度を定量した。すべての化合物について、定量可能であったため、開発した分析法は 5 種の KI を服用中の患者を対象とした血清中濃度分析に適用できると考えられた。しかし、各化合物の測定件数が少ないこと、セリチニブ、クリゾチニブおよびダコミチニブについては、患者検体への適用可能性を評価できなかった。このため、本定量法の臨床適用に際しては、更なる検証が必要である。

BCR-ABL およびブルトン型 TKIs を対象とした DBS 中濃度一斉分析法の確立

1 測定に要する時間が 7 分間の 6 種化合物の DBS 中濃度一斉分析法を開発した。LC-MS/MS 条件は、で確立した条件とした。DBS からの抽出液を保持液抽出法により精製することで、マトリクス効果の最小化に成功した。

開発した分析法について、欧米の指針に従い、検量線の線形性ならびに真度・精度、キャリアオーバー、選択性、安定性、回収率およびマトリクス効果について検討し、すべての化合物においてバリレーション基準を満たすことを確認した。国際 TDM 学会の示すガイドライン⁴に従い、ヘマトクリット値が測定結果の真度ならびに精度に及ぼす影響を検討した結果、ヘマトクリット値が 0.20-0.50 の範囲内で有意な影響は認めなかった。

郵送中の環境条件を想定した 40℃、相対湿度 90%において、すべての化合物は 72 時間後も安定であった。このことから、普通郵便での検体授受が可能であると考えられた。室温条件下では、イブチニブは 8 週間、その他の化合物は 12 週間経過時点でも安定であった。以上の結果から、DBS 検体受領後に室温保管する場合、イブチニブ服用患者の DBS 検体は作成後 8 週間以内に分析する必要があることを明らかにした。

確立した分析法により、患者から得られた DBS 中薬物濃度 (n = 96) を測定した結果、低用量のダサチニブ服用患者から得られた 3 件の検体を除く 93 件で DBS 中薬物濃度を定量できた。イブチニブ (n = 2) を除く 5 種類の BCR-ABL TKIs について、重みづけ Deming 回帰分析を行った。また、平均血漿中濃度と平均 DBS 中濃度の比により CF を算出した。得られた回帰式ならびに CF を用いて DBS 中濃度から予測した血漿中濃度 (EPC) について、median percent predictive error (MPPE) および median absolute percent predictive error (MAPE) を用いて予測性能を評価した (表 1)。いずれの算出法を用いた場合も、同程度の bias および precision を有していたが、いずれの薬剤についても少数例での結果であるため、さらに例数を集積して検討する必要がある。

表 1 回帰式および CF で得られた EPC の予測性能

化合物	n	回帰式で得られた EPC		CF で得られた EPC	
		MPPE (%)	MAPE (%)	MPPE (%)	MAPE (%)
ボスチニブ	19	3.8	11.2	4.0	9.7
ダサチニブ	26	2.5	17.0	-6.0	20.1
イマチニブ	9	2.3	7.1	1.4	6.4
ニロチニブ	22	1.5	10.3	3.0	16.4
ポナチニブ	15	1.1	7.7	0.2	5.4

$$\text{MPPE (\%)} = \text{median} \left\{ \frac{(\text{EPC} - \text{血漿中濃度の実測値})}{\text{血漿中濃度の実測値}} \right\} \times 100$$

$$\text{MAPE (\%)} = \text{median} \left\{ \frac{(|\text{EPC} - \text{血漿中濃度の実測値}|)}{\text{血漿中濃度の実測値}} \right\} \times 100$$

確立した手法は BCR-ABL およびブルトン型 TKIs を承認用量で服用中の患者から得られた静脈血で作成した DBS 中の薬物濃度定量に適用可能であることが示された。しかし、DBS 中薬物濃度に基づく血漿中濃度の予測精度については、更なる検証が必要である。

次に、確立した手法について、自己指先穿刺により得られる毛細血管血で作成された DBS (finger-prick DBS) 中薬物濃度の定量法への拡張を試みた。ろ紙を使用して finger-prick DBS を作成する場合、DBS 毎に血液容量が一定しない問題が生じる。このため、一定容量の血液を採取可能なデバイスである Mitra Clamshell (Neoteryx, USA) を用いて、1 スポット当たり 20 μL の血液からなる finger-prick DBS を作成することとした。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。

【引用文献】

1. Verheijen RB et al. Clin Pharmacol Ther. 2017;102:765-776.
2. Edelbroek PM et al. Ther Drug Monit. 2009;31:327-336.
3. Wilhelm AJ et al. Clin Pharmacokinet. 2014;53:961-973.
4. Capiou S et al. Ther Drug Monit. 2019;41:409-430.
5. Huynh HH et al. Ther Drug Monit. 2017;39:43-54.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mukai Yuji, Yoshida Tatsunari, Kondo Takeshi, Miura Jun, Inotsume Nobuo, Toda Takaki	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Development and Validation of a Simple Method for Simultaneously Measuring the Concentrations of BCR-ABL and Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Dried Blood Spot (DBS): A Pilot Study to Obtain Candidate Conversion Equations for Predicting Plasma Concentration Based on DBS Concentration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000997	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mukai Yuji, Wakamoto Azusa, Hatsuyama Tae, Yoshida Tatsunari, Sato Hideki, Fujita Akihisa, Inotsume Nobuo, Toda Takaki	4. 巻 43
2. 論文標題 An Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of Afatinib, Alectinib, Ceritinib, Crizotinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, and Osimertinib in Human Serum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 772-779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mukai Yuji, Yoshida Yuka, Yoshida Tatsunari, Kondo Takeshi, Inotsume Nobuo, Toda Takaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Simultaneous Quantification of BCR-ABL and Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Dried Plasma Spots and Its Application to Clinical Sample Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 386-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ftd.0000000000000825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kato Yuka, Senda Asuna, Mukai Yuji, Yamashita Miki, Sasaoka Yuki, Hanada Minayo, Hongo Fuminori, Hirokami Mitsugu, Rane Anders, Inotsume Nobuo, Toda Takaki	4. 巻 77
2. 論文標題 Effects of angiotensin II receptor blockers on serum levels of epoxyeicosatrienoic acids and dihydroxyeicosatrienoic acids in patients admitted to a cardiovascular center	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 887-894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-020-03061-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mukai Yuji, Minami Rumiko, Doki Kosuke, Inotsume Nobuo, Toda Takaki	4. 巻 41
2. 論文標題 Interior Temperature and Relative Humidity of an Envelope During Mail Transport by the Japan Post in the Summer: Preliminary Study for a Stability Test of Dried Blood Spot Samples Sent as Regular Mail	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 628-633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ftd.0000000000000653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mukai Yuji, Yoshida Tatsunari, Kondo Takeshi, Inotsume Nobuo, Toda Takaki	4. 巻 1137
2. 論文標題 Novel high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of BCR-ABL and Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their three active metabolites in human plasma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chromatography B	6. 最初と最後の頁 121928-121928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jchromb.2019.121928	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 向 祐志、近藤 健、吉田 達成、三浦 淳、猪爪 信夫、戸田 貴大
2. 発表標題 BCR-ABLおよびブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬の乾燥る紙血中薬物濃度一斉分析法の確立とその臨床適用
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向 祐志、吉田 達成、猪爪 信夫、戸田 貴大
2. 発表標題 造血管腫瘍に用いられるキナーゼ阻害薬および活性代謝物の血漿中濃度一斉分析法の開発
3. 学会等名 第36回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 作間 脩平、戸田 貴大、向 祐志、猪爪 信夫
2. 発表標題 カペシタピンとワルファリンの薬物相互作用モデリングと凝固能推移シミュレーション
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向 祐志、吉田 達成、猪爪 信夫、戸田 貴大
2. 発表標題 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬および未分化リンパ腫キナーゼ阻害薬の血清中濃度一斉分析法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向 祐志、吉田 壘、猪爪 信夫、戸田 貴大
2. 発表標題 血液腫瘍に用いられるキナーゼ阻害薬の血漿中濃度同時定量法：線形性に関するバリデーション
3. 学会等名 第35回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向 祐志、小林 隼人、河原 弥生、齊藤 この実、吉田 達成、猪爪 信夫、戸田 貴大
2. 発表標題 造血器腫瘍に用いられるキナーゼ阻害薬の血漿中濃度同時定量法：線形性に関するバリデーション
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masquelier M, Lofgren H, Dubedout A, Mukai Y, Ericsson M
2. 発表標題 Detection of exogenous anabolic androgenic steroids in drugs-of-abuse urine samples with UHPLC-HRMS after enzymatic hydrolysis and direct injection
3. 学会等名 The 36th Cologne Workshop on Dope Analysis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Soma M, Konda A, Sasaki Y, Mishima T, Keira M, Yoshida H, Mukai Y, Toda T, Inotsume N
2. 発表標題 Pharmacokinetics of ritodrine in pregnant women and their neonates
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田 萌、新沼 芳文、大熊 実季、平手 大輔、山下 美妃、向 祐志、猪爪 信夫、戸田 貴大、本郷 文教
2. 発表標題 フィルグラスチムの先行バイオ医薬品とバイオ後続品の臨床的同等性評価
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toda T, Kato Y, Senda A, Mukai Y, Yamashita M, Hanada M, Komazawa H, Tojima K, Hongo F, Hirokami M, Rane A, Inotsume N
2. 発表標題 Effects of angiotensin II receptor blockers on serum levels of epoxyeicosatrienoic and dihydroxyeicosatrienoic acids
3. 学会等名 The 16th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------