

# 蛍光ナノビーズを活用した 可搬型血中濃度測定装置の開発

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 薬学域

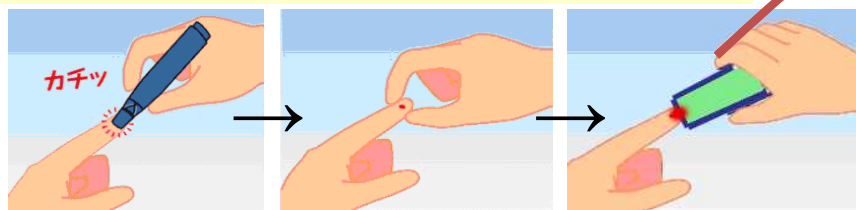
薬科学部門 生命薬学系 医薬品機能生化学

教授 土屋 浩一郎

2019年6月18日

# 本技術の概要

1滴の血液から、ベツトサイドでユニークな採血具を用い



POCT装置にて  
血中薬物濃度を  
直ちに予測



安心・安全な薬物治療の根拠を提供  
医療コストダウンの実践

薬局



5.4万店舗

病院・診療所



10万ヶ所

訪問看護ST



1万ヶ所

## 今回の提案

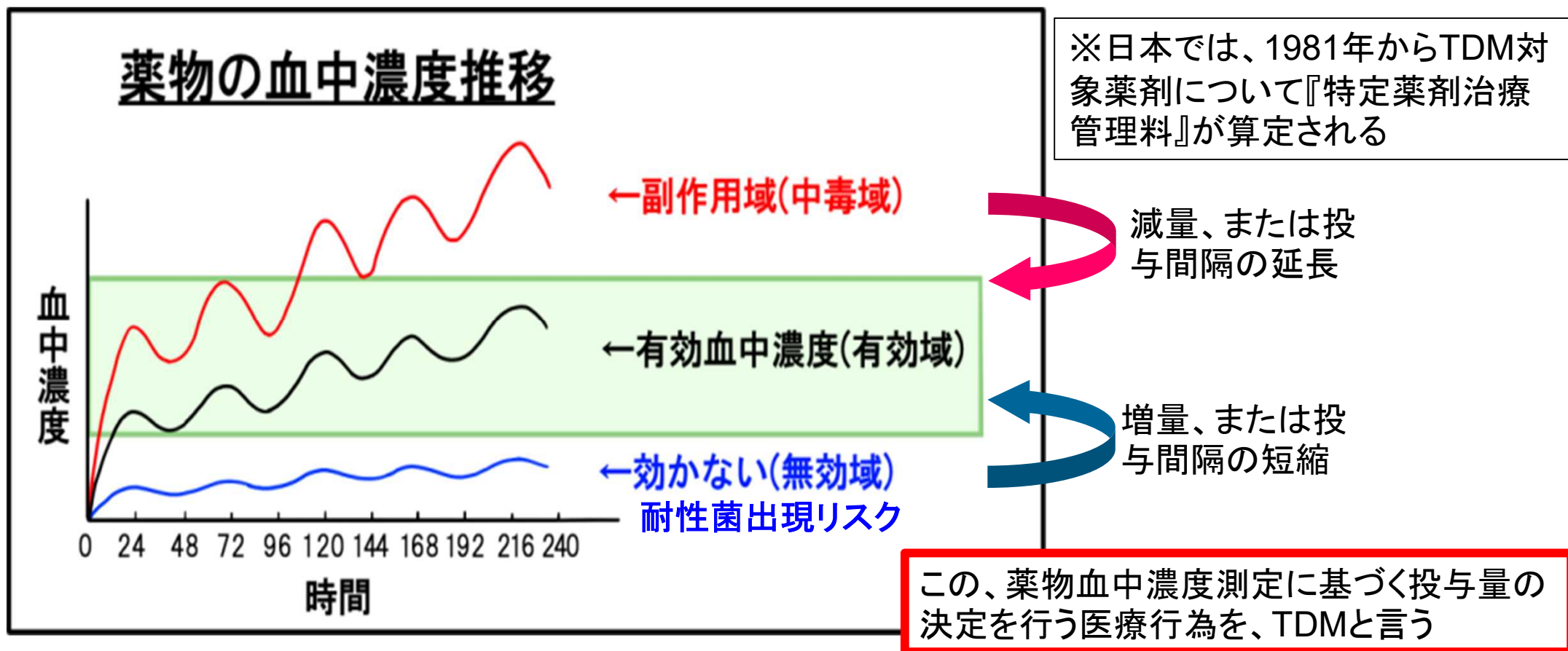
- ① 蛍光ナノシリカ粒子(Quartz Dot<sup>®</sup>)結合抗体の作成
  - ② TDM解析技術・機能を持たせたTDM用POCTシステムの開発そして販売を目指す
- **世界初のTDM-POCTの制作**

得られる成果  
薬の副作用の防止  
個別化医療の促進  
高齢者医療費削減

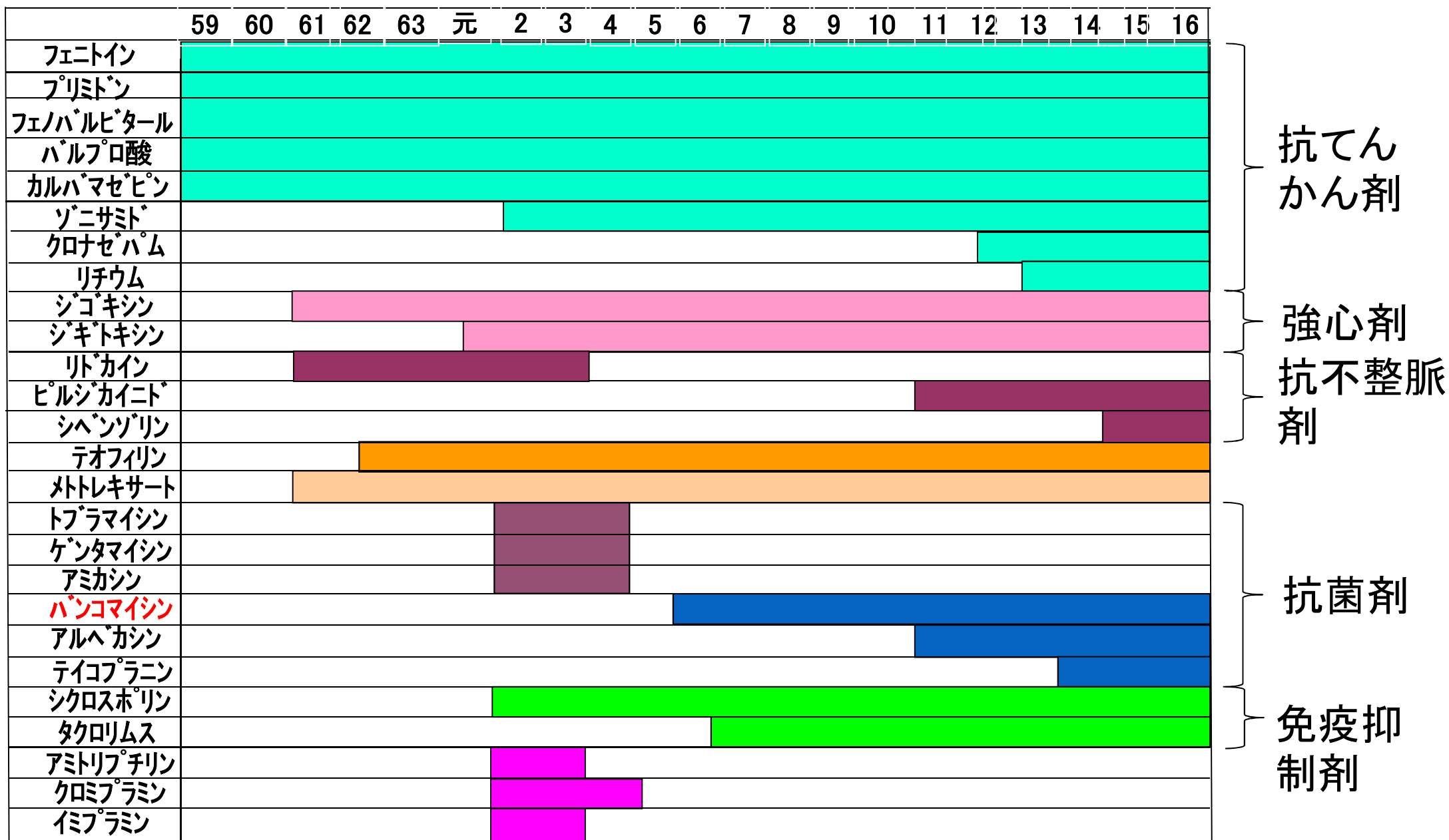
# 提案の背景1:TDMとは

多くの薬物では、血中に入った薬の濃度と薬の効き目が比例する

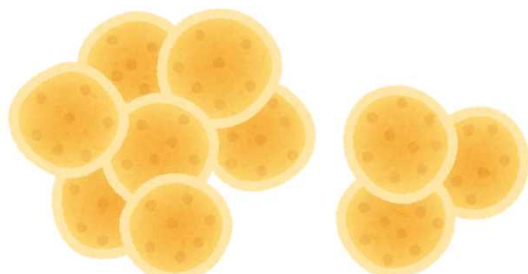
血中濃度を調べると、効き目が客観的に判る



# 提案の背景2:TDMが必要な薬



# 提案の背景3: 数あるTDM対象薬のうち、 抗菌薬「バンコマイシン」に着目した理由



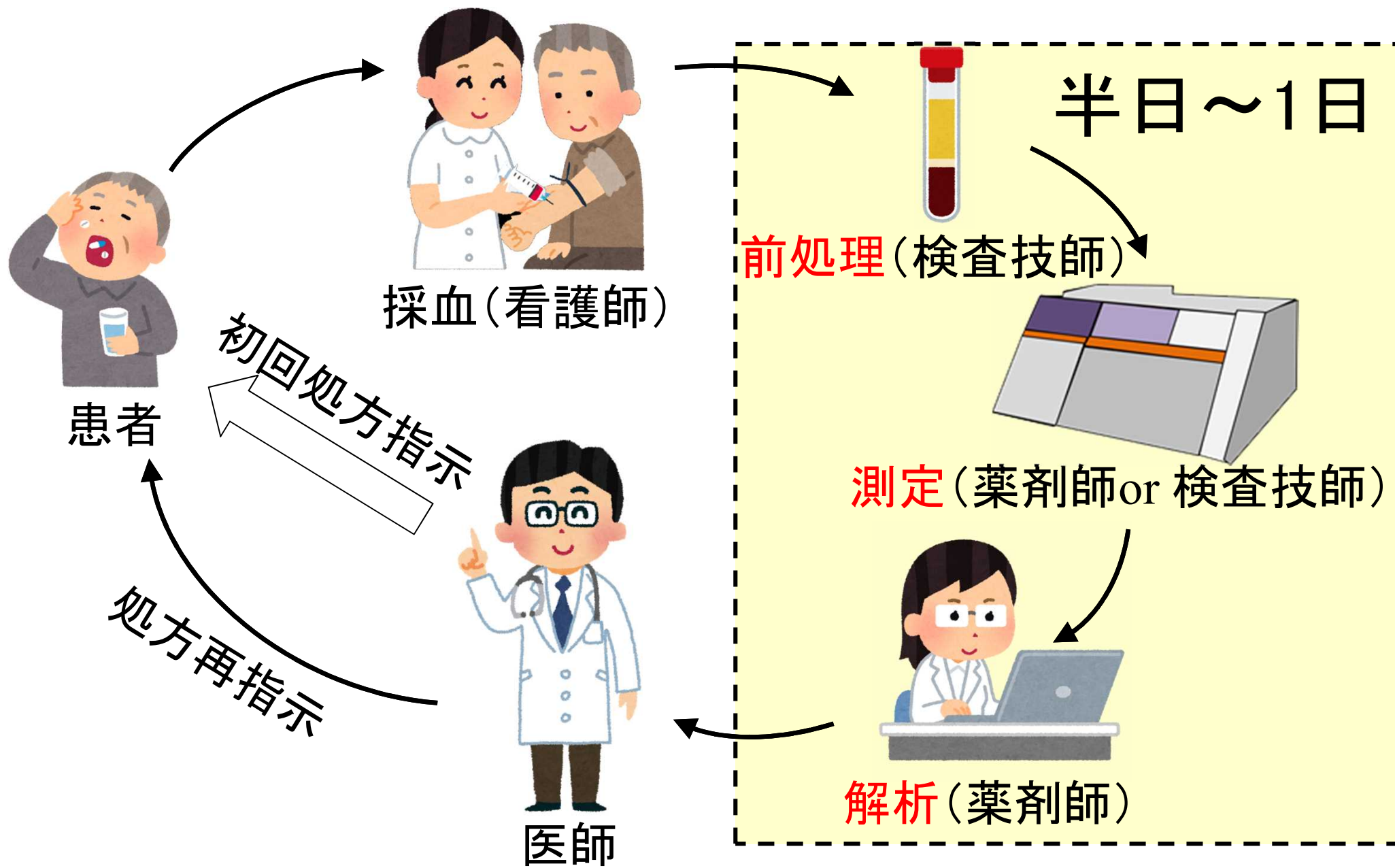
黄色ブドウ球菌

- 現在、黄色ブドウ球菌の6割が、MRSAと判定されている
- 易感染者（悪性消耗性疾患を基礎疾患に持つ患者、新生児や高齢者等のハイリスクグループ）では、MRSA感染が重大な結果をもたらす
- 現在も、MRSA患者数は減っていない
- 定点報告対象（5類感染症）に分類
- **新薬が上市されてもなお、「バンコマイシン」は、MRSAに対する第1選択薬→医療ニーズが極めて高い**

疾患別抗MRSA薬の選択(成人・総括)			
疾患	疾患	第一選択	代替薬
呼吸器感染症	(肺炎、肺膿瘍、膿胸)	<b>バンコマイシン</b> リネゾリド テイコプラニン	アルベカシン
	(気道感染症)	テイコプラニン リネゾリド	<b>バンコマイシン</b>
菌血症		<b>バンコマイシン</b> ダブトマイシン	アルベカシン テイコプラニン リネゾリド
感染性心内膜炎		<b>バンコマイシン</b> ダブトマイシン	テイコプラニン アルベカシン
皮膚・軟部組織感染症	(深在性皮膚感染症、慢性膿皮症)	<b>バンコマイシン</b> リネゾリド ダブトマイシン	テイコプラニン アルベカシン
	(外傷、熱傷、および手術創の二次感染)	<b>バンコマイシン</b> リネゾリド ダブトマイシン	テイコプラニン アルベカシン
	(びらん、潰瘍の二次感染)	<b>バンコマイシン</b> ダブトマイシン リネゾリド	テイコプラニン アルベカシン

MRSA感染症の治療ガイドライン（2013年）より改変して引用

# 提案の背景4:院内TDMの概要



# 提案の背景5:TDMの現状

## 日本のTDMの現状および負のスパイラル

### システムの問題

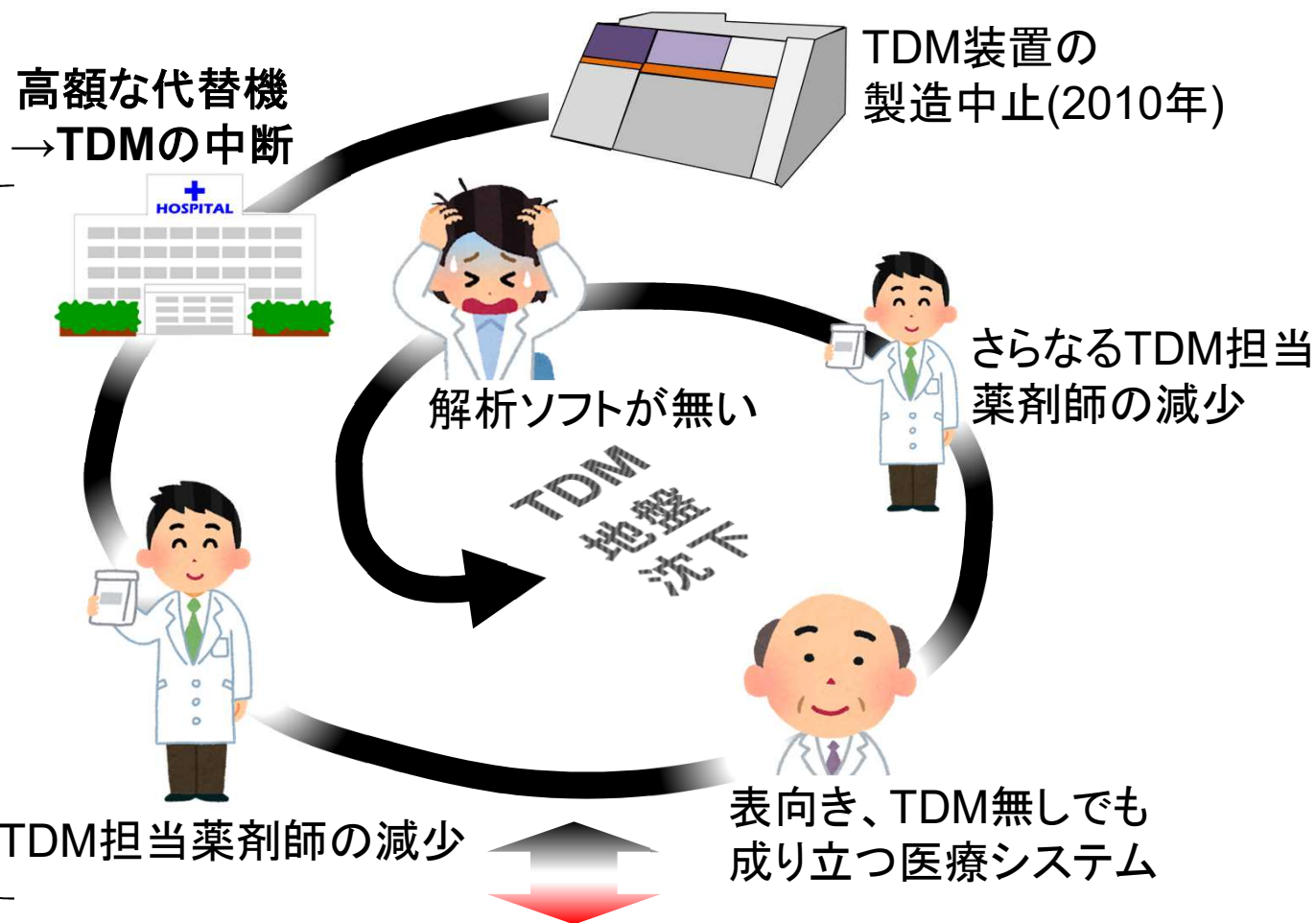
- TDMの重要性が認識されていない
- 日常診療業務に取り入れられていない
- TDMを理解するスタッフの減少

### 設備の問題

- 機器
- ランニングコスト
- スペース

### 法的な問題

- 医師、看護師、臨床検査技師の採血



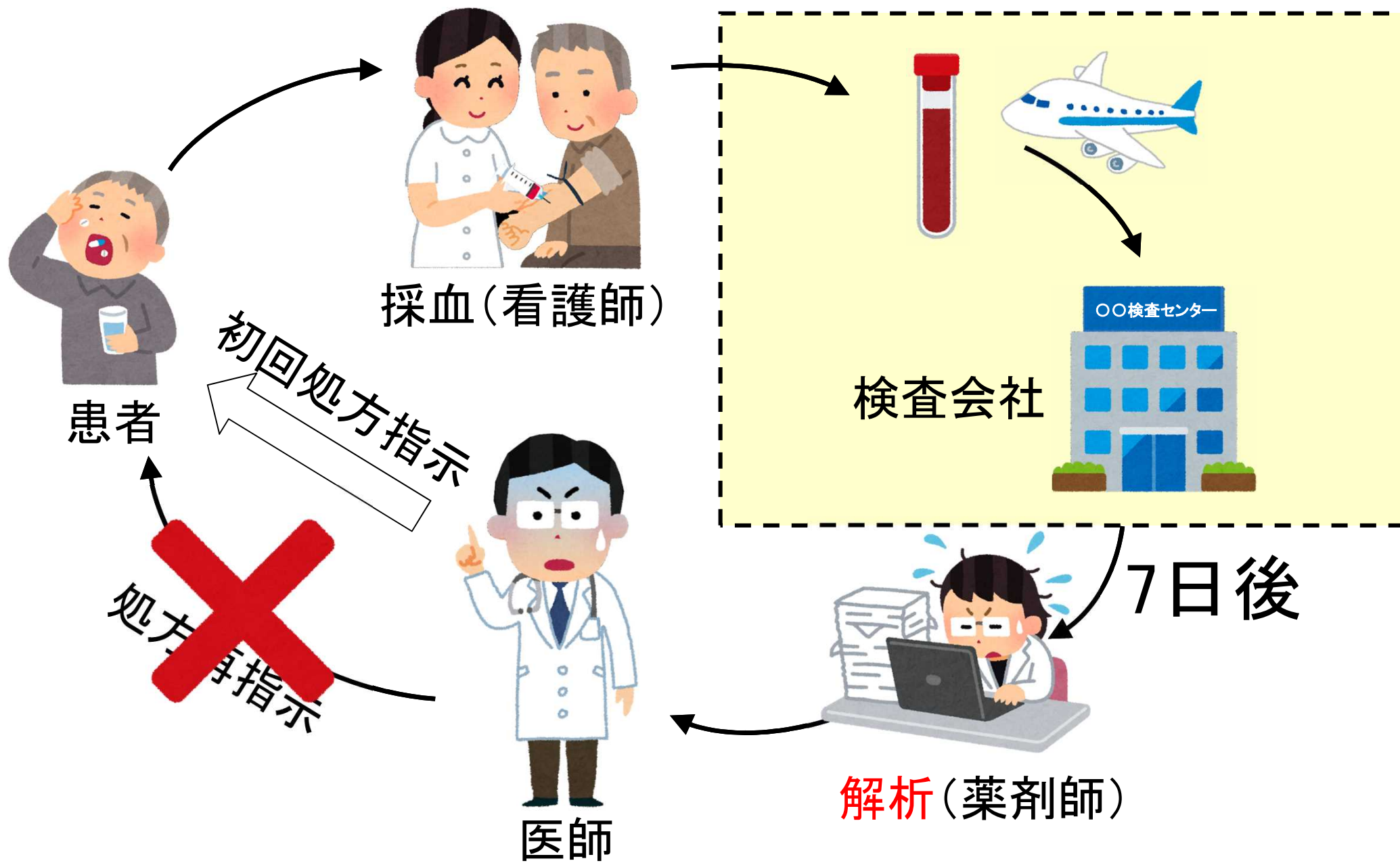
厚生労働省:チーム医療の推進(「安心と希望の医療確保ビジョン」)(平成20年～)

→「チーム医療の推進に関する検討会」報告書(平成22年3月)の中で、TDM業務が再確認

→「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」(医政発0430第1号)で、薬剤師が積極的にかかわる業務として、TDMが明記。(平成22年4月30日)

“測定・解析装置”の欠如および人員減少が、普及の妨げとなっている

# 提案の背景6: 外注TDMの概要





# 従来技術とその問題点1:TDM装置

既に実用化されているTDM測定装置には、汎用型質量分析装置(MS)を用いた装置が販売されているが、

価格が高い(数千万円～)

専属のオペレータが必要

日々のメンテナンスが必要

等の問題があり、広く利用されるまでには至っていない。

## 従来技術とその問題点2:解析ソフト

TDM業務では、単に測定だけでなく、“薬物血中濃度シミュレーション”という解析業務も含まれるが、従来の解析ソフトウェアの設計は1990年代のまま

→精度が不十分(演算桁数の問題)

→GUIが貧弱なため、操作が難しい

→アップデートが困難(通信非対応)

等の問題があり、TDM普及の妨げとなっている。

# 従来技術とその問題点3:全血分離技術

TDMでは多くの場合、血清(あるいは血漿)を使い測定を行うが

- 血管からの採血は、有資格者のみ
- 全血からの分離に手間と時間がかかる
- 感染性廃棄物の処理も課題となる

等の問題があり、これらの事もTDM普及の妨げとなっている。

# 新技術の特徴・従来技術との比較1

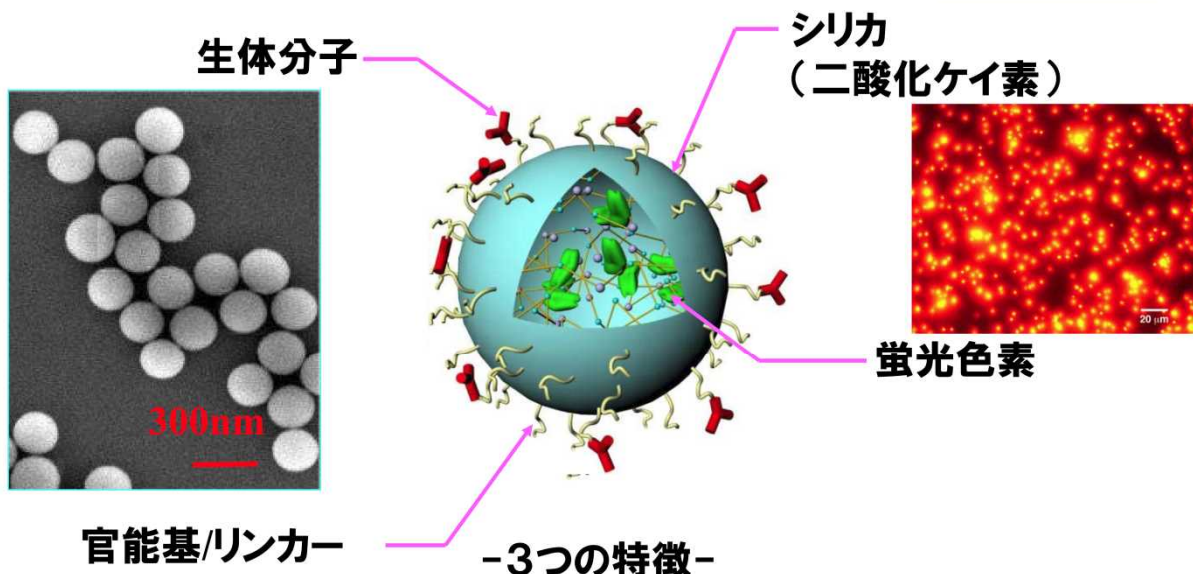
- 「蛍光ナノビーズ」を用いることで、抗原抗体反応を利用した高感度測定が可能となった。
- 新アルゴリズムを導入することで、数値解析の精度を高めることが可能となった。
- 新規に開発した採血具の導入で、血清分離が容易となった。

# 新技術の特徴・従来技術との比較2

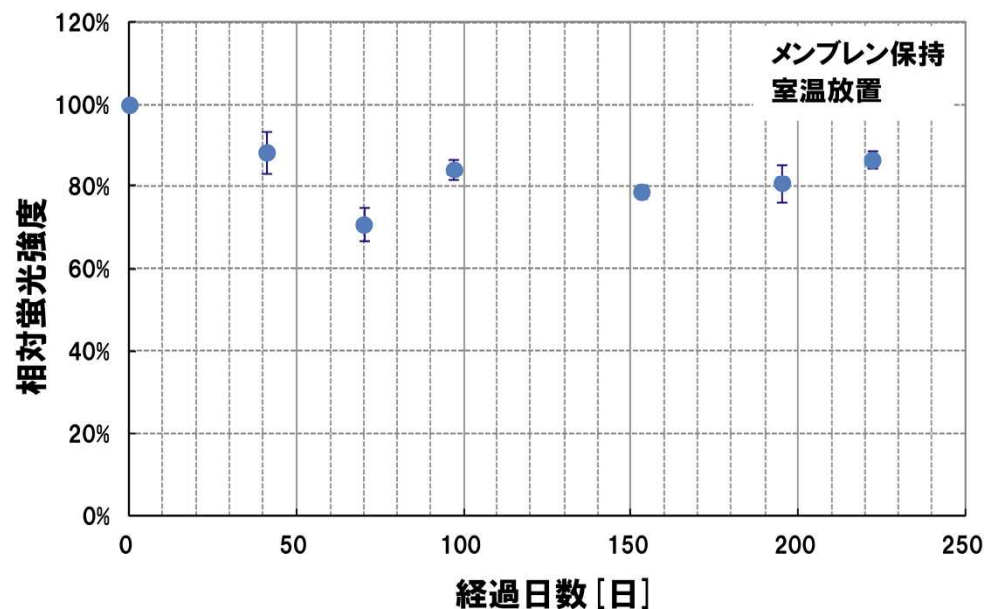
## 「蛍光ナノビーズ」のメリット

Quartz Dot<sup>®</sup>

高い輝度安定性



安定したシリカ骨格 (無機)  
シリカ骨格に共有結合した色素



- 原料シリカ: 親水性(抗凝集)、高安全性
- 抗体共有結合: 高い反応性
- 蛍光色素共有結合: 高い輝度安定性、高輝度化

# 新技術の特徴・従来技術との比較3

- 「蛍光ナノビーズ」を用いた測定装置



蛍光リーダー

+

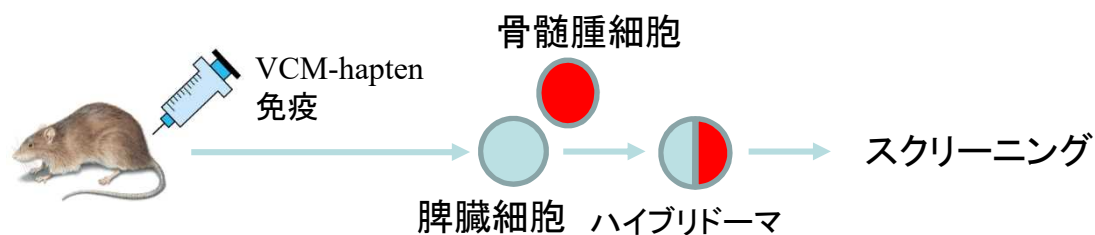


チップ

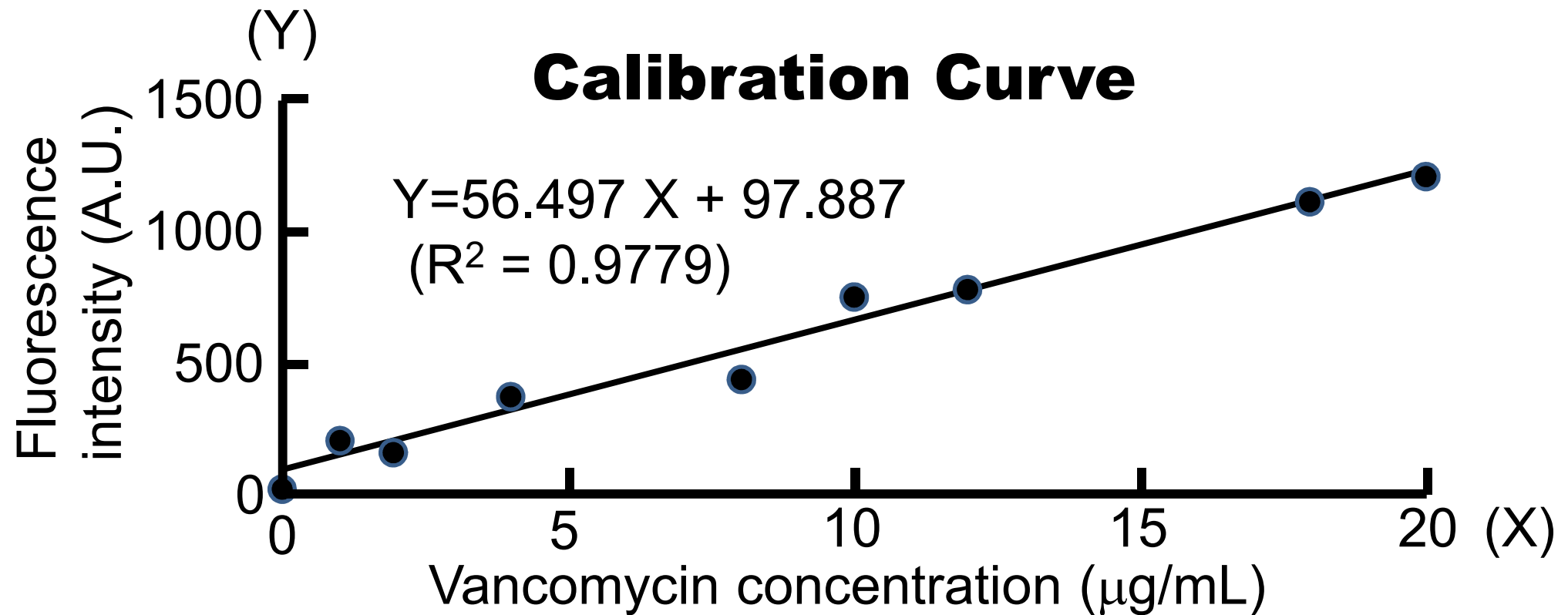
## 原理



## 操作



# 新技術の特徴・従来技術との比較4



バンコマイシンの有効血中濃度域は10-20  $\mu\text{g/mL}$ であることから、その測定範囲の定量性は満たしている

# 新技術の特徴・従来技術との比較5

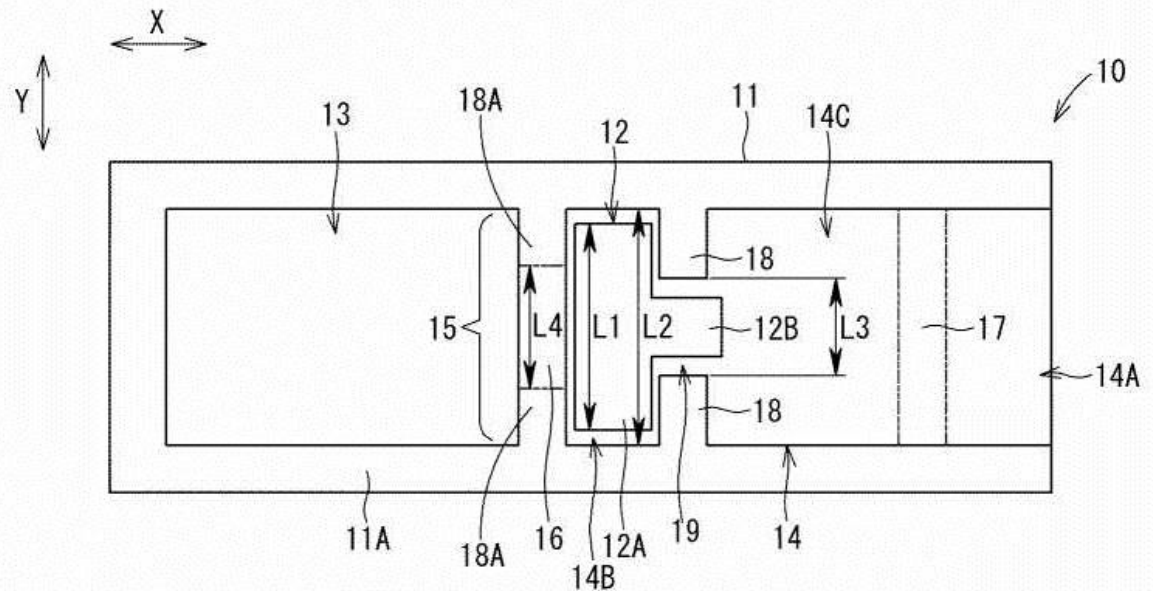
- 新規演算プログラムのメリット
  - 従来のTDM解析ソフトは1980年代のパソコンの仕様に合わせたものになっていたため、計算精度が十分でなく、また、バンコマイシンの測定値を入力しても容易に発散してしまい、計算結果が得られないことも多い。
  - 解決策
    - 新規アルゴリズムに基づいたプログラムの開発により、誤差の少ない計算が可能
    - アップデートにも対応
    - ユーザーインターフェースの改良



# 新技術の特徴・従来技術との比較6

## • 「採血具」

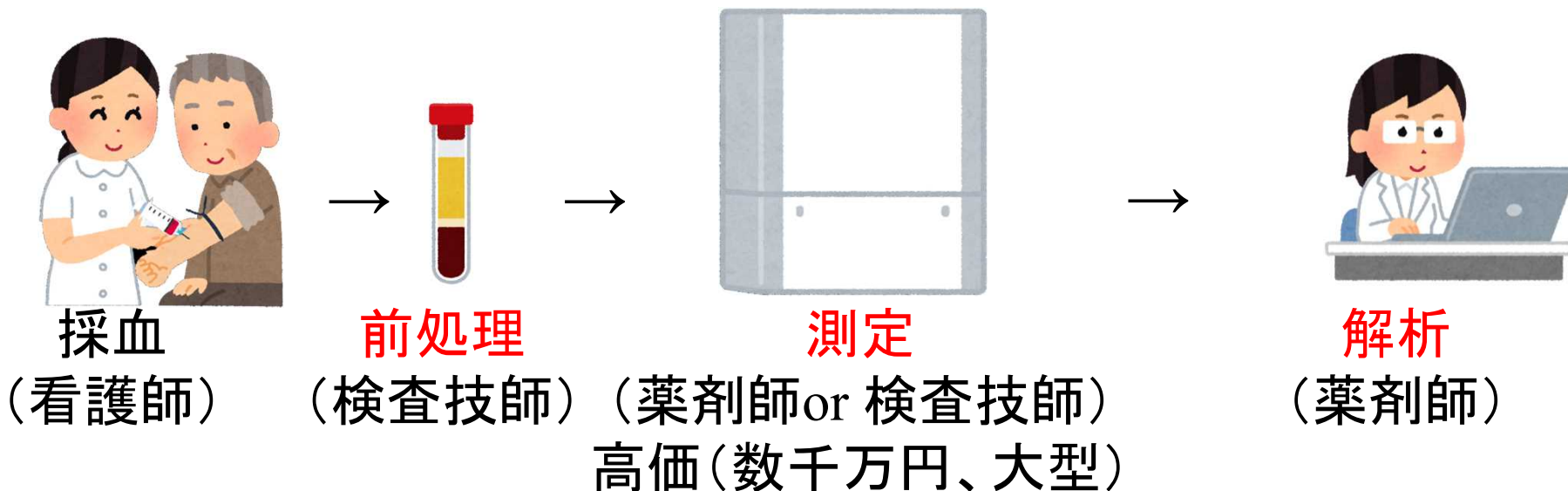
- 様々な前処理機能を持たせることが可能
- 構造が簡単
- 安価に製造
- 多方面に応用



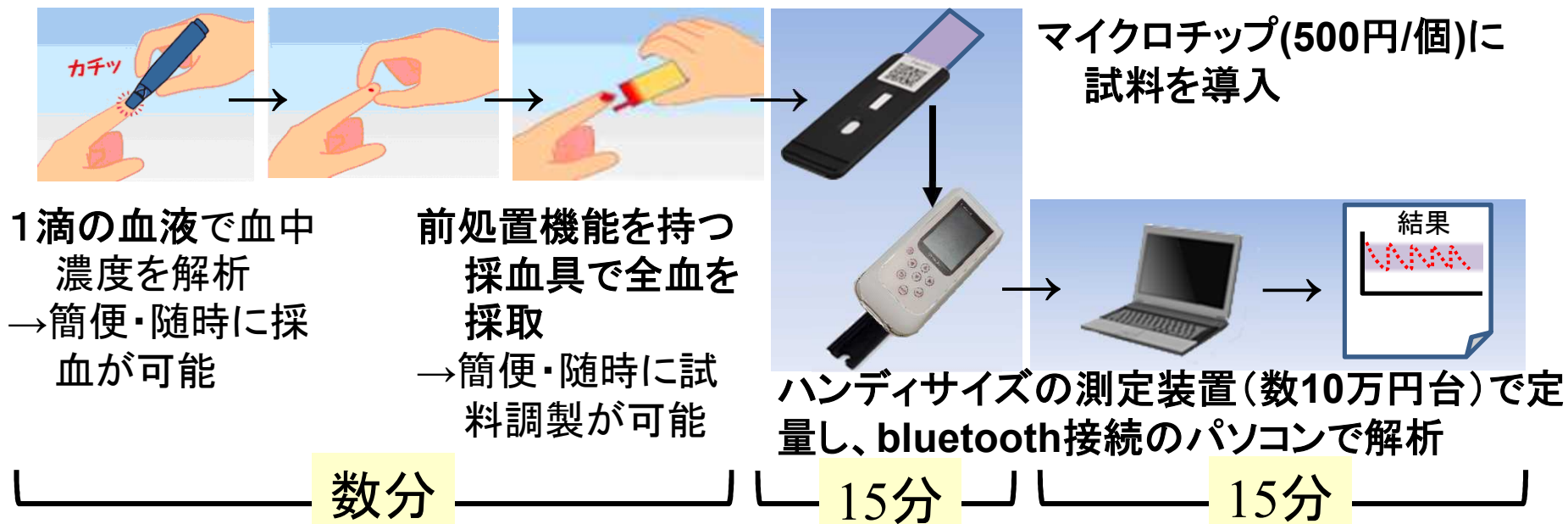
特願2016-205239

# 新技術の特徴・従来技術との比較(まとめ)

従来技術



新技術



ベッドサイドでも可能

# 想定される用途

- 医療現場のニーズ
  - バンコマイシンのTDMを院内で行いたい(医師・薬剤師)
  - 適正使用には必須のツール(医師・薬剤師)
  - インスリンを測りたい(内科医)
  - 破傷風抗体の検査に使いたい(救急外科医)
  - 術中のATⅢを迅速に測りたい(外科医)

# 想定される用途

- 環境分野でのニーズ
  - 一般検査分野への応用
    - 水質検査
    - 微生物検査
    - アレルギー物質検査
- また、「前処理装置」に着目すると、全血を用いた血液検査サービス分野や用途に展開することも可能と思われる。

# 実用化に向けた課題

- 現在、“TDMシステム”として提案可能なところまで開発済み。しかし、医療機器製造販売認可の取得の点が未解決である。
- 今後、認可に必要な実験データを取得し、Class IIに適用していく場合の条件設定を行っていく。
- TDM以外にも分野への実用化に向けて、市場のリサーチと、当該分野に適合する技術を確立する必要もあり。

## 企業への期待

- 未解決の抗体の展開については、遺伝子組み換え技術等により克服できると考えている。
- 抗体量産の技術を持つ企業との共同研究を希望。
- 同じく、メンブレンへの抗体(タンパク質)の安定的な保持技術を持つ企業との共同研究も希望。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：前処理装置
- 公開番号：特開2017-078716
- 出願人：国立大学法人徳島大学、ニプロ(株)
- 発明者：土屋 浩一郎、木下 良治
  
- 発明の名称：薬物動態パラメータの推定プログラム
- 登録番号：特許第6301171号
- 出願人：国立大学法人徳島大学、阿部 武由、  
福岡 憲泰、ニプロ株式会社
- 発明者：竹内 敏己、土屋 浩一郎、阿部 武由、  
福岡 憲泰

# お問い合わせ先

徳島大学研究支援・産官学連携センター/  
テクノネットワーク四国（四国TLO）  
主席研究員 矢野 慎一

TEL 088-656-9402

FAX 088-656-7274

e-mail [yano@s-tlo.co.jp](mailto:yano@s-tlo.co.jp)