

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-207508

(P2017-207508A)

(43) 公開日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)  
 GO 1 N 33/53 (2006.01) GO 1 N 33/53 G  
 GO 1 N 33/543 (2006.01) GO 1 N 33/543 5 2 1

審査請求 有 請求項の数 33 O L (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2017-144700 (P2017-144700)  
 (22) 出願日 平成29年7月26日 (2017. 7. 26)  
 (62) 分割の表示 特願2014-513663 (P2014-513663)  
 の分割  
 原出願日 平成24年5月30日 (2012. 5. 30)  
 (31) 優先権主張番号 61/491, 268  
 (32) 優先日 平成23年5月30日 (2011. 5. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/514, 488  
 (32) 優先日 平成23年8月3日 (2011. 8. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/526, 950  
 (32) 優先日 平成23年8月24日 (2011. 8. 24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515113156  
 オートテリック エルエルシー  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 1  
 7 4 8, シティ オブ インダストリー,  
 スイート 2 5 0, 1 7 8 7 0 キャス  
 トン ストリート  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (72) 発明者 チェウ, ブオン ンゴック  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 1  
 3 0 1, アゴウラ ヒルズ, 4 0 0 3 ジ  
 ム ボウイー ロード

最終頁に続く

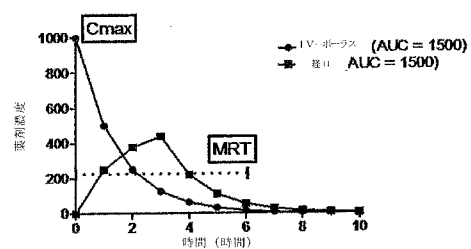
(54) 【発明の名称】 ポイント・オブ・ケア薬物動態プロファイルによる治療薬モニタリングおよび用量投与のための方法および組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 治療薬モニタリングを用いることによる、改善された投与量調整の方法を提供する。

【解決手段】 薬剤で処置される個体の治療薬モニタリングのための方法の提供であって、試料をポイント・オブ・ケアまたはポイント・オブ・サービスにより採取し、試料中の薬物の定量結果より薬物動態プロファイルを構築する。さらに、薬物動態プロファイルに基づいた投与量調整を可能にする薬物動態プロファイリングのための方法およびキット。

【選択図】 図 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

薬物動態プロファイリングを用いる薬物で処置される個体の治療薬モニタリングのための方法であって、以下の：

薬物動態プロフィールを構築するために適切な時点で個体から得られる少なくとも2つの試料中の薬物の濃度を用いて個体に関する薬物の薬物動態プロフィールを構築することであって、前記少なくとも2つの試料はポイント・オブ・ケア装置または使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置（各々、薬剤を定量可能）での、あるいは実験室による薬剤の定量前に少なくとも2つの試料を保存するのに適したマトリックスでの、試料採取または自己試料採取によりポイント・オブ・ケアまたは使用時点（ポイント・オブ・ユース）で採取され、前記薬物動態プロフィールが個体のための薬剤の用量投与の指針に適した薬物動態パラメーターを包含する方法。

10

**【請求項 2】**

少なくとも2つの試料が2～12の試料を包含する請求項1記載の方法。

**【請求項 3】**

少なくとも2つの試料が8時間まで、24時間まで、48時間までまたは72時間までの期間に亘って収集される請求項1または2記載の方法。

**【請求項 4】**

前記薬物動態パラメーターが、 $AUC$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、閾値を上回る時間、定常状態濃度、吸収速度、クリアランス率、分布速度、終末 $T_{1/2}$ 、あるいは非コンパートメントPKまたはコンパートメントPK解析、例えば生理学的モデルベースのコンパートメントPK解析からなる群から選択される少なくとも1つのパラメーターを含む請求項1～3のいずれかに記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記個体の薬物動態プロフィールを含む報告書を作成することをさらに包含する請求項1～4のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

前記報告書が前記個体の薬物動態プロフィールに基づいて用量投与することに関する推奨を含む請求項5記載の方法。

**【請求項 7】**

薬剤投与量の低減が、1つ以上の薬物動態パラメーターに基づいて毒性の危険を低減するために指示される請求項1～6のいずれかに記載の方法。

30

**【請求項 8】**

前記薬剤投与量低減が閾値を上回る時間に基づいて指示され、前記閾値が、毒性が生じるより上の薬剤濃度、あるいは $AUC$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $MRT$ 、PKプロフィールを定義する指数、 $V_{ss}$ 、 $V_z$ のうちの1つ以上、あるいはPKプロフィールを適切に記載するためのPK変数の一群の組合せである請求項7記載の方法。

**【請求項 9】**

1つ以上の薬物動態パラメーターに基づいた効力を増大するために薬剤用量調整が指示される請求項1～6のいずれかに記載の方法。

40

**【請求項 10】**

薬剤投与量の増大が、 $AUC$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $MRT$ 、PKプロフィールを定義する指数、 $V_{ss}$ 、 $V_z$ のうちの1つ以上、あるいはPKプロフィールを適切に記載するためのPK変数の一群の組合せである請求項9記載の方法。

**【請求項 11】**

前記用量が所望の標的値の5～25%内に調整される請求項7～10のいずれかに記載の方法。

**【請求項 12】**

前記少なくとも2つの試料の各々が、薬剤の濃度を決定するためにポイント・オブ・ケア装置または使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置に適用される請求項1～11のい

50

ずれかに記載の方法であって、側方流ストリップへの少なくとも2つの試料のうちの1つ以上の適用が試料中の薬剤の一分画を側方流ストリップの一構成成分と結合させて、適用試料中の薬剤の濃度に比例する検出可能シグナルが生成されるような構造および組成を有する側方流ストリップを、前記ポイント・オブ・ケアまたは使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置が含む方法。

【請求項13】

少なくとも2つの試料が、実験室による定量の前に少なくとも2つの試料の保存に適したマトリックスに適用される請求項1～11のいずれかに記載の方法。

【請求項14】

少なくとも2つの試料が乾燥血液スポットとして保存される請求項13記載の方法。

10

【請求項15】

前記薬剤濃度がELISAまたはLCMSにより測定される請求項13または14記載の方法。

【請求項16】

前記薬剤が、化学療法薬、排卵誘発剤および抗ウイルス薬から選択される請求項1～15のいずれかに記載の方法。

【請求項17】

前記薬剤が化学療法薬である請求項16記載の方法。

【請求項18】

前記薬剤がタキサンである請求項17記載の方法。

20

【請求項19】

前記薬剤がパクリタキセル処方物である請求項17記載の方法。

【請求項20】

前記パクリタキセル処方物が、アルブミン結合パクリタキセル、高分子ミセルパクリタキセル、パクリタキセルの高分子ナノ粒子処方物、ビタミンEベースのパクリタキセル乳濁液、ポリグルタメートパクリタキセルからなる群から選択される請求項19記載の方法。

【請求項21】

前記薬剤が排卵誘発剤である請求項16記載の方法。

【請求項22】

前記排卵誘発剤がFSH、LHおよびhCGからなる群から選択される請求項21記載の方法。

30

【請求項23】

前記薬剤が抗ウイルス薬である請求項16記載の方法。

【請求項24】

前記薬剤が抗HIV薬である請求項23記載の方法。

【請求項25】

前記薬剤が抗レトロウイルス薬である請求項23または24記載の方法。

【請求項26】

薬剤が投与のために処方される請求項1～25記載の方法であって、特許請求される投与経路の例としては、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、腔内投与、頬内投与、眼窩内投与、鼻内投与、経皮投与が挙げられるがこれらに限定されない方法。

40

【請求項27】

前記薬剤が経口投与のために処方され、薬物動態パラメーターが $C_{max}$ および定常状態レベルのうちの少なくとも1つを含む請求項26記載の方法。

【請求項28】

前記薬剤が、化学療法薬、抗高コレステロール血症薬、抗高血圧薬、抗微生物薬、抗真菌薬、抗線虫薬、免疫抑制薬、抗精神病薬、睡眠薬、麻酔薬、モルヒネベースの鎮痛薬から選択される請求項27記載の方法。

【請求項29】

50

前記薬剤が静脈内投与のために処方される小分子であり、薬物動態パラメーターが  $C_{m a x}$  および AUC のうちの少なくとも 1 つを含む請求項 26 記載の方法。

【請求項 30】

前記薬剤が静脈内投与または筋肉内注射のために処方される生物学的製剤であり、薬物動態パラメーターが、定常状態濃度、吸収および終末  $T_{1/2}$  のうちの少なくとも 1 つを含む請求項 26 記載の方法。

【請求項 31】

前記生物学的製剤が、ホルモン、抗体 - 薬剤共役体あるいは抗体または抗体の誘導体、生物学的活性タンパク質またはペプチドである請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

前記試料中の前記薬剤が、抗体またはリガンドとの結合のために側方流ストリップ中の検出可能的標識化分子と競合する請求項 12 記載の方法。

【請求項 33】

前記薬剤が、検出可能的標識化抗体またはリガンドとの結合のために側方流ストリップの限定領域に固定される分子と競合する請求項 12 記載の方法。

【請求項 34】

前記側方流ストリップの検出可能シグナルを検出すること、そして前記シグナルを前記試料中の分析物の濃度と関連させることをさらに包含する請求項 12、32 または 33 のいずれかに記載の方法。

【請求項 35】

前記試料が全血である請求項 12、13、32 または 33 のいずれかに記載の方法。

【請求項 36】

前記側方流ストリップが、薬剤に対する異なる親和性を有する 2 つ以上の別個の抗体を含む請求項 12、32 または 33 のいずれかに記載の方法。

【請求項 37】

前記薬剤が、小分子および生物学的製剤からなる群から選択される治療薬である請求項 12、32、33 または 36 のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

前記分析物が小分子である請求項 37 記載の方法。

【請求項 39】

前記小分子が化学療法薬または抗ウイルス薬である請求項 38 記載の方法。

【請求項 40】

前記小分子が化学療法薬である請求項 39 記載の方法。

【請求項 41】

前記化学療法薬がパクリタキセルである請求項 40 記載の方法。

【請求項 42】

前記小分子が抗ウイルス薬である請求項 39 記載の方法。

【請求項 43】

前記小分子が抗レトロウイルス薬である請求項 42 記載の方法。

【請求項 44】

前記生物学的製剤がホルモンまたは抗体である請求項 36 記載の方法。

【請求項 45】

前記ホルモンが、FSH、LH、hCG、プロラクチン、TSH およびインスリンからなる群から選択される請求項 44 記載の方法。

【請求項 46】

前記ホルモンがゴナドトロピンを含む生物学的製剤である請求項 45 記載の方法。

【請求項 47】

前記生物学的製剤が細胞傷害性部分をさらに含む請求項 44 記載の方法。

【請求項 48】

前記生物学的製剤が治療用部分と共役される抗体である請求項 37 記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 49】**

請求項 1 記載の方法で用いるための薬物動態プロファイリングを用いる薬剤で処置される個体の治療薬モニタリングのためのキットであって、以下の：

実験室による定量前に少なくとも 2 つの試料中の薬剤を定量し得る複数のポイント・オブ・ケア装置または使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置、あるいは少なくとも 2 つの試料の保存に適したマトリックスを包含するキット。

**【請求項 50】**

少なくとも 2 つの試料を収集するための使用説明書をさらに含む請求項 49 記載のキット

10

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

（関連出願の相互参照）

本 PCT は、米国特許仮出願第 61 / 491 , 268 号（2011 年 5 月 30 日出願）、第 61 / 514 , 488（2011 年 8 月 3 日出願）、第 61 / 526 , 950 号（2011 年 8 月 24 日出願）、第 61 / 533 , 250 号（2011 年 9 月 11 日出願）、第 61 / 577 , 008 号（2012 年 1 月 3 日出願）、第 61 / 606 , 371 号（2012 年 3 月 3 日出願）、第 61 / 615 , 312 号（2012 年 3 月 25 日出願）および第 61 / 635 , 730 号（2012 年 4 月 19 日出願）（これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される）に対する優先権の利益を主張する。

20

**【0002】**

個別化医療は、治療薬での個々の患者の処置を調整するために適用される場合、薬剤用量が患者に最適化される薬物動態（PK）構成成分、ならびに処置方法が患者に適合される薬力学（PD）構成成分を有する。処置方法は、作用機序および抵抗性の機序についての理解を要する。PD バイオマーカーの同定は、予後的、予測的および / または診断的バイオマーカーのとてつもなく大きい進展により明らかであるように、かなりの研究努力の主眼である。しかしながら、PK 構成成分はしばしば無視される。PK についての不完全な理解は、ここでは、PD バイオマーカーがその十分な能力に到達するのを妨げている。

**【背景技術】**

30

**【0003】**

治療薬モニタリング（TDM）は、薬剤の送達を改善し、ならびにバイオマーカー試験の正確な適用を可能にすることにより、治療法に大変革を起こす可能性を有する。応答を予測するバイオマーカーの同定は、応答する者のみの標的化処置を可能にし、処置に応答しない者を取っておく、と広く信じられている。しかしながら、疾患が薬剤に対して如何に感受性であろうと、疾患を有する個体は、当該個体が十分な薬剤を摂取しない場合は応答しない。これは、TDM が、バイオマーカー発見における最新の尽力を補足し、前進させることが予期される。

**【0004】**

しかしながら、個別化用量投与は、典型的には、成行き任せの方法であった。患者の用量投与に関して、医者は一般的指針を与えるのみで、用量調節の多くは患者の主観的観察に任されている。医師用卓上参考書は、研究文献中に見出される実験的に決定された合理的な薬剤投与量範囲を要約している。これらの範囲は広範で、同一用量がすべての患者のために明記されている。用量調整を探求する科学研究および出版物は、個々の患者に用量を整合させる方向に合わされない。むしろそれらは、最悪の場合には全集団全体の、あるいはよくても患者の亜集団のみの特徴の平均にもとづいて、広範囲の投与量を提供する。

40

**【0005】**

薬剤応答における個体間差を説明する新規の方法を見出す必要性が、研究により認識されている。過去 20 ~ 30 年に亘る研究は、医薬品の臨床的作用に影響を及ぼす多数の因

50

子を同定している。年齢、性別、民族、体重、肥満度、合併症、食餌および薬剤 - 薬剤相互作用は、すべて、薬剤の薬物動態および薬力学の両方に影響を及ぼすことが判明している。小児集団、女性、少数民族および中高年層は、しばしば、その男性白色人種相対層とは異なる用量投与計画を要する。

【0006】

処置に対する個々の応答に影響を及ぼす多数の潜在的相互作用変数のため、副作用を最小限にし、薬剤性能を最大限にするという仕事に直面した医者は、一般に、試行錯誤して所定の個体のために処方される投与量を改良しなければならない。主観的および客観的方法を用いて、悪症候を同定し、処置経過中の必要な変更を実行する。モニタリングの一般方法は臨床的観察であって、これは、疾患の生理学的徴候および症候を観察する医者による個々のカウンセリングおよび綿密な個人的指示を包含する。この方法は、誤りがちで、時間を要し、経費が掛かり、非常に主観的で、且つ医者との患者の接触時間を過度に増大する。さらに、患者は、高レベルの薬剤に曝されることによる不必要な毒性の危険、あるいは不十分なレベルの薬剤による最適以下のまたは非効果的レベルの処置を受ける危険がある。

10

【0007】

したがって、治療薬モニタリングを用いることにより、個体の用量投与の改善された方法が必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0008】

ある実施形態では、本発明は、薬剤で処置される個体の治療薬モニタリングのための方法を提供する。当該方法は、薬物動態プロフィールを構築するために適切な時点で個体から得られる少なくとも2つの試料中の薬物の濃度を用いて個体に関する薬物の薬物動態プロフィールを構築することを包含する。試料はポイント・オブ・ケア装置または使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置（各々、薬剤を定量可能）での、あるいは実験室による薬剤の定量前に少なくとも2つの試料を保存するのに適したマトリックスでの、試料採取または自己試料採取によりポイント・オブ・ケアまたは使用時点（ポイント・オブ・ユース）で採取される。薬物動態プロフィールは、個体のための薬剤の用量投与の指針に適した薬物動態パラメーターを包含する。

30

【0009】

試料は、例えば自己試料採取により、ポイント・オブ・ケアまたはポイント・オブ・サービスにより収集される。試料は、薬剤の低量のために側方流装置に適用され得るし、結果は、薬物動態分析のために医者または医者の代理人に伝達される。他の実施形態では、試料は、定量および分析のために実験室に試料を送達する前に、適切な保存マトリックス、例えば濾紙上での、例えば自己試料採取により、ポイント・オブ・ケアまたはポイント・オブ・サービスにより収集される。

【0010】

ある実施形態では、自己試料採取によりポイント・オブ・ケアまたは使用時点（ポイント・オブ・ユース）を通して個体から種々の時点で収集される試料は、実験室により得られる。次に、実験室は、試料を試験して、その結果に基づいて当該薬剤を定量し、薬物動態プロフィールを構築する。薬物動態プロフィールの結果は、効力を増強し、または毒性の危険を低減するために投与量を低減するために、任意に薬剤の個々の投与量を増大するための推奨を伴って、提示され得る。

40

【0011】

別の態様では、薬物動態プロファイリングを用いる薬剤で処置される個体の治療薬モニタリングのためのキットが提供される。キットは、請求項1記載の方法で実施するために用いられ得るのが有益である。キットは、実験室による定量前に少なくとも2つの試料中の薬剤を定量し得る複数のポイント・オブ・ケア装置または使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置、あるいは少なくとも2つの試料の保存に適したマトリックスを包含する。

50

## 【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】薬剤のボラス静脈内投与からのPKプロフィールおよび薬剤の経口投与からのPKプロフィールを示すグラフである。

【図2】3時間または24時間に亘って投与されるタキソールに関する用量の一関数としてのAUCを示すグラフである。

【図3】パクリタキセルの2つの異なる処方物に関する用量の一関数としてのAUCを示すグラフである。

【図4】パクリタキセルの2つの異なる処方物に関する用量の一関数としてのAUCを示すグラフである。

10

【図5】パクリタキセルの2つの異なる処方物に関する用量の一関数としてのAUCを示すグラフである。

【図6】パクリタキセルの2つの異なる処方物に関する注入開始後0～72時間の時間の一関数としての平均パクリタキセル濃度を示すグラフである。

【図7A】図7は、アブラキサン摂取集団内のアブラキサン薬物動態パラメーター $V_z$  (図7A)、 $AUC_{inf}$  (図7B)、 $C_{max}$  (図7C)、 $CL$  (図7D)および $T_{1/2}$  (図7E)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図7B】図7は、アブラキサン摂取集団内のアブラキサン薬物動態パラメーター $V_z$  (図7A)、 $AUC_{inf}$  (図7B)、 $C_{max}$  (図7C)、 $CL$  (図7D)および $T_{1/2}$  (図7E)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

20

【図7C】図7は、アブラキサン摂取集団内のアブラキサン薬物動態パラメーター $V_z$  (図7A)、 $AUC_{inf}$  (図7B)、 $C_{max}$  (図7C)、 $CL$  (図7D)および $T_{1/2}$  (図7E)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図7D】図7は、アブラキサン摂取集団内のアブラキサン薬物動態パラメーター $V_z$  (図7A)、 $AUC_{inf}$  (図7B)、 $C_{max}$  (図7C)、 $CL$  (図7D)および $T_{1/2}$  (図7E)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図7E】図7は、アブラキサン摂取集団内のアブラキサン薬物動態パラメーター $V_z$  (図7A)、 $AUC_{inf}$  (図7B)、 $C_{max}$  (図7C)、 $CL$  (図7D)および $T_{1/2}$  (図7E)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図8A】図8は、150IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図8A)、 $AUC$  (図8B)、 $CL$  (図8C)および $T_{1/2}$  (図8D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

30

【図8B】図8は、150IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図8A)、 $AUC$  (図8B)、 $CL$  (図8C)および $T_{1/2}$  (図8D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図8C】図8は、150IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図8A)、 $AUC$  (図8B)、 $CL$  (図8C)および $T_{1/2}$  (図8D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図8D】図8は、150IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図8A)、 $AUC$  (図8B)、 $CL$  (図8C)および $T_{1/2}$  (図8D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

40

【図9A】図9は、300IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図9A)、 $AUC$  (図9B)、 $CL$  (図9C)および $T_{1/2}$  (図9D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図9B】図9は、300IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図9A)、 $AUC$  (図9B)、 $CL$  (図9C)および $T_{1/2}$  (図9D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図9C】図9は、300IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図9A)、 $AUC$  (図9B)、 $CL$  (図9C)および $T_{1/2}$  (図9D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

50

【図9D】図9は、300IU FSH摂取集団内のFSH薬物動態パラメーター $C_{max}$  (図9A)、AUC (図9B)、CL (図9C)および $T_{1/2}$  (図9D)の変動性を示す試験結果を表す一連のグラフである。

【図10】単一指数PK曲線のプロフィールを示す(ボラス投与を想定)。

【図11】2つの指数関数により特性化されるPKプロフィールを示す。

【図12】原型パクリタキセル側方流検定を示す。

【図13】共焦点測光スキャナを用いたhCGに関する定量的側方流の結果を示す。

【図14】カメラと接続された画像解析プログラムを用いたFSH定量的側方流。

【図15】ナノゴールド定量的FSH側方流に関するシグナルの安定性。

【図16】LH-黄体形成ホルモンに関する定量的ポイント・オブ・ケア側方流検定。尿LH検定(範囲=5~1,700IU/L);血清/血漿LH検定(範囲=1~1,700IU/L);血液LH検定(範囲=5~1,700IU/L)。

【図17】FSH-濾胞刺激ホルモンに関する定量的ポイント・オブ・ケア検定。尿FSH検定(範囲=6~1,500IU/L);血清/血漿FSH検定(範囲=5~10,000IU/L);血液FSH検定(範囲=5~10,000IU/L)。

【図18】hCG-ヒト絨毛性ゴナドトロピンに関する定量的ポイント・オブ・ケア検定。尿hCG検定(範囲=5~10,000IU/L);血清hCG検定(範囲=1~10,000IU/L);血液hCG検定(範囲=20~10,000IU/L)。

【図19】アブラキサンおよびタキソールに関する概算パクリタキセル血液薬物動態変数の要約である(薬物動態集団)。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、用量投与後種々の時点で得られる試料を用いて薬剤を摂取する個体に関して、薬剤の薬物動態プロフィールが構築され得る方法に関する。薬物動態プロフィールの構築において用いるためのデータは、ポイント・オブ・ケアまたは使用時点(ポイント・オブ・ユース)で収集された試料から得られる。有益であるのは、試料が自己試料採取により得られることである。ある実施形態では、試料は、薬剤を定量するためにポイント・オブ・ケア装置に送達され、このようにして得られる結果は、医者またはその代理人に報告される。代替的には、試料は、実験室による受領および分析まで、試料の収集および保存に適したマトリックスまたは容器を用いて収集される。試料の収集および保存に適したマトリックスの例としては、市販の生物学的試料採取用濾紙系、例えばWhatman 3MM、GF/CM30、GF/QA30、S&S 903、GB002、GB003またはGB004が挙げられるが、これらに限定されない。血液検体収集のためのプロテイング材料のいくつかの部類、例えばS&S 903セルロース(木または綿由来)濾紙およびWhatmanガラス繊維濾紙が利用可能である。血液スポットを濾紙の1つ以上の指示領域に載せて、乾燥させ、次に、試験要請書と一緒に実験室に郵送する。この収集方法は、医師の診察室またはクリニックで試料を収集する必要性を不溶にするという利点を有する。したがって、経費および時間をかなり節約して、0~72時間の期間に亘って患者により多数の試料が便利に収集され得る。これは、必要に応じて処置を調整するために上方を用い、新しい処置レジメンを伝えるために患者と接触し得る処置医に分析の結果を伝達するに際して、効率を増大し、遅延を低減するという利点を有する。

【0014】

本発明の前に、薬物動態誘導性用量投与の潜在的価値は開発されたことはなかったが、それは、一部は、個々の薬物動態プロフィールのために必要とされる試料を収集することが、試料の収集は典型的には72時間までの入院延長を要するという点で、不便で且つ法外に経費が掛かったためであった。典型的薬剤PK研究に関して、薬物動態試験は、少数の患者に関するPK/PDが集団全体に亘って薬剤の使用のための基礎を形成するI相試験に限定されてきた。補償するために、集団PK試験は、通常は、薬剤開発のIII相中に実施される;しかしながら、同一の制限のために、これらの試験は貧弱な試料採取手法下で実施される。貧弱な試料採取に関連した不正確さのため、集団PKの近似値だけしか

10

20

30

40

50

得ることができない。完全な薬物動態試験のためには、各々の特定患者に関するPKパラメーターを適切に特性化するために、48～72時間の期間に亘って収集される少なくとも12のデータ点が必要とされる。III相（ついでに言えば、II相に関してさえ）に登録されたすべての患者に関してこれを実行することはできない。C<sub>max</sub>に関して薬剤投与直後に薬剤レベルを査定するために血液試料を採取することは、典型的には問題はない。しかしながら、その後の時点で血液試料を採取して、「クリアランス」および「定常状態での濃度」を明示することは、変曲点が処置後4～24時間であるので、難しい。より多くの血液作業のために患者が病院に戻ることはしばしば不便であるかまたは煩わしく、そして患者を一晩保持することは経費および世話の両方に関して費用が掛かる。

#### 【0015】

5-FU用量投与がLC/MSにより定常状態で最適化されたIII相マルチセンター無作為化試験(N=208)は、効力および毒性の両方に関して薬物動態誘導性用量投与の利益を実証する(Gamelin, E, Delva, R, Jacob, J, et al: "Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: Results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol. 13:2099-2105, 2008)。患者の半数には、体表面積に基づいて5-FUを用量投与した。他の半数には、最初にBSA (体表面積)に基づいて用量投与し、その後、患者の血漿中の化学療法の実濃度を測定した血液試験に基づいてサイクル用量を調整した。第一終点は、腫瘍応答であった；第二終点は、処置耐容性であった。試験は、以下のように結論づけた：1) 応答速度は、用量調整群では、BSA群に対してほぼ2倍であった(33.6%対18.3%)；2) 2年目の全体的生存率は、個別化5FU用量管理された患者では、22ヶ月の改善中央値生存率が、BSA腕処置の16ヶ月に対して48%改善された。生存データは、有意方向に傾きつつあった；3) 等級III/IV 5-FU関連毒性は、個別化用量調整患者では有意に低いことが判明した；4) 48%の患者が、用量以下投与された(治療量以下および低有効薬物レベル)ことが判明し、その用量は上方調整された；ならびに5) 17%が、過剰用量であったことが判明し(重症副作用の危険増大)、その用量は下方調整された。しかしながら、ほとんどの静脈内投与薬剤が、24時間の注入延長で定常状態を達成するよう用量投与されない。代わりに、単一回短期注入(30分～3時間)として用量投与されるが、血中の定常状態薬剤濃度を長期持続させない。

#### 【0016】

身体の種々の区画中への薬剤の取込み(一般的に、血液、組織を横断し、次いで標的器官に取り込まれる)により、薬剤PKは特性化される。それは、身体の活発な代謝による身体からのクリアランスにより、あるいは肝臓および/または腎臓によるクリアランスによっても特性化される。血中濃度対時間曲線は、薬剤が個体によりどのように取り扱われているかを記述する。薬剤曝露を記述する一般に許容されるパラメーターは、曲線下面積(AUC)または有効薬剤濃度越え時間または毒性薬剤濃度越え時間である。各薬剤に関する単一普遍的PKプロフィールが存在する、ということは一般的に許容される。しかしながら、PK文献の検分が、任意の特定の薬剤に関するPKプロフィールにおける広範な変動を明示するというのは事実と合致しない。これは、おそらくは、取込みおよびクリアランスにおける個々の変異性のためである。実際、2つの完全に異なるプロフィールが、同様のAUC値を有し得る。したがって、TDM誘導性用量投与を十分に開発するために、用量最適化が実施され、用量投与の頻度または持続期間の変化による用量調整が慣用的PKプログラム、例えばPhoenix(WinNonlin)を用いて概算され得るよう、各患者に関して、十分に個別化されたPKプロフィールが作成されなければならない。用量調整のための単一PKパラメーターのいずれか1つの使用は、利用可能な多数のPKデータをないがしろにしており、有効であるとしめない。したがって、用量調整を誘導するには十

10

20

30

40

50

分に個別化されたPKプロフィールが有用であり、AUCのような単一PKパラメーターより精確な用量調整を可能にする。

【0017】

ある実施形態では、この問題に対する解決法は、単一指の刺し傷からの血液を用いて実施され得る側方流試験の開発である。理想的には、試験は、側方流装置への単一刺し傷の適用を包含し、これは次に、読み取られて、Wifi/インターネットを介して担当医に送られる。ある実施形態では、0~24時間、0~36時間、0~48または0~72時間の期間中の、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12の特定時点に関して、患者が自身で試験することにより、有意義のPKデータが獲得され得る。

10

【0018】

小分子分析物をより容易に検出するために、そして低濃度の分析物を検出するために用いられ得る改善された検定が必要とされている。さらに、個々の患者における望ましくない副作用を低減しながら、薬剤の効力を保持するよう薬剤レジメンをあつらえるために、小分子を含めた分析物の改善された測定が必要とされている。さらに、試料獲得と検定結果の獲得との間の地塩を低減するために、生物学および/または臨床的関連分析物を測定するためのポイント・オブ・ケアで用いられ得る方法および装置が必要とされている。

【0019】

本明細書中に記載される本発明によりモニタリングされるべき薬剤は、化学的、物理的、酵素的または光学的分析における検出および/または測定が望ましい任意の特定の物質または構成成分である。このような分析物としては、治療薬および/または薬理学的作用物質（例えば、テオフィリン、抗HIV薬、リチウム、抗癲癇薬、シクロスポリン、化学療法薬）が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、分析物は当該生理学的分析物、または生理学的作用を有する化学物質、例えば薬剤または薬理学的作用物質である。薬剤および薬理学的作用物質という用語は互換的に用いられ、治療効果を有する任意の分子、例えば小分子および生物製剤を含み得る。

20

【0020】

ある実施形態では、モニタリングされるべき薬剤としては、化学療法薬、排卵誘発剤、抗ウイルス薬および抗微生物薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

ある好ましい実施形態では、本発明の方法は、彼等が摂取している特定の治療薬のPK変動性のために用量調整から利益を得る患者をモニタリングするために用いられる。

30

【0022】

本発明の方法を用いてモニタリングされ得る化学療法薬としては、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタピンおよび5-フルオロウラシルが挙げられるが、これらに限定されない。当該方法は、パクリタキセルの種々の処方物、例えばアブラキサン、タキソールまたはゲネキソールまたはナノキセル、またはジオタグ、またはトコソールあるいはその他の処方物をモニタリングするために用いられ得る。これらの例としては、アルブミン結合パクリタキセル、高分子ミセルパクリタキセル、パクリタキセルの高分子ナノ粒子処方物、ビタミンEベースのパクリタキセル乳濁液、ポリグルタメートパクリタキセル、なら

40

【0023】

モニタリングされ得る排卵誘発剤としては、例えばFSH、LH、hCG、GnRHアゴニスト/アンタゴニスト、エストラジオール等が挙げられる。

【0024】

モニタリングされ得る抗ウイルス/微生物薬としては、プロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、例えば2',3'-ジデオキシチミジン(AZT)、抗真菌薬、例えばイトラコナゾール(抗リーシュマニア化学療法にも用いられる)またはアンチモン剤(最も用い

50

られる抗リーシュマニア薬)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0025】

付加的には、あるクラスの治療薬を摂取している患者は、PK変動性のため用量調整から利益を受ける。これらのクラスの治療薬の例としては、経口薬、静脈内薬および筋肉内/腔内/眼窩内薬が挙げられる。

【0026】

経口薬に関するPKプロファイルは、一般的に、緩徐吸収とその後の血中濃度の規則的減少により特性化される。 $T_{max}$  および  $C_{max}$  は、PKプロファイルならびに生物学的利用能および定常状態レベルを記述する重要なパラメーターである。これらは、しばしば経口投与される抗ウイルス薬、ならびに癌のための標的化療法、抗高コレステロール血漿薬、抗高血圧薬等を包含する。

10

【0027】

小分子および生物製剤を含む静脈内薬に関しては、 $C_{max}$  は、毒性の限定ならびにAUCとして重要である。これらは、癌療法に用いられるほとんどの化学療法薬および抗体薬共役体(ADC)を包含する。このクラスに関するPKプロファイルは、注入中に定常状態に到達する $C_{max}$ の急速増大、次に、注入停止後の急速低下、そしてその後の緩徐減退により特性化される。

【0028】

筋肉内/腔内/眼窩内経路により投与される作用物質、例えば生物製剤および小分子に関しては、定常状態濃度、吸収、終末 $T_{1/2}$ が重要なパラメーターである。このクラスの薬剤としては、妊娠治療に用いられるホルモン、およびその他の生物製剤、例えばエタネルセプト、リツキシマブ、ロスバスタチン、トラスツズマブ、インスリン、VEGF因子、tPA、up、抗体-薬剤共役体等が挙げられる。これらの作用物質は、経口薬および静脈内薬の間の中間体であるPKプロファイルを示す。治療薬としては、例えば免疫抑制薬、例えばシクロスポリン、タクロリムス(FK-506)、ラパマイシンおよびミコフェノール酸モフェチルが挙げられる。免疫抑制薬は、狭い治療指数、ならびに生物学的利用能の高度の患者間および患者内変動性を有する。過剰免疫抑制の悪作用、例えば毒性、感染および癌を誘発する危険増大を回避しながら、移植片拒絶を防止するために必要とされる免疫抑制のレベルを均衡させるため、免疫抑制薬は患者試料における注意深い頻繁なモニタリングを要する。これらは、抗ウイルス薬、例えば抗HIVを包含する。例としては、抗レトロウイルス薬、例えばプロテイナーゼまたは逆転写酵素阻害薬、例えば2',3'-ジデオキシイノシン(ddI)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC)または3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジン(AZT)が挙げられる。

20

30

【0029】

治療薬モニタリングは、パクリタキセルのような高可変性PKを有する薬剤に対して最も有効であると予測される。パクリタキセルは、患者曝露において10倍より高い変動性を有する(Evans, W. E. & Relling, M. V. *Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs*. *Clin. Pharmacokinet.* 16, 327-336 (1989); Freyer, G. et al. *Pharmacokinetic studies in cancer chemotherapy: usefulness in clinical practice*. *Cancer Treat. Rev.* 23, 153-169 (1997); Passon, E. & Zamboni, W. C. *Pharmacokinetic optimisation of cancer chemotherapy: effect on outcomes*. *Clin. Pharmacokinet.* 32, 324-343 (1997)。種々の患者関連因子は、薬剤薬物動態(PK)、例えば臓器機能、代謝酵素の発現および活性、薬剤抵抗性、体格、性別、合併症、およびその他の薬剤の同時投与に影響を及ぼし得る。これらの因子は、化学療法用量決定における臨床的意義を有し得る。パクリタキセルは、肝臓により糞便中に排除される(Sparreboom A, *Scriptu*

40

50

re CD, Trieu V, Williams PJ, De T, Yang A, Beals B, Figg WD, Hawkins M, Desai N. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). Clin Cancer Res. 11, 4136-43 (2005); Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, Beijnen JH. Tissue distribution, metabolism and excretion of paclitaxel in mice. Anticancer Drugs. 7, 78-86 (1996); したがって、肝機能障害は、循環からの薬剤のクリアランスに影響を及ぼし、そして多剤耐性タンパク質1 (MDR1) としても既知の透過性糖タンパク質 (Pgp) 状態は、薬剤のクリアランスおよび腸における再吸収に影響を及ぼす。肝臓クリアランスは、さらに、CYP因子により影響される (Walle T. Assays of CYP2C8- and CYP3A4-mediated metabolism of taxol in vivo and in vitro. Methods Enzymol, 272, 145-51 (1996))。さらに、用量正規化剤としての体表面積 (BSA) の使用に固有である他の因子が存在する (Baker, S. D. et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. J. Natl. Cancer Inst. 94, 1883-1888 (2002))。BSAそれ自体は、重量による影響を受ける; パクリタキセルAUCは、より重い患者における総用量の増大のため、重量増大に伴って増大する。結果として、白色人種は、アジア人種より高いAUCを有する傾向がある。年齢の影響は (ほとんどの患者が高齢者であるので)、適切に分析されたことがない。

#### 【0030】

パクリタキセルに関しては、薬物動態における大きな個体間変動性が存在する; AUC<sub>inf</sub>に関しては、平均CVは20~50%の範囲である (Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V, Williams PJ, De T, Yang A, Beals B, Figg WD, Hawkins M, Desai N. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). Clin Cancer Res. 11, 4136-43 (2005); Nyman DW, Campbell KJ, Hersh E, Long K, Richardson K, Trieu V, Desai N, Hawkins MJ, Von Hoff DD. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies. J Clin Oncol. 23, 7785-93 (2005); Yamada K, Yamamoto N, Yamada Y, Mukohara T, Minami H, Tamura T. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, albumin-bound paclitaxel, administered every 3 weeks in Japanese patients with solid tumors. Jpn J Clin Oncol. 40:404-11 (2010); Gardner ER, Dahut WL, Scripture CD, Jones J, Aragon-C

hing JB, Desai N, Hawkins MJ, Sparreboom A, Figg WD. Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nab-paclitaxel. Clin Cancer Res. 14: 4200-5 (2008); Stinchcombe TE, Socinski M A, Walko CM, O'Neil BH, Collichio FA, Ivanova A, Mu H, Hawkins MJ, Goldberg RM, Lindley C, Claire Dees E. Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin and albumin-bound paclitaxel, ABI-007 (Abraxane) on three treatment schedules in patients with solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 60:759-66 (2007)). この大きな変動性の原因は完全には理解されておらず、したがって、制御され得ない。肝機能障害および肥満症は、関与因子として同定されている；しかしながら、他の未知の因子は限定されないままである。パクリタキセルPKを調べると、認用量を投与された患者は、過少用量投与されるかまたは過剰用量投与される可能性が高い (Mielke S. Individualized pharmacotherapy with paclitaxel. Curr Opin Oncol. 19, 586-9 (2007))。

10

20

#### 【0031】

高可変性パクリタキセルPK用量は、その治療的適用に有意の影響を及ぼす。100mg/m<sup>2</sup>のパクリタキセル用量が125mg/m<sup>2</sup>のパクリタキセル用量と比較された2つの試験において、高用量群は低用量群より良好であった (Blum JL, Savin MA, Edelman G, Phippen JE, Robert NJ, Geister BV, Kirby RL, Clawson A, O'Shaughnessy JA. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. Clin Breast Cancer 7:850-6 (2007); Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel Is an Active Regimen in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase 1/11 Trial. J Clin Oncol. 29:4548-54 (2011))。パクリタキセルPKの高変動性を考えると、過少用量投与される患者の同定ならびにそれらを高用量に移すことは、薬剤曝露における25%より大きい増大を生じる、ということは大いにあり得る。前記にかんがみて、パクリタキセルのTDMは有益であると思われる。

30

40

#### 【0032】

本発明の方法は、癌およびHIVのような処置に対する相対的に高頻度の抵抗性により特性化される疾患をモニタリングするに際して適用可能性を有する。これらの症状の処置は、抵抗性試験と一緒に薬剤レベルを頻繁にモニタリングすることにより増強される。したがって、患者において循環するHIVビリオンの集団における表現型変化をモニタリングする方法が開発されてきた (例えば、WO 97/27480)。他の表現型検定としては、Witvrouw (WO 01/57245)、Virologic (WO 97/27319) および Bioalliance (WO 02/38792) により記載されたものが挙げられる。Antivirogram. RTM. (WO 97/27480) は、「野生型」株と比較した場合のウイルス集団の薬剤感受率を概算している。この試験操

50

作では、ウイルス増殖を50%抑制する薬剤濃度(IC50)がin vitroで決定される。「野生型」ウイルスのIC50を上回る患者の血液試料中のウイルスのIC50比は、その患者におけるウイルスの薬剤感受性における倍率変化である。

【0033】

最小血漿濃度またはトラフ濃度は、薬剤作用を克服するために薬剤標的が変調に付される疾患または症状の処置中は重要であり得る。この後者の現象の例は、ウイルス感染、例えばHIV、細菌感染および癌のような疾患において見出される。例えば、薬剤の存在は、HIVプロテアーゼに掛かる突然変異的圧力を生じて、薬剤療法から免れ、不十分な阻害薬濃度がこのような逸脱を助長する。患者における薬剤レベルの決定、ならびにトラフレベルを決定するためのこの値の使用は、治療効果濃度を生じるのに十分に高い投与量を獲得するのに重要であり得る。

10

【0034】

本発明の方法の一態様は、個体における薬剤の薬理的パラメーター、例えばトラフレベル( $C_t$ )、最大濃度( $C_{max}$ )、曲線下面積(AUC)、排除速度等の決定である。これらのパラメーターは、集団薬物動態モデルに入力され得るし、薬物動態変数、例えば $C_t$ 、 $C_{max}$ およびAUCが算定され得る(WO 02/23186)。これらの薬理学的変数は、例えばある用量の潜在的毒性、薬剤への曝露時間(例えば、放射化学の場合)、または最小濃度を概算するために用いられ得る。

【0035】

有効な処置を得るために、例えばトラフレベルまたはAUCにより決定されるような薬剤への個体の曝露は、あるレベルを超えなければならない。このレベルは、ウイルス集団の性質によって決定される。薬剤抵抗性(倍率抵抗性、IC50、IC90等)を上回る薬剤への曝露の割合(トラフレベル、AUC等)は、治療の成功性を予示する。この割合は、IQ(抑制商)( $IQ = C_t / IC_{50}$ )として表され得る。このIQ値は、タンパク質結合のために調整される値を得るために、さらに正規化される(正規化IQ、NIQ)。この調整値を得るための一アプローチは、集団に関する平均 $C_t$ 、ならびに参照株、すなわち参照実験室HIV株に関する活性成分に関するIC50を決定することである。これら後者の2つの値の商は、( $C_t / IC_{50}$ )参照を生じる。正規化IQは、商： $[(C_t / IC_{50})]$ 患者 /  $[(C_t / IC_{50})]$ 参照により提供される。

20

【0036】

本発明によれば、「生物学的試料」は、生物体、すなわちヒトまたは動物から得られる任意の試料を包含し、任意に、活性成分を含む。生物学的試料としては、血液、血清、血漿、唾液、脳脊髄液、射精液、乳管洗浄液および毛髪が挙げられるが、これらに限定されない。ある好ましい実施形態では、試料は血液である。生物学的試料は、培養フラスコ、ウェルおよびその他の型の容器から得られる試料をさらに包含する。生物学的試料は、1つ以上の活性成分を含み得る。

30

【0037】

活性成分としては、任意の化合物、例えば化学物質、薬剤、抗体、リガンド、アンチセンス化合物、アプタマー、リボザイム、ペプチド、非天然ペプチド、タンパク質、PNA(ペプチド核酸)および核酸、または少なくとも1つの化合物を含む組成物が挙げられる。活性成分はさらに、投与されるような化合物、およびそれらの代謝物質を含む。代謝産物は、生理学的条件下で生成され得る。本発明で用いる場合、活性成分のレベルは、前記試料中の前記活性成分の量または濃度を意味する。生物学的試料中に存在する活性成分は、参照における活性成分とは異なり得る。これらの状況下で、生物学的試料の抑制潜在力は、参照標準曲線から得られる活性成分の量または濃度と等しい。その量は、例えばg、ml、molとして表され得る。濃度は、例えばml/ml、g/l、M等として表され得る。

40

【0038】

少なくとも2つのデータ点を用いて構築される薬物動態プロフィールは、用量調整を誘導するために用いられ得るPKパラメーターを生成するために用いられる。パラメーター

50

としては、以下の：AUC<sub>inf</sub>、T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、閾値を上回る時間、T<sub>1/2</sub>、V<sub>d</sub>、CL、V<sub>ss</sub>、V<sub>Z</sub>、T<sub>max</sub>、ラムダ、指数、タウ等が挙げられる。これらは、非区画PK分析および区画PK分析（生理学的ベースまたはそうでない）からのパラメーターを包含する。これらのPKパラメーターは、実PKプロファイルの誘導体であって、適切に用量調整させるためには、1つ以上が必要であり得る。どのパラメーターか、またはどのくらい多くかの決定は、薬剤の臨床的開発中に実用的に決定されるべきものである。個体に関するPKプロファイルに基づいて、毒性を低減し、および/または投与される薬剤の効力を増強するために用量が調整され得る。例えば、パクリタキセル処置に伴う好中球減少は、パクリタキセルの50nMを上回る時間に関連づけられる。したがって、このパラメーターは、好中球減少を発症する個体の危険を低減するよう用量調整を誘導するために用いられ得る。同様に、AUCのような薬剤曝露の測定値を用いて、効力を増強するための用量調整を誘導し得る。PKパラメーターおよびPKプロファイルの複雑性は、PKプロファイルに対する応答およびそのパラメーターを比較する臨床試験後に確定される。多変量解析、ロジスティック回帰、ニューラルネットおよびその他の適切な統計学的解析を用いて、用量調節を助長するために適切な限定調整パラメーターが得られる。

10

## 【0039】

用量調整は、特定薬剤の期待中央値内でなされ得る。例えば、投与量は、所望目標数値の5%、10%、15%または20%以内であるレベルを達成するよう調整され得る。薬剤の有効用量が既知であり、患者に関して可変性でもある場合、用量調整は、毒性に近づくことなく十分に高い治療的有効性を保持するための治療指数として実施される。いくつかの場合には、これはあり得ない。

20

## 【0040】

用量投与を誘導するための薬物動態プロファイルの使用は、過少用量投与患者に関する用量を増大し、過剰用量投与患者の用量を減少することにより、用量投与の非予測可能性を減少し、効力を増大し、そして毒性を減少する。過少用量投与および過剰用量投与患者は、PKプロファイルおよびその関連パラメーターにより限定される。

## 【0041】

薬剤を試験する適切な装置または方法の非限定例としては、分析物を測定するのに用いるための側方流ストリップを提供することを包含する試料中の分析物の濃度の確定のための側方流装置が挙げられる。試験され得る分析物の例としては、治療薬、薬剤代謝産物およびホルモンが挙げられる。側方流ストリップへの試料の適用は、試料中の分析物の濃度に比例する検出可能シグナルが生成されるよう、試料中の分析物の分画を側方流ストリップの構成成分と結合させる。

30

## 【0042】

代替的には、任意の適切な検定、例えば当該技術分野で広く既知であるもの、例えばELISA、液体クロマトグラフィー-質量分光分析(LC-MS)、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)および質量分光分析(MS)(これらに限定されない)によって、個体により実験室に提出される試料で、定量が実行され得るし、あるいは中心実験室での薬剤モニタリングのためのその他の伝統的検定が十分に例証されている。試料は、適切なマトリックス上での指刺し傷後に収集され、出荷されるかそうでなければ試験のために実験室に送達される乾燥血液スポットとして保存される全血であり得る。試料採取は、正確な且つ少量の血液を乾燥血液スポットカードに送達するよう設計された毛細管および/または装置を用いて実施され得る。

40

実施例：

## 【0043】

実施例1. 理論的PKプロファイルを、図1に示す。図1に示したように、PKプロファイルは、2つの主な構成成分を有する - すなわち、投与直後の曲線の取込み部分と、最大血液濃度(C<sub>max</sub>)後の曲線の減退/クリアランス部である。この題目は、ボーラス投与による即時C<sub>max</sub>から経口投与による遅延C<sub>max</sub>まで変化した。中間に、静脈内注入、鼻内、頬内、筋肉内、腹腔内等がある。PKプロファイルの3つの主な特質

50

は、以下の通りである： $C_{max}$ （最大血液濃度）、平均滞留時間（MRT）およびAUC（曲線下面積）。AUCは、一般に、血液曝露を示すために用いられる。しかしながら、図1に示したような同様のAUCを有する2つの曲線は、非常に異なるプロフィールを有し得る。静脈内ボラス用量投与は、 $C = \text{用量} / \text{血液容積}$ により定義されるような高い初期血液濃度を示す。経口用量投与は、遅延吸収のため、薬剤の長い滞留時間を示す。製薬開発は、普通は、最大活性および最小毒性のために薬剤を最良に送達する方法を限定するための実験に頼っている。治療薬モニタリング（TDM）が単一PKパラメーターまたは単一血液濃度決定に依っているだけである、ということは意外である。薬剤の吸収または薬剤のクリアランスに影響を及ぼす因子が予測され得ない個人的特質であるので、PKデータ（PKプロファイリング）の全体が、治療薬モニタリングのために用いられるべきである、ということを示唆しているのは本発明である。個人的PKプロフィールの直接的決定は、用量投与を個別化するためのツールであるべきである。

10

#### 【0044】

実施例2. 薬剤の摂取量を単に変えることがPKプロフィールを変える、ということを実証するために、タキソールに関する公表済み薬物動態データを用いて、3時間注入速度およびより遅い24時間注入速度で用量投与したタキソールのPKプロフィールを調べた(Ohtsu T, Sasaki Y, Tamura T, Miyata Y, Nakanomyo H, Nishiwaki Y, Saijo N. (1995) *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel: a 3-hour infusion versus a 24-hour infusion*. *Clin Cancer Res.* 1:599-606.; Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, Strauman JJ, Lipton RB, Dutcher JP. (1987) *Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma*. *J Clin Oncol.* 5:1232-9.; Tamura T, Sasaki Y, Eguchi K, Shinkai T, Ohe Y, Nishio M, Kunikane H, Arioka H, Karato A, Omatsu H, et al. (1994) *Phase I and pharmacokinetic study of paclitaxel by 24-hour intravenous infusion*. *Jpn J Cancer Res.* 85: 1057-62.; Tamura T, Sasaki Y, Nishiwaki Y, Saijo N. (1995) *Phase I study of paclitaxel by three-hour infusion: hypotension just after infusion is one of the major dose-limiting toxicities*. *Jpn J Cancer Res.* 86:1203-9)。同一用量で、注入時間だけを変えて投与したパクリタキセルは、完全に異なるAUCを生じた(図2)。3時間注入は、24時間注入より高いAUCまたは薬剤曝露を生じた。摂取効率の変動 - これは、注入時間を短縮することと同様に曲線に作用する - は、PKプロファイリングにより限定されるように薬剤曝露に及ぼす強力な影響を示している。これは、PKプロフィールが非常に可変性であり、患者の間で変わることが既知であるパラメーターに左右される、という概念を補強する。これらは、吸収効率、血液からのおよび組織中への分布速度、ならびにタンパク質結合特質等を包含する。単一因子、例えばAUCは、薬剤曝露を限定できない。

20

30

40

#### 【0045】

実施例3. 組織分布速度の増大、したがって血中薬剤蓄積速度の減少がPKプロフィールを変えるということを実証するために、アブラキサン対タキソールのPKプロフィールを調べた。図3に示したように、アブラキサンとして処方されるパクリタキセル（ABI-007）は、タキソールとして処方されるパクリタキセル（クレモフォルエル）よ

50

り低いAUCを示した。より速い取込み/注入(アブラキサン:30分注入対タキソール:3時間注入)でのAUCの増大は、観察されなかった。アブラキサン(登録商標)(アルブミン結合パクリタキセル、Abraxis BioScience) - 転移性乳癌用に2005年にFDA承認。アブラキサン処方物はより速い組織浸透を生じた、ということは既知である - パクリタキセル結合タンパク質等のレベルによって個体間で変わることが知られている特性である。これはさらにまた、PKプロファイリング(PKデータの全体の使用)が治療薬モニタリングのためにより適している、ということを示した。他のクレモフォル遊離処方物、例えばゲネキソール(図4)およびナノキセル(図5)を用いて、我々は同じことを見出した。ゲネキソール-PM(登録商標)(メトキシ-PEG-ポリ(D,L-ラクチド)タキソール;Samyang, Korea)は、II期転移性乳癌用に韓国で、米国では膀胱癌用に認可された。

10

## 【0046】

実施例4. アブラキサン(ABI-007)およびタキソールのPKプロファイルの比較は、応答を予測し、投与量を調整するためのPKプロファイリングの必要性を、明らかに実証している。上記のように、アブラキサンPKプロファイルはタキソールPKプロファイルとは異なり、AUCは同一用量ではタキソールの方が高い。図6は、平均パクリタキセル濃度対時間(アブラキサンまたはタキソールの注入開始後0~72時間)を示す。アブラキサンを $260\text{ mg/m}^2$ で用量投与し、タキソールを $175\text{ mg/m}^2$ で用量投与した場合、それらは、ほぼ同一のPKパラメータを示した(表1)。アブラキサンおよびタキソールに関するPKプロファイルは、この用量レベルでは非常によく似ていた(Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V, Williams PJ, De T, Yang A, Beals B, Figg WD, Hawkins M, Desai N. (2005) Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). Clin Cancer Res. 11:4136-43);そしてさらに、ABI-007は、標準パクリタキセルと比較して有意に高い応答率を示し(それぞれ、33%対19%; $P=0.001$ )、腫瘍進行までの時間は有意に長かった(それぞれ、23.0対16.9週;ハザード比=0.75; $P=0.006$ )(Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. (2005) Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 23:7794-803)。これは、PKプロファイル(またはPKデータの全体)が薬剤用量の効力を評価するために用いられる必要がある、ということを示している。

20

30

## 【0047】

表1(図19)は、アブラキサンおよびタキソールに関する概算パクリタキセル血液薬物動態変数(薬物動態集団)の要約である。

40

## 【0048】

実施例5. アブラキサンPKが治療薬モニタリングから利益を得るのに十分な変動性を有するか否かを確定するために、アブラキサンPKに関する公表済み文献すべてを用いて、PK分析を実施した(図7)(Yamada K, Yamamoto N, Yamada Y, Mukohara T, Minami H, Tamura T. (2010) Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, albumin-bound paclitaxel, administered every 3 weeks in Japanese patient

50

s with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 40:404-1; Gardner ER, Dahut WL, Scripture C D, Jones J, Aragon-Ching JB, Desai N, Hawkins MJ, Sparreboom A, Figg WD. (2008) Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nab-paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 14:4200-5; Nyman DW, Campbell KJ, Hersh E, Long K, Richardson K, Trieu V, Desai N, Hawkins MJ, Von Hoff DD. (2005) Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 23:7785-93)。全変数に関する範囲は、それぞれ、 $V_z$ 、AUC、 $C_{max}$ 、CLおよび $T_{1/2}$ に関する平均の209%、142%、458%、200%、69%であった。これに対比して、5-FU AUCは、3.9~16.41の範囲、および9.05という平均、または138%変動性を示すと、我々は算定した(Ychou M, Duffour J, Pinguet F, Kramar A, Joulia JM, Topart D, Bressolle F. (1999) Individual 5-FU dose adaptation schedule using bimonthly pharmacokinetically-modulated LV5-FU2 regimen: a feasibility study in patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer Res.* 19:2229-35)。5-FUは、治療薬モニタリング用量調整から利益を得ることが立証されているため(Gamelin, E, Delva, R, Jacob, J, et al: "Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: Results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer." *J Clin Oncol.* 13:2099-2105, 2008)、(単一試料採取からのデータを用い、PKプロファイリングからのデータは用いなかったが)、我々の分析は、アブラキサン用量投与が、特に用量調整のためにPKプロフィールを用いて、治療薬モニタリングから利益を得る、ということ強く示唆している。ゲネキソール-PMおよびナノキセルは同一PK変動を有する、と予期される。アブラキサンの広範な変動性はむしろ意外であった。治療薬モニタリングの役割は、この変動性を低減することである。アブラキサンおよびタキソールに関するPKプロフィールは類似したが、しかし差異は存在する。しかしながら、これらの差異は小さく、そしてアブラキサン/タキソールのPKにおける大きな変動により遮蔽され得る。

#### 【0049】

実施例6. 生殖補助に用いられる医薬品、すなわちFSH(濾胞刺激ホルモン)を確定するために、FSH PKに関する公表済み文献を用いて、PK分析を実施した。いくつかの試験と交差するFSH PKのプロットを以下に示す(図8および9)(Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ, Machielsens CS, De Bie JJ, Voortman G. (2002), Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppres

sed females. Hum Reprod. 17:1987-93.; Out H J, Schnabel PG, Rombout F, Geurts TB, Bosschaert MA, Coelingh Bennink HJ. (1996) A bioequivalence study of two urinary follicle stimulating hormone preparations: Folligon and Metrodin. Hum Reprod. 11:61-3)。  
 。それを5-FUデータと比較するために、変動性をSD/平均として用いた。AUC変動性を、IM フォレゴンおよびメトロジンに関して、それぞれ26.08%および20.57%; sc ノルメゴン、フォレゴンおよびメトロジンに関して、それぞれ17.72%、18.42%、17.69%で算定した。意外にも、この変動は、34.42%の5-FU変動性と近い(Ychou M, Duffour J, Pinguet F, Kramar A, Joulia JM, Topart D, Bressolle F. (1999) Individual 5-FU dose adaptation schedule using bimonthly pharmacokinetically-modulated LV5-FU2 regimen: a feasibility study in patients with advanced colorectal cancer. Anticancer Res. 19:2229-35)。  
 FSHに関する治療薬モニタリングは、5-FUに関する治療薬モニタリングと同様に有益であり得る、ということを示唆した。

10

20

30

40

50

#### 【0050】

実施例7. PKプロファイリングに必要な最小データ点の確定。

単一アクセス可能プールモデルに関して、プール中への量Dのボラス注射後、以下の方程式： $C(t) = C_0 \cdot e^{-t/\tau_1} + \dots + C_0 \cdot e^{-t/\tau_n}$ で示される一般形態の指数方程式の和により、薬物動態データを記述し得る。

#### 【0051】

これにより、一旦指数が限定されれば、PK変数の定量ができる。それは、指数( )が限定され得るよう、十分な薬物動態試験からの臨床データを用いて実行されなければならない。指数を限定するためのモデリングは、区画モデリングを実施し得る任意の薬物動態プログラムを用いて実行され得る。それらは、WinNonlin、EquivTest、Kinetic、Phoenix/WinNonlinおよびPK Solutionsのようなプログラムを包含する。一旦限定されれば、指数は、 $n+1$  脂漏を用いて完全PKプロファイルを生成するために用いられ得る。以下で示すように(図10)、単一指数に関して、これは、好ましくは、降下の最初の4分の1の間の早期に、そして降下の最後の4分の1の間の後期時点で、PK曲線を一括して扱うよう収集される2つのデータ点を意味する。通常PKプロファイルは、少なくとも2つの指数を有さない。各々の付加的指数は、付加的な2つのデータ点を要する。データ点は、硬化の最初の4分の1および降下の最後の4分の1に配置されて、2つの構成成分の交差点で終結しなければならない。これは、指数がその優勢セグメントに沿った2つのデータ点を用いて正確にモデル化され得るだけである場合、必要である。指数1の第二データ点は指数2の第一データ点と重複するため、3つのデータ点のみが必要とされる(または $n+1$ )。これは、図11に示されている。IV注入および吸収相を有するその他の投与方式に関して、生物学的利用能および吸収率は、これらの指数に加えて方程式中に入れなければならない。それらは、指数によっても調節され、同様に処理され得る。

#### 【0052】

単一指数PK曲線の典型的プロファイル(ボラス投与と仮定する)。2つのデータ点は、単一指数PKに関するPKプロファイルを確認するのに十分である。出発濃度を100%に位置づけて、100のタウを有する緩徐減退PKは、その後の曲線に関する漸減的タウを有する上部第一曲線として示される。指数の可視化は、データ点の適切な配置を可能にする。第一および第二データ点の配置は、75~100および0~25血中薬剤濃度である。

## 【0053】

図11は、2つの指数により特性化されるPKプロファイルを示す。曲線の早期部（分布期）は指数1により支配され、曲線の後期部（クリアランス期）は指数2により支配される。指数の可視化は、データ点の適切な配置を可能にする。指数1に関する第一/第二データ点の配置は、0～1時間および2～4時間である；指数2に関する第一/第二データ点の配置は、2～4時間および29～39時間である。

## 【0054】

実施例8． PKプロファイリングに関する原型側方流検定におけるパクリタキセルの検出。PKプロファイリングを可能にするために、種々の分析物（その1つがパクリタキセルである）に関するポイント・オブ・ケア検定を、我々は開発した。パクリタキセルは、1～5 ng/mlの検出レベルでごく普通にLC/MS/MSで検出される。パクリタキセルに対するmAbを用いるELISAも、匹敵する検出レベルで開発されている。これらのELISA検定は、LC/MS/MS法より簡単であるにもかかわらず、実地適用には依然として実用的でなく、血液吸出し、血清への血液の分離、ならびに熟練職員による臨床実験室での顕微滴定プレートフォーマットにおける試験を要する。我々の新機軸最奥は、指きり傷血液を受容し、ポイント・オブ・ケア（家庭で、診察室で、または中央実験室で）で展開され得る読取器で読取得る側方流検体について開発中である。試料採取および試験の容易さは、処置の経過中の多重試料採取と両立可能で、したがって詳細な薬物動態データが獲得され得る。

## 【0055】

セルロース吸収性パッド（セルロース繊維試料パッド 17 mm × 100 mm CFS P 001700（Millipore, Bedford, MA））およびガラス共役体繊維（ガラス繊維共役体パッド 8 mm × 100 mm GFC P 000800（Millipore, Bedford, MA））を膜カード（Hi-Flow Plus 240膜カード 60 mm × 301 mm HF240MC100（Millipore, Bedford, MA））上にアニーリングすることにより、試験ストリップを構築した。張合わせカードをギロチンカッターで切断して、4 mmストリップを得た。現場で利用可能なギロチンカッターは、インデックスカッターII（A-Point Technologies Inc., Gibbstown, NJ, USA）である。

## 【0056】

20：1の比でのパクリタキセル - BSAの初期試験、ならびに各mAbのpIでの1 mg/mlのmAbコロイド共役を実施して、陽性結合を確定した。図12に示した実験は、パクリタキセル - BSA / 抗パクリタキセルmAb - コロイド金共役体対が十分なシグナルを生成した、ということを示している。シグナルは非常に強かったが、しかしながらBSA - パクリタキセル / 抗パクリタキセルmAb - コロイド金対に関しては、mAbを膜上に点在させると、BSA - パクリタキセルは膜全体に流動した（左パネル、図12）。図示したように（右パネル、図12）、抗パクリタキセルmAbをニトロセルロース膜上に固定して、パクリタキセル - 金共役体が膜全体に流動すると、非常に強いシグナルが検出された。パクリタキセルを血清と混合し、混合物をナノ金粒子で直接標識した。パクリタキセルの20 ng/mlまでの検出限が可能であった。

## 【0057】

実施例9． Qiagen側方流読取器を用いる定量的側方流検定。本実施例は、Qiagenにより製造されたもののような適切な読取器を用いて、側方流カセットが定量的ポイント・オブ・ケア装置に変換され得る方法を示す。

## 【0058】

較正曲線を2Dバーコード刻印カセットに埋め込んで、全定量工程を実用として読取器上にアップロードさせて、ポイント・オブ・ケア / 使用時点（ポイント・オブ・ユース）で専門的技術支援を必要とせず定量がバックグラウンドで起きよう改造されたQiagen側方流読取器を用いて定量する、慣用的hCG側方流カセットを用いて、hCG用の定量的ポイント・オブ・ケア側方流検定を構築した。

## 【0059】

図13は、hCGに関する定量的側方流TDMの結果を示す。hCGは、生殖補助において排卵を誘導するために一般に用いられるホルモンである。漸増レベルのhCG（上部～底＝0～1694mIU/mL）でスパイクした血清を、hCG用の定量的側方流装置により試験した（図13A）。当該装置を読取器によりスキャンした。スキャンを図13Bに示す。TおよびCに関するピーク域の比率を濃度に対してプロットして、校正曲線を確認した（図13C）。校正装置を用いて、未知のhCGレベルを定量して、予測と実験との間に優れた一致を得た（図13D）。これらのデータのすべてを二次元バーコードとして役立てて、これを読取器のいずれかで読取得て、未知の試料の分析のためのパラメータを確認した。

【0060】

図10. Evolution MPカメラを装備したオリンパスSX16顕微鏡により画像を捉えるために連結された画像解析装置ImageProプログラムを用いる定量的側方流検定。本実施例は、任意の画像解析プログラム、例えばImageProおよび任意のカメラ系、例えば携帯電話カメラの使用を実証する。試験ライン対照ラインの強度の比較のための十分な品質を有する画像である限り、現場でまたは遠隔で起こり得る低量のためにそれを用いることが可能である。漸増濃度のFSHを用いてFSH用の側部カセットを開発し、捕捉画像をImageProにより解析して、対照を上回る試験の強度比を用いて、強度対濃度をプロットして、良好な定量敬硬を示した。その最新フォーマットでの検定は、付着作用を蒙って、過剰レベルのFSHでのシグナル低減を生じた。付着作用は非常に重要で、それを回避するための手段は開発中である。

【0061】

実施例11. シグナルの安定性はポイント・オブ・ケアでの開発後に中央集権実験室に装置を戻すための出荷を可能にするため、使用時点（ポイント・オブ・ユース）/ポイント・オブ・ケアでのまたは中央集権実験室での後期日付での定量的ための側方流装置シグナルの安定化。

【0062】

流動完了時（すなわち、15～20分）に、定量を実施して、72時間までモニタリングして、シグナルの安定性を保証した。シグナル安定性は、中央試験実験室にカセットを出荷し戻すために必要である。以下で示すように、今日までに我々が開発した試験される定量物質はすべて、少なくとも72時間の安定性を示した。ほとんどの場合、安定性は、数週間および数ヶ月であった。適切なカセット形状、緩衝液条件、試料容積サイズを用いて、安定性を保証した。シグナルが一旦安定化されたら、それは少なくとも数ヶ月間は安定であることが判明した。

【0063】

図15は、FSH定量ナノ金側面に関するシグナルの安定性を例証する。

【0064】

実施例12. hCG、LHおよびFSHに関する定量的ポイント・オブ・ケア検定の構築。IVFは、約22%の出発周期当たりの送達速度を有し、ほぼ250,000人（妊娠の26%が双子で、2.5%が三つ子である）を有する。IVFプロトコール（目標：8～15個の卵細胞生成）は複雑で、時間を要し、経費が掛かるものであり、患者にかなりの不快を生じて、合併症、特に卵巢過剰刺激症候群（OHSS）の機会を増大する。卵巢過剰刺激のために最も頻りに用いられる薬剤レジメンは、月経周期を調節するためのステロイド避妊前処置、前刺激周期においてLH放出を抑圧するためのGnRHアゴニスト類似体、多重卵胞の発達を促進するためのほぼ2週間の毎日ゴナドトロピン注射、ならびに成熟卵細胞の排卵を誘導するためのhCGのボラス用量投与からなる。多くの国において、医薬品およびモニタリングの費用は、IVF手法それ自体の経費より重い。したがって、軽度の刺激から軽度の卵巢反応に向けての力点の移動が進行中であり、初期患者特質、例えば年齢、体重および卵巢予備能特質に基づいたより個別化された処置レジメンを開発することにより、解約および過剰応答率の両方を低減する。過剰医療のための医薬品の経費およびOHSSの危険を低減する個別化処置レジメンを助長するために、IVF

10

20

30

40

50

- FSH、LHおよびhCGで広範に用いられるゴナドトロピンのポイント・オブ・ケア治療薬モニタリングを開発した。

【0065】

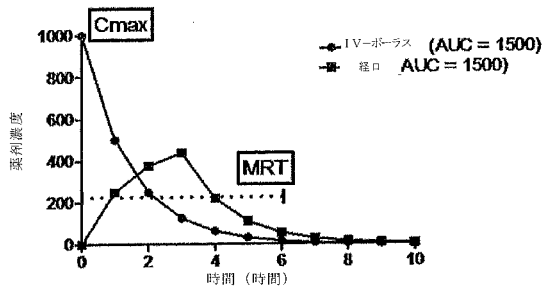
LH、FSHおよびhCGに対するmAb対を用いて、側方流検定を構築した。低い距離対目標比を有する共焦点光学機器を利用する反射光測定光学読取器を用いた。血清、前思春期女性からの尿および女性ドナーからの血液をマトリックスとして用いて、標準をスパイクし、したがってこれらの実験のための試料を作成した。用いたよう積は40uL/化セットであった。hCG血液検定に関しては、容積を30uL/カセットに低減した。以下の標準を用いた：Genway, San Diego, CAからのLH参照標準(ロット番号A11072104)、Genway, San Diego, CAからのFSH参照標準(ロット番号11-663-45941)およびAbdSerotec, Raleigh, NCからのhCG参照標準(ロット番号120811)。データをプロットし、GraphPad Prism(San Diego, CA)を用いて分析した。

10

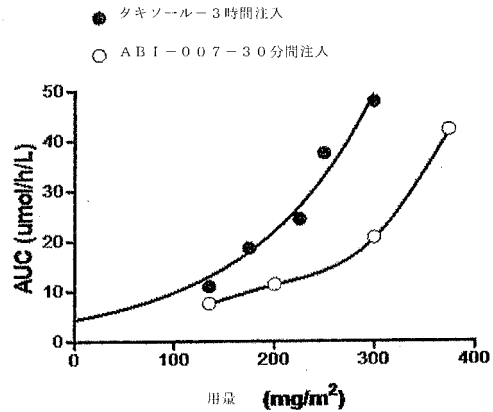
【0066】

記載した実施形態は、すべてに関して、単に例証とみなされるべきで、制限するものではなく、本発明は前記の記述に限定されない。本発明の範囲を逸脱しない限り、変更、置換、適応およびその他の修正がなされ得ると当業者は理解し得る。

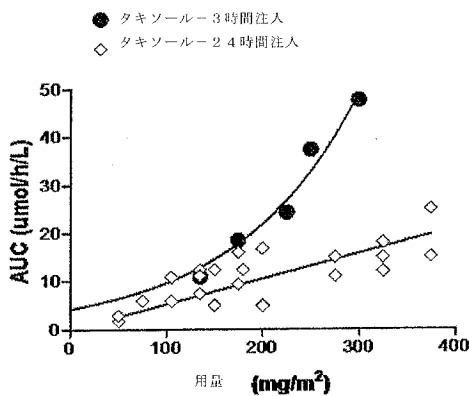
【図1】



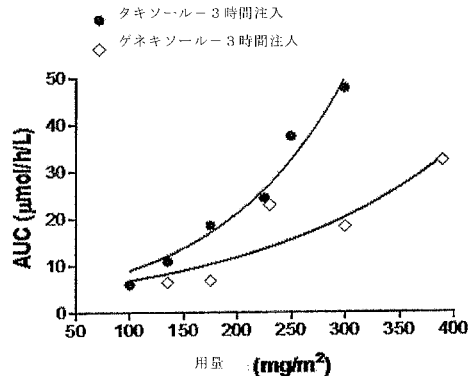
【図3】



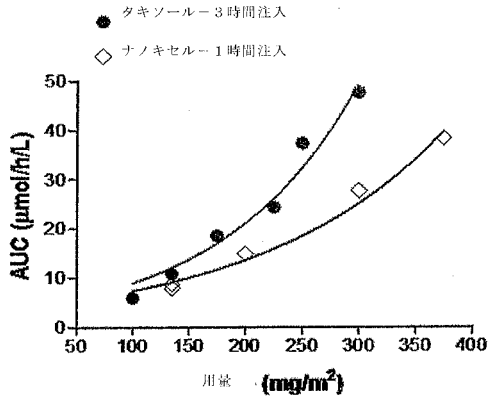
【図2】



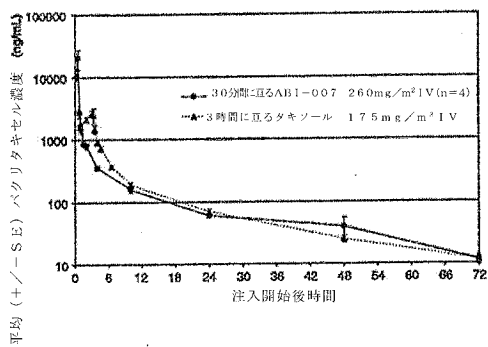
【図4】



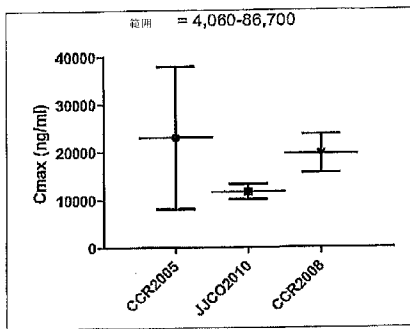
【 図 5 】



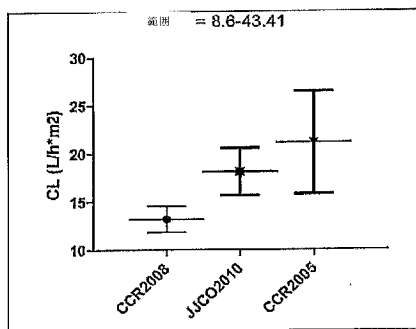
【 図 6 】



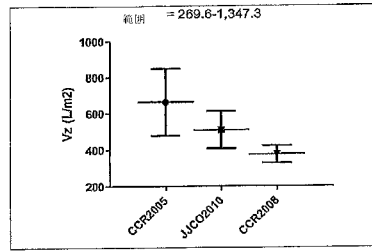
【 図 7 C 】



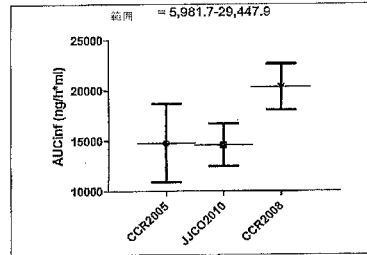
【 図 7 D 】



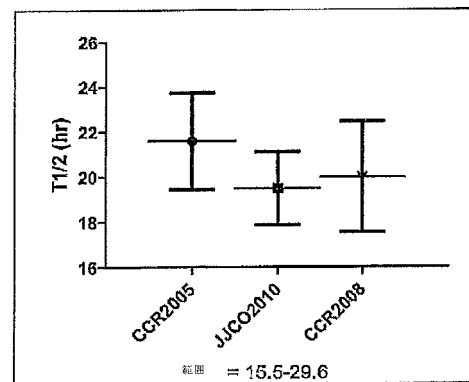
【 図 7 A 】



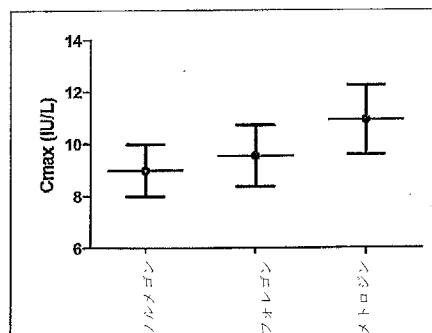
【 図 7 B 】



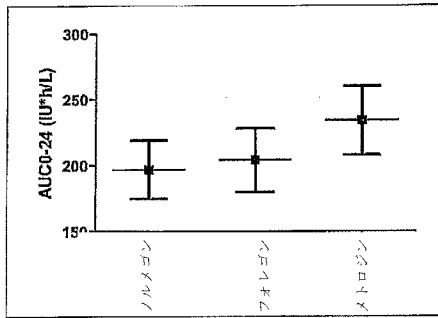
【 図 7 E 】



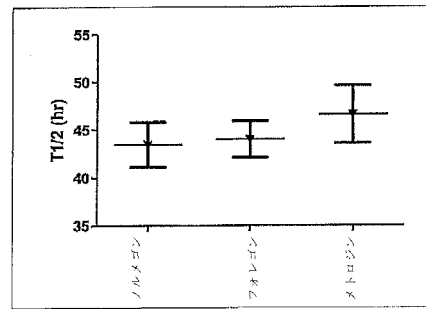
【 図 8 A 】



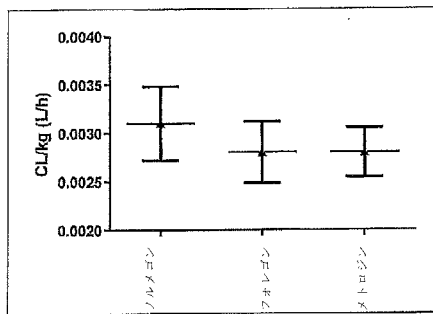
【 図 8 B 】



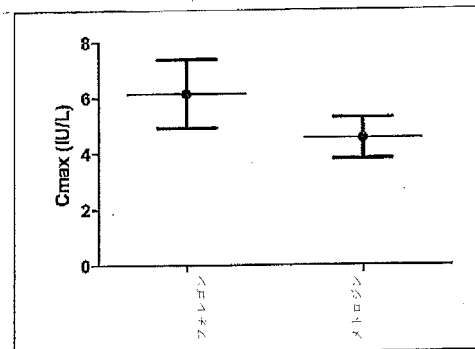
【 図 8 D 】



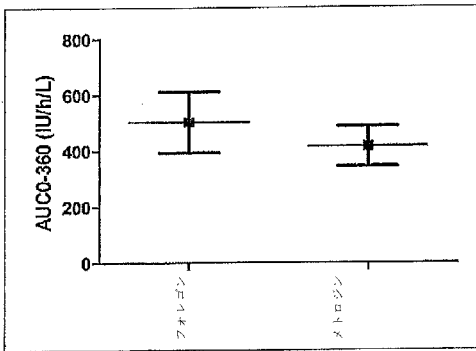
【 図 8 C 】



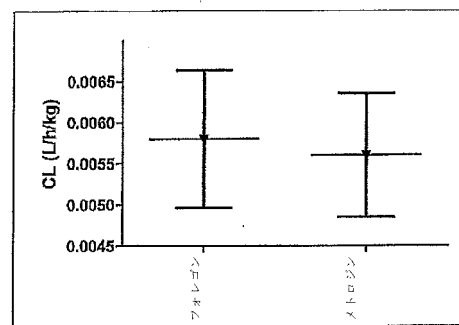
【 図 9 A 】



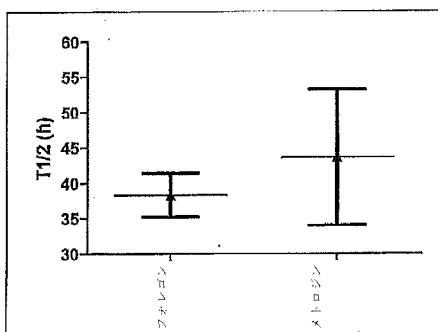
【 図 9 B 】



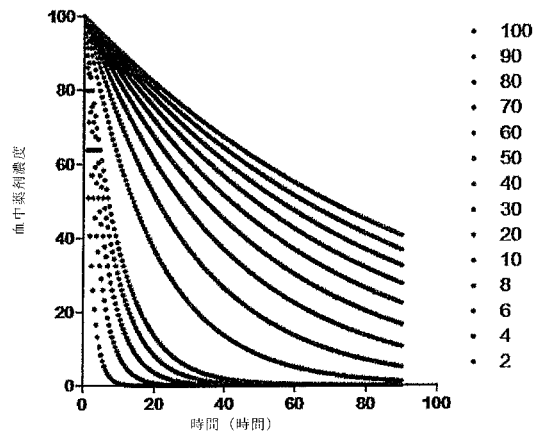
【 図 9 D 】



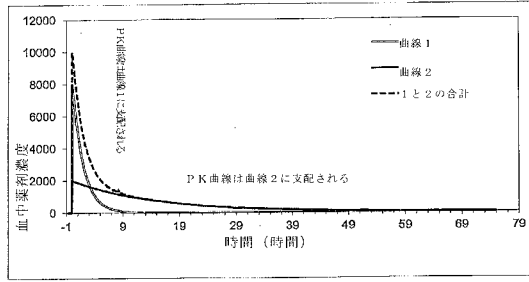
【 図 9 C 】



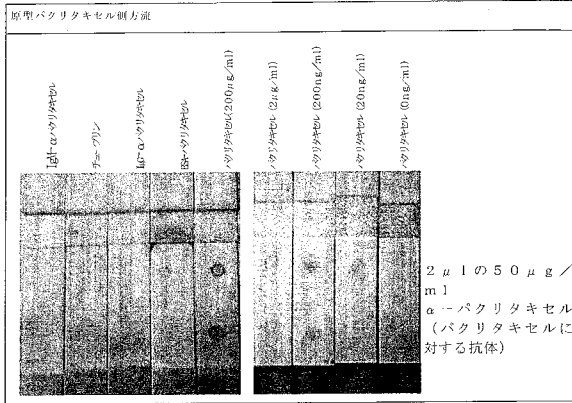
【 図 10 】



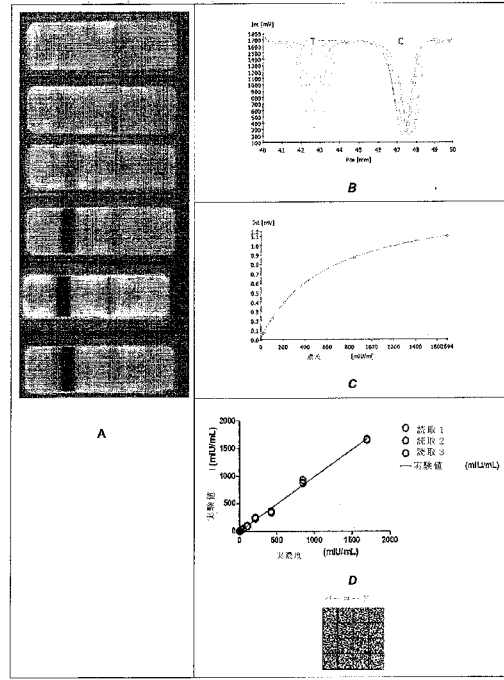
【 図 1 1 】



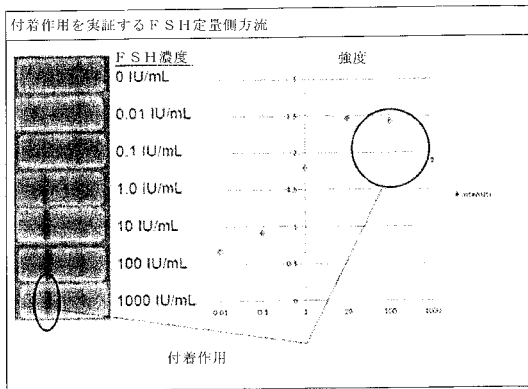
【 図 1 2 】



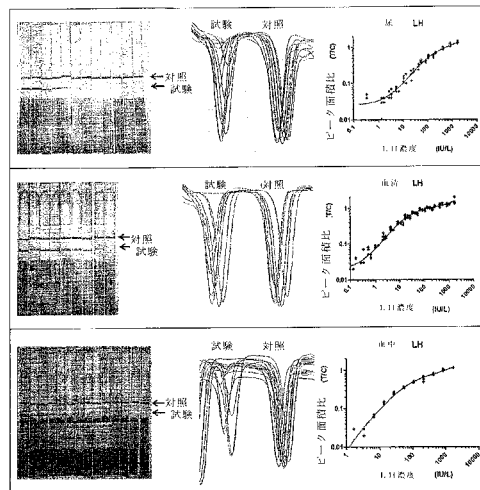
【 図 1 3 】



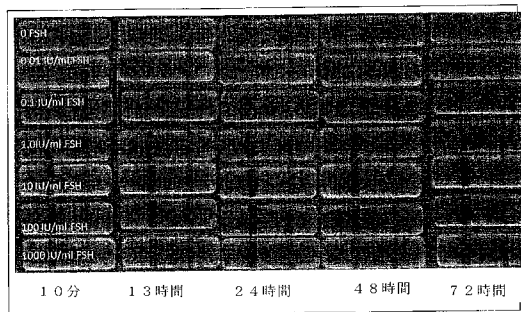
【 図 1 4 】



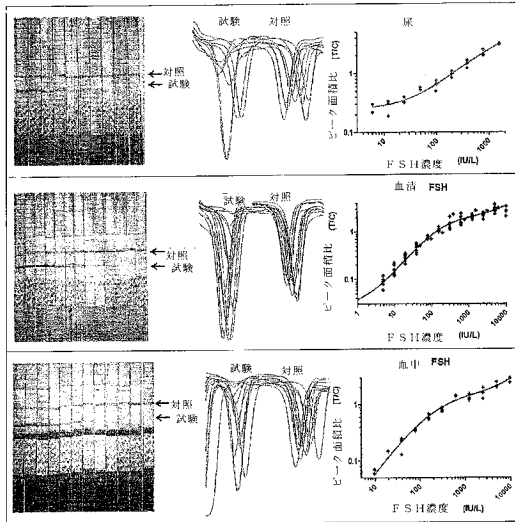
【 図 1 6 】



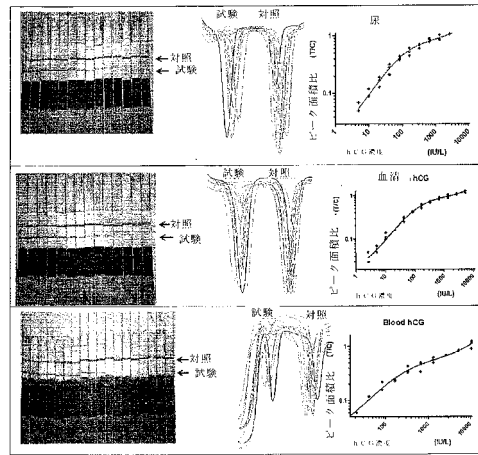
【 図 1 5 】



【 図 1 7 】



【 図 1 8 】



【 図 1 9 】

変数      アブラキサン (n = 14)    タキソール (n = 12)

	平均	CV	平均	CV	p 値
CL (L/h·m <sup>2</sup> )	21.13	43.8	14.76	31.8	0.046
V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	230.7	54.3	156.3	43.2	0.211
V <sub>z</sub> (L/m <sup>2</sup> )	663.8	48.1	433.4	31.1	0.040
AUC <sub>0-∞</sub> (ng/h·mL)	14,788.6	45.3	12,602.7	21.0	0.524
AUC <sub>0-24</sub> (ng/h·mL)	56.84	48.3	71.90	21.1	0.049
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22,968.6	112.5	3,543.3	57.2	<0.001
C <sub>max24</sub> (ng/mL)	88.69	114.2	20.14	55.8	<0.001
T <sub>max</sub> (h)	0.36	45.2	2.65	27.6	<0.001
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.033	16.9	0.034	13.	0.477
t <sub>1/2</sub> (h)	21.6	17.2	20.5	14.6	0.479
AUC <sub>0-∞</sub> %extrap (%)	2.8	41.3	2.8	52.6	0.983

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年8月24日(2017.8.24)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬物動態プロファイリングを用いる薬物で処置される個体の治療薬モニタリングのための方法であって、

薬物動態プロフィールを構築するのに適切な時点で個体から得られた少なくとも2つの試料中の薬物の濃度を用いて個体に関する薬物の薬物動態プロフィールを構築することを含み、

前記少なくとも2つの試料は、それぞれ薬物を定量可能であるポイント・オブ・ケア装置または使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置での、あるいは実験室による薬物の定量前に前記少なくとも2つの試料を保存するのに適したマトリックスでの、試料採取または自己試料採取によりポイント・オブ・ケアまたは使用時点（ポイント・オブ・ユース）で採取された試料であり、

前記薬物動態プロフィールを構築することは、AUC、AUC<sub>inf</sub>、T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、閾値を上回る時間（ここで閾値とは、それを超えると毒性が生じる薬物濃度である）、定常状態濃度、吸収速度、クリアランス率、分布速度および終末T<sub>1/2</sub>からなる群より選択される、前記個体のための前記薬物の用量投与の指針に適した2つ以上の薬物動態パラメーターを決定することである、方法。

【請求項2】

少なくとも2つの試料が2～12の試料を包含する請求項1記載の方法。

【請求項3】

少なくとも2つの試料が、8時間まで、24時間まで、48時間までまたは72時間までの期間に亘って収集された試料である、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

前記個体の薬物動態プロフィールを含む報告書を作成することをさらに含む、請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

前記少なくとも2つの試料の各々が、前記薬物の濃度を決定するためにポイント・オブ・ケア装置または使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置に適用され、  
側方流ストリップへの少なくとも2つの試料のうち1つ以上の適用が試料中の薬物の一分画を側方流ストリップの一構成成分と結合させて、適用された試料中の薬物の濃度に比例する検出可能シグナルが生成されるような構造および組成を有する側方流ストリップを前記ポイント・オブ・ケアまたは使用時点（ポイント・オブ・ユース）装置が含む、請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

少なくとも2つの試料が、実験室による定量の前に少なくとも2つの試料の保存に適したマトリックスに適用される、請求項1～5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

少なくとも2つの試料が乾燥血液スポットとして保存される請求項6記載の方法。

【請求項8】

前記薬物の濃度がELISAまたはLCMSにより測定される請求項6または7記載の方法。

【請求項9】

前記薬物が、排卵誘発剤および抗ウイルス薬から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記薬物が排卵誘発剤である請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

前記排卵誘発剤が、F S H、L H および h C G からなる群から選択される、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

前記薬物が抗ウイルス薬である請求項 9 記載の方法。

【請求項 13】

前記薬物が抗 H I V 薬である請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

前記薬物が抗レトロウイルス薬である請求項 12 または 13 記載の方法。

【請求項 15】

薬物が、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、腔内投与、頬内投与、眼窩内投与、鼻内投与または経皮投与によって投与された薬物である、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

前記薬物が、経口投与のために処方された薬物であり、前記薬物動態パラメーターが  $C_{max}$  および定常状態レベルのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

前記薬物が、化学療法薬、抗高コレステロール血症薬、抗高血圧薬、抗微生物薬、抗真菌薬、抗線虫薬、免疫抑制薬、抗精神病薬、睡眠薬、麻酔薬、モルヒネベースの鎮痛薬から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 18】

前記薬物が、静脈内投与のために処方される小分子であり、前記薬物動態パラメーターが  $C_{max}$  および A U C のうち少なくとも 1 つを含む、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

前記薬物が、静脈内投与または筋肉内注射のために処方される生物学的製剤であり、前記薬物動態パラメーターが、定常状態濃度、吸収および終末  $T_{1/2}$  のうち少なくとも 1 つを含む、請求項 17 記載の方法。

【請求項 20】

前記生物学的製剤が、ホルモン、抗体 - 薬物共役体、または抗体もしくは抗体の誘導体、生物学的に活性のあるタンパク質もしくはペプチドである、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

前記試料中の前記薬物が、抗体またはリガンドとの結合に関して、側方流ストリップ中の検出可能なように標識化された分子と競合する、請求項 5 記載の方法。

【請求項 22】

前記薬物が、検出可能なように標識化された抗体またはリガンドとの結合に関して、側方流ストリップの限定領域に固定された分子と競合する、請求項 5 記載の方法。

【請求項 23】

前記側方流ストリップの検出可能なシグナルを検出することと、前記シグナルを前記試料中の分析物の濃度と相関させることと、をさらに含む、請求項 5、21 または 22 のいずれかに記載の方法。

【請求項 24】

前記試料が全血である、請求項 5、6、21 または 22 のいずれかに記載の方法。

【請求項 25】

前記側方流ストリップが、薬物に対して異なる親和性を有する 2 つ以上の別個の抗体を含む、請求項 5、21 または 22 のいずれかに記載の方法。

【請求項 26】

前記薬物が、小分子および生物学的製剤からなる群から選択される治療薬である、請求項 5、21、22 または 25 のいずれかに記載の方法。

【請求項 27】

前記分析物が小分子である請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】

前記小分子が抗ウイルス薬である請求項 26 記載の方法。

【請求項 29】

前記生物学的製剤がホルモンまたは抗体である請求項 26 記載の方法。

【請求項 30】

前記ホルモンが、FSH、LH、hCG、プロラクチン、TSH およびインスリンからなる群から選択される請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】

前記ホルモンが、ゴナドトロピンを含む生物学的製剤である、請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

前記生物学的製剤が細胞傷害性部分をさらに含む、請求項 29 記載の方法。

【請求項 33】

前記生物学的製剤が、治療用部分と共役された抗体である、請求項 26 記載の方法。

---

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/533,250  
(32)優先日 平成23年9月11日(2011.9.11)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/577,008  
(32)優先日 平成23年12月17日(2011.12.17)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/606,371  
(32)優先日 平成24年3月3日(2012.3.3)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/615,312  
(32)優先日 平成24年3月25日(2012.3.25)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/635,730  
(32)優先日 平成24年4月19日(2012.4.19)  
(33)優先権主張国 米国(US)

专利名称(译)	用于通过护理点药代动力学曲线监测和剂量施用的方法和组合物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2017207508A</a>	公开(公告)日	2017-11-24
申请号	JP2017144700	申请日	2017-07-26
申请(专利权)人(译)	自动TE里克LLC		
[标]发明人	チェウブオンゴック		
发明人	チェウ,ブオンゴック		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543		
CPC分类号	G01N33/54366		
FI分类号	G01N33/53.G G01N33/543.521		
优先权	61/491268 2011-05-30 US 61/514488 2011-08-03 US 61/526950 2011-08-24 US 61/533250 2011-09-11 US 61/577008 2011-12-17 US 61/606371 2012-03-03 US 61/615312 2012-03-25 US 61/635730 2012-04-19 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种通过使用治疗药物监测改进剂量调整的方法。提供一种用药物监测待治疗个体的治疗剂的方法，所述方法包括通过即时护理或服务点收集样品，获得药物建立动态配置文件。此外，用于药代动力学分析的方法和试剂盒可以根据药代动力学曲线进行剂量调整。

