

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07158

研究課題名(和文) 血中濃度測定によるエルトロンボパグの適正使用に関する研究

研究課題名(英文) Blood concentration monitoring for relevant use of eltrombopag

研究代表者

本間 真人 (Homma, Masato)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90199589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に用いるエルトロンボパグ (EPAG) の血清濃度と、副作用である肝障害の発現との関連を検討した。ITP患者49名(男/女：14/35、57.5±22.4歳)のうち、EPAG投与後、22名(45%)にGrade 1以上(CTCAE)の肝障害を認めた。肝障害を認めた患者の血清EPAG濃度は、肝障害がなかった患者と比較して有意に高かった(中央値：1.3 vs. 2.5 µg/mL, p<0.01)。ROC解析から、肝障害の発現リスクが高まる血中EPAG濃度は2.9 µg/mL以上と推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するエルトロンボパグ (EPAG) 治療は、副作用である肝障害の発現により投与継続が困難となることがしばしば臨床上的の問題となっている。本研究によってEPAG投与中に誘発される肝障害は、血清EPAG濃度と関係しており、血清濃度のトラフ値が2.9 µg/mL以上となると発現リスクが高まると推定された。ITP患者に対してEPAGを投与する場合は、血清EPAG濃度(トラフ値)をモニタリングしながら2.9 µg/mLを超えないよう用量調節を行うこと(TDM)により、肝障害を回避できると考えられ、より安全で効果的なEPAG治療の実現が期待される。

研究成果の概要(英文)：Serum concentration of Eltrombopag (EPAG), an agent for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), was investigated in association with the occurrence of hepatotoxicity, an adverse effect of EPAG. Grade 1 or higher (CTCAE ver. 4.0) hepatotoxicity was observed in 22 (45%) of the 49 patients with ITP (male/female: 14/35, 57.5±22.4 years). Serum EPAG concentrations in patients with hepatic injury were significantly higher than in patients without hepatic injury (median: 1.3 vs. 2.5 µg/mL, p<0.01). ROC analysis suggested that serum EPAG concentration of 2.9 µg/mL or higher was associated with EPAG-induced hepatotoxicity.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：エルトロンボパグ 血清濃度 肝機能障害 特発性血小板減少性紫斑病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は抗血小板自己抗体が生じることにより血小板数 (PLT) が減少する難治性疾患であり、出血・出血時間の延長・紫斑が主な症状である。Thrombopoietin 受容体作動薬のエルトロンボバグ (EPAG) は、ステロイド抵抗性の ITP 症例に対しても長期的完解が期待できる経口治療薬である。しかし、重大な副作用として、肝障害、血栓塞栓症、出血があり、その程度によっては投与中止が余儀なくされる。その中でも肝障害は頻度が高く、投与量からその発現を予測することは困難である。肝障害の原因は明らかでないが、EPAG の中止や減量によって改善することから、血中濃度に依存して発現している可能性が考えられる。EPAG の体内動態には個人差があり、必ずしも投与量と血中濃度の間に良好な相関関係を示さない。血中濃度の個人差による血中濃度の変動が肝障害の発現と関係しているのであれば、血中濃度測定によって肝障害を回避する投与設計が可能と考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、ITP 患者における EPAG の肝機能障害を予測する方法として、血中 EPAG 濃度モニタリング (TDM) が有用か否か検討するものであり、1) 血清 EPAG 濃度測定法の開発し、2) ITP 患者における血清 EPAG 濃度と肝機能障害の発現との関連明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

1) 血清 EPAG 濃度測定法の開発

高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) による血清 EPAG 濃度の測定法を開発した。血清試料に内部標準物質 (ジクロフェナク) を添加し、除蛋白操作を行い、遠心分離後、上清を逆相 HPLC で分析した。分析カラムには ODS-カラムを、移動相に 10mM 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム水溶液 : アセトニトリル : 酢酸 (100:300:2, v/v) を用い、検出波長は 265nm で分析した。

2) ITP 患者における血清 EPAG 濃度と肝機能障害との関連

ITP 患者 49 名 (男/女 : 14/35、 57.5 ± 22.4 歳、 55.1 ± 12.7 kg) を対象とした。EPAG の効果は PLT の変動で評価した。肝障害は有害事象共通用語規準 (CTCAE ver.4.0) を用いて Grade 評価した。対象患者 23 名 (男/女 : 3/20、 61.5 ± 16.2 歳、 54.8 ± 13.4 kg) では血中 EPAG 濃度 (トラフ値) を測定し、肝障害発現との関連を検討した。本研究は筑波大学附属病院倫理審査委員会の承認を得て行った。

4. 研究成果

開発した HPLC 法において、EPAG の分析時間は 12 分以内であり、測定を妨害するピークは認めなかった。検量線は $0.15 \sim 12.5 \mu\text{g/mL}$ で良好な直線性を示した ($r = 0.9987$)。血清 EPAG 濃度測定 ($0.15 \sim 10.0 \mu\text{g/mL}$) の日内及び日間変動の CV 値は 1.9~11.8% 及び 1.0~11.8% であり、誤差はいずれも 13.3% 以下であった。本法は、日常診療での血中濃度測定に使用できる十分な感度と精度を有していた。

対象患者の 22 名に EPAG 投与開始後に Grade 1 以上の肝障害 (LD 群) を認めた (Grade 2 以上は 8 名)。肝障害を認めなかった患者 (non-LD 群) と LD 群の比較において EPAG 投与中の最大 PLT は non-LD 群が LD 群 (発現時) より高い値を示した ($172: 4 \sim 687$ vs. $108: 12 \sim 268 \times 1,000/\mu\text{L}$ 、

$p < 0.05$)、血清 EPAG 濃度は、non-LD 群と比較して LD 群 (発現時) で有意に高かった (1.3: 0.3 ~6.8 vs. 2.5: 0.2~21.4 $\mu\text{g/mL}$ 、 $p < 0.01$)、Receiver operating characteristic curve (ROC) 解析から、肝障害の発現リスクが高まる血中 EPAG 濃度は 2.9 $\mu\text{g/mL}$ 以上と推定された。

肝障害時に EPAG の PLT 増加効果が減弱すること、血中 EPAG 濃度の上昇することを確認した。このことは、高い血中濃度が肝障害を誘発することを示唆しているが、症例によってその原因は異なっていると考えられた。肝障害を誘発する血清 EPAG 濃度は 2.9 $\mu\text{g/mL}$ と推定され、これ以上の血清濃度では PLT の上昇効果は見込まれず、逆に減弱すると推定された。すなわち、EPAG の投与では、血中濃度に依存して発現する肝障害の回避のために TDM が有効であり、PLT の反応を見ながら血清 EPAG 濃度が 2.9 $\mu\text{g/mL}$ を越えないよう徐々に増量して患者個々の至適用量を決定することが望ましいと考えられた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Yanagimachi Naoya, Obara Naoshi, Sakata Yanagimoto Mamiko, Chiba Shigeru, Doki Kosuke, Homma Masato	4. 巻 35
2. 論文標題 A simple HPLC assay for determining eltrombopag concentration in human serum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e5049
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bmc.5049	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 本間真人、柳町直哉、土岐浩介、小原 直、錦井秀和、坂田麻実子、長谷川雄一、千葉 滋
2. 発表標題 特発性血小板減少性紫斑病におけるエルトロンボパグの血中濃度が肝障害発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳町直哉、小原直、横山泰久、錦井秀和、坂田麻美子、長谷川雄一、大越靖、千葉滋、土岐浩介、本間真人
2. 発表標題 特発性血小板紫斑病患者における血清エルトロンボパグ濃度が肝障害発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019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
研究協力者	柳町 直哉 (Yanagimachi Naoya)	筑波大学・人間総合科学研究科・大学院生 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	土岐 浩介 (Doki Kousuke)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	

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