

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号： 17501
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2020～2020
課題番号： 20H01059
研究課題名 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬による心血管障害の発症と薬物血中濃度の関連性の探索

研究代表者

中原 良介 (nakahara, ryosuke)

大分大学・医学部・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）投与による心血管障害の発症は用量依存性と考えられているが、実臨床においてリスク回避に対する具体的な手立てはなく、臨床症状から画一的な投与量の減量が行われている。本研究では、TKI投与患者に対し薬物血中濃度モニタリング（TDM）を行い、心血管障害の発症とTKI薬物血中濃度の関連性について解析した。現在、症例蓄積中であるが、ダサチニブ投与中に心血管障害が発現、投与休止となった慢性骨髄性白血病（CML）患者にTDMを実施し、投与量の調整を行った結果、心血管障害症状が改善、投与継続可能となり1年半後には完全寛解が得られた1症例を経験した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本結果は、TKI-TDMがTKIによる心血管障害発現時の投与量調整に有用なツールであったはじめての報告となるが、現在症例蓄積及び解析中の段階であり、明らかな成果は得られていない。今後さらなる症例蓄積を行い、心血管障害の発症とTKI薬物血中濃度の関連性が明らかとなれば、TDMがTKI長期服用患者の心血管障害発症リスクを下げるツールとして、CML治療のさらなる発展に寄与することが出来ると考える。

研究分野：臨床化学、医療薬学、薬物動態学

キーワード：Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬 TDM 心血管障害

1. 研究の目的

慢性骨髄性白血病(以下、CML)治療の第1選択薬である Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害薬(以下、TKI)は、CML 患者の予後を大きく改善した。一方で、TKI 投与期間の長期化による有効性や安全性の低下が課題となっている。その一つに TKI による心血管障害の発症が知られている。担がん患者における心血管障害は生命予後に直結する有害事象であるが、TKI は標的である Bcr-Abl 以外に、血管新生等に関与する血管内皮細胞、血小板、マクロファージ、肥満細胞などに発現する off-target 分子も阻害するため、心血管障害を発症させる。初発 CML に対するニロチニブとイマチニブを評価した ENESTnd 試験のサブグループ解析によると、TKI 投与による心血管障害の発症は用量依存性と考えられているが、実臨床におけるリスク回避に対する具体的な手立てはなく、臨床症状を判断材料に画一的な投与量の減量が行われているのが現状である。近年、イマチニブをはじめとする一部の TKI において、薬物血中濃度と臨床効果や有害事象との相関性が示され、薬物血中濃度モニタリング(以下、TDM)の有用性が報告されている。我々もこれまでにニロチニブやボスチニブをはじめとした5種類の TKI に対し、HPLC 法や UPLC/MS/MS 法を用いた簡便・高感度な血中濃度測定法を開発し、TKI-TDM の臨床応用を行ってきた。本研究においては、CML 患者における心血管障害の発症と TKI 薬物血中濃度の関連性を評価し、実臨床における発症のリスク回避に TKI 薬物血中濃度が指標となりうるかを検討する。

2. 研究成果

本研究の対象患者は、大分大学医学部附属病院にて TKI を投与された CML 患者とした。TKI 薬物血中濃度は HPLC 法および UPLC/MS/MS 法により測定し、採血ポイントは、イマチニブ・ニロチニブ・ボスチニブ・ポナチニブについてはトラフ値、ダサチニブについては服薬後2時間値とした。観察・検査項目として、年齢・性別などの背景因子、血漿中イマチニブ・ニロチニブ・ダサチニブ・ボスチニブ・ポナチニブ及び代謝物濃度、併用薬、血液検査値(CBC、PT、APTT、D-dimer、FDP、クレアチニン等)を用い、有害事象の評価には CTCAE v4.0-JCOG を用いた。現在、症例蓄積の段階であり、まだ明らかな成果は得られていない。しかし、ダサチニブ投与中に心血管障害の副作用が発現、休薬となり病勢増悪傾向であった患者に対し、TKI-TDM を利用し投与量調節を行った結果、完全寛解まで到達した1症例を経験するなど、前向きな研究成果が得られている。今後、CML 患者における心血管障害の発症と TKI 薬物血中濃度の関連性を評価し、発症と血中濃度との関連性を解明できれば、TKI 長期服用患者の心血管障害発症リスクを下げるツールとして、TDM が CML 治療のさらなる発展に寄与することとなると考える。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------