

- inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998; 92(7):2353-2358.
11. Eichinger S, Kyrle PA. Duration of anticoagulation after initial idiopathic venous thrombosis—the swinging pendulum: risk assessment to predict recurrence. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(suppl 1):291-295.
 12. Nomura T, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Frequency of protein S deficiency in general Japanese population. *Thromb Res*. 2000; 100(5):367-371.
 13. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, et al. A study of protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol*. 2001;113(3):636-641.
 14. Zama T, Murata M, Ono F, et al. Low prevalence of activated protein C resistance and coagulation factor V Arg506 to Gln mutation among Japanese patients with various forms of thrombosis, and normal individuals. *Int J Hematol*. 1996;65(1):71-78.
 15. Isshiki I, Murata M, Watanabe R, et al. Frequencies of prothrombin 20210 G→A mutation may be different among races—studies on Japanese populations with various forms of thrombotic disorders and healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(1):105-106.
 16. Ozawa T, Niiya K, Sakuragawa N. Absence of factor V Leiden in the Japanese. *Thromb Res*. 1996;81(5):595-596.
 17. Fujimura H, Kambayashi J, Monden M, et al. Coagulation factor V Leiden mutation may have a racial background. *Thromb Haemost*. 1995;74(5):1381-1382.
 18. Miyata T, Kawasaki T, Fujimura H, et al. The prothrombin gene G20210A mutation is not found among Japanese patients with deep vein thrombosis and healthy individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(5):451-452.
 19. Suehisa E, Nomura T, Kawasaki T, et al. Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12(2):95-99.
 20. Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost*. 2004;2(3):528-530.
 21. Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S–K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*. 2006;107(4):1737-1738.
 22. Andersen BS, Steffensen FH, Sørensen HT, et al. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(2):170-173.
 23. Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol*. 1999;94(4): 595-599.
 24. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132:171-96.
 25. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*. 2002;87(5):791-795.
 26. McColl M, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1997; 78(4):1183-1188.
 27. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 suppl):844S-886S.
 28. Van Der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern*. 1993;153(13):1557-1562.
 29. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348(9025):423-428.
 30. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d813.
 31. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383): 523-526.
 32. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293(19):2352-2361.
 33. Brouwers JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, et al. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):93-99.
 34. Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, et al. Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol*. 2010;92(3):468-473.

トロンボポエチン受容体作動薬の安全性と副作用をみる—副作用の頻度とその対策—

はじめに

トロンボポエチン (TPO) の受容体は c-Mpl であるが、**図①**に示すように c-Mpl は血小板をはじめとして巨核球前駆細胞、さらには造血幹細胞に発現しているサイトカイン受容体である¹⁾。したがって、TPO 受容体作動薬は血小板をはじめとして種々の細胞に作用する可能性がある。TPO は多能性幹細胞およびすべての血球系の生存能力を高めることができるが、その生体内での主要な作用は巨核球系細胞である巨核球コロニー形成細胞 (megakaryocyte colony-forming cell : Meg-CFC) および初期の巨核球前駆細胞に作用し、これらの生存能力および増殖能力を増強することにより、巨核球および血小板の産生を増加させる²⁾³⁾。種々の臨床試験においては長くても6ヵ月程度の使用であるが、そのような試験ではロミプロスチムおよびエルトロンボパグの忍容性は高く、重篤な副作用の報告は少ない。長期使用における薬剤の副作用を解析すべく、臨床試験終了後も薬剤使用患者に関しては現時点においても継続して副作用モニターがおこなわれている。一方、臨床試験の被験者は合併症がなく、肝機能や腎機能に障害のない患者群が選別されているのも事実である。ここでは、実地診療において TPO 受容体作動薬が合併症を有する特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) 患者に長期にわたり使用されることを念頭に置いて、その有害事象を考えてみたい。

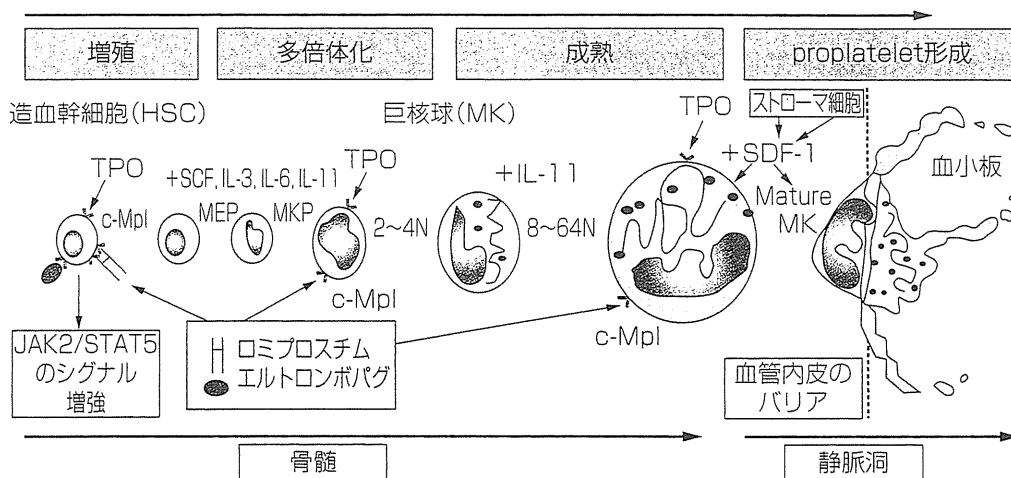
1. 一般的な副作用

表①、**表②**にそれぞれ、ロミプロスチムとエルトロンボパグを用いた慢性 ITP 患者を対象とした代表的な無作為化二重盲検法による前向きプラセボ比較臨床試験 (6ヵ月間) における副作用を示す⁴⁾⁵⁾。ロミプロスチムに関しては頭痛の頻度が最も多く約 35% の患者に観察されたが、プラセボ群にもほぼ同頻度に頭痛が認められている。ついで、全身倦怠感、鼻血、関節痛、挫傷、点状出血、下痢などであるが、プラセボ群にも観察されており、これらがすぐにロミプロスチムに起因するとはいえない (**表①**)⁴⁾。一方、エルトロンボパグに関しても、RAISE 試験において頭痛が最も多く約 30% に認められ、ついで下痢、むかつき、鼻咽頭炎、上気道炎であった。これらの副作用もプラセボ群にも認められている (**表②**)⁵⁾。エルトロンボパグに消化器症状が多いのは、ロミプロスチムが皮下注製剤であるのに対し、エルトロンボパグが経口製剤であるためと考えられる。これらの副作用成績から両薬剤はその忍容性は高く、合併症を有さない ITP 患者において比較的 safely に使用されることが考えられる。

2. 注意を要する副作用

1) 肝障害

RAISE 試験においてエルトロンボパグ群では、約 7% (10/135 例) にアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加、5% (7/135 例) にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)



図① TPO 受容体作動薬による巨核球造血および血小板産生の促進

TPO 受容体である c-Mpl は血小板/巨核球系細胞のみならず、多能性幹細胞にも発現している。TPO の生体での主要な作用は巨核球および血小板の産生を増加させる作用であるが、それ以外の血球系に作用する可能性が考えられている。

(SCF : stem cell factor, MEP : megakaryocyte/erythroid progenitor, MKP : megakaryocyte progenitor, SDF : stromal cell derived factor)

(Nurden AT *et al.*, 2009¹⁾ より引用)

表① ロミプロスチムによる副作用

	プラセボ (n=41)	ロミプロスチム (n=84)
頭痛	13 (32%)	29 (35%)
全身倦怠感	12 (29%)	28 (33%)
鼻血	10 (24%)	27 (32%)
関節痛	8 (20%)	22 (26%)
挫傷	10 (24%)	21 (25%)
点状出血	9 (22%)	14 (17%)
下痢	6 (15%)	14 (17%)
上気道炎	5 (12%)	14 (17%)
めまい感	0	14 (17%)
不眠	3 (7%)	13 (16%)
筋肉痛	1 (2%)	12 (14%)
背部痛	4 (10%)	11 (13%)
むかつき	4 (10%)	11 (13%)
四肢痛	2 (5%)	11 (13%)
咳	7 (17%)	10 (12%)
不安	5 (12%)	9 (11%)
歯肉出血	5 (12%)	9 (11%)
腹部痛	0	9 (11%)
鼻咽頭炎	7 (17%)	7 (8%)
斑状出血	6 (15%)	6 (7%)

(Kuter DJ *et al.*, 2008⁴⁾ より引用)

の増加がみられている(表②)。肝障害に関してより詳しく解析すると、ALTが正常上限値の3倍以上増加した症例は、エルトロンボパグ群で7%、プラセボ群3%、総ビリルビン値が正常上限の1.5倍以上に増加したのは、エルトロンボパグ群4%であり、プラセボ群では0%であった⁵⁾。エルトロンボパグは経口摂取後2~6時間で血中濃度がピークに達する。吸収されたエルトロンボパグは肝臓で切断、酸化、グルクロン酸抱合、グルタチオン抱合などにより代謝される。この肝臓での代謝過程においてエルトロンボパグはALT、AST、あるいは総ビリルビン値の増加などの肝障害を引き起こす可能性がある。その程度は多くは軽度~中等度であり(grade 1かgrade 2)、可逆的であり、臨床症状を伴わないことが多い。しかしながら施行された3つの臨床試験の総和では、2例(1例はプラセボ群、1例はエルトロンボパグ群)においてgrade 4の重篤な肝障害が認められている⁶⁾。

以上の点より、エルトロンボパグ投与時には投与前と投与後3ヵ月間は2週間ごとに、それ以降

表② エルトロンボパグによる副作用

	プラセボ (n=61)	エルトロンボパグ (n=135)
5%以上に発生した有害事象	56 (92%)	118 (87%)
頭痛	20 (33%)	41 (30%)
下痢	6 (10%)	17 (13%)
むかつき	4 (7%)	16 (12%)
鼻咽頭炎	8 (13%)	14 (10%)
上気道炎	7 (11%)	14 (10%)
疲労	8 (13%)	13 (10%)
四肢痛	6 (10%)	9 (7%)
ALT の増加	4 (7%)	10 (7%)
嘔吐	1 (2%)	10 (7%)
尿路感染	4 (7%)	9 (7%)
関節痛	3 (5%)	9 (7%)
口腔咽頭痛	3 (5%)	9 (7%)
筋肉痛	2 (3%)	8 (6%)
咽頭炎	1 (2%)	8 (6%)
AST の増加	2 (3%)	7 (5%)
鼻血	6 (10%)	7 (5%)
背部痛	3 (5%)	7 (5%)
インフルエンザ	3 (5%)	7 (5%)
咳	4 (7%)	6 (4%)
上腹部痛	5 (8%)	6 (4%)
便秘	5 (8%)	6 (4%)
めまい感	6 (10%)	5 (4%)
掻痒	5 (8%)	4 (3%)
白内障	4 (7%)	4 (3%)
高血圧	3 (5%)	4 (3%)
末梢浮腫	6 (10%)	2 (1%)
消化不良	4 (7%)	2 (1%)
斑状出血	4 (7%)	2 (1%)
不眠	4 (7%)	2 (1%)
不安	3 (5%)	2 (1%)
結膜出血	3 (5%)	2 (1%)
挫傷	3 (5%)	2 (1%)
頸部痛	3 (5%)	2 (1%)
心疾患でない胸部痛	3 (5%)	2 (1%)
腹部膨満	3 (5%)	1 (<1%)
結膜炎	4 (7%)	1 (<1%)
転倒	3 (5%)	1 (<1%)
顔のむくみ	3 (5%)	1 (<1%)
蜂巣炎	4 (7%)	0
眼球腫脹	3 (5%)	0
grade3~4の有害事象	7 (11%)	20 (15%)
死亡	1 (2%)	0

(Cheng G et al, 2011⁵⁾より引用)

は4~6週ごとに肝機能をモニターすべきである。さらに表③に示すように、正常値の3倍以上のALTの上昇がみられ進行性などの場合、エルトロンボパグの投与を中止すべきである。

一方、肝障害がある患者の場合、軽度であれば

エルトロンボパグの血中濃度 AUC (曲線下面積: area under the curve)_{0-∞}は健康人にくらべ41%高値を示し、中等度~高度の肝障害では80~93%高値を示す。そのため、肝障害を有する場合にはエルトロンボパグの投与は慎重を期すべきであり、低用量ではじめるとともに頻回のモニターが必要である⁶⁾。また、肝障害があると血小板数が安定した状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも3週間は同一用量を維持するべきである。

ロミプロスチムに関しては、薬剤承認時において肝障害の副作用報告は記載されていない⁷⁾。

3. TPO 受容体作動薬に特有な副作用

TPO 受容体作動薬使用により発症が懸念されている副作用としてつぎのものが指摘されている(表④)。

1) 血栓症・血栓塞栓症の誘発

TPO 製剤である遺伝子組換えヒト TPO および PEG-rHuMGDF (PEG 化遺伝子組換えヒト megakaryocyte growth and development factor) では、直接血小板を活性化させる作用はないものの、*in vitro*においてTPO製剤はアデノシン二リン酸(ADP)やコラーゲン、トロンビン受容体作動ペプチド(TRAP)による血小板活性化に関して、血小板がこれらの血小板活性化物質に対してより低濃度の刺激でも反応できるように作用することが示されている。いかえるとTPO製剤は血小板活性化の閾値を低下させ活性化を促進するため、TPO受容体作動薬においても、その血小板増加作用とあいまって血栓症が合併症として懸念される³⁾。

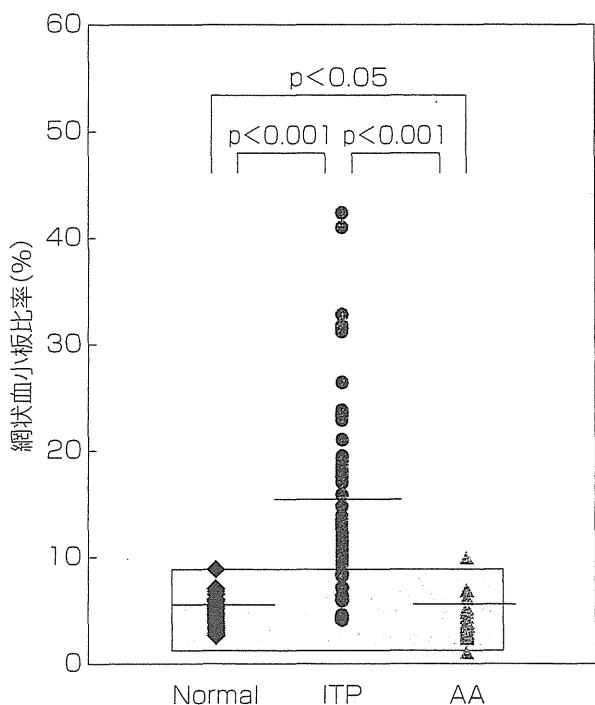
TPO 受容体作動薬は2012年10月現在、難治性の成人慢性ITPに対してのみの保険適用が認められている。慢性ITPの最大の懸念は出血症状であるが、ITPでは巨核球から産生された直後の幼

表③ エルトロンボパグによる肝障害の対処法

1. 投与前と投与後3ヵ月間は2週間ごとに、それ以降は4~6週ごとに肝機能をモニターすべきである。
2. 肝機能異常が認められた場合は3~5日以内に再検査を施行。
3. ALTが施設基準値上限の3倍以上に上昇し、さらに以下の①~④に該当する場合はエルトロンボパグの投与を中止する。
 - ①進行性の場合
 - ②直接ビリルビン増加を伴う場合
 - ③肝障害の臨床症状または肝代償不全の徴候を伴う場合
 - ④4週間以上持続の場合

表④ TPO受容体作動薬使用により懸念される副作用

1. 血栓症・血栓塞栓症の誘発
2. 骨髄シテクリンの増生、骨髄線維症の誘発
3. MDSにおける白血病の誘導
4. 治療中止時の反撥性血小板減少および出血傾向の増悪
5. TPO中和抗体の誘導



□ 基準値の平均+3SD(標準偏差)の範囲を示す

図② ITPおよび再生不良性貧血(AA)における網状血小板比率

網状血小板はRNAを豊富に含有する血小板で、赤血球における網状赤血球に相当し、巨核球より産生された直後の幼若な血小板を検出している。ITPにおいては正常コントロール(Normal)やAAにくらべ、網状血小板の占める割合(網状血小板比率)が亢進している。

(林 悟ほか, 2009⁹⁾より引用)

若血小板(RNAを豊富に含んでいるため網状血小板として検出される)の比率が増加している(図②)⁸⁾⁹⁾。これら幼若血小板は、大型で血小板機能としても亢進していると考えられており、少ない血小板数でも重篤な出血を防ぐことができると考えられる。このことから、ITPそのもの、さらにはITPの治療においては機能亢進している幼若血小板を増加させるため、向血栓性に傾くことが認識されるようになってきた。後ろ向き研究ではあるが、成人ITP 186例において10例(5%)の患者が何らかの血栓症の既往があることが示されている。この10例のITP患者においては血栓性あるいは虚血性症状が18回報告されており、うち11回はITPの診断後であった。動脈系、静脈系ともにその血栓症が報告されている¹⁰⁾。このようにITPにおいて血栓症は決してまれな合併症ではないと考えられる。TPO受容体作動薬使用時においても、血栓症あるいは塞栓症が誘発されている。つぎに各製剤の血栓症・血栓塞栓症の副作用報告を概説する。

ロミプロスチムに関して、プラセボ比較試験(第Ⅲ相試験)および、引きつづきおこなわれた長期投与試験における有害事象としての血栓症・血栓塞栓症についての解析がなされている¹¹⁾¹²⁾。第Ⅲ相試験(6ヵ月間)において、プラセボ群で1例(1/41例, 2.4%)、ロミプロスチム群で2例(2/84例, 2.4%)が血栓症・血栓塞栓症を発症しており、イベント発症は両群で0.1/100患者・週であった。またその内容は、プラセボ群では致死的な肺塞栓症を発症、ロミプロスチム群では1例は重篤な脳血管発作、1例は重度の右膝窩動脈塞栓症を

発症している(表⑤)。第Ⅲ相試験に参加した患者125例のうち101例が長期試験に移行し最長3年間の観察がされたが、前述の3例に加え新たに4例の患者が計8回の血栓症を発症した(表⑤)。患者あたりの発症は4%であり、0.08/100患者・週であった。第Ⅲ相+長期試験をまとめると、平均116週間(最短5週間、最長168週間)ロミプロスチムが使用され、血栓性合併症は0.09/100患者・週であった¹¹⁾。

エルトロンボパグに関しては、海外での臨床試験(5試験)においてエルトロンボパグ群において血栓症・血栓塞栓症の有害事象が14/422例(3.3%)に発症している(表⑥)¹³⁾。一方、プラセボ投与群では血栓イベントは観察されなかった¹³⁾。また別の総説では、エルトロンボパグ投与ITP患者446例中17例(3.8%)に血栓塞栓の有害事象が発生しており、その頻度は、深部静脈血栓症、肺塞栓、急性心筋梗塞、脳梗塞、塞栓症の順であった⁶⁾。わが国でおこなわれた臨床試験においては1例が軽度の一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)を起こし、治験より脱落している(1/23例, 4%)。本例のエルトロンボパグの投与量は開始量の12.5 mgであり、投与後9日目にTIAを発症しているが、投与開始前の血小板数は19,000/ μ L、7日目の血小板数は76,000/ μ L、TIAのため投与中止時の血小板数は120,000/ μ Lであった。本患者は58歳の女性患者で、ダナゾールと副腎皮質ステロイドにて加療されており脂質異常症も合併していた¹⁴⁾。

海外において、ITPを対象とした臨床試験ではないが、血小板減少を伴う慢性肝疾患(肝硬変を含む)に対し外科的処置のための前投与として14日間のみエルトロンボパグ75 mg/日を服用させ血小板数を増加させた後に外科的処置をおこなう臨床試験(ELEVATE試験)がおこなわれた。この試験はエルトロンボパグによる血栓性の有害事象のため外部評価委員会からの勧告により試験が中止となっているが、エルトロンボパグ投与261

例中6例(2.3%)に血栓イベントが7回起きている。その内容は門脈血栓4回、腸管静脈血栓3回であり、エルトロンボパグ投与から発症までの中央値は22日(15~53日)と投与早期に発生している⁶⁾。その原因は不明であるが、肝疾患では凝固因子の不均衡や血管内皮の傷害による過凝固状態が関与していると推察されている。このように、エルトロンボパグに関しては、中等度~高度の肝機能障害を有するITP患者には、血栓イベントの観点からもエルトロンボパグは低用量より慎重に投与すべきと考えられる。

血栓イベントはロミプロスチムにおいてはプラセボ群と同程度に発生しており、エルトロンボパグ試験ではエルトロンボパグ群で3.8%に認められるが、プラセボ群では血栓イベントは認められていない。TPO受容体作動薬の種類により差があるか否かは不明であるが、これらの成績よりTPO受容体作動薬によって血栓イベントの発症は、やや増加すると考えるのが妥当であると思われる。しかしながら表⑤からもわかるように、血小板数と血栓症・血栓塞栓症発症との関連性は見出せない。つまり血小板数が少なくても血栓イベントは起きている。また、静脈系血栓(血栓塞栓症)が動脈系よりも多く発生している(表⑤、⑥)。さらに血栓イベントを起こした患者では、血栓症の危険因子を有していることも示されている。エルトロンボパグの市販後調査において、血栓塞栓症の既往のある患者、抗リン脂質抗体症候群の患者、長期臥床などADL(日常生活動作)の低下している患者において血栓イベントが発生しているとの成績であった¹⁵⁾。

血小板数と血栓イベントとの相関は明らかではないものの、ITP患者における治療は、「血小板数を正常化するのが治療の目標ではなく、危険な出血を防ぐレベルに血小板数を維持することである」ため、不必要に血小板が増加しすぎないように、TPO受容体作動薬の用量を調整すべきと考えられる。とくに、わが国では欧米の使用法とは

表⑤ ロミプロスチムの海外第Ⅲ相試験，および長期継続試験における血栓イベント

試験	年齢	性別	脾摘	血栓イベント	血栓イベントによる試験中止	発生日 (試験日)	イベント発生時の血小板数* (/ μ L)	イベント発生前の血小板数最大値 (何日前)	イベント発生前のロミプロスチム投与量 (μ g/kg)	試験薬投与前における既知の危険因子 [†]
第Ⅲ相	80	男	未施行	脳血管発作	なし [§]	143	107,000	167,000 (73)	3	うっ血性心不全，高血圧，直腸がん，静脈うっ血
第Ⅲ相	82	男	施行	膝窩動脈塞栓症	なし	94	11,000	533,000 (51)	3	拡張機能障害，冠動脈疾患，うっ血性心不全，心房細動，橈骨動脈・尺骨動脈・気管支動脈の血栓除去術，心臓ペースメーカー挿入
第Ⅲ相	51	女	施行	肺塞栓症	あり	131	3,000	69,000 (89)	0 (プラセボ群)	高血圧
長期継続	84	女	未施行	心筋梗塞	なし	60	230,000	45,000 (23)	9	うっ血性心不全，高血圧，浮腫，喫煙
				心筋梗塞	なし	136	948,000	1,359,000 (8)	9	
				肺塞栓症	なし	561	149,000	1,359,000 (433)	9	
長期継続	67	女	施行	表在静脈血栓症	なし	156	47,000	408,000 (189)	10	深部静脈血栓症，高血圧，脂質異常症，第V因子ライデン変異
長期継続	83	女	未施行	冠動脈閉塞	なし	311	220,000	301,000 (73)	2	甲状腺機能低下症，くるぶし浮腫
長期継続 [§]	57	女	施行	敗血症性頸静脈血栓症	あり	95	40,000	1,084,000 (74)	3	静脈瘤手術，抗リン脂質抗体，留置カテーテルポート**
				炎症性静脈血栓症	なし	95	40,000	167,000 (73)	3	
				一過性脳虚血発作	なし	152	49,000	1,084,000 (131)	3	

* イベント発生時の血小板数が不明な場合は，発生直前の血小板数 (/ μ L) を使用した。

[†] 試験薬投与を開始する前の危険因子のみ記載している。

[§] 投与中止に至った。

** 敗血症性頸静脈血栓症および炎症性静脈血栓症のイベントは，13年間留置したカテーテルポートの部位で発生した。(Gernsheimer TB *et al.*, 2010¹¹⁾より引用)

異なり，エルトロンボパグに関しては人種差も勘案し低用量からの使用を推奨している¹⁴⁾。

2) 骨髄レチクリンの増生，骨髄線維症の誘発
骨髄において銀染色にて同定されるレチクリン線維（細網線維）は骨髄における正常な構成成分

表⑥ エルトロンボパグの海外および国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における血栓イベント

海外臨床試験：3.3%（14例/422例）*
* 治験薬との関連性あり・なしを含む

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：4%（1例/23例）**
** 治験薬との関連性あり

試験	発現事象	発現頻度
国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	軽度の一過性脳虚血発作 (TIA)	1/23 例 (4%)
海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE 試験)	深部静脈血栓症 ^{注1)}	2/135 例 (1%)
	肺梗塞 (肺塞栓の続発症)	1/135 例 (<1%)
海外第Ⅲ相臨床試験 (EXTEND 試験 ^{注2)} : 長期試験)	深部静脈血栓症 ^{注1)}	2/207 例 (1%)
	肺塞栓症	1/207 例 (<1%)
	prolonged RIND*の疑い	1/207 例 (<1%)

注 1) 投与中止後の後観察期間時の発現症例を含む。注 2) 中間報告時点の発現症例。
(RIND : reversible ischemic neurologic deficit)

(池田康夫ほか, 2011¹³⁾より引用)

であり、基底膜に存在してそれぞれの細胞を支持する役割をもち、リンパ節や脾臓のような細網組織といわれる組織において密に発達している。自己免疫疾患においてレチクリンは増生する可能性があるが、その増生は可逆的である。一方、レチクリンの増生とは異なり、トリクロム染色にて同定されるコラーゲン線維は一般的に骨髄増殖性疾患や腫瘍の骨髄転移にて形成され、非可逆的であることが多い。マウスにおいてTPOを恒常的に過剰発現させた骨髄を移植すると、巨核球の過形成とともに骨髄線維症を発症し、骨髄増殖性疾患にて死亡する。マウスでのTPOの発現量を減少させると、血小板増多、骨髄レチクリンやコラーゲンの増生はみられるが、骨髄増殖性疾患は発症しない。また、ヒトにおいてTPO受容体の活性化変異やTPO遺伝子異常に起因する先天性な血小板増多症では、生涯にわたる血小板増多症をきたし、骨髄レチクリンの増生は60%の患者で検出されるが、骨髄増殖性疾患への進展は起こらない¹⁶⁾。インターロイキン(IL)-11や顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)さらにTPOは骨髄内の巨核球を増加させるとともに巨核球からトランスホーミン

グ増殖因子(transforming growth factor: TGF)-βやほかの因子を局所に放出することにより骨髄レチクリンを増生させると考えられている。以上の成績より、ロミプロスチムやエルトロンボパグの長期使用により骨髄レチクリンやコラーゲンの増生、さらには骨髄増殖性疾患の発症が懸念されるわけである¹⁶⁾。

骨髄の線維化(主としてレチクリン)をBauermeister変法(grade0~4に分類)にて評価した成績によると、正常人の骨髄生検標本においてはgrade0(レチクリン線維を認めず)が19%, grade1(時に線維化を認める)が76%, grade2(多くの部位で線維化を認める)が5%であり、grade3(びまん性の線維網を認める)やgrade4(grade3+コラーゲン線維陽性)は認めなかったとの報告がある。一方、TPO受容体作動薬の治療歴のないITP40例の骨髄生検標本の後ろ向き解析では、正常人とほぼ同様で、grade0が38%, grade1が50%, grade2が13%でgrade3や4は認めなかったとの成績が報告されている¹⁷⁾。さて、TPO受容体作動薬における骨髄線維化を含めた骨髄変化に関しての系統的な解析であるが、長期投与症例において投与前より骨髄生検にて解

表⑦ ロミプロスチムの海外臨床試験において骨髄レチクリン増生をきたした症例の経過

患者ID	骨髄生検を受けた理由	レチクリンによる治療中止の有無	末梢血の異常	レチクリングレード					
				ロミプロスチム投与前の骨髄生検	ロミプロスチム投与中の骨髄生検			ロミプロスチム投与中止後の骨髄生検	
				(実施時期)	1回目	2回目	3回目	1回目	2回目
1	不明	Yes	一過性の芽球上昇	0~1, focal 2 (4ヵ月前)	3 (5週目)	—	—	1~2 (17週目)	—
2	腔出血	No*	—	不明	2+ (40週目)	—	—	2+ (108週目)	—
3	↑涙滴細胞	Yes	—	不明	1, focal 2 (45週目)	—	—	—	—
4	↑末梢の有核赤血球および芽球	Yes	一過性の芽球上昇	0 (33ヵ月前)	2~3 (26週目)	—	—	1~2 (34週目)	1 (46週目)
5	前向き試験のプロトコール	No	—	0~1 (6ヵ月前)	0~1 [†] (35週目)	—	—	—	—
6	↑有核赤血球	No	—	0~1 (24ヵ月前)	1~3 [#] (31週目)	2~3 (51週目)	1~2 (67週目)	—	—
7	不明	No	—	不明	—	—	—	2~3 (30週目)	—
8	不明	No	—	1 (47ヵ月前)	4 [§] (26週目)	—	—	1~2 (38週目)	—
9	巨脾腫	Yes	—	陽性 (2ヵ月前)	中等度 (32週目)	—	—	—	—
10	不明	No	—	不明	軽度 (135週目)	—	—	—	—

—：該当なし

* レチクリン沈着以外の理由により中止

[†] この症例は前向き試験においても評価されている

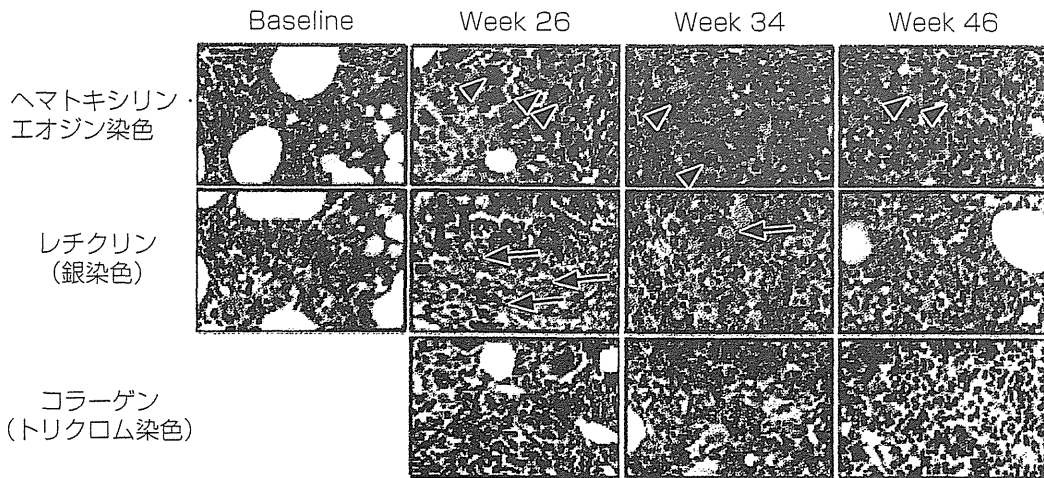
[#] トリクロム染色により局所にコラーゲン沈着が認められたが、アーチファクトの可能性がある

[§] 微小のコラーゲン沈着が認められたが、投与中止後は消失した

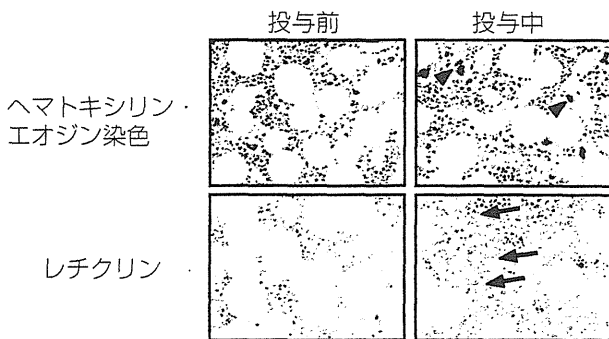
(Kuter DJ *et al*, 2009¹⁶⁾より引用)

析している例は極端に少なく、その詳細は不明な点が多い。ロミプロスチム長期投与患者 271 例において、何らかの理由にて骨髄生検を施行された症例は 11 例のみであり、うち 10 例においてレチクリンの増生がみられた。表⑦に症例のサマリーを提示する。骨髄生検を施行された理由としては、涙滴細胞増加、有核赤血球増加、巨脾腫、一過性の芽球増加などであった。巨脾腫を認めた症例 9 は、20 番染色体長腕欠失のクローン性血液異常を有しており、ITP とは診断できない症例で

あった。レチクリン増生を認めた 10 例のうち 8 例は脾臓摘出術（脾摘）を受けており、また 6 例ではロミプロスチムの保険適用の最高用量である 10 μg/kg を超える量が使用されていた。線維化は 4 例が grade 2~3 で 1 例は grade 4 であった。ロミプロスチム治療中および中止後の骨髄生検組織においては、表⑦に示すように大部分の患者でロミプロスチム中止後の骨髄生検にて早期に骨髄線維化の改善がみられている¹⁶⁾。表⑦で示された症例 4 の骨髄生検像を図③に示す。ロミプロスチム治



図③ ロミプロスチム投与にて骨髄レチクリン線維の増生がみられた症例(表⑦症例4)
 ロミプロスチム投与前(baseline)の生検では、レチクリン線維は検出されていないが、ロミプロスチム開始後26週目におこなった骨髄生検にてレチクリン線維(←)の増生が検出された(倍率×20)。ロミプロスチム中止にて比較的早期にレチクリン線維が消褪し、またロミプロスチムにて著増した巨核球(▶)も投与前に戻っている。
 (Kuter DJ *et al*, 2009¹⁶⁾より引用)



図④ ロミプロスチム投与による骨髄レチクリン増生に関する前向き臨床試験においてレチクリンの増生を認めた1例
 ロミプロスチム投与前と投与後3.2ヵ月の骨髄生検像を示す(倍率×20)。本例では、ロミプロスチム投与によりレチクリン増生(←)がみられたが、その程度は正常範囲にとどまっていた。ロミプロスチムにより巨核球は増加したが(▶)、全体の細胞数には変化はなかった。
 (Kuter DJ *et al*, 2009¹⁶⁾より引用)

スチム投与中止。中止後レチクリンの増生はほぼ消失している。コラーゲン線維の増生や芽球の増加は観察されなかったと記載されている。

ロミプロスチムに関して、骨髄レチクリン増生および骨髄線維化の前向き試験は10例の患者におこなわれたが、投与前と治療中の比較が可能であった6例のうち、B細胞リンパ腫を発症した1例を除き、骨髄レチクリンはすべて正常範囲であった。図④にロミプロスチム投与中にレチクリンの増生を観察した症例の骨髄を示すが、その程度は正常範囲内にとどまっており、巨核球は増加しているが全体の細胞数には変化はない。また、コラーゲン線維の増生が観察された症例はなかった¹⁶⁾。

エルトロンボパグに関しては、米国食品医薬品局(FDA)の報告では、エルトロンボパグ治療患者117例において19例が骨髄生検を受け、そのうち7例が線維化の所見を呈していたと報告されている。

いずれにせよ、TPO受容体作動薬投薬中は定期的な骨髄生検(骨髄穿刺)は現実的ではなく、

療前の生検にて巨核球の増加は認められるもレチクリン線維は認めなかった。ロミプロスチム開始26週での生検にて、巨核球の著明な増加とレチクリン線維の増生(grade2~3)を認め、ロミプロ

表③ 骨髄レチクリン増生および線維化に関する対処法

- ・TPO 受容体作動薬投与中は定期的（4週に1回を目安）に末梢血検査（塗抹標本検査を含む）をおこない、血球系の形態異常または血球減少の確認をおこなう。
- ・血球系の形態異常または血球減少を認めた場合は、TPO 受容体作動薬を中止（あるいは減量）し、骨髄穿刺あるいは必要に応じて骨髄生検・特殊染色などの実施を考慮する。
- ・TPO 受容体作動薬は、血小板数を正常化させることを目標にするのではなく、危険な出血を防ぎうる血小板数（具体的には30,000～50,000/ μL 以上）を維持できる最小用量を用いる。

表③に示すように、塗抹標本検査を含む定期的な末梢血検査をおこない、異常の早期発見に努めるべきと考える。

3) 骨髄異形成症候群(MDS)における白血病の誘導

TPO 受容体は多能性幹細胞およびすべての血球系の前駆細胞に発現しているため(図①), TPO 受容体作動薬が骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)など血液悪性疾患の進展やそれらの白血病への誘導などが懸念されている。現時点ではTPO 受容体作動薬はITP以外の血小板減少には適用はない。血小板減少を伴う低リスクMDS(low/Int-1)を対象に高用量のロミプロスチム(750 $\mu\text{g}/\text{body}$)を用いた臨床試験がおこなわれたが、血小板減少の改善効果は認められたものの白血病への移行がロミプロスチム群で10/168例(6.0%)とプラセボ群の2/82例(2.4%)より高頻度に誘導されたため、外部評価委員会の判断でこの臨床試験は2011年2月に中止となっている¹⁸⁾。最近のITPの発症年齢は高齢化しており、70歳以上の男女においてその発症のピークが観察されている。かかる高齢者に侵襲的な脾摘術を施行することは必ずしも容易ではなく、また禁忌である症例も存在するため、TPO 受容体作動薬の使用頻度が増すことが予想される。前述のようにMDSに対してはその病態増悪の危険性が指摘されているため、ITPとMDSの鑑別は慎重を期すべきであると考えられる。

最近、免疫抑制療法が無効であった再生不良性貧血(aplastic anemia: AA) 25例に対しエルト

ロンボパグの高用量(50～150 mg/日)を12週間投与する臨床試験の成績が公表された。11/25例(44%)に血液学的な改善がみられ、そのうち9例で血小板数の改善、6例でヘモグロビン値の改善、9例で好中球の改善が得られた。これらの反応がみられた患者においてMDSの発症や白血病の発症はみられなかったとの成績が示されている¹⁹⁾。TPO 受容体作動薬の新たな可能性を示す成績であるが、更なる安全性の検証と、本薬剤によりMDSや白血病が誘導されない低リスク患者を骨髄染色体検査などで識別するシステムの構築が必要であると考えられる。

4) 治療中止時の反撥性血小板減少および出血傾向の増悪

TPO 受容体作動薬は血小板産生を亢進させ血小板を増加させるが、本剤はITP患者における血小板破壊亢進状態は是正しないためTPO 受容体作動薬中止後に、そのリバウンドとして血小板減少の増悪が懸念される。

ロミプロスチムの海外での第I/II相試験においては6週間ロミプロスチム投与後に本剤を中止したが、薬剤中止により4週間以内に治療前の血小板数より10,000/ μL 以上低下し、さらに血小板数が10,000/ μL 以下となった症例がITP 56例中4例において認められた。これら4例の血小板減少状態は3～17日間持続し、そのうち2例においては、免疫グロブリン大量療法や副腎皮質ステロイド投与などの救済治療が必要であった²⁰⁾。エルトロンボパグにおいても、国内第II/III相試験において3/23例に一過性の血小板減少が認められ

表⑨ TPO 受容体作動薬中止時の出血傾向の増悪に対する留意点

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. TPO 受容体作動薬中止後、2 週間以内に血小板数が前値（治療前）よりもさらに低下し、出血傾向が増悪する場合がある。 2. TPO 受容体作動薬を中止（あるいは減量）した場合、中止後 4 週間程度は頻回（週 1 回程度）に全血算（赤血球、白血球および血小板）の検査を実施することが推奨される。 3. 投与中止の場合、必要に応じて副腎皮質ステロイドなどの短期間の投与あるいは増量を考慮する。 4. 血小板減少や出血傾向が顕著な場合、免疫グロブリン大量療法や場合によっては血小板輸血も考慮する。 |
|---|

た¹⁴⁾。海外の RAISE 試験においては 9/135 例で一過性の血小板減少が認められ、そのうちの 1 例に出血性の有害事象が認められた⁵⁾。本患者は血小板数が 400,000/ μ L 以上となったため、エルトロンボパグを中断したところ、7 日後に血小板数が 2,000/ μ L に減少し、口腔内出血 (grade1) および点状出血 (grade2) がみられた。なお本例では救済治療は受けていない。以上より、TPO 受容体作動薬を中止するときには、表⑨に示す点に留意すべきである。

5) TPO 中和抗体の誘導

遺伝子組換えヒト TPO 製剤の一つである PEG-rHuMGDF 投与により誘導された内因性 TPO への中和抗体産生という有害事象を克服するため²¹⁾、ロミプロスチムは TPO のアミノ酸配列とはまったく相同性がないペプチド配列を TPO 受容体の結合部位として使用し、エルトロンボパグは TPO と相同性のない非ペプチド化合物を使用している³⁾。ロミプロスチムに関しては、市販後の長期観察試験において 1 例にロミプロスチムに対する中和抗体が一過性に産生されたが、TPO に対する抗体活性は認められなかったとの報告がなされている²²⁾²³⁾。その 1 例の詳細であるが、本患者は試験参加の同意を撤回し投与 79 週目でロミプロスチムの投与を中止したため、中止時の血液を採取していたが、そのときにはまだロミプロスチムに対する中和抗体に関しての検査はされていなかった。その後の解析で中和抗体の存在

が明らかになったわけであるが、患者血小板数はつねに 50,000~200,000/ μ L と安定していたが、第 79 週時点では 37,000/ μ L に減少していた。その 1 週間後にロミプロスチムを減量して中止している。第 79 週での血小板減少に中和抗体が影響した可能性が考えられるが、それ以外ではロミプロスチムに対する中和抗体の存在に起因すると思われる血小板減少は観察されていない。その 4 ヶ月後にフォローアップのため血液を採取したが、このときにはロミプロスチムに対する抗体は消失していた。さらにロミプロスチムに対する中和抗体は TPO に対しては阻害作用を有していなかった。本患者のロミプロスチムの最大投与量は 3 μ g/kg であり、血小板数はつねに試験開始時の血小板数より多い血小板数を維持できていた²²⁾。

ロミプロスチムの臨床試験に参加した ITP 225 例、さらには正常コントロールの検体に関して、ロミプロスチムおよび TPO に対する抗体を SPR (surface plasmon resonance) 法にて解析した結果が報告されている²³⁾。ITP 患者においてロミプロスチム投与前よりロミプロスチムに対する抗体が 7% の ITP 患者に検出され、また TPO に対する抗体が 5% の患者に検出された、との成績である。どちらの抗体も薬剤投与前から存在しており、自然抗体と考えられるが、作用を阻害する中和抗体は検出されなかった。ロミプロスチム投与にてロミプロスチムに対する抗体の存在は投与前の 7% から 11% に増加したが、新たに TPO に対する抗体は誘導されなかった。誘導されたロミプ

ロスチム抗体の1つが前述した患者で検出されたロミプロスチムに対する中和抗体である。ロミプロスチムに対する抗体はTPOには反応せず、逆にTPOに対する抗体はロミプロスチムには反応せず、両抗体の交叉反応性は認めなかった²³⁾。以上より、分子量59,000Daの高分子製剤であるロミプロスチムに関して、それに対する自然抗体、ならびに中和抗体の産生は皆無ではないものの、ロミプロスチムはTPOとの相同性がないためTPOに対する中和抗体の産生の可能性はきわめて低いと考えられる。なお、ロミプロスチムに対する自然抗体は正常コントロールの4%に、TPOに対する抗体は5%に検出されたが、中和抗体は検出されなかった。ITP患者に関してはその自己免疫性もあり、正常コントロールにくらべ高頻度にロミプロスチムに対する自然抗体が検出されたと考えられる。

一方、エルトロンボパグに関しては、現在のところ本製剤に対する抗体産生やTPOに対する中和抗体産生の報告はない。

6) その他

a. 白内障

マウスやラットなどげっ歯類を用いた安全確認試験にてエルトロンボパグをヒトに用いる量の6倍以上の濃度で用いると、用量依存性に、マウスでは投与後6週以降に、ラットでは28週以降に白内障が誘導された。ヒトの濃度の2倍量をイヌに投与した安全確認試験では、52週以降も白内障は観察されなかった。これらの成績を受け、RAISE試験にてエルトロンボパグ投与前、投与後3ヵ月、投与後6ヵ月において白内障の有無が検討された。白内障の発生頻度はエルトロンボパグ群4.5%、プラセボ群4.9%とほぼ同じであった。

現時点では、副腎皮質ステロイドも併用されているためエルトロンボパグが白内障を誘導するという明らかな成績は示されていないが、エルトロンボパグ投与中には定期的に白内障のチェックを

おこなうことが推奨される⁶⁾

b. 小児ITPへの投与

TPO受容体作動薬は、現時点では成人慢性ITPにのみの適用となっている。臨床研究²⁴⁾にてロミプロスチムの小児ITPへの有効性と安全性が示されているが、12週間のみの投与であり長期の安全性に関する成績はない。そのため、小児ITPに対する投与は保険適用外であり、長期使用は避けるべきと考える。

おわりに

ここではTPO受容体作動薬の安全性と副作用に焦点を当て記述した。TPO受容体作動薬の忍容性は高いが、長期に使用した場合の安全性に関する成績は乏しい。TPO受容体作動薬の種々の作用を考えると、血栓誘導や骨髄レチクリン増生などの副作用が懸念される。ITPにおいては、重篤な出血を防ぐことができる血小板数(具体的には30,000~50,000/ μ L以上)を維持することを治療目標とし、TPO受容体作動薬の使用用量はできる限り最小限にとどめるべきと考える。

(富山佳昭)

本項の一部は厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患研究克服事業)、「血液凝固異常症に関する調査研究」の助成を受けた。

文献

- 1) Nurden AT, Viallard JF, Nurden P : New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* **373** : 1562-1569, 2009
- 2) Kuter DJ, Begley CG : Recombinant human thrombopoietin : basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* **100** : 3457-3469, 2002
- 3) Kuter DJ : New thrombopoietic growth factors. *Blood* **109** : 4607-4616, 2007
- 4) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM *et al* : Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura : a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **371** : 395-403, 2008

- 5) Cheng G, Saleh MN, Marcher C *et al* : Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE) : a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* **377** : 393-402, 2011
- 6) Nieto M, Calvo G, Hudson I *et al* : The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura : summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica* **96** : e33-e40, 2011
- 7) ロミプレート[®]皮下注 250 μg 調製用添付文書
- 8) Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T *et al* : Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycoferritin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* **115** : 656-664, 2001
- 9) 林悟, 西山美保, 末久悦次ほか : 網状血小板測定法 2 法の比較検討と臨床的有用性の検討 : フローサイトメトリー (FCM) 法と多項目自動血球分析装置 XE-2100 による自動測定 (IPF) 法. *臨床病理* **57** : 1039-1044, 2009
- 10) Aledort LM, Hayward CP, Chen MG *et al* : Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* **76** : 205-213, 2004
- 11) Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM *et al* : Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost* **8** : 1372-1382, 2010
- 12) Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V *et al* : Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* **113** : 2161-2171, 2009
- 13) レボレード[®]錠を正しくご使用いただくために : 適正使用ガイド, (池田康夫, 金倉譲総監修) 2011 年 12 月
- 14) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S *et al* : A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* **10** : 799-806, 2012
- 15) レボレード[®]錠の適正使用に関するお願い～血栓塞栓症について～, 2012 年 7 月
- 16) Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ *et al* : Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* **114** : 3748-3756, 2009
- 17) Mufti G, Bagg A, Hasserjian R *et al* : Bone marrow reticulin in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* **108** : 3982 (abstract), 2006
- 18) Giagounidis A, Mufti GJ, Kantarjian HM *et al* : Treatment with the thrombopoietin (TPO)-receptor agonist romiplostim in thrombocytopenic patients (Pts) with low or intermediate-1 (Int-1) risk myelodysplastic syndrome (MDS) : results of a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study [abstract]. *Blood* **118** : 117, 2011
- 19) Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR *et al* : Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* **367** : 11-19, 2012
- 20) Bussel JB, Kuter DJ, George JN *et al* : AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* **355** : 1672-1681, 2006
- 21) Li J, Yang C, Xia Y *et al* : Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* **98** : 3241-3248, 2001
- 22) Molineux G : The development of romiplostim for patients with immune thrombocytopenia. *Ann N Y Acad Sci* **1222** : 55-63, 2011
- 23) Jawa V, Hokom M, Hu Z *et al* : Assessment of immunogenicity of romiplostim in clinical studies with ITP subjects. *Ann Hematol* **89** (suppl 1) : S75-S85, 2010
- 24) Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ *et al* : A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* **118** : 28-36, 2011

3. ITP における TPO 受容体作動薬の使い方

大阪大学医学部附属病院輸血部病院教授 富山佳昭

key words thrombopoietin, eltrombopag, romiplostim, thrombosis, splenectomy

動 向

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP と略す) は, 厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (特定疾患) に認定されている疾患であり, その病態は抗血小板自己抗体により血小板破壊が亢進し, 血小板減少をきたす後天性の自己免疫疾患である^{1,2)}. 本邦では, いまだ特発性 (idiopathic) という名称が一般的であるが, 欧米では本疾患に対し, 免疫性 (immune) あるいは自己免疫性 (autoimmune) という表現が用いられており, 本邦においても, その名称を再考する必要がある. さらに, 最近では専門家による国際作業部会が Primary ITP (Primary immune thrombocytopenia) と purpura (紫斑) の文字を省略した名称を提唱している. 一方, SLE や HIV など基礎疾患に伴う immune thrombocytopenia は secondary ITP として区別するとしている³⁾. 本文でも述べるが, 血小板が減少していても, 必ずしも出血症状を伴うわけではないことが purpura を削除した理由であり³⁾, この考え方は本疾患の治療戦略とも密接に関連する. ITP に関しての標準治療は副腎皮質ステロイド, 脾臓摘出術であるが, これらの治療後も血小板減少が持続し出血傾向を呈する難治性 ITP が存在し治療に難渋する.

従来の薬剤とは異なり血小板造血を刺激し血小板を増加される新規薬剤としてトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬が登場し, ITP 治療における新たな展開が期待されている. 本邦においては, TPO 受容体作動薬としてエルトロンボパグ (eltrombopag) およびロミプロスチム (romiplostim) がそれぞれ 2010 年 12 月 10 日および 2011 年 4 月 13 日に発売され, 日常診療において使用可能となった. 本稿では ITP の病態およびその治療法を概説すると共に, TPO 受容体作動薬の有効性と安全性を勘案し, その治療薬としての現時点での位置づけを考察する.

A. ITP の病態

本疾患の診断基準には, 血小板数は $10 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 未満と明記されており, 血小板数 $10 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 以上は治療の対象外である³⁾. ITP における血小板減少の主たる病態は, 血小板の破壊亢進である. 慢性 ITP では自己抗体に感作された血小板は早期に脾臓を中心とした網内系においてマクロファージの Fc 受容体を介して捕捉され, 破壊され血小板減少をきたす. 血小板自己抗体の主要な標的抗原としては, 血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa, および GPIb-IX が明らかにされている^{4,5)}. これらの自

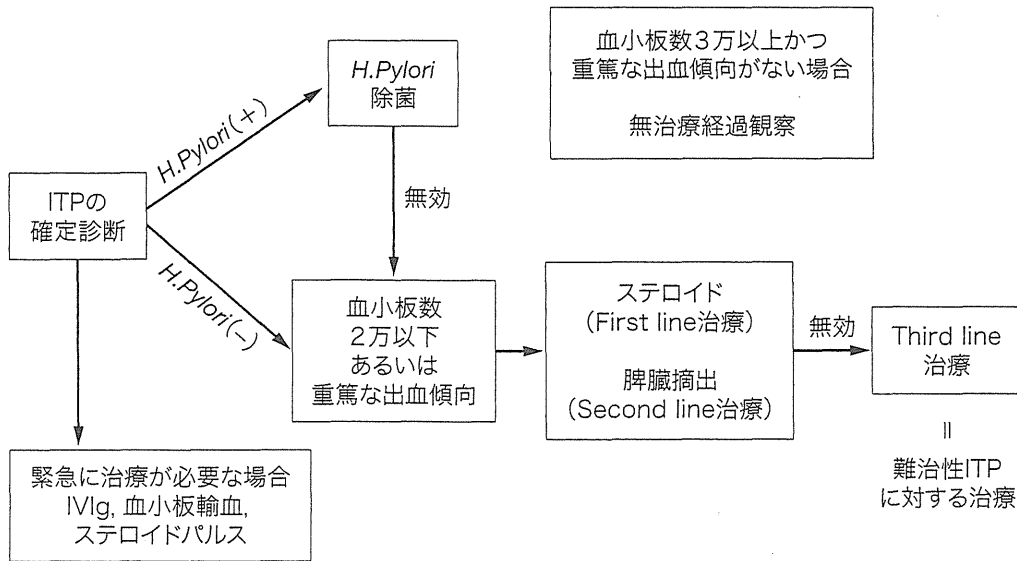


図1 ITP治療の参照ガイド案

「血液凝固異常症に関する調査研究」班で作成中のITP治療の参照ガイドの概要。トロンボポエチン受容体作動薬はThird line治療に位置する。

己抗体は主として脾臓で産生される。このようにITPでは脾臓が主要な血小板抗体の産生部位であると共に、血小板の破壊部位でもある。一方、以前よりITPの骨髄では血小板を豊富に含有する成熟巨核球の比率が減少し未熟な巨核球の比率が増加することが知られていたが、ITP血漿により巨核球の増殖および成熟障害をきたすことが実験的にも明らかにされている⁶⁾。このように、ITPにおいては血小板破壊亢進に加え、血小板産生も障害されていることが明らかとなってきた。

一方、血小板造血因子であるTPOの血中濃度に関しては、再生不良性貧血など造血障害による血小板減少では著増しているが、これと対照的にITPでは正常ないしは軽度増加しているのみである⁷⁾。この成績はTPO受容体作動薬がITPに対して有効であることを示唆している。

B. ITPにおける治療目標

ITPの治療目標は、血小板数を正常化させることではなく、危険な出血を予防することである。

ITPでは血小板数が $3万/\mu l$ 以上では死亡率は正常コントロールと同じであるが、 $3万/\mu l$ 未満だと出血や感染が多くなり死亡率が約4倍に増加するとの報告があり⁸⁾、 $3万/\mu l$ 以上であれば比較的予後は良好であると考えられている。ITP患者の脾摘後の長期フォロー結果もこれを支持する成績であった^{9,10)}。一方、ITPにおいて治療を開始すべき血小板数についての明確なエビデンスはなく、アメリカ血液学会では専門家の経験則として血小板数 $3万/\mu l$ 未満を治療開始の1つの基準としている^{11,12)}。これらの情報に基づき、「血液凝固異常症に関する調査研究」班で現在作成中のITP治療の参照ガイドでは、初診時血小板が $3万/\mu l$ 以上あり出血傾向を認めない場合は、無治療での経過観察としている。血小板数を正常に維持するために高用量の副腎皮質ステロイドを長期に使用すべきではないとの立場である。図1に現在作成中の「ITP治療の参照ガイド」の概要を示す。

C. ITPにおける標準的治療法

1. *H. pylori*除菌療法（本邦において優先される治療法）

ITPの治療ガイドラインは、その国の特性が反映されてしかるべきである。ITPにおける*H. pylori*除菌療法は、本邦において2010年6月によく保険適応となった。ITPにおいて*H. pylori*感染陽性の場合、緊急時を除き血小板数に関係なく、*H. pylori*除菌療法を行う。除菌療法奏効例のうち約60～70%において血小板増加が認められる¹³⁾。興味深いことに、本邦ではITPにおける*H. pylori*除菌療法の有効性が高いため、*H. pylori*感染検査およびその除菌は優先的に行うべき治療となっている。一方、アメリカやスペインでは除菌療法の有効性は低く、除菌療法のITP治療ガイドラインにおける位置づけは国によって一定ではない¹⁴⁾。*H. pylori*感染とITP発症の詳細はいまだ不明であるが、最近*H. pylori*陽性ITPではマクロファージの血小板貪食能が亢進しており、除菌療法が奏効した*H. pylori*陽性ITPではその貪食能が抑制され、血小板が増加することが示されている¹⁵⁾。

*H. pylori*陽性ITPを正確に定義するならば、*H. pylori*除菌療法により血小板数10万/ μl 以上に改善した場合は、この血小板減少は*H. pylori*感染に起因する二次性ITPであり、primary ITPとは異なる範疇となる³⁾。なお、*H. pylori*除菌療法後に血小板が若干増加したものの、依然として血小板数が10万/ μl 未満である場合はprimary ITPと診断される。

2. 副腎皮質ステロイド療法（第一選択治療）

Primary ITPにおける第一選択薬は副腎皮質ステロイドである。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。血小板数3万/ μl 以下の症例、3～

5万/ μl で出血症状を伴う症例が対象。特に口腔内や鼻腔内の出血を認める場合は積極的に治療を行う。50～75%において血小板が増加するが、多くは副腎皮質ステロイド減量に伴い血小板が減少し、副腎皮質ステロイド内服中止後に完全寛解を達成できるのは30%以下である¹⁶⁾。4～6週間投与後、血小板数増加なくとも副作用を考慮し徐々に減量すべきである。血小板数および出血症状をみながら5mgの割合で、ゆっくり減量し10mg/日で維持し、経過がよければさらに減量する。

3. 脾臓摘出術（第二選択治療）

発症後6カ月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小板数3万/ μl 以上を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に脾摘を行う。脾摘による寛解率は約60%である^{9,16)}。

D. ITPの治療薬としてのTPO受容体作動薬

ITPでは、血漿TPO値が正常あるいは軽度上昇のみであるため、本疾患の治療においてTPO製剤、あるいはTPO受容体作動薬の有効性が示されている。TPOは1994年に同定され、リコンビナントTPO (rhTPO) や、TPOのN末端部分163個のアミノ酸残基より構成されるペグ化リコンビナントMGDF (PEG recombinant megakaryocyte growth and development factor: PEG-rHuMGDF) が開発されたが（第一世代）、phase I臨床試験中に有害事象としてTPO中和抗体誘導による遷延する血小板減少が発生し、1998年に開発が中止となった。その後、第一世代における中和抗体誘導の問題を克服するため、TPOと相同性がなくTPO受容体を活性化させるTPO受容体作動薬が開発された（第二世代¹⁷⁾。現在以下の2製剤が市販されている。

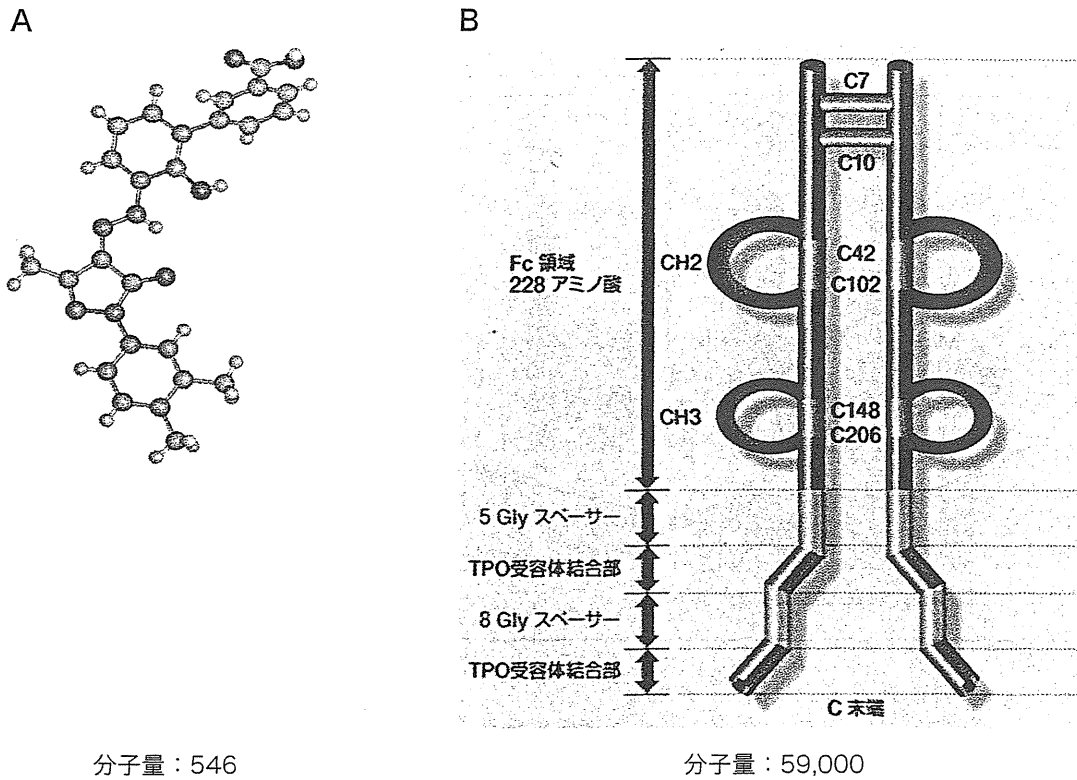


図2 エルトロンボパグとロミプロスチムの構造 (文献17, 18を改変)

- A) エルトロンボパグは分子量546 ダルトンの小さな非ペプチド化合物で経口製剤である。
- B) ロミプロスチムは分子量59,000ダルトンで、ヒト免疫グロブリンのFc領域に同じ配列のTPO様ペプチド (TPO受容体結合部) を2個融合させた遺伝子組換え融合タンパクで皮下注製剤である。

1. エルトロンボパグ (レボレード®) (図2)

エルトロンボパグは分子量546ダルトンの小さな非ペプチド化合物で、血小板増加薬では初めての経口製剤である。その吸収は食事やミネラルに影響されるため空腹時に服用する必要がある。この化合物はTPO依存性の細胞株においてレポーターとしてSTATなどのリン酸化を誘導する非ペプチド化合物ライブラリーから同定され、TPOとの相同性はない^{17,18)}。

2. ロミプロスチム (ロミプレート®) (図2)

ロミプロスチムは、ヒト免疫グロブリンのFc領域にTPO様ペプチドを遺伝子組み換え技術で融合させ作製された分子量約59,000ダルトンの遺伝子組換え融合タンパクであり、皮下注射製剤

である^{17,18)}。TPO様ペプチドのみでは不安定であるため、Fc領域と結合させることにより製剤を安定化させ、1週間に1度のみの投与を可能にしている。TPO様ペプチドとTPOとはアミノ酸配列上の類似性はない。

E. TPO受容体作動薬の臨床成績

図3に示すように、TPO受容体作動薬は巨核球のみならず造血幹細胞にも作用し巨核球分化を促進するため、血小板数の増加は薬剤開始後5~7日で認められ、血小板数のピークは約10~14日後に得られる特徴を有する¹⁹⁾。つまり投与を開始して約2週間後に最大効果が発揮される。

エルトロンボパグは現在までに血小板数3万/

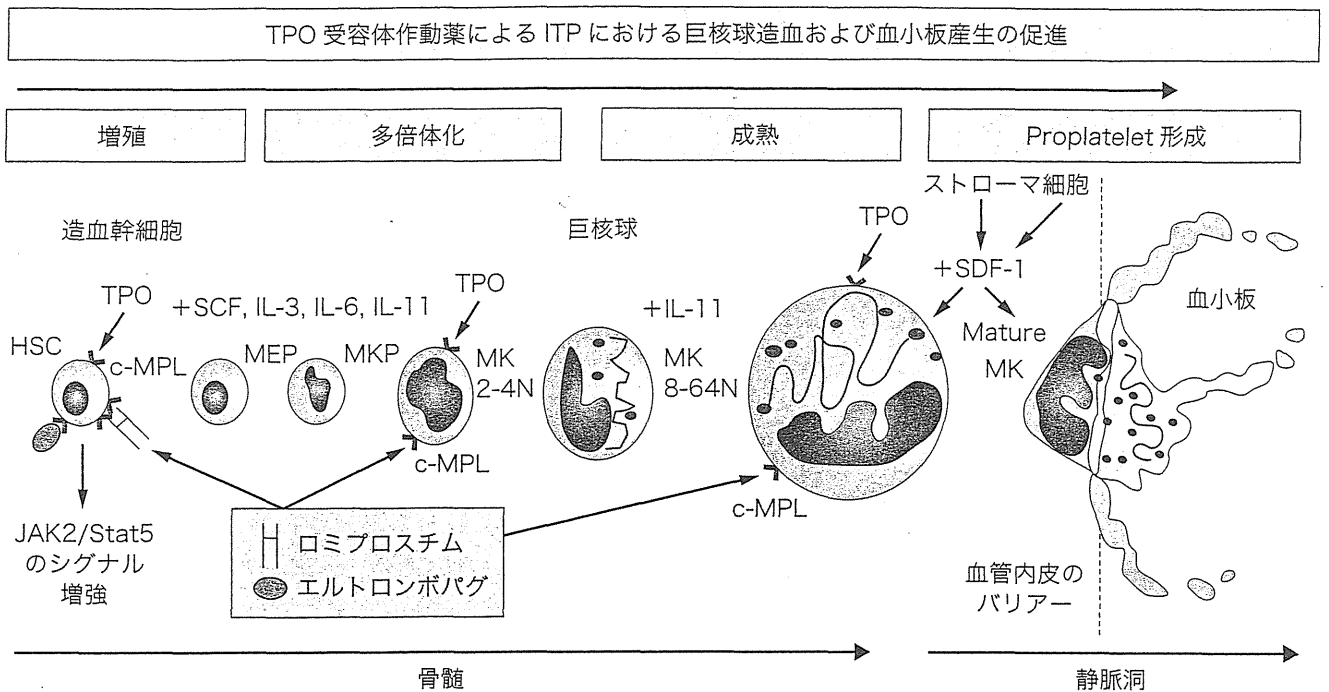


図3 トロンボポエチン受容体作動薬の作用点 (文献19を改変)

TPO 受容体作動薬は巨核球のみならず造血幹細胞にも作用し巨核球分化を促進する。血小板数のピークはトロンボポエチン受容体作動薬開始後、約10～14日で得られる。

μl 以下の治療抵抗性ITP症例を対象に前向き二重盲検法での臨床試験が行われ、約80%と高い有効性（血小板数が一度でも $5\text{万}/\mu\text{l}$ 以上となった場合を有効と判断）が示されている²⁰⁻²²。血小板数 $3\text{万}/\mu\text{l}$ 以下の難治性ITP症例118例を対象に行われた前向き二重盲検法での用量設定試験では、6週間にわたるエルトロンボパグ服用群（ $30\text{mg}/\text{日}$ 、 $50\text{mg}/\text{日}$ 、 $75\text{mg}/\text{日}$ ）およびプラセボ服用群において43日目の血小板数が $5\text{万}/\mu\text{l}$ 以上となることを一次エンドポイントとすると、その有効率はプラセボ群11%に対し、エルトロンボパグ 30mg 群28%、 50mg 群70%、 75mg 群81%と良好な成績であった（図4A）。一方、副作用の発生や程度はプラセボ群とほぼ同程度であったが、副作用としては頭痛が多かった²⁰。

興味深いことに、日本人を対象とした臨床試験において、エルトロンボパグは日本人では欧米人と比べ、より低用量で同等の効果を発揮すること

が明らかとなった²³。その結果、本邦における投与開始量は安全性を重視し $12.5\text{mg}/\text{日}$ に設定され、最大用量は $50\text{mg}/\text{日}$ までとなった（欧米では $50\text{mg}/\text{日}$ が開始量、最大 $75\text{mg}/\text{日}$ ）。なお、 12.5mg 錠は日本のみの発売となっている。

皮下注製剤のロミプロスチムにおいても、治療抵抗性ITPに対する優れた有効性が示されている²⁴⁻²⁶。ロミプロスチムの開始量は $1\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、最大投与量は欧米と同様に $10\mu\text{g}/\text{kg}$ となっている。血小板数 $3\text{万}/\mu\text{l}$ 以下の摘脾ITP患者63例、非摘脾ITP患者62例を対象に行われた臨床試験において、本剤の有効性（投与2～25週目の間に4週以上で $5\text{万}/\mu\text{l}$ 以上を維持した比率）は、血小板数は摘脾群79%、非摘脾群89%の有効性を示し、平均の投与量は摘脾群では約 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 、非摘脾群では約 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ であった（図4B）²⁴。

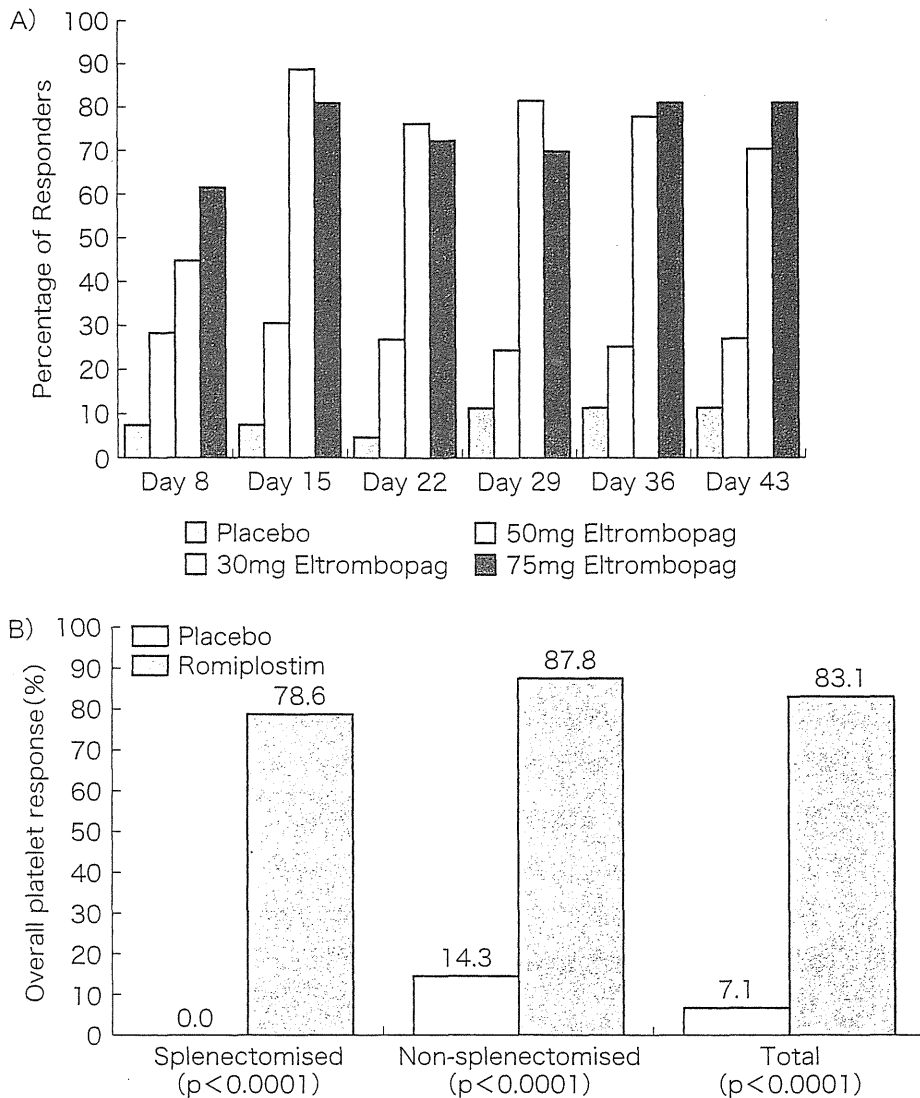


図4 トロンボポエチン受容体作動薬の治療成績 (文献20および24より)

- A) エルトロンボパグの治療成績. 血小板数3万/ μ l未満のITP症例に対してエルトロンボパグを6週間投与した. 図は各週数において血小板数5万/ μ l以上となった比率 (%) を示している. 欧米人が対象であるため, エルトロンボパグは30mg, 50mg, 75mgの用量設定となっている.
- B) ロミプロスチムの治療成績. 血小板数3万/ μ l以下のITP症例に対して, ロミプロスチムを24週間投与した. 2~25週目の間に少なくとも4週において血小板数5万/ μ l以上を維持できた比率 (%) を示している. 有意差検定はCochran-Mantel-Haenszel検定にて施行.

F. ITP 治療における TPO 受容体作動薬の位置づけ

TPO 受容体作動薬の ITP 治療における現時点での位置づけを考察する. 繰り返しになるが,

ITP における治療目標は, 血小板数を正常化させることではなく, 危険な出血を予防することである. TPO 受容体作動薬の短期投与に関しては比較的安全に使用できるものの, 残念ながら現時点においてその長期安全性はいまだ確立していな