

がん薬物療法と薬剤師の臨床活動の展開

緒方 憲太郎

福岡大学病院 薬剤部 〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1

The cancer chemotherapy and the role of clinical pharmacist

Kentaro Ogata

Department of Pharmacy, Fukuoka University Hospital, 7-45-1 Nanakuma,
Jyounan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

Abstract

In Japan, cancer has been the number one cause of death since 1981, and at present, one in three people die of cancer. Through measures to fight cancer, such as the "10-year comprehensive strategy against cancer" and the "new 10-year strategy to conquer cancer", a concept that "cancer is a disease that is caused by genetic abnormalities" has emerged in Japan. As the pathogenesis of cancer is clarified more and more at the genetic level, marked advances have been made in treatment and diagnosis, including early cancer detection methods and standard treatments. In 2004, the "Third 10-year comprehensive strategy against cancer" was developed to markedly lower cancer incidence and mortality, and Japan is totally committed to study and prevent cancer and comprehensively advance cancer medicine. One of the goals is to standardize cancer treatments, and the "Cancer Control Act", which was enacted on April 1, 2007, promotes not only cancer prevention and research, but also standardization of cancer medicine. Subsequently, core hospitals for cancer care have been established in each prefecture, and more emphasis has been placed on the roles of pharmacists at core hospitals. The Japanese Society of Hospital Pharmacists established a cancer specialist certification system, and, as a national policy, pharmacists who specialize in anticancer drugs are being trained. The present report introduces the three basic activities of pharmacists involved in cancer medicine at the department of the Division of Medical Oncology, Hematology, and Infectious Disease, Fukuoka University Hospital.

1. Measurement of plasma concentration of oral busulfan during pretreatment for haematopoietic stem cell transplantation.
2. Pharmacokinetics of arsenic trioxide in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia and adult T-cell leukemia lymphoma.
3. Desensitization therapy successful against skin rash and liver dysfunction induced by imatinib mesilate in a patient with chronic myeloid leukemia.

Key word: cancer chemotherapy, side effect, busulfan, arsenic acid, imatinib, clinical pharmacist

【緒 言】

わが国では 1981 年よりがんが死因の第一位となり、現在では三人に一人ががんで亡くなる深刻な時代となっている。わが国のがん対策は「対がん 10 ヶ年総合戦略」及び「がん克服新 10 ヶ年戦略」により、「がんは遺伝子の異常によって起こる病気である」という概念が確立し、遺伝子レベルで病態の解明が進み、がんの早期発見法の確立、標準的な治療法の確立等診断・治療技術も目覚ましい進歩を遂げた。更に 2004 年からの新たな 10 ヶ年戦略のために、がんの罹患率と死亡率の激減を目指し「第 3 次対がん 10 ヶ年総合戦略」が定められ、がんの研究、予防及び医療の総合的な推進に全力で取り組むこととなった。この戦略目標のひとつにがん医療の均てん化が挙げられ、2007 年 4 月 1 日に施行された『がん対策基本法』にもがん予防や研究の推進とともに、がん医療の均てん化の推進が盛り込まれている。これを踏まえ各都道府県においてがん診療拠点病院の整備が進み、特に拠点病院の薬剤師の役割、すなわち、専門性が要求され始め、日本病院薬剤師会はがん専門薬剤師認定制度を制定し、国策としてがん薬物療法に精通した薬剤師を養成することとなった。

そこで、福岡大学病院・腫瘍血液感染症内科での薬剤師としてのがん医療活動、ここでは三つの基礎的活動を示す。

I 同種造血幹細胞移植前処置における経口ブスルファンの至適投与量

同種骨髄移植は 1970 年代に Thomas ら¹⁾によって臨床応用されて以降、現在では重症再生不良性貧血や白血病などの難治性造血器疾患に対して治癒を目指した治療法として確立している。アルキル化薬であるブスルファン (BU) の殺細胞効果は細胞周期非依存性であり、休止期にある腫瘍細胞にも作用するため、移植前処置に適した薬剤と考えられていた。

しかし、BU の殺細胞効果は定常状態の平均血中濃度 (\bar{C}_{ss}) または血中濃度時間曲線下面積 (AUC) に依存する²⁾が、その血中濃度は個体間差が大きく、このことが原因と考えられる幾つかの問題点が報告されていた。McCune らは \bar{C}_{ss} が低い小児症例では (<600 ng/mL)、拒絶が多いことを報告し³⁾、また Slattery、Deeg らは成人の慢性骨髄性白血病患者では再発が多いことを報告した^{4, 5)}。一方、 \bar{C}_{ss} が高い(>1000 ng/mL)症例では肝中心静脈閉塞症 (VOD) などの移植関連毒性 (RRT) の合併頻度が高いことが報告されていた^{4, 6)}。これらのことより BU の \bar{C}_{ss} を 800~900 ng/mL とするための投与量補正が推奨されている⁷⁾が、本邦では造血幹細胞移植前処置における BU 血中濃度モニタリングの報告は無く、その有用性および BU が TDM 対象医薬品となるか明確になっていない。国際的に BU の有用性(有効性と安全性) を高めるために血中濃度を確認しつつ投与量をコントロールすることが必要とされているが、わが国では今後の慢性骨髄性白血病患者治療への適用すら考えられていない。そこで、BU 血中濃度を測定し、薬物動態を考慮した薬物療法の意義を提言した。

【方法】

福岡大学病院において 2002 年 8 月～2003 年 6 月までに移植前処置として BU-CY レジメンを用い、同種造血幹細胞移植を施行された 4 例を対象とした。なお、BU 血中濃度測定に先立ち、主治医が本研究の説明を行い文書により、すべての患者から同意を取得した。BU は移植 7 日前より使用が開始され、1 回 1mg/kg を 6 時間毎に計 16 回内服する。採血ポイントは 6 回目内服後 0.5、1、2、4、6 時間であり、ヘパリン処理採血管を用いて採血

したのち、速やかに遠心分離した。得られた血漿は測定まで−20°Cで凍結保存した。血漿中 BU 濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)・蛍光検出法により測定した⁸⁾。

操作:採取した血漿 500μL に内標準物質として 1,6-bis(methanesulfoxy)hexane (10 μ g/mL) エタノール溶液 50 μ L を添加する。更に、塩化ナトリウム (約 100 mg) を加えて混和後、酢酸エチル 1 mL 加えて 2 分間振盪する。遠心分離 (1000 g × 5 min) 後、酢酸エチル層を分取し、65 °Cで減圧乾固する。残渣をエタノール 100μL に再溶解し、1 M 水酸化ナトリウム溶液 10 μL および 2-ナフタレンチオール (0.3 M) 10 μL を加え、90°Cで 50 分間蛍光反応する。反応混液を氷水中で冷却後、20μL を HPLC に注入した。HPLC の条件: 分離カラム、YMC-Pack C4 (150 x 4.6 mm, I.D., 5 μ m)。移動相、メタノール: 0.1 M 酢酸緩衝液 (pH 7.0) =80 : 20 (v/v)。流速、1.0 mL/min。検出波長、Ex 255 nm、Em 370 nm。

患者の BU 体内動態パラメータは、VCM-TDM version2 (塩野義製薬) に Sandström ら⁹⁾が報告している母集団パラメータを入力し、ラグタイムのある経口 1-コンパートメントモデルを用いてベイジアン法により算出した。また、 \bar{C}_{ss} は台形公式により算出した AUC を用いて以下の式で求めた。

$$\bar{C}_{ss} (\text{ng/mL}) = \frac{\text{AUC (ng} \cdot \text{hr/mL)}}{\tau (\text{hr})}$$

【結果】4 例について血漿中 BU 濃度を測定し、ベイジアン法を用いて解析を行ったところ、 \bar{C}_{ss} は 740 – 1700 ng/mL と症例間で 2 倍以上の較差を認めた。Table 1 に 4 例の患者背景と血中濃度測定結果を示す。4 例中 1 例 (症例 3) が \bar{C}_{ss} : 1,676 ng/mL と高値を示し、VOD を合併した。本試験における患者の平均パラメータは Sandström ら⁹⁾が報告している母集団パラメータと比較すると、クリアランス (CL/F) および分布容積 (Vd/F) はほぼ同値であったが、吸収速度定数 (ka) は約 1.5 倍大きい値を示した。以下に VOD を合併した症例について詳細を記す。

Table 1 4例の患者背景とBU動態パラメータ

症例	年齢	性	現疾患	クリアランス (L/hr/kg)	分布容積 (L/kg)	半減期 (hr)	吸収速度定数 (hr ⁻¹)	定常状態 血中濃度 (ng/mL)
1	27	女	骨髄異形成 症候群	0.16	0.81	2.6	1.64	745
2	60	女	悪性リンパ腫	0.21	0.64	2.1	2.60	827
3	21	女	急性骨髓性 白血病	0.10	0.48	3.4	3.39	1676
4	46	男	急性骨髓性 白血病	0.19	0.71	2.6	2.56	861

【症例 3】21 歳女性、身長 170cm、体重 61kg。

2001 年 9 月急性骨髓性白血病と診断された。入院後、寛解導入療法を施行し完全寛解に

到達した後、地固め療法に引き続き維持・強化療法が施行された。しかし 2003 年 1 月再発を認め、再寛解導入療法施行後、4 月 HLA 一致の兄より同種末梢血幹細胞移植を施行した。前処置として、移植 7 日前より BU 60mg/回を 6 時間毎に 16 回内服投与した後、移植 3 日前より CY 3,600mg の 3 時間点滴を 2 日間行った。移植後 11 日目には白血球数 5,000/ μ L、13 日目には血小板数も 50,000/ μ L を超え、速やかに造血能は回復した。しかし 14 日目より総ビリルビン値 1.9mg/dL と高値を認め、20 日目には 9.6mg/dL まで上昇した。また右季肋部痛とともに肝腫大と腹水および 18 日目までに 15% の体重増加を認めた。この間他の肝機能異常は認めておらず VOD と診断した。その後 VOD に対する治療が行われ 3 週間後に軽快した。本症例の BU \bar{C}_{ss} は 1,676ng/mL であった。

BU-CY レジメンは TBI を用いない移植前処置として最も標準的な前処置療法である。しかし、BU はその体内動態の個体間差が大きく、 \bar{C}_{ss} または AUC が移植後の生着率、再発、RRT と関連していることが報告されている³⁻⁶⁾。また、BU はグルタチオン-S-トランスフェラーゼにより代謝されることから人種差や遺伝子多型による体内動態への影響が報告されている¹⁰⁾。Sandström らが報告した白人 (Caucasians) におけるパラメータと比較すると、4 例中 3 例において ka 値が大きく、吸収過程での個体間差を認めた。通常、BU を用いた移植の際には、BU 大量投与によって合併する神経毒性（痙攣）を予防する目的で抗痙攣薬が併用されるが、Hassan ら¹¹⁾は抗痙攣薬としてジアゼパムまたはフェニトインを用いた結果、ジアゼパム使用群に変化は認められなかったが、フェニトイン使用群では BU の CL/F の上昇と、AUC の低下を認めたことを報告している。さらに経口投与されるため食事の影響も懸念される。今回の 4 症例では全てバルプロ酸が併用され、食事も同じ移植患者用の加熱食が用意された。今回 4 症例という少ない症例数であったにもかかわらず、患者間のパラメータの変動は大きく、うち 1 例 (\bar{C}_{ss} :1676 ng/mL) に重篤な合併症を認めた。血中濃度を適正にコントロールすることで、有効性を低下させること無く副作用の防止につながるよう、本邦においても造血幹細胞移植前処置における BU 血中濃度モニタリングの必要性を示唆するものと考えられる。

2006 年 9 月に注射用 BU (ブスルフェクス[®]) が採用されたが、約 50 倍の薬価差があり、医療経済的には今後も内用 BU の使用は選択肢の一つと考えられる。

また、ブスルフェクス[®]は 1 回 2 時間の点滴で、1 日 4 回を要することを考えると患者負担は非常に厳しいものがある。

II 急性前骨髄球性白血病および成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する亜ヒ酸療法におけるヒ素の体内動態

1992 年、亜ヒ酸を主成分とする漢方薬である癌靈 1 号 (Ai-Ling 1) が急性前骨髄球性白血病 (APL) に対して all-trans-retinoic acid と同等の寛解導入率を示すことが報告されている¹²⁾。その後、中国およびアメリカにおいて臨床試験が行われ、亜ヒ酸の APL 治療における有用性が確認され¹³⁻¹⁵⁾、2000 年 9 月には Cell Therapeutic 社より「TRISENOX[®]」という商品名で市販されている。日本における APL に対する亜ヒ酸療法の治験は、1999 年 3 月から 2001 年 3 月に米国の第 II 相試験に準じて臨床試験が行われており、その結果、14 例中 11 例に完全寛解が認められたことが報告されている¹⁶⁾。

一方、成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATLL) は Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) の感染に起因した末梢性 T 細胞系の血液腫瘍疾患であるが、現在の ATLL に対する治療の中心は非ホジキンリンパ腫の治療に準じた多剤併用化学療法である。しかし、

ATLL 細胞はこれらの化学療法剤に対して早期に耐性を獲得するため、再発・治療抵抗性 ATLL の治療はきわめて困難な状況である。亜ヒ酸が HTLV-I 感染 T 細胞株および ATLL 患者由来新鮮 ATLL 細胞にアポトーシスを誘導すること¹⁷⁾ また、INF- α との併用で HTLV-I 感染 T 細胞株にアポトーシスと G1 期静止が誘導されること¹⁸⁾ など、亜ヒ酸の ATLL 治療への可能性を示唆している。さらに Hermine らは再発・治療抵抗性 ATLL に対して亜ヒ酸・INF- α 併用療法を行い、8 例中 4 例に部分寛解以上の効果を得たことを報告している¹⁹⁾。

しかしながら、亜ヒ酸投与時の体内動態に関する報告は少数であり、特に日本人での検討は皆無に等しい。また、亜ヒ酸の APL 細胞に対する効果は濃度によって異なり、低濃度 (0.1–0.5 μ M) では分化誘導、高濃度 (0.5–2.0 μ M) ではアポトーシスを誘導することが知られている²⁰⁾。したがって、血中ヒ素濃度は、APL および ATL の抗腫瘍効果に大きく影響を及ぼすことが考えられ、ヒ素の体内動態に関する情報は亜ヒ酸の効果を十分に発揮させる上で重要な情報となり得る。

そこで、著者らは福岡大学倫理審査委員会の承認を得て、腫瘍内科にて実施された再発・治療抵抗性造血器腫瘍患者に対する亜ヒ酸療法施行時の体内動態について検討を行った。

【方法】亜ヒ酸注射剤の調製：亜ヒ酸は Sigma 社製、2,3-ジメルカプトプロパノールは和光純薬(株)製のものを使用し、その他の試薬は市販特級品を用いた。注射用亜ヒ酸溶液の調製は、注射用水約 80mL に亜ヒ酸 100mg を溶解し、これに 1M 水酸化ナトリウム水溶液約 8mL を加え、亜ヒ酸を完全に溶解する。これに 1M 塩酸を加え、pH を 5–6 に調整後、注射用水で全量を 100mL (1mg/mL) とした。メンブランフィルター (0.22 μ m) でろ過後、滅菌遮光バイアル (10mL) に分注し、高压蒸気滅菌後、冷所 (4°C) 保存し、使用期限は 1 年間とした。

対象患者：当院に亜ヒ酸療法を目的として平成 14 年 1 月から平成 14 年 12 月までに入院した APL 患者 2 名と ATLL 患者 3 名である。Table 2 に患者の亜ヒ酸療法施行前における患者背景を示す。クレアチニンクリアランス (CLcr) は Cockcroft-Gault の推定式を用いて算出した。なお、亜ヒ酸療法実施に先立ち担当医師が対象患者全員に対しヘルシンキ宣言に基づき十分に説明し、文書で試験への参加の同意を得て実施した。

Table 2 患者背景

Patient No.	Age (Y)	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	BUN (mg/dL)	Scr (mg/dL)	CLcr [#] (mL/min)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	No. of relapse
1	29	M	61.9	APL	13	0.6	159	54	104	4*
2	39	F	48.3	APL	15	0.5	115	38	50	2 ^{*†}
3	35	M	82.0	ATLL	7	0.5	239	13	11	1
4	66	M	53.9	ATLL	18	0.6	92	46	74	2
5	75	F	39.4	ATLL	19	0.7	43	17	9	-‡

Abbreviation: APL, acute promyelocytic leukemia; ATL, adult T-cell leukemia lymphoma; BUN, blood urea nitrogen; CLcr, creatinine clearance; Scr, serum creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Creatinine clearance were calculated by Cockcroft-Gault equation.

*The patients had previously received some courses of all-trans-retinoic acid, plus anthracycline antibiotics and cytarabine.

†The patient had previously received 3 courses of arsenic trioxide treatment.

‡The patient had resisted some courses of the chemotherapy received previously.

投与方法および採血：調製した亜ヒ酸注射剤 0.15mg/kg/day（ヒ素として 1.52 μ mol）を 1 日 1 回、3～4 時間かけて点滴静注し、投与期間は最大で 60 日間である。採血は投与初日および 20 日目に行い、投与直前、0.5、1、2、3、4、6、8、12 および 24 時間後にヘパリンで処理した採血管で行い、検体は速やかに遠心分離し、血漿とし測定するまで -40°C で保存した。

血漿中のヒ素濃度測定：血漿中ヒ素濃度は Ni²⁺ らの方法に基づきヒ素を 2,3-ジメルカブトプロパノール (Bal) で誘導体化した後、ガスクロマトグラフィー／質量分析 (GC/MS) を用いて測定した。

ヒ素体内動態：ヒ素の体内動態推移式には、投与前ヒ素濃度 C₍₀₎ と 0 次吸収を伴う 1 コンパートメントモデル式との和（式）を用いた。式に対して非線形最小二乗法プログラム MULTI²²⁾ を用いて体内動態パラメータの推定を行った。重み関数として W=C_i⁻¹、解析アルゴリズムには Damping Gauss-Newton 法を用いた。

$$C_p = \frac{R_0}{Vd \cdot k_e} \{1 - \exp(-k_e \cdot T)\} \cdot \exp(-k_e \cdot t_{pi}) + C_{(0)} \quad (\text{式})$$

ここで、R₀ は投与速度、V_d は分布容積、k_e は消失速度定数を示している。T は点滴時間、t_{pi} は点滴終了後の経過時間であり、点滴終了までは t_{pi}=T である。

時間一血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は亜ヒ酸の投与開始から 24 時間までを台形公式によって算出した。全身クリアランス (CL_t) は CL_t=k_e × V_d で算出した。

【結果】

APL および ATLL 患者に対し、亜ヒ酸療法開始 1 日目および 20 日目の血漿中ヒ素濃度

の推移を Fig. 1 に、薬物動態パラメータを Table 3 に示した。血漿中ヒ素濃度は点滴静脈内投与終了時に最高値を示した後、速やかに低下し、24 時間後にはほぼ投与前レベルに達した。また、いずれの患者においても血漿中ヒ素濃度推移は類似したプロファイルを示し、ヒ素の体内動態は比較的個体間変動が小さいことが考えられた。また、1 日目および 20 日目の体内動態パラメータには有意な差は認められないことから、連続投与によるヒ素体内動態の変動および血漿中におけるヒ素の蓄積性はほとんど無いことが示唆された。

【ATLL 症例】75 歳女性

1998 年全身の皮疹を主訴に受診し、ATLL chronic type と診断された。1999 年より皮疹の増悪と末梢血 ATLL 細胞の増加、LDH の上昇を認め、以後化学療法が開始された。徐々に治療抵抗性を示し、三酸化ヒ素療法開始となった。

本症例は INF- α 1 回 300 万単位を週 3 回併用した。治療開始後より白血球数、末梢血の ATLL 細胞数は減少し、18 日目には著明な改善を認めた。恶心・嘔吐が出現したため一旦休薬しながら治療を継続した結果、可溶性インターロイキン 2 レセプターも改善し、皮疹も消失傾向となった。以上の経過により三酸化ヒ素／INF- α 併用療法は有効と判断された。治療前、皮膚は ATLL 細胞の浸潤のため全体的に色素沈着があり、その中に赤みの強い皮疹を認めていた。治療後はこれらの皮膚所見は改善したが、一方で、爪に亜ヒ酸治療により生じた有害事象と考えられる陥凹を認めた。

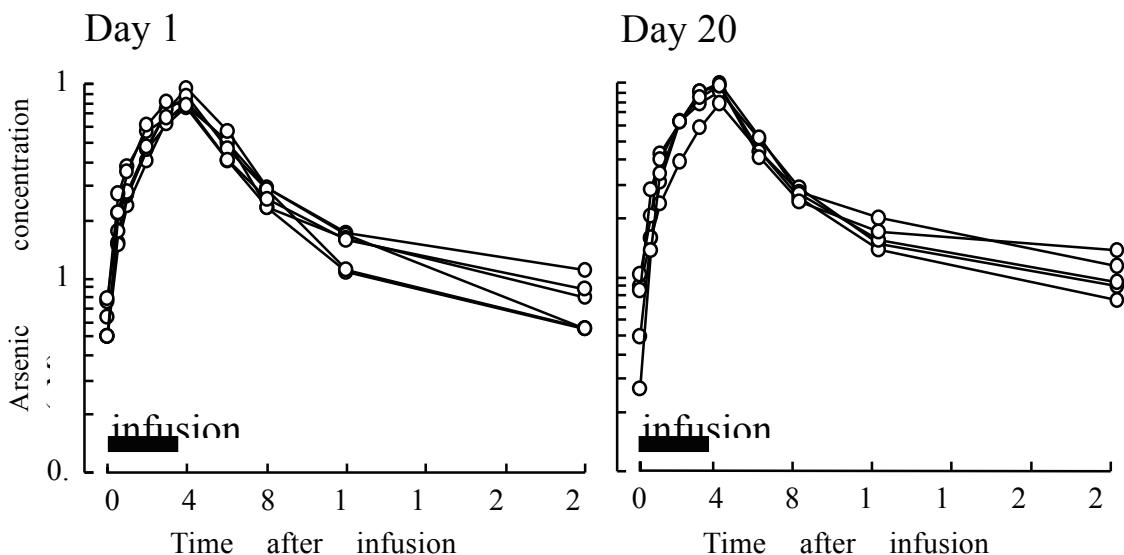


Fig. 1 5例の治療開始1日目及び20日目の亜ヒ酸血中濃度

Table 3 三酸化ヒ素療法5例の薬物動態パラメータ

Patient No.	Vd (L/kg)		k _e (h ⁻¹)		CL _t (L/h/kg)		C _{max} (mM)		AUC (mM·h)	
	day 1	day 20	day 1	day 20	day 1	day 20	day 1	day 20	day 1	day 20
1-1	0.14	0.13	0.26	0.28	0.036	0.037	8.8	8.9	58.9	65.3
1-2*	0.14	0.11	0.21	0.30	0.030	0.035	9.6	9.0	66.8	66.8
2	0.12	0.14	0.29	0.25	0.033	0.035	8.1	8.2	63.7	62.3
3†	0.16	-	0.25	-	0.039	-	7.8	-	55.2	-
4	0.13	0.12	0.30	0.29	0.036	0.033	8.1	8.9	64.5	70.1
5	0.18	0.20	0.18	0.22	0.038	0.043	7.6	7.3	61.0	52.7
ave	0.14	0.15	0.26	0.26	0.035	0.036	8.3	8.6	61.7	63.5
S.D.	0.02	0.03	0.05	0.03	0.004	0.004	0.8	0.7	4.2	6.6

Abbreviation: Vd, distribution volume; ke, elimination rate constant;

CLt, total body clearance; Cmax, maximum concentration;

AUC, area under the curve; ave, average; S.D., standard deviation

* Number 1 patient had received 2 courses of arsenic trioxide treatment.

† Number 3 patient had discontinued arsenic trioxide treatment at day 5.

III 慢性骨髓性白血病におけるメシル酸イマチニブの脱感作療法

メシル酸イマチニブ（グリベック[®]）は慢性骨髓性白血病（CML）の基本病態である Bcr／Abl 陽性細胞に対する分子標的薬である。CML では 9 番染色体と 22 番染色体の相互転座 t(9;22)(q34;q11)、すなわち Philadelphia (Ph¹) 染色体が認められ、本転座により bcr/abl キメラ遺伝子が形成される。Abl 蛋白が有するチロシンキナーゼ活性は Bcr／Abl の形成により恒常的に活性化され、アポトーシスを抑制し白血病の発症原因となっている²³⁾。メシル酸イマチニブは Abl 蛋白の ATP 結合部位にて ATP と競合的に結合し、Abl のチロシンキナーゼ活性を阻害する²⁴⁾。

慢性期 CML 症例に対する初回治療としてメシル酸イマチニブと IFN- α + シタラビン併用療法の有効性を比較する臨床試験が行われ、細胞遺伝学的完全寛解率は前者において 76.2%、後者では 14.5% であり、さらに有意に急性転化率の減少をもたらし、副作用も少ないことからメシル酸イマチニブが CML の第 1 選択薬となった²⁵⁾。

メシル酸イマチニブの承認時までの国内臨床試験における有害事象には、血液毒性をはじめ嘔気、浮腫、皮膚症状などがあり、なかでも皮疹の発現率は 40% と高率である²⁶⁾。海外で行われた第 II 相臨床試験でも皮疹は 32% に認められている²⁷⁾。皮膚症状が発現した場合は休薬し、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬投与などの対症療法施行後に再投与が試みられている。しかし皮膚症状再燃のためメシル酸イマチニブの投与を中止せざるを得なかった症例²⁸⁾ や、低用量 (100mg/日) より再投与開始したが、皮膚症状が再燃した例²⁹⁾ も報告されている。

メシル酸イマチニブ治療中に皮疹と肝機能障害を来たし治療中止を余儀なくされた患者に脱感作療法を提案し、再投与が可能となった。

【症例】 67歳、男性

主訴：易疲労感。現病歴：1997年、Ph¹染色体陽性CMLと診断されIFN- α 療法が開始されるも、全身倦怠感、食欲不振、体重減少が出現し、うつ状態となったためIFN- α 療法は中止された。以後ヒドロキシカルバミド(HC)1500mg/日投与にて外来治療中であったが、2002年メシル酸イマチニブによる治療目的で入院となった。入院時の検査所見は白血球数6500/ μ L、赤血球数281万/ μ L、ヘモグロビン値12.3g/dL、血小板数37.2万/ μ L、AST 26IU/L、ALT 17IU/Lであった。

メシル酸イマチニブ治療開始後の経過：HCを中止し、メシル酸イマチニブの400mg/日内服を開始した。他に併用薬は無く、開始後は順調に経過した。投与開始7日目にトランスアミナーゼの軽度上昇(AST 47IU/L、ALT 52IU/L)、13日目に全身性に強い搔痒感を伴う発疹、および37°C台の発熱を認めた。メシル酸イマチニブによる薬疹と診断し、プレドニゾロン30mg/日とマレイン酸クロルフェニラミン復効錠12mg/日の併用を開始した。しかしその1週間後、皮膚症状の悪化、38°C台の発熱、およびAST 142IU/L、ALT 368IU/Lと肝障害の進行を認めたため、薬剤アレルギー性の皮疹および肝機能障害と診断し、メシル酸イマチニブの投与を中止した。CMLに対してはHC 1500mg/日の投与を再開した。3週間後には皮膚症状は消失し、AST 26IU/L、ALT 23IU/Lと肝障害も改善したため、メシル酸イマチニブの再投与を試みるため脱感作療法を行った(Fig. 2)。

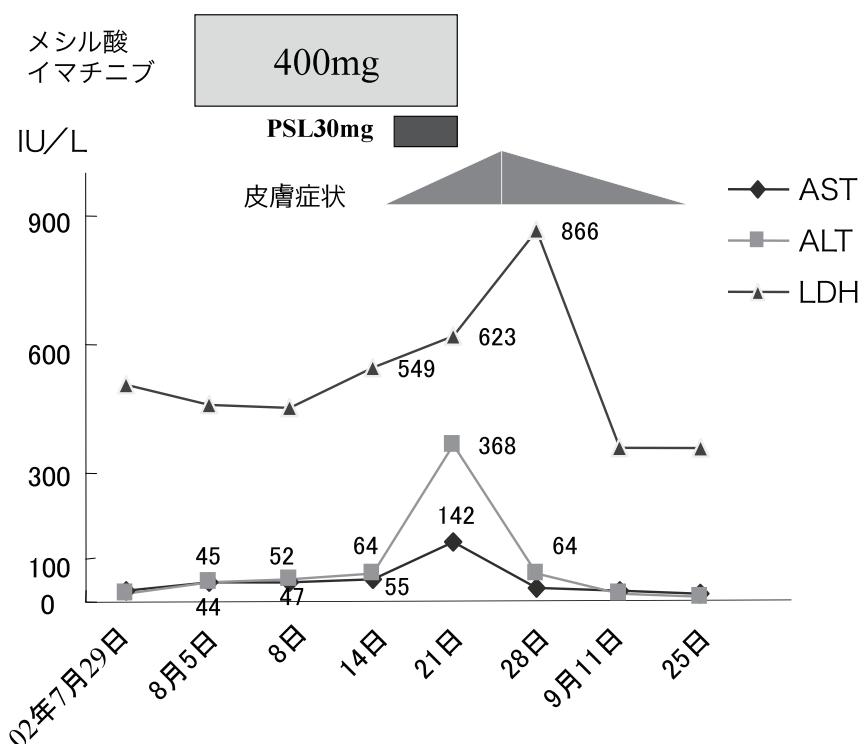


Fig. 2 メシル酸イマチニブ内服後の経過

【脱感作療法】 メシル酸イマチニブを成分量として 1 日 1 mg より開始した。その際、1 回量を 0.5g となるよう乳糖で賦形した。その後 2 日毎に 2mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg と漸増し、脱感作療法開始 3 週間後には導入時と同量である 400mg／日が投与可能となった。我々は以前、他の患者で ST 合剤の脱感作療法を経験しており、同様の方法を本症例に応用することを主治医に提案し検討した。本法³⁰⁾では ST 合剤を 5mg／日より投与開始する。さらに 1 日毎に倍量に漸増し、投与開始 10 日目には 2.000mg／日まで漸増する。我々はこれに準じ、メシル酸イマチニブの初回投与量を目標投与量の 1／400 量である 1mg／日とした。かつ慎重に脱感作療法を行うため、2 日毎に 2mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg と漸増し、脱感作期間を長く取ることを提案した。幸い CML に対しては HC 投与により病勢は落ち着いていたため可能であった。脱感作療法開始 3 週間後には導入時と同量である 400mg／日が投与可能となった。HC はメシル酸イマチニブ再開とともに 1000mg／日に減量し、14 日間で中止した。その後、皮膚症状、肝機能障害ともに再燃することなく 4 年間メシル酸イマチニブの内服を継続中である。

【考察】 メシル酸イマチニブの登場は CML の予後を改善し、現在ではその標準的治療薬となっている。しかし一方で、有害事象のため治療中止を余儀なくされる場合がある。分子標的薬は、疾患の成立メカニズムを解明した上で、それに関わる特定の分子を標的として開発された薬剤である。作用部位が選択的であるため、従来の細胞毒性を持つ抗悪性腫瘍薬とは異なり副作用が少ないと言われてきた。しかし、従来の薬剤と異なる副作用が報告されており、致死的な有害事象も稀ではない。たとえば EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブは肺癌治療に用いられるが、特有の皮膚症状が半数以上にみられ、時に治療に支障を来たすこともある³¹⁾。メシル酸イマチニブによる皮疹の発症機序はアレルギー性もあるが、用量依存性に増加するといわれ³²⁾ 詳細は不明である。その対策として 100mg／日より再投与開始して不成功に終わった症例²⁹⁾ や重篤な場合は皮膚、粘膜に病変がおよび全身症状を伴う Stevens-Johnson 症候群の発生³³⁾も報告され、再投与には厳重な管理が必要である。

今回、薬剤管理指導の対象であった本症例は薬剤に対するアレルギー反応を来たしたものと考え、我々は以前、他の患者で ST 合剤の脱感作療法を経験していたので、医師へメシル酸イマチニブの脱感作療法を試みる価値があることを提案した。この方法により、本症例は薬物アレルギーの再発無くメシル酸イマチニブの再投与が可能となった。Park ら⁷⁰⁾もメシル酸イマチニブによる皮膚症状を来たした症例に対して脱感作療法を行い、再投与に成功している。彼らは 10mg／日より投与開始し、同量を 1 週間続けた後に次の 1 週間で 100mg／日に增量している。さらに皮膚症状の再燃が無いことを確認し、その後 2 週間に毎に 100mg 増量する方法で 6 週間を要している。我々は初回投与量を 1mg／日から開始した後、漸増を行い 3 週間で目標投与量を達成することが出来た。しかし脱感作療法期間が初回投与量、漸増法とどのように関係するのかは今後の検討が必要であると思われる。また、アレルギー性鼻炎などに利用されている脱感作療法は数年を必要とするが、メシル酸イマチニブの場合は IgE の関与などが認められておらずアレルギー発現機序の違いが示唆されている。

新規薬剤の登場は、未知の有害事象発現の危険性を秘めており、患者毎にその効果と有害事象を検証していくことが重要である。薬学的知識や経験に基づいて最大限に治療効果を引き出し、有害事象を軽減させる上で薬剤師の役割は大きく、また医療スタッフへの薬剤情報提供は重要である。本症例の治療経過はメシル酸イマチニブによる有害事象に対する脱感作療法の有用性を示した。本症例は分子標的薬物療法を受ける患者の薬学的ケアを

実践する薬剤師が知っておくべき有用な情報の1つであるものと考え報告した。

医療における薬剤師業務は服薬指導、副作用モニタリング、副作用予防・対策に関する研究である。

以上述べたように、著者ら薬剤師は臨床活動の中で、患者に対して臨床研究を含めた総合的薬学的管理を目指した職務であることを認識し、患者を中心とした医療に少しでも貢献できることを至上の喜びとし、今後も期待される薬剤師でありたいと考えている。

【参考文献】

- 1) Thomas ED, Storb R et al.: Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* **292**, 832-843 (1975).
- 2) Hassan M, Ljungman P et al.: Busulfan bioavailability. *Blood* **84**, 2144-2150 (1994).
- 3) McCune JS, Gooley T et al.: Busulfan concentration and graft rejection in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **30**, 167-173 (2002).
- 4) Slattery JT, Clift RA et al.: Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* **89**, 3055-3060 (1997).
- 5) Deeg HJ, Storer B et al : Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* **100**, 1201-1207 (2002).
- 6) Grochow LB, Jones RJ et al, Pharmacokinetics of busulfan : Correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* **25**, 55-61 (1989).
- 7) Deeg HJ, Storer B et al : Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* **100**, 1201-1207 (2002).
- 8) Hara S, Tsuchie M et al : High-performance liquid chromatographic quantification of busulfan in human serum after fluorescence derivatization by 2-Naphthalenethiol. *Anal Sci* **16**, 287-291 (2000).
- 9) Sandström M, Karlsson MO et al : Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulfan in bone marrow transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.*, **28**, 657-664 (2001).
- 10) Nelson HH, Wiencke JK et al : Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of gulutathion S-transferase theta. *Carcinogenesis* **16**, 1243-1245 (1995).
- 11) Hassan M, Öberg G et al : Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulfphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmcol* **33**, 181-186 (1993)
- 12) Sun H-D, Ma L, Hu X-C : Ai-Ling 1 treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. *Clin. J. Integrat. Trad. Chin. West. Med.*, **12**, 170-171 (1992).
- 13) Niu C, Yan H, Yu T, Sun H-P, Liu J-X, Li X-S, Wu W, Zhang F-Q, Chen Y, Zhou L et al, Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide : Remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*, **94**, 3315-3324 (1999).
- 14) Shen Z-X, Chen G-O, Ni et al, Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) : II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed

patients. *Blood*, **89**, 3354-3360 (1997).

- 15) Soignet SL, Maslak P, Wang Z-G et al : Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Eng J Med* **339**, 1341-1348 (1998).
- 16) Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K et al, Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia : Need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia*, **61**, 617-622 (2002).
- 17) Ishitsuka K, Hanada S, Suzuki S, et al : Arsenic trioxide inhibits growth of human T-cell leukemia virus type I infected T-cell lines more effectively than retinoic acids, *Br J Haematol* **103**, 721-728 (1998).
- 18) Bazarbachi A, El-Sabban ME, Nasr R, et al : Arsenic trioxide and interferon-alpha synergize to induce cell cycle arrest and apoptosis in human T-cell lymphotropic virus type I-transformed cells. *Blood* **93**, 278-283 (1999).
- 19) Hermine O, Dombert H, Poupon J, et al : Phase II trial of arsenic trioxide (As₂O₃) and combination of alpha interferon (INF) and As₂O₃ in patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia (ATL). *Blood*, **96**, (suppl) 342a (2000).
- 20) Chen Z, Chen G-O, Shen Z-X, et al : Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic compounds: in vitro and in vivo studies. *Semin Hematol* **38**, 26-36 (2001).
- 21) Ni J, Chen G, Shen Z, et al : Pharmacokinetics of intravenous arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Chin Med J* **111**, 1107-1110 (1998).
- 22) 山岡清、マイコンによる薬物体内動態解析法 南江堂、東京、79-143 (1986).
- 23) Sawyer CL : Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **340**, 1330-1340 (1999).
- 24) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al : Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcl-Abl positive cells. *Nature Medicine* **2**, 561-566 (1996).
- 25) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **348**, 994-1004 (2003).
- 26) ノバルティス ファーマ株式会社, 「グリベック®カプセル 100mg」 医薬品インタビュー フォーム,(2004).
- 27) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al : Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* **346**, 645-652 (2002).
- 28) グリベック®カプセル 皮膚症状の発現時期／転帰、治療薬について【国内自発報告 2002年3月8日までの集計結果】，ノバルティス ファーマ株式会社.
- 29) 朝井靖彦, 川筋綾子, 白崎文朗, 長谷川稔, 谷内克成, 竹原和彦, 高見昭良, メシリ酸イマチニブによる薬疹の2例, *Visual Dermatology* **1**, 910-913 (2002).
- 30) 青木眞, “レジデントのための感染症マニュアル” 医学書院, 東京, 2000, pp.531-534.
- 31) 前田美希代, 石川和宏, G. Amar, 藤井正純, 若松俊彦, 吉田純, 鍋島俊隆, ゲフィチニブにより皮膚病変を来たした一例, 医療薬学 **30**, 330-334 (2004).
- 32) Brouard M, Saurat JH : Cutaneous reaction to STI571. *N Engl J Med* **344**, 618-619 (2001).
- 33) Hsiao LT, Chung HM, Lin JT et al : Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571, a case report. *Br J Haematol* **117**, 620-622 (2002).