

薬物相互作用 (41—慢性骨髄性白血病 (CML) 治療薬の 薬物相互作用)

中本秋彦, 鍛冶園 誠, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (41. Drug interaction in chronic myeloid leukemia therapy)

Akihiko Nakamoto, Makoto Kajizono, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia: 以下 CML)は白血病の一種であり毎年10万人に1人の割合で発症する¹⁾。CMLは9番と22番の染色体の一部が入れ替わった異常染色体であるフィラデルフィア染色体が産生するBCR-ABLタンパクの活性化が原因となり白血病細胞が増殖する疾患である。病期は慢性期, 移行期, 急性期に分けられ, 無症状の慢性期から始まり移行期, 急性期を経て数年単位で徐々に進行する。病期が進行し, 白血病細胞が増殖することで白血球, 赤血球, 血小板などの正常な血液細胞が産生することができなくなり, 発熱, 貧血, 出血などの症状が現れる。多くは50歳前後で発症するが無症状の慢性期に, 健康診断などで異常な白血球の増加から偶然発見されることが多い。

CMLの治療は2000年より以前はインターフェロン製剤や殺細胞性の抗がん剤であるブスルファンを中心に行われてきたが, 長期生存は見込

めない疾患であった。しかしながら, 2001年にCML治療において初の分子標的薬であるBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤(tyrosine kinase inhibitor: 以下 TKI)のイマチニブが登場し, 従来の治療と比較して劇的に治療成績の向上がみられた²⁾。その後, 2009年に第二世代のTKIであるニロチニブ, ダサチニブ, 2014年にボスチニブ, さらに2016年には第三世代のTKIとなるポナチニブが登場したことでCML治療の選択肢が大きく広がった。2001年のイマチニブ登場以降, 現在に至るまでTKIはCML治療の中心となっている。

現在, CML治療で使用されるTKIはいずれも経口剤であり連日内服が原則となっている。そのため, 治療効果を得るには患者の日々の服薬アドヒアランスが非常に重要である。また, 連日内服のため, 併用薬がある場合は相互作用の影響が常に考えられ, TKIの効果減弱や副作用増強の可能性もあるため, 代表的な相互作用について十分に理解しておく必要がある。本稿ではCML治療薬であるTKIの代表的な相互作用について概説する。

CML 治療薬

2017年現在, 本邦でCMLに対して使用可能なTKIは5種類(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)であり, イマチニブ, ダサチニブ, ポナチニブに関してはCML以外にも幅広く使用されている(表1)。CML治療ではTKIを使用することで, 白血病細胞が検査上で検出されない寛解状態を維持し, 慢性期から移行期, 急性期へ進行させないことが重要とされている。

慢性期CMLと診断されればイマチニブ, ニロチニブ, ダサチニブの3剤のTKIから薬剤が選択されるが, 現在のところ明確な使用基準はなく, 患者の合併症などを考慮して選択されることが多い³⁾。例えば, ニロチニブの副作用に高血糖や膵酵素上昇, ダサチニブの副作用に胸水貯留や出血等の副作用が現れるため, 糖尿病や膵炎などあればダサチニブを, 肺合併症や出血リスクがあればニロチニブ, いずれの副作用も認容できない場合はイマチニブが選択されることがある⁴⁾。また, 第一世代TKIのイマチニブと比較して第二世代TKIのニロチニブ, ダサチニブは治療反応性が早く, 速やかに白血病細胞を減少させ高い臨床効果が得られていることから^{5, 6)}, ニロチニブ又はダサチニブが先行して選択されることが多い。基本的にTKIを用いた治療では治療効果がある限りは

平成29年12月26日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7640

FAX: 086-235-7794

E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

継続して使用し、治療効果が不十分であれば別の TKI へ変更して治療を継続する。ボスチニブは前治療で使用した TKI で治療抵抗性となった場合に使用され、ポナチニブは第一、第二世代 TKI が全て無効とされる T315I 遺伝子変異が認められた CML に対して使用される。

TKI 治療が無効となり移行期、急性期に進行した場合、同種造血幹細胞移植が行われる症例も存在するが、移植後の合併症リスクもあることから積極的には行われていない⁴⁾。同種造血幹細胞移植の適応がない場合は進行期になる以前に使用していた TKI とは別の TKI が使用され治療が行われる。

相互作用

現在 CML 治療薬に使用可能な TKI（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）はいずれも主に CYP3A4 で代謝される薬剤であり、薬物相互作用が数多く報告されている（表 2）。アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、グレープフルーツ含有食品等は CYP3A4 の代謝活性を阻害することで TKI の血中濃度が上昇し副作用の発現頻度及び重症度が増強することが報告されている⁷⁻¹¹⁾。また、フェニトインなどの抗てんかん薬、セイヨウオトギリソウ含有食品等は CYP3A4 の代謝活性を誘導するため TKI の血中濃度が低下し、有

効性が減弱する⁷⁻¹¹⁾。これらのことから、併用薬は可能な範囲で CYP3A4 阻害作用又は誘導作用のない薬剤への変更が推奨される。

ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブの吸収は胃内 pH が関与している（表 3）。プロトンポンプ阻害剤や H₂ 受容体拮抗薬の内服によって胃内 pH が上昇した場合、これら薬剤の吸収が抑制され、その結果血中濃度が低下する可能性が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。このためニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブはいずれもプロトンポンプ阻害剤、H₂ 受容体拮抗薬との併用は避けた方が望ましい。ただしニロチニブに関しては、H₂ 受容体拮抗薬であるファモチジンをニロチニブ内服 10 時間前及び 2 時間後に

表 1 CML 治療で用いられる治療薬

薬剤名	適応	関与する代謝酵素
イマチニブ	・慢性骨髄性白血病 ・ KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 ・ フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ・ FIP1L1-PDGFR α 陽性の好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	CYP3A4
ニロチニブ	・慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病	CYP3A4 (一部 CYP2C8)
ダサチニブ	・慢性骨髄性白血病 ・再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	CYP3A4 (一部 FMO-3, UGT)
ボスチニブ	・前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	CYP3A4
ポナチニブ	・前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 ・再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	CYP3A4

(文献 7～11 から引用、改変)

表 2 イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブに共通する薬物相互作用

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール, ボリコナゾール, ケトコナゾール等) ・マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン, エリスロマイシン等) ・グレープフルーツジュース	TKI の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加する恐れがあるので、CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。やむを得ず併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する。	CYP3A4 阻害作用により TKI の血中濃度が上昇する可能性がある。
・抗てんかん薬 (フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール等) ・セイヨウオトギリソウ含有食品	TKI の血中濃度が低下し、TKI の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への変更を考慮する。	CYP3A4 誘導作用により TKI の血中濃度が低下する可能性がある。

(文献 7～11 から引用、改変)

服用時間をずらすことでニロチニブのCmax及びAUCに影響はないとされている⁸⁾。また、ニロチニブ、ダサチニブは副作用にQT間隔延長があるため、同様にQT間隔延長が副作用にある抗不整脈や、ピモジド等との併用は副作用発現の可能性を上昇させるため併用時には十分な観察が必要である^{8,9)}。ボスチニブはニロチニブ、ダサチニブのような相互作用によるQT間隔延長の報告はないが、QT間隔延長のおそれ、又はその既往歴がある患者では慎重投与とされているため、ボスチニブに関してもQT間隔延長を起こすおそれのある薬剤との併用には注意が必要である。

第一世代TKIのイマチニブは特長的な相互作用が知られている(表4)。イマチニブはCYP2C9阻害作用をもつことから主にCYP2C9で代謝が行われるワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる⁷⁾。

その結果、プロトンポンプ比が顕著に上昇し出血リスクも上昇するため抗凝固剤の投与が必要な場合は可能な限りヘパリンへの切り替えを検討する⁷⁾。ワルファリン併用時には頻回なPT-INRの測定が重要である。また、詳細な機序は不明であるがイマチニブと高用量のアセトアミノフェン(3~3.5g/日)との併用により肝毒性が増強されたとの報告もあり注意が必要である⁷⁾。ワルファリンやアセトアミノフェンは汎用されることの多い薬剤であり、併用時には副作用の十分な観察が必要である。さらに、各薬剤とも内服タイミングも様々であるため注意が必要である(表5)。イマチニブは食後と比較して絶食時の内服ではわずかにCmax及びAUCの減弱があるが臨床には問題にならないと考えられている⁷⁾。しかし、絶食時内服では悪心・嘔吐を誘発しやすくなるため食後内服が望ましい。ニロチニブ

では食後投与によりバイオアベイラビリティが上昇しCmax及びAUCが増加する⁸⁾。高脂肪食でその影響は顕著であったことから、食事による影響を最小限にするために、食事の1時間以上前又は食後2時間以降に内服する。ダサチニブは高脂肪食及び低脂肪食摂取後のCmax及びAUCは絶食後に比較してわずかに増加するものの临床上問題ないとされており内服タイミングについて特に制限はない⁹⁾。ボスチニブは高脂肪食後と比較して空腹時はCmax及びAUCが減弱するため食後に内服する¹⁰⁾。ポナチニブは食事の影響を受けにくく、高脂肪食後と空腹時ではCmax及びAUCにほとんど差がないためダサチニブ同様、内服タイミングについて特に制限はない¹¹⁾。

おわりに

CML治療薬の临床上問題となり得る相互作用について概説した。

表3 ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブに共通する薬物相互作用

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・プロトンポンプ阻害剤 ・H ₂ 受容体拮抗薬	TKIの血中濃度が低下し、TKIの有効性が減弱するおそれがあるので、併用は可能な限り避ける。	TKIの吸収が抑制され血中濃度が低下する可能性がある。
・QT延長を起こすことが知られている薬剤(イミプラミン、ピモジド等) ・抗不整脈薬(アミオダロン、ジソピラミド、キニジン等)	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	TKI及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

(文献8~10から引用、改変)

表4 イマチニブに特徴的な薬物相互作用

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	イマチニブと高用量のアセトアミノフェン(3~3.5g/日)との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
ワルファリン	イマチニブとの併用によりプロトンポンプ比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	イマチニブのCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

(文献7から引用)

表5 CML 治療で用いられる治療薬の食事への影響

薬剤名	内服タイミング	食事の影響
イマチニブ	食後	食事の影響は受けないが空腹時の内服は悪心・嘔吐を誘発しやすいため食後に多めの水で内服が望ましい。
ニロチニブ	空腹時	食後ではニロチニブの Cmax 及び AUC が上昇することから食事の1時間以上前又は食後2時間以降に内服する。
ダサチニブ	記載なし	高脂肪食後はダサチニブの Cmax 及び AUC がわずかに上昇するが臨床上問題ないとされており内服タイミングについての制限はない。
ボスチニブ	食後	空腹時はボスチニブの Cmax 及び AUC が低下するため食後に内服する。
ポナチニブ	記載なし	内服タイミングについての制限はなく食事に影響されずに内服可能である。

(文献7～11から引用, 改変)

CML 治療薬である TKI は患者のアドヒアランスが低下すると治療効果が大きく減少することが知られている¹²⁾。アドヒアランスの低下を防ぐには早急な副作用マネジメントや飲み忘れなく連日の内服が行えるよう指導の徹底が必要である。現在は複数の医療機関から様々な薬剤の処方を受けている患者も少なくない。TKI と他の併用薬剤との薬物相互作用を把握し、副作用増強による患者のアドヒアランス低下や薬剤の効果減弱などを未然に回避することに努めなければならない。

文 献

- 1) みんなに役立つ白血病の基礎と臨床, 大野竜三, 宮脇修一編, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2014)。
- 2) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, et al. : Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med (2006) 355, 2408-2417.
- 3) 造血器腫瘍ガイドライン2013年版, 日本血液学会編, 金原出版, 東京 (2013)。
- 4) 慢性骨髄性白血病 (CML) の基礎と臨床 幹細胞の特性から最新薬物療法まで, 松村到編, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2015)。
- 5) Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, et al. : Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med (2010) 362, 2251-2259.
- 6) Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, et al. : Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Eng J Med (2010) 362, 2260-2270.
- 7) グリベック®錠100mg医薬品インタビューフォーム (第12版), ノバルティスファーマ株式会社, 東京 (2017)。
- 8) タシグナ®錠150mg医薬品インタビューフォーム (第17版), ノバルティスファーマ株式会社, 東京 (2017)。
- 9) スプリセル®錠50mg医薬品インタビューフォーム (第11版), ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, 東京 (2016)。
- 10) ボシユリフ®錠100mg医薬品インタビューフォーム (第5版), ファイザー株式会社, 東京 (2017)。
- 11) アイクルシグ®錠115mg医薬品インタビューフォーム (第2版), 大塚製薬株式会社, 東京 (2017)。
- 12) Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, et al. : Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol (2010) 28, 2381-2388.