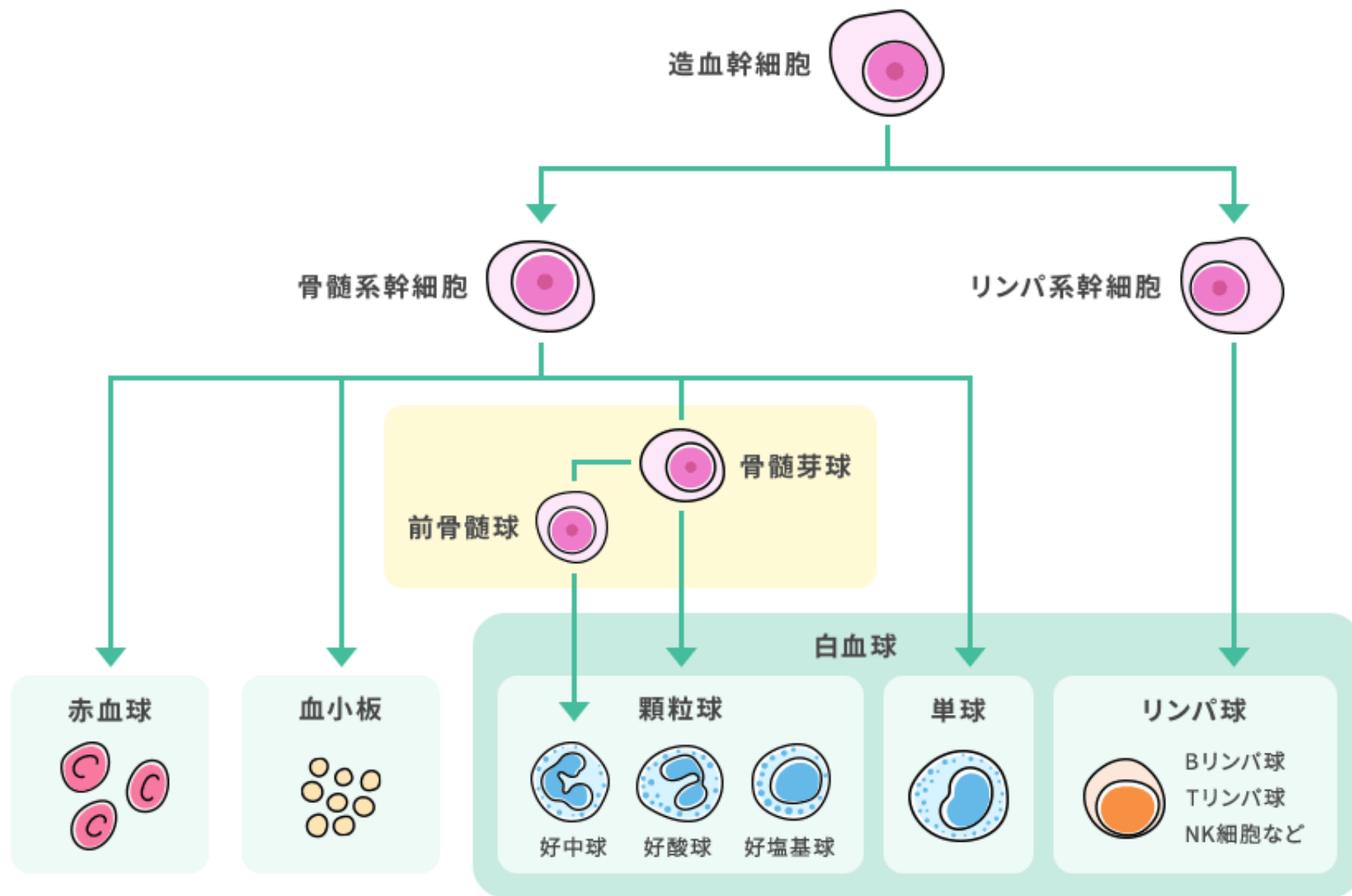


イチから**学ぼう！**

慢性骨髄性白血病の薬物療法と副作用管理について

石巻赤十字病院 薬剤部 西和哉

血液がん



造血器腫瘍（血液がん）

白血病

悪性リンパ腫

多発性骨髄腫

ほとんどの種類の白血病は原因が分かっていません。

放射線の照射を受けたり、ある種の化学療法を受けたり、あるいは特定の化学物質(ベンゼン、一部の殺虫剤、タバコの煙に含まれる化学物質など)に触れたりした場合は、いずれかの種類の白血病を発症するリスクが高まりますが、そうした場合でも、実際に白血病になる人はごくわずかです。

ダウン症候群やファンコニ貧血といった特定の遺伝性疾患がある場合も、白血病のリスクが高くなります。

人によっては、特定の染色体異常によって白血病を発症することもあります。

造血器腫瘍（血液がん）

白血病

急性骨髄性白血病(AML:acute myeloid leukemia)
慢性骨髄性白血病(CML:chronic myeloid leukemia)

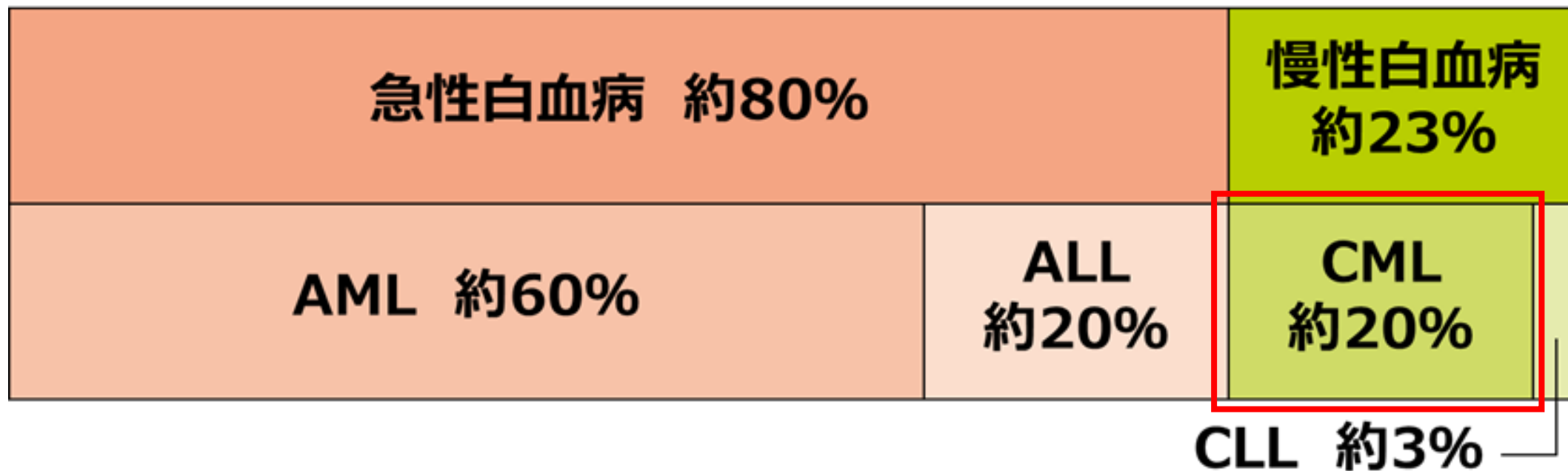
急性リンパ性白血病(ALL:acute lymphoblastic leukemia)
慢性リンパ性白血病(CLL:chronic lymphoblastic leukemia)

悪性リンパ腫

ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫

多発性骨髄腫



ALL：急性リンパ性白血病
CLL：慢性リンパ性白血病

AML：急性骨髄性白血病
CML：慢性骨髄性白血病

CMLを含む白血球の疫学

□ 白血病全体の年間罹患率(2017年データ)¹⁾

男 性：13.0人
女 性： 8.9人（人口10万人対）

□ CMLは白血病全体※の約20%を占める²⁾

※C91-C95

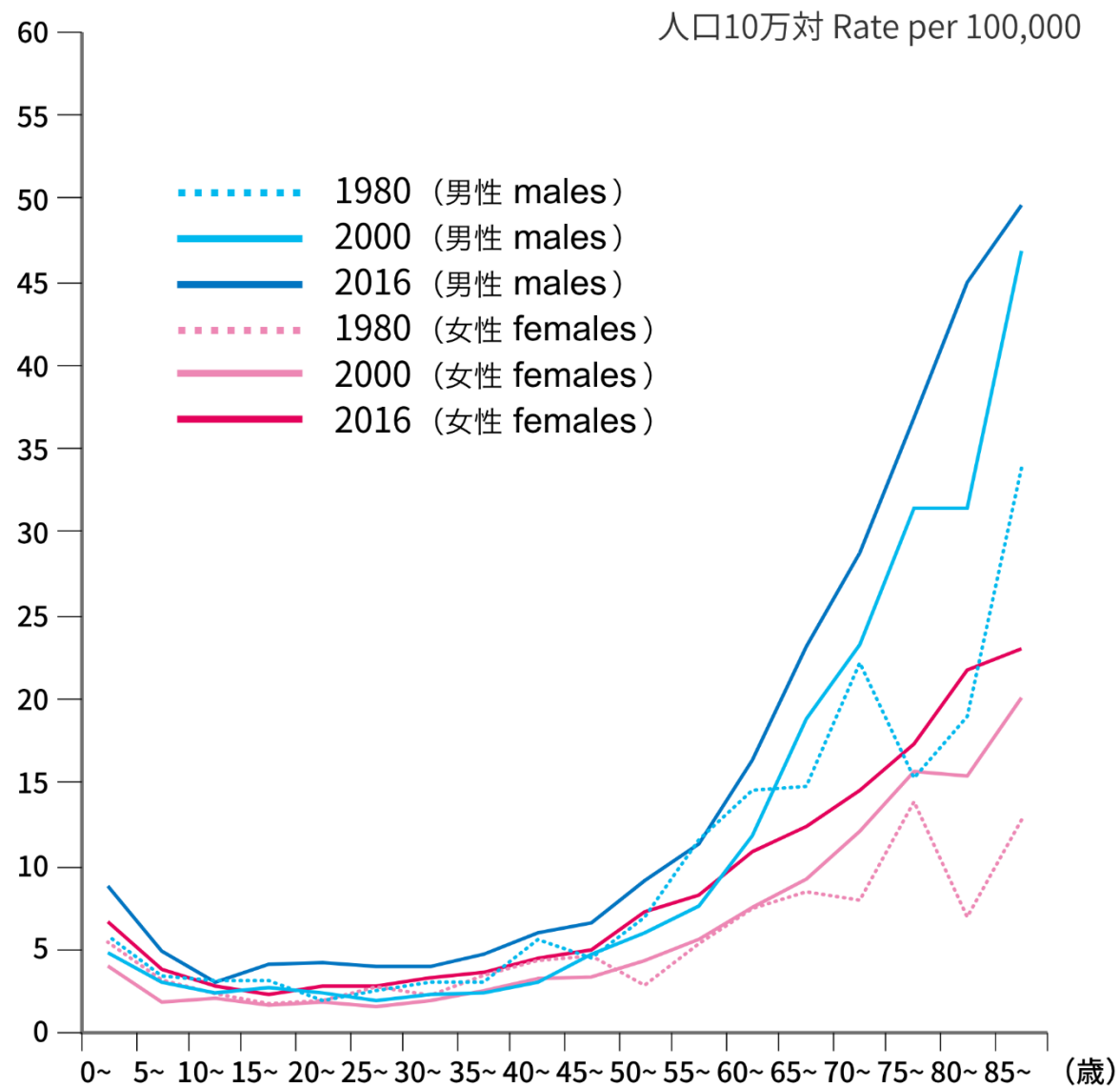
□ CMLの発症年齢中央値は55歳³⁾

罹患率：「がん登録等の推進に関する法律」により、がんの初回の診断が行われたとして病院等から都道府県知事に届け出られた者、及び市区町村長から報告される死亡者情報票によって把握されたがんによる死亡者を集計して作成(国立がん研究センターがん情報サービスによる)

1)国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)

2)神田義伸 著:血液病レジデントマニュアル第3版, 医学書院, 2019

3)木崎昌弘 編著:血液内科グリーンノート, 中外医学社, 2017



発症年齢の中央値は55歳で、男女とも高齢になるほど罹患率は高まる

慢性骨髄性白血病の初期の段階、慢性期の場合は、症状が現れないことがあります。

しかし、人によっては、**疲労感**や**脱力感**を覚えるようになり、**食欲不振**、**体重減少**、**寝汗**、**膨満感**(通常は、**脾腫**が原因)が現れることがあります。

その他の症状としては、**関節痛**、**耳鳴り**、**昏迷**、**かゆみ**などがあります。

病気が進行して急性転化期になると、**赤血球**や**好中球**、**血小板**が**減少**するため**感染**、**蒼白**、**あざ**、**出血**が生じて、病状が悪化します。

発熱、**リンパ節の腫れ**、未熟な白血球の増加、特定の皮疹は、通常は病状進行の徴候です。

慢性骨髄性白血病の病期

慢性期
(Chronic phase:CP)

4～5年の経過

無症状、脾腫

幼弱細胞(芽球) $\leq 5\%$

骨髄

移行期
(Accelerated phase:AP)

6～9か月の経過

脾腫の増大

芽球6～19

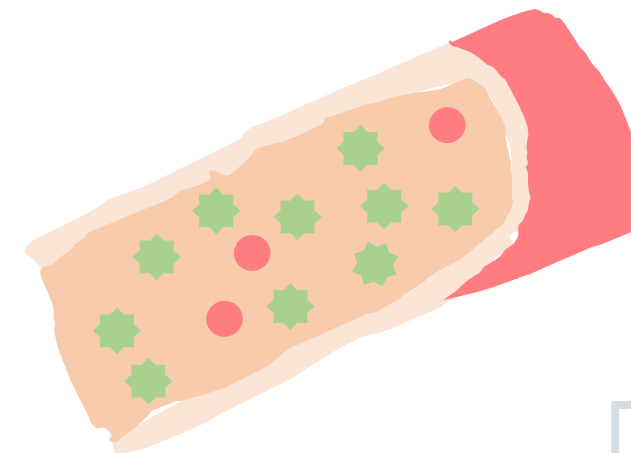
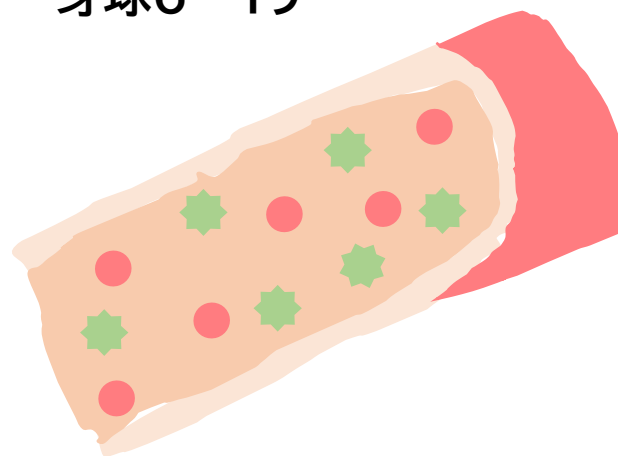
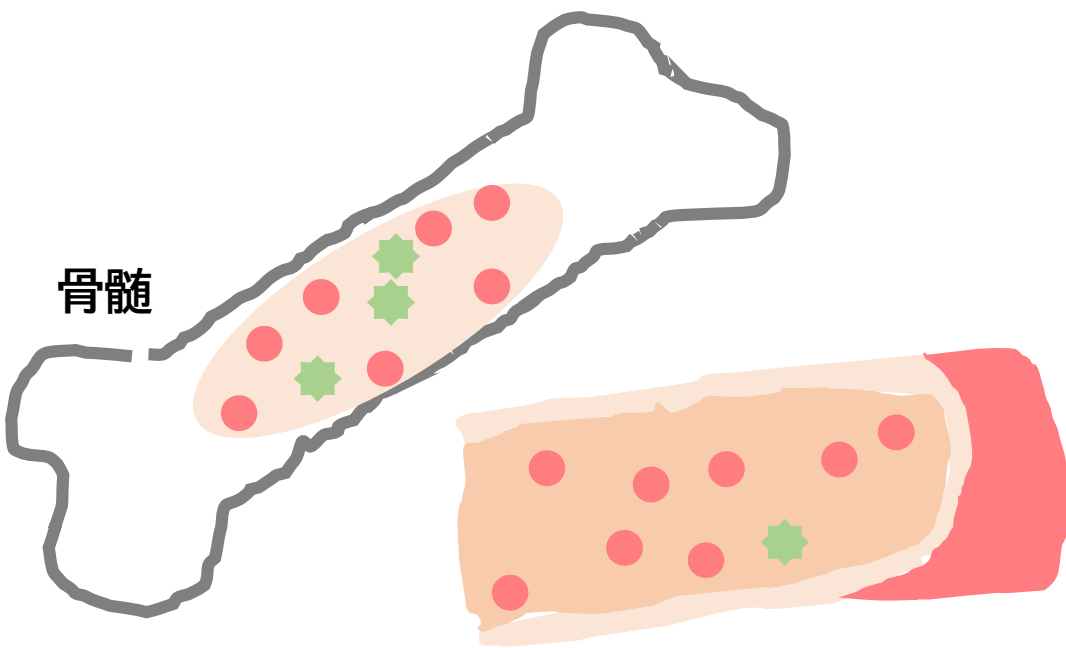
血管

急性期
(Blast crisis:BC)

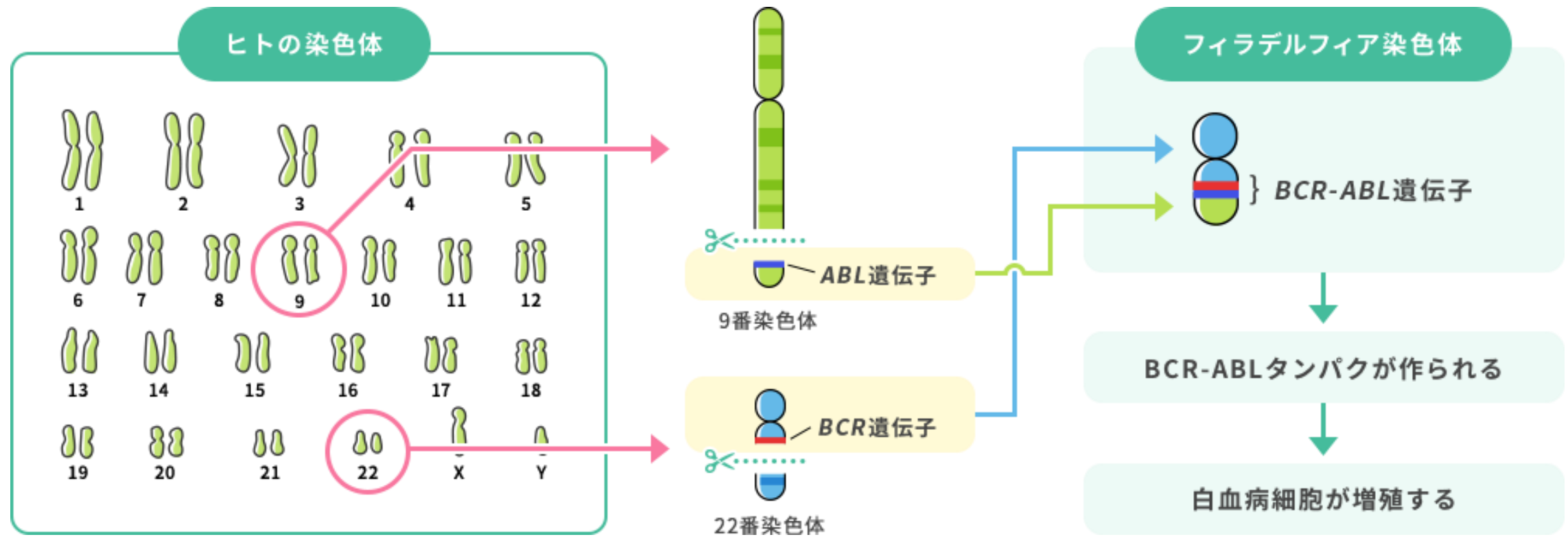
急速に悪化

急性白血病と類似した状態

芽球 $\geq 20\%$



染色体・遺伝子の異常



慢性骨髄性白血病の病期

慢性期 (Chronic phase:CP)

4～5年の経過

無症状、脾腫

幼弱細胞(芽球) $\leq 5\%$

移行期 (Accelerated phase:AP)

6～9か月の経過

脾腫の増大

芽球6～19

急性期 (Blast crisis:BC)

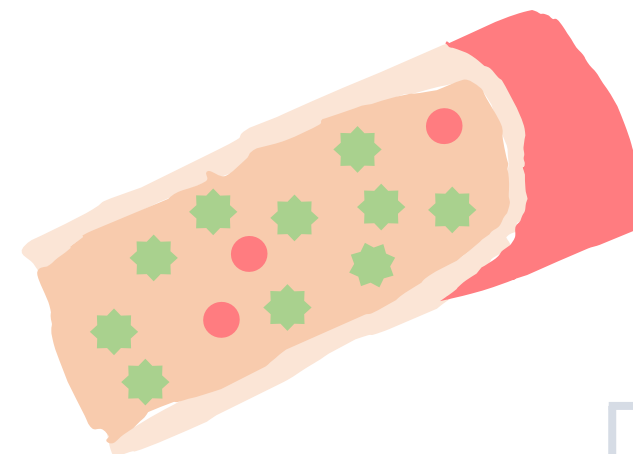
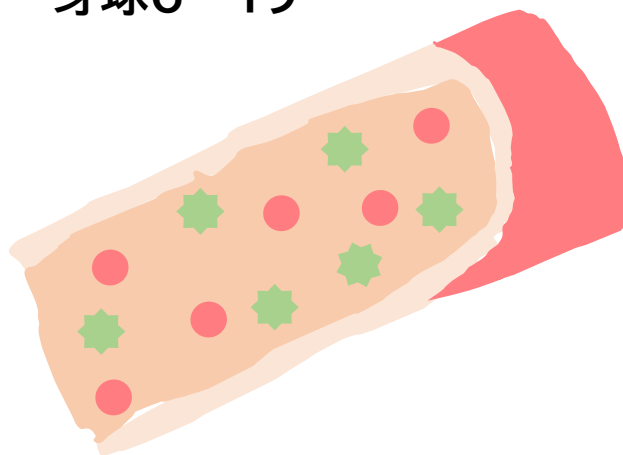
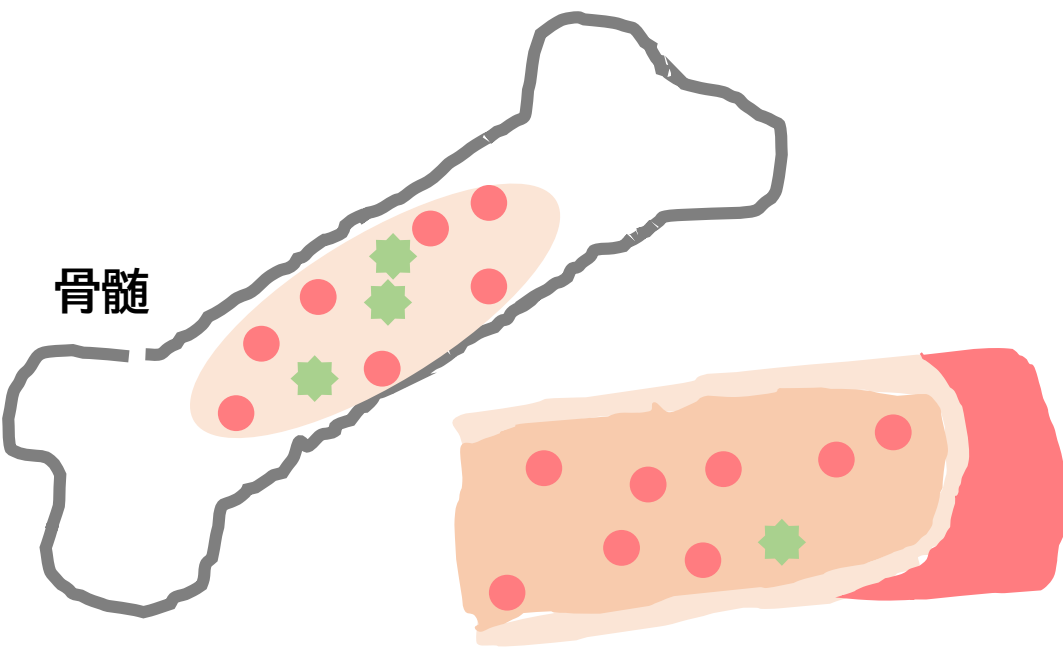
急速に悪化

急性白血病と類似した状態

芽球 $\geq 20\%$

骨髄

血管



慢性骨髄性白血病の治療

ブスルファン
(マブリン®散)

1957

骨髄移植

1975

インターフェロン

ハイドロキシウレア
(ハイドレア®)

1991 1992

イマチニブ
(グリベック®)

2001

ダサチニブ
(スプリセル®)

2009

ニロチニブ
(タシグナ®)

2014

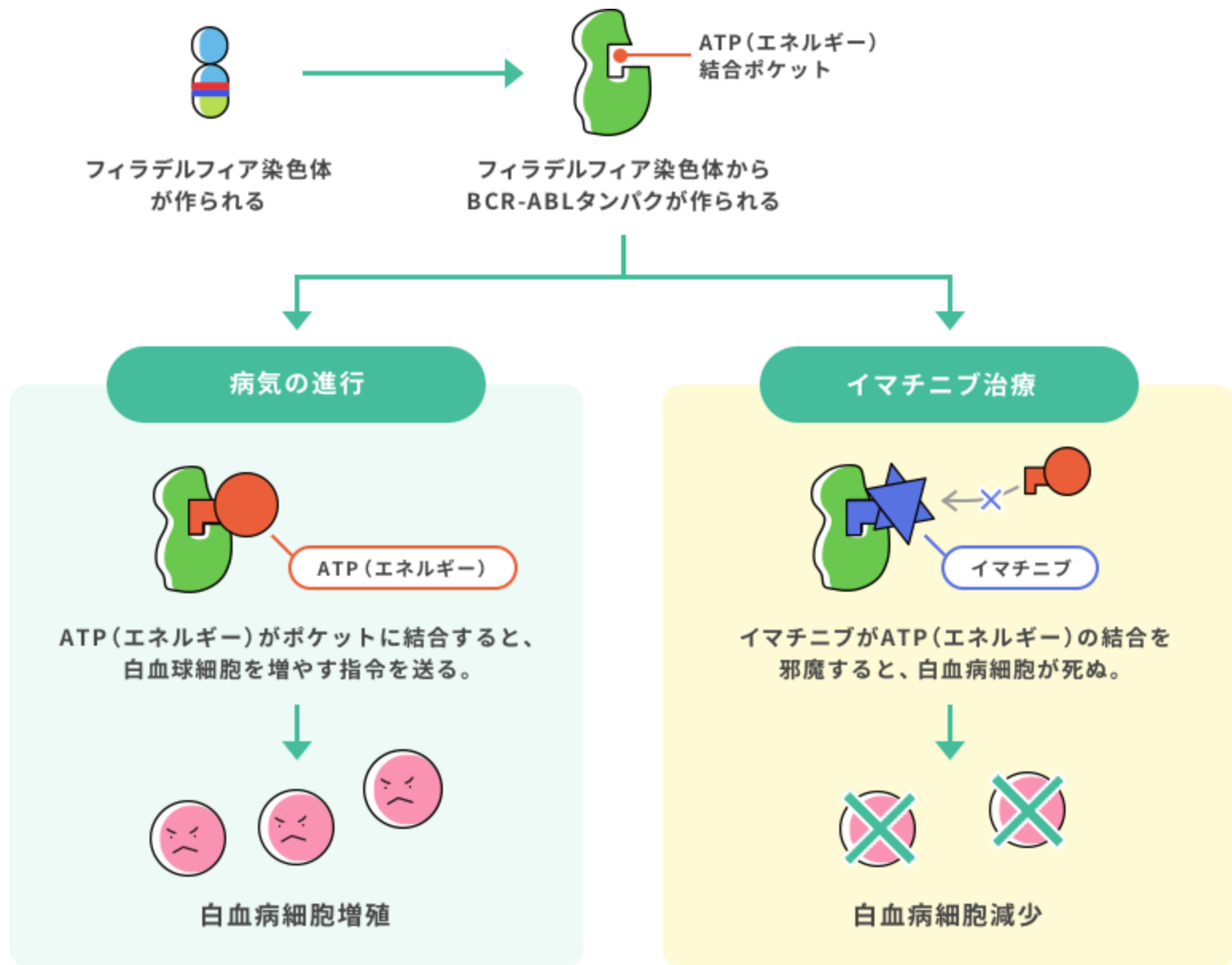
ボスチニブ
(ボシュリフ®)

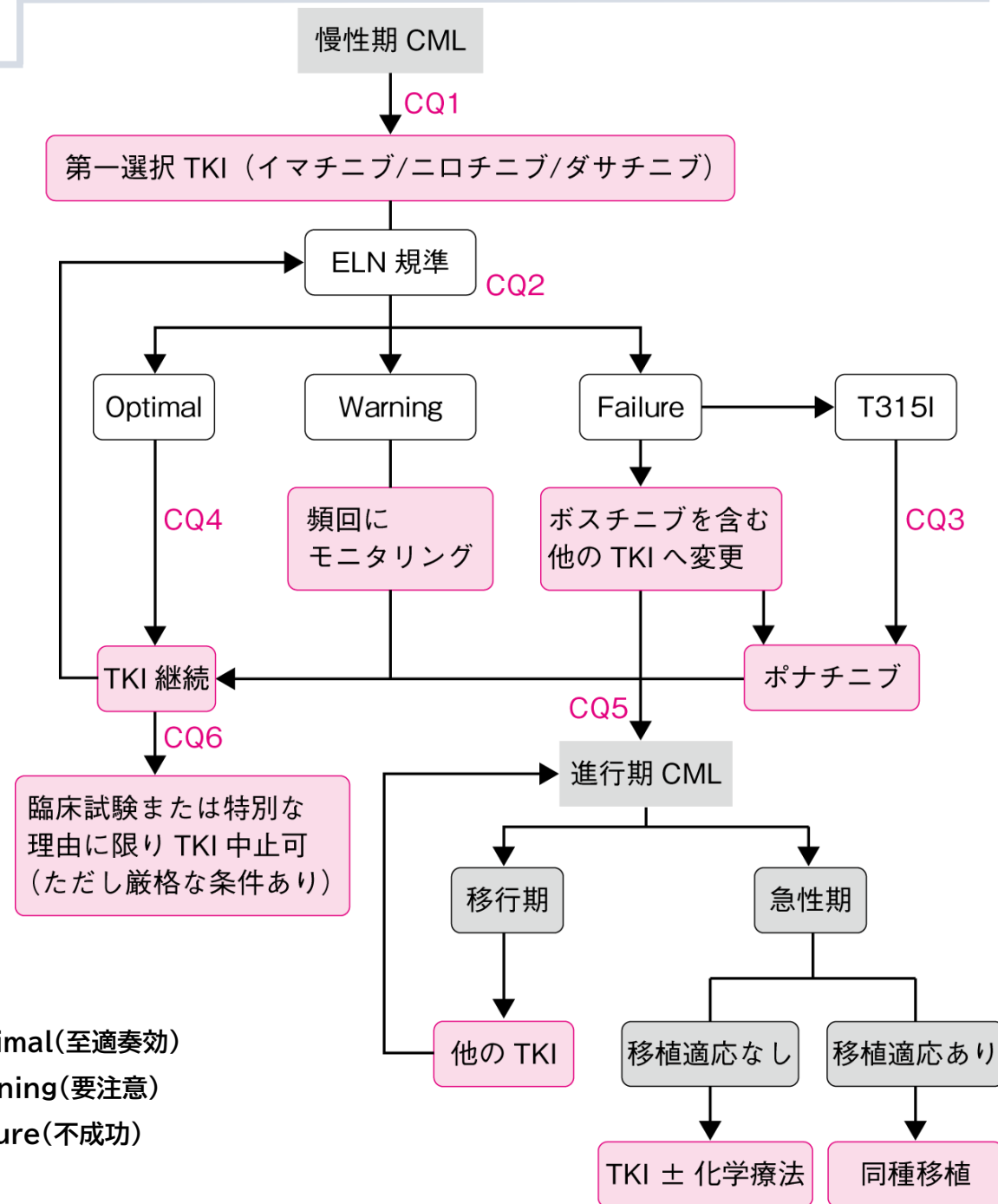
2016

ポナチニブ
(アイクルシグ®)

CML治療剤

世代	一般名	商品名	阻害作用	ABL阻害効果	変異ABL (T315I以外)	T315I
1	イマチニブ	グリベック®	ABL	1	無効	無効
	ニロチニブ	タシグナ®	ABL	20	有効	無効
2	ダサチニブ	スプリセル®	ABL/multi	325	有効	無効
	ボスチニブ	ボシュリフ®	ABL/multi	50～200	有効	無効
3	ポナチニブ	アイクルシグ®	ABL/multi	(500)	有効	有効





移行期 (accelerated phase)	
WHO 分類	以下のいずれか1つ以上に該当するもの ・ 治療が奏効しない持続する白血球増加 ($> 10,000/\mu\text{L}$) ・ 治療が奏効しない持続する脾腫の増大 ・ 治療が奏効しない持続する血小板増加 ($> 100\text{万}/\mu\text{L}$) ・ 治療に無関係の血小板減少 ($< 10\text{万}/\mu\text{L}$) ・ 末梢血における好塩基球割合 $\geq 20\%$ ・ 末梢血あるいは骨髓における芽球割合 10~19% ・ 診断時におけるいわゆる“major route”の付加的染色体異常 (second Ph, trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19) または複雑型染色体異常, 3q26.2異常 ・ 治療中におけるPhクローンに新たな付加的な染色体異常の出現TKIに対する反応性による基準 (provisional) は下記のいずれかに該当するもの ・ 1st line TKIへの血液学的な治療抵抗性 (あるいは1st line TKIで血液学的完全奏効が得られない) ・ 2つの連続したTKI治療に対して血液学的, 細胞遺伝学的あるいは分子生物学的治療抵抗性 ・ TKI治療中に2つ以上のBCR-ABL1遺伝子変異の出現
ELN分類	以下のいずれか1つに該当するもの ・ 末梢血あるいは骨髓における芽球割合 15~29%, または芽球と前骨髄球が30%以上 ・ 末梢血における好塩基球割合 $\geq 20\%$ ・ 治療に無関係の血小板減少 ($< 10\text{万}/\mu\text{L}$) ・ 染色体異常 治療中の付加的な染色体異常の出現 (major route)
急性転化期 (blast phase)	
WHO 分類	下記のいずれか1つに該当するもの ・ 末梢血あるいは骨髓における芽球割合 $\geq 20\%$ ・ 髄外浸潤 髄外病変の出現 (明らかなリンパ芽球の増加を末梢血や骨髓に認めた場合, 差し迫ったリンパ芽球性急性転化を疑い, 詳細な遺伝学的検査が必要である)
ELN分類	下記のいずれか1つに該当するもの ・ 末梢血あるいは骨髓における芽球割合 $\geq 30\%$ ・ 髄外浸潤 髄外病変の出現

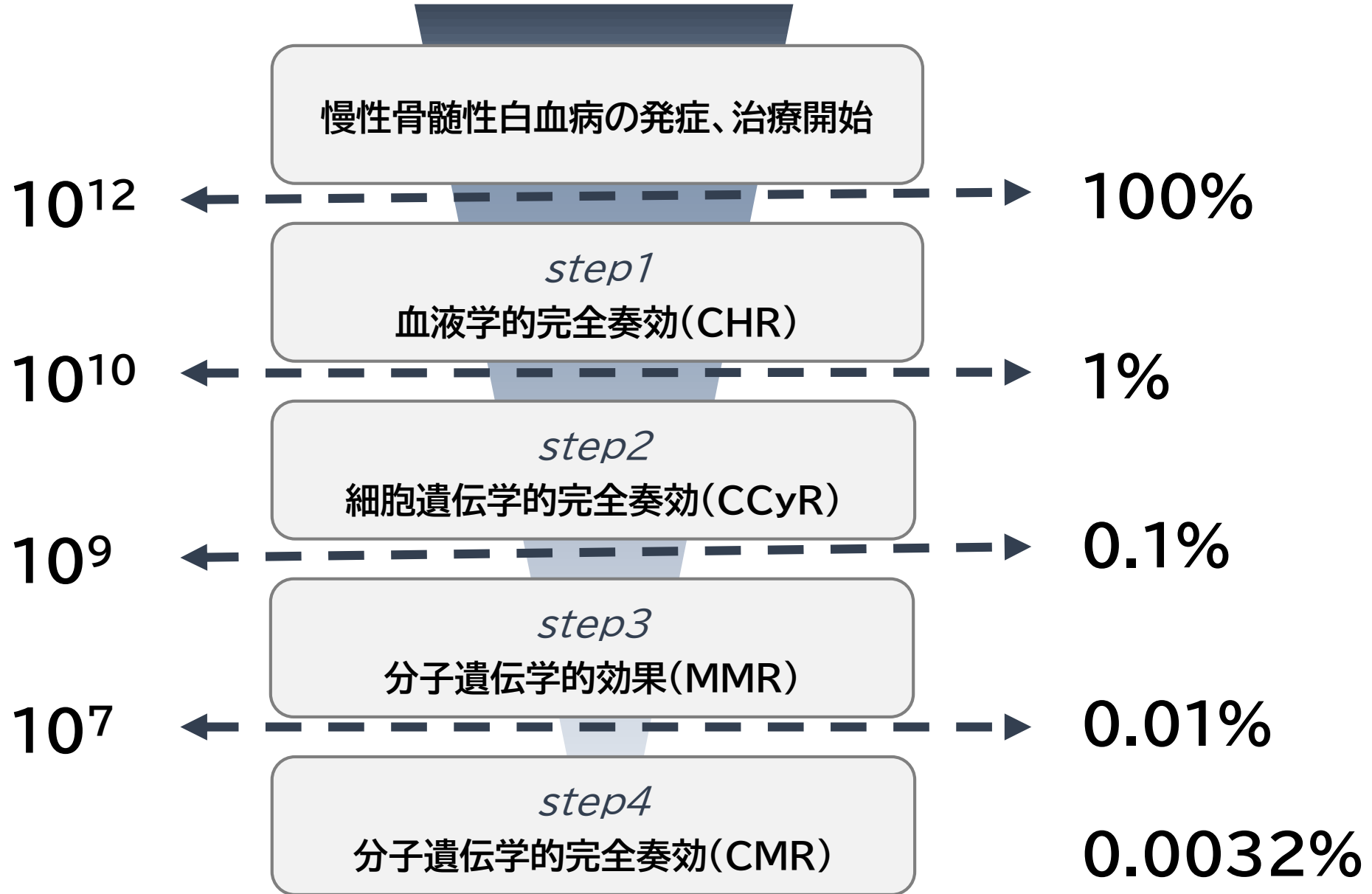
WHO分類(2017)またはEuropean Leukemia Net (ELN)2013年版によるCMLの病期分類

Optimal(至適奏効)
Warning(要注意)
Failure(不成功)

治療効果とbcr-abl遺伝子数

白血病細胞総数

bcr-abl mRNA比



イマチニブメシル酸塩 商品名:グリベック®



・適応疾患

① 慢性骨髄性白血病

慢性期 1回400mgを1日1回食後に経口投与。1日600mgまで増量可能

移行期又は急性期 1回600mgを1日1回食後に経口投与。1回400mgを1日2回まで増量可能

② KIT(CD117)陽性消化管質腫瘍

③ フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

④ FIPILI-PDGFR α 陽性の疾患 ・好中球増多血症 ・慢性好酸球性白血病

・特徴

Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性のみならず、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)およびKITのチロシンキナーゼ活性の阻害作用も有している。そこで、KITチロシンキナーゼの異常活性が腫瘍増殖に関与している消化管間質腫瘍(GIST)に対しても効果を認める。

・主な副作用

皮疹 体液貯留 肝障害 関節痛



・適応疾患

① 慢性期または移行期の慢性骨髄性白血病

成人には1回400mgを1日2回食事の1時間以上前または食後2時間以降、
12時間ごとに経口投与

初発の慢性期の場合には、1回300mgを1日2回とする

小児には体表面積に合わせて食事の1時間以上前または食後2時間以降、12時間ごとに経口投与

・特徴

ニロチニブは、Bcr-Ablチロシンキナーゼに対する親和性の向上を目的として分子設計されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、野生型Bcr-Ablにはイマチニブと比較して約30倍強力な阻害作用を有する。また、イマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体発現細胞株33種のうち、T315I変異体を除く32種に対し細胞増殖を抑制する。

・主な副作用

膵酵素上昇 血糖値上昇 心電図QT延長 虚血性心疾患



・適応疾患

① 慢性骨髄性白血病

慢性期 1回100mgを1日1回経口投与。1回140mgまで増量可能

移行期又は急性期 1回70mgを1日1回経口投与。1回90mgを1日2回まで増量可能

② 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

・特徴

Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性のみならず、SRCファミリーキナーゼ、c-KIT、EPHA2受容体およびPDGF(血小板由来増殖因子) β 受容体を阻害する。また、イマチニブとは異なる分子構造を有していることからイマチニブ耐性ABLキナーゼドメイン変異のうち、T315I以外の18種類の変異に対し、細胞障害作用を有している。

・主な副作用

体液貯留 消化管出血



・適応疾患

① 慢性骨髄性白血病

1回500mg1日1回食後経口投与

初発の慢性期の場合には、1回400mg1日1回食後経口投与とする。1日600mgまで増量可能

・特徴

Bcr-Ablチロシンキナーゼの直下に位置するSrcファミリーキナーゼのシングル伝達系のリン酸化を阻害し、腫瘍増殖を抑制するBcr-AblチロシンキナーゼおよびSrcファミリーキナーゼ選択的阻害薬である。血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)およびKitチロシンキナーゼに対する阻害作用は低いことから、それらに起因すると考えられる有害事象が軽減された薬剤である。

・主な副作用

下痢 皮疹 嘔吐 全身倦怠感



・適応疾患

- ① 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
1日1回45mgを経口投与
- ② 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

・特徴

ボスチニブは、最新のコンピューター技術を活用してBcr-Abl融合遺伝子にアミノ酸1残基の変異が存在しても、活性部位への結合阻害が生じにくいように設計されたチロシンキナーゼ阻害薬である。ダサチニブまたは、ニロチニブに抵抗性または不耐容、もしくはT315I変異を有する慢性骨髄性白血病患者およびフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性患者に有効性を示す。

・主な副作用

冠動脈疾患 脳血管障害 末梢動脈閉塞性疾患 静脈血栓塞栓症



・適応疾患

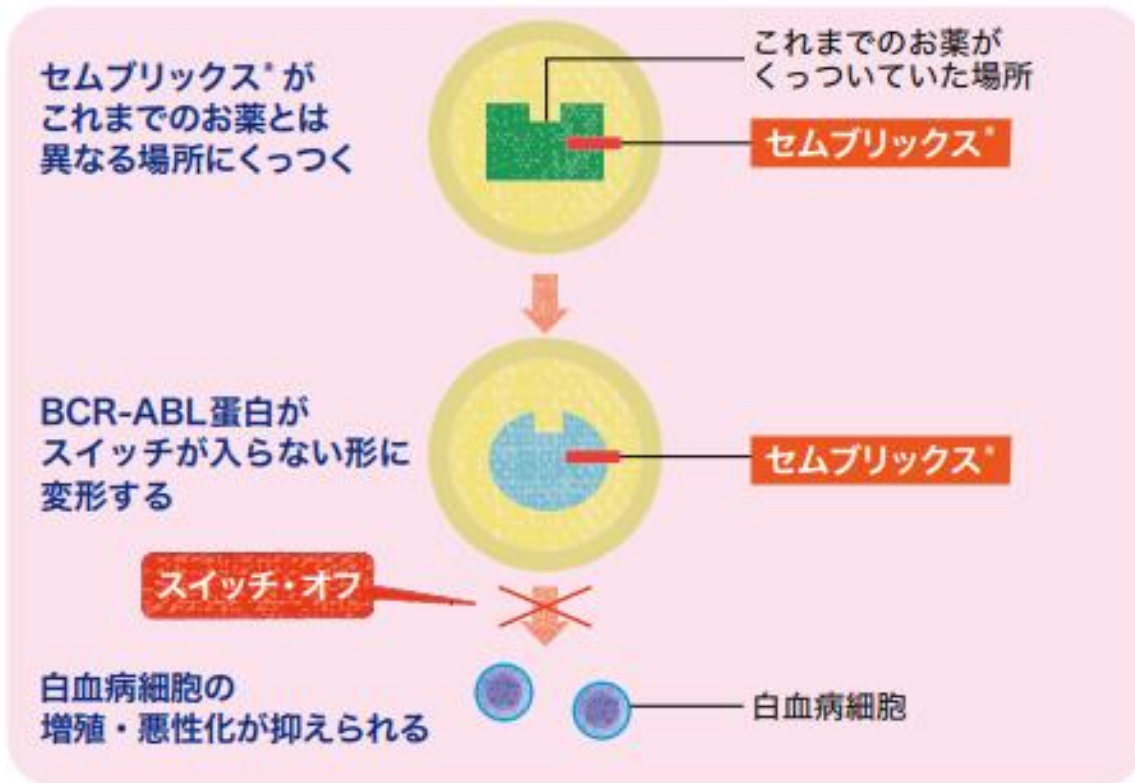
- ① 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
1回40mgを1日2回 空腹時経口投与

・特徴

ABLミリスチルポケットを特異的に標的とするSTAMP阻害作用という、従来のTKIとは異なる作用機序を有している。2剤以上のTKI治療歴のあるCML患者の抵抗性に対処し、白血病細胞の過剰産生とも関連するBCR-ABL1遺伝子の変異を克服できる可能性があるともされている。

・主な副作用

- ・骨髄抑制:血小板減少症(24.4%)、好中球減少症(17.9%)、貧血(5.1%)等
- ・膵炎:膵炎(頻度不明)、リパーゼ増加(3.2%)、アミラーゼ増加(4.5%)等
- ・QT間隔延長(1.3%)
- ・血管閉塞性事象:脳梗塞(0.6%)、心筋虚血(0.6%)等



セムブリックスはBCR-ABLミストイルポケットを選択的に阻害
(Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket)する新薬
STAMP阻害薬

	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
血小板減少(%)	40.2	18.2	75.3	33.9	38.3
好中球減少(%)	42.9	12.6	7.4	15.2	20.6
白血球減少(%)	40.0	7.7	64.7	8.8	5.1
悪心(%)	45.7	16.0	7.8	37.3	-
催吐性リスク	中	軽	最小	中	軽
下痢(%)	54.1	7.2	17.4	77.1	10%未満

チロシンキナーゼ阻害薬の副作用(困っている症状)の上位回答(薬の服用別に多い順、複数回答)

□イマチニブ(グリベック®):回答149人

「筋肉のつり(こむらがえり)」約69%、「皮膚が白くなる」約36%、「浮腫み(むくみ)」約33%、
「結膜下出血(白目からの出血)」約30%(回答)

□ニロチニブ(タシグナ®):回答110人

「倦怠感(だるい)」約31%、「筋肉のつり(こむらがえり)」30%、「発疹」約23%、「筋肉痛」約17%、
「コレステロール値が高い」約17%

□ダサチニブ(スプリセル®):回答142人

「白髪が増える」約35%、「倦怠感(だるい)」約30%、「浮腫み(むくみ)」約27%、「胸水」約21%

□ボスチニブ(ボシュリフ®):回答33人

「下痢」約45%、「発疹」約36%、「倦怠感(だるい)」約21%、「胸水」約21%

仮想症例

Point!

- ・既往症
- ・検査データ

Point!

- ・投与量
- ・服薬タイミング

Point!

- ・併用薬

処方せん					
患者	氏名	○×△		医療機関の所在地及び名称	
	生年月日	s50年7月27日	☒ 男 ☐ 女	医師氏名	
交付年月日		年 月 日	処方箋の 使用期間	交付日から起算して4日以内 に有効なものとす	
処方 内容	① ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル (150mg) 4カプセル 1日2回 12時間ごと 14日分				
	② ファモチジン錠(20mg) 2錠 1日1回 夕食後 14日分				
	③ クラリスロマイシン錠(200mg) 1錠 1日1回 朝食後 14日分				
備考					

※2020年12月改訂（第2版）

※2020年6月改訂

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
(チロシンキナーゼインヒター)
ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

タシグナ[®]カプセル 50mg
タシグナ[®]カプセル 150mg
タシグナ[®]カプセル 200mg
Tasigna[®] Capsules

創薬、処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

日本標準商品分類番号

874291

	50mg	150mg	200mg
承認番号	Z290AMX0095000	Z230AMX0101900	Z2100AMX0039400
販売開始	2017年12月	2011年3月	2009年3月

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤投与後にQT間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。[7.4.2、8.2、9.1.2、9.1.3、10.2、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タシグナカプセル 50mg	タシグナカプセル 150mg	タシグナカプセル 200mg
有効成分	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 55.15mg（ニロチニブとして50mg）を含有する。	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45mg（ニロチニブとして150mg）を含有する。	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60mg（ニロチニブとして200mg）を含有する。
添加剤	乳糖、クロスボリン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムカプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄含有		

3.2 製剤の性状

販売名	タシグナカプセル 50mg	タシグナカプセル 150mg	タシグナカプセル 200mg
性状	外観 キヤップが黄赤色不透明、ボディが淡黄色不透明の硬カプセル	外観 黄赤色の不透明の硬カプセル	外観 淡黄色の不透明の硬カプセル
内容物	白色～帯黄白色の粉末	白色～帯黄白色の粉末	白色～帯黄白色の粉末

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.3 イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230mg/m²）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回投与量
0.32m ² 以下	50mg
0.33～0.54m ²	100mg
0.55～0.76m ²	150mg
0.77～0.97m ²	200mg
0.98～1.19m ²	250mg
1.20～1.41m ²	300mg
1.42～1.63m ²	350mg
1.64m ² 以上	400mg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 成人における本剤の用法・用量は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

和物	ニブ塩酸塩水和物
ニロチニブ	220.60mg（ニロチニブとして200mg）を含有する。
エチレンポリオキシプロピレリン酸マグネシウム	
三酸化鉄含有	

セル	タシグナカプセル 200mg
明の色	淡黄色の不透明の硬カプセル
色	白色～帯黄白色の粉末
○	NVR TKI
○	NVR TKI
mm	長径：21.8mm
m	短径：7.6mm
	質量：0.50g

0.55～0.76m ²	150mg
0.77～0.97m ²	200mg
0.98～1.19m ²	250mg
1.20～1.41m ²	300mg
1.42～1.63m ²	350mg
1.64m ² 以上	400mg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 成人における本剤の用法・用量は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.3 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]

7.4 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

7.4.1 血液系の副作用と投与量調節の基準

白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン低下）が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。[11.1.1参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胃内のpHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	本剤の吸収が低下することがある。 本剤とエソメプラゾールの併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ27%及び34%減少したとの報告がある。 なお、ファモチジン、制酸剤については、本剤と服用時間をずらすことで、本剤のCmax及びAUCに影響はなかったとの報告がある。 (ファモチジン：本剤投与10時間前及び2時間後に投与、制酸剤：本剤投与2時間前又は2時間後に投与)。	本剤の溶解度はpHの上昇により低下するため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

ファモチジン：本剤投与 10時間前及び2時間後に投与

本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4 阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行いQT間隔延長等に注意すること。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール等) マイトリジン クラリスロマイシン デラマシロリン ジュース等	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行いQT間隔延長等に注意すること。 また、本剤とアゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール：国内未発売の経口剤)との併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3倍に上昇したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため、CYP3A4誘導作用が強い薬剤への代替を考慮すること。 本剤とリファンピシンの併用により、本剤のCmax及びAUCがそれぞれ1/3及び1/5に低下したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP3A4により代謝される薬剤 ミダゾラム等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とミダゾラムの併用により、ミダゾラムのCmax及びAUCはそれぞれ2.0倍及び2.6倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4、P糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とイマチニブの併用により、イマチニブのAUCは18~39%、本剤のAUCは18~40%上昇したとの報告がある。	これらの薬剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性、及び本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
抗不整脈剤 アミオダロン ジソピラミド プロカイナムイド キニジン ソタロール等 QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペブリジル ビモジド等 [1.2、8.2、11.1.2参照]	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。	共にQT間隔延長の副作用を有するため。

	休薬・減量基準	投与量調節
300mg1日2回 投与中の初発 の慢性期の慢 性骨髄性白血 病（CML）	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³ 又は ヘモグロビン<8.0g/dL	1. 好中球数1,500/mm ³ 以上又は血小板数75,000/mm ³ 以上又はヘモグロビン10.0g/dL以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、300mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。
400mg1日2回 投与中のイマ チニブ抵抗性 の慢性期CML	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	1. 好中球数1,000/mm ³ 以上又は血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。
400mg1日2回 投与中のイマ チニブ抵抗性 の移行期CML	好中球数<500/mm ³ 又は 血小板数<10,000/mm ³	1. 好中球数1,000/mm ³ 以上又は血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.4.1 血液系の副作用と投与量調節の基準

白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン低下）が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

11.1.2 QT間隔延長(3.1%)

11.1.3 心筋梗塞(1.1%)、狭心症(1.4%)、心不全(0.3%)

11.1.4 末梢動脈閉塞性疾患(0.9%)

11.1.5 脳梗塞(頻度不明)

11.1.6 高血糖(6.8%)

11.1.7 心膜炎(0.2%)

11.1.8 出血(頭蓋内出血(頻度不明))

11.1.9 感染症

11.1.10 肝炎(0.2%)、肝機能障害(4.8%)、黄疸(0.6%) 11.1.11 膵炎(2.0%)

11.1.12 体液貯留(胸水(0.5%)、肺水腫(頻度不明)、心嚢液貯留(0.3%)、
うっ血性心不全(頻度不明)、心タンポナーデ(0.2%))

11.1.13 間質性肺疾患(0.2%)

11.1.14 脳浮腫(頻度不明)

Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib

David Marin, Alexandra Bazeos, Francois-Xavier Mahon, Lina Eliasson, Dragana Milojkovic, Marco Buz, Jane F. Apperley, Richard Seydlo, Rishi Desai, Kasia Kozłowski, Christos Paliompeis, Victoria Latham, Letizia Foroni, Mathieu Molimard, Alistair Reid, Katy Rezvani, Hugues de Lavallade, Cristina Guallar, John Goldman, and Jamshid S. Khorashad

ABSTRACT

Purpose

There is a considerable variability in the level of molecular responses achieved with imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia (CML). These differences could result from variable therapy adherence.

Methods

Eighty-seven patients with chronic-phase CML treated with imatinib 400 mg/d for a median of 59.7 months (range, 25 to 104 months) who had achieved complete cytogenetic response had adherence monitored during a 3-month period by using a microelectronic monitoring device. Adherence was correlated with levels of molecular response. Other factors that could influence outcome were also analyzed.

Results

Median adherence rate was 98% (range, 24% to 104%). Twenty-three patients (26.4%) had adherence $\leq 90\%$; in 12 of these patients (14%), adherence was $\leq 80\%$. There was a strong correlation between adherence rate ($\leq 90\%$ or $> 90\%$) and the 6-year probability of a 3-log reduction (also known as major molecular response [MMR]) in *BCR-ABL1* transcripts (28.4% v 94.5%; $P < .001$) and also complete molecular response (CMR; 0% v 43.8%; $P = .002$). Multivariate analysis identified adherence (relative risk [RR], 11.7; $P = .001$) and expression of the molecular human organic cation transporter-1 (RR, 1.79; $P = .038$) as the only independent predictors for MMR. Adherence was the only independent predictor for CMR. No molecular responses were observed when adherence was $\leq 80\%$ ($P < .001$). Patients whose imatinib doses were increased had poor adherence (86.4%). In this latter population, adherence was the only independent predictor for inability to achieve an MMR (RR, 17.66; $P = .006$).

Conclusion

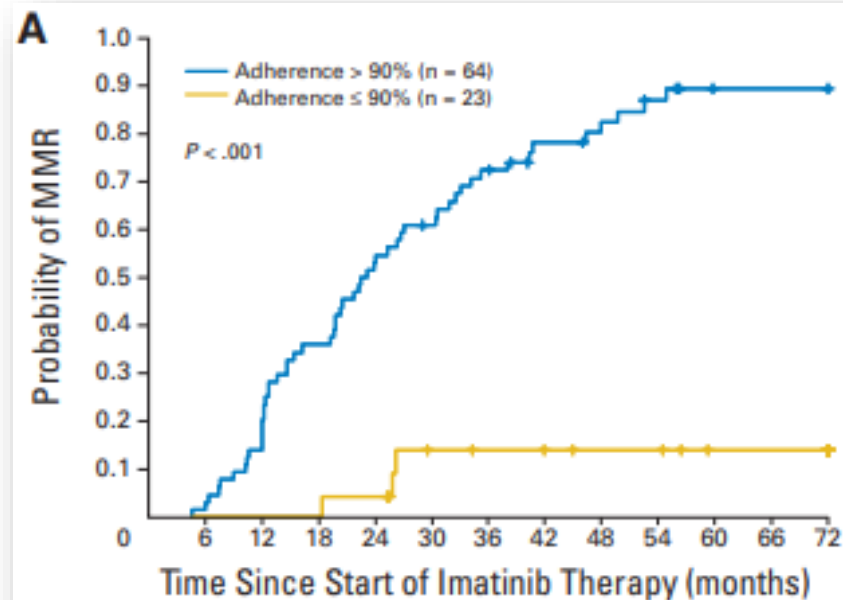
In patients with CML treated with imatinib for some years, poor adherence may be the predominant reason for inability to obtain adequate molecular responses.

J Clin Oncol 28:2381-2388. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by a consistent chromosomal abnormality (the Philadelphia [Ph] chromosome), which carries a unique fusion gene, termed *BCR-ABL1*.¹ In the absence of treatment, CML is inexorably fatal. Imatinib is an adenosine triphosphate analog that selectively inhibits the enhanced tyrosine kinase activity of the Bcr-Abl1 oncoprotein and induces durable cytogenetic responses in the majority of patients with a relatively benign adverse effect profile.¹ In approximately 75% of patients, the Ph chromosome is no

longer detectable after 2 years of therapy (for a status referred to as complete cytogenetic response [CCyR]).^{2,3} The achievement of CCyR is the major objective of therapy, because it is associated with prolonged survival.^{2,3} In patients who achieve CCyR, *BCR-ABL1* transcript levels may be monitored to assess the quantity of residual leukemia, and results are often expressed as the $\log_{10}$ reduction from a standardized value for untreated patients. It is generally accepted that CCyR corresponds to an approximately 2-log reduction in transcript levels.⁴ By 5 years, approximately 50% of patients will have achieved a 3-log reduction in transcript levels



服薬アドヒアランスが90%より高い患者では
分子遺伝学的寛解(MMR)の達成率は93.7%
90%以下の患者では13.9%まで低下



1週間に1回の飲み忘れで90%以下
(1か月30日とした場合)

From the Departments of Hematology and of Pharmacy, Imperial College London, Hammersmith Hospital, and University of London, School of Pharmacy, and Centre for Sexual Health and HIV Research, University College of London, London, United Kingdom; Laboratoire Hématopathies Leucémiques et Cide Thérapeutiques, Université Victor Segalen Bordeaux 2; and the Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hôpital Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France.

Submitted September 23, 2009; accepted December 17, 2009; published online ahead of print at www.jco.org on April 12, 2010.

Supported in part from the NHR Biomedical Research Centre Funding Scheme.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical Trials repository link available on JCO.org.

Corresponding author: David Marin, MD, Department of Hematology, Imperial College London, Du Cane Rd, London W12 0NN, United Kingdom; e-mail: d.marin@imperial.ac.uk.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2814-2381/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3087

Point!

- 薬剤ごとの副作用を理解
- 併用薬のチェック
- 患者さんのライフサイクルに合わせた服薬方法を提案