

## 平成22年度学術委員会学術第2小委員会報告

## 経口がん分子標的治療薬の投与量並びに適正使用に関する実態調査

委員長

熊本市立熊本市市民病院医療技術部薬剤課

近藤 元三 Genzo KONDO

委員

熊本赤十字病院薬剤部

合澤 啓二 Keiji AIZAWA

済生会熊本病院薬剤部

北岡 朋子 Tomoko KITAOKA

(大) 熊本大学医学部附属病院薬剤部

濱田 哲暢 Akinobu HAMADA

(独法) 熊本労災病院薬剤部

宇都 直哉 Naoya UTO

(大) 熊本大学医学部附属病院薬剤部

齋藤 秀之 Hideyuki SAITO

(大) 熊本大学医学部附属病院薬剤部

政 賢悟 Kengo MASA

(大) 山口大学医学部附属病院薬剤部

大坪 泰昭 Yasuaki OTSUBO

(大) 滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部

寺田 智祐 Tomohiro TERADA

(大) 岡山大学病院薬剤部

松永 尚 Hisashi MATSUNAGA

## はじめに

経口がん分子標的治療薬の開発と普及に伴い、がん化学療法の治療成績は著しく向上しつつあるが、欧米人と比較した場合、日本人における副作用の発現頻度は高いことが臨床で指摘されている。慢性骨髄性白血病治療薬イマチニブの標準投与量は諸外国と同量の400mg/日連日投与とされているが、日本人では副作用のため減量を余儀なくされる場合があり、200-300mgにおいても有効性は確保されるとの報告もある。また、投与量は副作用に応じて適宜調整されているが、欧米人に比べてアジア人では減量傾向にあることが指摘されている。その他、実地医療で使用されている多くの経口がん分子標的治療薬の本邦における標準投与量は欧米人と同等量であり、副作用発現に応じて投与量調整されているのが現状である。齋藤<sup>1)</sup>は熊本大学病院における慢性骨髄性白血病治療薬イマチニブの処方量を調査しており、標準投与量と比較し少ない投与量で効果を示す症例が多いことを把握している。以上の背景を踏まえ、新規分子標的治療薬の適正使用には標準投与量の維持が必要と考えているが、患者ごとの副作用発現や重篤度により適宜増減されることから、標準投与量と減量投与の実態究明は、薬剤師による患者の服薬指導・薬学的ケアのみならず、処方適正化に関する医師との協議等においても重要な基礎情報となることを期待される。

平成22年度は、熊本県において経口がん分子標的治療薬の投与量実態調査をパイロット的に実施し第20回日本医療薬学会年會においてイマチニブ、ラパチニブ、

ソラフェニブについて合澤<sup>2)</sup>、ゲフィチニブ、エルロチニブについて北岡<sup>3)</sup>が以下の内容を報告した。

## 方法

## 1. 調査期間

2010年1月1日～3月31日までの3ヵ月間

## 2. 調査対象薬剤

ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブの5薬剤

## 3. 調査内容

熊本県下の施設の協力を得て、処方せん等から処方量並びに処方量の影響因子と想定される年齢、性別、体表面積、投与量変更の有無などの実態調査を行った。

## 結果と考察

## 1. イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ

患者背景を表1～3に、各がん種ごとの投与量分布を図1～5に示す。

- (1) 今回調査した3薬剤すべてにおいて、投与量の中央値は添付文書に記載された標準投与量より少なかった。
- (2) イマチニブやソラフェニブでは、添付文書に記載された標準投与量の50%量や25%量で投与されている症例も散見された。
- (3) 減量しているほとんどの症例は、添付文書や製薬会社が提供している適正使用ガイドに沿った投与量になっていたが、隔日投与など明確なエビデンスのない投与方法がなされていた症例もあった。
- (4) 経口がん分子標的治療薬は注射薬の分子標的治療薬

表1 イマチニブ使用患者の背景

使用疾患名	慢性骨髄性白血病 (n=34)	消化管間質腫瘍 (n=18)	合計 (n=52)
年齢 (歳)*	62±12.4	65.1±12.3	63±12.4
範囲 (歳)	26-83	41-84	26-84
男/女	21/13	10/8	31/21
体表面積 (m <sup>2</sup> )*	1.62±0.18	1.59±0.17	1.61±0.18
併用抗悪性腫瘍薬	ハイドレア 1例	UFT 1例	
標準投与量 (mg)	慢性期 400 移行期・急性期 600	400	
実投与量 (mg)*	350.7±64.1	336.1±61.4	345.7±63
範囲 (mg)	200-600	200-400	200-600

\* : 中央値±標準偏差  
UFT : tegafur・uracil

表2 ラパチニブ使用患者の背景

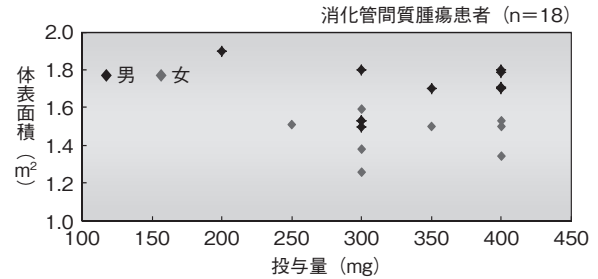
使用疾患名	乳がん (n=18)	投与量増減患者数
年齢 (歳)*	59.3±7.15	増量患者 1名 1,000mg →1,250mg
範囲 (歳)	48-71	
男/女	0/18	
体表面積 (m <sup>2</sup> )*	1.53±0.19	減量患者 1名 1,250mg →1,000mg
併用抗悪性腫瘍薬	カベシタビン 18例	
標準投与量 (mg)	1,250	
実投与量 (mg)*	1,208±121.3	
範囲 (mg)	750-1,250	

\* : 中央値±標準偏差

表3 ソラフェニブ使用患者の背景

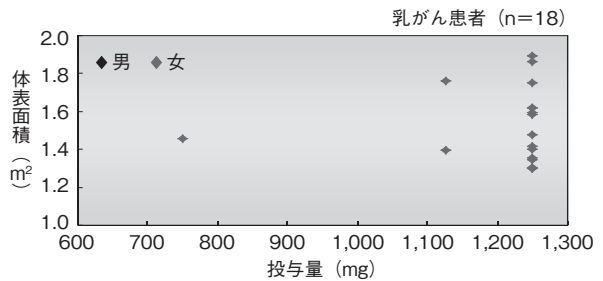
使用疾患名	肝細胞がん (n=21)	腎細胞がん (n=24)	合計 (n=45)
年齢 (歳)*	72.1±6.9	68.7±9.98	69.6±8.08
範囲 (歳)	56-81	51-86	51-86
男/女	17/4	22/2	39/6
体表面積 (m <sup>2</sup> )*	1.58±0.18	1.68±0.1	1.65±0.13
併用抗悪性腫瘍薬	なし	INF γ 1例	
標準投与量 (mg)	800	800	
投与量 (mg)*	479±197.8	545.8±210.5	514±207.6
範囲 (mg)	200-800	200-800	200-800

\* : 中央値±標準偏差  
INF γ : interferon gamma



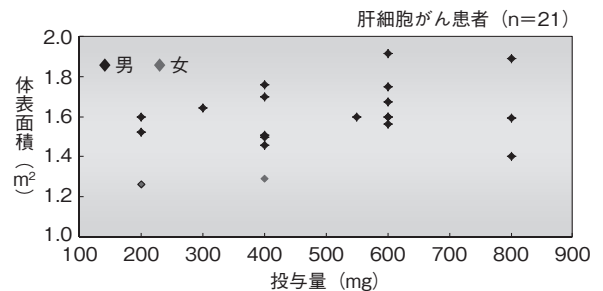
- 調査期間中投与量を減量した患者は3例であった。
- 肺がんにてユーエフティを併用している症例が1例あった。
- 1日200mgで投与されている症例は1例であった。

図2 イマチニブ投与量



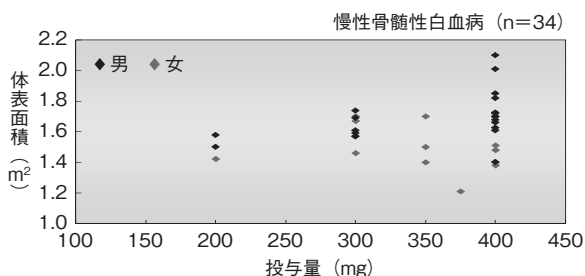
- 調査期間中投与量を減量した患者は1例であった。
- 750mgで投与されている症例が1例であった。
- すべての症例でカベシタビンが併用されていた。

図3 ラパチニブ投与量



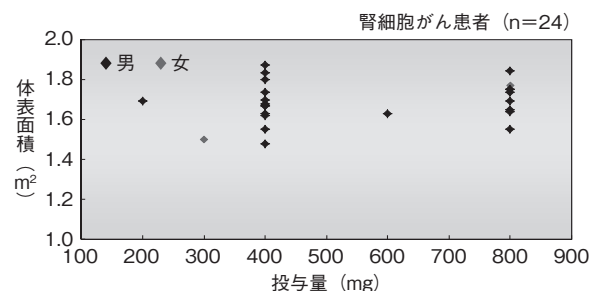
- 調査期間中投与量を減量した患者は9例であった。
- 投与量の中央値は、腎がん患者に比べて低かった。
- 1日200mgで投与されている症例が3例であった。
- 400mgと200mgの隔日投与症例が1例あった。

図4 ソラフェニブ投与量



- 調査期間中投与量を減量した患者は1例であった。
- 投与量の中央値は、消化管間質腫瘍とほぼ同等であり、1日200mgで投与されている症例は3例であった。

図1 イマチニブ投与量



- 調査期間中投与量を減量した患者は2例であった。
- 1日200mgで投与されている症例が1例であった。
- 透析患者に1例 (400mg) 投与されていた。

図5 ソラフェニブ投与量

とは異なり、体重や体表面積により投与量が算出されず一定である。そのため、薬剤によっては皮膚障害や下痢、間質性肺炎などの分子標的治療薬に特有な副作用の出現率が日本人で高いことが懸念されている。

- (5) 今回、副作用や治療効果の詳細な検討は行っておらず、また調査期間中の投与量が初回量であるか維持量であるかの検討も行っていないが、添付文書に記載された標準投与量より少ない投与量であることが調査により明らかとなった。
- (6) 経口がん分子標的治療薬の適正使用には標準投与量の維持が必要と考えられているが、実臨床では高齢者や臓器障害を有する症例に使用されることがあり、標

準投与量の維持が困難な場合が多く見受けられる。標準投与量と減量投与の実態究明は、薬剤師による患者の服薬指導・薬学的ケアのみならず、処方適正化に関する医師との協議等においても重要な基礎情報となる。

- (7) 今後は、処方量に影響を及ぼす諸因子を見出すため食事の影響も検討項目に入れ、さらに症例数を集積し経口がん分子標的治療薬の日本人に適した投与量の設定方法を検討する。

## 2. ゲフィチニブ, エルロチニブ

患者背景を表4, 5に、投与量分布を図6, 7に示す。

- (1) 今回の調査では、添付文書上の標準投与量より減量されている割合が、ゲフィチニブでは19.4%，エルロ

表4 ゲフィチニブ使用患者の背景

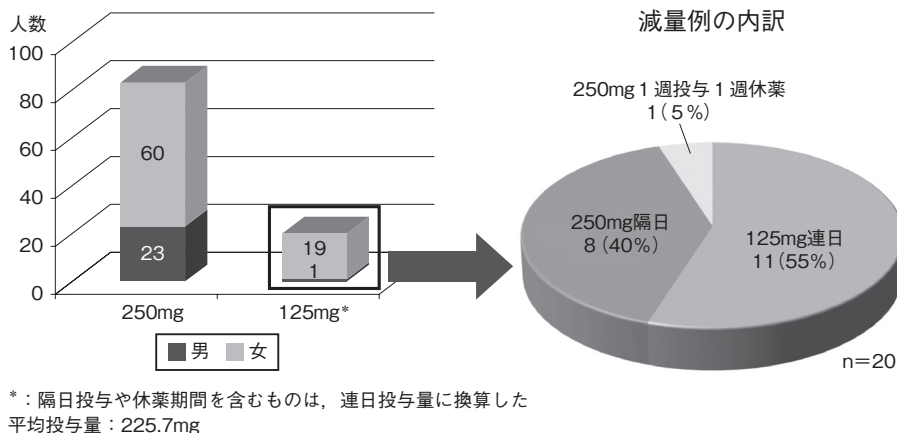
調査対象患者数	103
男：女（人数）	24：79
年齢（歳）*	74（46～97）
体表面積（m <sup>2</sup> ）*	男：1.63（1.34～1.89）
	女：1.4（1.1～1.74）

\*：中央値（範囲）

表5 エルロチニブ使用患者の背景

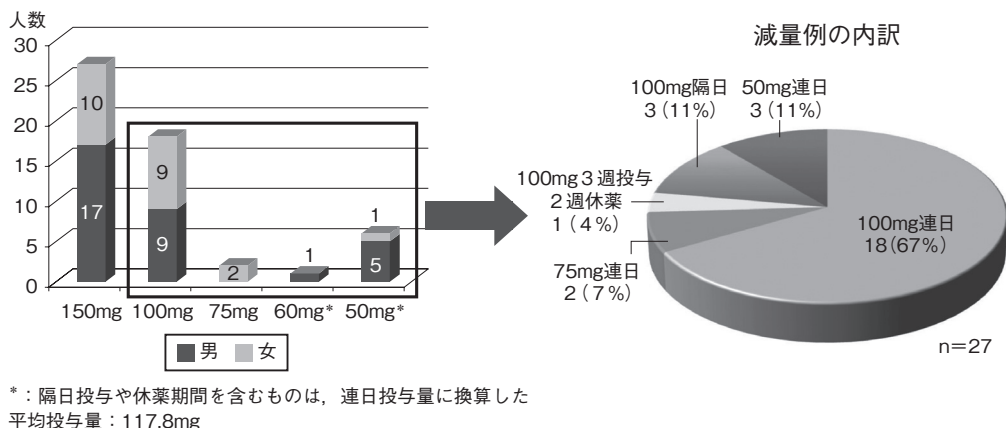
調査対象患者数	54
男：女（人数）	32：22
年齢（歳）*	68（33～86）
体表面積（m <sup>2</sup> ）*	男：1.66（1.45～1.9）
	女：1.38（1.20～1.63）

\*：中央値（範囲）



\*：隔日投与や休薬期間を含むものは、連日投与量に換算した平均投与量：225.7mg

図6 ゲフィチニブ投与量



\*：隔日投与や休薬期間を含むものは、連日投与量に換算した平均投与量：117.8mg

図7 エルロチニブ投与量

チニブでは50%であり、ゲフィチニブよりエルロチニブのほうが減量されている割合が高かった。これは、標準投与量がゲフィチニブではmaximum tolerated dose（以下、MTD）の3分の1量に設定されているのに対し、エルロチニブではMTDに設定されていることが要因の1つとして推察された。

- (2) 減量の原因の1つとして、ざ瘡様皮疹や下痢等の副作用が考えられる。治療成績の向上には副作用マネジメントが不可欠であり、薬剤師による薬学的ケアや処方適正化の介入を必要とする分野である。減量投与の実態究明は、その重要な基礎情報として期待される。
- (3) エルロチニブは食事の影響によりAUCが増加することが報告されており、食事の1時間以上前または食後2時間以降に服用することが用法として設定されている。導入時には、服用時の注意点として説明を受けていると思われるが、その服薬アドヒアランスの実態を調査する必要がある。
- (4) 今後は、処方量に影響を及ぼす患者背景因子について調査し、epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) 適正使用の指標を検討する。

以上のように本委員会は、平成22年度に熊本県内12施設における経口がん分子標的治療薬の処方量について処方せん等から調査・解析を行い、処方量と標準投与量の違いについて実態を把握した。その後、処方量に影響する因子と想定される年齢、性別、体表面積、併用薬の有無、前治療歴などの相関解析を実施するとともに、処方量に影響を及ぼす諸因子を多変量解析にて探索し、投与量の減量が必要とされる患者背景を見出すことを本年度の到達目的としたが症例数が不足したため、経口がん分子標的治療薬の投与量が標準投与量を下回る傾向にあることのみを確認した。次年度以降は平成22年度で得られた知見を基に、さらに症例数を拡大するために熊本県内外の病院薬剤師の協力を要請し、解析を拡充する。

## 平成23年度の活動計画

本年度の目標および期待される成果は、平成22年度と比べ対象症例数と調査項目の増加による経口がん分子標的治療薬（5品目：ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、ラパチニブ）の処方量について統計学的な解析が実施可能となり、処方量に影響する因子と想定される年齢、性別、体表面積、併用薬の有無、減量・中止理由、用法などとの相関解析を実施するとともに、処方量に影響を及ぼす諸因子を多変量解析にて探索し、投与量の減量が必要とされる患者背景を見出すことを本年度の到達目的とする。

## 謝 辞

本研究調査に協力していただいた山鹿市立病院薬剤科 柴田佳代氏、人吉総合病院薬剤部 嘉村基樹氏、熊本中央病院薬剤部 本田修一氏、熊本地域医療センター薬剤部 石田浩子氏、荒尾市民病院薬剤部 村本慎悟氏、八代総合病院薬剤部 上淵未来氏、熊本第一病院薬局 藤田和彦氏、熊本市立熊本市市民病院薬剤部 山室路子氏に心より感謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) T. Kawaguchi, A. Hamada *et al.* : Relationship between an effective dose of imatinib, body surface area, and trough drug levels in patients with chronic myeloid leukemia, *Int J Hematol*, **89**, 642-648 (2009).
- 2) 合澤啓二ほか：経口分子標的治療薬の投与量並びに適正使用に関する実態調査（その1），第20回日本医療薬学会年会・講演要旨集，千葉，2010年，p. 452.
- 3) 北岡朋子ほか：経口分子標的治療薬の投与量並びに適正使用に関する実態調査（その2），第20回日本医療薬学会年会・講演要旨集，千葉，2010年，p. 452.