

平成23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

熊本大学医学部附属病院薬剤部

濱田 哲暢 Akinobu HAMADA

東京労災病院薬剤部

松田 俊之 Toshiyuki MATSUDA

熊本労災病院薬剤部

宇都 直哉 Naoya UTO

熊本大学医学部附属病院薬剤部

齋藤 秀之 Hideyuki SAITO

八戸市立市民病院薬剤部

平賀 元 Hajime HIRAGA

岡山大学病院薬剤部

松永 尚 Hisashi MATSUNAGA

山口大学医学部附属病院薬剤部

大坪 泰昭 Yasuaki OTSUBO

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部

寺田 智祐 Tomohiro TERADA

熊本大学医学部附属病院薬剤部

政 賢悟 Kengo MASA

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指摘されている¹⁾。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。本邦で臨床使用されている多くの経口がん分子標的治療薬の標準投与量について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。齋藤ら²⁾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て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。本委員会は、平成22年度、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、添付文書上の標準投与量より少ない投与量で処方されている症例が多いことを報告した³⁾。平成23年度は、熊本県内外の病院薬剤師へ協力を要請し、全国56施設の協力を得て経口がん分子標的治療薬の投与量実態調査を実施した結果、平成22年度と同様に添付文書上の標準投与量より少ない投与量で処方されている症例が多い現状を明らかにし、第21回日本医療薬学会年會においてイマチニブについて合澤ら⁴⁾、ソラフェニブについて大坪ら⁵⁾、エルロ

チニブについて林ら⁶⁾が以下の内容を報告した。

方法

1. 調査期間

平成23年1月1日～3月31日までの3ヵ月間。

2. 調査対象薬剤

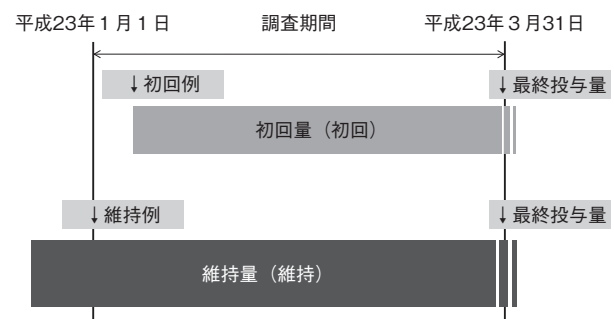
ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブの5薬剤。

3. 調査内容

熊本県内外の施設の協力を得て、処方せん等を基に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

投与量データの扱いについてを図1に示す。調査期間



初回例：初回投与例，維持例：維持投与例

図1 投与量データの扱いについて

中に投与開始となった症例を初回例とし、調査開始時に継続服用中であった症例を維持例とした。

1. イマチニブ

患者背景を表1に示す。

全437例の内訳は、男性263例/女性174例、GIST130例/ph(+)ALL22例/CML285例、年齢 61.3 ± 16.3 歳、体表面積 $1.61 \pm 0.26 \text{m}^2$ 、投与量 $347.3 \pm 103.6 \text{mg}$ であった。そのうち、初回例75例の投与量は $398.7 \pm 103.3 \text{mg}$ であり、13例が400mg以下で投与開始となっていたが10例で増量が行われていた。また、維持例362例の投与量は $253.7 \pm 64.9 \text{mg}$ であった。経口がん分子標的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、維持投与量は明らかに標準投与量より少ないことが判明した。

2. ソラフェニブ

患者背景を表2に示す。

患者数は334名、男性253例/女性81例、HCC234例/RCC100例であった。ソラフェニブが承認用量800mgで開始された割合は、HCC、RCCそれぞれ39.4% (41/104)、63% (17/27)、初回量の平均値 $573.1 \pm 199.1 \text{mg}$ 、 $644.4 \pm 210.0 \text{mg}$ であった。調査期間中、承認用量を維持できた症例は21.4%、19.0%にとどまり、ソラフェニブの毒性や肝障害の増悪などでそれぞれ35.9%、38.0%が減量または中止となった。今回の調査で、ソラフェニブの投与量は承認用量より少なく、特にHCCの初回量においてその傾向が強かった。そのような現況にもかかわらず、多くの症例で減量や中止を余儀なくされており、現在の承認用量では日本人における副作用発現率が高い可能性が示唆された。

3. エルロチニブ

患者背景を表3に示す。

症例数は279例、男性129例/女性150例、年齢中央値67歳 (34-90)、体表面積 (mean±S.D.) $1.53 \pm 0.183 \text{m}^2$ であった。初回投与が128例、継続投与が151例であった。初回例のうち24例 (18.8%)

表1 イマチニブ使用患者の背景

使用疾患名	GIST (n=130)	ph(+)ALL (n=22)	CML (n=285)
年齢 (歳)*	66.2±12.6	45.9±18.9	60.3±16.7
範囲 (歳)	27-87	5-75	12-88
男/女	72/58	11/11	180/105
体表面積 (m ²)*	1.61±0.35	1.49±0.31	1.62±0.2
初回量/維持量	33/97	10/21	32/253
標準投与量 (mg)	400	600	慢性期400 移行期・急性期600
実投与量 (mg)*	340.0±80.3	481.8±162.2	339.9±100.8

GIST：消化管間質腫瘍、ph(+)ALL：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、CML：慢性骨髄性白血病
*：mean±S.D.

表2 ソラフェニブ使用患者の背景

使用疾患名	HCC	RCC	合計
症例数	234	100	334
年齢 (歳)*	69.4±9.5	69.3±10.0	69.4±9.7
範囲 (歳)	39-89	28-88	28-89
男/女	185/49	68/32	253/81
体表面積 (m ²)*	1.61±0.16	1.62±0.16	1.61±0.16
併用 抗悪性腫瘍薬	5-FU：1例 epi：1例 イントロン [®] A：1例 ミリプラ [®] 、 エピルピシン：1例	オーアイエフ [®] 注：1例 スミフェロン [®] DS：3例	
標準投与量 (mg)	800	800	
実投与量 (mg)*	初回：573.1±199.1 維持：476.9±214.8	初回：644.4±210.0 維持：490.4±191.6	初回：587.8±202.7 維持：481.8±206.4
範囲 (mg)	初回：200-800 維持：200隔日-800	初回：200-800 維持：200隔日-800	初回：200-800 維持：200隔日-800

HCC：肝細胞がん、RCC：腎細胞がん、5-FU：フルオロウラシル、epi：エピルピシン
*：mean±S.D.

表3 エルロチニブ使用患者の背景

	初回例 n=128	維持例 n=151	全症例 n=279
年齢 (歳)*	67.1±11.2	67±11.2	67.1±11.2
範囲 (歳)	41-87	34-90	34-90
男/女	58/70	71/80	129/150
体表面積 (m ²)*	1.54±0.19	1.52±0.18	1.53±0.18
併用抗がん剤	GEM：1例	PEM：1例、DTX：1例 BV：2例、TOP：1例	
実投与量			
150mg	103	73	176
125mg	0	1	1
100mg	20	58	78
75mg	1	6	7
50mg	3	12	15
25mg	1	1	2
平均値 (mg)*	138.9±25.1	119±33.4	128.3±31.4
範囲 (mg)	25-150	25-150	25-150

GEM：ゲムシタビン、PEM：ペメトレキセド、DTX：ドセタキセル、BV：ペバシズマブ、TOP：トボテカン
*：mean±S.D.

表4 実態調査協力56施設

青森	八戸市立市民病院	平賀 元	福岡	九州厚生年金病院	桑村 恒夫
宮城	仙台社会保険病院	千葉 貴志	福岡	九州医療センター	古海 和博
福島	労働者健康福祉機構 福島労災病院	小関 亨	福岡	国立病院機構大牟田病院	伊藤 千裕
群馬	前橋赤十字病院	小林 敦	福岡	国立病院機構九州がんセンター	林 稔展
埼玉	さいたま赤十字病院	松沼 篤	福岡	聖マリア病院	三宅 秀敏
東京	労働者健康福祉機構 東京労災病院	小西 裕二	佐賀	国立病院機構 嬉野医療センター	池田 悦子
神奈川	済生会横浜市東部病院	永瀬 怜司	佐賀	佐賀大学医学部附属病院	持永早希子
長野	社会医療法人財団 慈泉会 相澤病院	鬼窪 利英	長崎	健康保険諫早総合病院	木場 重徳
岐阜	独立行政法人岐阜県総合医療センター	谷沢 克弥	大分	大分県済生会日田病院	沖田健太郎
愛知	労働者健康福祉機構 中部労災病院	中根 茂喜	大分	国立病院機構 別府医療センター	川野 久美
滋賀	滋賀医科大学医学部附属病院	寺田 智祐	鹿児島	財昭和会 今給黎総合病院	財間富士子
滋賀	滋賀県立成人病センター	大辻 貴司	鹿児島	霧島市立医師会医療センター	砂田 和幸
三重	済生会松阪総合病院	佐久間隆幸	鹿児島	鹿児島市医師会病院	柿本 智広
京都	京都第二赤十字病院	野田 能成	熊本	八代総合病院	上淵 未来
京都	京都府立医科大学附属病院	四方 敬介	熊本	天草中央総合病院	松本 亮二
大阪	彩都友誼会病院	上森美和子	熊本	熊本医療センター	佐々木幸作
大阪	労働者健康福祉機構 大阪労災病院	北村 瑞穂	熊本	国保水俣市立総合医療センター	梅下登紀子
大阪	社会医療法人人生長会ベルランド総合病院	星 育子	熊本	熊本再春荘病院	中川 義浩
岡山	岡山大学病院	松永 尚	熊本	熊本地域医療センター	石田 浩子
岡山	岡山済生会総合病院	津田 勝康	熊本	熊本大学医学部附属病院	政 賢悟
岡山	津山中央病院	近藤 祥代	熊本	済生会熊本病院	北岡 朋子
島根	島根大学医学部附属病院	玉木 宏樹	熊本	労働者健康福祉機構 熊本労災病院	宇都 直哉
広島	広島赤十字・原爆病院	上野千奈美	熊本	熊本市立熊本市市民病院	山室 蒔子
山口	山口大学医学部附属病院	大坪 泰昭	熊本	NTT西日本病院	森岡 淳子
山口	社会保険徳山中央病院	佐藤 真也	熊本	健康保険人吉総合病院	嘉村 基樹
山口	JA山口厚生連 小郡第一総合病院	山本 武史	熊本	荒尾市民病院	村本 慎悟
山口	山口赤十字病院	木下 英樹	熊本	山鹿市立病院	柴田 佳代
福岡	国家公務員共済組合連合会浜の町病院	原 友子	熊本	熊本赤十字病院	合澤 啓二

が減量にて開始されていた。減量理由は、高齢のため、ゲフィチニブで副作用が発生したためなどが含まれていた。継続例では77例（51.0%）が減量にて継続されていた。理由は、非血液毒性31例、高齢5例、患者希望6例などであった。服用時間が添付文書に準拠しない例が26例（9.3%）みられ、減量状況とその理由を把握することができた。減量理由のなかでは非血液毒性（下痢、皮疹など）が多く、症状管理の重要性が確認された。また、服用時間について食事の影響が懸念される例が認められ、服薬アドヒアランスの確認と薬学的介入が必要と考えられた。

平成24年度の活動計画

経口がん分子標的治療薬エルロチニブの処方量、年齢、性別、体表面積、治療効果などについて、処方せん・カルテなどから調査を行い、処方量と標準投与量の違いについて実態を把握する。服薬状況については調査参加施設の担当薬剤師が対象患者を抽出し、該当する診療科外来窓口へ服薬状況アンケート用紙の患者への配布・回収を依頼する。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、治療効果、服薬状況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到達目的とする。

謝 辞

今回の実態調査に協力して下さった表4に示す56施設の皆様に厚くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) A. Hamada, J. Sasaki *et al.* : Association of ABCB1 polymorphisms with erlotinib pharmacokinetics and toxicity in Japanese patients with non-small cell lung cancer, *Pharmacogenomics*, **13**, 615-624 (2012).
- 2) 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).
- 3) 近藤元三ほか：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, *日本病院薬剤師会雑誌*, **47**, 942-945 (2011).
- 4) 合澤啓二ほか：イマチニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査, 第21回日本医療薬学会年会・講演要旨集, 神戸, 2011, p. 234.
- 5) 大坪泰昭ほか：ソラフェニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査, 第21回日本医療薬学会年会・講演要旨集, 神戸, 2011, p. 237.
- 6) 林 稔展ほか：エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査, 第21回日本医療薬学会年会・講演要旨集, 神戸, 2011, p. 242.