

イマチニブ錠「ニプロ」で
慢性骨髄性白血病の治療を
受けられる患者さんへ

監修

広島赤十字・原爆病院 血液内科
日本血液学会認定血液専門医

今中 亮太 先生

目次

はじめに	3
慢性骨髄性白血病 (CML) とは? シーエムエル	4
慢性骨髄性白血病 (CML) と診断するための検査は? シーエムエル	6
病気の経過 (病期) と治療	7
イマチニブの治療	8
その他の治療	9
治療効果の目標	10
イマチニブ錠「ニプロ」による慢性骨髄性白血病の治療について	11
イマチニブ錠「ニプロ」の使用中に気をつけなければならないことは? ..	12
イマチニブ錠「ニプロ」による副作用について	14
生活上の注意	15
フィラデルフィア (Ph) 染色体	5

はじめに

慢性骨髄性白血病(CML)^{シーエムエル}は白血病の一つの種類である、血液のがん(腫瘍)で、骨髄や血液のなかに腫瘍細胞(白血病細胞)がゆっくと、無制限に増え続ける病気です。

以前は治療が難しい病気でしたが、イマチニブを用いた治療で白血病細胞の増殖を抑えることができるようになり、さらには治癒も期待できるようになってきました。

治療をはじめる前にこの冊子をお読みいただき、病気と治療法を理解して、よりよい生活をめざしましょう。

CML:Chronic Myelogenous Leukemia

広島赤十字・原爆病院 血液内科
日本血液学会認定血液専門医

今中 亮太

治療のポイント

- **治療の目標:慢性期の状態をできるだけ長く維持し、治癒を目指す。**

CML治療の第一目標は、イマチニブなどの分子標的薬による治療で、症状のない慢性期の状態を長く維持することです。

- **治療のかなめ:服薬を毎日欠かさない。**

CMLを発症すると、白血病細胞は常に増え続ける状態にあります。イマチニブは毎日飲み続けることで効果があらわれるお薬です。白血病細胞の増殖を抑えるよう、できるだけお薬を飲み忘れないようにすることが大切です。

- **副作用の管理:長く治療を続けるために、副作用を早く見つけ対応する。**

副作用につながる症状を理解し、変化があらわれていないか身体の状態を確認する習慣をもちましょう。

- **検査値の確認:定期的な受診と検査は欠かさない。**

治療の効果の確認と、症状があらわれない副作用の発見に役立ちます。

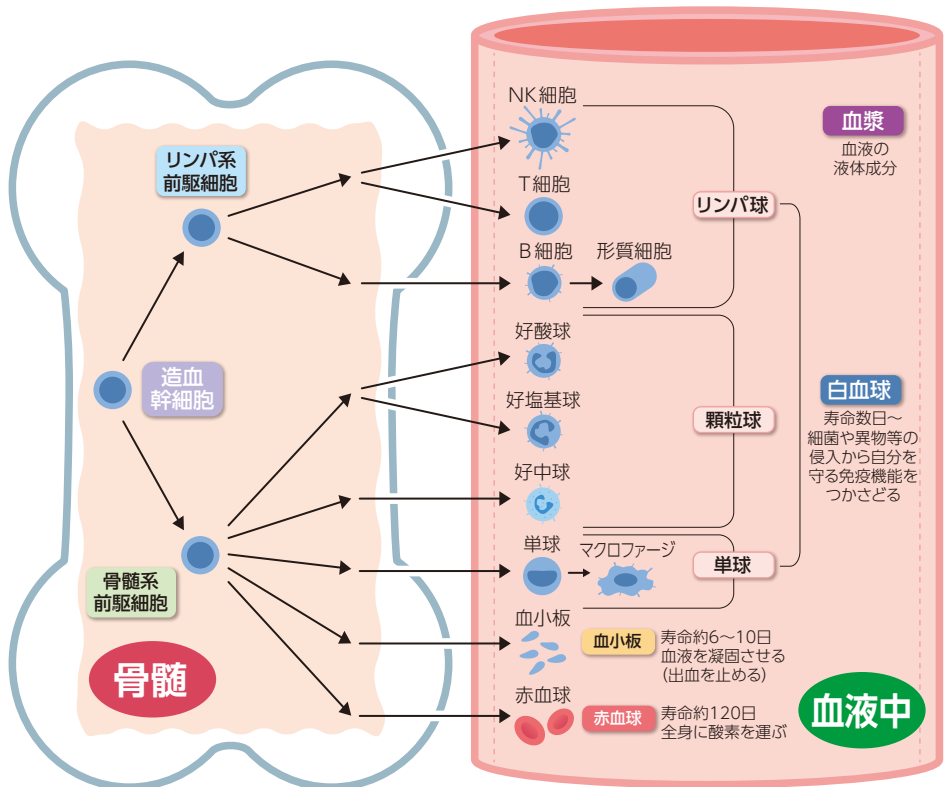
分子標的薬:病気の原因となっている分子だけを標的にする治療薬

慢性骨髄性白血病(CML)とは？

CMLは血液のがん(腫瘍)で、骨髄や血液のなかに腫瘍細胞(白血病細胞)がゆっくと、無制限に増え続ける病気です。

正常な造血幹細胞の分化と成熟

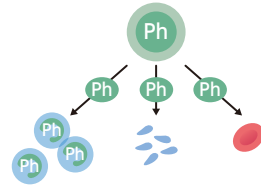
血液は血漿と、赤血球、白血球、血小板などの血液細胞からなりたっています。血液細胞は骨髄でつくられています。造血幹細胞(血球のもととなる細胞)からいくつかの種類の血液細胞に分化(未熟な細胞が各役割をもつ大人の細胞に成熟していくこと)していきます。成熟してそれぞれの機能をもった血液細胞は、血管にでていきます。血液細胞の成熟の過程、種類や数は身体状況に応じて調節されています。



造血幹細胞に異常な染色体が発生するCML

CMLでは、何かの原因で造血幹細胞に異常な染色体(=フィラデルフィア染色体)が発生します。フィラデルフィア染色体には、白血病細胞を増殖させる指令をだし続けるたんぱくをつくる遺伝子が存在します。そのため、フィラデルフィア染色体が発生した造血幹細胞からは、白血病細胞が大量に増え続けてしまうことになります。

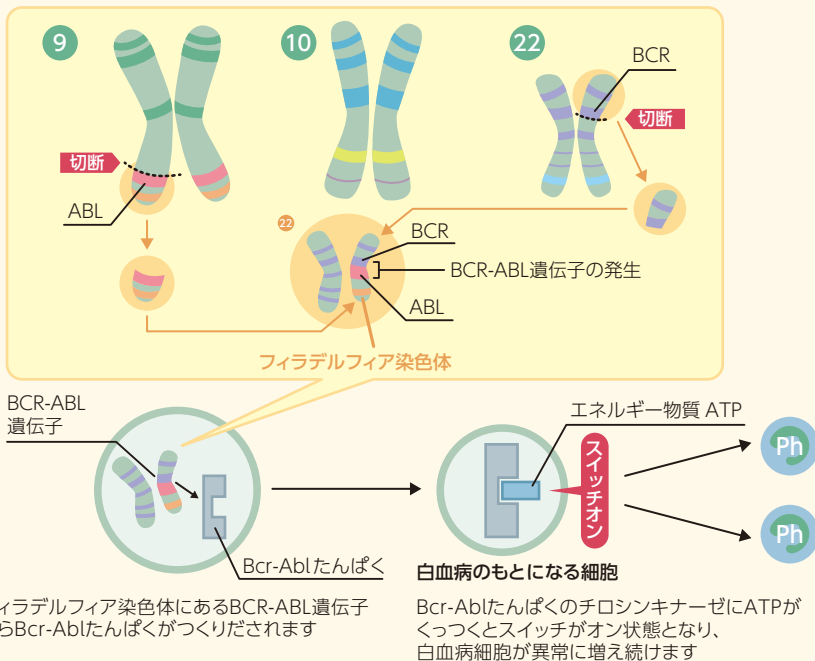
フィラデルフィア染色体を持つ造血幹細胞



フィラデルフィア (Ph) 染色体

ヒトの細胞には22対の染色体と1対の性染色体(XX:女、XY:男)があり、大きさ順に番号が付けられています。CMLのほとんどの人では、9番と22番の染色体の一部が入れ替わっています(相互転座とよばれています)。

転座が起きた短い22番の染色体をフィラデルフィア染色体とよび、本来は離れている22番のBCR遺伝子に9番のABL遺伝子が融合し、Bcr-Ablという異常なたんぱくがつくりだされるようになります。Bcr-Ablたんぱくには増殖の調節をする情報伝達のスイッチとしての役割があるチロシンキナーゼとよばれる部分があります。エネルギー物質ATPが結合するとスイッチが常にオン状態となり、増殖の指令をだし続け、寿命も長くなり、白血病細胞がゆっくりですが、異常に増え続ける状態になります。



慢性骨髄性白血病(CML)と診断するための検査は？

問診や血液検査でCMLの疑いがあれば、血液中の白血球や骨髄の細胞の染色体検査をします。

フィラデルフィア染色体をもつ細胞が出現していればCMLと診断します。また、遺伝子検査でBCR-ABL遺伝子の有無を確認することもあります。

● 問診(症状などの確認)

全身倦怠感、原因不明の体重減少、異常な寝汗、発熱、皮膚のそう白、左上腹部の痛みまたは膨満感の有無などが確認されます。

● 血液検査

白血球の増加でCMLが疑われる場合に、血液中の細胞を顕微鏡で検査します。治療経過中は細胞遺伝学的検査や分子遺伝学的検査も行います。

● 骨髄検査

多くは腸骨(腰骨)から骨髄穿刺(せんし:注射針を骨髄へ刺します。マルクとよばれることもあります)して骨髄液や組織を採取し各種検査をすることがあります。

● 細胞遺伝学的検査

血液や骨髄細胞のフィラデルフィア染色体の検査を行います。

Gバンド法という方法や、FISH法とよばれる方法で染色体を着色して検出します。

● 分子遺伝学的検査(高感度な方法)

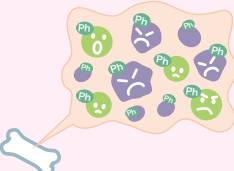
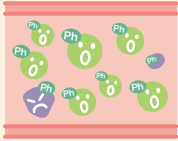
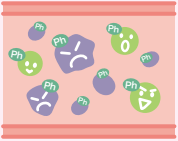
血液や骨髄の細胞からPCR法(RQ-PCRなど)という分子生物学的方法で遺伝子を増幅して検出します。

● 腹部超音波検査(エコー)・腹部CT検査

脾臓(左上腹部にあります)の腫れの程度をみるために行います。

病気の経過(病期)と治療

症状はほとんどなく検査値の異常のみがみられる慢性期、異常な白血病細胞が増え続け、全身倦怠感、貧血、出血傾向、発熱、寝汗、脾臓の腫れなど急性白血病と同様の症状がでる急性転化期、その途中の移行期に分けられています。

	慢性期	→ 移行期	→ 急性転化期
期間	未治療で3～5年	3～9カ月	約3～6カ月
症状	初期は一般的に無症状。進行に伴い、微熱や全身倦怠感、体重減少があらわれる。	発熱・骨痛などの全身症状があらわれるようになる。	貧血や感染症、出血傾向など、急性白血病と同様の症状があらわれる。
骨髄	白血病細胞がたくさんつくられる。 	未熟な白血病細胞(芽球)があらわれる。 	未熟な白血病細胞(芽球)でいっぱいになる。 
血管	白血病細胞の一部は骨髄から血管へ移行する。 		未熟な白血病細胞(芽球)が大量に出現する。 
治療	● 分子標的薬による治療が第一選択となります。	● 慢性期で使用した以外の分子標的薬が選択されます。	● 分子標的薬および急性白血病と同様の化学療法が行われます。 ● 同種骨髄移植療法が考慮されます。

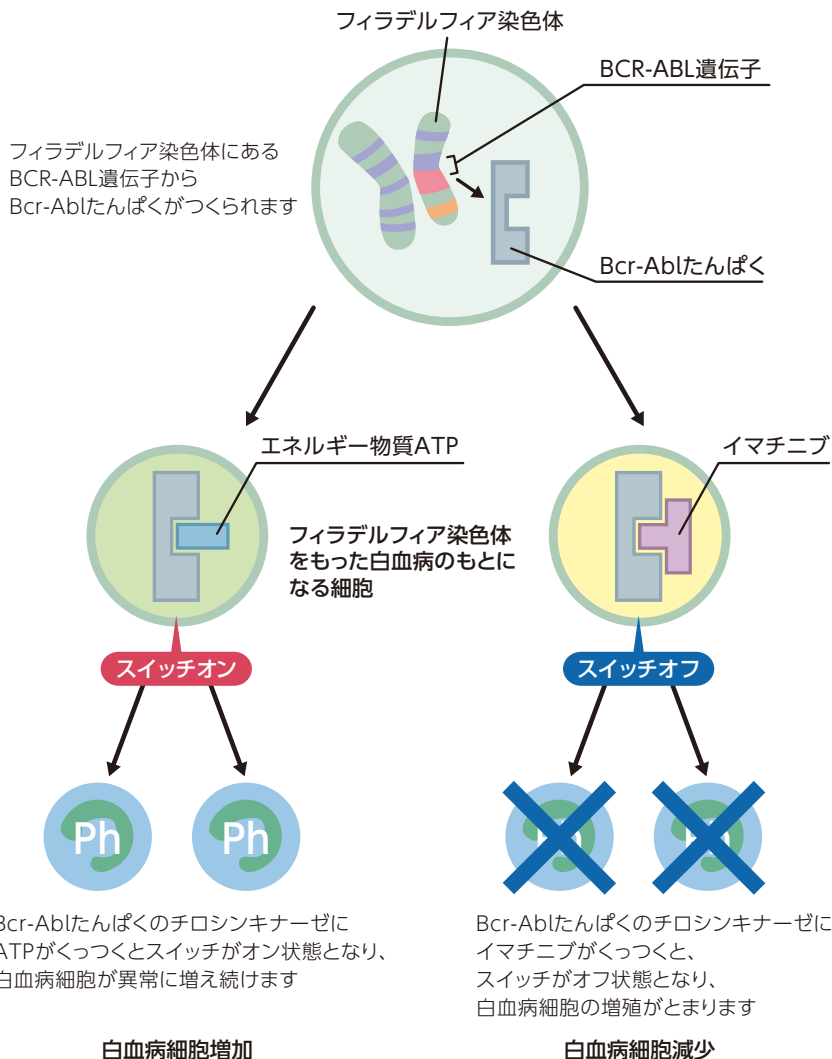
● 正常な血液細胞

● 白血病細胞

● 未熟な白血病細胞(芽球)

イマチニブの治療

イマチニブは、フィラデルフィア染色体のBCR-ABL遺伝子からつくられる増殖のスイッチとなるチロシンキナーゼの作用を阻止し、スイッチをオフの状態にします。イマチニブの投与により、白血病細胞の増殖がとまり、フィラデルフィア染色体をもった白血病細胞は減少していきます。



Ph: フィラデルフィア染色体の略

その他の治療

分子標的薬療法

イマチニブの仲間である分子標的薬には、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブがあります。

イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブは最初に投与されることもあります。二次治療、三次治療として、ポナチニブが使用される場合もあります。

インターフェロン療法

インターフェロンは生体の防御成分です。イマチニブが開発される以前には第一選択薬として用いられていました。抗がん剤(低用量のシタラビン)と併用されることもあります。白血病細胞を減少させる効果がありますが、発熱などの副作用が強くでることがあります。

現在では、分子標的薬療法ができない場合に検討されます。

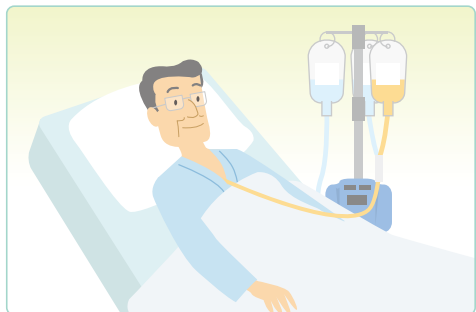
抗がん剤療法(化学療法)

症状緩和的な治療法としてヒドロキシカルバミド、低用量シタラビンが使用されることがあります。

骨髄移植(造血幹細胞移植)

患者の白血病細胞を大量の抗がん剤で消滅させ(前処置)、ドナーの骨髄細胞と置き換えます。治癒が期待できる方法ですが、免疫の型HLAの適合など制限が多くあります。

家族や骨髄バンクのドナーからの同種骨髄移植や出産後の臍帯(さいたい)からの臍帯血移植、高齢者では前処置がゆるやかなミニ移植などがあります。



治療効果の目標

慢性骨髄性白血病の治療効果は、定期的に血液学的検査、細胞遺伝学的検査、分子遺伝学的検査を行い、白血病細胞の減少の程度により、血液学的奏効 (HR)、細胞遺伝学的奏効 (CyR)、分子遺伝学的奏効 (MR) の3つのレベルで判定します。

白血病細胞をできるだけ減少させることで、症状が安定している慢性期から、移行期、急性転化期への移行を防ぐことが目標となります。

判定基準		検査値など
血液学的奏効 (HR:Hematologic Response)	慢性期CML血液学的完全奏効 (CHR:Complete Hematologic Response)	白血球数 (/μL) 10,000未満
		血小板数 (×10 ⁴ /μL) 45未満
		好塩基球 5%未満
		脾臓・肝臓の腫れなし
	進行期CML (移行期+急性期) 血液学的完全奏効 (CHR:Complete Hematologic Response)	好中球数 (/μL) 1000以上
		血小板数 (×10 ⁴ /μL) 10以上
		好塩基球 20%未満
		脾臓・肝臓の腫れなし
細胞遺伝学的奏効 (CyR:Cytogenetic Response)	細胞遺伝学的部分奏効 (PCyR:Partial Cytogenetic Response)	骨髄有核細胞中の フィラデルフィア染色体陽性率 1～35%
	細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR:Complete Cytogenetic Response)	骨髄有核細胞中の フィラデルフィア染色体陽性率 0%
分子遺伝学的奏効 (MR:Molecular Response)	分子遺伝学的大奏効 (MMR:Major Molecular Response)	RT-PCR法 BCR-ABL遺伝子が0.1%以下
	分子遺伝学的に深い奏効 (DMR:Deep Molecular Response)	RT-PCR法 BCR-ABL遺伝子が MR ^{4.0} :0.01%以下 MR ^{4.5} :0.0032%以下 MR ^{5.0} :0.001%以下

※奏効のことを寛解ともいいます。

イマチニブ錠「ニプロ」による慢性骨髄性白血病の治療について

イマチニブ錠100mg「ニプロ」と
イマチニブ錠200mg「ニプロ」があります。



イマチニブ錠100mg「ニプロ」



イマチニブ錠200mg「ニプロ」

量を間違えないよう自分の錠剤を確認してください。

飲み方

慢性期では通常400mg服用します。

- イマチニブ錠100mg「ニプロ」は4錠
- イマチニブ錠200mg「ニプロ」は2錠

移行期または急性期では通常600mg服用します。

- イマチニブ錠100mg「ニプロ」は6錠
- イマチニブ錠200mg「ニプロ」は3錠

1日1回、食後に、多め（200mL程度）の水またはぬるま湯で飲んでください。

血液所見や年齢・症状によってお薬の量が調節されます。

（移行期または急性期では最大1日800mg〔400mgを1日2回〕まで増量されることがあります。）

飲み忘れた場合の対応

- 決して2回分を一度に飲まないでください。
- 飲み忘れた分は飲まずにとばして、次の決められた時間に1回分を飲んでください。

この薬は、体調がよくなったと自己判断して使用を中止したり、量を加減したりすると病気が悪化することがあります。

指示どおりに飲み続けることが重要です。

イマチニブ錠「ニプロ」の使用中に気をつけなければならないことは？

服用前の注意点

- 現在、治療中の病気や服用している薬がある場合は主治医に伝えてください。
- 妊婦または妊娠している可能性がある方はこの薬を使用できません。
- 妊娠する可能性のある方は、この薬を使用している間は避妊してください。
(この薬を使用したお母さんが流産したとの報告や奇形を有する子供を出産したとの報告があります。また動物実験で、受精卵が着床した後の死亡、胎児の低体重、脳、頭の骨の異常が認められています。)
- 妊娠する可能性のある方は、避妊の必要性について説明を受け、この薬を使用している間は指示どおりに避妊してください。
- 授乳中の方は主治医に相談してください。

服用中の注意点

- イマチニブ錠「ニプロ」の服用中は、副作用があらわれていないかどうか、主治医が定期的に検査を行います。
- めまい、眠気、目がかすめるなどの症状があらわれることがありますので、高いところでの作業、自動車の運転など危険を伴う機械を操作するときには注意してください。
- 他院を受診する場合や、薬局などで他の薬を購入する場合は、必ずこの薬を飲んでいることを医師または薬剤師に伝えてください。

薬や食品に関する注意点

- 次の薬・食品はイマチニブ錠「ニプロ」と飲み合わせ（相互作用）が知られています。
現在、服用している薬がある場合は、医師または薬剤師に伝えてください。

飲み合わせに注意する薬			
現在、服用している薬がある場合は、医師または薬剤師に伝え、チェック欄に記載してもらいましょう。 また、服用する薬が変更された場合等も確認してもらいましょう。			
	薬の一般名	薬の分類	作用
☐	ロミタビド (ロミタビドメシル酸塩)	脂質異常症の薬	ロミタビドの血中濃度が著しく上昇するおそれがあります。
☐	レアスパラギナーゼ	白血病、リンパ腫の薬	肝障害の発現率が上昇する可能性があります。
☐	アゾール系抗真菌剤	水虫などのカビによる感染症の薬	イマチニブの血中濃度が上昇する（効果や副作用が強くなる）可能性があります。
☐	エリスロマイシン	抗生物質	
☐	クラリスロマイシン	抗生物質	
☐	フェニトイン	てんかんの薬	
☐	デキサメタゾン	ステロイド剤	イマチニブの血中濃度が低下する（効果や副作用が弱くなる）可能性があります。
☐	カルバマゼピン	てんかんや躁病などの薬	
☐	リファンピシン	結核の薬	
☐	フェニバルビタール	てんかん、不眠、不安の薬	
☐	シンバスタチン	脂質異常症の薬	これらの薬剤の血中濃度が上昇する（効果や副作用が強くなる）ことがあります。
☐	シクロスポリン	免疫機能の抑制薬	
☐	ピモジド	統合失調症薬	
☐	トリアゾラム	不眠症の薬	
☐	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	高血圧や狭心症の薬	イマチニブとニロチニブの血中濃度が上昇する（効果や副作用が強くなる）ことがあります。
☐	ニロチニブ	白血病の薬	
☐	ワルファリン	血液をかたまりにくくする薬	ワルファリンの血中濃度が上昇する（効果や副作用が強くなる）可能性があります。
☐	アセトアミノフェン	解熱鎮痛薬	重篤な肝障害が発現したとの報告があります。

飲み合わせに注意する食品		
イマチニブの作用に影響する場合がありますので、飲食には注意してください。		
	食品	作用と注意
☐	セイヨウオトギリソウ含有食品 (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)	イマチニブの血中濃度が低下する（効果や副作用が弱くなる）可能性があります。 イマチニブ服用中は飲食を控えてください。
☐	グレープフルーツジュース	イマチニブの血中濃度が上昇する（効果や副作用が強くなる）ことがあります。 イマチニブ服用中は飲食を避けてください。

イマチニブ錠「ニプロ」による副作用について

副作用には、管理することで治療が続けられる副作用と、投与の中止につながる副作用があります。

以下の副作用はすべてを記載したものではありません。下記以外でも異常を感じたり、気になる症状がある場合は、医師・看護師または薬剤師に相談してください。

よくある副作用

- 嘔気(吐き気)・嘔吐
- 白血球減少症
- 好中球減少症
- 血小板減少症
- 貧血
- 発熱
- 倦怠感
- 発疹
- 浮腫(むくみ)
- 筋肉痛・筋けいれん
- 食欲不振
- 下痢
- 腹痛

特に注意すべき副作用

- 貧血、発熱、出血傾向〔骨髄抑制〕
- 下血・吐血、腹痛、腹部膨満感〔消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症、消化管穿孔、腫瘍出血〕
- 全身倦怠感、食欲不振、皮膚や白目が黄色くなる〔肝機能障害、黄疸、肝不全〕
- 体重増加、呼吸困難、胸痛〔重篤な体液貯留(胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ)〕
- かぜのような症状、発熱〔感染症〕
- 尿量が減る、顔・手足のむくみ〔重篤な腎障害〕
- 発熱、空咳、息切れ〔間質性肺炎、肺線維症〕
- めまい、ふらつき、意識低下、顔面蒼白〔ショック、アナフィラキシー〕

生活上の注意

慢性期では、食事、運動など日常生活全般についての制限はほとんどありません。

旅行、スポーツを行うことも原則として問題ありませんが、過度の疲労は避けるようにしましょう。

不安なことや分からないことがあるときは、
医師、薬剤師、看護師にご相談ください。

施設名：

連絡先：

主治医：

.....

薬局名：