

[短 報]

イマチニブとクラリスロマイシンの併用により 好中球減少が認められた1例

宮田 智陽^{*1} 和佐本 諭^{*2} 杉山 昌秀^{*1} 関口 展貴^{*1}
 布施 春奈^{*1} 吉池 麻衣^{*1} 渡邊 将隆^{*1} 篠原 佳祐^{*1}

^{*1} 佐久総合病院佐久医療センター薬剤部

^{*2} 佐久総合病院佐久医療センター呼吸器内科

(2019年4月23日受理)

【要旨】 イマチニブ (以下, IMT) は CYP3A4 で代謝されるため, 阻害剤クラリスロマイシンと併用注意であるが, 臨床での併用報告はない. 本症例では, 2 剤を併用したところ, 重篤な好中球減少を生じ, IMT の休薬により回復した. 臨床経過より, IMT とクラリスロマイシンの相互作用が疑われるが, 実際には, IMT の血中濃度上昇を認めなかった. この 2 剤併用時には, 臨床所見を考慮した慎重な副作用管理が重要と示唆された.

キーワード: イマチニブ, クラリスロマイシン, 相互作用

緒 言

消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal Stromal Tumor; 以下, GIST) 治療薬であるイマチニブ (以下, IMT) は, cytochromeP450 (以下, CYP) 3A4 の基質であり¹⁾, この阻害剤等と相互作用を起こす可能性がある. クラリスロマイシン (clarithromycin; 以下, CAM) は 14 員環マクロライド系抗菌薬の一つであり, CYP3A4 の強い阻害作用を有する²⁾.

この 2 剤の併用に関して, IMT 添付文書では, CAM が CYP3A4 を阻害することにより IMT の血中濃度を上昇させる可能性があると記載されている³⁾. しかしこれは, ケトコナゾール併用において AUC 増加を認めたことから¹⁾, 同機序を有する CAM²⁾ も併用注意の対象となったものであり, CAM による IMT 代謝阻害の程度を検証した基礎報告や, 実臨床で併用した症例報告, 併用による有害事象の報告はない. また, 同じく 14 員環系抗菌薬であるエリスロマイシンに関しても, 併用の報告はなかった.

今回, GIST に対して IMT 内服中の患者において, 肺 mycobacterium avium complex (以下, MAC) 症治療として CAM, エタンブトール (ethambutol; 以下, EB), ストレプトマイシン (streptomycin; 以下, SM) を併用したところ, 重篤な好中球減少を生じた. また, 副作用発現と血中濃度に相関が認められたという報告があることから^{4, 5)}, 併用にあたり, 血中濃度も測定したので合わせて報告する.

方 法

1. 血中濃度測定法

血中 IMT 濃度測定は, 株式会社 SRL への外注検査により行った. IMT は朝食後に内服し, 内服 2 時間時点で採血を行った.

2. 倫理的配慮

本症例の提示にあたり, 院内倫理委員会の承認を取得した (管理番号 R201804-01).

症 例

1. 患者背景

患者: 60 歳代女性, 身長 158 cm, 体重 48 kg.

既往歴: なし.

アレルギー・副作用歴: なし.

併用薬: なし.

現病歴: 胃 GIST 術後腹膜播種に対して, X 年 8 月 7 日より IMT 400 mg/day を内服していた. 内服開始 11 年 1 カ月経過後, 経過観察されていた肺陰影が増大したため, 呼吸器内科に紹介となり, 肺 MAC 症の診断がなされた.

2. 治療経過

肺 MAC 症の標準治療は, リファンピシン, EB, CAM の 3 剤併用療法である⁶⁾. 本症例では, IMT 内服中のため, リファンピシンの CYP3A4 誘導による効果減弱の可能性を考慮し, リファンピシンから SM に変更した 3 剤併用療法により治療が開始された. 用量は, EB 500 mg/day, CAM 600 mg/day, SM 500 mg × 2/week であり, IMT 内服開始から 11 年後の 11 月 30 日より治療が開始された. 併用開始を 0 日目として IMT の用量, 血中濃度, 好中球

数等の臨床経過を図1に示す。

併用開始9日目に喀痰と咳嗽の症状改善を認め、胸部レントゲン撮影においても、陰影の改善が認められた。検査値では、好中球 $1,200/\mu\text{L}$ と Grade2 の好中球減少がみられた。内服を継続し、22日目に $800/\mu\text{L}$ とさらに好中球減少が進行していたため、IMT 300 mg/day へ減量された。30日目に好中球 $800/\mu\text{L}$ と改善がないため、IMT を休薬となった。35日目で好中球 $1,200/\mu\text{L}$ に、49日目に $1,700/\mu\text{L}$ と回復を認めたため、IMT 200 mg/day で再開された。この間、CAM を含めた3剤併用療法は、同量で継続されていた。また、胸部レントゲン撮影において、陰影の改善は継続して認められていた。

好中球減少以外には、下痢や皮疹、体液貯留等のIMTや抗菌薬に生じやすい副作用発現はなかった。

IMTの血中濃度は、併用開始時と、好中球が最低値を示した22日目の2点で測定された。濃度は、0日目 $1,423\text{ ng/mL}$ 、22日目 $1,319\text{ ng/mL}$ であった。

考 察

本症例は、IMT内服患者において、肺MAC症治療としてCAMを含む3剤併用療法を行ったところ、22日目にGrade3の好中球減少を認め、IMTの休薬により回復した症例である。併用前は好中球減少を認めずに長期間使用できていたこと、またIMTの休薬により好中球減少が回復したことから、IMTとの相互作用が生じ、骨髄抑制が増強されたものと考えられる。併用した抗菌薬3剤の中では、CAMがIMT添付文書において併用注意となっている³⁾。しかし、これはCAMのCYP3A4阻害作用とIMTの代謝機序を考慮した記載であり¹⁾、臨床で併用した報告はない。

一方、GISTに対するIMTの効果は8年生存率67%と非常に効果があり⁷⁾、内服期間は長期に及ぶ。広い抗菌スペクトルを有するCAMは、使用頻度が高く、併用の機会も多いと予想される。したがって、2剤併用時には、本症例のように重篤な好中球減少等の副作用を生じる可能性を念頭に置いて、従来より受診および血液検査の間隔を短くするなど十分な経過観察を行うことが重要であると考えられた。

添付文書において、CAMとの併用でIMTの血中濃度上昇の可能性に言及されていることや、血中濃度が好中球減少に相関するとの報告^{4,5)}を参考に、本症例ではCAMのIMTへの相互作用の指標として、血中濃度を測定した。CAM併用後、上昇すると考えられた血中濃度は、好中球減少Grade3を示した22日目の段階で、併用前と変化を認めなかった。肝機能や炎症反応等の生化学データは、有意な変化を示しておらず、好中球減少への影響は少ないと考えられた。これより、添付文書記載のCYPを介した相互作用以外に要因が存在する可能性が考えられた。

IMTの薬物動態学的特徴の一つに、 α 酸性糖タンパク質結合能がある。血中において70~90%が α 酸性糖タンパク質との結合型として存在しているタンパク結合依存性薬物である^{8,9)}。併用抗菌薬において、EBはタンパク結合率5%未満¹⁰⁾、SMはタンパク結合率30%程度¹¹⁾であるが、主としてアルブミンとグロブリンに結合する。一方、CAMは α 酸性糖タンパク質との結合性を有する報告があり¹²⁾、IMTとCAMがタンパク質結合において競合する可能性がある。実際にAzumaらは、マウス細胞の*in vitro*培養系において、IMTの α 酸性糖タンパク質との結合が、CAMにより競合されることを報告している¹²⁾。一般に、タンパク結合依存性薬物では、併用薬物によりタンパク質結合の競合が生じると、血中の結合型が減少し、遊離型が増加する。増加した遊離型は、新たに組織移行が可能となり薬効発現に寄与するため¹³⁾、本症例での好中球減少発現の一因となった可能性がある。また、薬物動態の一

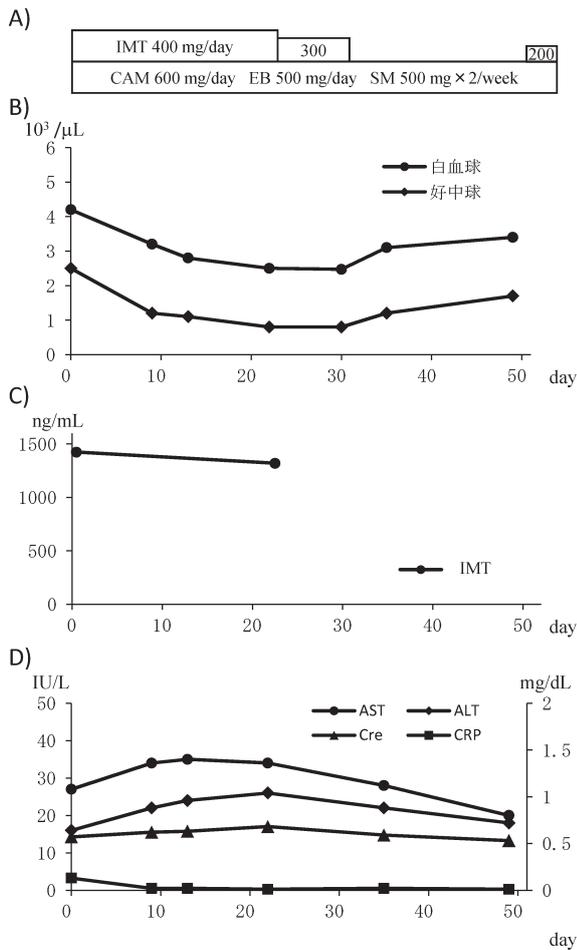


図1 臨床経過。A) 投与量, B) 白血球数, C) 血中濃度, D) 生化学。

因子である血中非結合率の変動は、血中濃度時間下曲線の形に影響を生じる可能性もある¹³⁾。本症例で、好中球減少と血中濃度に相関がみられない点に関して、このような分布過程での寄与があった可能性が考えられる。この2剤併用時には、血中濃度が相互作用の程度の指標とならない可能性があるため、注意が必要であると考えられた。

本報告は1例、かつ全血血中濃度2時点のみの報告であり、詳細な機序を考察することはできない。また、採血時点が内服後2時間であり、安定なトラフ値でないという制限がある。今後、類似症例の収集等を行い、詳細な機序の検討が必要であると考えられる。

利益相反： なし。

文 献

- 1) ノバルティスファーマ株式会社. グリベック錠インタビューフォーム. 第13版. 2018.
- 2) Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: A population-based cohort study. *Ann. Int. Med.* 2013; 158: 869-876.
- 3) ノバルティスファーマ株式会社. グリベック錠添付文書. 第15版. 2018.
- 4) Guilhot F, Hughes T, Cortes J, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica* 2012; 7: 731-738.
- 5) Zhuang W, Xie JD, Zhou S, et al. Can therapeutic drug monitoring increase the safety of Imatinib in GIST patients? *Cancer Med.* 2018; 7: 317-324.
- 6) 日本結核病学会教育委員会. 結核症の基礎知識. 改定第4版. 2013.
- 7) Saito S, Nakata K, Kajiura S, et al. Long-term follow-up outcome of imatinib mesylate treatment for recurrent and unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Digestion* 2013; 87: 47-52.
- 8) Kretz O, Weiss HM, Schumacher MM, et al. In vitro blood distribution and plasma protein binding of the tyrosine kinase inhibitor imatinib and its active metabolite, CGP74588, in rat, mouse, dog, monkey, healthy humans and patients with acute lymphatic leukaemia. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58: 212-216.
- 9) Fitos I, Simon A, Zsila F, et al. Characterization of binding mode of imatinib to human α 1-acid glycoprotein. *Int. J. Biol. Macromol.* 2012; 50: 788-795.
- 10) サンド株式会社. エサンブトール錠インタビューフォーム. 第15版. 2018.
- 11) Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin. Pharmacokinetics* 1984; 6: 511-544.
- 12) Azuma M, Nishioka Y, Aono Y, et al. Role of α 1-acid glycoprotein in therapeutic antifibrotic effects of imatinib with macrolides in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1243-1250.
- 13) 辻彰編集, 岩川精吾, 岩城正宏, 他. わかりやすい生物薬理学. 第4版, 廣川書店, 東京, 2008.

A Case of Neutropenia Induced by the Combined Use of Imatinib and Clarithromycin

Tomoaki MIYATA,^{*1} Satoshi WASAMOTO,^{*2} Masahide SUGIYAMA,^{*1}
Hirota SEKIGUCHI,^{*1} Haruna HUSE,^{*1} Mai YOSHIIKE,^{*1}
Masataka WATANABE,^{*1} and Keisuke SHINOHARA^{*1}

^{*1}Department of Pharmacy

^{*2}Respiratory Medicine, Saku Central Hospital,
3400-28, Nakagomi, Saku 385-0051, Japan

Abstract: Concomitant use of imatinib with clarithromycin is precarious since clarithromycin inhibits metabolism of imatinib by the CytochromeP3A4 pathway, but there is no report on concomitant use. In this study, the combined use caused severe neutropenia, and recovery occurred after the withdrawal of imatinib. It is thought that neutropenia is caused by the interaction between imatinib and clarithromycin, but contrary to the label, no increase in blood concentration was observed. It is important to consider patient condition, not blood concentration alone, when administering the concomitant use of imatinib with clarithromycin.

Key words: imatinib, clarithromycin, drug interaction