

ドキシル®の理解 *Understanding* **Doxil®** in Myeloma



国際骨髄腫財団 (IMF)

International Myeloma Foundation
12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telephone:

800-452-CURE (2873)

(USA & Canada)

818-487-7455

Fax: 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

www.myeloma.org



目 次

はじめに	5
多発性骨髄腫について	5
多発性骨髄腫の病期	7
ドキシル [®] の効用・効果	8
ドキシル [®] とベルケイド [®] の 併用療法の副作用	9
ドキシル [®] やベルケイド [®] の減量	15
ドキシル [®] とベルケイド [®] の投与方法	15
医療関係者への質問例	15
IMFについて	17
用語集	20
参考文献	22



はじめに

この冊子は、新しい薬『ドキシルピシン塩酸塩リポソーム注射剤』のドキシル[®]について、よく知っていただけるように、IMF が発行したもので、次の内容について説明しています。

- ドキシル[®]の効用
- ドキシル[®]の効果
- ドキシル[®]の副作用
- ベルケイド[®]と併用される理由
- ベルケイド[®]と併用した場合の副作用
- ドキシル[®]とベルケイド[®]の投与方法

この冊子の目的は、一般的な情報を提供することであって、医師や看護師と相談する代わり読むものではありません。個々の治療計画に関係する質問に答えられるのは医師や看護師だけです。

この冊子で、**太字**で記載されている用語の定義は、最後に用語集としてまとめています。

多発性骨髄腫について [1, 2]

多発性骨髄腫(MM)は、単に「骨髄腫」または「**形質細胞新生物**」と呼ばれることもあります。形質細胞という細胞が悪性化した病気です。形質細胞は、**免疫グロブリン(抗体)**を産生する細胞で、骨の中の**骨髄**に多く見られます。

多発性骨髄腫は、血液悪性腫瘍の一種であり、白血病に似た病気です。悪性化した形質細胞、つまり骨髄腫細胞は、白血病と同じように循環血液中に見られることが稀にありますが、むしろ、骨髄に集積することが多く、次のような症状を引き起こします。

- 骨髄の正常な機能が阻害される。多くの例で**貧血**（血液中の**赤血球**が減少）が見られ、**白血球**や**血小板**が減少することもある。
- 集積した骨髄腫細胞により周囲の骨が損傷を受ける。
- 異常なタンパク質である**単クローン性タンパク質**（**Mタンパク**）が分泌され、循環血液中に出てくる。
- 免疫の正常な機能が抑制され、正常な免疫グロブリンが減少して、感染し易い状態になる。

骨髄腫細胞は、腫瘍に限られた場所（局所）にできる**形質細胞腫**の形で成長することがあります。形質細胞腫は、1箇所（孤立性）または多数箇所（多発性）にできる場合や、骨の中（髄内性）または骨の外（髄外性）にできる場合に分けられます。形質細胞腫ができた場所が骨の中か外かには関係なく、多数箇所（多発性）にできた場合も多発性骨髄腫と呼ばれます。



多発性骨髄腫の病期 [2, 3]

病期（腫瘍細胞量小）：初期の病態で、骨の X 線写真では正常か、ほぼ正常と判定されます。また、赤血球数と血中カルシウム値も正常範囲か、それに近い値で、M タンパクも非常に小さい値です。

病期（腫瘍細胞量中）：病期 と病期 の中間の病態です。

病期（腫瘍細胞量大）：さらに進行した病態です。次の項目のうち、1 つ以上が該当します。

- 貧血
- 血液中のカルシウム高値
- 進行した溶解性骨病変が 4 箇所以上
- 血液中または尿中の M タンパク高値

多発性骨髄腫は深刻な悪性疾患ですが、治療可能な病気です。患者の多くが奏功、再発、寛解といった一連の経過を経験します。多発性骨髄腫と診断された患者で、現在 5 年と言われている平均生存期間は、新しい治療法によって伸びる可能性があります^[1]。

多発性骨髄腫の診断を受けたあと、最初に受ける初期治療は、いくつかの治療法の中から選択できます。移植を伴う大量化学療法の適用がある患者の場合は、いろいろな寛解導入療法があり、サリドマイドとのデキサメサゾン併用療法^[4]、デキサメサゾン単独療法、サリドマイド以外のデキサメサゾン併用療法^[2]などが考えられます。

アルキル化剤のメルファランとプレドニゾンの併用療法は簡単な経口療法ですが、静注メルファランの大量投与を伴う幹細胞移植^[2]の適用とならない患者に選択される治療法です。再発したときは、再度治療を行って奏功が得られるように、新しい薬が必要になる場合がよくあります。このような再発の場面では、レプリミド®(レナリドマイド)が利用できます^[2,5]。ベルケイド®(ボルテゾミブ)も再発した場合に使用できます^[2,6]。ベルケイド®については、別冊の「**ベルケイド®の理解**」(IMF から入手可能^[7])で詳しく説明されています。ドキシル®は、ベルケイド®との併用療法で使用されますが、現在利用可能な新しい治療選択肢のなかで、重要な薬剤です。

ドキシル®の効用と効果

ドキシル®は医師が指定する処方薬です。化学療法薬のドキシソルピシンとは違って、そのドキシソルピシンを**脂質**(脂肪)で包んで作られた薬がドキシル®です。ドキシソルピシンを包んでいる泡状の脂肪は**リポソーム**と呼ばれています。リポソームは、さらにメシキ・ポリエチレン・グリコール(MPEG)と呼ばれるゴム状の物質からなる別の層で覆われています。リポソームを取り囲むこの織目状の MPEG 層があるため、**免疫機構**による抗原認識と破壊からドキシル®が保護されます。その結果、ドキシル®が循環血液中に長く留まるようになります(つまり、薬の効き目が長続きます)。ドキシル®は最近、米 FDA(食品医薬品局)に承認されましたが、その適用は、少なくとも1回は治療を受けたことがあり、まだベルケイド®治療の経験がない多発性骨髄腫患者を対象としたベルケイド®との併用療法に対して承認されています^[8]。



大規模な第 Ⅲ 相臨床試験で、ドキシル®とベルケイド®による併用療法の安全性と有効性が調べられました。その試験は、少なくとも 1 回以上の前治療で進行したか、治療後に再発した患者で、まだベルケイド®治療の経験がない患者 646 人を対象とした試験でした。被験者はドキシル®とベルケイド®の併用療法群(324 人)か、ベルケイド®の単独療法群(322 人)のいずれかに無作為に振り分けられました。**無増悪期間**(進行が見られるまでの時間)の**中央値**は、ドキシル®とベルケイド®の併用療法群で 9.3 ヶ月、ベルケイド®の単独療法群で 6.5 ヶ月でした^[8]。

ドキシル®とベルケイド®の併用療法の副作用^[8]

ここに記載されている副作用がすべてではありません。これより詳しい情報が必要な場合、あるいは、記載されている副作用や別の副作用を経験した場合には、医師や看護師と相談してください。

重要な安全性情報

ドキシシル®は、授乳中の患者には投与できません。妊娠中あるいは子供を作る予定がある患者は、医師に相談してください。

心臓関連の副作用(心毒性)

心臓に関係する副作用には、次の症状があります。

- 不整脈
- 息切れ
- 疲労
- くるぶし腫脹(体液貯留に起因する)

時には、このような心臓関連の副作用が、重症化して慢性化することがあり、それがうつ血性心不全につながることもあります。

医師は、心臓の機能を定期的に調べ、ドキシシル®または関連する化学療法薬剤の投与量を厳重に管理します。心臓疾患の病歴、胸部放射線治療の経験、化学療法の経験がある場合は、必ず医師に伝えてください。上に述べた症状に思い当たることがあったら、すぐに医師や看護師に知らせてください。

投与関連有害反応

ドキシシル®の治療を受けた患者の一部に投与関連有害反応が見られています。そのためドキシシル®投与中は有害反応が起きないか注意深く観察します。点滴速度を遅くするか、中止することで、投与関連有害反応が管理できる患者もいます。また、投与関連有害反応が重症化して、生命に危険を及ぼす例もあります。

一般に有害反応は、ドキシシル®を初めて点滴するときに発生します。

点滴中に、以下の症状や別の症状が発生したら、医師や看護師に知らせてください。

- 顔がほてる感じ
- 目まいや頭のふらつき
- 息切れ
- 悪寒
- 背痛
- 顔のむくみ
- 胸苦しさやのどのつまり感
- 頭痛

血球数の減少

血液中の血球数が極端に少なくなるといった経験をすることがあります。血球数の減少によって、望ましくない別の副作用が起きる場合があります。白血球数が減少すれば(好中球減少症)、発熱や感染が起きやすくなります。赤血球数が減少すれば(貧血)、疲労感や倦怠感を感じる場合があります。血小板数が減少すれば(血小板数減少症)、血液の凝固に障害がでて、出血が止まりにくくなる場合があります。医師は、定期的に全血球数を検査して、必要なら血球数を増やす薬を処方します。また、ドキシシル®とベルケイド®の投与量を減らしたり、投与間隔を延ばしたりして、血球数を管理する場合もあります。

38 以上の熱がでたら、すぐ医師が看護師に知らせてください。

皮膚関連有害反応

手足症候群(HFS)あるいは**手足紅斑異感覚症候群(PPE)**と呼ばれる皮膚関連有害反応を経験することがあります。普通、手のひらや足の裏に紅斑異感覚症状が見られます。手足症候群は、一般には治療の2、3サイクル後に見られますが、もっと早く発生することもあります。皮膚関連有害反応が手足以外の場所に発生する場合もあります。多いのは、衣服がきつい所、あるいは、こすれたり、圧迫されたり、暖めたり、汗をかいたりした所などです。

別の皮膚関連有害反応に、腫れやヒリヒリ感を伴う口の炎症である**口内炎**があります。

手足症候群(HFS)

患者本人あるいは友人や家族は、皮膚の炎症や手足症候群(HFS)の症状がないか、定期的に調べるべきです。**末梢神経障害**(手足のしびれやチクチクする痛み)が既に現れていたら、手足症候群(HFS)の症状は感じないかもしれません。

次のような手足症候群(HFS)の一般的な症状が現れたら、医師や看護師に知らせてください。

- 赤み
- 発疹
- 痛み、あるいは押すと感じる痛み
- 腫れ
- チクチクまたはヒリヒリする痛み、あるいは痒み
- 皮膚がはがれたり、むけたりする皮膚剥離
- 手のひらや足のうらの小さな水泡やかすかな痛み



手足症候群(HFS)は、ほとんどの患者が軽く、2、3週間で良くなります。そのため、ドキシル®の治療を遅らせる必要はありません。しかし、手足症候群(HFS)が重症化し、日常生活に悪影響を与えることもあります。その場合は、ドキシル®の治療を遅らせたり、中止したりする必要があるかもしれません。

口内炎

口内炎は、口の中をきちんと手入れして、刺激の強い嗜好品を避けることで管理できることが多く、また、口内炎の管理に有用なガイドラインを医師や看護師から手に入れることもできます。例えば、毎日塩水で口をすすぐように指示されることもあります。

次のような症状を感じたら、医師や看護師に知らせてください。

- 口のただれ(びらん)
- 舌の乾きや腫れ
- 唇の渇きやひび割れ
- 口の中の痛みやヒリヒリ感

- 食べたり飲んだりできない(飲食障害)
- 飲み込むのが難しい(嚥下困難)

手足症候群(HFS)や口内炎の管理に役立つ方法がないか、医療チームに相談してみてください。

吐き気や嘔吐

通常、吐き気や嘔吐は軽く、薬で管理できるかもしれませんが。吐き気や嘔吐の症状が見られたら、医師や看護師に知らせてください。

体液の色変化(染み)

ドキシル®はその色のせいで、尿や他の体液を赤みがかったオレンジ色に変えることがあります。この副作用に毒性はありませんし、ドキシル®が体外に排出されれば、症状は消えます。

他に多く見られる副作用

次のような症状が見られたら、医師や看護師に知らせてください。

- 吐き気
- 嘔吐
- 疲労感
- 衰弱

ドキシル®やベルケイド®の減量

薬剤用量を減らすことができるかどうか判断するのは医師が最も適しています。ですから、医師などの医療関係者と率直に意見を交換すること、治療予定を守って定期的な受診を欠かさないことが大切なのです。医師は、ドキシル®またはベルケイド®、あるいはその両方の投与量を調節する選択を行うかもしれませんが、それは、発生する個々の副作用を管理するための総合治療計画の一環として行われるものです^[8]。

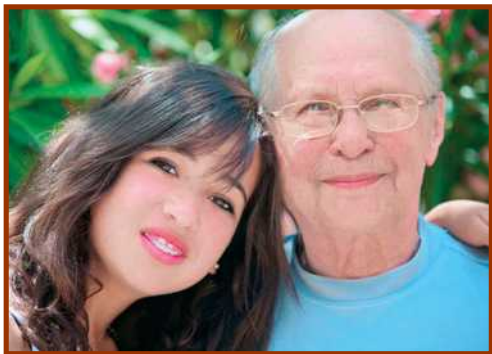
ドキシル®とベルケイド®の投与方法

ドキシル®およびベルケイド®は、**静脈内注射(IV)**で投与されますが、その処置は、病院や診療所などの、管理が行き届いた環境で、医療専門家によって行われます。ベルケイド®の投与は、21日間の治療サイクルのうち、1日目、4日目、8日目、11日目の4回行います。ドキシル®の投与は、ベルケイド®と同じ21日の治療サイクルのうち4日目だけで、ベルケイド®の後、続けて行います^[8]。

[別途資料^[8]、¹ドキシル®の処方情報]の2.4項を参照ください]

医療関係者への質問例 ^[9]

- 治療の前に、どんな準備ができるでしょうか？
- ドキシル®とベルケイド®の併用療法が推奨されるのは、どうしてでしょうか？
- 治療によって何かできなくなることはありますか？



- 治療中でも仕事や運動ができるのでしょうか？
- 治療が終わった後は、どれくらいの頻度で検査を受ける必要があるのでしょうか？
- 治療が終われば、通常の日常生活に戻れるのでしょうか？
- 副作用を管理するために、できることはありますか？
- 今この治療を受けている患者さんと話せますか？
- 今後、受ける可能性が高い薬や治療には、どんなものがありますか？
- すぐに知らせなければならぬ症状や問題には、どんなものがありますか？

IMF ホットライン:

アメリカ合衆国とカナダ限定: 800-452-CURE (2873)

その他の国: 818-487-7455

IMF ウェブサイト: www.myeloma.org

国際骨髄腫財団(IMF)について

「1 人の力でも変化を起こせます。

2 人いれば奇跡を起こせます。」

IMF 創設者、ブライアン・D. ノビス

骨髄腫は、ほとんど知られていない稀な病気で、診断が複雑で誤診されることも多い骨髄のがんです。骨髄腫は、骨を攻撃して破壊します。最新のデータによると、米国では、約 75,000 ~ 100,000 人が骨髄腫に罹患しており、毎年 20,000 人を超える患者が新たに骨髄腫と診断されています。現在、骨髄腫を治す確立された治療法はありませんが、医師は骨髄腫患者がより快適に、より長く生きるために役立つ方法を知っています。

国際骨髄腫財団(IMF)は、ブライアン・ノビスとその妻スージー・ノビスによって 1990 年に設立されました。それは、ブライアンが骨髄腫と診断された 33 歳のときでした。ブライアンの夢は、「将来、骨髄腫と戦っている患者は、いつでも医療情報や精神的な支援を簡単に得られるようになる」というものでした。ブライアンは、治療・教育・研究という 3 つの目標を定めて IMF を設立しました。そして、患者や家族、友人や医療従事者に広範なサービスを提供しようと努めました。ブライアンは診断を受けてから 4 年後に亡くなりましたが、彼の夢は消えませんでした。今日、IMF の国際会員は 185,00 人を超えています。IMF は、骨髄腫を専門とする最初の患者支援組織であり、現在でも最大の組織です。

IMFは、骨髄腫の研究・診断・治療・管理を支援するプログラムとサービスを提供しています。そして、ひとりで骨髄腫と戦うのではなく、仲間とともに勇気を持って戦うことができるように努めています。現在 IMF は、患者を支援する一方で、将来の治癒を目指して全力で取り組んでいます。

IMF ができること

患者に対する教育

インフォメーション・パッケージ(情報の小包)

IMF が無料で提供している「IMF InfoPack」では、骨髄腫について、治療選択肢について、疾病管理について、および IMF のサービスについてなど、包括的な情報を提供しています。この中には評価の高い「患者の手引き」も含まれています。

インターネット・アクセス

<http://www.myeloma.org> を見れば、骨髄腫に関する情報や IMF の教育・支援プログラムの情報が、24 時間いつでも入手できます。

オンライン骨髄腫フォーラム

IMF インターネット討論会 (<http://www.myeloma.org/listserve.html>) に参加して、あなたの考えや経験を聞かせてください。

Myeloma Minute(ミエローマ・ミニット)

この無料のメールリングリストに登録して、骨髄腫の最新情報を入手しましょう。

患者・家族セミナー

骨髄腫治療の第一人者と会って、治療と研究の最新の成果について詳しく学びましょう。

Myeloma Matrix(ミエローマ・マトリックス)

ウェブサイトや印刷物で配布されているこの資料は、骨髄腫を対象に開発中の薬剤について紹介した総合手引書です。

Myeloma Today(ミエローマ・トゥデイ)会報誌

米国では予約すれば無料で購読できる季刊発行の IMF 会報誌です(日本での購読は有料です)。

支援事業

骨髄腫ホットライン : 800-452-CURE (2873)

米国およびカナダ国内では通話料無料です。IMF ホットラインは、経験豊富な情報スペシャリストを配置し、IMF の科学諮問委員会委員と頻りに交流しています。

支援団体

100 グループを超える骨髄腫支援団体の世界的ネットワークによって、骨髄腫会員のために定例会議が開催されています。骨髄腫支援団体のリーダーのために、IMF は年次研修会を開いています。

研究事業

BANK ON A CURE®

この DNA バンク(遺伝子銀行)から、新薬開発研究のための遺伝子データが提供されるでしょう。

国際病期分類(ISS)

この最新の骨髄腫病期分類を使用すれば、個々の患者に対して至適治療を選択する医師の能力が高められるでしょう。

研究助成金

共同研究で世界をリードし、すばらしい成果を上げている IMF 研究助成金プログラムは、広範囲の研究課題に取り組んでいる若手研究者および上級研究者を支援しています。

IMF は、今まで多くの若手研究者を骨髄腫の分野に引き入れてきましたが、その研究者たちは、今なおこの分野にとどまって、骨髄腫の治癒を意欲的に追い求めています。

用語集 [9,10]

アルキル化剤:がん細胞のDNA複製能力を阻害することによって、新しく細胞分裂を起こして増殖するのを妨げる化学療法薬剤。

脱毛:髪の毛が抜ける副作用。

貧血:血液中の赤血球数が不足している状態。

抗体:体内の白血球の一種である形質細胞が産生する感染との戦いを助けるタンパク質。

骨髓:特に大きな骨にある、海綿状の組織で、赤血球や白血球および血小板が作られている場所。

心臓毒性:心臓に影響を与える副作用。

化学療法:がんの治療や増殖抑制のために化学物質を使用して行う治療。

うっ血性心不全(CHF):心不全としても知られ、心臓が体内の器官に血液を効率的に送り出すことができない状態をいう。

深部静脈血栓症(DVT):下肢部分の深部静脈に血栓ができる病気。

手足症候群(HFS)または手足紅斑異感覚症候群(PPE):皮膚の炎症で、典型的には手のひらや足のうらにできるが、他にも摩擦や発汗が生じたところ見られることもある。

免疫機構:白血球と白血球が産生する物質による身体が感染や腫瘍などに対抗するのを助けるための機構。

免疫グロブリン:抗体の別名。

静脈内注射(IV):静脈へ注射針を刺して、薬剤や輸液を体内へ投与方法。

脂質:脂肪のこと。

リポソーム:薬剤などの成分を包んだ泡状の脂肪膜。

溶解(性):細胞を分解または破壊すること(その性質)。

中央値:最小値から最大値までの一連の数値のうち、中央の値。

単クローン性タンパク質(Mタンパク):骨や骨髓に集積して、それらに障害を及ぼす骨髓腫細胞が産生する異常なタンパク質。Mタンパク値が大ききことは骨髓腫細胞の数が多しを示す。

多発性骨髓腫:骨髓の形質細胞を起源とするがん。多発性骨髓腫患者では、がん化した形質細胞が異常な抗体を作り、骨や骨髓および他の器官にダメージを与えることがある。

新生物:がんのこと。

好中球減少症:血液中の白血球(好中球)の数が少ない状態。

末梢神経障害:手や足、脚や腕に、しびれ感、チクチク感、あるいは痛みを伴う症状。

形質細胞:白血球の一種で抗体を産生する細胞。

形質細胞腫:がん化した形質細胞が集まってできる腫瘍。

血小板:血液成分のひとつで、血液が固まるのを助けるため、傷ついた血管を修復するのに役立つ。

肺塞栓症(PE):血栓が血液中を循環して最後に肺に到達して起きる肺障害。

赤血球(RBC):血液細胞のひとつで、肺から酸素を体中に運ぶ細胞。

副作用:薬剤による治療に起因する効果。副作用という言葉は、通常望ましくない効果を言うが、ときには有益な場合もある。

病期(腫瘍量小):初期の病態

病期(腫瘍量中):病期と中間の病態

病期(腫瘍量大):骨髓腫がさらに進行した病態

口内炎:口の不快症状で、腫れや痛みも含まれる。

血小板減少症: 血液中の血小板の数が少ない状態。血小板が少ないと、傷の治りが遅くなるだけでなく、あざや出血を引き起こす場合がある。

無増悪期間(TTP): 治療開始から病態が悪くなり始めるまでの時間の長さ。

白血球(WBC): 骨髄で作られる細胞のひとつで、感染や病気との戦いを支援する細胞。

参考文献

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *New Engl J Med* 351:1860-1873
2. Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 4:379-398, 2003
3. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36:842-854, 1975
4. ThalomidR (thalidomide) Prescribing Information, Celgene Corporation, 2006
5. RevlimidR (lenalidomide) Prescribing Information, Celgene Corporation, Thompson PDR, 2007
6. Velcade (bortezomib) for InjectionR Prescribing Information, Millennium Pharmaceuticals, 2006

7. Understanding Velcade (bortezomib) for Injection; International Myeloma Foundation, 2006
8. Doxil (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion Prescribing Information, Ortho Biotech, May 2007
9. Questions and Answers About Doxil; Ortho Biotech, 2007
10. Stedman's Medical Dictionary, 26th Ed. 1995

翻訳・著作権:

日本骨髄腫患者の会 (IMF 日本支部)

<http://www.myeloma.gr.jp/>

(監修: 患者の会顧問医師)

出典: IMF 米国本部

http://myeloma.org/pdfs/u-doxil_eng_a4.2.pdf