

骨軟部肉腫患者を対象とした制吐療法対策

医薬情報委員会プレアボイド評価小委員会

担当委員 青山 剛 (がん研有明病院薬剤部)

がん化学療法による悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: 以下, CINV) は, 抗がん薬の副作用のなかで患者にとって辛い症状の1つです。CINVはその発現時期の違いにより急性CINV (がん化学療法後24時間以内に発現), 遅発性CINV (がん化学療法後24時間以降に発現), 予測性CINV (がん化学療法開始前から発現) に分類されます。

制吐療法に関する国際的なガイドラインは幾つか作成されています¹⁻⁴⁾。本邦では2010年5月に初の制吐薬適正使用ガイドラインが作成されました⁵⁾。今回紹介する骨軟部肉腫は小児などの若年層に多くみられ, 外科的治療だけでは予後不良であり積極的な化学療法が行われています。主に使われる薬剤は, CINVのリスクが高いドキシソルピシン (以下, ADM), シスプラチン (以下, CDDP), イホスファミド (以下, IFM), 大量メトトレキサート (以下, MTX) で十分な制吐対策が必要です。

今回のプレアボイド広場では, 骨軟部肉腫に対して薬剤師が積極的に薬学的ケアを行った結果, 抗がん薬連日投与におけるCINVの発現を予防・回避した事例を紹介します。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

IFM 5日間投与に対する制吐薬の処方設計

患者情報: 30歳代男性

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (ロキソプロフェンナトリウム)

原疾患: 骨軟部肉腫

合併症: (-)

臨床経過:

2008年8月左下腿悪性線維性組織球腫を広範囲切除した。病理にてGrade3のため, ADM単剤を2コース, IFMを1コース施行した。IFM療法1コース目の副作用の経過を以下に示す。

【副作用経過】

day1 悪心・嘔吐なし, 食欲不振Grade1

day2-3 悪心・嘔吐なし, 食欲不振Grade2

day4-5 悪心, 食欲不振Grade2, 嘔吐Grade1

day6 悪心, 食欲不振, 嘔吐Grade1

day7 食欲不振Grade1, 悪心・嘔吐なし

day8 副作用特になし

day13 退院した

今回2回目のIFM施行のため2010年2月入院した。

【入院時検査所見】

白血球数 (WBC) 4,400/ μ L, ヘモグロビン (Hb) 14.1g/dL, 血小板 (Plt) 291,000/ μ L, 総ビリルビン (T-Bil) 0.9mg/dL, 血中尿素窒素 (BUN) 12mg/dL, 血清クレアチニン (S-Cre) 0.69mg/dL, ナトリウム (Na)

139mEq/L, カリウム (K) 3.9mEq/L, クロール (Cl) 102mEq/L, アスパルギン酸-アミノトランスフェラーゼ (以下, AST) 15IU/L, アラニン-アミノトランスフェラーゼ (以下, ALT) 15IU/L

処方情報:

IFM 1.4g/m²

3/1~3/5 骨軟部肉腫治療

メスナ 1,260mg/m²

3/1~3/5 出血性膀胱炎予防

グラニセトロン 3mg

3/1~3/5 CINV予防

デキサメタゾン 8mg (隔日投与)

3/1, 3, 5 CINV予防

アプレピタント (125mg) 1T 分1 朝

3/2 CINV予防

アプレピタント (80mg) 1T 分1 朝

3/3~4 CINV予防

炭酸水素ナトリウム (7%重曹) 250mL

2/28~3/5 出血性膀胱炎予防

ソリタT3[®] 2,500mL

2/28 出血性膀胱炎予防, 腎障害予防

ソリタT3[®] 3,000mL

3/1~3/5 出血性膀胱炎予防, 腎障害予防

【薬剤師】

前回IFM療法施行時に, 悪心Grade2, 嘔吐Grade1, 食欲不振Grade2が出現しているためCINVのリスクが高いと考えた。今回IFMを30%減量していたものの, 患者



の制吐療法を強化してもらいたいとの訴えもありアプレピタント投与を医師と協議した。

アプレピタントを使用する際、前回のIFM療法施行時は、CINVがday4, 5あたりに出現していること、各ガイドラインにおいてIFMは、Moderate risk群であるため急性期のCINV対策としては、おおむね5-hydroxytryptamine₃ (以下、5-HT₃) 受容体拮抗薬とデキサメタゾンであることから、day1にアプレピタントを使用せずday2-4の3日間内服するよう医師に提案し了承された。アプレピタント導入後は、悪心・嘔吐、食欲不振またアプレピタントの副作用モニタリングとして、AST, ALT上昇、吃逆などをモニタリングした。

- day1 【薬剤師】初回面談で悪心食欲不振、嘔吐がないことを確認した。アプレピタントの副作用はなし。
- day3 【薬剤師】悪心・嘔吐ないが、食欲不振Grade1が発現した。医師と協議し、経過観察とする。アプレピタントの副作用はなし。
- day4 【薬剤師】食欲不振Grade1に加え悪心Grade1も発現するが、嘔吐はないため経過観察した。
- day5 【薬剤師】前日と変化ないことを確認した。アプレピタントの副作用はなし。
- day6-9 【薬剤師】悪心・食欲不振・嘔吐すべて消失し翌日退院となった。

《薬剤師のケア》

IFMは、制吐薬ガイドラインにおける催吐リスク分類では、Moderate risk群に分類されます。CINVの予防法として、制吐薬ガイドラインでは、ニューロキニン-1 (NK-1) 受容体拮抗薬であるアプレピタント、5-HT₃受容体拮抗薬、デキサメタゾンが中心となっています。

しかしこれらの制吐薬ガイドラインは抗がん薬を複数日にわたって投与する連日レジメンを想定したものではありません (表1, 2)。

本事例は、①IFMというModerate risk群の抗がん薬を5日間連日投与している、②骨軟部肉腫に対するIFM 5日間投与による悪心・嘔吐は、day2以降に出現するという報告がある⁶⁾、③これまでIFM連日5日間投与に対して5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾン隔日投与だけでは、CINVの予防法として十分ではなかった、以上の3つの要因からアプレピタントを用いIFM 5日間投与のCINV予防法を薬剤師が考え医師に提案した事例です。

薬剤師は、アプレピタントの効果が投与終了から2日間持続することや、各種ガイドラインのIFMに対するCINVの予防法を念頭に置き、IFM投与day1のアプレピタントの使用を控えday2より3日間投与することでIFM投与day1より6日間のCINV予防を狙った介入を行いました。またアプレピタントは、5日間の投与が可能のため、医療経済的にもアプレピタントをIFM投与day2から3日間投与することで、IFMの5日間連日投与における

表1 注射抗がん薬の催吐性リスク分類 高度・中等度リスク

〈文献5〉より引用改変

ガイドラインでの分類	薬剤・レジメン
高度リスク群	CDDP, シクロホスファミド (1.5>g/m ²), ダカルバジン, ADM/エピルビシン+シクロホスファミド etc.
中等度リスク群	IFM, インターロイキン2 (>12-15million units/m ²) ブスルファン (>4 mg/m ² /day), CBDCA シクロホスファミド (<1.5g/m ²), シタラビン (>200mg/m ²) アクチノマイシン-D, ダウノルビシン, ADM, エピルビシン, イダルビシン, CPT-11, 亜ヒ酸, テモゾロミド, インターフェロンα (>10,000units/m ²), メルファラン (>50mg/m ²), MTX (250-1,000mg/m ²), オキサリプラチン (>75mg/m ²), ネダプラチン, エノシタビン, テラルビシン, アムルビシン etc.

CBDCA: カルボプラチン, CPT-11: イリノテカン

表2 中等度催吐性リスクでの制吐療事例

〈文献5〉より引用

	急性	遅発性			
	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	○				
デキサメタゾン (mg)	9.9mg (注射)	8 mg (経口)	8 mg (経口)	8 mg (経口) 【状況に応じて追加可能】	
CBDCA, IFM, CPT-11, MTXなどの使用時					
アプレピタント (mg)	125mg	80mg	80mg		
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	○				
デキサメタゾン (mg)	4.95mg (注射)	4 mg (経口) 【状況に応じて追加可能】	4 mg (経口) 【状況に応じて追加可能】	4 mg (経口) 【状況に応じて追加可能】	



CINV予防に貢献できればと考えました。結果として悪心、食欲不振共にGrade1に低下し嘔吐を制御でき、アプレピタントで報告されているAST、ALT上昇や吃逆などの副作用は発現せず安全に投与できた事例であります。

引用文献

- 1) M.G. Kris, P.J. Hesketh *et al.* : American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology : update 2006. *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2932-2947 (2006).
- 2) J. Herrstedt, F. Roila : Chemotherapy-induced nausea and vomiting : ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann. Oncol.*, **19**, 110-112 (2008).
- 3) F. Roila, P.J. Hesketh *et al.* : Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis : results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann. Oncol.*, **17**, 20-28 (2006).
- 4) National Comprehensive Cancer Network : NCCN clinical practice guidelines in oncology : Antiemesis, v4, 2009.
- 5) 日本癌治療学会編：“制吐薬適正使用ガイドライン”，第1版，金原出版，東京，2010，pp. 43-44.
- 6) 青山 剛，杉山肇ほか：イホスファミド連日投与によって引き起こされる悪心，嘔吐，食欲不振に対するデキサメタゾン隔日投与の評価，*医療薬学*，**36**，542-548 (2010).