

## 造血器腫瘍患者における薬学的介入 (処方提案)

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 伊藤 忠明 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部)

多忙な日常診療において科学的根拠に基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) を実践するには、各種ガイドラインは有用なツールとなります。国内のガイドラインで、固形がんは日本癌治療学会等よりがん診療ガイドラインが作成され、様々ながん種で利用されています。

一方、造血器腫瘍に関しては、平成9年より日本造血細胞移植学会がガイドライン委員会を設置し造血細胞移植にかかわるガイドラインを作成してきましたが、移植領域に限定している等の問題点がありました。平成25年、造血器腫瘍に関連するガイドライン (日本血液学会から『造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版』, 日本臨床腫瘍学会から『腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイダンス』) が発行され、造血器腫瘍においてもガイドラインを参考にできる環境が整備されつつあります。

今回のプレアボイド広場では、造血器腫瘍患者のプレアボイド報告事例を通じてガイドラインを有効に利用したプレアボイド事例を紹介します。

## ◆事例1

薬剤師のアプローチ:

抗がん剤として使用しているステロイド薬の過量曝露を回避しつつ、悪心・嘔吐対策を行い規定回数の化学療法 (CHOP療法\*) を施行できた事例

回避した不利益:

薬物間相互作用によるPSLの過量曝露および副作用に伴う治療薬 (CHOP療法) の減量

患者情報: 83歳, 女性

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

原疾患:

悪性リンパ腫 (進行期diffuse large B-cell lymphoma (以下, DLBCL))

合併症: なし

処方情報:

バクタ®配合錠 1錠/日

プロチゾラム錠 (0.25) 1錠/日

ファモチジン錠 (20) 1錠/日

臨床経過:

7/26 外来で70%量のR-CHOP療法\*を施行。悪心対策はアザセトロンのみ。

【薬剤師】

8/19 (入院前日) 病棟薬剤師は電子カルテで化学療法

の妥当性, 治療開始からの副作用発現状況を調査した。前回の化学療法は外来で70%量のR-CHOP療法を施行し, day2より悪心, 全身倦怠感が出現, day3に嘔吐し救急外来を受診し輸液投与を受けていた。カルテに今回, アプレピタント追加投与と記載されていることを把握した。

8/20 進行期DLBCLに対しR-CHOP療法3コース目施行目的に入院。

【薬剤師】

8/20 今回入院して行うCHOP療法の治療方針について医師の意見を確認した。

【医師】

前回までの治療では効果は高く, 引き続き可能な範囲での最大量で治療することを優先し, 悪心・嘔吐対策を強化することで前回と同量で投与したい方針であるとの回答を得た。

【薬剤師】

アプレピタントとPSLの併用でPSLのAUCが増加することを医師に情報提供のうえ, アプレピタントを中止し遅発性嘔吐も考慮しパロノセトロンをday1に0.75mg, ロラゼパムをCHOP療法施行前日と当日に1mg投与することを処方提案した。

【医師】

薬物間相互作用が起こり得ること, 代替薬の提案が妥

\*: R-CHOP療法: リツキシマブ (以下, R), シクロホスファミド (以下, CPA), ドキソルビシン (以下, ADM), ビンクリスチン (以下, VCR), プレドニゾロン (以下, PSL)



当であることを理解し処方に反映させた。

#### 【薬剤師】

患者に前回治療時の悪心・嘔吐に対して、今回は予防薬を医師と協議しているため、副作用は軽いと予想している。念のため入院しての治療となったが副作用の心配は少ないことを伝えた。

#### 【患者】

薬の副作用が気になっていたが、具体的に副作用を軽くするための処方が医師と薬剤師で協議されていることを知り、少し安心した様子であった。

8/21 70%量のR-CHOP療法3コース目施行。

8/25 悪心・嘔吐なく臨床上問題となる副作用の発現はなく退院。

以後、70%量のR-CHOP療法を同様の副作用対策で規定の6コース目まで完了。

#### 《薬剤師のケア》

医師は外来でのCHOP療法による悪心・嘔吐に対し今回の治療からアプレピタント導入により悪心・嘔吐対策を強化し、CHOP療法を減量せず継続する方針でした。薬剤師は薬物間相互作用によるステロイド薬の過量曝露を危惧しアプレピタントの代替薬を提案することにより薬物間相互作用を回避しつつ悪心・嘔吐対策が可能となり、その結果、規定回数のCHOP療法が施行できた事例です。

アプレピタントはシトクロム-P450 (以下、CYP) 3A4阻害作用を有するため、CYP3A4で代謝される薬剤と併用注意です。イメンド®カプセルの添付文書にはアプレピタントとメチルプレドニゾロン (以下、mPSL) との併用でmPSLのAUCが2.5倍に増加したと記載されています。薬剤師の処方提案にあるように、PSLの主な代謝酵素がCYP3A4のためアプレピタントとPSLの併用によりPSLのAUCが増加します。

一方、日本癌治療学会作成の『制吐薬適正使用ガイドライン』には「コルチコステロイドが抗がん薬として投与されるCHOP療法などで減量してはならない」と記載されており、本事例の病棟薬剤師が、抗がん剤として使用しているPSLを減量しないことを前提に処方設計をすすめて医師に提案したことは評価できます。また、ガイドラインでは許容している薬物間相互作用によるステロイド薬のAUC増加に着目し、原疾患とステロイド薬の高用量による易感染性が高齢者に及ぼす影響を考慮し、治療継続が困難になる恐れのある感染症等の副作用発現リスクを未然に回避する目的でパロノセトロンを処方提案しました。ステロイド薬の過量曝露を回避しつつ悪心・嘔吐対策を行い、規定回数の化学療法を施行できたこと

は評価できます。

このような処方提案が可能となった背景として、薬剤師が疾患の特性と化学療法レジメンごとの治療効果を理解し、医師の治療方針を十分に把握していることも大切であったと考えられます。

ガイドラインは「対象患者の60~95%に当てはまる」という意見<sup>1,2)</sup>もあります。ガイドラインを遵守する重要性とすべての患者においてガイドラインが最適の臨床診断を提供するものではない現実を再認識させる事例でした。

#### ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

肝機能障害を有する高齢の悪性リンパ腫患者に対してCHOP療法の治療効果を得ながら骨髄抑制等の副作用の重篤化を回避した事例

回避した不利益：抗がん剤の過小・過量投与

患者情報：84歳、男性

肝機能障害 (+)、腎機能障害 (-)、副作用歴 (-)、アレルギー歴 (-)

原疾患：悪性リンパ腫 濾胞性リンパ腫 (病期ⅢA)

合併症：再発性陰部ヘルペス

処方情報：

アシクロビル錠 (200) 1錠/日

バクタ®配合錠 1錠/日

フルコナゾールカプセル (100) 1カプセル/日

酸化マグネシウム錠 (250) 6錠/日

臨床経過：

2/7 R-CVP (リツキシマブ, CPA, VCR, PSL) 療法後、閉塞性黄疸を認め、再発と診断された。R-CHOP療法施行目的に入院した。

入院時検査所見：

白血球数 (WBC) 5,300/ $\mu$ L (stab3.5%, seg77.0%, Mono10.5%), ヘモグロビン (Hb) 14.7g/dL, 血小板数 (Plt) 282,000/ $\mu$ L, 総ビリルビン (以下、T-Bil) 4.5mg/dL, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 111IU/L, アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 137IU/L, 血中尿素窒素 (BUN) 11mg/dL, クレアチニン (Cre) 0.9mg/dL, 尿素 (UA) 4.1mg/dL, 乳酸脱水素酵素 (LDH) 312IU/L, 可溶性インターロイキン2 (sIL-2) レセプター 725U/mL

#### 【薬剤師】

病棟薬剤師は肝機能障害の原因が肝門部リンパ節腫大による閉塞性黄疸であるとの評価を行い、医学的な評価を医師に確認した。処方設計にあたり、生理機能の低下



は重要な因子であるが、リンパ腫による閉塞性黄疸では、治療の進展とともにビリルビン等の肝機能が改善することを考慮して処方提案に臨んだ。また、今回、R-CHOP療法を選択した理由として、初回治療（R-CVP）後の再発による肝門部リンパ節腫大であり、温存していたアントラサイクリン系薬剤を含むレジメンによる治療が必要と考えていることなど治療方針について医師に確認した。

VCR、アドリアマイシン（以下、ADM）は肝代謝であり、オンコビン<sup>®</sup>、アドリアシン<sup>®</sup>の添付文書では「肝障害のある患者」が慎重投与である。しかし、添付文書には肝機能障害に応じた具体的な投与量の記載がないため文献を調査した。その結果、VCRはT.Bil 3以上で禁忌<sup>3)</sup>であり投与中止、ADMはT.Bil3.1~5.0で75%減量<sup>4)</sup>のため25%量を医師に処方提案した。

#### 【医師】

肝機能障害により抗がん剤の曝露量が増大する可能性があり減量の必要性を有すること、減量の提案が妥当であることを理解し処方反映することとした。

#### 【薬剤師】

CPAもエンドキサン<sup>®</sup>の添付文書では「肝障害のある患者」が慎重投与である。肝機能障害時にCPAの投与量の減量を必要としない報告<sup>5)</sup>、重篤な肝機能障害がある患者ではCPAから活性代謝物への変換が減少するため治療効果が減少する可能性の報告<sup>6)</sup>がある。一方でT.Bil3.1~5.0で25%減量、T.Bil 5以上で投与中止の報告<sup>7)</sup>がある。

以上のようにCPAは肝機能障害時の投与量は確立されていない<sup>8)</sup>ことを医師に情報提供したうえで本患者には年齢を考慮して減量すべきと処方提案した。

#### 【医師・薬剤師】

医師と薬剤師で協議の結果、高齢も考慮してCPAの減量は必要であり、50%量を投与することとなった。また、骨髄抑制のリスクを考慮して顆粒球コロニー刺激因子（以下、G-CSF）投与を処方提案し医師と協議の結果、レノグラスチム100 $\mu$ gをday5から投与することとなった。

#### 2/8 CHOP療法開始

CPA 600mg/日（50%量） day1

ADM 20mg/日（25%量） day1

VCR 投与中止

PSL 60mg/日 day1-5

#### 2/12 レノグラスチム100 $\mu$ g開始

2/20 骨髄抑制grade2, 感染症, 消化器毒性等, 臨床問題となる副作用の発現はなし。治療効果を認め肝機能はT.Bil1.2まで改善, R600mg/日投与し1コース目終了。

#### 【薬剤師】

T.Bilが1.2まで改善し治療効果を認めたため、2コース目の投与量を検討した。84歳と高齢を考慮し、ADM50%量、CPA75%量への増量を処方提案し承認された。VCRも投与開始基準に適応していること、しかし、VCRを投与した場合にはフルコナゾールとの薬物間相互作用によりVCRの作用が増強する可能性を危惧していることを医師に情報提供した。

#### 【医師・薬剤師】

医師と協議の結果、高齢でありVCRの毒性を考慮してVCRを投与しない方針となった。

#### 3/1 CHOP療法開始

CPA 875mg/日（75%量） day1

ADM 40mg/日（50%量） day1

VCR 未投与

PSL 60mg/日 day1-5

3/14 2コース目、臨床問題となる副作用なく退院。

#### 《薬剤師のケア》

リンパ腫による閉塞性黄疸による肝機能障害を有する高齢者という特殊ポピュレーション患者に対して、抗がん剤の投与量を薬学的に検討した処方提案を行いコントロール可能な毒性で治療効果が得られた事例です。

臓器障害を有する患者の抗がん剤の投与量を検討する際、臓器障害の理由が、原病によるものなのかを判断することが重要となります。本事例の病棟薬剤師は、医師と連携して肝機能障害の原因がリンパ腫による閉塞性黄疸であると判断したうえで、有効性と安全性のバランスをとりながら肝機能障害時の投与量を検討するとともに、治療効果が得られ肝機能が改善した際には、早急に抗がん剤を増量したことは評価できます。特に造血管疾患においては抗がん剤治療により治癒が得られる症例も多く、安易な抗がん剤の減量は避けなければなりません。

また、本事例の病棟薬剤師が、高齢者におけるCHOP療法の投与量も検討しました。80歳以上の高齢者の非ホジキンリンパ腫患者に6コース施行可能なCHOP治療量を検討した森らの報告<sup>9)</sup>によると、初期投与量を(1)通常量の50%量=(1/2)から開始し順次、(2)58.3%量=(7/12)、(3)66.7%量=(2/3)、(4)83.3%量=(5/6)、(5)100%量に増量する方法で検討した結果、6コース完遂できた症例は、(1)50%量=(1/2)は3例中3例、(2)58.3%量=(7/12)は3例中2例、(3)66.7%量=(2/3)は3例中1例でした。(3)66.7%量=(2/3)において1例は3コース治療後の骨髄抑制中に感染症を併発し死亡、もう1例は、4コース目の治療中に肺に異常陰影が出現し死亡し、(2)58.3%量=(7/12)が適量（最大量）と考



察されています。

本事例の薬剤師は、本事例を継続するうえで最も問題となり得る副作用を骨髄抑制に伴う感染症と考え、抗がん剤の投与量を検討する際にG-CSFを処方提案しgrade 2の骨髄抑制で臨床問題となる感染症を発症しなかったことは評価できます。

高齢者や臓器障害など特殊ポピュレーション患者は多くの臨床試験では除外基準となり臨床情報は乏しくガイドラインに記載することは困難です。このような患者においては、体内動態学や臨床薬理学等の知識、病棟薬剤師の臨床経験を統合して限られた情報を患者に適応させるスキルが必要と考えます。

### おわりに

造血器腫瘍患者に治療効果・治療継続・副作用軽減等に通じる処方提案を実践し、副作用を回避し治療継続性に寄与したプレアボイド事例を紹介しました。

プレアボイド報告は、副作用を未然に回避した事例や重篤化を回避した事例を対象としています。近年、薬剤師による処方提案が普及するに従い、プレアボイド報告の内容も薬剤師が治療初期（処方される前）からかわり、チームの一員として処方提案した結果、がん関連であれば、本事例のように治療継続が可能となり、その結果として治療成績の向上に寄与する事例等、従来とは薬剤師の立ち位置も関与も異なる事例が報告されています。

薬剤師の病棟常駐が進展するなか、処方設計が病院薬

剤師業務として定着してきたことの表れともいえます。薬物療法の有効性と安全性の向上を担保することが薬剤師の役割であり、そのような内容であればプレアボイド事例として報告していただきたいと考えています。

### 引用文献

- 1) 中山健夫：“EBMを用いたガイドライン作成・活用ガイド”，金原出版，東京，2004.
- 2) D.M. Eddy：Clinical decision making：from theory to practice. Designing a practice policy. Standards, guidelines, and options., *JAMA*, **263**, 3077, 3081, 3084 (1990).
- 3) M.C. Perry：Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents, *Semin Oncol*, **9**, 65-74 (1982).
- 4) Product Information：doxorubicin HCl intravenous injection, doxorubicin HCl intravenous injection, Pfizer Labs (per FDA), New York, NY, 2013.
- 5) D. Superfin, A.A. Iannucci *et al.*：Commentary：Oncologic drugs in patients with organ dysfunction：a summary, *Oncologist*, **12**, 1070-1083 (2007).
- 6) Product Information：CYCLOPHOSPHAMIDE intravenous injection, oral tablets, cyclophosphamide intravenous injection, oral tablets. Baxter Healthcare Corporation (per FDA), Deerfield, IL, 2013.
- 7) J. Floyd *et al.*：Hepatotoxicity of chemotherapy, *Semin Oncol*, **33**, 50-67 (2006).
- 8) D.A. Fox, W.J. McCune：Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus, *Rheum Dis Clin North Am*, **20**, 265-299 (1994).
- 9) 森真由美ほか：高齢者非Hodgkinリンパ腫に対するCHOP療法—投与量の検討—, *臨床血液*, **40**, 199-204 (1999).