

ペメトレキセド・シスプラチン併用療法において 留意すべき副作用とその対応

松田 俊之, 小西 裕二

東京労災病院薬剤部

(平成 21 年 3 月 9 日受付)

要旨：切除不能の悪性胸膜中皮腫に対する治療法として、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法が我が国でも行われるようになった。しかし、その使用に当たっては重篤な副作用発現を防止するために計画的な取り組みが必要不可欠である。東京労災病院使用症例におけるペメトレキセド・シスプラチン併用療法の継続を阻害する副作用は、腎機能障害、ヘモグロビンの減少、味覚・嗅覚障害であった。副作用に対する方策は、薬剤管理指導業務を通じた薬学的管理と服薬指導により十分な対応がとられていた。しかし、ペメトレキセドを中心とした悪性胸膜中皮腫の治療は有効性及び安全性の面から課題も多く、今後さらなる検討が必要である。

(日職災医誌, 57: 269—273, 2009)

—キーワード—

ペメトレキセド, 悪性胸膜中皮腫, シスプラチン, 副作用, 薬学的管理

目 的

ペメトレキセドは、悪性胸膜中皮腫に対してシスプラチンとの併用投与により臨床の有効性が確認され¹⁾²⁾、本邦では 2007 年 1 月に承認された。一方、海外の臨床試験において葉酸及びビタミン B₁₂ が併用投与されていない症例において死亡例がより多く認められた³⁾。さらに国内試験でも重篤な副作用として、骨髄抑制、腎不全、間質性肺炎、重度の下痢などが認められている⁴⁾。したがって、その使用に当たっては副作用の発現に十分留意する必要がある。東京労災病院（以下、当院）では、アスベスト健診を実施している関係上、悪性胸膜中皮腫患者に対してペメトレキセド・シスプラチン併用療法（以下、併用療法）を行っている。その際、患者がより安全・安心に治療を受けられるように薬剤師による薬剤管理指導業務を実施している。今回、当院で併用療法を実施した患者に発現した副作用の把握とそれに対して実際に行った対策および服薬指導や副作用モニタリングに使用する患者用説明書を作成したので報告する。

方 法

1. 対象

2007 年 2 月～2008 年 10 月の期間に当院で併用療法を実施した悪性胸膜中皮腫患者を対象とした。

2. ペメトレキセド・シスプラチン併用療法患者に対する副作用モニタリングと対策

併用療法の継続を阻害する副作用を表 1 にまとめた。これらの副作用が発現した場合、ペメトレキセド及びシスプラチンの用量調節を行うが、一般に表 2 に示したように副作用毎に 75% もしくは 50% に減量することが推奨されている。また、ペメトレキセド・シスプラチンはともに腎排泄型薬剤であるため、腎機能低下症例への注意が必要となる。すなわち、腎機能の指標であるクレアチニン・クリアランスが 45ml/min を切る場合には十分な考慮が必要となる（表 3）。当院薬剤部では、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法を行う患者には全て薬剤管理指導業務を実施することとし、薬学的管理の観点より前述の基準に従って腎機能や血液毒性データ等をもとに主治医と相談の上、投与量の変更や投与の延期などの検討及び決定に関与した。

表 1 ペメトレキセド・シスプラチン併用療法の継続を阻害する副作用

・好中球減少	・間質性肺炎
・血小板減少	・末梢神経障害
・ヘモグロビンの減少	・味覚・嗅覚障害
・腎機能障害	

表2 副作用発現時におけるペメトレキセド及びシスプラチンの用量調節

	ペメトレキセド及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数< 500/mm ³ 及び 最低血小板数≥ 50,000/mm ³	前回の用量の 75%
最低好中球数に関わらず 最低血小板数≤ 50,000/mm ³	前回の用量の 50%

B. ペメトレキセド及びシスプラチンの用量調節—非血液毒性

	ペメトレキセドの用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード3 又は4の毒性	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
入院を要する下痢 (グレード不問) 又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の 50%	前回の用量の 100%

アリムタ[®]適正使用ガイド (日本イーライリリー社) より

表3 腎機能低下症例への注意事項

<腎機能低下症例に対する投与について>

悪性胸膜中皮腫に対する国内第I/II相試験において、投与前クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満を示した症例10例の認容性を検討したところ、10例中3例で認容性が低いと判断されました。クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満の患者に本剤及びシスプラチンを投与する場合には、危険性と有用性を十分考慮するようにしてください。

アリムタ[®]適正使用ガイド (日本イーライリリー社) より

3. 患者用説明書の作成と服薬指導

患者用説明書の作成に当たっては、これまで肺癌患者のシスプラチン治療例に使用していたものを基本にペメトレキセド併用に伴う新たな副作用や生活上の注意事項を統合して作成した。併用療法を実施する患者に対しては、本説明書を渡して治療開始前に服薬指導を実施した。また、外来での薬酸服用を支援するツールとして、メーカーが提供している冊子中の治療 (服薬) カレンダーを渡し、ノンコンプライアンスを防止するために患者自身が服用を毎日チェックするよう指導した。

結 果

1. 対象

表4に併用療法を実施した患者背景を示す。症例数は3症例 (男性2名, 女性1名)、年齢は67.0±8.7歳 (mean±SD)であった。全て切除不能例であり、問診にて職歴上アスベスト曝露の可能性が示唆された。

2. ペメトレキセド・シスプラチン併用療法患者に対する副作用のモニタリングと対策

これら3例について、治療経過に沿って副作用の出現と実際に行った対策を以下にまとめる。

症例1は57歳男性で、図1はその腎機能推移を示したものである。血清クレアチニンから算出したクレアチニン・クリアランスが45ml/minのラインを超えないことがひとつの目安となるが、治療に伴い血清クレアチニンが上昇し2回目の終了後に45ml/minのラインを超えた

ため両薬剤共に75%に減量した。その後腎機能は比較的安定していた。一方、図2は同じ症例における血液障害の推移を示したものである。白血球数については、変動はあるものの全治療期間内で許容範囲内であった。一方、ヘモグロビンについては治療を重ねる毎に低下し、3回目終了後にグレード4のラインである6.5g/dlを切ったため、両薬剤共に75%に減量した。その後、徐々に全身状態が悪化し治療開始後5カ月後に永眠された。

症例2は73歳女性で、図3に示したとおり、当初よりクレアチニン・クリアランスが45ml/minを少し切るような状態であった。しかし、前治療歴なども考慮してペメトレキセド・シスプラチン併用療法を開始したが、予想したとおり、治療開始後、急激に腎機能が悪化した。その後休薬により腎機能はやや回復したが、主治医との協議により継続は困難と判断してゲムシタビン・パラプラチン併用療法に変更となった。最終的に治療開始後1年3カ月後に死亡した。

症例3は71歳男性で、図4に示した通り腎機能が徐々に悪化し3クール目終了後に目安の45ml/minのラインを超えた。また、この患者については2クール目より味覚・嗅覚障害が出現した。そのため、一時治療を中断したが腎機能については徐々に改善傾向にあるため、味覚・嗅覚障害の対応を含めて治療再開を検討することとなった。

3. 患者用説明書の作成と服薬指導

ペメトレキセド・シスプラチン併用療法に使用する薬剤と副作用は多岐にわたり、口頭での説明では不十分である。新たな治療を始めるに当たって様々な情報に戸惑う患者は少なくない。その中で患者が治療に必要な薬剤について、その薬効と副作用および使用方法について正しく理解するためには、利便性の高い患者用説明書の作成が必要であると考えた。そこで説明書の内容は、使用する薬剤の名称と薬効、施行当日および繰り返しの投与スケジュール、主な副作用と生活上の注意とした。副作

表4 当院におけるペメトレキセド・シスプラチン併用療法症例の患者背景

No	性別	年齢	病期	前治療 (使用薬剤)	職歴
1	男性	57	Stage IV	なし	板金溶接仕上げ等
2	女性	73	Stage Ib	あり シスプラチン OK-432	車のブレーキ等製作
3	男性	71	Stage II	なし	アスベスト作業歴あり

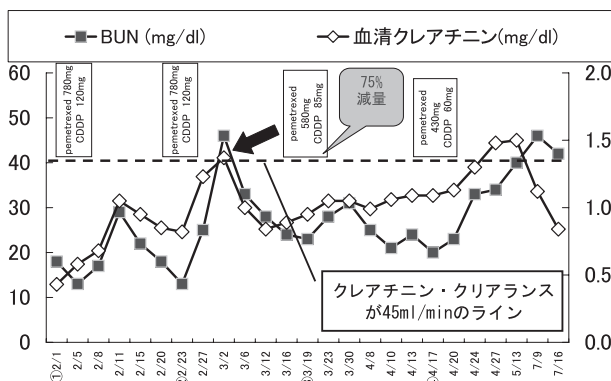


図1 症例1：腎機能障害の推移

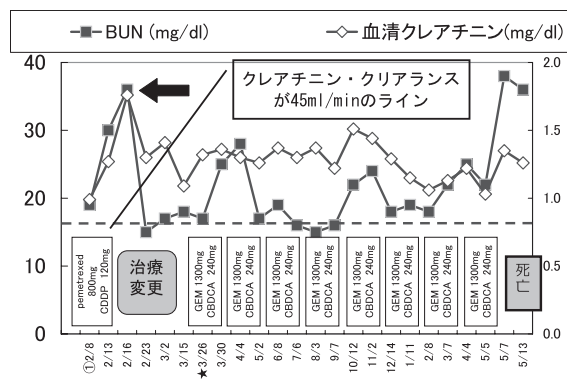


図3 症例2：腎機能障害の推移

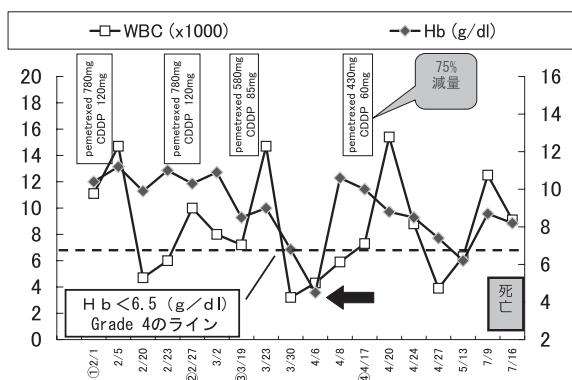


図2 症例1：血液障害の推移

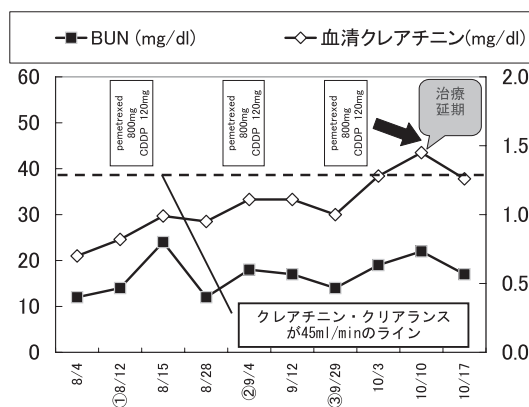


図4 症例3：腎機能障害の推移

用の種類については発生頻度が高い順に記載し、記載内容については自覚症状および対処法を可能な限り平易に表現し、できるかぎり日常生活において役立つ患者自身が対応できるようにした。一方、間質性肺炎のように発現頻度は低いものの重篤なものについては、患者自身による副作用の早期発見にも役立つようにその初期症状をモニターできるような記載とした。作成した患者用説明書は、併用療法を行う患者に対して、実施前に文書として渡すとともに説明書に沿って服薬指導を実施した。また、症例3で発現した味覚・嗅覚異常については、当初文面にはなかったが後に追記するなど実際の副作用モニタリングを反映させ、改良を行った(図5)。治療期間中、患者インタビューにより入院中及び外来にて使用薬剤のコンプライアンス聴取を行ったがノンコンプライアンスは認められなかった。

考 察

当院におけるペメトレキセド・シスプラチン併用療法の継続を阻害する副作用は、腎機能障害、ヘモグロビンの減少、味覚・嗅覚障害であった。薬剤師は、各々の副作用のモニタリングを積極的に行い医師と協議の上で減量や治療スケジュールの変更などにより可能な限り治療の継続に寄与することができたと考えられる。一方、併用療法においては重篤な副作用を回避するために葉酸(内服)とビタミンB₁₂(注射)の使用が不可欠で、葉酸については退院後も継続する必要がある。今回、当院で実施した患者用説明書による服薬指導と治療(服薬)カレンダーを利用した患者自身による服薬チェックはノンコンプライアンスの防止に役立つことが示唆された。さらに、葉酸はペメトレキセド使用の7日前から内服を開始

【アリムタ・ランダ 併用療法】 (呼-16)

今回患者様が受けられる化学療法は、この病院では「アリムタ・ランダ併用療法」と呼ばれております。使用するお薬は、アリムタ（成分：ペメトレキセド）、ランダ（成分：シスプラチン）の2種類の抗がん剤と、その他にビタミン剤、ビタミンB12、グラノセトロン、デカドロン、ラシックス、プリンペランの合計8種類です。

⑧ 使用するお薬について

パンビタン末（内服）	：総合ビタミン剤です。抗がん剤による正常細胞への影響を軽減するために用います。治療を開始する約7日前から飲み始めます。
ビタミンB12（筋肉注射）	：ビタミンB12です。抗がん剤による正常細胞への影響を軽減するために用います。治療を開始する約7日前から9回順に注射します。
グラノセトロン（点滴）	：抗がん剤や放射線治療による吐き気や嘔吐を止める作用があります。
デカドロン（点滴）	：ステロイドと呼ばれるお薬で、抗がん剤によるアレルギーや吐き気を抑える効果があります。
アリムタ（点滴）	：抗がん剤です。細胞内でのDNA複製を阻害することでDNA・RNAの合成を抑制し、がん細胞の増殖抑制や細胞死を誘発すると考えられています。
ランダ（点滴）	：抗がん剤です。DNAに作用し、がん細胞の増殖を抑制します。
ラシックス（注射）	：尿量を増やすお薬です。抗がん剤による腎臓への負担を軽減します。
プリンペラン（点滴）	：腸管の運動を調節し、吐き気を抑えます。

⑨ 投与スケジュールについて (●は点滴、○は内服です)

	1日目	2日目	3日目	4-21日目	1日目	2日目	3日目	4-21日目
パンビタン末	○	○	○	○	○	○	○	○
ビタミンB12	○	○	○	○	○	○	○	○
グラノセトロン	●	●	●	●	●	●	●	●
デカドロン	●	●	●	●	●	●	●	●
アリムタ	●	●	●	●	●	●	●	●
ランダ	●	●	●	●	●	●	●	●
ラシックス	●	●	●	●	●	●	●	●
プリンペラン	●	●	●	●	●	●	●	●

● (9週毎に筋肉注射)

1セット目 (21日間) 2セット目 (21日間)

※ 上記のように21日間を1セットとし、繰り返し継続していきます。

⑩ 主な副作用について

- **消化器症状** (吐き気、食欲不振、下痢または便秘、口内炎、しゃっくりなど)
 - ・ 吐き気
 - ・ 食後のときは、甘いものや油っぽいものは控えるようにしましょう。お薬（吐き気止め薬）で症状を軽減することもできます。辛いときは我慢せずに、スグツツへ申し出てください。
 - ・ 下痢または便秘
 - ・ 水のような下痢、または3日以上便秘が現れたときは、速やかにスグツツへ申し出て下さい。
- **骨痛** (骨痛、手足麻痺、関節痛など)
 - ・ 骨痛が起ることで、身体の抵抗力が弱くなる場合があります。
 - ・ 日頃から軽い・手洗いをよく行ったり、毎日きちんとお風呂に入って体を清潔に保つことで感染を予防することができます。外では人ごみは避け、特に風邪を引いている人には近づかないようにしましょう。また、肘の周りはシヤワーやウォッシュレットできれいにしましょう。
 - ・ ぎゅわり・喉の痛みが現れたり、発熱(38度以上)した時は早急に主治医に報告してください。
 - ・ 骨痛が起ることで、骨痛薬(骨痛薬、だるさ、めまい、息切れ等)が現れることがあります。このような症状が現れた時は、できるだけ体を休めるようにしてください。また、ベッドやイスから立ち上がる時は、ゆっくり体を動かすようにしましょう。食事は水分の多いもの(レバーや赤身の肉)を積極的にとるほか、レダスなどの緑黄色野菜も十分に食べるように心がけてください。
 - ・ 血が凝る場合があります。
 - ・ カガをやる可能性のある作業や運動は控えましょう。
- **脱毛**
 - ・ 治療を始めてから2〜3週間たつと、一部の患者様で脱毛が起ります。
 - ・ 治療が続いている間は脱毛は続きますが、この脱毛は一時的なものです。
 - ・ 多くの場合、治療が終われば約3ヶ月ほどで髪は生えはじめます。
 - ・ 髪が生えそろうまでは、かつら、帽子、スカーフなどを使うようにしましょう。また、あらかじめ髪を短くしておくのもよいでしょう。洗髪は3〜5日に1回くらいにしましょう(全く洗髪しないのは逆効果です)。また、シャンプーやリンスは低刺激性のものを使いましょう。
- **味覚・嗅覚異常**
 - ・ 治療期間中は、様々な理由で味の感じが変わったり、また匂いに敏感になることがあります。
 - ・ 塩味や酸味を苦く感じたり、金縛りがある場合
 - ・ 塩味を控えて少しお酢を加えたり、酸味や糖、お酢を利用してみましょう。
 - ・ 甘味に慣れて敏感になり、何でも甘く感じる場合
 - ・ 砂糖や甘いものは控えて、味噌・醤油などの塩味を加えてみましょう。
 - ・ 酢の物や、酸味のあるジュース、新鮮な果物、植、レモンを食事に取り入れましょう。
 - ・ 甘味を感じない場合
 - ・ 食感の良い食材(ごぼう、こんにゃく、生野菜など)を取り入れ、食感の楽しめる食事にしましょう。
 - ・ 食事に酸味、甘味、酸味などよりハリをつけ、人肌程度に冷まして食べましょう。
 - ・ 匂いに敏感な場合
 - ・ 納豆、にんにく、ニラなど匂いの強い食材は控えるようにしましょう。
- **倦怠感(だるさ)**
 - ・ 抗がん剤投与後2〜3日目に全身倦怠感(だるさ)を感じる場合があります。
 - ・ 原因は明確ではありませんが、体ががん細胞を取り除いたり、抗がん剤に対する体の反応により余分なエネルギーを使用することなどが考えられています。
 - ・ できるだけ体を休め、必要のないことは控えるようにしましょう。
 - ・ 十分な休息・睡眠をとります。深呼吸などで気持ちを落ち着かせましょう。
- **器質性肺炎**
 - ・ まれですが、かぜの様な症状(息切れ、呼吸がよくない、咳、発熱などの症状)が現れたり、ひどくなったりした時は、速やかに必要な検査及び治療を行う場合があります。
 - ・ 上記のような症状にお気づきの際はすぐに医師の診察を受けて下さい。

※ その他、副作用が現れる症状が現れた場合は、主治医、担当薬剤師、担当看護師に申し出てください。

※ここに記載されている事項はあくまで一般的なものであり、患者様の状態によって変更となることがありますので予めご了承ください。 東京労災病院 TEL: 03-3742-7301

図5 アリムタ・ランダ併用療法の患者用説明書

し、ビタミンB₁₂（注射）については9週毎に投与する変則的なスケジュールとなっており、医療者側が投与し忘れる可能性もある。実際、メーカーが行った市販直後調査においても逸脱例が報告⁵⁾されている。薬剤師にはこのようなミスを未然に防ぐことも重要と思われた。

現在、悪性胸膜中皮腫の標準的な治療法は、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法だが、より有効で安全な治療法が種々模索されている。当院の併用療法では3例全てに経時的な腎機能障害が発生し、その継続を阻害する要因となった。他疾患の化学療法では腎障害の多いシスプラチンの代替薬としてパラプラチンを使用している。また、後者ではシスプラチンのように大量の輸液によるハイドレーションが不要という患者メリットもある。そこで、代替療法としてのペメトレキセド・パラプラチン併用療法の臨床試験が、海外で第II相試験2報⁶⁾、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法と比較した第III相試験が1報⁸⁾報告されている。2つの第II相試験では、血液毒性の貧血・腎障害ともに認容性の高い結果であった。しかし、シスプラチン併用療法と比較した第III相試験では有効性ではほぼ同等であった反面、副作用ではパラプラチン併用群で貧血が2倍、腎障害についても尿管管壊死に伴う死亡例が1例あったと報告されており、どちらかという副作用が多い結果となった。

今後さらなる検討の余地があるが、腎障害発生時の代替療法として期待される。

今回、当院で行ったペメトレキセド・シスプラチン併用療法実施時に発生した副作用に関する方策は、薬剤師による薬剤管理指導業務の中で薬学的管理と服薬指導により十分な対応がとられていた。しかしながら、ペメトレキセドを中心とした悪性胸膜中皮腫の治療は有効性及び安全性の面から未だ多くの問題点を抱えており、さらなる検討が必要であるとともに今後も薬剤師による積極的な取り組みが不可欠であると考えられる。

文 献

- 1) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 21: 2636—2644, 2003.
- 2) Vogelzang NJ, Emri S, Boyer MJ, et al: Effect of folic acid and vitamin B₁₂ supplementation on risk-benefit ratio from phase III study of pemetrexed and cisplatin versus cisplatin in malignant pleural mesothelioma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 22: 657a, 2003.
- 3) Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al: Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B₁₂ as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 21 (8): 1556—1561, 2003.

- 4) 医薬品インタビューフォーム, アリムタ[®]注射用 500mg. 2007年3月改訂(第2版). 日本イーライリリー
- 5) アリムタ[®]注射用 500mg 300例集積結果報告書のまとめ, 2008年6月, 日本イーライリリー
- 6) Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al: Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 24: 1443–1448, 2006.
- 7) Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al: Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 19 (2): 370–373, 2008.
- 8) Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al: Pemetrexed

plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 3 (7): 756–763, 2008.

別刷請求先 〒143-0013 東京都大田区大森南 4-13-21
東京労災病院薬剤部
松田 俊之

Reprint request:

Toshiyuki Matsuda
Department of Pharmacy, Tokyo Rosai Hospital, 4-13-21,
Ohmori-minami, Ohta-ku, Tokyo, 143-0013, Japan

Safety and Management of Side Effects in Patients Treated with Pemetrexed

Toshiyuki Matsuda and Yuji Konishi
Department of Pharmacy, Tokyo Rosai Hospital

The combination of pemetrexed and cisplatin has been available for the standard care for patients with unresectable malignant pleural mesothelioma in Japan. In the case of the treatment, we need to manage and prevent severe side effects. Side effects leading to discontinuation in our cases were increased blood creatinine, decreased-hemoglobin and dysgeusia/dysosmia. Pharmaceutical care and medication teaching by clinical pharmacists were performed enough to manage side effects. However, the treatments with pemetrexed require further examination to solve some problems for efficacy and safety.

(JJOMT, 57: 269–273, 2009)