

造血器腫瘍におけるプレアボイド報告 「薬物治療効果の向上」(様式3)を考える

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 柏村友一郎(国家公務員共済組合連合会虎の門病院)

会員の皆様方の日々のプレアボイド報告へのご協力に感謝申し上げます。様式3「薬物治療効果の向上」の報告件数は、平成28年度6,181件、29年度7,768件、平成30年度8,013件と平成28年度4月に新設されて以降継続して増加傾向を示しています。

今回は「薬物治療効果の向上」(様式3)の報告事例のうち、造血器腫瘍における報告を紹介したいと思います。造血器腫瘍は、疾患に対する抗がん剤だけでなく、感染予防薬や副作用に対する治療薬など様々な薬物療法が施行されることが多い疾患です。病院薬剤師が、積極的に処方設計支援や用量の最適化、アドヒアランスの向上等にかかわることがより安全で有効な薬物療法につながり、職能を大いに発揮できます。

事例1

薬剤師のアプローチ：

治療開始前に抗がん剤と相互作用のある薬剤を中止し、治療効果を高めた事例

【患者情報】

10歳代女性、慢性骨髄性白血病(慢性期)

肝機能障害(-)、腎機能障害(-)、副作用・アレルギー歴(-)

【契機】慢性期の慢性骨髄性白血病に対してダサチニブの投与が開始予定。病棟薬剤師が併用薬を確認したところ、プロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor: 以下、PPI)であるボノプラザンを内服中であった。

【介入・提案内容】胃痛症状もないことを確認した後、ボノプラザンの変更・中止を医師に提案し、協議のうえ、代替薬は不要で経過観察となった。

【介入根拠】ダサチニブの添付文書には、PPI等、胃内のpHを上昇させる薬剤との併用で薬物濃度時間曲線下面積(area under the curve: 以下、AUC)、最高血中濃度(maximum concentration: 以下、 C_{max})が低下することから併用は推奨されない(併用注意)と記載。

【アウトカム】ボノプラザンの中止後も胃痛症状の発現はなく、ダサチニブによる治療効果も得られ治療継続中である。

【コメント】ダサチニブの平均定常状態血中濃度はmajor cytogenetic response(MCyR)到達率と関連しており、薬物動態学的評価が適正使用に必要な医薬品として知られている¹⁾。ダサチニブは、臨床試験の結果から胃内pHの上昇により吸収が低下することが認められており、オメプラゾールとの併用で C_{max} 、AUCはそれぞれ42%、43%低下する²⁾と報告されている。一方、水酸

化アルミニウムと酸化マグネシウムの合剤は、ダサチニブとの内服時間を2時間以上あけることでダサチニブの吸収低下は認められなかったとの報告もある。ダサチニブとPPIの相互作用は、添付文書上の記載は併用注意となっているが、ダサチニブ血中濃度の低下は治療効果の減弱につながる可能性があるため治療開始前に医師と協議し、PPIを中止することで、ダサチニブ血中濃度の維持(かつ、それに伴う治療効果の向上)に寄与した事例であると考えます。

事例2

薬剤師のアプローチ：

発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: 以下、FN)に対し、適切な抗菌薬の選択を提案し治療に寄与した事例

【患者情報】

70歳代男性、悪性リンパ腫に対し化学療法施行中

【契機】悪性リンパ腫に対して抗がん剤治療中に発熱があり、FNを疑いセフェピムの投与が開始された。主治医は、血液培養結果報告を確認し、感受性は不明であったが基質特異性拡張型βラクタマーゼ(extended spectrum β-lactamases: 以下、ESBL)産生大腸菌の可能性を疑い、タゾバクタム/ピペラシリン投与を予定していた。

【介入・提案内容】院内のアンチバイオグラム(抗菌薬感受性率表)より、ESBL産生の大腸菌に対してタゾバクタム/ピペラシリンは約20%が耐性、メロペネムは100%感受性のあることを確認した。主治医に対してメロペネムの使用を提案し、投与開始となった。

【介入根拠】感染症教育コンソーシアムのアンチバイオグラム作成ガイドライン³⁾には「アンチバイオグラムを用いて、原因菌の感性率を予測することで適切な抗菌

薬選択を行うことができる。経験的治療においては、一般的に最低80%の感性率が必要とされるが、感染臓器や重症度によっては90%あるいは100%の感性率が必要とされる場合もある。」と記されており、FNという病態を考慮し、起因菌に対してより感性率の高い薬剤を提案した。

【アウトカム】メロペネム投与後より症状は改善傾向を示した。その後、薬剤感受性が判明し、セフメタゾールに変更となった。

【コメント】FNは、急速に重症化して致死率が高い病態であり、発熱後ただちに広域の抗菌薬を使用し、その後感受性データや臨床症状から抗菌薬の選択を再検討する必要がある⁴⁾。本事例は、院内アンチバイオグラムを把握したうえでの薬学的な処方設計が治療効果の向上に寄与したと考えます。

事例3

薬剤師のアプローチ：

患者の生活状況を確認中に服薬コンプライアンス低下に気づき、服用困難時の対応を指導したことで治療に寄与した事例

【患者情報】

80歳代男性，多発性骨髄腫 化学療法中

【契機】ニューモシスチス肺炎予防としてアトバコン（サムチレール[®]内用懸濁液15%）1,500 mgを1日1回朝食後に内服中。服薬指導の際に「食欲不振のため朝食が摂取できない日が続いている」ことを病棟薬剤師が聴取。

【介入・提案内容】朝食が摂取できた時は朝食後に、取れない時は昼食後にアトバコンを服用するように用法を変更⁵⁾するように医師に提案し、用法が変更となった。

【介入根拠】アトバコンは、食事の影響を受けやすく絶食下の投与では吸収量が低下するため、食後に投与すること。アトバコンを食後に投与できない患者では代替治療を検討すること（添付文書）。インタビューフォーム（外国人データ）を見てみると、アトバコン750 mgを経口投与した時のC_{max}およびAUCは食事摂取により約2.5～3.5倍に増加したとの記載がある⁶⁾。

【アウトカム】患者との面談により、朝食、昼食のいずれも摂取できない日は極稀であることもわかった。患者に対して朝食が取れない時は昼食後にアトバコンを服用するように指導し、食後の服用が可能となった。（著者コメント：報告書には、その後の転帰等についての記載がないのが残念です。）

【コメント】服薬指導時に患者の食事摂取状況などの生活状況を確認することで、食事による薬剤の吸収率の低下を防げた事例である。

今回は造血器腫瘍における「薬物治療効果の向上」（様式3）を紹介させていただきました。血液内科病棟における薬剤師の業務の有用性を検討した報告⁷⁾もあり、造血器腫瘍に対する薬剤師の果たす役割は抗がん剤や感染のマネジメント、さらには患者のアドヒアランスなど多くの部分で職能を発揮できる分野であると考えられます。今後も皆様からのプレアボイド報告をより多くの会員の皆様方と共有するべく努めてまいりますので積極的なプレアボイド報告をよろしくお願い申し上げます。

引用文献

- 1) X Wang *et al.* : Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib : retrospective exposure-response analysis of a Phase III study, *Clin Pharmacol*, **5**, 85-97 (2013).
- 2) ブリストルマイヤーズ・スクイブ株式会社：スプリセル[®]錠, インタビューフォーム (2018年1月作成, 改訂第12版).
- 3) 感染症教育コンソーシアムアンチバイオグラム作成ガイドライン作成チーム：“アンチバイオグラム作成ガイドライン”, 2019年.
- 4) 日本臨床腫瘍学会：“発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン”, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2017.
- 5) くすりの適正使用協議会：くすのしおり サムチレール[®]内用懸濁液15%, 2019年9月改訂.
- 6) グラクソ・スミスクライン株式会社：サムチレール[®]内用懸濁液15%, インタビューフォーム (2019年8月改訂, 第6版).
- 7) 田沼道也ほか：血液内科病棟薬剤師による抗菌薬適正使用への介入効果, *日本化学療法学会雑誌*, **64**, 524-529 (2016).