

## 【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 28 年 5 月の院内インシデント報告事例の中から、医薬品を安全に使用するために注意すべき事例などを挙げています。

### 過敏症を起こしやすい抗癌剤

#### 【抗癌剤に伴う過敏症について】

過敏症とは、異物に対する生体防御のシステムが過剰あるいは不適當に反応して生じる症状の総称です。薬剤投与開始後早期に発生する急性と 24 時間～数日後に発現する遅発性のものがあり、その症状は局所症状から臓器障害までと多岐にわたります。同じ薬剤を複数回投与する場合、初回の治療で起きることもあれば、数回目にて初めて起きることもあります。

表 1 に、過敏症を起こしやすい抗癌剤とその特徴についてまとめましたので、ご参照ください。

#### 【インフュージョンリアクションについて】

リツキシマブやトラスツマブなどの抗体医薬品による症状は、一般の抗癌剤に伴う過敏症やショックなどとは区別されており、インフュージョンリアクション（急性輸注反応）と呼ばれています。投与開始直後～24 時間以内に発症しますが、特に初回投与開始後 30 分～2 時間以内が多く、その症状は発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、皮膚搔痒感、発疹、咳嗽などの軽度のものから、アナフィラキシー様症状、気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群など重篤化し、生命に危険を及ぼす場合もあります。一部の抗体医薬品はインフュージョンリアクションの予防として前投薬の投与方法が確立されています。

また、投与速度が定められている薬剤については、添付文書に記載されている推奨投与速度を厳守することで、症状の予防・早期発見につながります。表 2 に代表的な抗体医薬品の推奨投与速度についてまとめましたので、ご参照ください。投与開始直後や投与速度上昇後は何らかの反応が起こりやすいので、注意深くバイタルサイン及び自他覚症状をモニターすることが必要になります。

表1. 過敏症を起こしやすい抗癌剤一覧

	商品名	頻度	主症状	特徴	適応上の注意
タキサン系	パクリタキセル点滴静注液「ホスピーラ」	発現率は20～60%と高率なため前投薬を必要とする。重篤な過敏症は1%前後である。	蕁麻疹、顔面紅潮、皮膚紅斑、血管性浮腫、胸痛、頻脈、呼吸困難、気道攣縮、血圧低下など	ほとんどが投与後10分以内に出現 初回投与時の発現が多い 発現頻度、重頻度は投与期間に依存しない 有機溶媒(クレモフォール)の関与が示唆されている	投与毎に前投薬が必要 通常は過敏症発現後の再投与は可能 皮膚反応の有用性は不明
	ドセタキセル点滴静注液「ホスピーラ」	パクリタキセルと比較し頻度は少ない	パクリタキセルとほぼ同様な症状	投与開始後数分以内に発現することが多い 溶媒としてポリソルベート80が用いられている	前投薬は一般的には必要とされていない
白金製剤	シスプラチン点滴静注液「ファイザー」	1～20%と比較的高頻度 ※白金製剤は一般的に4～6サイクルで発症	ほてり感、灼熱感、ひりひり感、掻痒感、紅斑、蕁麻疹、眼瞼浮腫、咳嗽、気道攣縮、呼吸困難、発汗、血管内浮腫、不穏状態、血圧低下など	ほとんどが投与開始直後より数分で発現する 制吐目的のステロイド剤併用が過敏反応出現予防に寄与している 可能性がある	皮内反応が過敏反応を予測できるという報告あり
	カルボプラチン注射液「日医工」	6～8%とシスプラチンに比較して少ない	シスプラチンとほぼ同様な症状	初回投与時よりも数回投与後に起きることが多い(6～7回目に生じる) 投与開始後数分以内に発現することが多い シスプラチンと交差性がある	原則的には再投与および他のプラチナ製剤の代替投与は避ける
	エルプラット点滴静注用 オキサリプラチン点滴静注用「ホスピーラ」	軽度の症状も含めると発現率は8～19%と言われている。	発赤、掻痒感、蕁麻疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下	5コース目以降での発現が多いが、全ての治療コースで発現する可能性があり、予測が困難	投与後30分程度は過敏症を注意深くモニタリングする
代謝拮抗剤	注射用メソトレキセート メソトレキセート点滴静注液	大量療法で約20%と比較的高頻度	呼吸困難、血圧低下などのショックおよびアナフィラキシー様症状	通常量でも過敏症状が見られるが、特に大量療法において頻度が高い	まれに肺障害(肺臓炎、肺好酸球浸潤、胸水など)を認めるが、ステロイド治療が有効である
	シタラピン点滴静注液「テバ」	30%前後と比較的頻度は高い	投与数時間後に発現する発熱、倦怠感、関節痛、骨痛、発疹、結膜充血など	Ara-C症候群と呼ばれAra-Cを長時間使用していた患者に出現する	軽傷な場合が多く、ステロイド剤の併用で予防が可能であり、継続使用も可能である
カ植口物イアドル	エトボシド点滴静注液「サンド」	成人使用で1～3%と少ないが、小児使用では多い(30～50%)	呼吸困難、胸苦、血圧低下、蕁麻疹、紅斑、血管性浮腫、顔面紅潮など	投与開始後数分以内に発現することが多い 溶媒としてポリソルベート80(またはベンジルアルコール)の関与が示唆されている 発現頻度は投与量に依存的に高くなる	多くは一過性であり対症療法的処置にて回復する
アルキル化剤	注射用エンドキサン	比較的発現頻度は低いが、重篤な報告がある	静脈内投与によりまれに気管支痙攣、発疹、腰痛、腹痛、呼吸困難などの報告あり	-	多くは軽度であり対症療法的処置にて回復する
	アルケラン静注用	比較的発現率は低いが、重篤な報告あり	静脈内投与により時にアナフィラキシーショック発現の報告あり	-	-
抗抗腫瘍物質性	ブレオ注射用	比較的高頻度、まれに重篤な症状が認められる	発熱約60%、悪寒約40% 重篤なアナフィラキシー症状は1～8%	初回投与時から約半数の症例に発熱が認められる 投与約4～10時間後に悪寒と共に発熱することが多い 重篤な過敏症は悪性リンパ腫に多く認められる	投与時に1～2mgの静脈内投与による24時間観察が有用とする報告有り
	ドキシソルピシン塩酸塩注射用「NK」	3%と頻度は少ない	掻痒感、発熱、蕁麻疹など軽度過敏症	静脈内投与中にまれに突然心停止や致死的不整脈を起こすことが知られているが、これらは過敏反応ではなく心筋障害によるものと考えられている	ほとんどは軽傷であり、多くは対症療法処置にて回復する
抗そ瘍悪の薬性他腫の	ロイナーゼ注用	高分子の酵素蛋白であり、過敏症反応が高率に出現する 6～43%と様々な報告あり	蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下、顔面浮腫、咽頭痙攣、腹痛、意識混濁など	静脈内投与に比較して筋肉内投与内に過敏反応発現が低下する 筋肉内投与で30分後、静脈内投与で開始数分後に発現する 初回投与時だけでなく再投与時以降に起き、また投与量が増えると発現頻度も高まる	過敏反応の多くはステロイド剤や降圧剤により改善する場合が多いが、死亡例の報告もあり注意が必要 皮内反応試験を実施することが望ましい

表 2. 抗体医薬品の推奨投与速度一覧

リツキサン注	<p>【ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合】</p> <p>初回：最初の 1 時間は 25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100mg/時、その後は最大 200mg/時までを目安とする。</p> <p>2 回目以降：初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。</p> <p>【その他の適応】</p> <p>初回：最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降：初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。</p>
アービタックス注射液	<p>初回：400mg/m<sup>2</sup>を 2 時間かけて点滴静注する。</p> <p>2 回目以降：250mg/m<sup>2</sup>を 1 時間かけて点滴静注する。</p>
ハーセプチン注射用 カドサイラ点滴静注用	<p>初回：90 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>2 回目以降：初回投与の忍容性が良好であれば、投与時間は 30 分まで短縮できる。</p>
パージェタ点滴静注	<p>初回：840mg を 60 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>2 回目以降：420mg を点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、投与時間は 30 分まで短縮できる。</p>
アバスチン点滴静注用	<p>初回：90 分かけて点滴静注する</p> <p>2 回目：初回投与の忍容性が良好であれば、60 分間で投与を行っても良い。</p> <p>3 回目以降：2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。</p>
サイラムザ点滴静注液	60 分かけて点滴静注する。
マイロターゲット点滴静注用	2 時間かけて点滴静注する。
ポテリジオ点滴静注	必要量を抜き取り、200mL～250mL の生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する。
ベクティビックス点滴静注	60 分以上かけて点滴静注する。ただし、1 回投与量として 1,000 mg を超える場合は、90 分以上かけて点滴静注する。
アーゼラ点滴静注液	<p>初回：12mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。</p> <p>2 回目以降：直近の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。</p>
オブジーボ点滴静注	1 時間以上かけて点滴静注する。
ヤーボイ点滴静注液	90 分かけて点滴静注する。

## 【インフュージョンリアクション発現時の対応について】

インフュージョンリアクション発現時の対応については、有害事象共通用語基準（CTCAE）ver. 4.0におけるGrade分類毎に分けることができます。

### (1) Grade 3以上

速やかに薬剤の投与を中止し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬などによる治療を行う。Grade 3以上の重度のインフュージョンリアクションを発症した患者には再投与しない。

### (2) Grade 2

投与を中断し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬などによる治療を行う。症状軽快後は、患者の様子を慎重に観察し、投与再開の可否を検討する。再開する場合は、投与速度を減じて慎重に投与する。

### (3) Grade 1

患者の様子を観察しながら、投与速度を減じて慎重に投与する。

薬剤部のHPに「薬剤に関連するアナフィラキシーショックの対応について」という項目がありますので、そちらもご参照ください。

URL：[http://www2.med.oita-u.ac.jp/yakub/gyomu\\_tejyun/manual/1.doc](http://www2.med.oita-u.ac.jp/yakub/gyomu_tejyun/manual/1.doc)

(参考：各種添付文書、がん化学療法ワークシート第4版（じほう）)