

パクリタキセル注投与時における *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液による アレルギー反応の予防効果

上野千奈美^{*1}, 今田雅子¹, 酒井洋子¹, 榎本考司¹, 原田保徳¹, 山本 学²
広島赤十字・原爆病院薬剤部¹, 外科²

Effectiveness of *d*-Chlorpheniramine Maleate in Preventing Paclitaxel-Related Allergic Reactions

Chinami Ueno^{*1}, Masako Imada¹, Yoko Sakai¹, Koji Kashimoto¹,
Yasunori Harada¹ and Manabu Yamamoto²

Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-Bomb Survivors Hospital,
Department of Pharmacy¹, Department of Surgery²

[Received January 15, 2009]
[Accepted September 9, 2009]

As a preventive measure against allergic/hypersensitivity reactions due to paclitaxel (PTX), the administration of premedication composed of three components, dexamethasone sodium phosphate injection, diphenhydramine hydrochloride tablet, and ranitidine hydrochloride injection solution (or injectable famotidine), is stipulated in the package insert. In the present study, we used *d*-chlorpheniramine maleate injection instead of diphenhydramine hydrochloride tablet and examined its effectiveness against PTX-related allergic reactions in 101 patients.

When *d*-chlorpheniramine maleate injection was given as premedication, the frequency of allergic reactions was 13.9% (14/101), and for those of greater than Grade 3, which are considered to be severe, it was 2.0% (2/101). In addition, the frequencies of allergic reactions in patients with and without an allergic past were 37.5% (6/16) and 9.4% (8/85), respectively, a significant difference ($p=0.0087$). Although none of the patients with an allergic past had severe allergic reactions (greater than Grade 3), there were severe reactions in 2 (2.4%) patients with no allergic past. Seven of the 101 patients (6.9%) experienced PTX-related allergic reactions in the first treatment, whereas 1 patient (1.0%) had an allergic reaction in the second treatment. In the 3rd and later treatments, PTX-related allergic reactions occurred in 6 patients (0.6%), though PTX had been administered 992 times to 91 patients.

In conclusion, when *d*-chlorpheniramine maleate injection was used as premedication, it was equivalent to the conventional premedication as regards preventing allergic/hypersensitivity reactions. However, in patients with no allergic past and those under long-term treatment who had been treated 3 or more times, we consider that *d*-chlorpheniramine maleate injection was particularly effective in preventing PTX-related allergic reactions.

Key words — paclitaxel, premedication, *d*-chlorpheniramine maleate, allergic reactions, hypersensitivity

緒 言

パクリタキセル(以下, PTX と略す)は, 卵巣がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, 胃がん, 子宮体がん等に用いられ, 良好な治療成績が報告されている。しかし, 過敏症性ショックの報告もあり, 投与当日の血圧低下, 呼吸困難および潮紅などのアレルギー反応の予防目的にリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液, ジフェンヒドラミン塩

酸塩錠(以下, ジフェンヒドラミンと略す), ラニチジン塩酸塩注射液(またはファモチジン注射液)の3剤による前投薬の施行が添付文書上で定められている。しかし, FDA 添付文書(NDA no.020262)ではヒスタミン H1 受容体拮抗剤の部分が, ジフェンヒドラミン(またはその類似薬)を静脈内投与となっており, 乳癌診療ガイドライン 2007 年度版でもクロルフェニラミンマレイン酸塩注射液が処方例としてあげられている¹⁾。

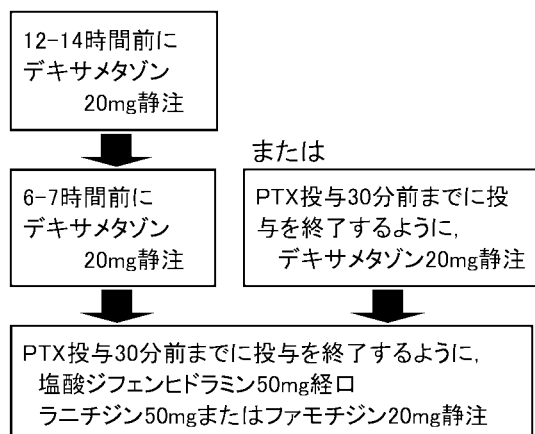
わが国の投与法では, ジフェンヒドラミンのみが内服

* 広島市中区千田町 1-9-6 ; 1-9-6, Senda-machi, Naka-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima, 730-8619 Japan

であるため管理が煩雑になっており、特に外来化学療法を行う場合、処方を実行に行い、患者が化学療法の当日に必ず持参することが前提となる。また、それに伴い薬剤師、看護師などの医療スタッフによって確認が必要となり業務が複雑化しているのが現状である。このような背景から、広島赤十字・原爆病院(以下、当院と略す)外来化学療法センターを開設するにあたり、外来業務の簡略化と投与における安全性と確実性の向上を目的に、2007年5月よりPTXを含むレジメンの前投薬をd-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液に変更することを化学療法委員会にて決定した。d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液の作用発現時間が約20分であることなどより^{2,3)}、前投薬終了後30分あけてPTXを投与することとし、この投与方法を図1に示した。

今回、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液投与によるPTXのアレルギー反応の予防効果を確認する目的で、PTX投与患者のアレルギー反応発現状況の調査を行った。

①添付文書(A法)



②添付文書(B法)

PTX投与30分前までに投与を終了するように、
デキサメタゾン8mg静注(条件付き減量あり)
ラニチジン50mgまたはファモチジン20mg静注
塩酸ジフェンヒドラミン50mg経口

③当院採用法

PTX投与30分前までに投与を終了するように、
デキサメタゾン8mg静注(条件付き減量あり)
ラニチジン50mgまたはファモチジン20mg静注
d-クロルフェニラミン5mg静注

図1. パクリタキセル注射液の前投薬投与方法

対象と方法

1. 対象患者

2007年5月から2008年5月の期間中、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液を前投薬にPTXを投与した101例のアレルギー反応の発現状況を遡り調査した。また、投与回数の調査では、1回目が治療遂行できた101例、2回目が治療遂行できた96例、3回目以降が治療遂行できた91例を対象とした。アレルギーの既往についてはカルテを参照し、食物に対する過敏症も含め既往ありとした^{4,5)}。

2. 調査項目・方法

性別、PTX投与開始時の年齢、診療科、がん種、アレルギー歴、投与量、ステロイドの投与量、併用薬、診療記事、バイタルなどの看護記録を投与開始日まで遡ってカルテ参照した。

3. アレルギー反応の評価

アレルギー反応の評価は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v 3.0、日本語訳JCOG/JSCO版に準拠した。Grade 1は一過性の紅潮または発疹、38℃未満の発熱、掻痒感、Grade 2は皮疹、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難、38℃以上の発熱、Grade 3は蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣、非経口的治療の適応、アレルギーによる浮腫/血管浮腫、血圧低下、およびGrade 4はアナフィラキシーである。

4. 統計解析

患者背景によるアレルギー反応の発現率の比較には、 χ^2 検定 Fisherの直接確率法を使用し、有意水準を5%とした。

結 果

1. 患者背景

背景を表1に示した。101例に合計1189回を施行しており、3回目以降の治療が遂行できた91例に合計992回施行していた。1・2回で治療中止となった10例の中止理由は、病状の悪化が3例、食欲不振・倦怠感・しびれなどの有害事象が3例、その他のイベントなどが4例であった。

2. アレルギー反応の発現状況

アレルギー反応の発現は、101例中14例(13.9%)であった。今回の調査ではGrade 3のアレルギー反応の発現は2例(2.0%)であり、いずれも血圧低下のみで投与中に自然軽快しており、それを理由に投与中止にはなっていないかった。Grade 4のアレルギー反応は発現していな

表 1. 患者背景

性別		
男		46
女		55
年齢		
平均±標準偏差		64.2±10.30
中央値(範囲)		64(37-89)
アレルギーの既往		
有		16
無		85
癌種		
肺		61
胃		16
卵巣		8
子宮		8
乳		8
投与回数		
平均±標準偏差		11.7±8.94
中央値(範囲)		11(1-44)
ステロイドの投与量(mg)		
平均±標準偏差		9.9±3.12
中央値(範囲)		10(8-20)
1回投与量		
100mg/m ² 未満		84
100mg/m ² 以上		17

かった(表 2)。

3. アレルギー既往の有無によるアレルギー反応の発現状況

アレルギー既往の有無による PTX のアレルギー反応の発現を比較したところ、アレルギーの既往がある場合 16 例中 6 例(37.5%)、アレルギーの既往がない場合 85 例中 8 例(9.4%)にアレルギー反応の発現が認められ、アレルギー既往がある場合、有意にアレルギー反応の発現が高かった($p=0.0087$)(図 2)。

Grade 3 以上のアレルギー反応は全症例中 2 例(2.0%)(表 2)に発現しており、アレルギー既往がない群のみに発現していた。

4. 投与回数によるアレルギー反応発現状況

アレルギー反応が発現した 14 例のアレルギー反応は、1 回目に 7 例(50.0%)、2 回目に 1 例(7.1%)、3 回目に 2 例(14.3%)、6・7・13・19 回目に各 1 例(7.1%)ずつ発現していた(図 3)。さらに、その発現率は 1 回目で 101 例中 7 例(6.9%)、2 回目で 96 例中 1 例(1.0%)、3 回目以

降は 91 例のべ 992 回投与中 6 例(0.6%)であった。Grade 3 以上のアレルギー反応は 1 回目で 101 例中 1 例(0.9%)、3 回目以降ではのべ 992 回投与中 1 例(0.1%)であった。

3 回目以降にアレルギー反応が生じた 6 例の重症度は、Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 1 例であった。3 回目以降にアレルギー反応が発現した 6 例の投与回数の中央値は 6.5(3-19)で、平均値 8.5 ± 6.32 であった。

考 察

PTX のアレルギー反応の主な原因は溶媒として用いられているポリオキシエチレンヒマシ油による肥満細胞からのヒスタミン遊離によると推定され、投与前にステロイド剤、ヒスタミン H1 および H2 受容体拮抗剤の 3 剤による前投薬の施行が必須となっている。わが国においては、各薬剤および剤形が具体的に指定されているが、当院で採用したリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液、ラニチジン塩酸塩注射液を用いた前投薬は、投与経路が一つになり、前投薬を医療者の手で確実に実施できるという点において安全性があると考えられる。

今回のわれわれの調査では、アレルギー反応および過敏症の発現率は 13.9%(Grade 3 が 2.0%、Grade 4 は 0 件)であり、製薬企業が行った 2001 年に承認された簡易投与方法(PTX 投与 30 分前までに前投薬を投与する)の特別調査結果 13.04% やステロイド剤を前日から 2 回投与する従来法の 11.89%⁶⁾と比較して、ほぼ同等の結果であった。一方、他施設におけるヒスタミン H1 受容体拮抗剤の注射製剤を用いた前投薬法による PTX のアレルギー反応および過敏症状の発現率は、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸で 10.0%(2/20)⁷⁾、*dl*-クロルフェニラミンマレイン酸で 5.0%(2/41)⁸⁾、ジフェンヒドラミンで 4.5%(2/41)⁸⁾~63.6%(13/283)⁹⁾、44/450¹⁰⁾、14/22¹¹⁾と報告しており、これらの報告と比較すると当院のアレルギー反応の発現はやや高くなっていた。これは他施設の研究では投与 2 回目までの解析であったこと⁹⁾、投与回数の平均値が 3.35 回であったこと⁷⁾など当院のデータに比べ投与期間が短期間であったためと考えられ、今回われわれが調査した投与 1・2 回目でのアレルギー反応の発現率は、7.9% であり、他施設の報告に近い値であった。また、今回の調査では、アレルギー既往がある場合は既往のない場合に比べ、PTX によるアレルギー反応の発現が有意に高く、アレルギー既往がある場合、高率に PTX によるアレルギー反応が生じると考えられる。他施設の研究では、PTX のアレルギー反応の発現率を有意に上昇させる背景や因子はないとの報告¹⁰⁾がある一方、卵巣摘出術前の閉経と初回投与時の軽度過敏症歴、呼吸器疾患、肥満などの因子が PTX のアレルギー反応の発現に影響があったものの、アレルギー既往の有無は影響がな

表 2. アレルギー症状の重症度別発現件数

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	合計
10 (9.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	—	101

※()内は%

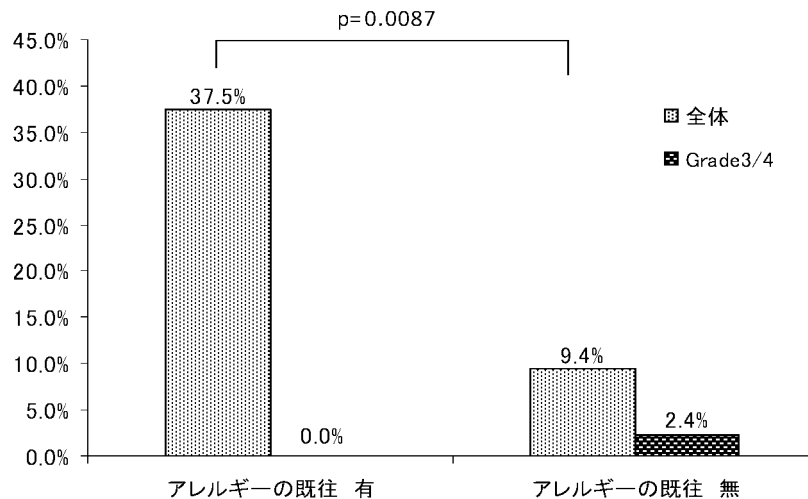


図2. アレルギー既往の有無によるアレルギー反応の発現率.

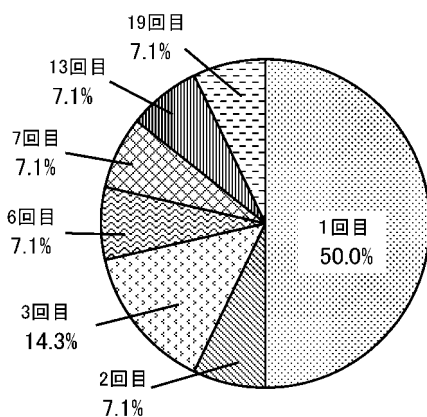


図3. 投与回数によるアレルギー反応発現割合

かったとの報告¹²⁾がある。当院の結果との違いは、明記されていないため不明であるものの、アレルギー既往の取り方による相違やアレルギー反応の判定の違いなどが考えられた。また、アレルギー反応が発現した時期に関する他施設の報告では、PTXによるアレルギー反応の77%が初回に発現し、18%が2回目に発現した報告や¹⁰⁾、またGrade 2/3のアレルギー反応がすべて1・2回目の投与に発現¹¹⁾した報告、3回目までにアレルギー反応がすべて発現しその約85%が1・2回目に発現した報告¹²⁾がある。3つの報告の前投薬はそれぞれジフェンヒドラミンの注射液、錠剤、錠剤であり、当院の1・2回目にアレルギー反応が発現した割合57.1%との違いは、ヒスタミンH1受容体拮抗剤の成分の違いによる影響も十分考えられるが、前述のように短期調査だった¹¹⁾ことなどが投与回数によるアレルギー反応発現率に影響している可能性が考えられた。

以上、前投薬におけるヒスタミンH1受容体拮抗剤によるアレルギー反応の発現率、アレルギー既往の有無、発現時期との関係について調査を行った結果、PTXの

前投薬をd-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液にて施行した場合、①アレルギー反応発現の予防効果はその他の報告と比べ同等であったこと、②PTXによるアレルギー反応発現にアレルギー既往の有無が影響していること、③PTXを長期間投与しても、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液によるアレルギー反応の抑制効果を認めることが示唆された。

今回の調査では、症例数が101例と少なく、prospectiveな調査ではなかったが、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液を用いた前投薬法は従来法やその他の報告と差がなく、PTXのアレルギー反応を予防し、有用な投与方法になりうると考えられた。

引用文献

- 1) “科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン薬物療法、2007年版”，日本乳癌学会，金原出版，2007，pp.12-13.
- 2) シェリング・プラウ株式会社：医薬品インタビューフォームポララミン®注5mg 1992年12月.
- 3) 山本重孝，田中康博，伊藤壽記，中井澄雄，森本芳和，北川透，栗原陽次郎，西村潤一，進行・再発胃癌に対するPaclitaxel Weekly投与法の臨床経験，癌と化学療法，**30**，67-71 (2003).
- 4) S.G. Johansson, T. Bieber, R. Dahl, P.S. Fiedmann, B.Q. Lanier, C. Motala, J.A.O. Martell, T.A.E. Platts-Mills, J. Ring, F. Thien, P.V. Cauwenberge, H.C. Williams, Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, **113**, 832-836 (2004).
- 5) 斉藤博久，アレルギー用語の世界統一案解説，小児科診療，**8**，1379-1383 (2005).
- 6) ブリストル・マイヤーズ株式会社：タキソール®注射液使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験に関するまとめ，2008年7月.
- 7) 原田知彦，土井正和，山田安彦，赤瀬朋秀，Paclitaxel

- 注の急性過敏症反応に対する d-マレイン酸クロルフェニラミン注を用いた Short-Time Premedication の検討, 癌と化学療法, **35**, 1347-1351 (2008).
- 8) 山本理絵, 安藤正志, 渡辺亨, 乳癌に対する weekly 投与法, 血液・腫瘍科, **43**, 1-9 (2001).
- 9) M.A. Bookman, D.D. Kloth, P.E. Kover, S. Smolinski, R.F. Ozo, Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reaction, *Ann. Oncol.*, **8**, 611-614 (1997).
- 10) M. Markman, A. Kennedy, K. Webster, B. Kulp, G. Peterson, J. Belinson, Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions : experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland clinic cancer center, *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 102-105 (2000).
- 11) S. Sanada, T. Hirashima, Y. Nakamura, T. Takimoto, M. Fukukawa, M. Kobayashi, T. Nitta, K. Matui, I. Kawase, Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel-related hypersensitivity reactions, *Int. J. Clin. Oncol.*, **12**, 274-278 (2007).
- 12) T. Sendo, N. Sakai, Y. Itoh, H. Ikesue, H. Kobayashi, T. Hirakawa, H. Nakano, R. Oishi, Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **56**, 91-96 (2005).