オキサリプラチン過敏症反応に対する ジフェンヒドラミン塩酸塩錠予防投与の有用性および医療経済学的検討

富士谷昌典*, 福山紘基, 北山明子, 西井有希, 宮本朋佳, 沖山光都子, 天生浩子, 小泉祐一
府中病院薬剤部

Efficacy of Diphenhydramine Hydrochloride Tablet Prophylaxis for Oxaliplatin Hypersensitivity Reaction and Pharmacoeconomic Study

Masanori Fujitani*, Hiroki Fukuyama, Akiko Kitayama, Yuki Nishii,
Tomoyoshi Miyamoto, Mitsuko Okiyama, Hiroko Amao and Yuichi Koizumi
Department of Pharmacy Fuchu Hospital

〔 Received November 8, 2018 〕
〔 Accepted March 3, 2019 〕

Many anticancer drugs have adverse effects such as hypersensitivity and allergic reaction. However, of these, the platinum line of anticancer drugs is associated with a comparatively high frequency of onset, and caution is required when monitoring serious anaphylactic symptoms. Oxaliplatin (L-OHP), a standard treatment drug for colon cancer, is known to be associated with hypersensitivity, and continuation of treatment may become difficult. As such, diphenhydramine prophylactic treatment was attempted to prevent hypersensitivity reactions to L-OHP. A decrease in incidence was observed with no serious hypersensitivity reactions occurring in the prophylactic treatment group. In addition, a pharmacoeconomic examination revealed a decrease in the calculated cost per treatment in the prophylactic treatment group, thus showing pharmacoeconomic efficacy. This suggests that diphenhydramine prophylactic treatment to prevent hypersensitivity reaction to L-OHP is highly cost effective and contributes to safe chemotherapy treatment.

Key words — oxaliplatin, diphenhydramine, hypersensitivity reaction, pharmacoeconomic

緒 言

抗がん薬を投与中の副作用の1つに、過敏症反応、アナフィラキシーショックがある。過敏症反応のなかには重篤化するものもあり、重要な副作用の1つとして理解し、オンコロジーエマージェンシーとして留意する必要がある。

特にオキサリプラチン、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチンは、厚生労働省に「アナフィラキシーショック」の頻度が高い推定原因医薬品として挙げられており、がん化学療法が外来化する現在、過敏症反応の対策が安全かつ質の高い外来化学療法に重要である。

大腸がんの標準治療薬であるオキサリプラチン

(oxaliplatin: L-OHP) は、過敏症反応により治療継続が困難になる場合もある。¹⁻³⁾ 過敏症反応のリスク因子についての過去の報告では、年齢(若年)、性別(女性)、アレルギー歴、アルブミン(高値)、乳酸脱水素酵素(低値)、好中球数(高値)、単球数(低値)、L-OHP投与回数(多い)がリスク因子として多く報告されている。⁴⁻⁶⁾ また、L-OHP投与回数から過敏症発症の好発時期に入る投与5回目以降より予防的にステロイド強化と抗ヒスタミン剤を併用した前投薬導入による過敏症発症の減少や医療経済的評価の有用性が報告されている。⁷⁾ しかしL-OHP初回治療時からの過敏症予防対策の有用性や予防対策による医療経済的評価についての報告はない。

*〒594-0076 大阪府和泉市肥子町1-10-17

そこでL-OHPに対する過敏症反応予防として、初回治療時からジフェンヒドラミン 50 mg の経口予防投与を試みたので、その有用性およびジフェンヒドラミン予防投与による過敏症予防効果について医療経済的検討を行い、治療必要数にて治療効果を評価したので報告する。

方 法

1. 調査対象

ジフェンヒドラミン予防投与開始前の 2009 年 6 月～2011 年 5 月に府中病院で L-OHP を含むレジメンが投与された大腸がん患者 54 名（延べ実施件数 367 件）を対象に、過敏症反応の有無をすべての患者に面談を実施し評価した。

同様にジフェンヒドラミン予防投与開始後の 2011 年 6 月～2013 年 5 月に L-OHP を含むレジメンが投与された大腸がん患者 49 名（延べ実施件数 293 件）についても調査した。ジフェンヒドラミン予防投与は L-OHP 投与当日のみ L-OHP 投与 30 分前にジフェンヒドラミン 50 mg を経口投与とした。

抗ヒスタミン剤定期内服患者、Cetuximab・Panitumumab 投与患者は除外とした。

2. 評価項目

過敏症発症までの L-OHP 投与回数、過敏症発症までの L-OHP 累積投与量、過敏症反応の重症度、ジフェンヒドラミン予防投与の効果を後方視的に比較した。過敏症反応の重症度については、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 のアレルギー反応の項目を用いて Grade 評価した。過敏症症状は、オキサリプラチン投与中にアレルギー反応（掻痒感・皮疹・紅潮・呼吸苦）が発現した場合に過敏症症状をありと判定した。

また、ジフェンヒドラミン予防投与による過敏症予防効果について医療経済学的検討を行い、治療必要数（number needed to treat）にて治療効果を評価した。

費用については、2010 年度の薬価にて薬剤費を算出した。予防投与に要したジフェンヒドラミン 50 mg（レスタミンコーワ錠 10 mg 5 錠）の薬

剤費は 31 円である。過敏症発症により入院を要した患者に対しては、過敏症の治療に要する費用を出来高点数にて算出した。

3. 統計解析

患者背景の性別、アレルギー歴、喘息既往、同系統薬剤投与歴、前投薬 Dexametazone 7.6 mg 投与量、ジフェンヒドラミン予防投与の有用性については Fisher の正確確率検定、患者背景のアルブミン、乳酸脱水素酵素、好中球数、単球数、腎機能、L-OHP 投与回数、L-OHP 累積投与量については Mann-Whitney の *U* 検定を行った。すべての統計解析には EZR version1.37 を使用し、いずれも $P < 0.05$ を有意水準とした。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学付属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。⁸⁾

本研究は個人情報保護法に則った後方視的な観察研究であり、当院での倫理審査委員会において承認されたものである。

結 果

1. 患者背景

対象となった患者背景の比較では、性別、年齢、アレルギー歴、喘息既往、L-OHP 同系統薬剤投与歴、アルブミン、好中球数、単球数、腎機能、L-OHP 投与回数、L-OHP 累積投与量、前投薬 Dexametazone 投与量に有意な差は認められなかった。乳酸脱水素酵素においては、有意差が認められた（表 1）。

2. 過敏症発症までの L-OHP 投与回数

過敏症発症までの投与回数は、投与回数にかかわらず過敏症発症が認められた。ジフェンヒドラミン予防投与なし群では投与 2 回目から過敏症が発症する症例も認められた（図 1）。

3. 過敏症発症までの L-OHP 累積投与量

過敏症は 201～400 mg/m² の低用量でも、ジフェンヒドラミン予防投与の有無にかかわらず認められた（図 2）。

表1 患者背景の比較

ジフェンヒドラミン予防投与		導入前 (n = 54)	導入後 (n = 49)	P 値
性別	男 / 女	33 / 21	25 / 24	0.33 ^{a)}
年齢	中央値 (範囲)	65.5 (40 – 86)	68.0 (42 – 83)	0.67 ^{b)}
アレルギー歴	あり / なし	4 / 54	3 / 49	0.71 ^{a)}
喘息既往	あり / なし	1 / 54	0 / 49	1.00 ^{a)}
同系薬剤投与歴	あり / なし	0 / 54	0 / 49	1.00 ^{a)}
アルブミン (g/dL)	中央値 (範囲)	3.9 (2.0 – 4.6)	3.7 (1.9 – 4.6)	0.087 ^{b)}
乳酸脱水素酵素 (U/L)	中央値 (範囲)	238.5 (119 – 9100)	203.0 (118 – 975)	0.035 ^{b)}
好中球数 ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	中央値 (範囲)	39.5 (17.2 – 93.8)	39.3 (14.3 – 167.6)	0.97 ^{b)}
単球数 (%)	中央値 (範囲)	5.3 (2.0 – 10.5)	5.5 (1.9 – 18.5)	0.53 ^{b)}
腎機能 Ccr (mL/min)	中央値 (範囲)	65.2 (30.3 – 105.9)	69.7 (22.4 – 112.7)	0.44 ^{b)}
L-OHP 投与回数 (回)	中央値 (範囲)	6 (1 – 25)	6 (1 – 16)	0.66 ^{b)}
L-OHP 累積投与量 (mg)	中央値 (範囲)	880 (100 – 3,660)	900 (150 – 2,550)	0.44 ^{b)}
前投薬 Dexametazone 7.6 mg 投与	あり / なし	54 / 0	49 / 0	1.00 ^{a)}
レジメン全件数 (件)		367	293	
mFOLFOX6	(L-OHP 85 mg/m ² 2 週毎)	63	110	
mFOLFOX6 + bevacizumab	(L-OHP 85 mg/m ² 2 週毎)	108	23	
XELOX	(L-OHP 130 mg/m ² 3 週毎)	72	106	
XELOX + bevacizumab	(L-OHP 130 mg/m ² 3 週毎)	112	47	
SOX	(L-OHP 130 mg/m ² 3 週毎)	12	2	
SOX + bevacizumab	(L-OHP 130 mg/m ² 3 週毎)	0	5	

a) Fisher の正確確立検定, b) Mann-Whitney の *U* 検定. Ccr: creatinine clearance, L-OHP: oxaliplatin.

図1 過敏症発症までの L-OHP 投与回数

□ ジフェンヒドラミン予防投与なし, ■ ジフェンヒドラミン予防投与あり. L-OHP: oxaliplatin.

図2 過敏症発症までの L-OHP 累積投与量

□ ジフェンヒドラミン予防投与なし, ■ ジフェンヒドラミン予防投与あり. L-OHP: oxaliplatin.

表2 過敏症反応 Grade 評価

過敏症反応	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ジフェンヒドラミン予防投与なし (n = 54)	3	6	1	0
ジフェンヒドラミン予防投与あり (n = 49)	1	1	0	0

4. 過敏症反応の重症度

予防投与導入前では Grade 1 が 3 名, Grade 2 が 6 名, Grade 3 が 1 名であり, Grade 3 の 1 名は入院加療を要した. 予防投与導入後は, Grade 1 が 1 名, Grade 2 が 1 名と Grade 2 以下の軽微な症状のみであり重篤例は認められなかった (表 2).

5. ジフェンヒドラミン予防投与の効果

予防投与導入前は, 発症件数では 2.7% (10/367 件), 発症人数では 18.5% (10/54 人) の過敏症反応が発症した. L-OHP 投与回数の中央値は 6 回であった. 予防投与導入後は, 発症件数では 0.7% (2/293 件), 発症人数では 4.1% (2/49 人)

表3 ジフェンヒドラミン予防投与の効果

過敏症発症件数	ジフェンヒドラミン予防投与		P 値
	導入前	導入後	
L-OHP 投与回数中央値	6.0	6.0	
件数	10 / 367 (2.7%)	2 / 293 (0.7%)	0.077
人数	10 / 54 (18.5%)	2 / 49 (4.1%)	0.031

Fisher の正確確立検定. L-OHP: oxaliplatin.

表4 過敏症反応に対する治療内容および費用

ジフェンヒドラミン 予防投与なし	治療内容	費用
Grade 2	①ネオファージェン®2 管 + ポララミン®5 mg 1 管 + 生食 50 mL, ポララミン®錠 2 mg 3 錠 / 日 3 日間, リンデロン®V クリーム 2 本	628 円
	②ソルラクト®500 mL + ソルコーテフ®100 mg, ポララミン®5 mg 1 管 + 生食 20 mL, アレロック®5 mg 2 錠 / 日 5 日間, レスタミン®20 g	1,295 円
	③ポララミン®5 mg 1 管 + 生食 100 mL	152 円
	④ソルデム®3A200 mL + ニカルピン®2 mg 0.5 管	194 円
	⑤レスタミン®5 錠	31 円
	⑥ソルラクト®500 mL, ソルコーテフ®100 mg + 生食 50 mL + ポララミン®5 mg 1 管	622 円
Grade 3	①入院にて治療*	1,130,170 円

ジフェンヒドラミン 予防投与あり	治療内容	費用
Grade 2	①ソルデム®1 200 mL + ソルコーテフ®100 mg, レスタミン®5 錠	479 円

* 21 日間の入院費用, 出来高点数にて計算. 薬剤費は 2010 年度の薬価にて計算

の過敏症反応が発症した. L-OHP 投与回数の中央値は 6 回であった. 発症人数では統計的有意差を認められた. 発症件数では有意差は認めないものの発症率の減少を認めた (表 3).

6. 予防投与による過敏症予防効果についての医療経済性

予防投与導入前の入院費を含めた過敏症治療で生じた費用は, 367 件中 10 件の 1,133,092 円であり, 1 件当たりの費用は 3,087 円であった.

予防投与導入後の過敏症治療で生じた費用は, 1 件当たり 31 円の薬剤費用増加が発生したが, 2 件の軽微な過敏症治療費と合わせて 1 件当たりの費用は, 33 円であった (表 4, 図 3).

治療必要数を概算すると, 人数ベースで 7, 件数ベースで 50 となり, 高い有効性を認めた.

図3 ジフェンヒドラミン予防投与有無による医療経済学的検討

考 察

L-OHP 過敏症発症頻度は投与 6~7 回目以降に急増し, 中央値 9~10 回目とする報告が多い.⁹⁻¹²⁾ 本邦において平成 17 年 4 月~平成 25 年 3 月の市販後の調査並びに自発報告では, アナフィラキ

シー等は 620 例（使用成績調査 100 例，自発報告 515 例，特定使用成績調査 5 例）報告されており，投与初回時から発症を認め，発症までの投与サイクルの平均値は 8.9 サイクル，中央値は 8 サイクル，使用成績調査では，4,998 例の投与例において 100 例のアナフィラキシー等（2%）を認めているとエルプラット® 適正使用ガイドにて報告されている。本研究においても，予防投与導入前は，発症件数では 2.7% であり，投与回数の中央値は 6 回と過去の報告と相違ない結果であった。

患者背景においては L-OHP 過敏症発症のリスク因子として報告されている^{4,6)} 性別，年齢，アレルギー歴，喘息既往，L-OHP 同系統薬剤投与歴，アルブミン，好中球数，単球数，腎機能，L-OHP 投与回数，L-OHP 累積投与量，前投薬 Dexametazone 7.6 mg 投与に有意な差は認められなかった。乳酸脱水素酵素においては予防投与導入前が高値であり 2 群間の間で有意差が認められたが，乳酸脱水素酵素低値であることがリスク因子として報告されているため，⁴⁾ 予防投与の導入の有用性評価の結果には影響はなかったと考える。また，過敏症発症までの L-OHP 投与回数，累積投与量の結果より，低用量においても過敏症は発症していることから，初回からの予防投与の導入は有用性があると考えられる。予防投与の薬剤の構成は，paclitaxel の前投薬として利用されているものである。過去の報告にも L-OHP 投与回数から過敏症発症の好発時期に入る投与 5 回目以降より予防的にルーチンでデキサメタゾン 20 mg，マレイン酸クロルフェニラミン 10 mg，ファモチジン 20 mg を L-OHP 投与前に点滴静注を行うことで過敏症発症の減少が報告されている。⁷⁾ また，抗がん薬投与時に過敏症が発症した場合，次の投与時に過敏症を予防する目的で，前投薬を強化する方法と脱感作による方法が報告されている。¹³⁾ L-OHP 過敏症は，高用量デキサメタゾン 20 mg，および抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン 50 mg，ファモチジン 20 mg）の前投薬の使用によって減少したと報告されている。¹⁴⁾ 脱感作による方法としては，標的薬剤の原液，10 倍，100 倍希釈の異なる濃度に調製し，希釈倍率の高い溶解液から投与する方法と標的薬剤を 4 つの異なる濃度に調製した溶解液を 4 段階に

分けて投与する方法が報告されている。¹³⁾ しかし，通院治療という時間制限が求められる外来治療において，煩雑な投与方法である投与時間の延長，脱感作投与法は，外来化学療法への導入は現実的に困難である。そこで，初回からルーチンで導入することは，簡便性および実現性が高い方法であると考えられる。予防投与群には重度の過敏症が認められなかったことから，安全な化学療法の提供に寄与できたと考える。予防投与の導入の結果，件数ベースで有意差が認められなかった原因としては α エラー 0.05，検出力 0.8 とした場合の必要サンプルサイズは 755 であり検出力不足であったと考える。

また，ジフェンヒドラミン予防投与による費用は，導入前は 1 件当たり 0 円，導入後は 1 件当たり 31 円である。しかし過敏症治療費を含めると，1 件当たりの費用は導入前 3,087 円に対して，導入後は 33 円と導入後のほうが低コストとなり，導入による有害事象も認めなかった点も有用性は高いと考えられる。

以上より，L-OHP に対する過敏症予防として，初回治療時からジフェンヒドラミン 50 mg 予防投与の導入は過敏症発症の減少に繋がり，医療経済的にも有用性が高い可能性が示唆された。しかし予防策を行っても完全に予防できない点には留意する必要がある。過敏症が発症した場合には速やかな対応ができるように救急薬品や物品は常備しておく必要があり，スタッフ一丸となって対策に取り組むことが重要と考える。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Levi F, Metzger G, Massari C, Milano G, Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects, *Clin Pharmacokinet*, 2000, **38**, 1-21.
- 2) Hewitt MR, Sun W, Oxaliplatin-associated hypersensitivity reactions : clinical presentation and management, *Clin Colorectal Cancer*, 2006, **6**, 114-117.

- 3) Bonosky K, Miller R, Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: what nurses need to know, *Clin J Oncol Nurs*, 2005, **9**, 325-330.
- 4) Seki K, Senzaki K, Tsuduki Y, Ioroi T, Fujii M, Yamauchi H, Shiraishi Y, Nakata I, Nishiguchi K, Matsubayashi T, Takakubo Y, Okamura N, Yamamori M, Tamura T, Sakaeda T, Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer, *Int J Med Sci*, 2011, **8**, 210-215.
- 5) Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N, Guedat MG, He S, Kiouris E, Alloux C, Vial T, Trillet-Lenoir V, Freyer G, Berard F, Rioufol C, Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors, *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, **15**, 1. doi: 10.1186/2050-6511-15-1.
- 6) Nishihara M, Nishikura K, Morikawa N, Yokoyama S, Factors Influencing the Appearance of Oxaliplatin-Induced Allergy, *Biol Pharm Bull*, 2017, **40**, 2105-2109.
- 7) 佐藤淳也, 照井一史, 早狩 誠, Oxaliplatin過敏症に対する予防前投薬の効果, 癌と化学療法, 2009, **36**, 1125-1129.
- 8) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplantation*, 2013, **48**, 452-458.
- 9) Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW, Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review, *Met Based Drugs*, 2010, 207084. doi: 10.1155/2010/207084.
- 10) Saif MW, Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin, *Expert Opin Drug Saf*, 2006, **5**, 687-694.
- 11) Thomas RR, Quinn MG, Schuler B, Grem JL, Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin, *Cancer*, 2003, **97**, 2301-2307.
- 12) Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, Di Marco MC, Biasco G, Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP), *Br J Cancer*, 2003, **89**, 477-481.
- 13) Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bervers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK, Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies, *Gynecol Oncol*, 2001, **82**, 550-558.
- 14) Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita S, Yonesaka K, Hayashi H, Makimura C, Okamoto K, Kiyota H, Tsurutani J, Miyazaki M, Yoshinaga M, Fujiwara K, Yamazoe Y, Moriyama K, Tsubaki M, Chiba Y, Nishida S, Nakagawa K, High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin, *Int J Clin Oncol*, 2011, **16**, 244-249.