

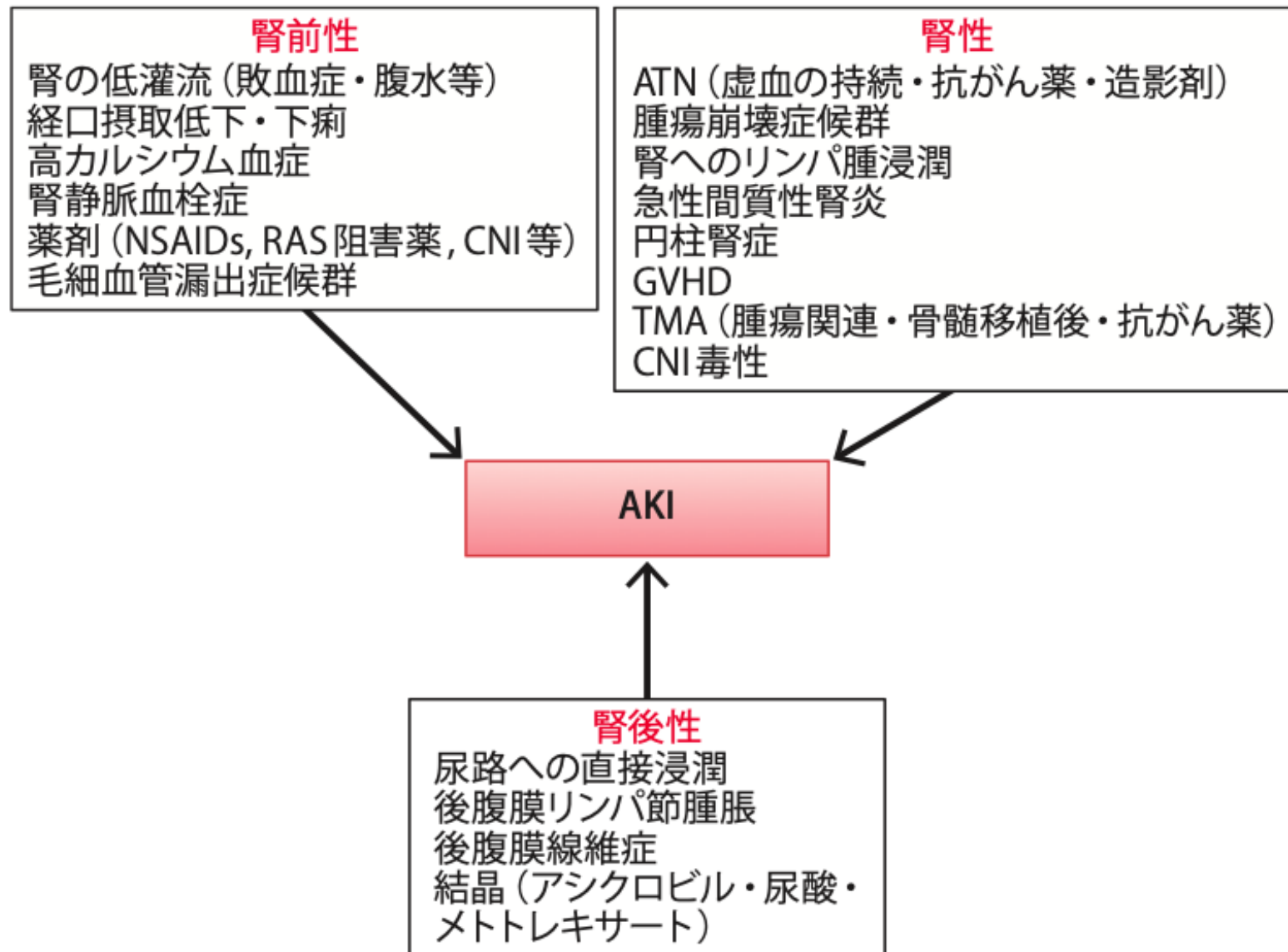
ココがポイント！ 透析施行中のがん化学療法時 の注意事項について

自治医科大学附属さいたま医療センター

薬剤部

新津京介

悪性腫瘍と腎障害



がん薬物療法における薬剤性腎障害 障害部位・腎障害のタイプ分類

尿細管		間質		糸球体	
急性尿細管壊死	白金化合物	急性間質性腎炎	イピリムマブ	MCD	インターフェロン
	イホスファミド		ニボルマブ	FSGS	インターフェロン
	ペメトレキセド		ペムプロリズマブ		パミドロネート
	イマチニブ		ソラフェニブ		
	ペントスタチン		スニチニブ		
Fanconi症候群	イホスファミド	腎血管			
	シスプラチン	TMA	ベバシズマブ		
	アザシチジン		ソラフェニブ		
	イマチニブ		スニチニブ		
	ペメトレキセド		パゾパニブ		
腎性塩類喪失	シスプラチン		アキシチニブ		
	アザシチジン		ゲムシタビン		
マグネシウム喪失	セツキシマブ	毛細血管漏出	シスプラチン		
	パニツムマブ		マイトマイシンC		
	シスプラチン		インターフェロン		
SIADH	シクロホスファミド		インターロイキン2		
	ビンクリスチン	尿路（尿細管～尿道）			
腎性尿崩症	シスプラチン	結晶腎症	メトトレキサート		
	イホスファミド	出血性膀胱炎	シクロホスファミド		
	ペメトレキセド		イホスファミド		

Onco-Nephrology

- Oncology（腫瘍学）とNephrology（腎臓病学）の造語
- CKDを有するがん患者が増加する一方で、透析時を含めた腎機能低下時の明確なガイドラインが少ない
 - がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022が発刊

腎機能低下患者における薬物動態と投与量調節の考え方

- 腎機能の評価
- 抗がん薬の排泄経路 腎排泄型or肝代謝型
- 腎臓の寄与率（腎排泄率：RR）の評価
 - Giusti-Hayton法による投与設計が可能
 - ①1回投与量を調節し投与間隔は変更しない
 - ②1回投与量を変更せず、投与間隔を調節する

1：補正係数G（＝クリアランス残存率）を求める

$$G = 1 - RR \cdot \left(1 - CL_{cre}^* / CL_{cre} \right)$$

CL_{cre}^* ：腎機能障害患者
 CL_{cre} ：腎機能正常者

2：①1回投与量を調節し投与間隔は変更しない場合

$$Dose^* = Dose \cdot G$$

$Dose^*$ ：腎機能障害患者
 $Dose$ ：腎機能正常者（常用量）

理論的には腎機能正常者と同じAUCと平均血中濃度が得られる→カルボプラチンに応用（カルバートの式）

腎排泄率（RR）の確認

- 添付文書やインタビューフォームに書かれている「尿中未変化体排泄率」を確認する。一般に、腎臓の寄与度が50%以上の薬剤は、腎機能に応じた減量を考慮すべきとされている。

ペメトレキセド

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m²の用量範囲で21日ごとに10分間 点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2% (64.5～82.7%) であった。

腎排泄率 (RR) : 75%

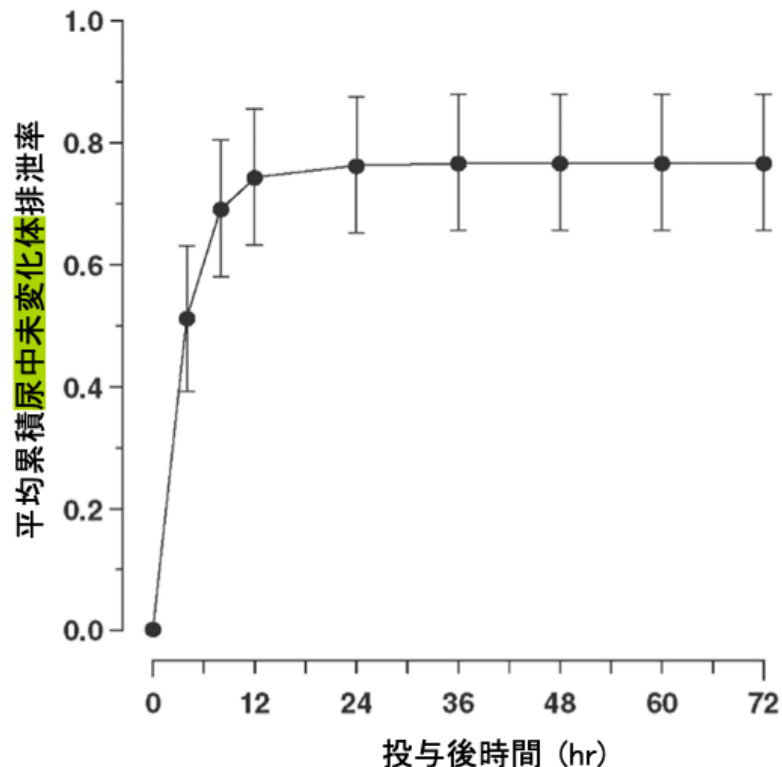
腎外: 25%

$$G=1-RR \cdot (1-CL_{cre}^*/CL_{cre})$$

$CL_{cre}^* : 45\text{mL/min}$

$CL_{cre} : 90\text{mL/min}$

$$\begin{aligned} G &= 1 - 0.75 \cdot (1 - 45 (\text{mL/min}) / 90 (\text{mL/min})) \\ &= 1 - 0.75 \cdot 0.5 \\ &= 0.625 \end{aligned}$$



投与量500mg/m² BSA1/5m²とすると投与量750mg
 $CL_{90\text{mL/min}} ; ACU = 750\text{mg} / (90\text{mL/min} + 25) = 6.5 (\text{mg} \cdot \text{min/mL})$
 $CL_{45\text{mL/min}} ; ACU = 750\text{mg} / (45\text{mL/min} + 25) = 10.7 (\text{mg} \cdot \text{min/mL})$
添付文書上でもAUC48%増大すると予測された、と記載あり

750mg $\cdot$ 0.625=468mgで投与量調節すると
 $AUC = 468\text{mg} / (45\text{mL/min} + 25) = 6.69 (\text{mg} \cdot \text{min/mL})$

*** 米国添付文書では45mL/minの患者では投与すべきでないとされているので注意**

ファモチジン

- ・投与量の約80%が尿中排泄される

腎排泄率（RR）：80%

$$G = 1 - RR \cdot (1 - CL_{cre}^* / CL_{cre})$$

$$CL_{cre}^* : 50 \text{ mL/min}$$

$$CL_{cre} : 100 \text{ mL/min}$$

$$G = 1 - 0.8 \cdot (1 - 50 \text{ (mL/min)} / 100 \text{ (mL/min)})$$

$$= 1 - 0.8 \cdot 0.5$$

$$= 0.6$$

$$\text{Dose}^* = \text{Dose} \cdot G$$

$$= 40 \text{ mg/日} \cdot 0.6$$

$$= 24 \text{ mg/日}$$

→ 1回20mg 1日1回もしくは1回10mgを1日2回

小細胞肺癌：CBDCA + ETP + Dur

- 67歳男性、PS1、StageIVAのED-SCLC（cT2bN2M1b）BSA：1.78m²。
- 化学療法は週3回、4時間実施された。血液透析中
- 第一選択治療

デュルバルマブ（1日目に1500 mg/body）
カルボプラチン（AUC = 5、1日目に125 mg/body）
エトポシド（50 mg/m²、1日目と3日目に89 mg/body）
2日目に透析を受けた。

使用する抗がん剤:

RP	手技	薬剤名称	標準値	上限値	設定量	単位
03	点滴注射	イミフィンジ点滴静注(120mg 500mg) Day1	1500mg	1500mg	1500	mg
05	点滴注射	ベプシト [®] 100mg/5mL【専用セット】 Day1-3	80mg/m2	105mg/m2	80	mg/m2
06	点滴注射	カルボプラチン注 (50mg 150mg) (毒薬) Day1	5 (AUC)	6 (AUC)	5	AUC

免疫チェックポイント阻害薬

- デュルバルマブを含む免疫チェックポイント阻害薬および分子標的薬はモノクローナル抗体であるため消失に腎機能は影響しない
- 一方で免疫チェックポイント阻害薬によるirAE腎障害の報告があるため非透析患者においては注意深いモニタリングが必要

デュルバルマブ投与量の算出：
標準投与量で投与を行う（1500mg/body）

プラチナ製剤

- シスプラチンはCcr30mL/minおよび透析患者禁忌。ただし、必要時、透析患者では透析後に25～50%量を投与する。
- シスプラチンは投与後、血中で血漿蛋白に結合する結合型と遊離型に分かれ、このうち遊離型シスプラチンが抗腫瘍効果を発揮するとされている。遊離型シスプラチンは透析により除去されるが、組織や蛋白に結合している結合型シスプラチンの大部分は透析を行っても体内に残り、透析後にリバウンドによる再上昇が認められる。
- カルボプラチンはカルバートの式にGFR0または5～10を代入し投与量を求める。

カルボプラチン投与量の算出：

$$\text{AUC (5)} \times \square (0 + 25) = 125\text{mg/body}$$

エトポシド

- 添付文書上慎重投与となっている（骨髄抑制などの副作用が強く現れるおそれがある）。
- 透析患者を含む末期腎不全患者では50%に減量して投与する報告がある。また投与間隔は1日目、3日目（2日目をskip）で腎機能正常者とほぼ同等の血中動態を示した報告がある。

エトポシド投与量の算出：

$$50\text{mg}/\text{m}^2 \times \square 1.78\text{m}^2 = 89\text{mg}/\text{body} \quad (\text{day1、3})$$

有効性と毒性の評価

- 有効性に関しては評価し難く、治療効果判定もすぐに行うものではない
- 毒性の評価として血液毒性を評価する（好中球数減少、血小板減少等）
- 今回の症例では1サイクル目でGrade2のヘモグロビン減少、Grade3の好中球減少が生じたため、2サイクル目よりカルボプラチンAUC4（100mg/body）、エトポシド40mg/m²（69mg/body）1日目、3日目へ減量した。その後有害事象なく4サイクル施行し、PRが得られた

点滴スケジュール

RP	手技	薬剤名称	用量/単位	Day1	Day2	Day3	
01	点滴注射	デキサート注射液 1.65mg アロキシ静注 0.75mg/5mL 生理食塩液 100mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 318ml/h : *点滴時間 20分で 投与経路:末梢ルートメイン1	2A 1V 1B	10:00			
02	点滴注射	生理食塩液 50mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 600ml/h : *点滴時間 5分で 投与経路:末梢ルートメイン1	1B	10:20			
03	点滴注射	イミフィンジ点滴静注(120mg 500mg) 生理食塩液 250mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 250ml/h : *点滴時間 1時間で 投与経路:末梢ルートメイン1	0mg 1袋	10:25			
04	点滴注射	生理食塩液 50mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 600ml/h : *点滴時間 5分で 投与経路:末梢ルートメイン1	1B	11:25			
05	点滴注射	ベブシト® 100mg/5mL【専用セット】 生理食塩液 500mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 450ml/h : *点滴時間 2時間で 投与経路:末梢ルートメイン1	0mg 1袋	11:30	10:30	10:30	
06	点滴注射	カボグリン注 (50mg 150mg) (毒薬) ブドウ糖注 5% 500mL	0mg 1袋	13:30			

RP	手技	薬剤名称	用量/単位	Day1	Day2	Day3
07	点滴注射	療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 336ml/h : *点滴時間 1.5時間で 投与経路:末梢ルートメイン1 生理食塩液 50mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 600ml/h : *点滴時間 5分で 投与経路:末梢ルートメイン1	1B	15:00	12:30	12:30
08	点滴注射	生理食塩液 50mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 600ml/h : *点滴時間 5分で 投与経路:末梢ルートメイン1	1B	1回		
09	点滴注射	ベブシト® ルート交換用 デキサート注射液 1.65mg 生理食塩液 100mL 療法名:呼内 ETP/CBDCA/Durva・Apre 点滴注射: 点滴速度 201ml/h : *点滴時間 30分で 投与経路:末梢ルートメイン1	1A 1B		10:00	10:00

1日目の水分量：約1550mL

水分量の調節

- HD患者の水分摂取量は15ml/kg(ドライウェイト)/日以下が望ましい
抗がん剤治療で約1500mL入ってしまう・・・

イミフィンジ：通常生食250mL（最終濃度を1～15mg/mLとする）

1500mg/溶解液量 = 1～15mg/mL → 溶解液量 = 1500～100mL（-150mL）

カルボプラチン：投与量に応じて250mL以上の輸液に溶解する

5%ブドウ糖500mLを250mLとする（-250mL）

エトポシド：通常生食500mL（最終濃度を0.4mg/mL以下とする）

50（mg/m²）/溶解液量 = 0.1～0.4mg/mL → 溶解液量 = 500～125mL/ m²となる
（BSA1.78m²とすると890～222.5 ÷ 250mLとする（-250mL）

まとめ

- 薬物動態を考慮して投与量設計を行う
- 抗がん薬投与により悪心・嘔吐・下痢といった症状が発現する可能性がある。レジメンの見直しを行い少しでも経口からの水分量を確保できるよう調節を行っていることが多い。
- 抗がん薬投与による水分量と体重増加の目安を参考に水分摂取量の指導をお願いします（抗がん薬投与による水分量はTR等で情報提供いたします）。