

## がん化学療法における安全性の向上に関する研究

渡邊, 裕之

<https://doi.org/10.15017/1398451>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（薬学）, 論文博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

がん化学療法における安全性の向上に関する研究

2013 年

渡邊 裕之



## 目次

序論 .....	1
第1章 抗がん剤投与に伴うリスク回避のための臨床調査	
1-1 ワルファリンとTS-1 併用患者における血液凝固能異常の発現時期に関する検討	
1 緒言 .....	5
2 方法	
2-1 対象患者 .....	6
2-2 調査方法 .....	6
2-3 統計解析 .....	6
3 結果	
3-1 患者背景 .....	7
3-2 TS-1 併用による血液凝固能, 各検査値の変化 .....	9
3-3 TS-1 併用によるワルファリンの抗血液凝固能亢進の発現時期 .....	11
4 考察 .....	14
5 小括 .....	17
1-2 アムルピシンによる好中球減少に影響をおよぼすリスク因子解析	
1 緒言 .....	18
2 方法	
2-1 対象患者 .....	20
2-2 アムルピシン投与方法 .....	20

2-3	調査方法 .....	20
2-4	統計解析 .....	21
3	結果	
3-1	患者背景 .....	22
3-2	アムルビシンによる好中球減少症 .....	25
3-3	アムルビシンによる重篤な好中球減少をきたすリスク因子解析 .....	29
3-4	重篤な好中球減少症の発現率と血球指標およびアムルビシン投与量の 関係 .....	31
4	考察 .....	33
5	小括 .....	35
1-3	ベンダムスチンによる血管障害の要因解析ならびに解析に基づく投与方法の変 更	
1	緒言 .....	36
2	方法	
2-1	対象患者 .....	38
2-2	ベンダムスチン投与方法 .....	38
2-3	調査方法 .....	38
2-4	統計解析 .....	38
3	結果	
3-1	ベンダムスチンによる血管障害の要因解析 .....	40
3-2	解析結果に基づくベンダムスチン投与方法の変更 .....	42
3-3	ベンダムスチン投与方法変更後の評価 .....	42
4	考察 .....	44
5	小括 .....	47

## 第2章 安全かつ最適な化学療法のためのレジメン評価と抗がん剤曝露防止教育

### 2-1 支援ツールを用いたがん化学療法レジメン評価の標準化

1 緒言 .....	48
2 方法	
2-1 レジメン評価支援ツールの作成 .....	50
2-2 レジメン評価支援ツールを利用したレジメン評価方法.....	59
2-3 レジメン評価支援ツールの有用性評価 .....	60
3 結果	
3-1 レジメン評価におけるチェック項目ごとの評価実施率.....	61
3-2 レジメン評価で使用した根拠資料使用回数.....	63
3-3 レジメン評価の標準化前後での正解項目数および所要時間の比較....	64
4 考察 .....	65
5 小括 .....	68

### 2-2 抗がん剤曝露防止を目指した医師・看護師に対する教育体制の構築

1 緒言 .....	69
2 方法	
2-1 教育方法.....	71
2-2 調査方法 .....	74
2-3 抗がん剤曝露防止リーフレットの作成と周知徹底.....	74
2-4 統計解析 .....	75
3 結果	
3-1 抗がん剤曝露防止講習会.....	77

3-2 事前アンケート .....	77
3-3 理解度アンケート .....	79
4 考察 .....	81
5 小括 .....	84
総括 .....	85
参考文献 .....	88
発表論文 .....	102
謝辞 .....	104

## 略語一覽

ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under the blood concentration time curve
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CYP	Cytochrome P450
DEHP	Di (2-ethylhexyl) Phthalate
FEC	5-FU/Epirubicin/Cyclophosphamide
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
IF	Interview form
INR	International normalized ratio
NADPH	1,2-dehydroreticulium reductase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PS	Performance status
Scr	Serum creatinine
TP	Total protein
TS-1	Tegafur, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine and oxonic acid
UV	Ultraviolet



## 序論

がん化学療法における薬剤師の業務は、レジメン管理に基づく処方鑑査、抗がん剤の調製、副作用対策、服薬指導、医薬品情報提供など多岐にわたっている。高度化するがん医療の進歩に伴い、より有効かつ安全ながん化学療法を実施するために薬剤師の果たすべき役割は大きい。薬剤師は病棟などの医療現場で発生する抗がん剤関連の副作用など様々な問題を抽出し、常に医療現場で抱える問題については、臨床調査を行い、解決しなければならない。さらに、その結果は、医療現場に新たなエビデンスとしてフィードバックすることが必要である。

患者に最適ながん薬物療法を提供するため、薬剤師は個々の患者の状態を的確に把握し、副作用や治療効果をモニタリングしなければならない。がん患者の中にはがん以外の疾患に対する治療薬と抗がん剤・支持療法薬が併用されるケースは多い。なかでも、フッ化ピリミジン系抗がん剤はワルファリンと薬物相互作用を示し、ワルファリンの抗血液凝固能を亢進させることが報告されている<sup>1,2)</sup>。フッ化ピリミジン系抗がん剤である TS-1 は胃がん、直腸がん、非小細胞肺癌など様々な固形がんに対して幅広く用いられているが、ワルファリンとの相互作用に関する報告はまだ少なく詳細な検討も不十分である。ワルファリンと TS-1 はともに経口薬であるため、入院だけではなく外来での使用が多くなる。さらに TS-1 は、2-4 週間連日投与し、その後 1-2 週間休薬する薬剤であるため、TS-1 投与のタイミングに合わせて外来を受診する患者も多い。そのため自宅での自己管理が必要となるが、副作用の発現が重大な事態となることもある。TS-1 併用によってワルファリンの抗血液凝固能が亢進し始める時期についての検討は、副作用を未然に回避する上で非常に重要である。したがって、併用後の prothrombin time-international normalized ratio (INR) の推移等が明らかとなれば、臨床上的影響についての判断をより正確に行うことが可能となり、適切な治療の一助につながるエビデンスになりうると考えられる。

また、抗がん剤投与後、がん化学療法において最も頻度が高く、かつ重篤な副作用の一つとして、好中球減少症がある。とくに、肺がん化学療法において使用されるアムルピシンは好中球減少症をきたしやすく、アムルピシン単独療法における用量制限毒性の1つになっている。好中球が大幅に低下すると感染症の発症リスクは非常に高くなり、時に致命的転帰をたどることがあるため、細心の注意が必要である。しかしながら、アムルピシンの好中球減少症に影響を及ぼす因子はほとんど明らかにされていない。そのため、これらの因子を明らかにすることによって、患者個々のリスクに応じたきめ細かなモニタリングが可能となり、好中球減少症の重篤化を未然に回避するエビデンスを発信できるものと考えられる。

さらに、抗がん剤投与時、明らかな血管外漏出がないにも関わらず、注射部位近辺に血管痛や静脈炎などの血管障害がしばしば認められる。抗がん剤投与に伴う血管障害は、紅斑、疼痛、硬結を症状とし、重症化すると投与ルートの確保が困難になる重大な副作用である。抗がん剤の末梢静脈投与による血管痛・静脈炎の発生機序については患者要因(女性、肥満、繰り返し投与や放射線照射による血管脆弱性)、製剤学的要因(pH、浸透圧、濃度)、薬剤特性要因(血管内皮細胞障害作用)などが考えられているが詳しい発現機序については不明である。また抗がん剤投与に伴う血管障害は、各施設において高頻度に発現しているにも関わらず、発現時期や発現に関与する要因についての情報は十分には蓄積されていない。臨床現場において血管障害が問題となっている抗がん剤のひとつにベンダムスチンがある。国内臨床試験におけるベンダムスチンの静脈炎の発現頻度は30.8%と高いが、海外での臨床試験における静脈炎の発現頻度は5%程度で国内ほど高くない。この違いの理由の1つとしては、最終投与液量の違いが考えられる(最終投与液量、国内250 mL:海外500 mL)が、この関連性を検討した報告はない。薬剤師が血管障害の発現因子についての情

報を集積し、エビデンスに基づいたより適切な投与方法を確立することは、患者の苦痛を軽減し医療安全を推進していくうえでも非常に重要であると考えられる。

一方、がん化学療法では、単剤での治療だけでなく非常に多数の併用療法が存在し、がん種や進行度などに応じてきわめて多数のレジメンが存在する。このためレジメン管理における薬剤師の果たす役割も大きい。すなわち、薬剤師がレジメンを審査・登録・管理することにより標準的ながん化学療法を実施することができ、加えて過剰投与や重複投与による医療事故を防止することが可能になる<sup>3,4)</sup>。とくに、標準的治療として確立しているレジメンは大きな問題はないが、稀少疾患や特殊ながん、臨床試験のレジメンのような標準的治療法が確立されていない領域においては、これまでの論文や主要学会での報告、他腫瘍領域で示されている薬剤の有効性と副作用に関する情報を参考にレジメンのエビデンスレベル評価を行う必要がある。したがって、薬剤師はレジメンの投与量、投与方法など薬学的観点からの確認だけでなく、エビデンスレベルの価値を正しく評価する能力をもつことが必須である。このことは院内でのがん化学療法の有効性と安全性を確保するうえでもきわめて重要である。

また、抗がん剤はその多くが細胞毒性を有しており、古くから医療現場では抗がん剤取り扱い者への抗がん剤曝露の危険性が指摘されてきた<sup>16-22)</sup>。抗がん剤を取り扱う医療従事者が抗がん剤に曝露されない作業環境の確立は不可欠であるが、抗がん剤曝露の防止対策が不十分な施設が多いことが報告されている<sup>23,24)</sup>。現在では外来化学療法加算の算定が可能になったことに伴い、薬剤師による抗がん剤調製業務はさらに拡大しているが、多くの施設では医師や看護師が抗がん剤を調製せざるを得ない状況も依然として残されている。抗がん剤を取り扱う際の曝露の危険性について、医師や看護師の認識度は薬剤師に比べ低く、また医療現場における曝露防止対策も十分に講じられていない。このことは医師や看護師、およびその家族にも抗がん剤の曝露が及ぶ可能性を示唆している。そのため、抗がん剤曝露の危険性から医師や看

看護師を守り、エビデンスに基づいた適切な抗がん剤の取扱いを普及させるための有効な対策を考案し、医師・看護師に対して教育・指導を行うことが必要不可欠である。

そこで本研究では、がん化学療法における安全性の向上を目的として、抗がん剤投与に伴うリスク回避のための臨床調査を行い、一定のエビデンスを見出した。加えて抗がん剤のリスク回避の重要性、効率的で質の高い情報収集やエビデンスに基づいた情報提供の必要性を念頭におきながら、安全かつ最適な化学療法のためのレジメン評価の支援および医師・看護師への抗がん剤曝露防止教育を行った。具体的には、第1章において、ワルファリンとTS-1との相互作用について、INRの推移をレトロスペクティブに調査し、抗凝固能増強の程度、時期について解析した。また、再発・進行肺がん患者を対象として、アムルビシン単独療法中における好中球減少症発現に影響を与える予測因子を検討した。さらに、ベンダムスチン投与時の血管障害の発現状況を調査し、発現に関連する要因について解析を行い、その結果に基づいて、血管障害を予防するための投与方法を立案し、投与方法変更による効果について評価した。第2章においては、薬剤師がレジメン評価業務を確実かつ効率良く行えることを目指し、レジメン評価支援ツールの作成によるレジメン評価手順を標準化し、その有用性を評価した。さらに、医師・看護師を対象とした抗がん剤曝露防止教育プログラムを考案し、講習会開催を通して、その効果を評価した。

## 第1章 抗がん剤投与に伴うリスク回避のための臨床調査

### 1-1 ワルファリンと TS-1 併用患者における血液凝固能異常の発現時期に関する検討

#### 1 緒言

フッ化ピリミジン系抗がん剤がワルファリンの作用を増強することはよく知られており<sup>1,2)</sup>、フルオロフラシルおよびそのプロドラッグの添付文書にはいずれもワルファリンとは併用注意との記載がある。特にカペシタビンは警告としてワルファリンとの相互作用があげられており、血液凝固能検査を定期的に行うこととされている。TS-1 はテガフル、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリジン、オキサネートカリウムを配合した抗がん剤で<sup>3)</sup>、胃がん、直腸がん、非小細胞肺癌など様々な固形がんに対して幅広く用いられている。しかし、我が国で開発された薬剤であることもあり、ワルファリンとの相互作用に関する報告はまだ少なく詳細な検討も不十分である。また、TS-1 併用によってワルファリンの抗血液凝固能が亢進しはじめる時期についての検討は、副作用を未然に回避する上で非常に重要である。そこで当院において 2007 年 1 月からの 2 年間に於いてワルファリンと TS-1 が同時に投与された患者を対象として血液凝固能の推移を検討した。またワルファリンは肝代謝型の薬剤であり血漿中蛋白結合率は 97 %である。ワルファリン投与中の患者において肝疾患や腎疾患、低アルブミン血症は出血のリスクファクターであることが報告されている<sup>4,5)</sup>。ワルファリンと TS-1 の相互作用の要因として、TS-1 投与による肝機能、腎機能の低下および血清アルブミン値の減少が二次的にワルファリンの抗血液凝固能に影響している可能性があるが、これについても報告が少ないため、TS-1 併用に伴う肝機能、腎機能および血清アルブミン値の変化と抗血液凝固能の変化についても検討を行った。

## 2 方法

### 2-1 対象患者

本研究は、ヘルシンキ宣言およびその修正条項に従ってレトロスペクティブに行われたものであり、九州大学大学院医学系学府の倫理委員会の承認を受けた(許可番号 21-62)。2007年1月～2008年12月の期間に九州大学病院においてワルファリンと TS-1 が同時に投与された患者 14 名 (男性 7 名, 女性 7 名) を対象とした。

### 2-2 調査方法

電子カルテシステムより, 対象患者の背景 (年齢, 性別, 体重, 疾患), TS-1 投与量, TS-1 投与期間, ワルファリン投与量, INR 値, 血清クレアチニン値 (serum creatinine; Scr), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 血清アルブミン値 (serum albumin; Alb) を抽出した。上記検査値の調査期間は, TS-1 併用前, 併用中, 併用終了後 2 週間とした。TS-1 併用前の INR 値を  $INR_{baseline}$ , 併用後の INR 最大値を  $INR_{max}$  と定義した。INR の上昇については, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 を用いてグレードの分類を行った。  $INR_{baseline}$  の 1 - 1.5 倍未満の増加をグレード 1 の上昇, 1.5 - 2.5 倍未満の増加をグレード 2 の上昇, 2.5 倍以上の増加をグレード 3 の上昇として評価した。

### 2-3 統計解析

TS-1 併用前後の検査値の比較には, ウィルコクソンの符号順位検定を用いた。解析は, Dr. SPSS II for Windows (SPSS INC.) を用い,  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

### 3 結果

#### 3-1 対象患者

調査期間中、TS-1 服薬患者は 1122 名であり、14 名 (1.25 %) の患者が TS-1 とワルファリンを同時期に併用していた。TS-1 とワルファリン併用患者のうち、TS-1 併用前からワルファリンを内服していた患者は 11 名であった。11 名のうち 1 名は、TS-1 併用後にワルファリンが増量となっていたが、その理由については診療録に記載はなく不明であった。また、他院にてワルファリンを処方されており、TS-1 併用後のワルファリン投与量について調査できなかった患者が 1 名いた。TS-1 併用による INR の変化が、ワルファリン増量による影響であることを排除するため、以下の検討ではワルファリン増量となった 1 名ならびにワルファリン投与量が不明であった 1 名は除外し、9 名を解析対象とした。解析対象患者 9 名の患者背景を Table 1 に示す。TS-1 併用後のワルファリンの投与が減量または中断となった患者は 5 名、投与量に変更がなかった患者は 4 名であった。解析対象患者におけるワルファリン投与量は、 $2.08 \pm 0.26$  mg/日 (平均値  $\pm$  標準誤差) であった。また、併用患者全てにおいて TS-1 の投与は初回投与であり、期間中 TS-1 以外の内服薬において、ワルファリンと相互作用が報告されている薬剤の追加、変更はなかった。

**Table 1. Characteristics of the 9 patients**

Variable	<i>n</i> = 9
Age (years)	
Median (range)	76.0 (55-88)
Sex	
Male/Female	3/6
Weight (kg)	
Means $\pm$ SE	46.7 $\pm$ 2.7
Inpatient/outpatient	
Inpatient only	5
Outpatient only	2
Inpatient and outpatient	2
Dose of TS-1 (mg/day)	
Means $\pm$ SE	80.0 $\pm$ 7.5
Chemotherapy	
TS-1 monotherapy	4
+ radiation	3
+ docetaxel	1
+ cisplatin	1
Indication for WF therapy	
Atrial fibrillation	4
Pulmonary embolism	2
Myocardial infarction	1
Deep vein thrombosis	1
After aortic valve replacement	1

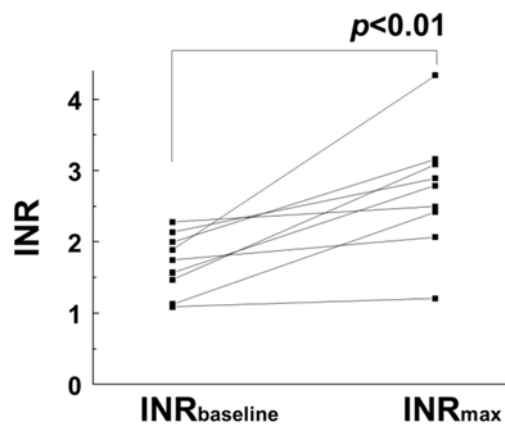
SE: standard error

WF: warfarin

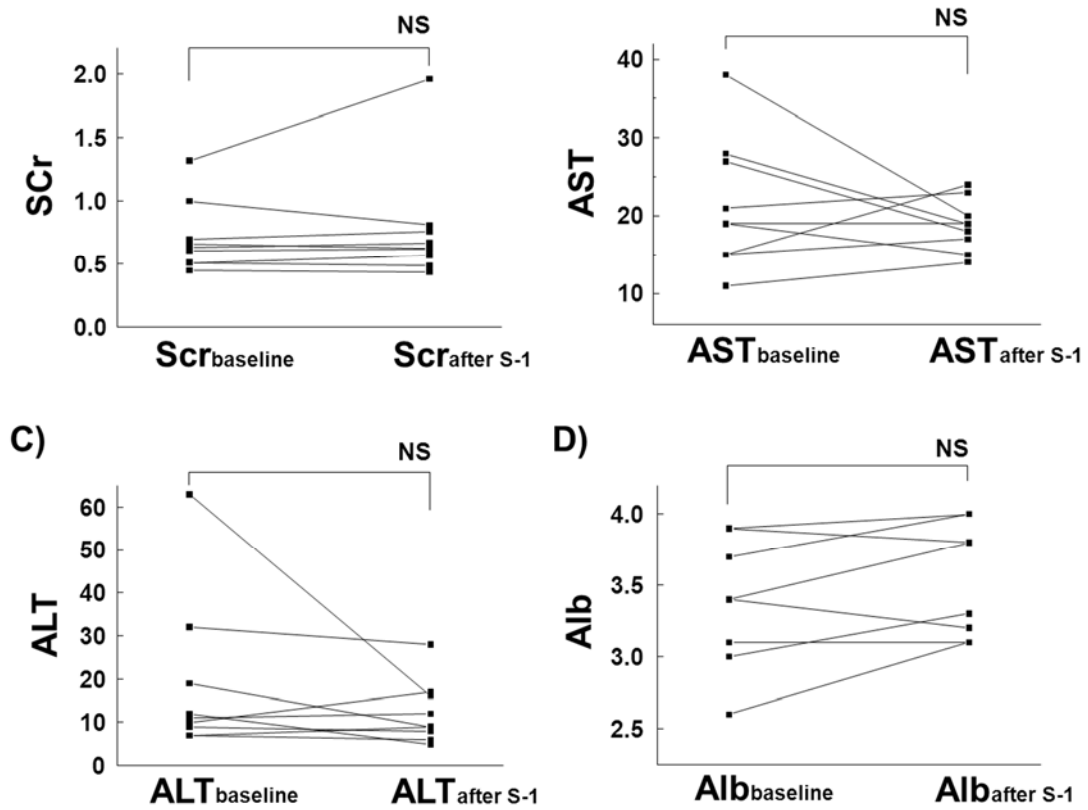


### 3-2 TS-1 併用による血液凝固能, 各検査値の変化

調査期間中の INR 測定回数の中央値は 2 回 (範囲: 1-5 回) であり, 外来にて投与された全患者の併用後の測定回数は 1 回のみであった。また, TS-1 併用から INR<sub>max</sub> までの日数の中央値は 16 日 (範囲: 11-34 日) であり, INR<sub>baseline</sub> を基準とした際の INR の平均上昇率は 1.63 倍であった。Fig. 1 に示すように, TS-1 併用後の INR<sub>max</sub> は, 併用前の INR<sub>baseline</sub> と比較して有意に上昇した( $p < 0.01$ )。一方, TS-1 併用前後の Scr, AST, ALT, Alb には有意な変化は認められなかった(Fig. 2)。



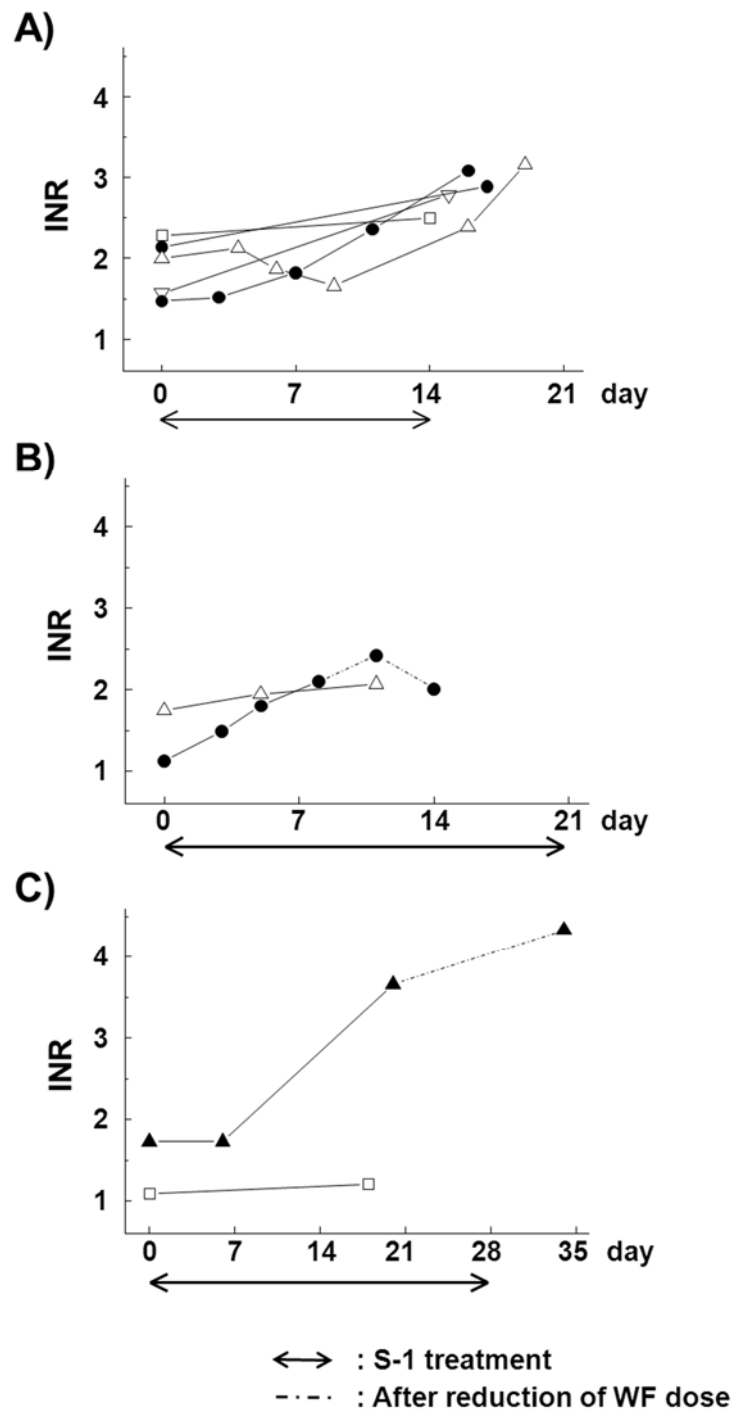
**Fig. 1. Changes of International Normalized Ratio (INR) before and after combination with TS-1 ( $n = 9$ ).**



**Fig. 2. Changes of (A) serum creatinine (Scr), (B) aspartate aminotransferase (AST), (C) alanine aminotransferase (ALT) and (D) serum albumin (Alb) before and after combination with TS-1 ( $n = 8-9$ ). NS: not significant**

### 3-3 TS-1 併用によるワルファリンの抗血液凝固能亢進の発現時期

TS-1 とワルファリン併用期間別の INR の推移を Fig. 3 に示す。調査期間中、全患者においてグレード 1 以上の INR 上昇が認められ、TS-1 の併用終了後に、INR が上昇したケースもあった。一方、該当患者を TS-1 併用期間と、INR 上昇の程度により分類した結果を Table 2 に示す。TS-1 併用後 1 週間以内に INR 測定を実施された 5 名中 2 名にグレード 1、1 名にグレード 2 の INR 上昇が認められ、併用開始から 2 週間経過後に INR 測定を実施された 6 名中、2 名にグレード 1、2 名にグレード 2 の INR 上昇が認められた。また、TS-1 併用から 3 週間経過後には、全ての患者において INR 測定が実施されており、9 名中 4 名にグレード 1、5 名にグレード 2 の INR 上昇が認められた。



**Fig. 3. Time course of International Normalized Ratio (INR) after combination with TS-1.** (A) Five patients treated with warfarin (WF) and TS-1 for 2 weeks. (B) Two patients treated with WF and TS-1 for 3 weeks. (C) Two patients treated with WF and TS-1 for 4 weeks.

**Table 2. The number of patients with an increased INR in each period after combination with TS-1**

	Day 1 - 7	Day 1 - 14	Day 1 - 21
The number of patients	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 9
INR increased			
No increase	2	2	0
Grade 1 (1 - 1.5 x INR <sub>baseline</sub> )	2	2 * <sup>1</sup>	4 * <sup>3</sup>
Grade 2 (1.5 - 2.5 x INR <sub>baseline</sub> )	1	2 * <sup>2</sup>	5 * <sup>4</sup>

INR: International Normalized Ratio

\*<sup>1</sup> INR was measured in one patient at day 8 - 14 for the first time after combination with TS-1.

\*<sup>2</sup> INR was increased in one patient from grade 1 during day 8 - 14.

\*<sup>3</sup> INR was measured in two patients at day 15 - 21 for the first time after combination with TS-1.

\*<sup>4</sup> INR was measured in one patient at day 15 - 21, and INR was increased in two patients from grade 0 during day 15 - 21.

#### 4 考察

ワルファリンはフルオロウラシルをはじめフッ化ピリミジン系抗がん剤との併用による抗血液凝固能作用の亢進が報告されており<sup>1)</sup>、適切な血液凝固能の管理が重要である。今回、ワルファリンと TS-1 を併用した患者において INR は併用前と比較して有意に上昇しており、TS-1 併用によってワルファリンの抗血液凝固能が亢進していることが確認された。また、9 名中 5 名の患者においてはワルファリンの減量または中止がなされていた。さらに、INR が上昇しているにも関わらずワルファリン投与量が変更されていない患者も 4 名存在した。ワルファリン投与量が変更されなかった理由は不明であるが、ワルファリンと TS-1 の相互作用が添付文書において併用注意であるため医師や薬剤師の認識が低かった可能性が考えられる。したがって、今回の調査から得られたワルファリンと TS-1 の相互作用に関する情報を医師や薬剤師に周知することで、定期的な血液検査の実施、適切なワルファリン投与量の設定、および副作用の早期発見につながり、抗凝固能亢進による患者の出血リスクを軽減することができると考えられる。今回の調査において、シスプラチンならびにドセタキセルとの併用療法がそれぞれ 1 名ずつ含まれていた。TS-1 併用によるワルファリンの抗血液凝固能の亢進がこれらの抗がん剤の影響であることも考えられるが、両患者とも TS-1 とワルファリンの併用後、1 週間以上経過後にシスプラチン、ドセタキセルが投与されており、それ以前に INR の上昇も認められていることから、シスプラチンおよびドセタキセルのみによるワルファリンの作用増強の可能性は低いと考えられた。また、放射線療法によるワルファリンの抗血液凝固能の亢進の報告はなく、TS-1 併用前後においてワルファリンと相互作用が報告されている薬剤の追加、変更もないことから、本検討で得られた INR の上昇は、TS-1 併用によるものであると考えられた。

五十嵐ら<sup>6)</sup>は、ワルファリンと TS-1 の併用により全症例において INR の上昇が認められ、INR が最大となるまでの経過日数は 29.2 日 (12-77 日) と報告している。本検

討においても、全 9 例においてグレード 1 以上の INR の上昇が認められ、TS-1 併用終了後も INR が上昇する症例が認められるなど同様の結果が得られた。この結果は、TS-1 の併用終了後も INR の上昇を認めることを示しており、休薬期間中も適切なワルファリン投与量の調節が重要であることを示唆している。一方、本検討における INR<sub>max</sub> までの日数は 16 日 (11-34 日) であり、かなり早い時期となっていた。この日数の相違は、両調査とも電子カルテを用いた後ろ向き調査であることから、患者毎の INR 測定回数や測定間隔が異なっているためであると考えられる。

近年、がん化学療法は入院から外来へと移行しており、なかでも TS-1 は経口抗がん剤であることから、外来で用いられることが多い薬剤の 1 つである。実際に、TS-1 とワルファリンを併用した患者のうち、外来で投薬があった患者は 57.1 % と半数以上を占めていた。しかし、外来患者の TS-1 併用後の INR 測定回数は 1 回のみと非常に少なかった。五十嵐ら<sup>6)</sup> の調査結果では、TS-1 併用後 1 週間以内に INR の測定があった 2 名には INR の上昇が認められず、12-22 日目の間に 9 名中 8 名で INR の上昇が認められていた。一方、本検討結果では、TS-1 とワルファリンの併用開始後 1 週間以内に INR 測定を実施された 5 名中 2 名にグレード 1、1 名にグレード 2 の INR 上昇が認められた。また、TS-1 とワルファリンの併用開始から 2 週間経過後には、6 名の患者に INR 測定が実施されていたが、2 名にグレード 1、2 名にグレード 2 の INR 上昇が認められた。加えて、併用開始から 3 週間経過後には、全ての患者において INR 測定が実施されていたが、9 名中 4 名がグレード 1、5 名がグレード 2 と、全 9 名において INR が上昇し、上昇の程度も増悪していた。したがって、TS-1 によるワルファリンの抗血液凝固作用の亢進は、併用開始後 2-3 週目において発現する危険性が最も高いことが考えられた。本検討では、患者毎に INR の測定回数や初回の測定時期が異なっており、調査期間中の INR 測定が 1 回のみ患者も含まれている。したがって、一部の患者においては、初回の INR 測定を実施するまでの間に、既に TS-1 とワル

ワルファリンの相互作用が発現していた可能性も考えられることから、TS-1 とワルファリンの相互作用の発現開始時期を明確にするには至らなかった。しかしながら、本検討により、ワルファリンの抗血液凝固作用の亢進は、TS-1 併用後 1 週目から発現する可能性があり、TS-1 とワルファリンの併用開始から少なくとも 2 週間以内には INR を測定し、ワルファリン投与量の調節を行う必要があることが明らかとなった。

ところで、がん化学療法が入院から外来にシフトしている現在の医療環境の変化を鑑み、九州大学病院薬剤部では、外来がん化学療法を行う患者への適切な抗がん剤治療の提供とその安全性を確保することを目的に、保険薬局薬剤師を対象とした薬薬連携セミナーを開催している。このセミナーにおいて、本調査から得られたワルファリンと TS-1 の相互作用に関する情報を保険薬局薬剤師に周知徹底し、TS-1 とワルファリンを併用する外来患者への確実な服薬指導やワルファリンによる出血傾向の確認など積極的な副作用のモニタリングを依頼している。このことは入院患者のみならず外来患者においても、TS-1 とワルファリンの併用による出血リスクの低減に寄与し、安全な TS-1 療法の遂行に貢献できると考えられる。

ワルファリンと TS-1 の相互作用の発現メカニズムはよくわかっていないが、TS-1 の CYP2C9 代謝阻害が要因の一つであると考えられている。Camidge ら<sup>7)</sup> はワルファリンとカペシタビンの併用によってワルファリンの AUC が増加することを示している。今回ワルファリンの血中濃度は測定していないが、TS-1 もカペシタビン同様にテガフルを配合していることから、TS-1 が CYP2C9 の代謝を阻害することによってワルファリンの血中濃度が上昇し抗血液凝固能を亢進したことが考えられる。今後、TS-1 併用によるワルファリンの血中濃度を測定し、抗凝固能との関連性を検討することが必要であろう。一方、ワルファリン投与中の患者において肝疾患、腎疾患および低アルブミン血症は出血のリスクファクターであることが報告されている。<sup>4,5)</sup> そこで今回、我々は、TS-1 投与による血清アルブミン値、肝機能および腎機能の変化について検討を行っ



たが、TS-1 併用前と併用後においてこれらの測定項目において有意な変化は認められなかった。これらのことから、血清アルブミン値、肝機能および腎機能の変化の影響はないと考えられた。また、本検討においてTS-1 併用によるINR 上昇の程度は患者によって異なっていたが、肝機能、腎機能、血清アルブミン値に相違はなく、INR 上昇の程度とTS-1 投与量に相関は認められなかった。TS-1 併用に伴うワルファリンの抗血液凝固能亢進の程度の違いについては、今後さらなる検討が必要である。

## 5 小括

ワルファリンは化学療法を行う診療科ではなく、他科や他院から処方されているケースも多い。そのため、TS-1 化学療法を実施する患者に対しては、薬剤師がワルファリン服薬の有無を確認し、併用がある場合には、TS-1 投与開始後2週間以内にINRを測定し、ワルファリン投与量の調節を行う必要があることを医師および患者に説明することがきわめて重要であることが考えられた。

## 2-2 アムルビシンによる好中球減少のリスク因子解析

### 1 緒言

アムルビシンはアントラサイクリン系の抗がん剤であり、日本では、小細胞肺癌と非小細胞肺癌の治療薬として広く使われている。アムルビシンはカルボニル還元酵素によって主にアムルビシノールに代謝されるが、両化合物はともに DNA トポイソメラーゼ II を阻害する<sup>8)</sup>。In vitro における細胞毒性活性は、アムルビシノールの方がアムルビシンより約 10～100 倍強力である<sup>9)</sup>。アムルビシンとアムルビシノールは、主に NAD(P)H: キノン酸化還元酵素と NADPH P-450 還元酵素によって不活化され、代謝産物は胆汁中に排泄される<sup>10)</sup>。アムルビシン単独療法では、アムルビシンを 3～4 週間ごとに 35～45 mg/m<sup>2</sup>/日を連続 3 日間投与する。小細胞肺癌に対する AMR 単独による二次または三次治療におけるアムルビシンの効果と安全性を調べた第 II 相試験では、奏効率は 21～53%、全生存期間は 6～12 ヶ月であり<sup>11-18)</sup>、非小細胞肺癌に対する奏効率は 12～28%と有望な結果が報告されている<sup>19-21)</sup>。

肺癌患者に対するがん化学療法において好中球減少症は、最も高頻度かつ重篤な副作用の一つである<sup>22,23)</sup>。通常、がん化学療法では複数の抗がん剤による併用療法が一般的であるが、アムルビシンは原則として単剤で投与される。このアムルビシン単独療法では副作用は全般的に軽度だが、好中球減少は非常に強度で用量制限毒性にもあげられており、臨床上大きな問題となっている。第 II 相試験では、グレード 3～4 の好中球減少症の発現率は 39～97%、発熱性好中球減少症は 5～41%であった。重篤な好中球減少症は、しばしば致命的な感染症を誘発する。実際に、第 II 相試験では、重篤な好中球減少に伴う感染症による死亡例も報告されている<sup>13,15)</sup>。さらに、感染症の対策のために抗菌薬による治療が必要となり、医療経済上も問題である<sup>24,25)</sup>。そのため、重篤な好中球減少症のリスク因子を明確にすることは重要である。

これまで、アムルビシンによる重篤な好中球減少症の頻度は、活性代謝物であるアムルビシノールの血漿中濃度と有意に関連することが報告されている<sup>26-28)</sup>。しかしながら、患者背景に基づく予測因子はまだ明らかになっていない。そこで、進行性肺がん患者を対象として、アムルビシン単独療法による重篤な好中球減少症のリスク因子を検討した。

## 2 方法

### 2-1 対象患者

本研究は、ヘルシンキ宣言およびその修正条項に従ってレトロスペクティブに行われたものであり、九州大学大学院医学系学府の倫理委員会の承認を得て実施した（許可番号 23-122）。対象は、2003年2月～2011年6月にかけて九州大学病院呼吸器科にてアムルビシン単独療法を受けた肺癌患者 61例である。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤による予防的治療を受けた患者は除外した。また、G-CSF 産生大細胞がんの患者 1例も、アムルビシンの治療前から好中球数が極めて高かったため除外した。

### 2-2 アムルビシン投与方法

アムルビシンは生理食塩液に溶解し、第1日目～3日目の間、5分間かけて静脈内投与し、それを3～4週間ごとに繰り返した。小細胞肺癌または非小細胞肺癌に対するアムルビシンの二次療法以降の治療では、アムルビシンの投与量は概ね 35～40 mg/m<sup>2</sup> であり、その判断は主治医が行った。治療開始前と1コース目においては週1回以上、身体検査ならびに血液検査を行った。G-CSF 製剤は好中球減少症に対する治療目的で使用された。

### 2-3 調査方法

全てのデータは電子カルテシステムよりレトロスペクティブに収集した。アムルビシン単独療法 1コース目における重篤な好中球減少症との関連を調べるため、発熱性好中球減少症、感染症、G-CSF 製剤の投与、輸血、重篤な好中球減少症によるアムルビシンの減量についても、全治療コースを通して収集した。

好中球数の減少率(%)は、以下の計算式を用いて求めた。

好中球数の減少率(%) =

$$100 \times \frac{(\text{治療開始時の好中球数}) - (\text{治療後の好中球数の最低値})}{\text{治療開始時の好中球数}}$$

好中球減少症の重篤度分類は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 に従って分類した。

## 2-4 統計解析

アムルビシン単独療法における1コース目のグレード3~4の好中球減少症のリスク因子の候補として、年齢、性別、病型(小細胞肺癌または非小細胞肺癌)、体表面積、体格指数(BMI)、ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)による全身状態(PS)、以前行われた化学療法レジメンの数(1または2~4)、アムルビシンの投与量、総タンパク(TP)、アルブミン、血清クレアチニン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、治療開始時の血球数ヘモグロビン値およびヘマトクリット値(血液中に占める血球の体積の割合を示す指標)を統計学的に解析した。

患者背景に関するデータのうち、カテゴリ変数に対してはカイ二乗検定あるいはフィッシャーの正確確率検定、連続変数に対してはマン・ホイットニーのU検定を用いて解析した。さらに単変量解析にてP値が0.25未満の因子について、多変量ロジスティック回帰分析を行った。治療開始時のヘマトクリット値とヘモグロビン値、治療開始後の好中球数の減少率の相関に関しては、それぞれピアソンの積率相関係数を用いて検討した。データは、JMP9.0.0.2(SAS Institute Inc., Cary, NC, 米国)を用いて解析し、P値が0.05未満の場合を統計学的に有意とみなした。

### 3 結果

#### 3-1 患者背景

2003年2月～2011年6月にかけてアムルビシン単独療法を受けた61例の肺癌患者に関するデータを解析した。ベースライン時の患者背景と検査値をTable 3とTable 4にそれぞれ示す。小細胞肺癌は50例、非小細胞肺癌は11例であり、男性は50例、女性は11例であった。51例は全身状態(PS)が良好で(0または1)、21例はこれまでに2つ以上の治療法を受けていた。アムルビシンの投与量は中央値35.0 mg/m<sup>2</sup>であり、体表面積の中央値(1.46 対1.64, P=0.001), 治療開始時のヘモグロビン値(9.8 対11.4, P=0.009), ヘマトクリット値(31.1% 対34.6%, P=0.033)は、男性に比べ女性の方が有意に低かった。

**Table 3. Baseline patient characteristics**

Characteristic	Range
Age (years)	
Median (range)	67 (38-87)
Gender	
Male	50 (82%)
Female	11 (18%)
Type of disease	
SCLC	50 (82%)
NSCLC	11 (18%)
Body surface area (m <sup>2</sup> )	
Median (range)	1.58 (1.25-2.24)
Body mass index	
Median (range)	21.3 (15.4-30.4)
ECOG PS	
0-1	51 (84%)
2-3	10 (16%)
Prior chemotherapy	
1	40 (66%)
2-4	21 (34%)
AMR dose (mg/m <sup>2</sup> )	
30	4 ( 7%)
35	28 (46%)
40	27 (44%)
45	2 ( 3%)

SCLC, small-cell lung cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; AMR, amrubicin

**Table 4. Baseline patient biochemical parameters**

Characteristic	Range
Total bilirubin (mg/dL)	
Median (range)	0.5 (0.2-1.8)
AST (IU/L)	
Median (range)	21 (12-130)
ALT (IU/L)	
Median (range)	16 (4-114)
WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	
Median (range)	5.39 (2.17-13.11)
Neutrophil count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	
Median (range)	3.50 (0.97-7.28)
RBC count ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	
Median (range)	3.71 (2.44-5.12)
Hemoglobin (g/dL)	
Median (range)	11.1 (7.1-16.2)
Hematocrit (%)	
Median (range)	33.8 (22.4-43.6)
PLT count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	
Median (range)	23.0 (11.3-71.4)

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase;

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; MCV, mean corpuscular volume;

PLT, platelet.



### 3-2 アムルピシンによる好中球減少症

1コース目における全グレードおよびグレード3～4の好中球減少症の発現率は、それぞれ82%(50/61)および62%(38/61)であった。1コース目にグレード3～4の好中球減少症が認められた患者では、全治療コースにおいて輸血を行う頻度が有意に高かった(Table 5)。本研究では、61例中41例にG-CSFが投与された(中央値6日; 範囲2～11日)が、G-CSF治療の開始日(中央値)は第12日目であった(範囲4～22日目)。また、グレード3～4の好中球減少症患者では、G-CSFの治療を必要とする患者の数、あるいは骨髄抑制のため次のコースでアムルピシンの投与量の減量を必要とする患者の数が有意に高かった。G-CSFは、好中球数が $1,000 /\text{mm}^3$ 未満に減少した38例中17例において投与された。1コース目における重篤な好中球減少症の発現率は、女性(91% 対 56%,  $P=0.040$ )およびアムルピシンの投与量が高い患者ほど、(79% 対 47%,  $P=0.016$ )有意に高かった(Table 6)。治療開始時のヘマトクリット値は、グレード3～4の好中球減少症患者で有意に低かった(中央値 32.8% 対 35.8%,  $P=0.021$ ) (Table 6)。治療開始時のヘマトクリット値と好中球数の減少率との間に、統計学的に有意な負の弱い相関が認められた( $r = -0.254$ )。

**Table 5. Relationship between grade 3-4 neutropenia in the first course and neutropenic events in all courses.**

Outcomes	Grade 2 or less	Grade 3-4	<i>P</i> -value
	(n=23) n (%)	(n=38) n (%)	
G-CSF treatment	8 (34.8%)	34 (89.5%)	<0.001
Febrile neutropenia	3 (13.0%)	10 (26.3%)	0.184
Infection without neutropenia	5 (21.7%)	5 (13.2%)	0.890
AMR dose reduction	0 ( 0%)	12 (31.6%)	0.002
Blood transfusions	0 ( 0%)	6 (15.8%)	0.049

G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; AMR, amrubicin.

**Table 6. Univariate analysis for grade 3-4 neutropenia**

Characteristics	Grade 2 or less (n=23)	Grade 3-4 (n=38)	P-value
Age (years)			
Median (range)	70 (48-77)	66 (38-87)	0.602
Gender			
Male	22	28	0.040
Female	1	10	
Type of disease			
SCLC	17	33	0.303
NSCLC	6	5	
ECOG PS			
0-1	21	30	0.294
2-3	2	8	
Prior chemotherapy			
1	17	23	0.406
2-4	6	15	
AMR dose (mg/m <sup>2</sup> )			
30-35	17	15	0.016
40-45	6	23	
Total bilirubin (mg/dL)			
Median (range)	0.5 (0.3-1.8)	0.5 (0.2-1.1)	0.775
AST (IU/L)			
Median (range)	21 (12-97)	22 (12-130)	0.541
ALT (IU/L)			
Median (range)	14 (7-114)	17 (4-69)	0.794
WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )			
Median (range)	5.26 (3.55-13.11)	5.42 (2.17-11.69)	0.572
Neutrophil count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )			
Median (range)	3.43 (1.68-6.09)	3.69 (0.97-7.28)	0.841

RBC count ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	3.83 (2.81-5.12)	3.64 (2.44-4.53)	0.113
Median (range)			
Hemoglobin (g/dL)			
Median (range)	11.4 (8.9-16.2)	10.9 (7.1-14.0)	0.058
Hematocrit (%)			
Median (range)	35.8 (28.7-43.6)	32.8 (22.4-42.5)	0.021
PLT count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )			
Median (range)	25.1 (11.7-71.4)	21.7 (11.3-43.1)	0.261

---

SCLC, small-cell lung cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; AMR, amrubicin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; PLT, platelet.

### 3-3 アムルビシンによる重篤な好中球減少をきたすリスク因子解析

グレード3～4の好中球減少症のリスク因子を調べるため、ロジスティック回帰分析を行った。ヘモグロ빈はヘマトクリットと強く相関( $r = 0.96$ )していたことから、多重共線性を避けるため多変量解析にはヘマトクリット値のみを選択した。その結果、グレード3～4の好中球減少症の有意なリスク因子は、女性(オッズ比 6.68, 95%信頼区間 1.01～134.15,  $P=0.049$ )、高用量のアムルビシン投与(オッズ比 5.98, 95%信頼区間 1.77～23.74,  $P=0.003$ )ならびにヘマトクリット値低値(5%減少ごとのオッズ比 2.04, 95%信頼区間 1.04～4.38,  $P=0.036$ )であった(Table 7)。

**Table 7. Multivariate analysis for grade 3-4 neutropenia**

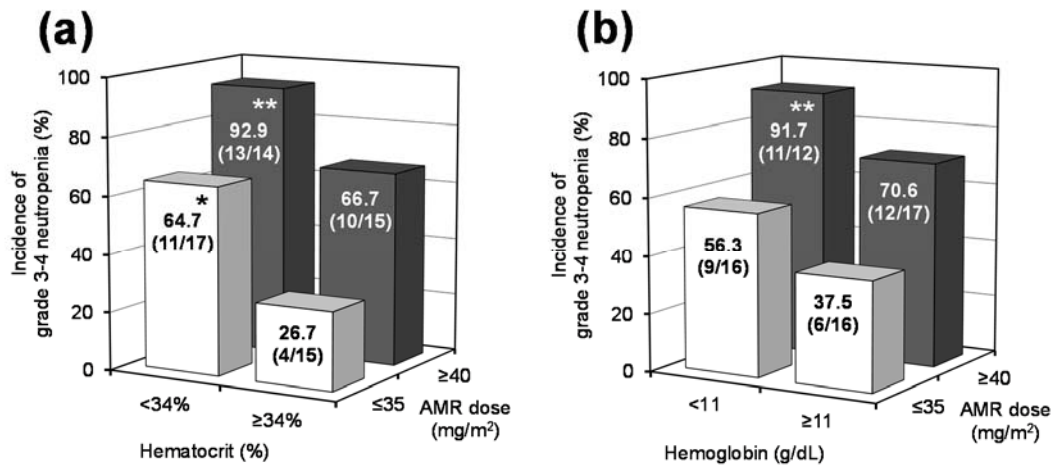
Variable	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> -value
Female gender	6.68	1.01-134.15	0.049
Higher AMR dose ( $\geq 40$ mg/m <sup>2</sup> )	5.98	1.77 - 23.74	0.003
Lower hematocrit values	2.04 per 5% decrease	1.04 - 4.38	0.036

AMR, amrubicin.

### 3-4 重篤な好中球減少症の発現率と血球指標およびアムルピシン投与量の関係

重篤な好中球減少症の発現率と血球指標（ヘマトクリット値およびヘモグロビン値）およびアムルピシン投与量の関係を Fig.4 に示す。Fig.4a のヘマトクリット値 34%は、本研究の患者における治療開始時のヘマトクリット値の中央値である。ヘマトクリット値が高値の患者における重篤な好中球減少症の発現率は、アムルピシンの投与量が 35 mg/m<sup>2</sup> 以下の患者で 26.7%、40 mg/m<sup>2</sup> 以上の患者で 66.7%であった。一方、ヘマトクリット値が低値の患者の発現率は、それぞれ 64.7%および 92.9%であった。

同様に、ヘモグロビン値が低値の患者における重篤な好中球減少症の発現率は、アムルピシンの投与量が 35 mg/m<sup>2</sup> 以下の患者で 56.3%、40 mg/m<sup>2</sup> 以上の患者で 91.7%であり、これらの発現率は、ヘモグロビン値が高値の患者より高かった (Fig.4b)。



**Fig. 4. Combination effects of baseline hematocrit (a) or hemoglobin (b) value and AMR dose on the incidence of grade 3-4 neutropenia.**

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  compared with patients administered lower doses of AMR and with higher hematocrit or hemoglobin values. The threshold values were the median of baseline hematocrit and hemoglobin among patients in this study.

AMR, amrubicin.



#### 4 考察

重篤な好中球減少症は、治療薬の減量または治療の延期を必要とし、化学療法の継続を困難にする<sup>29,30)</sup>。さらに進行性肺がんに対する現在のアムルビシンによる治療は、標準治療が無効となった場合の二次治療として行われることが殆どであり、病勢の進行抑制を主目的としているため、きわめて強度の高い治療を行う意義は低く、薬剤による致命的な副作用は避けることが望まれる。アムルビシン療法では高頻度に発熱性好中球減少症が発現することが報告されているため、医師は好中球数の減少に注意を払い、好中球数が 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満(グレード 3)に減少した 38 例中 17 例において G-CSF 製剤の投与を開始した。このことは、G-CSF 製剤の添付文書において、小細胞肺癌に対しては抗がん剤投与終了後(翌日以降)から、G-CSF 製剤の予防的投与が認められていること、さらには前治療による骨髄機能の疲弊を考慮し、数日以内に好中球数が 500 /mm<sup>3</sup> 未満(グレード 4)に減少する可能性があることなどを医師は十分に考慮し、グレード 3 の好中球減少を確認した時点で、G-CSF 製剤の投与を開始したのであろう。このため本研究では、グレード 3~4 の好中球減少症を重篤な好中球減少症とし、アムルビシン単独療法後 1 コース目におけるグレード 3~4 の好中球減少症の危険因子を調べることにした。実際、1 コース目においてグレード 3~4 の好中球減少症を経験した患者では、発熱性好中球減少症の発現率、アムルビシンの減量および輸血の実施率が高かった(Table 5)。本研究では、グレード 3~4 の好中球減少症の発現率は 62 % (38/61)であり、これは、これまでの第 II 相試験のデータ(中央値 78 %, 範囲 39-97 %)の範囲内であった<sup>11-21)</sup>。多変量ロジスティック回帰分析により、高用量のアムルビシン投与に加え、女性および治療開始時のヘマトクリット値低値が有意なリスク因子であることが示された。重篤な好中球減少症の発現率がアムルビシン用量依存的に増加するという知見は、これまでの臨床試験の報告と一致している<sup>31-33)</sup>。一方、女性およびヘマトクリット値低値を示す患者で重篤な好中球減少症の発

現頻度が高いという結果は今回新たに見出されたものである。病棟における症例カンファレンスにおいて、薬剤師は今回得られた情報を医師にフィードバックし、アムルビシン投与時における安全性確保の一助としての活用を促している。一方、看護師に対しては、リスク因子を持った患者の好中球数の厳重なモニタリングや積極的な感染対策指導を行うよう周知徹底を図っている。

本研究を投稿後、Makiharaら<sup>34)</sup>によってアムルビシン単独療法によるグレード4の好中球減少症の発現率が女性で有意に高いことが報告された。一般に女性ではヘマトクリット値が男性より低く、彼らの結果は本研究の結果とも一致している。ヘマトクリット値が低値の(34%未満)患者におけるグレード3~4の好中球減少症の発現率は、アムルビシンの投与量が $35 \text{ mg/m}^2$ 以下の患者で65%、 $40 \text{ mg/m}^2$ 以上の患者で93%であった(Fig.4a)。これに対して、ヘマトクリット値が高値の患者における発現率は、それぞれ27% および67% であった。同様に、ヘモグロビン値が $11 \text{ g/dL}$ 以下の患者における重篤な好中球減少症の発現率は、それぞれ56% および92% であった(Fig.4b)。本研究では、ヘモグロビン値はリスク因子の候補として多変量解析で検討してはいないが、これも臨床医には有用な指標となりうる。これらのリスク因子を有する患者では、好中球数の推移を注意深く観察し、G-CSF製剤を早期に投与することも考慮すべきであろう。

アムルビシノールの細胞毒性活性はアムルビシンよりも強い<sup>9)</sup>。Noguchiら<sup>35)</sup>は、マウスを用いた実験からアムルビシノールの血球移行性が高いことを報告した。また、肺癌患者においても、血球中におけるアムルビシノールのAUCは、血漿中のそれより約7倍高いことが報告されている<sup>36,37)</sup>。Matsunagaら<sup>27)</sup>は、肺癌患者における血漿中アムルビシノールのAUCが白血球減少の程度と有意に相関していることを報告している。Kimuraら<sup>28)</sup>もアムルビシノールの血漿中濃度が好中球減少症の重篤度と相関していることを認めた。一方、Makinoらの報告<sup>38)</sup>では、多変量解析において重篤な

好中球減少症のリスク因子は見出されなかった。これは、症例数が少なかったか、ヘマトクリット値が予測因子として組み込まれていなかったことが原因と思われる。一般に、血球移行性の高い薬剤では、ヘマトクリット値(血液中に占める血球の体積の割合を示す指標)が低い場合に薬物血漿中濃度が高くなることが知られている<sup>39)</sup>。今回の結果から、治療開始時のヘマトクリット値が低値の患者では、血球容積が小さいためアムルビシノールが十分に血球内に分布することができず、血漿中アムルビシノール濃度が上昇した結果、好中球がより強く傷害を受けると推察される。但し、これらは推測であり、血漿中だけでなく血球中におけるアムルビシノールの薬物動態パラメータを解析するプロスペクティブな研究によって確認されるべきであろう。

## 5 小括

高用量のアムルビシン投与、投与開始時の低いヘマトクリット値、および女性が、進行性肺がん患者におけるアムルビシン誘発性の重篤な好中球減少症と有意に関連していることを示した。これらの危険因子を有する患者では、好中球数の推移を厳重にモニターし、G-CSF 製剤の早期投与を考慮すべきである。このことはアムルビシン単独療法における安全性のより一層に寄与すると考えられる。

## 2-3 ベンダムスチンによる血管障害の要因解析ならびに解析に基づく投与方法の変更

### 1 緒言

ベンダムスチンはアルキル化剤が有するナイトロジェンマスタード化学構造と、代謝拮抗剤のプリンアナログ様化学構造を併せ持つ新規 DNA 作用薬<sup>40,41)</sup>であり、非ホジキンリンパ腫<sup>42-47)</sup>を含む様々な悪性腫瘍に対して臨床活性を示すことが知られている。NCCN (National Comprehensive Cancer Network)非ホジキンリンパ腫ガイドライン<sup>48)</sup>によると、ベンダムスチン単独療法またはリツキシマブ併用ベンダムスチン療法は、濾胞性リンパ腫またはマントル細胞リンパ腫の患者への投与が推奨されている。

ベンダムスチン投与時には、紅斑や注射部位疼痛および静脈炎など血管障害がしばしば発現する<sup>49)</sup>。血管障害はがん化学療法継続を困難にし、さらに患者の生活の質を低下させる副作用の一つとして臨床上問題となっている。ベンダムスチンは日本ではトレアキシシ<sup>®</sup>注として、米国では Treanda<sup>®</sup>として上市されている。ベンダムスチンによる血管障害の発現率は日本では 30.8%である<sup>50)</sup>が、米国では 10%以下<sup>51)</sup>と少ない。トレアキシシ<sup>®</sup>注の添付文書<sup>50)</sup>には、最終投与液を 250 mL に調製することと記載されている。一方、Treanda<sup>®</sup>を含め海外では全て最終投与液を 500 mL、濃度を 0.2～0.6 mg/mL に調製することと記載されている<sup>51)</sup>。このことが血管障害の発現に関係している可能性がある。しかしながら、ベンダムスチンの最終投与液量と血管障害発現率との関係を示す報告はない。

九州大学病院では添付文書に記された方法でベンダムスチンを投与していたが、血管障害がしばしば起こっていた。そのためベンダムスチンによる血管障害を予防あるいは軽減するため、医師らはベンダムスチンを 500 mL の生理食塩液に溶解したり、デキサメタゾンをベンダムスチン溶液に混合したり、メイン点滴ルートより生理食塩液を

投与している側管からベンダムスチンを投与して最終投与濃度を低下させるなど、様々な対策をとっていた。しかしながら、これらの試みの有効性は十分には評価されていなかった。そこで本研究では、ベンダムスチン投与を受ける患者を対象に、血管障害に関連する危険因子を検討した。その結果をもとに、ベンダムスチンの投与方法を変更し、その有効性を評価した。

## 2 方法

### 2-1 対象患者

本研究は、ヘルシンキ宣言およびその修正条項に従ってレトロスペクティブに行われたものであり、九州大学大学院医学系学府の倫理委員会の承認を受けた(許可番号 23-113)。対象は、2010年11月～2011年11月にかけてベンダムスチン単独、またはリツキシマブ併用療法を受けた非ホジキンリンパ腫の患者 21 例、計 58 コースである。

### 2-2 ベンダムスチン投与方法

ベンダムスチン(ベンダムスチン単独療法では 120 mg/m<sup>2</sup>, リツキシマブ併用療法では 90 mg/m<sup>2</sup>)は生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250 mL とし、1 日目と 2 日目に 60 分かけて静脈内投与した。リツキシマブ(375 mg/m<sup>2</sup>)はベンダムスチン投与前日に投与した。

### 2-3 調査方法

電子カルテシステムからすべてのデータをレトロスペクティブに収集した。血管障害は注入部位の痛みや腫脹と赤みの有無を評価した。血管障害に影響を与える因子の抽出には単変量解析を用いた。また、投与方法変更の有用性を評価するため、変更前後の血管障害発現率を比較した。

### 2-4 統計解析

ベンダムスチンによる血管障害のリスク因子は単変量解析を用いて解析した。リスク因子の候補として年齢、体格指数(BMI)、性別、化学療法のレジメン(リツキシマブ併

用の有無), 希釈液量, ベンダムスチンの最終投与濃度, ベンダムスチン希釈液へのデキサメタゾン添加の有無, ベンダムスチンの治療回数, 以前行われた化学療法レジメンの数を検討した。血管障害の発現頻度の差にはフィッシャーの正確確率検定を用い, ベンダムスチン希釈液量の違いによるベンダムスチン溶液濃度の比較にはマン・ホイットニーの U 検定を用いて解析した。なお, メインルートの側管からベンダムスチン溶液が投与された症例において, ベンダムスチンの投与濃度は側管から投与したベンダムスチン溶液とメインルートの流速から算出した。データは, JMP9.0.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, 米国)を用いて解析し, P 値が 0.05 未満の場合, 統計学的に有意とみなした。

### 3 結果

#### 3-1 ベンダムスチンによる血管障害の要因解析

ベンダムスチンによる血管障害があった患者となかった患者の特徴を Table 8 に示す。介入前、ベンダムスチンを 250 mL に希釈したのは 43 コース中 38 (88 %)コース、500 mL に希釈したのは 5 (12 %)コースであった。ベンダムスチンを 250 mL に希釈した場合、治療コースの 66 % (38 コース中 25 コース)において血管障害が観察されたが、500 mL に希釈した場合には認められなかった (5 コース中 0 コース) (P = 0.009)。ベンダムスチンの最終投与濃度は、250 mL の生理食塩液に溶解した場合には中央値 0.56 mg/mL (範囲:0.45~0.72 mg/mL)であったが、500 mL の生理食塩液に溶解した場合には中央値 0.24 mg/mL (範囲:0.24~0.36 mg/mL)であった (P < 0.001)。



**Table 8. Characteristics of patients with or without venous irritation**

	Before intervention			After intervention		Total		P value
	(+) N=25	(-) N=18	P value	(+) N=3	(-) N=12	(+) N=28	(-) N=30	
Venous irritation								
Age (year)	57	58	0.164	77	56	58	58	0.372
Median (range)	(49-77)	(49-76)		(51-77)	(51-77)	(49-77)	(49-77)	
Gender								
Male	18	15	0.48	1	9	19	24	0.373
Female	7	3		2	3	9	6	
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )								
Median (range)	23.6 (17.2-25.4)	21.8 (17.2-25.4)	0.99	20.3 (20.3-20.5)	20.6 (17.2-25.1)	22 (17.2-25.4)	21.8 (17.2-25.4)	0.708
Number of prior chemotherapies								
1	14	11	0.8	0	5	14	16	0.898
2	6	5		0	0	6	5	
3 or more	5	2		3	7	8	9	
Therapy								
R-B <sup>a)</sup>	21	16	1	1	9	22	25	0.744
Bendamustine	4	2		2	3	6	5	
Dose of bendamustine (mg)								
Median (range)	153 (120-180)	150 (135-180)	0.191	120 (120-160)	153 (120-165)	153 (120-180)	150 (120-180)	0.427
Volume of diluted solution								
250 mL	25	13	0.009	2	1	27	14	<0.001
500 mL	0	5		1	11	1	16	
Concentration of bendamustine (mg/mL) <sup>b)</sup>								
0-0.40	0	5	-	1	11	1	16	<0.001
0.41-0.60	16	10		2	1	18	11	
>0.60	9	3		0	0	9	3	
Administration through a Y-site injection route								
(+)	10	5	0.407	0	1	10	6	0.243
(-)	15	13		3	11	18	24	
Dexamethasone								
(+)	5	1	0.375	0	1	5	2	0.246
(-)	20	17		3	11	23	28	

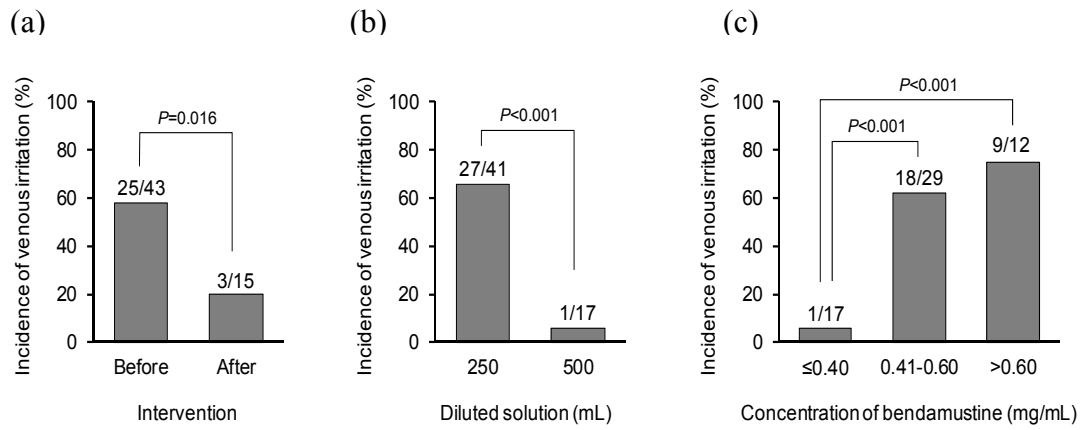
<sup>a)</sup> R-B = rituximab + bendamustine. <sup>b)</sup> Cases in whom bendamustine solution was administered through a Y-site of the main infusion solution for hydration, the final concentration of bendamustine was calculated from the flow rates of both the bendamustine solution and hydration fluid

### 3-2 解析結果に基づく投与方法の変更

ベンダムスチンによる血管障害の要因解析の結果、ベンダムスチンの溶解液量が250 mLであると発現リスクが高かった。このことは、ベンダムスチンを生食250 mLに希釈しベンダムスチンの最終投与濃度が高いが血管障害のリスク因子である可能性を示唆している。したがって、血管障害の発現を予防するには最終投与濃度を低下させることが重要であると考え、ベンダムスチンの希釈液を生食250 mLから生食500 mLに変更することとした。溶解液の増量に伴い、ベンダムスチンの点滴時間を60分から120分に延長した。

### 3-3 投与方法変更後の評価

ベンダムスチンの希釈液の量を250 mLから500 mLに変更したが、15コース中、250 mLで希釈した症例が3コース(20%)あり、500 mLで希釈したのは12(80%)コースだった。血管障害は、250 mLの希釈液を用いた場合で3コース中2コース(67%)、500 mLの希釈液を用いた場合で12コース中1(8%)コースにおいて観察された。観察した全コースにおけるベンダムスチンの最終投与濃度は、生理食塩液250 mLに溶解した場合で中央値0.56 mg/mL(範囲:0.44~0.72 mg/mL)、生理食塩液500 mLに溶解した場合で中央値0.31 mg/mLであった(範囲:0.20~0.36 mg/mL)( $P<0.001$ )。介入後、250 mLのベンダムスチン溶液を用いる割合は88%から20%と有意に減少し( $P<0.001$ )、血管障害の発症率も58%から20%に有意に減少した( $P=0.016$ )(Fig.5a)。また、血管障害の発症率はベンダムスチンの希釈液が250 mLのときと比べ、500 mLのときで有意に低かった(66%対6%,  $P<0.001$ )(Fig.5b)。ベンダムスチンの投与濃度においては、低い場合(0.40 mg/mL以下)で6%(1/17)、中程度の場合(0.41~0.60 mg/mL)で62%(18/29)、高い場合(0.60 mg/mL超)で75%(9/12)と、最終投与濃度依存的に血管障害の頻度が上昇した(Fig.5c)。



**Fig. 5. Relationships between incidence of venous irritation before and after intervention (a), volumes of diluted solutions (b) or concentrations of bendamustine (c).**

#### 4 考察

本研究において、ベンダムスチンによる血管障害に対する危険因子を調べた結果、ベンダムスチンの希釈液量と血管障害発症率の間に有意な関係が観察されたため、薬学的介入としてベンダムスチン溶液の用量を 250 mL から 500 mL に変更した。介入後、血管障害の発症率は有意に低下した。さらに、ベンダムスチンによる血管障害の発症率は濃度依存的に高くなることが観察された。これらの知見は、ベンダムスチンの投与濃度が血管障害に対する重要な危険因子であることを示唆している。

介入後、250 mL の希釈液を用いてベンダムスチンを投与した患者の割合は、88 % から 20 % に減少した。その結果、血管障害の発症率は 58 % から 20 % と有意に減少した。日本では、ベンダムスチンを 250 mL の通常生理食塩液に希釈するように添付文書に記載されているが<sup>52)</sup>、米国<sup>51,52)</sup>や他の諸国<sup>53)</sup>では、最終溶液が 500 mL になるように調製するか、あるいは最終濃度が 0.2~0.6 mg/mL になるように調製し投与するよう記載されている。本研究では、ベンダムスチンの投与濃度(中央値)は、500 mL の生理食塩液に溶解した場合で 0.31 mg/mL, 250 mL の生理食塩液に溶解した場合で 0.56mg/mL であった。Nakashima ら<sup>54)</sup>は、生理食塩液 250 mL に溶解したベンダムスチン溶液を 5%ブドウ糖溶液 250 mL の側管から一緒に投与することによって、濾胞性リンパ腫の患者 3 名の血管痛が軽減したことを報告している。彼らの方法でもベンダムスチンの投与濃度は半分になっており、我々の結果と一致する。

高濃度のベンダムスチンが血管障害に対する重要な危険因子であることを示した報告はこれまでない。本論文は、ベンダムスチンによる血管障害の発症率が濃度依存的に増加することを示した初めての報告である(Fig.5c)。これは、生理食塩液 250 mL に溶解したベンダムスチン溶液の投与を受けている日本人患者にのみ有益な知見ではない。たとえば、ベンダムスチン 120 mg/m<sup>2</sup> の投与を受ける体表面積が 2.0 m<sup>2</sup> と比較的大きな患者では、ベンダムスチン溶液の濃度は 0.48 mg/mL となり、500 mL に溶

解しても一定の頻度で血管障害が起こる可能性がある。このことは、500 mL に溶解している海外においてもしばしば血管障害が発現していることと一致しており<sup>49, 51)</sup>、調製濃度をさらに低くすることで、血管障害の頻度をより低下させることが可能であることを示唆している。

血管障害の発症メカニズムはまだ明らかでないが、我々は以前、ビノレルビンが用量依存的に血管内皮細胞に傷害を与えることを報告している<sup>55)</sup>。血管内皮細胞に対する損傷がベンダムスチンによる血管障害とも関係する可能性がある。加えて、投与する溶液の浸透圧と pH(5~9 の範囲が望ましい)もまた、血管障害に影響し得る<sup>56)</sup>。しかしながら、生理食塩液で希釈したベンダムスチン溶液(0.4 mg/mL)と通常の生理食塩液との浸透圧比は約 0.9 と大きく変わらないことから<sup>50)</sup>、これが血管障害の要因である可能性は低い。生理食塩液で希釈したベンダムスチン溶液の pH は比較的低い(0.4 mg/mL で pH 3.69)、これは溶解液の量を増やしても pH は僅かしか変化しない(0.32 mg/mL で pH 3.76, 1.2 mg/mL で pH 3.41)<sup>50)</sup>。そのため、pH がベンダムスチンによる血管障害の要因である可能性も低いと思われる。Kohno ら<sup>57)</sup>は、ウサギを使った実験で、副腎皮質ホルモンが抗がん剤による静脈炎に対する予防効果を有することを報告している。しかしながら本研究では、デキサメタゾンをベンダムスチン溶液に混合していた 7 例中 5 例で血管障害が認められたことから副腎皮質ホルモンによる予防効果は期待できないと考えられる。

今回、患者数が少なかったため、ベンダムスチンによる血管障害の関連因子を見つける多変量解析を行うことができなかった。さらに、レジメン変更後のベンダムスチンの臨床効果の評価も検討できなかった。ベンダムスチンを希釈する生理食塩液の量を 250 mL から 500 mL に増量することで、ベンダムスチンの静脈内投与時間が 60 分から 120 分に延長した。ベンダムスチンは通常 30-60 分かけて静脈内投与する<sup>50,51)</sup>。低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした無作為対照試験では、120mg/m<sup>2</sup>

のベンダムスチンを60分-120分かけて静脈内投与されたが、ベンダムスチンの効果と安全性に変化は認められなかった。したがって、静脈内投与時間を60分から120分に延長することは適切かもしれないが、この延長が血管障害の発症率に影響するかどうかは明らかでない。一般的に、抗がん剤の投与時間が短いと血管障害の発症率は減少するが、本研究からベンダムスチンの濃度を半分にし、静脈内投与時間を2倍にすれば、血管障害の発症率は低くなる可能性が示唆された。この仮説を確認するにはさらなる研究を行う必要がある。

以上、高濃度のベンダムスチンは、血管障害の強い危険因子の一つであることが示唆された。院内における血管障害の発現状況を調査し、その解析結果に基づき、ベンダムスチンを溶解する生理食塩液の量を250 mLから500 mLに変更した。この介入によって、ベンダムスチンによる血管障害の頻度は有意に減少した。また、血管障害の発症率をさらに下げするため、ベンダムスチン溶液の投与濃度は0.40 mg/mL以下にすることが勧められる。この問題は最終溶液250 mLでベンダムスチンの国内治験が実施されたことに起因しており、添付文書の改訂は容易ではないが、多くの施設で本研究結果が確認され早急に添付文書が改訂されることを期待する。

## 5 小括

ベンダムスチンによる血管障害の発現状況についてレトロスペクティブに調査し、要因に基づいた投与方法の変更を行った。ベンダムスチンを希釈する生理食塩液の量を 250 mL から 500 mL に増量することで、血管障害の発現頻度は有意に低下した。薬剤師が副作用の発現因子についての情報を集積・評価し、根拠に基づいてより適切なレジメンならびに投与方法を構築することは、患者の苦痛を軽減し、医療安全の観点からも非常に重要であると考えられた。

## 第2章 安全かつ最適な化学療法のためのレジメン評価と抗がん剤曝露防止教育

### 2-1 支援ツールを用いたがん化学療法レジメン評価の標準化

#### 1 緒言

がん化学療法においては、複数の抗がん剤による併用療法が行われることが多いため、抗がん剤の種類、量、投与方法などを時系列で示した治療計画書(以下、レジメン)が必要不可欠であり、レジメン管理によりがん化学療法における安全性を確保することができる<sup>58,59)</sup>。2008年4月の診療報酬改定より新設された「外来化学療法加算I」の算定要件として、従来の施設基準に加えてレジメンの妥当性を評価・承認・登録する委員会の設置が規定されている<sup>60)</sup>。現在、多くの施設においてレジメン審査委員会が設置され、がん化学療法に適応されるレジメンはEBM (evidence based medicine) に基づいて評価されつつある。これまで薬剤師は主にレジメン登録やその管理に従事してきたが、今後は化学療法の有効性と安全性を担保するために、レジメンの妥当性や科学的評価に深く関与することが望まれている<sup>61,62)</sup>。さらに、国が掲げるがん対策推進基本計画においても、「安心かつ安全で質の高いがん医療を提供できるよう、各職種の専門性を活かし、医療従事者間の連携と補完を重視した多職種でのチーム医療を推進する必要がある。」と明記されている。しかし、レジメンの妥当性の評価は薬剤師個人の経験や知識に依存する部分が多く、レジメンが適正であるかどうかの確認項目や質的評価を検討するための手順も確立されていないため、これまではがん化学療法の専門知識を有する一部の薬剤師のみがレジメン評価に関与していたのが現状であった。がん化学療法のレジメン評価において、薬剤師にはレジメンの投与量、投与方法など薬学的観点からの確認だけでなく、参考文献のエビデンスレベルの価値を正しく評価する能力が必須である。このことは院内でのがん化学療法の有効



性と安全性を確保するうえでも重要であると考え。現在まで、レジメンの投与量、投与方法など確認項目を評価・検討するレジメン管理チェックリストは報告されている<sup>63,64)</sup>が、妥当性までは評価されておらず、また外来化学療法における造血器腫瘍レジメンのエビデンスレベルの評価を行っている報告<sup>65)</sup>においても、具体的な評価手順は示されていない。したがって、がん化学療法のレジメン評価の方法を標準化するため、これまでに存在するレジメン評価方法を臨床現場に即した支援ツールとして開発し、その有用性が示されれば、薬剤師のレジメン評価業務の標準化につながるばかりでなく、薬剤師のレジメン評価力が大きく進展すると考えられる。

そこで、多くの薬剤師がレジメン評価業務を确实かつ効率良く行えることを目指し、レジメン評価支援ツールの作成によるレジメン評価手順の標準化に取り組んだ。さらに、がん化学療法に対する業務経験の浅い薬剤師を対象に、レジメン評価に関する教育を実施し、支援ツールの有用性を評価した。

## 2 方法

### 2-1 レジメン評価支援ツールの作成

#### 2-1-1 レジメンチェックシート

レジメンチェックシートはレジメン評価に関する書籍<sup>63</sup>や文献<sup>65</sup>を参考にして作成し、抗がん剤の投与量、投与時間、投与間隔、配合変化、相互作用など薬学的観点からの評価ばかりでなく、エビデンスレベルなどの医学的観点、さらに保険適応など薬事法の観点からも評価可能な形式とした。評価項目としては、抗がん剤(Fig.6a)とレジメン(Fig.6b)に関する項目に大別した。個々の薬剤に関する項目については、主に用法・用量・投与方法(適応症などを含む)、配合変化・安定性に関する注意点(主薬 - 補液、希釈後の安定性)、点滴器材(DEHP:フタル酸ジ-2-エチルヘキシル溶出の有無や遮光の必要性など)、その他の事項(悪心・嘔吐の強さ、アレルギー予防薬剤投与の必要性、血管外漏出の危険性など)とした。一方、レジメン全体に関する項目については、対象疾患、施行目的、参考文献とその試験デザイン、エビデンスレベル、pre/post medication、有効性、有害事象の発現率、インターバルなどとした。

確認事項		
投与量・ 投与方法など	添付文書で適応症であるか？	<input type="checkbox"/> 適応である <input type="checkbox"/> 適応でない
	投与量	レジメン; mg/m <sup>2</sup> ~ mg/m <sup>2</sup> 添付文書; mg/m <sup>2</sup> ~ mg/m <sup>2</sup> 文献; mg/m <sup>2</sup> ~ mg/m <sup>2</sup>
	投与方法	レジメン; <input type="checkbox"/> 末梢 <input type="checkbox"/> 中心静脈 <input type="checkbox"/> 動脈 添付文書; <input type="checkbox"/> 末梢 <input type="checkbox"/> 中心静脈 <input type="checkbox"/> 動脈 文献; <input type="checkbox"/> 末梢 <input type="checkbox"/> 中心静脈 <input type="checkbox"/> 動脈
	投与時間	レジメン; ( ) 分) 添付文書; ( ) 分) 文献; ( ) 分)
配合変化・安定性に関する注意点	主薬一補液	<input type="checkbox"/> 問題あり ( ) <input type="checkbox"/> 問題なし
	希釈後の安定性	<input type="checkbox"/> 問題あり ( ) <input type="checkbox"/> 問題なし
点滴器材	DEHP(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)溶出	<input type="checkbox"/> 溶出あり <input type="checkbox"/> 溶出なし
	遮光の必要性	<input type="checkbox"/> 遮光あり <input type="checkbox"/> 遮光なし
その他	悪心・嘔吐の強さ	<input type="checkbox"/> 高リスク <input type="checkbox"/> 中リスク <input type="checkbox"/> 低リスク <input type="checkbox"/> 最小リスク 制吐薬の使用 ( )
	アレルギー予防	<input type="checkbox"/> 必要あり( <input type="checkbox"/> ステロイド <input type="checkbox"/> H1 blocker <input type="checkbox"/> H2 blocker) <input type="checkbox"/> 必要なし
	Hydrationの必要性	<input type="checkbox"/> 必要あり ( L程度) <input type="checkbox"/> 必要なし
	血管外漏出時の危険性	<input type="checkbox"/> 壊死性 <input type="checkbox"/> 炎症性 <input type="checkbox"/> 非炎症性
	DLT(用量規制因子)	
	累積投与量	( )mg/m <sup>2</sup> まで / その理由(毒性) ( )

Fig. 6a. Anticancer drug assessment check sheet

H1: ヒスタミン 1 型受容体, H2: ヒスタミン 2 型受容体

確認事項		
対象疾患		
施行目的	<input type="checkbox"/> 進行・再発 <input type="checkbox"/> 術前化学療法 <input type="checkbox"/> 術後化学療法 <input type="checkbox"/> 放射線化学療法	
参考文献	文献名:	
試験デザイン	<input type="checkbox"/> 第Ⅰ／Ⅱ相試験 <input type="checkbox"/> 第Ⅲ相試験 <input type="checkbox"/> 症例報告 <input type="checkbox"/> その他 (                                 )	
エビデンスレベル	<input type="checkbox"/> Ⅰ <input type="checkbox"/> Ⅱ <input type="checkbox"/> Ⅲ <input type="checkbox"/> Ⅳ	
確認事項		
投与順序	投与順序の規定	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
インターバル	投与日	
	休薬日数	(                                 ) 日間
Pre/Post medication	制吐剤	<input type="checkbox"/> 高リスク <input type="checkbox"/> 中リスク <input type="checkbox"/> 低リスク <input type="checkbox"/> 最小リスク 制吐薬の使用 (                                 )
	アレルギー予防	<input type="checkbox"/> 必要あり ( <input type="checkbox"/> ステロイド <input type="checkbox"/> H1 blocker <input type="checkbox"/> H2 blocker ) <input type="checkbox"/> 必要なし
	Hydration の必要性	<input type="checkbox"/> 必要あり(                 L程度) <input type="checkbox"/> 必要なし
有効性	エンドポイント	
有害事象	G3 / 4 の有害事象と発現頻度	

**Fig. 6b. Regimen assessment check sheet**

G: グレード, H1: ヒスタミン 1 型受容体, H2: ヒスタミン 2 型受容体

### 2-1-2 情報検索フローチャート

情報検索方法の標準化および情報収集の効率化を目的に情報検索フローチャートを作成した(Fig.27)。情報収集の手順は、まず医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)や医薬品インタビューフォーム(以下、IF)による調査、次に国内ガイドラインや国外ガイドラインとしてNCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインによる調査を行い、これらに記述のないレジメンについては、米国国立医学図書館が提供する医学情報サービス PubMed を使用した臨床医学文献検索を行うことで、根拠となる文献の調査を行うことにした。

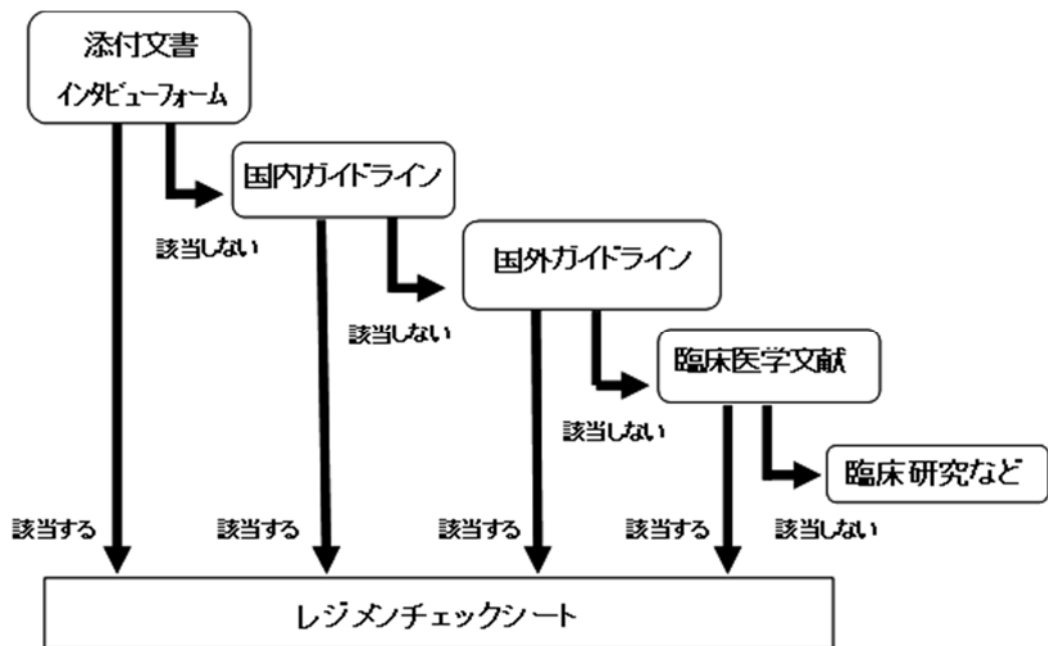
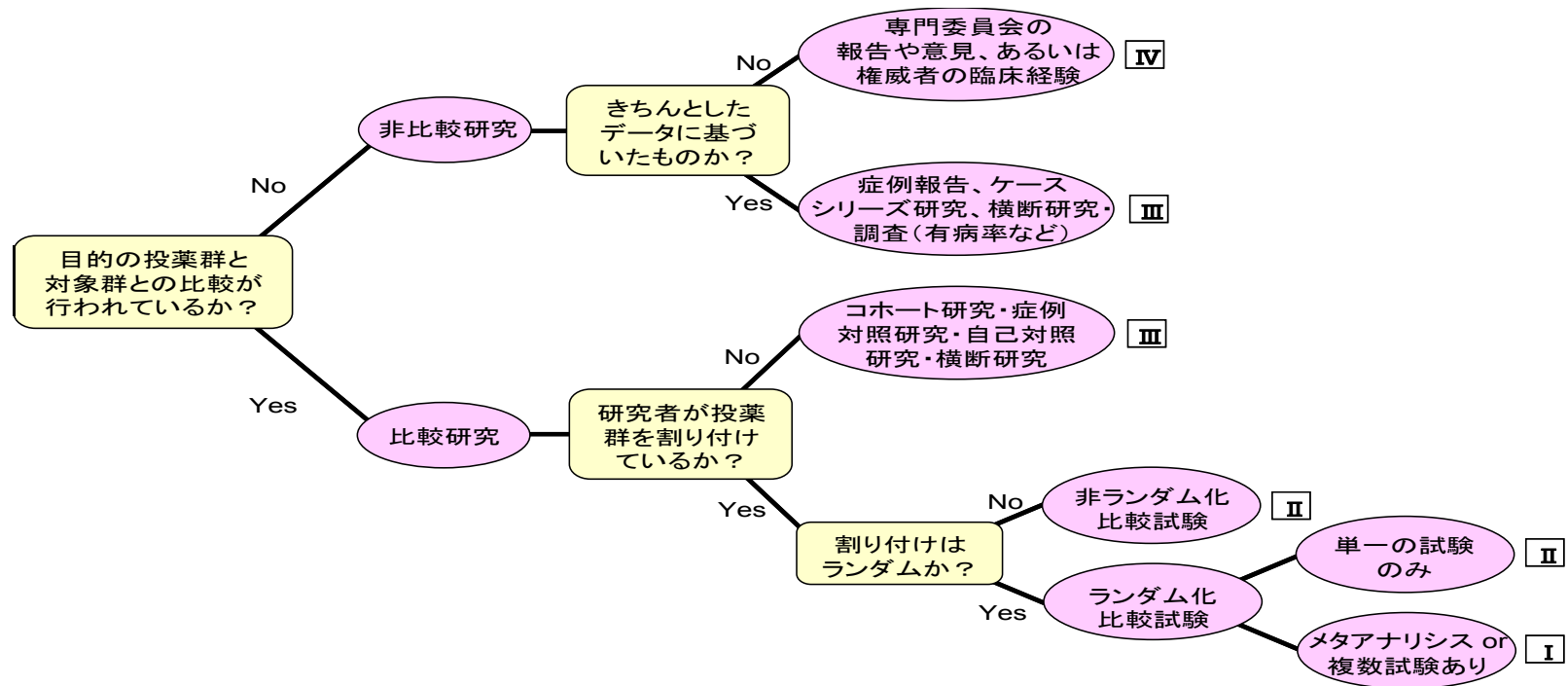


Fig. 7. The flowchart of information search

### 2-1-3 エビデンスレベル検索フローチャート

臨床医学論文中のエビデンスレベルの判断を支援するために、文献<sup>66,67)</sup>を参考にエビデンスレベル検索フローチャートを作成した(Fig.8)。エビデンスレベルの評価基準は、検索文献中にある臨床試験のデザインを厚生労働省委託事業抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準<sup>67)</sup>を参考に、I～IVの4段階で行い、レジメンの根拠となった論文のエビデンスレベル評価の標準化を図った。



I : 無作為化比較試験のメタアナリシスのエビデンス、または複数の無作為化比較試験のエビデンス

II : 少なくとも1つの無作為化比較試験のエビデンス、または複数の良くデザインされた非無作為化試験のエビデンス

III : 少なくとも1つの他のタイプの良くデザインされた準実験的研究のエビデンス、または比較研究、相関研究、症例比較研究など良くデザインされた非実験的記述研究

IV : 専門委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験

Fig. 8. The flow chart of evidence-level retrieval

#### 2-1-4 論文チェックシート

臨床医学論文の解釈を支援するために、日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会における構造化抄録を参考に、論文チェックシートを作成した。シート上の試験目的、主要評価項目や副次的評価項目、ランダム化割付およびITT (intention to treat) 解析の有無についてチェックしていくことで試験デザインの概要が把握できるよう工夫した (Fig.9a)。また、論文に記載された主要評価項目および副次的評価に関するハザード比あるいはリスク比ならびに 95%信頼区間、有意差を記入することで有効性の差異を、また血液毒性や非血液毒性の有害事象グレード 3/4 の発現率を記入することで安全性の差異を対比表示させることで、試験レジメンの比較対照レジメンに対する優越性あるいは非劣性を判断できる形式とした (Fig.9 b)。



臨床論文チェックシート			
記入年月日	年 月 日	記入薬剤師	
検討レジメン			
エビデンスレベル	I・II・III・IV		
※ エビデンスレベル検索手順については別紙のフローチャートを参照。			
<概要>			
試験目的			
評価項目	【主要評価】	・	
	【副次評価】	・ ・	
デザイン	RCT: <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	ITT解析: <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: 200px; margin: 10px auto;">           対象患者  患者数  N=         </div>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: 200px; margin: 10px auto;">           試験群:A 群  レジメン:  N=         </div>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: 200px; margin: 10px auto;">           対照群:B 群  レジメン:  N=         </div>	

**Fig. 9a. The literature check sheet (study design)**

RCT: ランダム化比較試験, ITT: intention-to-treat

<結果>

【評価項目】

主要評価	A 群	B 群	HR または RR	95%信頼区間	P 値
副次的評価	A 群	B 群	HR または RR	95%信頼区間	P 値

【毒性】

Grade 3/4	A 群	B 群	P 値
	%	%	
	%	%	
	%	%	
	%	%	
	%	%	

<結論>

【有効性】 試験群(A 群)は対照群(B 群)に比べ有効性が(高い・同等・低い)。

【毒性】 試験群(A 群)は対照群(B 群)に比べ毒性が(高い・同等・低い)。

**Fig. 9b. The literature check sheet (safety and efficacy)**

HR: ハザード比, RR: リスク比

## 2-2 レジメン評価支援ツールを利用したレジメン評価方法

評価支援ツールを用いたレジメン評価手順の標準化の有用性を評価するために、これまでにレジメン審査業務に関与した経験がない当院1-5年目の薬剤師18名を対象に以下の検討を行った。標準療法として確立されている乳がんに対するフルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド併用療法(以下、FEC療法)<sup>68-70</sup>を選択し、支持薬や補液を含めて検討用としてレジメンを作成し、以下に示す3段階に分けてレジメン評価を行わせた。第Ⅰ期;まず、評価支援ツールを全く使用しない状況でレジメン評価を実施し、その際に確認した項目や根拠資料の使用回数などを列挙させた。第Ⅱ期;引き続き、レジメンチェックシートのみを使用させ、同一レジメンについて第Ⅰ期と同様の評価を実施させた。第Ⅲ期;第Ⅱ期終了後にレジメン評価手順に関する講習を実施し、同一レジメンについて同様の評価を実施させた。

講習内容は以下のとおりである。非小細胞肺癌に対するパクリタキセル、カルボプラチン併用レジメンを対象薬剤師に提示した。まず、がん専門薬剤師が検索すべき情報源の順序を示した「情報検索フローチャート」に従い情報検索手順を示し、さらにパソコン端末を利用しNCCNガイドラインの活用方法、PubMedの検索方法を対象薬剤師と供覧し根拠となる文献を検索した。つぎに、根拠文献のエビデンスレベルを判断するため「エビデンスレベル検索フローチャート」を使用し、エビデンスレベルを評価した。さいごに、臨床医学論文に汎用される統計用語や読解ポイントを解説し、「論文チェックシート」に記入しながら根拠文献に掲載された臨床試験の内容をまとめ、結果を吟味しながらレジメン評価を行った。以上を約1時間かけて行った。

## 2-3 レジメン評価支援ツールの有用性評価

### 2-3-1 レジメン評価におけるチェック項目ごとの評価実施率

レジメン第Ⅰ～Ⅲ期のそれぞれの場合において、レジメンチェックシートのチェック項目ごとの評価実施率を、抗がん剤に関する項目とレジメン全体に関する項目とで大別し集計した。なお、この場合レジメンチェック項目の評価内容の適切さは問わなかった。

### 2-3-2 レジメン評価で使用した根拠資料使用回数

レジメン第Ⅰ～Ⅲ期のそれぞれの場合において、各評価項目の調査に使用した根拠資料を回答させた。回答は複数回答可とした。その根拠資料を「添付文書・IF」、「国内ガイドライン」、「国外ガイドライン」、「臨床医学論文」で分類し、その分類ごとの使用回数を集計した。

### 2-3-3 レジメン評価の標準化前後における正解項目数と評価時間

レジメン評価精度について客観的評価を行うために、FEC療法に関して乳癌診療ガイドラインや文献<sup>13-15)</sup>からレジメンチェックシート上の全24項目について解答例を作成した。対象薬剤師が評価した内容を院内レジメン審査委員会の委員であるがん専門薬剤師1名が、回答例に従い、正解を「1」、不正解を「0」とスコア化し、正解項目数を算出した。あわせてレジメン評価に要した時間を計測した。レジメン第Ⅰ期を標準化前、レジメン第Ⅲ期を標準化後とし、その正解項目数および評価に要した時間を標準化前後で比較した。統計解析としてウィルコクソンの符号順位検定を用い、有意水準は5%以下とした。

### 3 結果

#### 3-1 レジメン評価におけるチェック項目ごとの評価実施率

個々の薬剤に関する項目とレジメン全体に関する項目における評価実施率を調査した (Table 9)。個々の薬剤に関する項目に関する平均評価実施率は、第Ⅰ期で 52.0%、第Ⅱ期で 93.5%、第Ⅲ期で 94.0%であった。第Ⅰ期における「投与量」や「投与時間」、「適応症」などの基本的な項目では評価実施率が高かったが、「用量制限因子」、「点滴器材溶出の有無」、「遮光の必要性」、「血管外漏出の危険性」、などでは評価実施率が低かった。なお、第Ⅱ期では全ての項目で 80%以上へと評価実施率が上昇したが、その後の第Ⅲ期ではほとんど変化がなかった。一方、レジメン全体に関する項目の自己評価率は、第Ⅰ期で 50%、第Ⅱ期で 65.5%、第Ⅲ期で 87.1%であった。特に、第Ⅰ期における「施行目的」や「対象疾患」などの基本的な項目では評価実施率が高い一方で、「参考文献の試験デザイン」、「参考文献のエビデンスレベル」、「有効性」、「有害事象」、「投与順序」の 5 項目では評価実施率が低かった。さらに、レジメンチェックシートを用いた第Ⅱ期でもこれらの 5 項目の評価実施率は全て 50%以下と低いままであったが、その他の支援ツールを用いた講習実施後の第Ⅲ期では、「投与順序」を除く全ての項目で 75%以上の評価実施率へと上昇した。

Table 9. Serial assessment rates in each phase in FEC therapy checked by pharmacists who have a little experience in cancer chemotherapy.

チェックリストの項目	評価率(%)		
	評価①	評価②	評価③
<b>【抗がん剤】</b> 適応症	95.3	100	100
投与量	100	100	100
投与方法	100	100	100
投与時間	94.0	100	100
主薬と補液配合変化	77.8	100	100
希釈後の安定性	50.0	97.2	97.2
DEHP溶出の有無	5.6	81.7	83.1
遮光の必要性	0	94.4	94.4
悪心・嘔吐の強度	72.2	98.9	98.9
アレルギー予防の必要性	38.9	83.3	84.4
Hydration の必要性	44.4	90.0	90.0
血管外漏出の危険性	16.7	92.8	92.8
用量制限因子	11.1	84.4	87.2
累積投与量	22.2	85.6	88.6
平均	52.0	93.5	94.0
<b>【レジメン】</b> 対象疾患	94.4	100	100
施行目的	77.8	98.6	98.6
参考文献	55.6	78.6	95.0
参考文献の試験デザイン	16.7	33.1	88.9
参考文献のエビデンスレベル	29.4	50.0	93.6
投与順序	27.8	44.4	55.6
インターバル(投与日・投与日数)	100	100	100
Pre/Post medication	50.0	77.2	83.3
有効性	26.1	34.4	76.9
有害事象	22.2	38.9	78.6
平均	50.0	65.5	87.1

DEHP: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)

### 3-2 レジメン評価で使用了根拠資料使用回数

レジメン第Ⅰ～Ⅲ期における「添付文書・IF」および「国内ガイドライン」の使用回数については、レジメンチェックシートの使用(第Ⅱ期)によって共に顕著な増加を示したが、第Ⅲ期での使用回数は第Ⅱ期よりも減少していた。一方、「国外ガイドライン」および「臨床医学論文」の使用回数については、レジメンチェックシートの使用(第Ⅱ期)によって共に増加し、さらに第Ⅲ期でも顕著な増加を示した。なお、すべての根拠資料の使用回数の合計は、第Ⅰ期で239回、第Ⅱ期で280回、第Ⅲ期で450回へと増加した(Fig.10)。

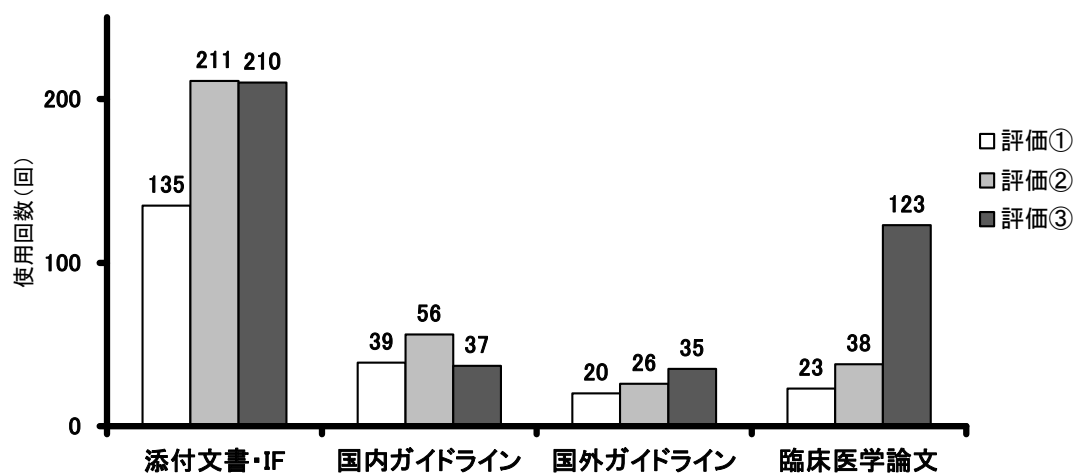


Fig. 10. The number of refer times to assess the appropriateness of FEC therapy in each phase by pharmacists who have a little experience in cancer chemotherapy.

IF: インタビューフォーム

### 3-3 レジメン評価方法の標準化前後での正解項目数, および所要時間の比較

レジメン評価方法の標準化前(第Ⅰ期)と標準化後(第Ⅲ期)において, 24 評価項目のうち正解項目数と評価に要した時間を調査した。レジメン評価の正解項目数は標準化前では  $7.5 \pm 2.6$  項目であったのに対し, 標準化後では  $19.9 \pm 3.8$  項目と有意に増加した( $p < 0.01$ )。一方, レジメン評価に要した時間は, 標準化前は  $73 \pm 47$  分であったのに対して, 標準化後では  $103 \pm 91$  分であった。なお評価時間は個人間での差が大きく, 平均所要時間は長くなったが有意差はなかった。



#### 4 考察

がん化学療法のレジメン評価委員会においては、提出されたレジメンの妥当性を委員全体で審議することになるが、審議資料として客観的な事前評価結果があれば効率的に審議を行うことができ、また重大な審議漏れも防ぐことが可能となる。そのような役割は幅広い薬物治療に関与し、薬の専門家である薬剤師に求められることが多い。しかし、レジメン評価の適切性は評価者個人の経験や能力に大きく依存する。本研究において行った、レジメン評価経験のない薬剤師(1～5年, 18名)を対象としたFECレジメン評価の結果、個々の薬剤に関する項目評価においては、第Ⅰ期の不十分な評価実施率(52%)は、第Ⅱ期において十分な評価実施率(93.5%)に至り、第Ⅲ期での評価実施率(94%)とほぼ同様の結果となった。このことは、抗がん剤に関する基本的な調査項目に関しては、レジメンチェックシートの使用(第Ⅱ期)のみで十分な評価が可能となったことを示す。つまり、レジメンチェックシートの使用は必要な調査項目を明確にするばかりでなく、個人認識の差を解消する点でも有用であった。

一方、レジメン全体に関する項目の評価実施率においては、第Ⅰ～Ⅲ期と評価支援ツールを活用し、さらに教育を行うことで評価実施率は50%から65.5%さらに87.1%と上昇したが、レジメンチェックシートの使用(第Ⅱ期)のみでは全10項目中の5項目で33.0%～50.0%の評価実施率に留まっていた。これは、特に参考文献の試験デザイン、参考文献のエビデンスレベル、有効性などの専門的な知識を要する項目に関しては、レジメンチェックシートの使用のみではその調査方法が分からない薬剤師が多いということを意味する。つまり、レジメンの適切な評価には、国外ガイドラインや臨床医学論文などの様々な情報を参照することが必要であるが、そのためには本研究で取り組んだ論文チェックシートなどをはじめとする支援ツールが極めて重要であることが明らかになった。臨床医学論文においては、グレード3～4の有害事象が比較的多くても忍容性が良好と記載されたり、また副次的評価項目のみで有意差が認め

られた場合でも、新規開発レジメンは有効であると結論づけられている場合もある。したがって、論文チェックシートの評価項目や毒性項目についてもれなく確認することは、レジメンの有効性や有害事象を適切に吟味することができ、薬剤師のレジメン評価力をより向上させると考えられる。今回、第Ⅲ期における評価実施率が 100%に到達しなかった。このことは、レジメン評価は評価者個人の能力や経験に左右されるためと推察されるが、個人的要因による影響排除を視野に入れた、レジメン評価支援ツールの改訂や教育の方法および内容についての検討が必要であると考えられた。

調査に使用した根拠資料回数においては、総使用回数に対する「添付文書・IF」からの情報使用率は、第Ⅰ期で 62.2 %、第Ⅱ期で 63.7 %、第Ⅲ期で 51.9 %を占めていた。但し、「添付文書・IF」は薬剤の基本的情報を確認する上で最も重要な資料ではあるものの、がん化学療法の調査項目によってはそれらの資料には記載されていない情報も多い。つまり、レジメンを適正に評価するためには、「添付文書・IF」の基本的な情報以外に、「国内ガイドライン」や「国外ガイドライン」を参照することに加え、「臨床医学論文」の情報を検索できる PubMed の使用方法やレジメンのエビデンスレベルを判断することも必要である。そこで、レジメン評価の支援ツールとして、検索すべき情報源の順序を示した「情報検索フローチャート」、臨床論文の結果のエビデンスレベルを判断するための「エビデンスレベル検索フローチャート」、臨床論文のポイントを理解しやすくするための「論文チェックシート」を作成した。これらを解説した約 1 時間の講習(第Ⅲ期)によって、「国外ガイドライン」の使用回数は増加し、特に「臨床医学論文」においては第Ⅰ期の 23 回から第Ⅱ期の 38 回、第Ⅲ期の 123 回と顕著に増加した。このことは、レジメン評価支援ツールの使用やこれらに関する解説が、レジメンを適切に評価するうえで極めて有効であったことを示している。

レジメン評価業務の標準化前である第Ⅰ期と比較して標準化後の第Ⅲ期では、正解項目数が顕著に増加した。このことは、レジメン評価支援ツールとそれらを用いた情

報検索手順やエビデンスレベル評価などに関する講習が非常に有用であることを示している。レジメン評価に要した時間は、標準化前は 73 ± 47 分であったのに対して、標準化後では 103 ± 91 分であった。所要時間が長くなった理由は、より多くの評価項目について検討するようになったことと、それに伴い参考資料を把握するのに時間を要したためと考えられた。また、一人当たりの調査項目数と調査 1 回に要する時間を検討したところ、標準化前では 5.5 分/回(73 分/ 13.3 回)であったのに対して、標準化後では 4.1 分/回(103 分/ 25 回)と短縮していた。したがって、標準化前後で評価項目に対する正解項目数は増加し、調査回数あたりの所要時間は短縮し、今回の取り組みは、的確かつ効率的にレジメンを評価するのに有用であった。

九州大学病院では、すべての入院・外来レジメン評価業務に薬剤師が関与している。とくに申請レジメンの承認機関であるがん薬物療法レジメン審査委員会において、薬剤師は中立的立場から申請レジメンに関する、有効性を示すエビデンスの有無、保険適応の有無、抗がん剤の用法・用量、投与速度、休薬期間、および支持療法の妥当性など客観的情報をレジメン審査委員にプレゼンテーションしている。これら客観的情報は、今回作成したレジメンチェックシートにすべて網羅されている。このため、がん薬物療法レジメン審査委員会において薬剤師の担う業務は、レジメン承認の可否に大きな影響を与えるばかりでなく、薬剤師の存在意義を確固たるものにしていく。現在、レジメン審査の効率化を図るため、申請レジメンは専門医と薬剤師および看護師を含む 3 名の審査員によって構成されるプレ審査部門によって予備審査が行われている。この審査過程において今回標準化された評価方法が活用されている。レジメン評価担当薬剤師から、「どの様な項目に注意すればよいか判断しやすくなった」、「情報の検索がよりスムーズに行えるようになり、レジメンの妥当性の吟味や審議資料の作成業務がより効率的に行えるようになった」など、好意的な意見がよせられている。このことは、評価支援ツールや評価方法の有用性が確認できた FEC 療法以外のレジメンに対して

も応用可能であることを示唆している。今回考案したレジメン支援ツールや評価方法は論文発表しており、他施設でも使用可能である。これら支援ツールを十分に活用することで、レジメン評価に関与する薬剤師のレジメン評価スキル向上が期待でき、より効果的で安全ながん化学療法の実践に貢献すると考えられる。

## 5 小括

安全で質の高いがん化学療法を進めていくうえで、レジメンの妥当性を評価し適切に管理することは極めて重要であり、薬剤師に求められる役割である。レジメンの評価支援ツールを作成してレジメン評価法を標準化することは、薬剤師によるレジメン評価の確実性を高め効率化を図るために有用である。

## 2-2 抗がん剤曝露防止を目指した医師・看護師に対する教育体制の構築

### 1 緒言

がん化学療法で用いられる抗がん剤の多くは変異原性や催奇形性、発がん性を有するものが多く、抗がん剤の曝露の危険性は、調製時ばかりでなく投与や廃棄時など多岐にわたり、医療従事者共通の問題となっている<sup>71-81)</sup>。抗がん剤の安全な取り扱いに関しては、欧米において1970年代より国家レベルでのガイドライン作成の取り組みが始まり、米国でも1980年代にOSHA(米国労働省安全衛生局)やASHP(米国病院薬剤師会)により医療従事者への曝露防止対策ガイドラインが作成された<sup>82)</sup>。日本でも1991年に日本病院薬剤師会により「抗悪性腫瘍薬の院内取り扱い指針」が作成され、2005年以降「抗がん剤調製マニュアル」として改訂が重ねられ、安全性を担保する考え方と無菌混合の操作方法等について、薬剤師の管理のもとに医師、看護師をはじめとするすべての医療従事者が習熟するための指針が示された。しかしながら、諸外国とは異なり、日本においては強制力のある抗がん剤曝露対策のガイドラインはなく、施設ごとの取り組みにゆだねられている<sup>79,83)</sup>。さらに、施設をとりまくさまざまな問題、すなわち院内の薬剤部と他部門との調整が困難であること、スペースの調整が困難であること、経済的な問題や安全性についての認識不足などもあり安全確保対策上の課題が残っている。九州大学病院(以下、当院)においては、2004年12月の外来化学療法室の開設以降、薬剤師による抗がん剤の無菌調製を実施しているが、入院患者に対しては2008年時点では全病棟を対象に実施できていない状況であった。このことは病棟では不適切に抗がん剤が取り扱われていると思われ、日常的に医師や看護師は抗がん剤に曝露している可能性が懸念される。このため医師や看護師を抗がん剤曝露の危険性から守り、院内における適切な抗がん剤の取扱いを普及させるため薬剤師が曝露防止教育プログラムを考案し、抗がん剤の安全な取扱いと曝露予

防対策について医師と看護師に教育を行うことは必須である。さらに当院では多くの病棟で抗がん剤が取り扱われており、また年度ごとに多くの医師や看護師が入れ替わる。このため、年度ごとに複数回にわたって、医師や看護師にして教育を行わなければならない、一定の効果が示された標準的な教育方法を確立することも急務であった。

そこで今回、医師、看護師を対象として、エビデンスやガイドラインに基づいた抗がん剤曝露の危険性と対応策など安全な抗がん剤の取り扱いに関する講習会(以下、講習会)を開催し、その取り組みについて評価を行った。さらに、安全な抗がん剤に取扱いに関するリーフレットを作成し、院内において周知徹底を図った。

## 2 方法

### 2-1 教育方法

講習会は、抗がん剤の安全な取り扱いに対する理解や調製手技の習得などを目的とし、「調製手技の現状確認」、「基礎講習」、「実技講習」の3部構成とし、約60分間かけて講習会を行った(Fig. 11)。まず、受講者の基礎講習前における調製手技の現状を確認する目的で、fluorescein sodium を抗がん剤に見立て、受講者にバイアル内の fluorescein sodium 10mg を注射用水 5mL で溶解後に指定量を生理食塩水 50mL ボトルに混合する模擬調製を実施させた。この際、指導薬剤師は標準調製手技チェックリストを用いて、調製手順を確認した。調製終了時には UV ランプを用い、fluorescein sodium の飛散を受講者と一緒に確認した(Fig. 12)。次に、抗がん剤の安全な取り扱いについての理解向上を目的とし、基礎講習を実施した。抗がん剤の発がん性や揮発性、暴露経路、陰圧手技の重要性、曝露防止器具、安全な廃棄方法など文献<sup>82,86-87)</sup>や書籍<sup>84,85,88)</sup>を参考に講義資料を作成し、エビデンスに基づいた教育を行った。最後に、基礎講習の内容をふまえ、ガイドラインに基づいた調製手技習得の再確認を行うために、再度模擬処方せんに従って調製を行い、1回目と同様、標準調製手技の確認、fluorescein sodium の飛散を確認した。なお、調製手技の習得が不十分な受講者に対しては、薬剤師が個別に補足指導を行った。講習はがん専門薬剤師1名が中心となり、抗がん剤の危険性や安全な取り扱いについて十分な教育を受けた調製経験3年以上の薬剤師5名により行った。

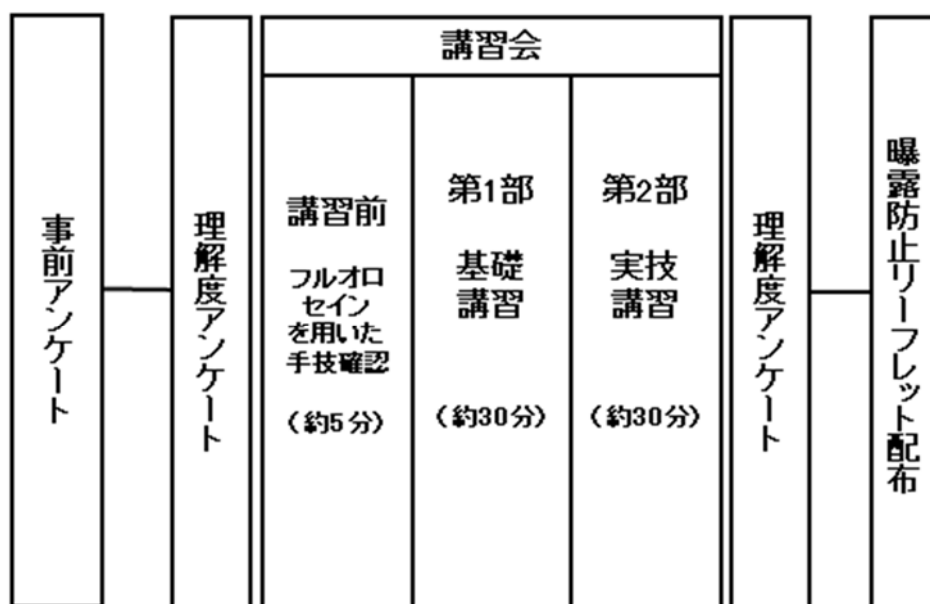


Fig. 11. Guidance for doctors and nurses on preventing exposure to anticancer drugs





**Fig. 12. Evaluation of a mixing technique on doctors and nurses by fluorescein sodium.**

## 2-2 調査方法

講習会の受講者を対象に、2種類のアンケート調査を実施した。まず、講習会前の事前アンケートを行い、抗がん剤調製に関する講義の経験、調製中の液漏れや皮膚付着の経験の有無、さらに病棟での抗がん剤曝露対策や廃棄方法などの現状把握などを確認した。調査方法は、「はい」および「いいえ」の二者択一による無記名回答方式とした。アンケート結果は、抗がん剤調製経験のある受講者のみを解析対象とし、医師と看護師の間で抗がん剤調製の現状や抗がん剤曝露の認識に違いがあるのかを、さらに両者間で違いがあればその要因を検討するために、「はい」と回答した割合を両者間で比較した。つぎに、受講者の講義内容に対する理解状況を確認するため、講習会前後に理解度アンケート調査を行った。調査方法は、1「全く知らない」、2「少し知っている」、3「ある程度知っている」、4「十分知っている」の4段階選択による無記名回答とし、講習会前後に同一回答用紙に理解度を記入する方式とした。アンケート結果は、講習会前後の両方で回答が得られた受講者のみを解析対象とし、理解度算出方法については、それぞれ「全く知らない」に 0、「少し知っている」に 33.3、「ある程度知っている」に 66.6、「十分知っている」に 100 の換算係数を乗じ、平均化した数値(%)で表した。なお、複数回講習会に参加し回答した医師・看護師はいなかった。

## 2-3 抗がん剤曝露防止リーフレットの作成と周知徹底

リーフレットをば、抗がん剤取扱いに関する文献<sup>82)</sup>や書籍<sup>84,85)</sup>から情報を収集し作成した。内容は、抗がん剤曝露の危険性が高いと想定される状況、すなわち抗がん剤調製時、与薬時、排泄物取扱時、廃棄時および事故汚染時とした。また写真を多く配置することで注意点を視覚化した(Fig.13)。リーフレットは、受講者に配布するとともに各病棟の注射ミキシング台付近に掲示し、継続的に周知徹底を図った。


#### 2-4 統計解析

事前アンケート調査結果はフィッシャーの直接検定を、また理解度アンケート調査結果はウィルコクソンの符号順位検定を用いて統計処理を行った。いずれも危険率が5%未満( $p < 0.05$ )を有意差ありとした。

## 抗がん剤曝露防止リーフレット

### 準備

抗がん剤を取り扱う時(調製時、与薬時、排泄物取扱時)は、以下の器具の使用を強く推奨する。



キャップ  
ゴーグル  
マスク  
手袋  
ガウン

### 調製時の注意点

**[心構え]**

- 調製場所は、他の注射剤を調製する場所と区別する。
- 調製前後は、作業場所を十分清掃する。
- 作業用シートを敷き、調製にはロック式シリンジを使用する。
- 調製後は、十分な手洗いとうがいを励行する。

**[調製手技のポイント]**

(1)アンブルからの薬剤吸引

- アルコール綿で覆ったままカットし吸引する。

(2)凍結乾燥薬剤の溶解

- バイアルに垂直に刺し込み内筒を引き陰圧にする。
- 圧力差に任せて泡立たないように注意する。

(3)バイアルからの液状薬剤吸引

- 採取薬液量よりも少なめの空気をシリンジ内に入れておく。
- バイアル内を陰圧の状態にして、注射針を抜く。

**POINT !**




カット部をアルコール綿で覆う



陰圧を保つ

### 与薬時の注意点

飛散による顔への曝露を防ぐためにボトルを顔より低い位置に下ろす。



### 排泄物取扱時の注意点


- 投与2日間は手袋を着用し、ケアにあたる。
- 投与2日間のおしめは密封できるバックにいれる。

### 廃棄方法

抗がん剤が付着したものは、ユニパックなど封ができるものに入れ、全て耐貫通性の密閉できる容器に破棄する

灰色廃棄BOX: 手袋、マスク、ガウン、アルコール綿、ガーゼ

・留置針、注射針 ・注射器 ・ボトル、アンブル、バイアル ・輸液ルート



ユニパックなど封のできるものに入れる

### 事故・汚染時の対処方法

- 皮膚、手指への付着:** 直ちに流水で洗い流し石鹸で洗浄する。必要時、皮膚科を受診。
- 目に入ったとき:** 直ちに水中に顔を付け、瞬きを繰り返す。あるいは、流水で15分以上洗浄する。必要時、眼科を受診。
- 針刺し:** 直ちに血液を絞り出しながら流水で傷口を十分に洗う。必要時、皮膚科を受診。
- 衣類への付着:** 直ちにゴム手袋を着用し、付着部位を流水で洗う。
- 床、作業台への汚染:** 直ちにゴム手袋を着用し、汚染箇所をその周囲側から紙か布で汚染の中心に向かって拭き取る。さらに、水を含んだタオルで3回拭き取り、最後に乾拭きする。




Fig.13. Leaflet to prevent the exposure of anticancer drugs.

### 3 結果

#### 3-1 抗がん剤曝露防止講習会

講習会は2年間にわたり計11回開催した。看護師に対しては、2008年8～9月に3回、2009年5～7月に2回、また医師に対しては、2009年5～7月に6回開催した。看護師125名、医師87名の計212名が講習会に参加し、薬剤師による抗がん剤曝露防止に関する教育・指導を受けた。

#### 3-2 事前アンケート

事前アンケートに回答した医師、看護師のうち、調製経験者とその調製経験年数(平均値±標準偏差)はそれぞれ41名(3.5±3.5年)と88名(6.0±6.2年)であった。事前アンケート結果を Fig.14 に示す。抗がん剤調製の実態として、「調製時に液漏れやしぶきの経験がある」、「抗がん剤の皮膚への付着経験がある」と回答した医師、看護師の割合は高い傾向にあった。一方、「抗がん剤の取り扱いに関する講義を受けた経験がある」と回答した医師はごくわずかであり、看護師もそれほど高くなかった。また「自己の抗がん剤調製手技は十分だと思う」と回答した医師、看護師の割合もともに低かった。次に病棟における抗がん剤曝露防止策の実践状況として、「ルアーロック式シリンジを使用している」、「調製区画を区別している(作業用シートを使用している)」と回答した医師、看護師の割合は低い傾向であった。一方、「マスク・手袋を着用している」、「陰圧手技を実践している」と回答した医師、看護師の割合は高い傾向であった。また「廃棄物を適切に処理している」では看護師が医師に比べて有意に高かった。

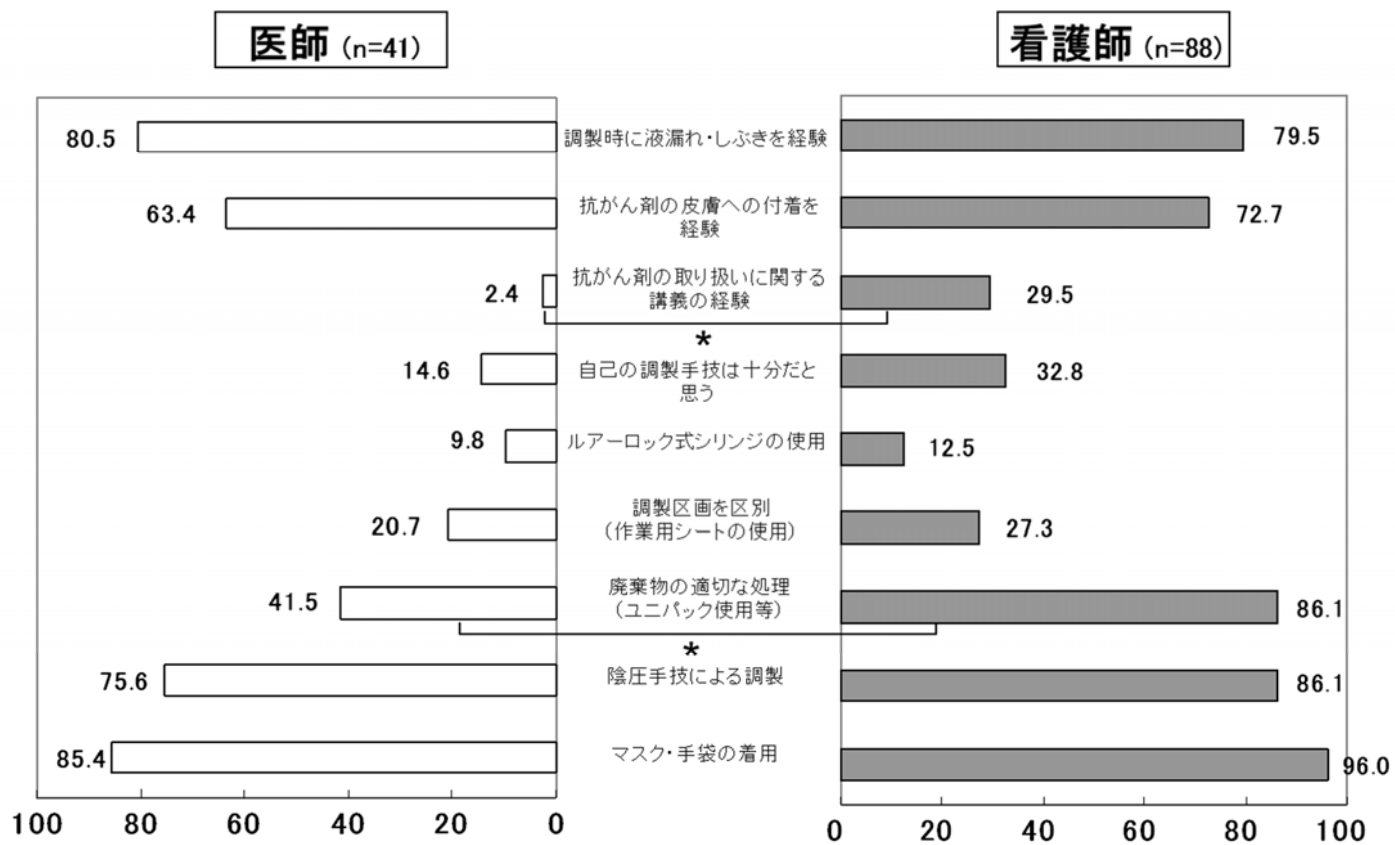


Fig.14. Questionnaire survey concerning the conditions for mixing of anticancer drugs.

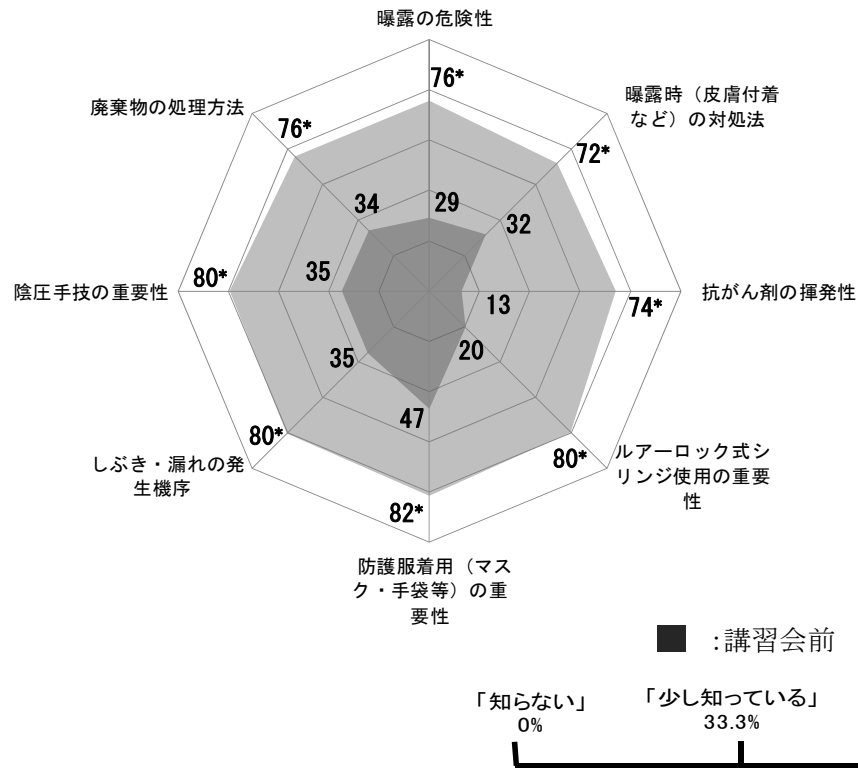
\*:p<0.05 (Fisher's exact test)

### 3-3 理解度アンケート

理解度アンケートの回答者は医師，看護師でそれぞれ 43 名，111 名であった。

医師の講習会内容に対する理解度変化では，講習会前は 13～47 %であった 8 項目それぞれの理解度は，講習会後には 72～82 %へと有意に増加し，特に「抗がん剤の揮発性」，「ルアーロック式シリンジの重要性」での顕著な理解上昇が確認された (Fig.15a)。看護師の講習会内容に対する理解度変化では，講習会前は 27～64 %であった 8 項目それぞれの理解度は，講習会後には 81～90 %へと有意に増加し，特に「ルアーロック式シリンジの重要性」での顕著な理解上昇が確認された (Fig.15b)。

(a) 医師



(b) 看護師

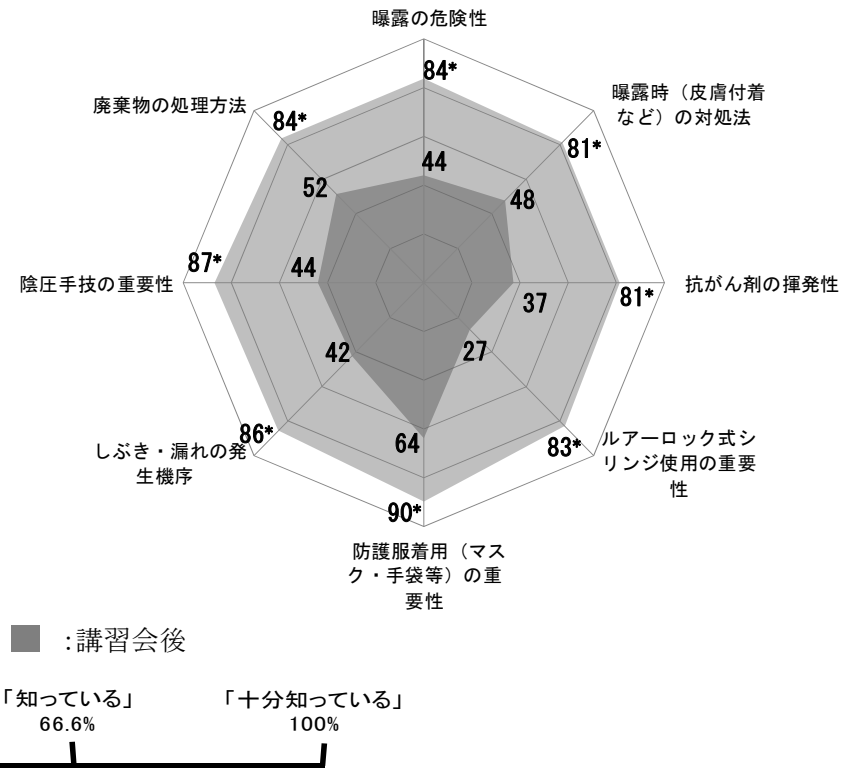


Fig.15. Changes of intelligibility of (a) doctors , (b) nurses before and after guidance.

\*:p<0.05 (Wilcoxon signed-rank test)



#### 4 考察

近年、医療従事者への抗がん剤曝露の危険性が徐々に認識されている<sup>77)</sup>。これまで抗がん剤の取り扱いに関する薬剤師への教育は行われているが<sup>89)</sup>、薬剤師が医師や看護師を対象に抗がん剤の危険性や取り扱いに関する教育を行った報告はほとんどない。そのため、医師、看護師に対する、抗がん剤取り扱いの危険性に関する認識を高め、安全な調製手技の習得する教育プログラムを考案し、講習会を開催することで教育・指導を行った。さらに、抗がん剤に取扱いに関するリーフレットを作成し、さらなる周知徹底を図った。

事前アンケートにおいて、医師、看護師ともに「調製時に液漏れやしぶきの経験がある」、「抗がん剤の皮膚への付着経験がある」と回答した割合が高かったことや、「自己の抗がん剤調製手技は十分だと思う」と回答した割合が低かったことから、医師、看護師の抗がん剤調製の実態は十分でないことが判明した。また講習会前の理解度アンケートにおいても医師、看護師は、「しぶき・漏れの発生機序」、「陰圧手技の重要性」といった調製手技を十分に理解していなかった。そのため、fluorescein sodiumを用いた調製手技確認において、fluorescein sodiumの飛散例が数多く認められた。このことは、抗がん剤の取り扱いに関する教育が不十分なまま抗がん剤調製に関与しており、多くの医師、看護師が抗がん剤による曝露を受けている可能性を示唆している。医師・看護師にとって、抗がん剤はがん細胞に対しては抗がん作用を示し、正常細胞に対しては毒性を示すことは周知の情報である。そのため医師・看護師に対して抗がん剤による曝露の危険性を深く教育するためには、抗がん剤を取り扱う日常業務の中において、常に抗がん剤曝露の危険性があることを強く認識させる必要がある。このことから、レジメン評価業務において考案した文献検索方法を応用し、国内外で報告されている情報<sup>71-81)</sup>を収集した。これら情報をもとに、抗がん剤には変異原性、催奇形性、発がん性および二次がんの発生リスクがあること、また抗がん剤の曝露防止には曝露

経路の理解がより重要であることをエビデンスに基づいて指導した。一方、実技講習では、ガイドラインに基づいた安全な調製手技の習得を目的とした。実技講習により、「しぶき・漏れの発生機序」、「陰圧手技の重要性」など調製手技に関する医師・看護師の理解度が有意に向上した。このことは、抗がん剤曝露の危険性を視覚的に確認できる fluorescein sodium 模擬調製を取り入れたこと、薬剤師による個別指導を含む実技指導が寄与したと考えられた。病棟における曝露対策の現状においては、ルアーロック式シリンジや作業用シートの使用率が低く、講習会では薬剤師がこれらの曝露防止器具の必要性を教育し、使用の促進を積極的に行った。その結果、医師と看護師の講習会後の「ルアーロック式シリンジの重要性」など曝露防止器具使用の必要性に対する理解度が有意に上昇した。さらなる曝露防止の推進のためには PhaSeal<sup>®</sup>等の完全閉鎖系システムの導入も必要であろう。コスト面など解決すべき問題もあるが、早期導入に向けて薬剤師は医療材料委員会に積極的な働きかけを行い、抗がん剤曝露防止に向けた院内環境の整備に着手しなければならないと考えられた。

ところで、講習会以前に抗がん剤の取り扱いに関する教育を受けた看護師は 29.5 %であり、特に医師は 2.4 %と極めて低かった。講習会以前の医師と看護師の曝露防止策実施状況を比較すると、すべての項目で医師の実施率が低く、特に廃棄物の適切な処理(ユニパック使用等)は看護師との差が顕著であった。また、講習会前の理解度を比較すると、全項目において医師の理解度は看護師を下回っていた。この傾向は、講習会後の理解度でも同様であった。このことから抗がん剤曝露の危険性に関する意識や理解度の向上には事前教育が重要であることが示唆され、今後薬剤師は医師、看護師に対する抗がん剤の安全な取り扱いに関する教育に勤務採用後早い段階から取り組む必要があると考えられた。

近年、抗がん剤曝露に対する意識も高まり、様々な施設で曝露防止への取り組み<sup>90)</sup>や実態調査<sup>91,92)</sup>が行われている。抗がん剤を取り扱う医師や看護師においては、院

内で決められた明確な曝露防止基準はなく、個人に任せられているのが現状である。そのため、抗がん剤曝露防止リーフレットによる周知徹底を行い、個人の意識改革に努めた。今回、リーフレット活用による有効性の評価までは行っていないが、多くの病棟では抗がん剤調製時のガウンやマスクの着用率が向上したり、抗がん剤の揮発性を考慮し、廃棄時は密閉袋を利用するなど曝露防止対策が徐々に浸透している。

今回考案した教育プログラムは、現在入手できるエビデンスおよびガイドラインに基づいた内容であり、また医師・看護師の理解度調査からも有用性が示唆されている。したがって、他施設においても医師や看護師に対する抗がん剤曝露防止を目的とした標準的教育プログラムとしての使用は可能であろう。九州大学病院看護部では、がん看護に関わる看護師育成研修として、福岡県内の病院に勤務する看護師を受け入れ、教育を行っている。この看護師研修においても、今回の教育プログラムが活用されている。研修を受けた他施設の看護師から、「安全な抗がん剤の取扱いの重要性について再認識できた」、「今まで不適切に抗がん剤の調製や廃棄を行ってきた」など好意的な意見が聞かれるなど、一定の成果を認めている。さらには研修終了後、勤務する病院においても、この教育プログラムを利用し、安全な抗がん剤の取扱いに関する看護師の意識改革や環境整備を行っているとの報告を受けている。抗がん剤曝露防止を目的とした医師・看護師に対する教育プログラムは、薬剤師の教育にも有用であると思われ、他施設においても活用されることを期待する。

## 5 小括

抗がん剤曝露の危険性を低減させるためには、抗がん剤の危険性や安全な取り扱いを十分に把握した薬剤師が、医師・看護師に対して抗がん剤曝露の危険性と対応策に関する教育を行うことが必須である。施設内全体で抗がん剤の曝露防止に取り組むにあたり、薬剤師が果たすべき役割はきわめて大きいといえる。

## 総括

本研究では、がん化学療法における安全性の向上を目的として、まず、臨床調査に基づき、TS-1 併用によるワルファリンの抗凝固能変化の検討、またアムルピシンによる重篤な好中球減少症のリスク因子を見出し、さらにベンダムスチンの血管障害対策として投与方法の変更が有効であったことを示し、エビデンスの創出を行った。次に、安全かつ最適な化学療法のための薬剤師によるレジメン評価の標準化を図り、また医師・看護師に対する抗がん剤曝露防止のための教育を行うことで、実務面からのさらなる安全性の向上に努めた。

第 1 章では、ワルファリンと TS-1 の相互作用として、ワルファリンの抗凝固能への影響について調査を行った。併用前後における INR の推移をレトロスペクティブに調査し、抗凝固能増強の程度、時期について解析した。その結果、TS-1 併用から 2-3 週間経過後には INR 値は併用前と比較して上昇することが明らかとなった。またワルファリンの抗血液凝固作用の亢進は TS-1 併用後 1 週目から発現する可能性もあることから、TS-1 化学療法を実施する患者に対しては、薬剤師がワルファリン服薬の有無を確認し、併用がある場合には、TS-1 とワルファリンの併用開始から少なくとも 2 週間以内には INR を測定し、ワルファリン投与量の調節を行う必要があることを医師および患者に説明することがきわめて重要であると考えられた。次に、アムルピシンによる重篤な好中球減少症に関連する患者背景に基づくリスク因子解析を行った。その結果、高用量のアムルピシン、投与開始時の低いヘマトクリット値、および女性が、再発・進行性肺癌患者におけるアムルピシン誘発性の重篤な好中球減少症と有意に関連していることを示した。このうち、女性およびヘマトクリット値低値を示す患者で重篤な好中球減少症の発現頻度が高いという結果は今回新たに見出されたものであった。これらの危険因子を有する患者では、好中球数の推移を厳重にモニターし、G-CSF 製剤の早

期投与を考慮すべきである。このことはアムルビシン単独療法における安全性のより一層に寄与すると考えられた。また、ベンダムスチンによる血管障害に対する危険因子を調べた結果、ベンダムスチンの希釈液量と血管障害発症率の間に有意な関係が観察されたため、薬学的介入としてベンダムスチン溶液の用量を250 mL から500 mL に変更した。介入後、血管障害の発症率は有意に低下した。さらに、ベンダムスチンによる血管障害の発症率は濃度依存的に高くなることが観察され、とくに、ベンダムスチン溶液の投与濃度を0.40 mg/mL 以下に調製することで血管障害の発症率をさらに下げることができるという結果は新たに見出されたものであった。薬剤師が副作用の発現因子についての情報を集積・評価し、根拠に基づいて、より適切なレジメンならびに投与方法を構築することは、患者の苦痛を軽減し、医療安全の観点からも非常に重要であると考えられた。

第2章においては、第1章で行ったエビデンスの創出の重要性およびレジメン構築の必要性を念頭に置き、実務面からのさらなる安全性の向上に努めた。まず、薬剤師が、がん化学療法レジメンの妥当性を医学・薬学的観点から確実に効率よく評価するための、レジメン評価支援ツールの作成、およびレジメン評価の標準化に取り組んだ。がん化学療法に対する業務経験の浅い当院の薬剤師を対象に、レジメン評価に関する教育を実施し、支援ツールの有用性を評価した。その結果、乳がんの標準化学療法であるFEC療法を提示してレジメン評価を実施させると、レジメン評価に関する教育や評価支援ツールの利用により、レジメン評価能力が向上することが明らかとなった。さらにFEC以外のレジメンに対しても応用可能であることも示唆された。安全で質の高いがん化学療法を進めていくうえで、レジメンの妥当性を評価し適切に管理することはきわめて重要である。レジメンの評価支援ツールを作成してレジメン評価法を標準化することは、薬剤師によるレジメン評価の確実性を高めるだけでなく、効率化を図るためにも有用であると考えられた。次に、抗がん剤による職業曝露防止の観点から、

エビデンスに基づいた抗がん剤の危険性や曝露防止対策実践の必要性、およびガイドラインに基づいた抗がん剤調製手技習得に関する、教育プログラムを考案し講習会を通して、薬剤師が医師と看護師に対して教育・指導を行った。その結果、講習会開催前後において抗がん剤曝露防止の必要性に関する医師と看護師の理解度は有意に上昇した。抗がん剤曝露の危険性を低減させるためには抗がん剤の危険性や安全な取り扱いを十分に把握した薬剤師が、医師・看護師に対してエビデンスやガイドラインに基づいた教育を行うことが必須といえる。施設内全体で抗がん剤の曝露防止に取り組むにあたり、薬剤師が果たすべき役割は非常に大きいと考えられた。

以上、本研究では、がん化学療法における安全性の向上のため、抗がん剤投与による副作用情報の収集・解析を通してエビデンスの創出を図ること、またレジメン評価方法の標準化を図り、良質なエビデンスに基づいた最適ながん化学療法を患者に提供すること、さらにエビデンスやガイドラインに基づいた抗がん剤曝露教育プログラムを考案し、医師・看護師に教育・指導を行うことがきわめて効果的であることを示した。

このような研究を続けていくことにより、がん化学療法における安全性の向上にさらに貢献できると考えられる。

## 参考文献

- 1 石黒洋, 越路みのり, 森實敏夫, 谷合央, 江夏総太郎, 藤本利夫, 南部静洋, がん薬物療法に重要な薬物相互作用, 癌と化学療法, 36, 879-885; 2009.
- 2 “Warfarin 適正使用情報, 第 3 版”, エーザイ株式会社, 2009 年 8 月(更新第 1 版), pp. 534-564.
- 3 Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H., Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K, Fukushima M. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators, *Anticancer Drugs*, 7, 548-557; 1996.
- 4 DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, Rosenfeld LE, Mitrani G, Nemeth M. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am. Heart J.*, 149, 650-656; 2005.
- 5 Abdelhafiz AH, Myint MP, Tayek JA, Wheeldon NM. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis, *Clin. Ther.*, 31, 1534-1539; 2009.
- 6 Igarashi H, Maeda Y, Kasamatsu Y, Fukuyama K, Terashita T, Ito H, Mizuno Y, Sano M, Takashima K. Drug Interaction between S-1 and Warfari, *J. Jpn. Soc. Hosp. pharm.*, 45, 1321-1324; 2009.
- 7 Camidge R, Reigner B, Cassidy J, Grange S, Abt M, Weidekamm E, Jodrell D,



Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer, *J. Clin. Oncol.*, 23, 4719-4725 ;2005.

- 8 Hanada M, Mizuno S, Fukushima A, Saito Y, Noguchi T, Yamaoka T: A new antitumor agent amrubicin induces cell growth inhibition by stabilizing topoisomerase II-DNA complex. *Jpn J Cancer Res.* 89:1229-1238: 1998.
- 9 Yamaoka T, Hanada M, Ichii S, Morisada S, Noguchi T, Yanagi Y: Cytotoxicity of amrubicin , a novel 9-aminoanthracycline , and its active metabolite amrubicinol on human tumor cells. *Jpn J Cancer Res.* 89:1067-1073; 1998.
- 10 Tani N, Yabuki M, Komuro S, Kanamaru H: Characterization of the enzymes involved in the in vitro metabolism of amrubicin hydrochloride. *Xenobiotica.* 35:1121-1133; 2005.
- 11 Onoda S, Masuda N, Seto T, Eguchi K, Takiguchi Y, Isobe H, Okamoto H, Ogura T, Yokoyama A, Seki N, Asaka-Amano Y, Harada M, Tagawa A, Kunikane H, Yokoba M, Uematsu K, Kuriyama T, Kuroiwa Y, Watanabe K: Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol.* 24:5448-5453; 2006.
- 12 Yana T, Negoro S, Takada M, Yokota S, Takada Y, Sugiura T, Yamamoto H, Sawa T, Kawahara M, Katakami N, Ariyoshi Y, Fukuoka M: Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with extensive-disease small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Invest New Drugs.* 25:253-258; 2007.
- 13 Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, Maemondo M, Suzuki T, Gomi K, Takanashi S, Inoue C, Inage M, Yokouchi H, Watanabe H, Tsukamoto T, Saijo

- Y, Ishimoto O, Hommura F, Nukiwa T.: Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol.* 26:5401-5406; 2008.
- 14 Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P, Gupta V, Garbo L, Alemany C, Conkling P, Spigel DR, Dudek AZ, Shah C, Salgia R, McNally R, Renschler MF, Oliver JW.: Phase II study of amrubicin as second-line therapy in patients with platinum-refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 28:2598-2603; 2010.
- 15 Jotte R, Conkling P, Reynolds C, Galsky MD, Klein L, Fitzgibbons JF, McNally R, Renschler MF, Oliver JW.: Randomized phase II trial of single-agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 29:287-293; 2011.
- 16 O'Brien ME, Konopa K, Lorigan P, Bosquee L, Marshall E, Bustin F, Margerit S, Fink C, Stigt JA, Dingemans AM, Hasan B, Van Meerbeeck J, Baas P.: Randomised phase II study of amrubicin as single agent or in combination with cisplatin versus cisplatin etoposide as first-line treatment in patients with extensive stage small cell lung cancer - EORTC 08062. *Eur J Cancer.* 47:2322-2330; 2011.
- 17 Nogami N, Hotta K, Kuyama S, Kiura K, Takigawa N, Chikamori K, Shibayama T, Kishino D, Hosokawa S, Tamaoki A, Harita S, Tabata M, Ueoka H, Shinkai T, Tanimoto M.: A phase II study of amrubicin and topotecan combination therapy in patients with relapsed or extensive-disease small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 0401. *Lung Cancer.* 74:80-84; 2011.

- 18 Kaira K, Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, Shimizu K, Imai H, Utsugi M, Iwasaki Y, Iijima H, Tsurumaki H, Yoshii A, Fueki N, Hisada T, Ishizuka T, Saito R, Mori M: A phase II study of amrubicin, a synthetic 9-aminoanthracycline, in patients with previously treated lung cancer. *Lung Cancer*. 69:99-104; 2010.
- 19 Sawa T, Yana T, Takada M, Sugiura T, Kudoh S, Kamei T, Isobe T, Yamamoto H, Yokota S, Katakami N, Tohda Y, Kawakami A, Nakanishi Y, Ariyoshi Y.: Multicenter phase II study of amrubicin, 9-amino-anthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer (Study 1): West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) trial. *Invest New Drugs*. 24:151-158; 2006.
- 20 Takeda K, Takifuji N, Negoro S, Furuse K, Nakamura S, Takada Y, Hosono T, Hayasaka S, Nakano T, Araki J, Senba H, Iwami F, Yamaji Y, Fukuoka M, Ikegami H.: Phase II study of amrubicin, 9-amino-anthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Invest New Drugs*. 25:377-383; 2007.
- 21 Kaneda H, Okamoto I, Hayashi H, Yoshioka H, Miyazaki M, Kudoh S, Kimura T, Sugiura T, Sawa T, Takeda K, Iwamoto Y, Satouchi M, Akita K, Saito H, Goto I, Shibata K, Fukuoka M, Nakagawa K: Phase II trial of amrubicin for second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0401). *J Thorac Oncol*. 5:105-109; 2010.
- 22 Komuta K, Osaki T, Mori M, Yokota S, Tanio Y, Matsui K, Imamura F, Kawase I.: A phase II study directed by a clinical pathway for carboplatin and

- weekly paclitaxel in previously untreated patients with unresectable non-small cell lung cancer. *Chemotherapy*. 56:39-45; 2010.
- 23 Imamura F, Nishio M, Noro R, Tsuboi M, Ikeda N, Inoue A, Ohsaki Y, Kimura Y, Nishino K, Uchida J, Horai T.: Randomized Phase II Study of Two Schedules of Carboplatin and Gemcitabine for Stage IIIB and IV Advanced non-Small cell lung cancer (JACCRO LC-01 Study). *Chemotherapy*. 57:357-362; 2011.
- 24 Bhusal Y , Mihu CN , Tarrand JJ , Rolston KV. Incidence of fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* at a comprehensive cancer center in the United States. *Chemotherapy*. 57:335-338; 2011.
- 25 Weycker D, Edelsberg J, Kartashov A, Barron R, Lyman G: Risk and Healthcare Costs of Chemotherapy-Induced Neutropenic Complications in Women with Metastatic Breast Cancer. *Chemotherapy*. 58:8-18; 2012.
- 26 Shibayama T, Hotta K, Takigawa N, Tada A, Ueoka H, Harita S, Kiura K, Tabata M, Segawa Y, Nogami N, Kuyama S, Shinkai T, Tanimoto M. A phase I and pharmacological study of amrubicin and topotecan in patients of small-cell lung cancer with relapsed or extensive-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 53:189-195; 2006.
- 27 Matsunaga Y, Hamada A, Okamoto I, Sasaki J, Moriyama E, Kishi H, Matsumoto M, Hira A, Watanabe H, Saito H.: Pharmacokinetics of amrubicin and its active metabolite amrubicinol in lung cancer patients. *The Drug Monit*. 28:76-82; 2006.
- 28 Kimura T, Kudoh S, Mitsuoka S, Yoshimura N, Tanaka H, Asai K, Kyoh S, Tochino Y, Umekawa K, Hirata K.: Plasma concentration of amrubicinol in

- plateau phase in patients treated for 3 days with amrubicin is correlated with hematological toxicities. *Anticancer Drugs*. 20:513-518; 2009.
- 29 Hryniuk W and Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2:1281-1288; 1984.
- 30 Levin L and Hryniuk WM: Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 5:756-767; 1987.
- 31 Sugiura T, Ariyoshi Y, Negoro S, Nakamura S, Ikegami H, Takada M, Yana T, Fukuoka M.I: Phase I/II study of amrubicin, a novel 9-aminoanthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 23:331-337; 2005.
- 32 Okamoto I, Hamada A, Matsunaga Y, Sasaki J, Fujii S, Uramoto H, Yamagata H, Mori I, Kishi H, Semba H, Saito H.: Phase I and pharmacokinetic study of amrubicin, a synthetic 9-aminoanthracycline, in patients with refractory or relapsed lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 57:282-288; 2006.
- 33 Igawa S, Yamamoto N, Ueda S, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, Endo M, Takahashi T.: Evaluation of the recommended dose and efficacy of amrubicin as second- and third-line chemotherapy for small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2:741-744; 2007.
- 34 Makihara RA, Makino Y, Yamamoto N, Yokote N, Nokihara H, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yamamoto H.: Gender difference in hematological toxicity among lung cancer patients receiving amrubicin monotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 42: 1187-1191; 2012.

- 35 Noguchi T, Ichii S, Morisada S, Yamaoka T, Yanagi Y: Tumor-selective distribution of an active metabolite of the 9-aminoanthracycline amrubicin. *Jpn J Cancer Res.* 89:1061-1066; 1998.
- 36 Calsed (amrubicin) Injection [prescribing information] [in Japanese]: Tokyo, Japan: *Nippon Kayaku Co.*; 2010.
- 37 The Japan Pharmacists Education Center. Amrubicin Hydrochloride. New Drug Approval Package [in Japanese]. Tokyo: *YAKUJI NIPPO, LTD.*, 13: 480-483; 2003.
- 38 Makino Y, Yamamoto N, Sato H, Ando R, Goto Y, Tanai C, Asahina H, Nokihara H, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Sugiyama E, Yokote N, Tamura T, Yamamoto H.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic study on amrubicin and amrubicinol in Japanese patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 69:861-869; 2012.
- 39 Shargel L, Yu A: Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, ed 4, revised. New York, MacGraw-Hill, Inc., 1999.
- 40 Strumberg D, Harstrick A, Doll K, Hoffmann B, Seeber S. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs*, 7, 415-421; 1996.
- 41 Leoni LM, Bailey B, Reifert J, Bendall HH, Zeller RW, Corbeil J, Elliott G, Niemeyer CC. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin. Cancer Res.*, 14, 309-317; 2008.

- 42 Weidmann E, Kim SZ, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.*, 13, 1285-1289 ; 2002.
- 43 Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 23, 3383-3389; 2005.
- 44 Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Watanabe T, Kasai M, Matsumoto Y, Shimizu D, Ogawa Y, Ohmachi K, Yokoyama H, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.*, 101, 2054-2058; 2010.
- 45 Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, Czuczman MS, Robinson KS, Joyce R, van der Jagt RH, Cheson BD. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer*, 116, 106-114; 2010.
- 46 Weidmann E, Neumann A, Fauth F, Atmaca A, Al-Batran SE, Pauligk C, Jäger E. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Ann. Oncol.*, 22, 1839-1844; 2011.

- 47 Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke HJ, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 27, 4378-4384; 2009.
- 48 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. “Non-Hodgkin's Lymphomas. V.3.2012.”: <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)>, cited 16 October, 2012.
- 49 DrugCite. “Treanda and Phlebitis.” : <<http://www.drugcite.com/indi/?q=Treanda&i=PHLEBITIS>>, cited 16 October, 2012.
- 50 Eisai Co., Ltd. TREAKISYM (bendamustine) package insert. Tokyo, Japan, 2010.
- 51 Cephalon, Inc. TREANDA (bendamustine) package insert. Frazer, U.S.A., 2010.
- 52 Treanda (bendamustine). The Physicians’ Desk Reference. Medical Economics, Montvale, 2011.
- 53 Treanda (bendamustine). Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London, 2011.
- 54 Nakashima T, Ogawa Y, Kimura A, Kido M, Okikawa Y, Ito T, Hosokawa A, Kozawa K, Niimi H, Kiba T. Coadministration of 5% glucose solution has a decrease in bendamustine-related vascular pain grade. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, Epub ahead of print ; 2012.



- 55 Yamada T, Egashira N, Imuta M, Yano T, Yamauchi Y, Watanabe H, Oishi R. Role of oxidative stress in vinorelbine-induced vascular endothelial cell injury. *Free Radic. Biol. Med.*, 48, 120-127; 2010.
- 56 Kuwahara T, Asanami S, Kawauchi Y, Kubo S. Experimental infusion phlebitis: tolerance pH of peripheral vein. *J. Toxicol. Sci.*, 24, 113-121; 1999.
- 57 Kohno E, Murase S, Matsuyama K, Okamura N. Effect of corticosteroids on phlebitis induced by intravenous infusion of antineoplastic agents in rabbits. *Int. J. Med. Sci.*, 6, 218-223; 2009.
- 58 佐藤雄己, 安部智英, 鈴木陽介, 西村文宏, 半田有希子, 河島史絵, 伊東弘樹, 大津智, 白尾國昭, 武山正治, がん化学療法におけるレジメン登録制の構築とレジメンオーダシステム導入の評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 46, 373 - 377; 2010.
- 59 上野千奈美, 酒井洋子, 樫本考司, 今田雅子, 坂本健一, 原田保徳, がん化学療法における処方鑑査・レジメン管理体制の構築, 日本病院薬剤師会雑誌, 45, 385 - 389; 2009.
- 60 診療報酬の算定方法, 平成20年厚生労働省告示第59号.
- 61 北条泰輔, 國枝卓, “がん専門薬剤師を目指すための抗がん剤業務ハンドブック”, 国立がんセンター薬剤部編, じほう, 東京, 2006, pp.1 - 23.
- 62 宇佐美英績, 木村美智男, 吉村知哲, 大塚崇史, 森卓之, 中尾俊也, 大月千祐, 生田敬三, 安田忠司, がん化学療法への薬剤師の役割 ～ 化学療法プロトコル登録制の開始とその活用 ～, 日本病院薬剤師会雑誌, 43, 919 - 922; 2007.
- 63 山本弘史, 加藤裕久, 樋口順一, 米村雅人, “抗がん剤レジメン管理ガイド”, 国立がんセンター中央病院薬剤部編, じほう, 東京, 2006, pp.23 - 25.

- 64 牧野好倫,横手信昭,山本引史,レジメン審査委員会の管理運営,日本病院薬剤師会雑誌, 45, 1084 – 1085; 2009.
- 65 外来化学療法レジメンの登録と処方支援機能の有用性, 赤澤麻衣子, 橋田亨, 矢野育子, 桂敏也, 北野俊行, 植野正也, 松本繁己, 柳原一広, 福島雅典, 乾賢一, 医療薬学, 32, 327-333; 2006.
- 66 S. Zaza, L. K Wright-De Agüero, P. A. Briss, B.I. Truman, D. P. Hopkins, M. H. Hennessy, D.M. Sosin, L. Anderson, V. G. Carande-Kulis, S. M. Teutsch, M. Pappaioanou, Data collection instrument and procedure for systematic reviews in the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services, *Am. J. Prev. Med.* , 18, 44 – 74; 2000.
- 67 有吉寛, 抗がん剤適正使用ガイドライン(案):癌と化学療法, 29, 970 – 977; 2002.
- 68 “乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2010 年版”, 日本乳癌学会編, 金原出版, 東京, 2010, pp.1 - 160.
- 69 French Adjuvant Study Group, Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial, *J. Clin. Oncol.* , 19, 602 – 611; 2001.
- 70 M. J. Piccart, A. Di Leo, M. Beauduin, A. Vindevoghel, J. Michel, C. Focan, A. Tagnon, F. Ries, P. Gobert, C. Finet, M.T. Closon-Dejardin, J.P. Dufrane, J. Kerger, F. Liebens, S. Beauvois, S. Bartholomeus, S. Dolci, J.P. Lobelle, M. Paesmans, J.M. Nogaret, Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer, *J. Clin. Oncol.* , 19, 3103 – 3110; 2001.

- 71 Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti Lr, Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs, *Lancet*, 313, 1250-1251; 1979.
- 72 Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, Anzion RBM, Bos RP, Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers, *Int Arch Occup Environ Health*, 64, 105-112; 1992.
- 73 Teir H, Toxicologic effects on the eyes at work, *Acta Ophthalmol*, 161, 60-65; 1984.
- 74 Thestrup-Pedersen K, Christiansen JV, Zachariae H, Precautions for personnel applying topical nitrogen mustard to patients with mycosis fungoides , *Dermatologica*, 165, 108-113; 1982.
- 75 Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K, A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses, *N Engl J Med*, 313, 1173-1178; 1985.
- 76 Hemminki K , Kyyronen P , Lindbohm ML , Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome, *J Epidemiol Community Health*, 39, 141-147; 1985.
- 77 富岡公子, 熊谷信二, 抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康リスク, 産業衛生学雑誌, 47,195-203; 2005.
- 78 鍋島俊隆, 東海林徹, 中尾誠, 杉浦伸一, 中西弘和, 谷村学, 橋田亨, 抗がん剤の調製ガイドラインの普及と抗がん剤の取り扱いに関する意識調査および汚染状況の実態調査に関するパイロット研究, 日本病院薬剤師会雑誌, 43,997-1000;2007.

- 79 杉浦伸一, 浅野美香, 木下邦則, 山内一信, 我が国における抗がん剤の取り扱いの現状と諸外国との比較, 現代医学, 56, 555-562; 2009.
- 80 谷村学, 医療者の抗がん剤曝露についての現状と提案, 月刊薬事, 48, 731-739; 2006.
- 81 小野裕紀, 萬年琢也, 結城正幸, 細矢敏子: がん診療連携拠点病院の看護師に対する抗がん剤曝露に関する実態調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 45, 1505-1508; 2009.
- 82 American Society of Health-System Pharmacists: ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 63, 1172-1119 ; 2006.
- 83 櫻井美由紀, 阿南節子, 河野えみ子, 徳島裕子: 抗がん剤取り扱いに関する日米英の指針の比較, 日本病院薬剤師会雑誌, 43, 83-87; 2007.
- 84 北田光一, 森川明信, 加藤裕久, 中山季昭: “抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 改訂版, 抗がん薬調製マニュアル”, 日本病院薬剤師会監修, じほう, 東京, 2005, pp.3-48.
- 85 北田光一, 加藤裕久, 濱 敏弘, 中山季昭, 杉浦伸一: “抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 第2版, 抗がん薬調製マニュアル”, 日本病院薬剤師会監修, じほう, 東京, 2009, pp.3-83.
- 86 Connor TH, Shults M, Fraser MP, Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique, *Mutat. Res.*, 470, 85-92; 2000.
- 87 河野えみ子, 阿南節子, 櫻井美由紀, 徳島裕子: 抗がん剤の廃棄～日米英を比較して～, 日本病院薬剤師会雑誌, 43, 791-795; 2007.

- 88 池末裕明, 伊藤善規, 大石了三, 坂本節子, 島ノ江栄子, 千堂年昭, 三嶋一登, 山本直子, 吉田由美子, 渡邊裕之: “薬剤師・看護師のためのがん化学療法セーフティマニュアル”, じほう, 東京, 2007, pp.4-33.
- 89 葉田昌生, 堤一貴, 池末裕明, 吉田実, 渡邊裕之, 三上忠司, 鶴田美恵子, 野瀬育宏, 大石了三: フルオレセインナトリウムと標準手技チェックリストを用いた抗がん剤調製実技講習, 医療薬学, 34, 983-987; 2008.
- 90 Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.*17, 14-19; 2011.
- 91 Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, Hashida T, Tanimura M, Hama T, Nabeshima T. Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract.*17:20-28; 2011.
- 92 Toshihiro Hama, Takeshi Aoyama, Takeshi Shirai, Syutaro Higuchi, Takashi Yokokawa, Yoshikazu Sugimoto. Environmental Contamination due to Preparation of Cyclophosphamide and Exposure of Pharmacists to It. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 35: 693 -700; 2009.

## 発表論文

Watanabe H, Ikesue H, Tsujikawa T, Nagata K, Uchida M, Suetsugu K, Egashira N, Muta T, Kato K, Takenaka K, Ohga S, Matsushima T, Shiratsuchi M, Miyamoto T, Teshima T, Akashi K, Oishi R. Decrease in venous irritation by adjusting the concentration of injected bendamustine. *Biol. Pharm. Bull.*, 36; 574-578; 2013.

Watanabe H, Ikesue H, Oshiro M, Nagata K, Mishima K, Takada A, Suetsugu K, Sueyasu M, Egashira N, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y, Oishi R. Risk factors for predicting severe neutropenia induced by amrubicin in patients with advanced lung cancer. *Chemotherapy*, 58: 419-425; 2012.

渡邊裕之, 池末裕明, 大林かよ, 佐藤由紀子, 辻敏和, 平川良宏, 末安正典, 江頭伸昭, 大石了三. 支援ツールを用いたがん化学療法レジメン評価の標準化 — 新人薬剤師を対象とした FEC 療法を用いた評価 —. *医療薬学*, 37: 351-360; 2011.

中島貴史, 渡邊裕之, 柳瀬悠子, 辻敏和, 葉田昌生, 平川良宏, 末安正典, 江頭伸昭, 大石了三. 抗がん剤曝露防止に向けた医師・看護師への教育とその評価. *日本病院薬剤師会雑誌*, 47: 433-437; 2011.

山田孝明, 渡邊裕之, 矢野貴久, 野中敏治, 高田敦史, 園田正信, 窪田敏夫, 江頭伸昭, 大石了三. Warfarin と S-1 併用患者における血液凝固能異常の発現時期に関する検討. *YAKUGAKU ZASSHI*. 130:955-960; 2010.

## 著書

大石了三，池末裕明，伊藤善規，飯原大稔，石原正志，内田まやこ，江頭伸昭，末次王卓，三嶋一登，山本香代子，渡邊裕之．がん化学療法ワークシート第4版，大石了三，池末裕明，伊藤善規編集，じほう，2012.

渡邊裕之 (分担執筆)．がん化学療法レジメン管理マニュアル，医学書院，2012.

池末裕明，石原正志，伊藤善規，内田まやこ，江頭伸昭，大石了三，尾川理恵，後藤千寿，末安正典，三嶋一登，渡邊裕之．がん化学療法ワークシート第3版，大石了三，池末裕明，伊藤善規編集，じほう，2008.

池末裕明，伊藤善規，大石了三，坂本節子，島ノ江栄子，千堂年昭，三嶋一登，山本直子，吉田由美子，渡邊裕之．薬剤師・看護師のためのがん化学療法セーフティマニュアル，大石了三，伊藤善規，吉田由美子編集，じほう，2007.

## 謝辞

本研究を進めるに際し、終始御懇切な御指導と御鞭撻を賜りました、九州大学名誉教授 大石了三先生、九州大学大学院薬学府医薬品情報解析学分野准教授 江頭伸昭先生に謹んで感謝の意を表します。

本論文をまとめるに際し、御親切な御鞭撻、御校閲を賜りました、九州大学大学院薬学府薬物動態学分野教授 家入一郎先生、薬学府薬剤学分野教授 大戸茂弘先生、ならびに、九州大学大学院薬学府臨床育薬学分野准教授 窪田敏夫先生に謹んで感謝申し上げます。

本研究を進めるに際し、終始、御指導と御尽力を賜りました、九州大学病院薬剤部池末裕明先生に謹んで感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり、日々の診療・医学研究・医学教育でご多忙の中、多大な御指導と御鞭撻を賜りました、九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野教授 中西洋一先生、九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野准教授 高山浩一先生に心より感謝申し上げます。

本研究を進めるに際し、多大な御理解と御支援を賜りました、九州大学病院薬剤部副薬剤部長 川重誠先生、末安正先生、園田正信先生、ならびに本研究を遂行するにあたり、支え、励まし、ご助力を頂きました、内田まやこ先生、三嶋一登先生、末次王卓先生、永田健一郎先生をはじめとする同薬剤部の諸先生方に深く感謝いたします。

最後に、本研究をまとめるにあたり、陰ながら支え、いつも暖かく見守ってくれた妻、両親に感謝する。