

# 日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **31**

2023年7月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

# Contents

原著

## 連携充実加算算定開始に伴う薬局からフィードバックされる情報の変化の評価

井上 将貴, 川澄 賢司, 佐藤 信恵, 岩本 義弘, 田中 将貴

馬見新 佳那子, 松井 礼子, 川崎 敏克 ..... 1

国立がん研究センター東病院薬剤部

短報

## 抗がん薬自動分取分注装置を用いた抗がん薬調製の有用性の検討

大瀧 翔太<sup>1</sup>, 翁長 寛人<sup>1</sup>, 俵山 悟<sup>1</sup>, 宗岡 克樹<sup>2</sup>, 古川 智康<sup>1</sup> ..... 10

1 新津医療センター病院薬剤部 2 新津医療センター病院腫瘍センター

症例報告

## 高齢の多発性骨髄腫症例における血栓症予防に対する直接経口抗凝固薬 (DOAC) の投与経験

小森 桂子<sup>1</sup>, 糸井 明<sup>1</sup>, 吉原 由季<sup>1</sup>, 高橋 佳孝<sup>1</sup>, 板倉 祥嗣<sup>1</sup>, 苅田 明子<sup>1</sup>大林 巧志<sup>1</sup>, 船越 真理<sup>1</sup>, 内山 人二<sup>2</sup>, 沢田 尚久<sup>3</sup>, 土谷 有美<sup>1</sup> ..... 171 京都第一赤十字病院薬剤部 2 京都第一赤十字病院血液内科  
3 京都第一赤十字病院循環器内科

シリーズ

新規抗がん薬紹介 No. 7

## 抗 CD38 モノクローナル抗体イサツキシマブの薬理学的特性および多発性骨髄腫治療での臨床成績

田上 奈海, 風間 啓敬 ..... 24

サノフィ株式会社 スペシャルティケア メディカル本部

症例報告の書き方 No.1

## がん患者のサポート事例を作成するうえでの留意点

～APACC 取得を目指して～

内山 将伸 ..... 32

福岡大学病院薬剤部

# 連携充実加算算定開始に伴う薬局からフィードバックされる情報の変化の評価

井上将貴, 川澄賢司<sup>†</sup>, 佐藤信恵, 岩本義弘, 田中将貴  
馬見新佳那子, 松井礼子, 川崎敏克

Masaki Inoue, Kenji Kawasumi<sup>†</sup>, Nobue Sato, Yoshihiro Iwamoto, Masaki Tanaka  
Kanako Mamishin, Reiko Matsui, Toshikatsu Kawasaki

## Evaluation of Changes in Information from Pharmacies Following the Start of Additional Medical Coverage for Enhancing Cooperation between Hospitals and Pharmacies

### Abstract

In November 2017, the National Cancer Center Hospital East introduced the provision of information from insurance pharmacies through tracing reports (TRs). In addition, our hospital started calculating “additional medical coverage for enhancing cooperation between hospitals and insurance pharmacies” since July 2020. In this study, we compared TRs received during 6-month period before and after the calculation of the “additional medical coverage for enhancing cooperation.” The number of TRs increased from 95 (15.8 cases/month) to 128 (21.3 cases/month). The TRs by telephone follow-up showed significant increase from 69.5% to 91.4% ( $P<0.001$ ). The percentage of TRs that were not graded at the time of adverse event reporting decreased significantly from 33.3% to 10.7% ( $P=0.034$ ). The acceptance proportion of prescribing suggestions increased from 44.4% to 77.3% after the calculation ( $P=0.001$ ). There were no changes in unscheduled medical visits or hospitalizations. Mutual information provision and telephone follow-up at the pharmacies were suggested to be promoted by “the additional medical coverage for enhancing cooperation” between the medical institutions and insurance pharmacies. Furthermore, these activities enhance the contents and increase the quality of TRs.

### Key words

additional medical coverage for enhancing cooperation between hospitals and insurance pharmacies, pharmacological intervention, tracing reports, Regional Medical Cooperation, Adverse Event Reporting

### 要旨和訳

国立がん研究センター東病院では、2017年11月より薬局からトレーシングレポート (TR) による情報提供を導入している。また、2020年7月より「連携充実加算」の算定を開始した。本研究では連携充実加算算定開始前後の各6カ月間に受理したTRを調査した。TRは95件 (15.8件/月) から128件 (21.3件/月) と増加した。電話フォローアップによるTR割合は69.5%から91.4%と有意に増加した ( $P<0.001$ )。副作用報告時のGrade評価がなかった割合は33.3%から10.7%と有意に低下した ( $P=0.034$ )。処方提案等の受理率は44.4%から77.3%へ上昇した ( $P=0.001$ )。予定外受診・入院の有無に変化はなかった。連携充実加算算定に伴い、医療機関と薬局間の双方向の情報提供並びに薬局での電話フォローアップが促進された結果、TR記載内容がより質の高い内容に変化したことが示唆された。

キーワード 連携充実加算, 薬学的介入, トレーシングレポート, 地域医療連携, 副作用報告

[受付: 2022年10月16日 受理: 2023年4月5日]

国立がん研究センター東病院薬剤部 Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East

<sup>†</sup> Corresponding author

## 緒言

近年、外来通院でのがん化学療法が主体となってきた。以前は注射抗がん薬による治療が主体であったが、経口抗がん薬単剤や注射抗がん薬との併用治療が増加するなど、治療形態が複雑かつ多様化してきている。医薬分業の推進により、外来がん化学療法を受ける患者の多くは薬局にて、調剤及び服薬指導を受けている。実際に、薬局には「調剤時のみならず医薬品の服用期間を通じて、服薬状況の把握や指導を行うこと」「患者の服薬状況に関する情報を、必要に応じて処方医等へ提供するよう努めることにより、薬物療法の最適化に寄与すること」が求められている<sup>1)</sup>。薬局薬剤師が、がん患者の対応に当たって不足している情報としては、「レジメンごとの内服期間や休薬期間等のスケジュール」や「癌種・病期」などが挙げられており<sup>2)</sup>、医療機関より薬局に対しての情報共有や医療連携の重要性も報告されている<sup>3)</sup>。また近年、薬局から医療機関に対する情報提供としてトレーシングレポート（施設間服薬情報提供書）(TR)の活用が盛んに実施されるようになってきている。がん領域におけるTR等での情報提供の運用や有用性の報告がされてきている<sup>4)</sup>。患者在宅時の状況を薬局より電話フォローアップを実施して、医療機関に情報提供する試み<sup>5)</sup>もされており、医療機関と薬局の双方向の医療連携の有用性の報告もされてきている<sup>6)</sup>。

このような背景もあり、2020年度診療報酬改定にて地域医療連携の推進として医療機関側で「連携充実加算」、薬局側で「特定薬剤管理指導加算2」が新設された<sup>7)</sup>。両加算は注射抗がん薬を含む治療を実施している患者を対象としており、「連携充実加

算」は、治療レジメンの公開や問い合わせ窓口の設置などの医療機関側のハード面と、他の医療機関に対して外来がん治療患者の治療実施状況や副作用発現情報などの情報提供を行うソフト面の両者が算定のひとつとなっている。また「特定薬剤管理指導加算2」は、薬局薬剤師による電話フォローアップ等による患者在宅時の副作用状況を把握し、TR等で医療機関へ情報をフィードバックすることが要件とされている。国立がん研究センター東病院（当院）では2017年11月よりTRを利用した医療機関と薬局の双方向の地域医療連携を開始し、2020年7月より連携充実加算の算定を開始している。連携充実加算の算定開始により、薬局からフィードバックされるTRに記載される情報の質および患者アウトカムにも変化が生じることが予想される。

そこで本研究では、連携充実加算算定の前後で薬局からTRによりフィードバックされる情報の内容および患者アウトカムの変化を調査することを目的とした。

## 方法

### 1. 国立がん研究センター東病院における薬局との医療連携体制

#### 1) 医療機関から薬局への情報提供方法（図1）

連携充実加算の算定要件の一つに「化学療法の経験を有する医師又は化学療法に係る調剤の経験を有する薬剤師が、抗悪性腫瘍剤等の副作用の発現状況を評価するとともに、副作用の発現状況を記載した治療計画等の文書を患者に交付すること」と定められており、患者に交付する文書には「実施しているレジメン」「レジメンの実施状況」「抗悪性腫瘍剤等

連携充実加算算定前	連携充実加算算定後																																																																																																																														
<p>①お薬手帳ラベル</p> <p>(記載内容) 身長、体重、体表面積 レジメン名、投与量</p> <p>お薬手帳 国立がん研究センター東病院 ●●●●様 通院治療センター 肝臓科内科 ●●●●医師 60歳10ヶ月(男) 身長160.5cm 体重56.3kg BSA 1.562㎡</p> <p>肺がんFOLFIRINOX (薬)オキサリプラチン点滴静注液 130mg 5%ブドウ糖液(250mL) 250mL (薬)イリノテカン注 230mg 5%ブドウ糖液(250mL) 250mL</p>	<p>①お薬手帳ラベル(算定前後で共通)</p> <p>②外来化学療法に関する情報提供書</p> <table border="1"> <caption>外来化学療法に関する情報提供書</caption> <tr><td>①</td><td>癌種</td></tr> <tr><td>②</td><td>病期</td></tr> <tr><td>③</td><td>診療科</td></tr> <tr><td>④</td><td>処方医師</td></tr> <tr><td>⑤</td><td>作成日</td></tr> </table> <p>ID、氏名、生年月日、性別、主治医、診療科、担当薬剤師、作成日</p> <p>レジメン実施状況 (レジメン名、投与量、副作用等)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・癌種</li> <li>・これまでの治療レジメンの実施状況</li> <li>・主な副作用発現状況</li> <li>・医学・薬学的管理上必要な事項</li> </ul> <p>その他特記事項</p> <p>※必ずお読みください 必ずお読みください 必ずお読みください</p>	①	癌種	②	病期	③	診療科	④	処方医師	⑤	作成日	<p>③現治療のお薬手帳副作用情報ラベル</p> <p>現在の治療に関する副作用情報(抗がん剤) お薬を適切に使用していただくため、あなたの治療・体調について、薬局への情報提供を行っています。</p> <p>Gr0: 症状なし/Gr1: 軽度(対策を考慮または経過観察) Gr2: 中等度(対策を考慮)/Gr3: 重症(対策や減量が必要)</p> <table border="1"> <tr><td>発熱</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td>手足症候群</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td></tr> <tr><td>倦怠感</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td>末梢神経障害</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td>脱毛</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td>色素沈着</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td></tr> <tr><td>食欲不振</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td>爪障害</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td>浮腫</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td></tr> <tr><td>下痢</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td>血圧</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td></tr> <tr><td>口内炎</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>皮膚疹</td><td>Gr0</td><td>Gr1</td><td>Gr2</td><td>Gr3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table> <p>国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 薬剤部</p>	発熱	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	手足症候群	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	倦怠感	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	末梢神経障害	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	悪心	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	脱毛	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	嘔吐	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	色素沈着	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	食欲不振	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	爪障害	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	便秘	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	浮腫	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	下痢	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	血圧	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	口内炎	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3						皮膚疹	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3						<p>④がん化学療法レジメン(薬剤部HP)</p> <table border="1"> <tr><td colspan="4">国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 (非小細胞肺癌用) 2020年12月</td></tr> <tr><td colspan="4">Atezolizumab + CBDCA + PTX + BV</td></tr> <tr><td>アテゾリズマブ</td><td>1200</td><td>mg/回</td><td>1回/週</td></tr> <tr><td>カルボプラチン</td><td>120</td><td>mg/回</td><td>1回/週</td></tr> <tr><td>ベバシクマブ</td><td>100</td><td>mg/回</td><td>1回/週</td></tr> <tr><td>ボルネオ酸</td><td>100</td><td>mg/回</td><td>1回/週</td></tr> </table> <p>インターバル 21日</p>	国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 (非小細胞肺癌用) 2020年12月				Atezolizumab + CBDCA + PTX + BV				アテゾリズマブ	1200	mg/回	1回/週	カルボプラチン	120	mg/回	1回/週	ベバシクマブ	100	mg/回	1回/週	ボルネオ酸	100	mg/回	1回/週
①	癌種																																																																																																																														
②	病期																																																																																																																														
③	診療科																																																																																																																														
④	処方医師																																																																																																																														
⑤	作成日																																																																																																																														
発熱	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	手足症候群	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																						
倦怠感	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	末梢神経障害	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																						
悪心	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	脱毛	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																						
嘔吐	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	色素沈着	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																						
食欲不振	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	爪障害	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																						
便秘	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	浮腫	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																						
下痢	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3	血圧	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																						
口内炎	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																											
皮膚疹	Gr0	Gr1	Gr2	Gr3																																																																																																																											
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 (非小細胞肺癌用) 2020年12月																																																																																																																															
Atezolizumab + CBDCA + PTX + BV																																																																																																																															
アテゾリズマブ	1200	mg/回	1回/週																																																																																																																												
カルボプラチン	120	mg/回	1回/週																																																																																																																												
ベバシクマブ	100	mg/回	1回/週																																																																																																																												
ボルネオ酸	100	mg/回	1回/週																																																																																																																												

図1 国立がん研究センター東病院により連携充実加算算定前後での治療内容に関する情報提供



のを使用している。どちらのTR様式を用いるかは薬局薬剤師が報告する内容に応じて自由に選択する運用としている。

連携充実加算算定前後で同様であるが、薬局から受理したTRは外来担当薬剤師が同日中に内容を確認し、即時対応が必要と判断される場合は、担当医へ速やかに情報提供する。それ以外の場合は、TRの記載内容を次回診察時に担当医および担当薬剤師が確認できるように、診療録に記載を残す運用としている。

## 2. 対象

2020年1月1日～2020年6月30日（連携充実加算算定前）、2020年7月1日～12月31日（連携充実加算算定後）の各6カ月間に受理した全てのTRを受理したがん患者を対象とした。

## 3. 評価項目

対象患者背景（年齢、治療レジメン、治療セッティング（周期期／緩和的治療／Best Supportive Care (BSC)／その他）、Performance Status (PS)、TR分類（注射抗がん薬単独、注射・経口抗がん薬単独、経口ホルモン剤、経過観察、無治療、BSC））は、診療録をもとに後ろ向きに調査した。またTR件数、TR情報（報告薬局名、記載の治療レジメン、問題点聴取のタイミング（事象発生時点）、フィードバックされた情報の分類（表1）、記載されている副作用の内容とCTCAE Ver5.0に基づくGrade評価、薬学的介入の内容）は、受理したTRより調査した。レジメン名の正誤、TRによる薬学的介入内容と処方提案受理率、副作用評価およびアウトカム評価は、連携充実加算の算定要件である注射抗がん薬単剤治療及び併用レジメンのみを調査対象とした。

連携充実加算算定前後の2群間における患者アウトカムの変化は、医師への処方提案の受理率、予定

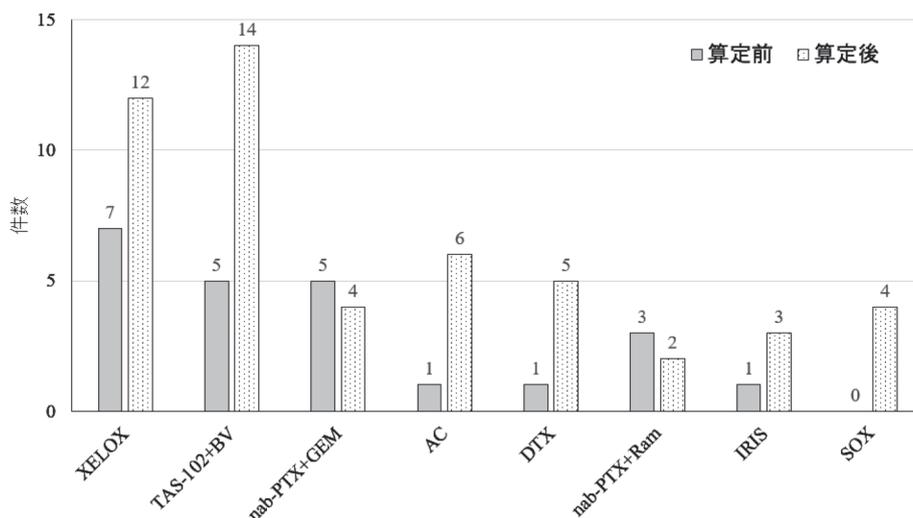


図3 連携充実加算算定前後でのトレーシングレポート対象患者のレジメン (注射含有レジメン)

XELOX：カペシタピン+オキサリプラチン、TAS-102：トリフルリジン／チピラシル、BV：ベパシズマブ、nab-PTX：アルブミン懸濁型パクリタキセル、GEM：ゲムシタピン、AC：ドキシソルビシン+シクロホスファミド、DTX：ドセタキセル、Ram：ラムシルマブ、IRIS：イリノテカン+テガフル／ギメラシル／オテラシル、SOX：テガフル／ギメラシル／オテラシル+オキサリプラチン

表1 受理したトレーシングレポートの分類分け

	分類	内容
薬学的介入なし	情報提供	薬局からの情報提供のみ
	副作用報告	治療の副作用に関する情報提供
	疼痛	疼痛管理に関する情報提供
薬学的介入あり	処方依頼	過去に処方歴のある薬剤の処方提案（追加の処方提案）
	処方提案	過去に処方歴のない薬剤の処方提案（新規の処方提案）
	処方内容変更	過去に処方歴のある薬剤の内容変更（他薬剤変更を含む）の提案
	剤形変更	剤形変更の提案
	調剤指示変更	調剤指示変更の提案（一包化、粉碎、混合など）
	用法変更	処方薬の用法変更の提案
	規格変更	処方薬の規格変更の提案
	減薬提案	減薬（減量）の提案（ポリファーマシー含む）
	増量提案	継続している処方薬の増量の提案
	残薬調節提案	残薬の調節の提案

外受診・入院の有無、患者からの電話連絡の有無および薬局からの副作用情報の診療録への記載を評価した。また、医師への処方提案の受理率は、TRによる処方提案に則した処方がされたかを、受理率=(提案内容の処方反映数/表1の分類での薬学的介入例ありの提案数)×100で算出した。

#### 4. 統計解析

連携充実加算算定前後の2群に分けて割合を算出し、連続変数はMann-Whitney U検定、名義変数は $\chi^2$ 検定またはFisher's exact検定を用いて解析をおこなった。 $P<0.05$ を有意差ありと判断した。統計ソフトはIBM SPSS Statistics version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)。を使用して解析した。

#### 5. 倫理的事項

本研究は国立がん研究センター東病院(承認番号:2021-084)の倫理審査委員会の承認を得て実施された。

## 結果

### 1. 患者背景とトレーシングレポートの基本情報

対象期間内に受理したTRは、連携充実加算算定前が95件(15.8件/月)、連携充実加算算定後が128件(21.3件/月)であった。門前薬局からのTRは、算定前94件(98.9%)、算定後123件(96.1%)と変化なかった。

TRを受理した患者背景を、表2に示した。対象患者の治療セッティングは、算定前(周術期/緩和的治療/BSC/その他)はそれぞれ22件/51件/8件/14件、算定後は34件/87件/6件/1件であり、抗がん薬治療中の患者のTRが有意に増加していた( $P<0.001$ )。対象患者のPSは、算定前(0/1/2/3/不明)ではそれぞれ55件/30件/5件/1件/4件、算定後は76件/38件/10件/4件/0件と両群に差はなかった( $P=0.151$ )。TR分類では、注射抗がん薬単独は算定前19件(20.0%)、算定後40件(31.3%)と増加し、経口抗がん薬単独は算定前29件(30.5%)、算定後37件(28.9%)と同様であった。経口抗がん薬と

表2 患者背景とトレーシングレポートの分類(全体患者)

項目	算定前(N=95)	算定後(N=128)	P値
年齢中央値(範囲)	66.9(25-87)	66.7(28-89)	0.681 <sup>(a)</sup>
治療セッティング, 件数(%)			
周術期	22(23.2%)	34(26.6%)	<0.001 <sup>†(c)</sup>
緩和的	51(53.7%)	87(68.0%)	
BSC	8(8.4%)	6(4.7%)	
その他	14(14.7%)	1(0.8%)	
抗がん剤治療	73	121	<0.001 <sup>†(b)</sup>
その他	22	7	
Performance Status, 件数(%)			
0/1/2/3/不明	55(57.9)/30(31.6)/5(5.3)/1(1.1)/4(4.2)	76(59.4)/38(29.7)/10(7.8)/4(3.1)/0(0)	0.151 <sup>(c)</sup>
TR分類, 件数(%)			
注射抗がん薬単独	19(20.0%)	40(31.3%)	0.001 <sup>†(c)</sup>
注射、経口薬併用	17(17.9%)	42(32.8%)	
経口抗がん薬単独	29(30.5%)	37(28.9%)	
経口ホルモン剤	6(6.3%)	2(1.6%)	
経過観察	5(5.3%)	1(0.8%)	
無治療	11(11.6%)	0(0.0%)	
BSC	8(8.4%)	6(4.7%)	
経口抗がん剤単独	29	37	
注射含有レジメン	36	82	0.068 <sup>(b)</sup>
事象発生時点, 件数(%)			
電話フォローアップ	66(69.5%)	117(91.4%)	<0.001 <sup>†(c)</sup>
投薬時	24(25.3%)	8(6.3%)	
患者問い合わせ	5(5.3%)	2(1.6%)	
その他	0(0.0%)	1(0.8%)	
電話フォローアップ	66	117	<0.001 <sup>†(b)</sup>
それ以外	29	11	
レジメン名の正誤, 件数			
正	27	71	0.122 <sup>(b)</sup>
誤	9	11	
薬局分類, 件数(%)			
門前薬局	94(98.9%)	123(96.1%)	0.191 <sup>(c)</sup>
その他	1(1.1%)	5(3.9%)	

BSC: Best Supportive Care, TR: トレーシングレポート

(a): Mann-Whitney U検定、(b):  $\chi^2$ 検定、(c): Fisher's exact検定、†:  $P<0.05$

注射抗がん薬併用レジメン（併用レジメン）は算定前17件（17.9%）から算定後42件（32.8%）と増加した。注射抗がん薬を含む治療は算定前36件から算定後82件と、経口抗がん剤単独治療のTRより増加率は高かったが、有意な差はなかった（ $P=0.068$ ）。比較的報告数の多かった上位8レジメンを図2に示した。また経口ホルモン剤、経過観察や無治療の患者でのTRは低下傾向にあった。TRに記載されているレジメン名と実際に治療を受けているレジメンの正誤は、正しいレジメン名の記載は算定前27件に対して、算定後71件と増加傾向であった（ $P=0.122$ ）。

薬局薬剤師がTRを記載する事象発生時点は、電話フォローアップが算定前66件（69.5%）に対して、算定後117件（91.4%）と有意に増加（ $P<0.001$ ）しており、投薬時は算定前24件（25.3%）に対して、算定後8件（6.3%）と有意に低下していた（ $P<0.001$ ）。

## 2. 患者アウトカムに関する記載情報の評価

患者アウトカムに関する評価は、注射抗がん薬単剤治療及び併用レジメンについて評価を行った。受理したTRの内容を表1に基づき分類した結果を、表3,4に示した。

副作用報告や情報提供等の薬学的な介入がないTRは、算定前18件（50.0%）から算定後61件（73.5%）と有意に増加した（ $P=0.010$ ）。副作用報告は算定前14件（薬学的介入なしのうち77.8%）から算定後57件（93.4%）と増加したが、情報提供のみ及び疼痛評価の件数は変化がなかった。薬学的介入を含むTRは、算定前18件、算定後22件と大きな変化はなかった。処方提案件数は算定前9件（薬学的介入のうち50.0%）、算定後16件（72.7%）と増加傾向にあった。それ以外の薬学的介入の割合も算定前後で変化はなかった。薬学的介入に対する受理率は、算定前8件（44.4%）から算定後17件（77.3%）と有意に上昇した（ $P=0.001$ ）。

表3 トレーシングレポートの薬学的介入内容と処方提案受理率（注射含有レジメン）

項目	算定前	算定後	P値
薬学的介入の有無, 件数 (%)			
あり (処方提案等含む)	18 (50.0%)	22 (26.5%)	0.010 <sup>†</sup> (a)
なし (情報提供、副作用報告のみ)	18 (50.0%)	61 (73.5%)	
薬学的介入なしの内容, 件数 (%)			
情報提供	1 (5.6%)	2 (3.3%)	0.078 <sup>(b)</sup>
副作用報告	14 (77.8%)	57 (93.4%)	
疼痛評価	3 (16.7%)	2 (3.3%)	
薬学的介入ありの内容, 件数 (%)			
処方依頼	3 (16.7%)	3 (13.6%)	0.078 <sup>(b)</sup>
処方提案	9 (50.0%)	16 (72.7%)	
減薬提案	5 (27.8%)	3 (13.6%)	
残薬調節	1 (5.6%)	0 (0.0%)	
薬学的介入の受理件数 (%)	8 (44.4%)	17 (77.3%)	0.001 <sup>†</sup> (a)

(a):  $\chi^2$  検定、(b): Fisher's exact 検定、†:  $P<0.05$

表4 トレーシングレポートによる副作用評価とアウトカム評価（注射含有レジメン）

項目	算定前	算定後	P値
副作用Grade評価の有無, 件数 (%)※			
あり	12 (66.7%)	50 (89.3%)	0.034 <sup>†</sup> (a)
なし	6 (33.3%)	6 (10.7%)	
副作用症状, 件数 (1枚当たり, 平均±SD)			
副作用発現あり・なし両者	3.28±4.11	6.83±3.63	<0.001 <sup>†</sup> (b)
副作用発現あり	0.94±0.89	2.02±1.57	<0.001 <sup>†</sup> (b)
副作用発現なし	2.33±3.81	4.81±2.98	<0.001 <sup>†</sup> (b)
報告された副作用情報の診療録への記載, 件数 (%)			
あり	2 (8.7%)	21 (28.0%)	0.056 <sup>(c)</sup>
なし	21 (91.3%)	54 (72.0%)	
予定外受診, 件数 (%)			
あり	1 (2.8%)	1 (1.2%)	0.519 <sup>(c)</sup>
なし	35 (97.2%)	81 (98.8%)	
予定外入院, 件数 (%)			
あり	1 (2.8%)	0 (0.0%)	0.305 <sup>(c)</sup>
なし	35 (97.2%)	82 (100.0%)	
患者からの電話連絡, 件数 (%)			
あり	4 (11.1%)	8 (9.8%)	0.528 <sup>(c)</sup>
なし	32 (88.9%)	74 (90.2%)	

※副作用の発現の記載があったトレーシングレポートのみを対象として解析

(a):  $\chi^2$  検定、(b): Mann-Whitney U 検定、(c): Fisher's exact 検定、†:  $P<0.05$

報告された TR1 件当たりの副作用症状の項目数は、算定前3.3項目/枚、算定後6.8項目/枚と有意に増加していた ( $P<0.001$ )。また副作用が発現していないことの報告項目も、算定前2.3項目/枚、算定後4.8項目/枚と有意に増加した ( $P<0.001$ )。副作用発現報告時の Grade 評価がされていなかった割合は、算定前が33.3%に対して、算定後は10.7%と有意に低下した ( $P=0.034$ )。また TR にて報告された副作用情報の医師の診療録への記載は、算定前2件 (8.7%)、算定後21件 (28.0%) と増加傾向であるが有意な差はなかった ( $P=0.056$ )。

TR 受理後に予定外受診となった件数は算定前1件 (2.8%)、算定後1件 (1.2%) と有意な差はなく ( $P=0.519$ )、予定外入院となった件数も算定前1件 (2.8%)、算定後0件 (0%) と有意な差はなかった ( $P=0.305$ )。また、患者からの電話連絡があった件数は算定前4件 (11.1%)、算定後8件 (9.8%) とこちらも有意な差はなかった ( $P=0.528$ )。

## 考察

我々は、2020 年度診療報酬改定にて新設された「連携充実加算」の算定前後での薬局薬剤師からの TR にてフィードバックされる内容の変化を評価した。本研究より、連携充実加算算定後は、抗がん薬治療に対する TR の件数の増加、特に注射抗がん薬単剤及び併用レジメンに対する TR の件数が増加する傾向となることが明らかとなった。また副作用の報告件数及び CTCAE に基づく Grade 評価も増加しており、TR 記載内容がより質の高い内容に変化していることが示唆された。また薬学的介入を含む処方提案の受理率も有意に増加しており、直接的に患者アウトカムに繋がる可能性もあることから、連携充実加算算定に伴い、がん化学療法の安全性が向上していることが示唆された。

連携充実加算算定に伴う TR の内容変化は、薬局側で取得できる「特定薬剤管理指導加算2」の算定要件に大きく影響されることが考えられる。特定薬剤管理指導加算2の算定要件として、「(1)ア 当該患者のレジメン (治療内容) 等を確認し、必要な薬学的管理及び指導を行うこと」「イ 当該患者が注射又は投薬されている抗悪性腫瘍剤及び制吐剤等の支持療法に係る薬剤に関し、電話等により服用状況、副作用の有無等について患者又はその家族等を確認すること」「ウ イの確認結果を踏まえ、当該保険医療機関に必要な情報を文書により提供すること」が挙げられている。患者在宅中に電話等により服薬状況や副作用の確認をして、医療機関に必要な情報を文章 (TR) によって提供するという一連の流れは、本研究での連携充実加算算定後の薬局の運用

体制そのものであり、算定に伴い薬局からの TR の受理件数が増加した主要因であると考えられる。また「特定薬剤管理指導加算2」の算定は、保険医療機関において、抗悪性腫瘍剤を注射された悪性腫瘍の患者に対してのみ算定が可能であり、本研究でも注射抗がん薬単剤治療及び併用レジメンにおける TR の件数の増加とも一致する。算定前では経口抗がん薬単剤治療に対する TR が最も多かった。これは経口抗がん薬単剤治療では、薬局薬剤師が対象薬剤の服薬指導を直接行うため、服薬状況の確認や副作用評価が実践しやすい環境にあることが推測される。対象薬剤を把握していることより、投薬時に患者在宅時の電話フォローアップのアポイントメントが取りやすいものとする。しかし、注射抗がん薬単剤治療はすべて医療機関で投与が終了するため、同日に処方箋が発行されない患者は薬局に訪れることはなく、または処方箋が発行されたとしても医療機関での治療内容が不明確な可能性もある。過去の報告では、薬局薬剤師ががん患者の対応に当たって不足している情報として「レジメンごとの内服期間や休薬期間等のスケジュール」や「癌種・病期」など<sup>2)</sup>や、患者から必要な情報を十分収集することができず、限られた情報の範囲内で可能である指導を行なっているという報告<sup>8,9)</sup>もあり、医療機関からの治療内容に関する情報提供不足が、薬局薬剤師の患者介入の障壁となっていると考える。連携充実加算の算定要件には、「患者に注射・投薬されている抗悪性腫瘍剤等の副作用の発現状況を評価するとともに、副作用の発現状況を記載した治療計画等の治療の進捗に関する文書を患者に交付する」とされている。算定後は医療機関からの治療計画等の治療の進捗に関する文書の交付が必須となり、薬局薬剤師が得られる治療内容に関する情報が増加したことも、注射抗がん薬に対する TR が増加した要因と考えられる。当院では連携充実加算算定前より、患者に対してレジメン情報を記載したお薬手帳ラベルを交付しており、算定前でも75.0%が正しいレジメン記載による TR を受理していたが、算定後は86.6%と上昇した。これはお薬手帳ラベルに加えて、治療計画等の治療の進捗に関する文書を交付したことにより、薬局薬剤師が取得できる患者情報が増加したためと考える。

患者アウトカムに関する評価は、注射抗がん薬単剤治療及び併用レジメンについて評価を行なった。薬学的介入を含まない副作用報告のみの TR は算定前18件 (50.0%) から算定後61件 (73.5%) と有意に増加した ( $P=0.010$ )。この理由の一つ目として算定後は、医療機関から治療内容や副作用発現状況の情報提供が増加したことにより、薬局薬剤師が治療薬剤の特性を考慮して副作用の問診が可能となったことが考えられる。二つ目は、算定後は薬局側で

の特定薬剤管理指導加算2の算定要件である患者在宅時の電話フォローアップによる副作用評価が有意に増加 ( $P<0.001$ ) したためと考える。通常、医療機関での注射抗がん薬治療の実施は、血液検査や医師の診察にて当日の治療の可否が決定される。患者は医師の診察の際に、治療の適格性を満たせば外来化学療法室にて治療を受けたのち、薬局に来局する流れをとる。医療機関にて医師による副作用評価を経て来局するため、治療当日の副作用の状況をTRにて報告するケースは少ないと考える。一方で電話フォローアップでは、注射抗がん薬投与後の副作用好発時期に患者在宅時の状況を確認できるため、評価した内容をTRにて医療機関へ報告するケースが増加していると考えられる。またTRでの副作用報告時のGrade評価は、算定前は33.3%がGrade評価されていなかったのに対して、算定後は10.7%と有意に低下した ( $P=0.034$ )。既報では自由記載形式のTRから、副作用のCTCAEを予め記載したTR形式に変更することにより、副作用の発現状況に関する記載割合が有意に上昇したとの報告がある<sup>10)</sup>。当院のTR形式は、作用機序別に好発する副作用が予め記載されている形式と自由記載形式の2パターンを取り入れている。既報と同様に副作用が予め記載されている形式のTRは、自由記載形式と比較して、副作用の評価漏れを防ぐ効果があると考えられる。また算定後は、病院薬剤師から治療計画等の治療の進捗に関する文書及び副作用Grade評価を記した副作用情報ラベルを交付されることにより、薬局薬剤師も副作用のGradeを意識した患者問診・評価が実践されたことと考える。

また処方提案等の薬学的介入を含むTRの件数は、算定前後で変化はなかったものの、薬局からの処方提案に対する医師の処方の受率率は、算定前8件(44.4%)から算定後17件(77.3%)と有意に上昇した ( $P<0.05$ )。算定前では、抗がん薬治療以外の患者に対するTR及び投薬時のTR件数が多かったことより、単純に来局時の患者問診内容を反映している可能性がある。そのため来局当日は医師の診察に基づいた処方が行われていることと、次回受診時には患者状態の変化に伴い処方提案受率率が低かったと考える。算定後は、特定薬剤管理指導加算2の算定要件に基づき、薬局薬剤師の電話フォローアップによるTRの報告が飛躍的に増加している。そのため算定前に多かった抗がん薬治療以外の患者や投薬時の患者問診からの処方提案が相対的に低下したことにより、算定前後で薬学的介入を含むTR件数には変化がなかったと考える。しかし算定後は電話フォローアップ時の副作用評価に基づいた薬学的な介入が多くを占めており、次の患者診察時により有益な情報を含むことから、処方提案受率率が高くなったと考える。既報ではTRによる処方提案の受

率率は、55.9%~78.6%と報告されている<sup>4,10)</sup>。両報告とも薬局薬剤師による電話フォローアップを起点としたTRによる処方提案の受率率であり、当院のTRによる処方提案による受率率と一致する結果である。病院薬剤師が外来がん化学療法患者の副作用評価を実施して、支持療法の処方提案等を行うことより副作用軽減や治療完遂率を向上させる報告がある<sup>11-14)</sup>が、薬局薬剤師の電話フォローアップによる患者アウトカムの報告は少ない。転移性乳癌に対するエベロリムスの治療を受けている患者に対して薬局薬剤師が電話フォローアップを実践することにより、重篤な副作用を早期発見できたとの報告<sup>15)</sup>や、CTCAE形式のTRを活用した施設では支持療法の提案にて77.8%でGradeが低下したとの報告がある<sup>10)</sup>。これらのことより、薬局薬剤師による電話フォローアップを主体とした薬学的介入は、病院薬剤師と同様の患者アウトカムを達成出来る可能性を秘めていると考える。また本研究では、患者アウトカムとして設定した予定外受診や予定外入院、患者からの電話連絡の件数の減少は示されなかった。TRによりフィードバックされる情報の対象は、緊急性がなく次回の受診に対する情報提供であり、重篤な症状や急を要する状態に対しては、薬局薬剤師から直接電話にて医師に報告する体制としており、本研究で定めた患者アウトカムには繋がりにくかったと考える。

本研究の限界として、国立がん研究センター東病院での単一の結果であり、地域医療連携が各地域によって異なることが推察されることから、全国的に一般化することは困難である。連携充実加算では施設基準として「外来化学療法に関わる職員及び地域の薬局に勤務する薬剤師等を対象とした研修会等を少なくとも年1回実施すること。」とあるが、当院では連携充実加算算定前より地域医療連携を目的としたがん治療に関する研修会を定期的に開催しており、連携充実加算算定開始前後での研修の方針変更はしておらず、TRのアウトカムに研修会の開催がどの程度影響しているかは検証できなかったが、研修会の継続による薬局薬剤師のスキルアップに繋がっている可能性はある。また、連携充実加算算定前後でTRの対象レジメンに偏りがあることから副作用発現状況が異なり、副作用軽減等の直接的な患者アウトカムについては検証できていない。また、本研究でのTRを受診した対象薬局が算定前後に関わらず門前薬局が9割以上であり、地域全体での医療連携に対する結果ではないことが想定されるため、本取り組みを地域で共有化することが今後の課題である。

本研究では、連携充実加算及び特定薬剤管理指導加算2の算定に伴い、医療機関と薬局間の双方向の情報提供並びに薬局における電話フォローアップ

が促進された結果、TRでの副作用の報告件数及びGrade評価も増加し、TR記載内容がより質の高い内容に変化したことが示唆された。また薬学的介入を含む処方提案の受理率も上昇しており、患者アウトカムの向上に繋がっていることが示唆される。地域医療連携は、各地域で千差万別であり、当院の地域医療連携への取り組みが最良ではないが、連携充実加算算定の体制整備そのものが外来がん化学療法を受ける患者を取り巻く地域医療連携の発展に貢献していると考ええる。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省：薬局・薬剤師のあり方，医薬分業のあり方（その1）．平成30年10月18日 第7回医薬品医療機器制度部会 資料2
- 2) 徳丸隼平，他：薬業連携による外来化学療法施行患者のQOL向上に向けた取り組み．*医薬ジャーナル*，2008; 54: 1277-1284.
- 3) 石橋正祥，他：外来がん化学療法における薬業連携に関するアンケート調査—保険薬局薬剤師，病院薬剤師が相互に求める業務の比較—．*YAKUGAKU ZASSHI*，2018; 123: 425-435.
- 4) 吉留実慧子，他：保険薬局による電話連絡とトレーシングレポートを利用した経口抗がん剤服用外来患者に対する情報提供方法の確立．*医療薬学*，2016; 42(6): 476-482.
- 5) 松田枝里，他：外来で経口抗がん薬治療を受ける患者に対する保険薬局と病院の連携によるテレフォンプォローアップの取組み．*日本臨床腫瘍薬学会雑誌*，2019; 9: 5-12.
- 6) 河添 仁，他：S-1における院外処方せんを利用した双方向性の情報共有の取り組みとその評価．*医療薬学*，2014; 40(8): 441-448.
- 7) 令和2年度診療報酬改定の概要（個別的事項）：<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000601838.pdf>. (2022年6月26日アクセス)
- 8) 中島瑞紀，他：外来化学療法患者における薬・薬連携強化のためのアンケート調査．*日本病院薬剤師会雑誌*，2009; 45(12): 1621-1624.
- 9) 池田 隆，他：がん支持療法薬の指導強化に向けたアンケート調査と薬・薬連携，*日本病院薬剤師会雑誌*，2015; 51: 741-746.
- 10) 有田仁紀，他：外来がん化学療法における有害事象の共通用語基準に基づいたトレーシングレポートの有用性．*医療薬学*，2021; 47(12): 649-658.
- 11) 今村牧夫，他：外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性の検討．*医療薬学*，2010; 36(2): 85-98.
- 12) 槇原克也，他：外来化学療法における有効性・安全性確保のための薬剤師による処方介入の効果．*医療薬学*，2010; 36(12): 880-886.
- 13) 須藤正朝，他：外来がん化学療法における服薬指導業務の導入とその効果．*医療薬学*，2013; 39(2): 77-84.
- 14) Kimura M, et al.: Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer, *Mol Clin Oncol* 2017; 7(3): 486-492.
- 15) Yokoyama S, et al.: Community pharmacist-led telephone follow-up enabled close management of everolimus-induced adverse events in an outpatient with metastatic breast cancer, *Can Pharm J* 2017; 150(6): 362-365.

# 抗がん薬自動分取分注装置を用いた 抗がん薬調製の有用性の検討

大瀧翔太<sup>1,†</sup>, 翁長寛人<sup>1</sup>, 俵山 悟<sup>1</sup>, 宗岡克樹<sup>2</sup>, 古川智康<sup>1</sup>  
Shota Otaki<sup>1,†</sup>, Hiroto Onaga<sup>1</sup>, Satoru Tawarayama<sup>1</sup>, Katsuki Muneoka<sup>2</sup>, Tomoyasu Furukawa<sup>1</sup>

## Investigation of Usefulness for Preparation of Anticancer Drug Using Anticancer Drug Separating and Dispensing Devise

### Abstract

There have been recent reports on the preparation of anticancer drugs by anticancer drug preparation robots; however, no studies have examined the usefulness of anticancer drug separating and dispensing devices (separating and dispensing device). Thus, we examined their usefulness. In total, 13 pharmacy trainees (low-skilled group) and 3 pharmacists (high-skilled group) were responsible for preparation using a syringe (syringe method), using a closed system drug-transfer device (CSTD) (CSTD method), and using a separating and dispensing device (separating and dispensing device method). The preparation time, weighing, scattered people, and scattered area were examined. As a result, the preparation time of the separating and dispensing device method was the shortest for all preparers and the low-skilled group, and a statistically significant difference was observed compared with the CSTD method.

Weighing errors were within the allowable range for all three groups, and the standard deviation was the smallest for the separating and dispensing device method, and the scattered people and scattered area were the lowest for the CSTD method.

Therefore, it is conceivable that the separating and dispensing device apparatus will enable the low-skilled group to perform the same preparation as the high-skilled group, and that the high-skilled group will be able to reduce scattering and improve preparation accuracy.

### Key words

anticancer drug separating and dispensing devise (separating and dispensing devise), anticancer drug preparation, preparation time, weighing, preparation accuracy, scattering area

### 要旨和訳

現在、抗がん薬調製ロボットによる抗がん薬調製の報告はあるが、抗がん薬自動分取分注装置（分取分注装置）を運用した報告はないため有用性を検討した。調製者は、薬学部実習生（低熟練度群）13名と薬剤師（高熟練度群）3名で、シリンジでの調製（シリンジ法）、closed system drug transfer device (CSTD) での調製（CSTD法）、分取分注装置での調製（分取分注装置法）を行い、調製時間、秤量、飛散人数、飛散面積を検討した。結果、調製時間は全調製者と低熟練度群で分取分注装置法が最も短く、CSTD法と比較して統計的有意差を認めた。秤量は3群間とも許容誤差内で標準偏差は分取分注装置法が最も小さく、飛散人数と飛散面積はCSTD法が最も少なかった。よって、分取分注装置は低熟練度群に対し高熟練度群同様の調製が可能になり、高熟練度群では飛散性の軽減と調製精度が向上する可能性が考えられる。

キーワード 抗がん薬自動分取分注装置（分取分注装置）、抗がん薬調製、調製時間、秤量、調製精度、飛散面積

〔受付：2022年12月26日 受理：2023年3月7日〕

1 新津医療センター病院薬剤部 Department of Pharmacy, Niitsu Medical Center Hospital

2 新津医療センター病院腫瘍センター Department of Cancer Center, Niitsu Medical Center Hospital

† Corresponding author

## 緒言

抗がん薬は変異原性、発がん性、催奇形性等の細胞毒性を示すものが多く<sup>1)</sup>、1987年には世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) により、人に対する発がん性が認められた化学物質の危険度リストが発表されている。このことから、抗がん薬調製における職業性曝露防止対策は重要であり、2015年には日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会合同による「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」が発刊されたことにより、曝露に対する意識は向上している<sup>2)</sup>。現在、抗がん薬調製時には曝露防止対策として安全キャビネットや個人防護服の装着、closed system drug transfer device (CSTD) の使用が推奨されているが、曝露防止対策を順守することによる調製の拘束時間が薬剤師の業務を妨げる場合がある。その改善策として抗がん薬調製ロボットを導入している施設もあり、多剤併用療法の一部を抗がん薬調製ロボットで調製することで薬剤師の業務軽減と CSTD の使用減少による費用削減効果が認められた報告も存在する<sup>3)</sup>。しかし、現在発売されている抗がん薬調製ロボットは ChemoRo the Spike<sup>®</sup>、サイトケア<sup>®</sup> とともに大型であることから、設置場所を確保する必要性や、さらには高価であるという点から導入施設が限定されている。

エヌ・エム・ピー ビジネスサポート株式会社は、

指定した量の薬液を自動で抜き取ることが可能な抗がん薬自動分取分注装置のイージー分取分注装置 EZ-50 (分取分注装置) を開発した (図1)。この装置は、外形寸法 (幅343 mm、奥行き190 mm、高さ232 mm) が抗がん薬調製ロボットと比較しても小型であり、一般的な安全キャビネット内に設置可能とされている。そのほかにも、タッチパネル操作により、抗がん薬のバイアル内から正確に薬液の分取が行えることや、50 mL のシリンジが接続可能で5 mL 以上の調製精度は $\pm 3\%$  と高精度であることが特徴とされている。

今まで、抗がん薬調製ロボットの運用を検討した報告<sup>4)</sup>はあるが、安全キャビネット内に設置できる小型の分取分注装置による報告はない。今回、分取分注装置を用いた抗がん薬調製の有用性を検討するにあたり、模擬抗がん薬を用いて、調製時間、秤量、飛散人数および飛散面積について検討したので報告する。

## 方法

### 1. 調製者

抗がん薬調製経験のある薬学部実習生5年生 (実習生) のうち、文書にて本調査の説明を実施し、参加への同意書に署名が得られた13名と、業務経験年数が異なる薬剤師3名とした。男女構成は、実習生が男性10名、女性3名であり、薬剤師が男性3名であった。なお、薬剤師の業務経験年数は、3年

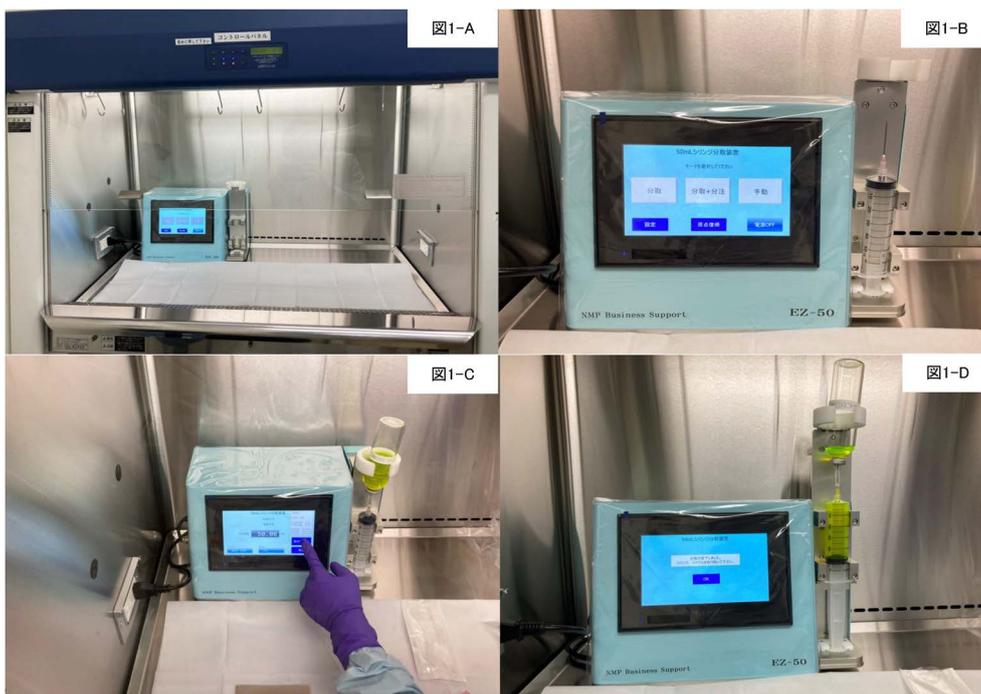


図1 EZ-50の設置風景と調製風景

(A)クリーンベンチ内への設置風景。(B)調製風景 (EZ-50 に50 mL シリンジを取り付ける)。(C)調製風景 (バイアルを取り付けてタッチパネルにより調製用量の設定)。(D)調製風景 (EZ-50 による調製用量の自動秤量)。

目、8年目、12年目が各1名であり、抗がん薬調製経験は業務経験年数と同じであった。中村ら<sup>5)</sup>は、オキサリプラチン液剤における調製時間は熟練度の上昇に伴い、調製時間が有意に短縮されたと報告している。よって、熟練度の異なる調製者による、分取分注装置の有用性について検討することを目的として、実習生を抗がん薬調製の熟練度が低い群（低熟練度群）、薬剤師を抗がん薬調製の熟練度が高い群（高熟練度群）として分類した。

## 2. 対象者の倫理対応

文部科学省・厚生労働省策定の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」に基づき、本研究は新津医療センター病院の倫理委員会にて承認された（承認番号2021-2）。また、本調査より収集した調製者の個人情報、連結不可能な匿名化データとして管理した。

## 3. EZ-50 の仕様

50 mL シリンジを用いてバイアルや輸液バッグから薬液の分取及び分注操作を高精度に自動で行う装置である。外形寸法は幅343 mm、奥行き190 mm、高さ232 mmであり、重量は約8.5 kgであることから、安全キャビネット内に設置が可能である。5 mL以上の分取の場合、精度は±3%となっている。オプションとして抜き取るバイアルを固定するバイアルホルダや分取時のデータをプリンタで出力することが可能である。

## 4. 調製方法

西垣ら<sup>6)</sup>の方法を参考とし、フルオレセインナトリウム（ウラニン<sup>®</sup>、Lot. SKE0319、和光純薬工業株式会社、大阪）を生理食塩液に溶解し0.1 mg/mLに調製した溶液（溶解液）を100 mL ガラスバイアル（バイアル瓶 No 8、マルエム株式会社、大阪）に50 mL 充填して模擬抗がん薬として用いた。調製方法は、50 mL のシリンジでバイアル内に充填された溶解液を50 mL 抜き取り、輸液ボトルに注入する方法（シリンジ法）、50 mL のシリンジに ChemoCLAVE<sup>®</sup> を装着し、バイアル内に充填された溶解液を50 mL 抜き取り、輸液ボトルに注入する方法（CSTD 法）、50 mL のシリンジを EZ-50（Lot. 21001、2021年4月製造）に取り付け、バイアル内に充填された溶解液を50 mL 抜き取り、輸液ボトルに注入する方法（分取分注装置法）の3種類に分けた。シリンジ法と分取分注装置法には18G1/2 RB 針（テルモ株式会社、東京）とテルモシリンジ50 mL（テルモ株式会社、東京）、CSTD 法には ChemoCLAVE<sup>®</sup>（株式会社パルメディカル、東京）を使用した。

対象者は3種類の調製方法を1回ずつ連続して行った。各個人における3種類の調製方法の順番はラン

ダム化により決定した。調製者は、事前に3種類の調製方法の手技を、デモンストレーションおよび写真・イラスト入りの手技説明書にて確認した。また、手技説明書は、対象者が調製を行っている際に自由に閲覧できるよう安全キャビネットの脇に置いた。

## 5. 各調製方法の調査

今回の調査では、各調製方法の「調製時間」、「秤量」、「飛散人数」、「飛散面積」の4項目について検討した。

### 5-1. 調製時間

調製作業開始時を、安全キャビネット内に模擬抗がん薬や、必要物品を入れた後の「輸液ボトルのシールを外す」、「模擬抗がん薬のバイアル瓶のキャップを外す」、「ChemoCLAVE<sup>®</sup> の包装を破る」のいずれかの作業を行った時点とし、調製作業終了時は、調製が終わり輸液ボトルを置く時点とした。その開始時から終了時までを調製時間(秒)とし、ストップウォッチを用いて計測した。

### 5-2. 秤量

秤量は、溶解液が充填されたバイアルの重量を調製前後に重量測定器（PB1502-S、メトラー・トレド株式会社）を用いて測定し、調製前後の変化量から秤量(g)を求めた。また、秤量の許容誤差は厚生省医薬安全局長通知：医薬発第1079号<sup>7)</sup>に準じて±4%以内とし、各調製方法の秤量が許容誤差内か検討した。

### 5-3. 飛散人数

調製時に溶解液を飛散させた人数をカウントするために、調製後に安全キャビネット内を暗室状態でブラックライト（ブラックライトブルー蛍光灯スタンド、ES-27BLB、Lot. 210605、三共電気株式会社）を照射して目視にて飛散人数(人)を計測した。

### 5-4. 飛散面積

調製時の飛散状況を数値化するために、佐藤ら<sup>8)</sup>に準じて調製後に安全キャビネット内を暗室状態でブラックライトを照射してデジタルカメラで撮影し、画像処理ソフト（Image J <https://imagej.nih.gov/ij/>）を用いて飛散面積（mm<sup>2</sup>）を計測した。

## 6. 統計処理

統計学的解析は、EZR version 1.52（EasyR、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科）を用いた<sup>9)</sup>。得られた結果に対する統計解析では、調製時間、秤量、飛散面積の比較は対応のあるt検定（t-test）、飛散人数は McNemar 検定を用いた。その後、多重比較検定のために Bonferroni 法を用いた。いずれも、危険率が5%未満（3群間比較では1.7%未満）の場合を有意差ありと判定した。また、秤量と調製時間は各調製方法のばらつきを求めるため標準偏差を求めた。

## 結果

### 1. 調製時間

全対象者における各調製方法の平均調製時間は、シリンジ法が $194.3 \pm 77.5$ 秒、CSTD法が $202.5 \pm 56.6$ 秒、分取分注装置法が $156.1 \pm 30.4$ 秒であり、平均調製時間では分取分注装置法、シリンジ法、CSTD法の順に短く、分取分注装置法はCSTD法と比較して短く、統計的有意差を認めた ( $p < 0.0005$ ) (図2-A)。熟練度別では、低熟練度群はシリンジ法が $211.6 \pm 73.9$ 秒、CSTD法が $219.7 \pm 47.4$ 秒、分取分注装置法が $162.6 \pm 30.1$ 秒であり、分取分注装置法はCSTD法と比較して短く、統計的有意差を認めた ( $p < 0.0005$ ) (図2-B)。また、高熟練度群はシリンジ法が $119.3 \pm 37.4$ 秒、CSTD法が $128.0 \pm 22.8$ 秒、分取分注装置法が $127.7 \pm 3.7$ 秒であり、各調製方法での統計的有意差は認められなかった ( $p > 0.017$ ) (図2-B)。

### 2. 秤量

全対象者の平均秤量はシリンジ法が $50.3 \pm 0.8$ g、CSTD法が $50.4 \pm 1.0$ g、分取分注装置法が $49.7 \pm 0.2$ gであり、全調製方法が秤量の許容誤差として定めた $\pm 4\%$ 以内で秤量が行えていることが確認された (図3-A)。熟練度別では、低熟練度群はシリンジ法

が $50.3 \pm 0.8$ g、CSTD法が $50.4 \pm 1.2$ g、分取分注装置法が $49.7 \pm 0.2$ gであり、高熟練度群はシリンジ法が $50.1 \pm 0.5$ g、CSTD法が $50.4 \pm 0.3$ g、分取分注装置法が $49.7 \pm 0.3$ gであり、熟練度別で統計的有意差は認められなかった ( $p > 0.017$ ) (図3-B)。

### 3. 飛散人数

飛散人数は、シリンジ法が7人、CSTD法が0人、分取分注装置法が4人であり、CSTD法、分取分注装置法、シリンジ法の順で少なかった。また、最も少なかったCSTD法は、最も多かったシリンジ法と比較して統計的有意差を認めた ( $p < 0.01$ ) (図4-A)。熟練度別では、低熟練度群はシリンジ法が6人、CSTD法が0人、分取分注装置法が4人であり、高熟練度群はシリンジ法が1人、CSTD法が0人、分取分注装置法が0人であった (図4-B)。

### 4. 飛散面積

全対象者の平均飛散面積は、シリンジ法が $3.3 \text{ mm}^2$ 、CSTD法が $0.0 \text{ mm}^2$ 、分取分注装置法が $2.0 \text{ mm}^2$ であり、CSTD法、分取分注装置法、シリンジ法の順番で小さかった。しかし、3群間で統計的有意差は認めなかった ( $p > 0.017$ ) (図5-A)。熟練度別では、低熟練度群はシリンジ法が $4.1 \text{ mm}^2$ 、CSTD法が $0.0 \text{ mm}^2$ 、分取分注装置法が $2.5 \text{ mm}^2$ であり、高熟練度群はシ

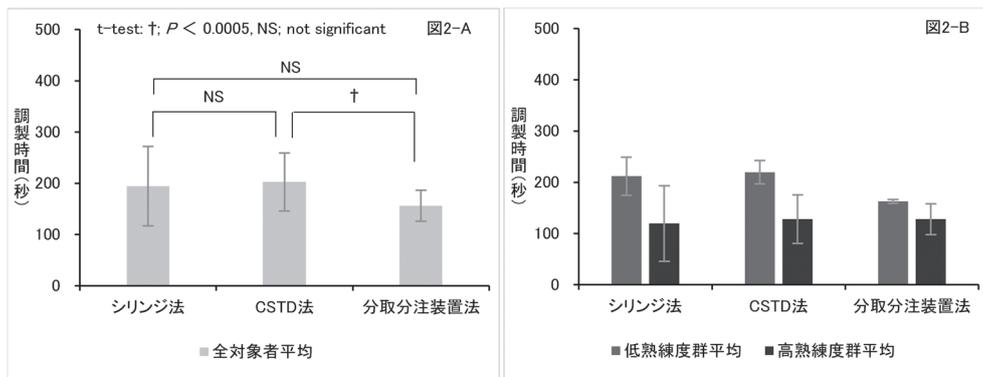


図2 各調製方法の調製時間  
(A)全対象者の平均と標準偏差。(B)熟練度別の平均と標準偏差。

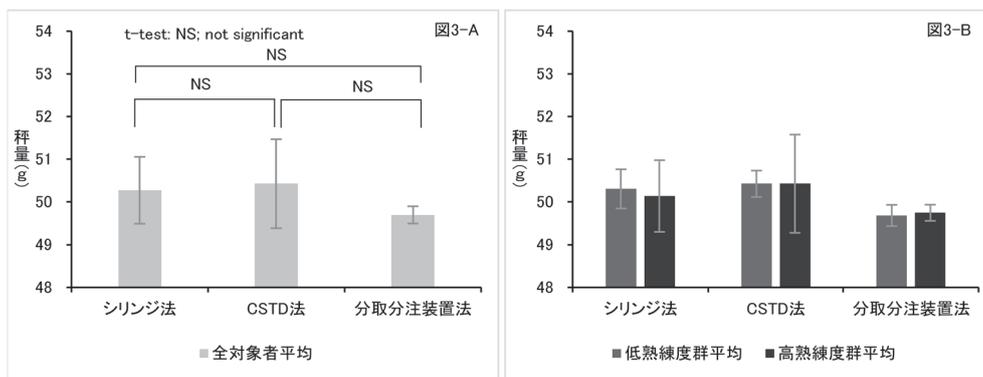


図3 各調製方法の秤量  
(A)全対象者の平均と標準偏差。(B)熟練度別の平均と標準偏差。

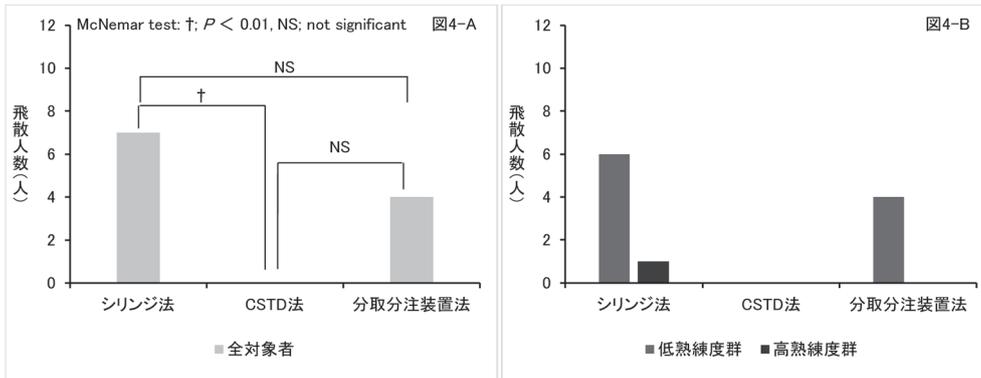


図4 各調製方法の飛散人数  
(A)全対象者. (B)熟練度別.

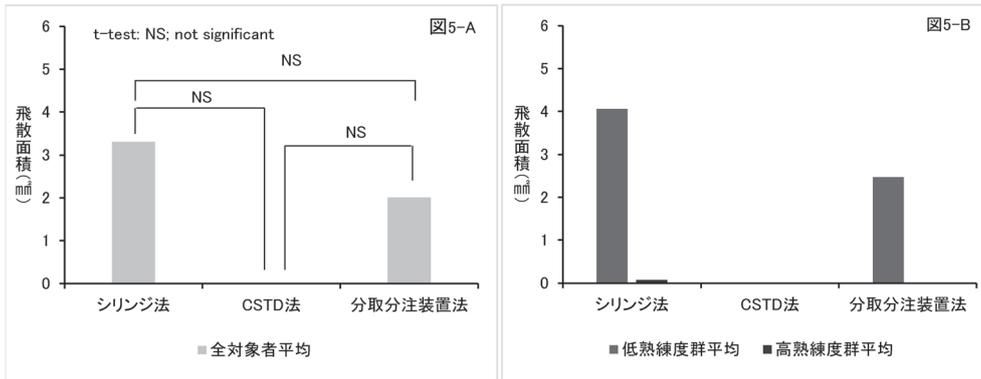


図5 各調製方法の飛散面積  
(A)全対象者の平均. (B)熟練度別の平均.

リンジ法が0.1 mm<sup>2</sup>、CSTD法が0.0 mm<sup>2</sup>、分取分注装置法が0.0 mm<sup>2</sup>であった (図5-B)。

## 考察

調製時間は、分取分注装置法が最も短く、CSTD法と比較して統計的有意差を認めた。また、熟練度別による調製時間は、高熟練度群は各調製方法により差は認めなかったが、低熟練度群は分取分注装置法が最も調製時間が最も短く、シリンジ法、CSTD法と続き、分取分注装置法はCSTD法と比較して統計的有意差を認めた。よって、本調査における調製時間は、分取分注装置法の調製時間が最も短く、低熟練度群にて、その傾向が顕著となった。金野ら<sup>3)</sup>は抗がん薬調製ロボットの導入により、多剤併用療法では薬剤師による調製と並行して抗がん薬調製ロボットが調製することで調製時間が短縮し、薬剤師の業務が軽減したと報告している。したがって、分取分注装置を導入することにより、低熟練度群の調製時間が短縮に繋がり、抗がん薬調製ロボットと同様に薬剤師の業務負担の軽減になると考えられる。さらに、調製時間の標準偏差は、分取分注装置法が最も小さかった。よって、CSTD法、シリンジ法で

は個人差や熟練度による調製時間の幅が大きいが、分取分注装置を用いることにより、誰でも調製時間を一定時間に保てる可能性が示唆される。中村ら<sup>5)</sup>はオキサリプラチン液剤の調製時間に影響を与える要因として調製用量を挙げており、120 mg/24 mLの調製時間は105.7秒に対し、160 mg/36 mLでは137.0秒と調製用量が多くなるにつれて、調製時間が有意に長くなると報告している。本調査にて設定された調製用量は50 mLであり、その調製時間はシリンジ法では平均194.3±77.5秒、CSTD法は202.5±56.6秒であったものの、分取分注装置では平均156.1±30.4秒まで短縮された。よって、50 mLの設定では、分取分注装置法はCSTD法、シリンジ法と比較しても調製時間が短縮される結果となったが、本調査では50 mL未満の検討は行っていないため、今後は50 mL未満の用量についても検討する必要がある。

本調査における秤量は、全調製方法が許容誤差内であり、熟練度別で検討しても全調製方法で許容誤差内となった。しかし、秤量の標準偏差は、分取分注装置法が最も小さく、さらに熟練度別による秤量の標準偏差も分取分注装置法が最も小さかった。よって、分取分注装置法のみ、秤量のばらつきが熟練度により左右されない結果となった。本調査以外でも、Iwamotoら<sup>10)</sup>は、抗がん薬調製ロボットの導入

により調製精度が向上したことを報告している。本調査の結果から、分取分注装置を導入することにより、抗がん薬調製ロボット同様に熟練度による秤量の幅が小さくなることで、調製精度が担保できると考えられる。

本調査における飛散人数および飛散面積ともに、CSTD法が最も少なく、分取分注装置法、シリンジ法と続き、高熟練度群と比較して低熟練度群にて、その傾向が顕著となった。本調査のみならず、CSTD法はシリンジ法と比較して飛散性が少ないことは複数報告<sup>6,11)</sup>されている。また、田代ら<sup>12)</sup>は、抗がん薬調製ロボットの導入により、曝露リスクが大幅に軽減したと報告している。本調査では、飛散人数、飛散面積ともに低熟練度群にて多く認められ、CSTD法よりも分取分注装置法が多い結果となった。本調査の分取分注装置法において飛散させたタイミングを検討したところ、分取分注装置にシリンジを取り付け、模擬抗がん薬を抜き取るまでは全員が飛散させなかったが、飛散させた4人中3人は模擬抗がん薬の入ったシリンジを分取分注装置から取り外すタイミングで飛散させていた。残りの1人は模擬抗がん薬を輸液ボトルに注入し、シリンジを抜き取った後のゴム栓に飛散していた。この原因として、模擬抗がん薬を調製用量まで分取すると、その時点でEZ-50の稼働が止まるため、シリンジの注射針先端まで模擬抗がん薬で満たされた状態で止まっている。そのため、分取分注装置から取り外すタイミングで模擬抗がん薬が針先から零れ落ちることが原因であると判明した。また、その傾向は低熟練度群にのみ認められたが、高熟練度群では、針先から零れ落ちるリスクを予め予測しながら行動したことで、飛散を未然に防ぐことが出来ていたと考えられる。そのため、本調査の終了後に、改善点としてエヌ・エム・ピー ビジネスサポート株式会社に情報提供したところ、改良の方向で検討するとの回答を得ている。したがって、改良されたEZ-50に関しては、飛散リスクは軽減すると考えられるが、もともとEZ-50はCSTDの接続も可能であるため、必要時に接続を検討してもよいかもしれない。

近年、抗がん薬調製ロボットを導入する施設が増加してきており、有用性等の検討について複数報告<sup>3,4,10,12)</sup>されているが、大学病院などが主である。2022年に臨床現場で導入されている抗がん薬調製ロボットの報告は、湯山製作所が開発したChemoRo the Spike<sup>®</sup>、トーショーが輸入販売しているサイトケア<sup>®</sup>があるが<sup>3,4,12)</sup>、外形寸法はChemoRo the Spike<sup>®</sup>が幅1890 mm、奥行1120 mm、高さ2150 mmであり、サイトケア<sup>®</sup>は幅2200 mm、奥行1600 mm、高さ2200 mmと大きいことから設置場所の確保が困難であり、さらに価格はメーカーによって異なるが、約1億円と非常に高価であること

から導入が難しい病院は多いと推測される。一方で、EZ-50は安全キャビネット内の設置が可能な外形寸法であり、本体価格は100万円未満と安価であり、導入しやすいと考えられる。

本調査には、高熟練度群の少なさが統計に影響を与えている可能性が懸念される。すなわち、新津医療センター病院(当院)は中小病院であるために、多くのサンプル(n数)が確保出来ていない問題点である。したがって、調査期間を長期に設定することで多くの薬剤師のサンプル収集を可能にする、または同じ操作を複数回行って解析するなどの検討が解決策となる可能性が考えられる。

## 結語

本調査の結果から、分取分注装置を用いることで低熟練度群では高熟練度群と同様の調製が可能になり、高熟練度群では、飛散性の軽減と調製精度の向上が見込める可能性が示唆される。その結果、薬剤師の業務負担軽減に繋がることが予想されることから、分取分注装置の導入・運用は有用であると考えられる。

## 利益相反

本論文において全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Burgaz S, et al.: Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations, *Hum Exp Toxicol* 2002; 21(3): 129-135.
- 2) 一般社団法人日本がん看護学会, 公益社団法人日本臨床腫瘍学会, 一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会: がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン, 金原出版, 東京, 2015: 1-112.
- 3) 金野昇, 他: 抗がん薬調製ロボット導入による効率の運用と費用削減効果, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2017; 53(1): 45-48.
- 4) 伊藤雄大, 他: 抗がん薬調製ロボット導入前後における薬剤師のがん薬物療法関連業務の比較, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2022; 58(6): 627-632.
- 5) 中村久美, 他: 抗がん剤の剤型変更(液剤化)による有用性の検討, *癌と化学療法*, 2013; 40(3): 337-341.
- 6) 西垣玲奈, 他: 抗がん薬による被曝防止を目的とした閉鎖式混合調製器具の有用性の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2010; 46(1): 113-117.

- 7) 厚生労働省：滅菌済み輸血セット基準等について，医薬発第1079号，1998年12月11日，[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00ta7573&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7573&dataType=1&pageNo=1)（2021年8月19日参照）
- 8) 佐藤淳也，他：抗がん剤調製トレーニングキットを使用した閉鎖系システム使用感の評価，*癌と化学療法*，2010; 37(9): 1753-1757.
- 9) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452-458.
- 10) Iwamoto T, et al.: Performance evaluation of the compounding robot, APOTECACHemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital, *J Pharm Health Care Sci* 2017; 3(12): 1-8. doi: 10.1186/s40780-017-0081-z
- 11) 高橋恵美利，他，薬学生による注射用抗がん薬調製時におけるピットフォールの検討，*医療薬学*，2016; 42(12): 817-824.
- 12) 田代雄祐，他：アイソレーターと抗がん剤自動調製ロボットを使用した新たな抗がん剤調製業務の検討，*医療薬学*，2016; 42(3): 209-214.

# 高齢の多発性骨髄腫症例における 血栓症予防に対する直接経口抗凝固薬 (DOAC) の投与経験

小森桂子<sup>1,†</sup>, 糸井 明<sup>1</sup>, 吉原由季<sup>1</sup>, 高橋佳孝<sup>1</sup>, 板倉祥嗣<sup>1</sup>, 苅田明子<sup>1</sup>,  
大林巧志<sup>1</sup>, 舩越真理<sup>1</sup>, 内山人二<sup>2</sup>, 沢田尚久<sup>3</sup>, 土谷有美<sup>1</sup>

Keiko Komori<sup>1</sup>, Akari Itoi<sup>1</sup>, Yuki Yoshihara<sup>1</sup>, Yoshitaka Takahashi<sup>1</sup>, Shoji Itakura<sup>1</sup>, Akiko Karita<sup>1</sup>  
Takuji Obayashi<sup>1</sup>, Mari Funakoshi<sup>1</sup>, Hitoji Uchiyama<sup>2</sup>, Takahisa Sawada<sup>3</sup>, Yumi Tsuchiya<sup>1</sup>

## Administration of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) to Prevent Thrombosis in Elderly Patients with Multiple Myeloma

### Abstract

The prognosis of multiple myeloma has significantly improved with therapeutic developments. However, thromboembolism is a risk associated with the long-term treatment of multiple myeloma. In this study, we conducted a retrospective survey on seven patients who received direct oral anticoagulants (DOACs). These patients were aged 65 years or older and had been diagnosed with multiple myeloma at Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital between January 2016 and June 2021. The results showed that the DOACs were administered prophylactically to the seven patients who were judged by the attending physician to be at high risk of thromboembolism development. Edoxaban, which can be administered at a reduced dose, was adopted as the DOAC. The DOAC therapy, which was administered at a reduced dose owing to advanced age and low body weight, did not cause bleeding events. We have experienced prophylactic antithrombotic therapy with DOACs in some elderly patients with multiple myeloma, however, forward-looking studies are necessary.

### Key words

multiple myeloma, direct oral anticoagulants, thromboembolism, elderly, prevention

### 要旨和訳

多発性骨髄腫の予後は、治療薬の開発により著しく改善している。しかしながら、長期にわたる多発性骨髄腫の治療におけるリスクとして血栓塞栓症がある。今回、京都第一赤十字病院において2016年1月から2021年6月に多発性骨髄腫と診断された65歳以上の高齢者を対象に、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOACs) を投与された7症例について後方視的調査を行った。その結果、主治医の判断により病態から血栓塞栓症発症リスクが高いと判断された7例に対しDOACsの予防投与がされていた。またDOACsとしては減量投与が可能なエドキサバンが選択されていた。高齢並びに低体重により減量投与されたDOACs療法は、出血事象を認めなかった。高齢の多発性骨髄腫患者の一部に対しDOACsの予防投与を経験したが、前方視研究を行うことが望まれる。

キーワード 多発性骨髄腫, 直接経口抗凝固薬, 血栓塞栓症, 高齢者, 予防

[受付: 2023年3月6日 受理: 2023年4月10日]

- 1 京都第一赤十字病院薬剤部 Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital
- 2 京都第一赤十字病院血液内科 Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital
- 3 京都第一赤十字病院循環器内科 Department of Cardiology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

† Corresponding author

## 緒言

多発性骨髄腫はB細胞から分化した形質細胞の腫瘍で、骨髄腫細胞から産生される血清中あるいは尿中の単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)や、貧血を主とする造血障害、腎臓障害、溶骨性病変などの多彩な臨床症状により特徴づけられる疾患である<sup>1)</sup>。近年の多発性骨髄腫に対する治療は、サリドマイドの有効性が発見されて以降、新たな免疫調節薬(immunomodulatory drugs: IMiDs)やプロテアソーム阻害薬の新規治療薬の開発に伴い、多発性骨髄腫患者の予後は著しく改善している。しかしながら、多発性骨髄腫の治療中に、重篤な病態を示す合併症のひとつに血栓塞栓症があり、発症頻度も高い。多発性骨髄腫は高齢者に好発し、治療が長期にわたることから、循環器疾患の併発率が高く<sup>2)</sup>、なかでも、サリドマイドなどのIMiDsを含む併用療法により、静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)の発症リスクが高くなることが報告されている<sup>3-5)</sup>。欧米では、低分子量ヘパリン(low molecular weight heparin: LMWH)がVTEの予防や治療の第一選択薬であるが、本邦では現時点、保険承認外のため未分画ヘパリンやビタミンK拮抗薬で予防や治療がされている。さらに本邦のVTEの予防は、VTE発現リスクの評価を行なったうえで、必要に応じて、学会のガイドラインを参考に抗血栓薬または抗凝固薬の予防投与を考慮することになっており、VTE低リスクではアスピリンを、高リスクでは低分子ヘパリンあるいはビタミンK拮抗薬の4~6ヵ月間の投与と、その後のアスピリン投与が推奨されている<sup>4)</sup>。実臨床では、抗血栓薬または抗凝固薬の予防投与は、保険承認外の場合があるので医師の判断となっている。また、アスピリンはガイドラインで推奨されているものの有用性について議論が続いている。近年、がん薬物療法におけるVTEの治療は、欧米においてDOACの有用性の報告が増えている<sup>6-8)</sup>。一方、がん薬物療法におけるVTEの予防は、欧米においてITAC2022ガイドライン<sup>9)</sup>やESC2022ガイドライン<sup>10)</sup>にはDOACを考慮するという記載に変更され、DOACが選択肢のひとつになってきている。本邦では、がん薬物療法におけるVTE予防に対するDOACの臨床報告は保険承認の関係で見当たらず、VTEのハイリスクな多発性骨髄腫においてもDOACの予防投与の臨床報告も見当たらない。今回、京都第一赤十字病院において高齢者の多発性骨髄腫症例に対しDOACの予防的抗血栓療法を経験し症例集積検討を行ったので報告する。

## 方法

### 1. 対象患者と調査期間

京都第一赤十字病院で2016年1月1日から2021年6月30日に多発性骨髄腫と診断された95例中65歳未満、造血幹細胞移植施行症例、転院などにより追跡不能などとなった61例を除外した34例のうち、DOAC投与症例7例とした。近年、多発性骨髄腫の治療薬の開発が進み、数年ごとに標準治療が変化している。現在、多発性骨髄腫患者に対する治療アルゴリズムでは65歳未満の移植適応患者と、65歳以上あるいは自家造血幹細胞移植が適応とならない移植非適応患者に対して異なった治療戦略となっているため、今回、65歳以上の移植非適応患者での検討とした。調査期間は2016年1月1日から2021年12月31日とした。

### 2. 調査方法および調査項目

患者背景は、性別、治療時の年齢、体重、血清クレアチニン値、ヘモグロビン値、血清カルシウム値、Prothrombin-Time-International Normalized Ratio (PT-INR) 値、D-dimer 値、治療日数、治療歴、血栓塞栓症および出血事象の有無を診療記録より後方視的に調査を行った。またVTEの発症予測モデルであるKhorana score<sup>11)</sup>を算出した。なお、血栓塞栓症はD-dimer値の上昇(カットオフ値 $1.0\mu\text{g/mL}$ )または診療記録上に血栓塞栓症に関する記載があった場合、血栓塞栓症ありと判定し、出血事象は、診療記録上にDOAC中止の契機になる出血事象および出血事象の疑いの記載があった場合、出血ありと判定した。

### 3. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、京都第一赤十字病院倫理委員会において承認を得て実施した。(承認番号1401)なお、DOAC投与が適応外使用であることを医師は患者に事前説明し同意取得した。

## 結果

調査期間に多発性骨髄腫と診断され、除外基準に該当する61例を除いた34例のIMiDsと抗血栓薬の使用状況を図1に示す。今回対象とした7症例の患者背景を表1に示す。対象症例7例すべてが女性であった。年齢は79歳(中央値)であり、75歳以上80歳未満は4例、80歳以上3例であった。体重は48.5kg(中央値)で、すべて60kg未満であった。治療前の腎機能はCCr 30 mL/min未満1例、CCr

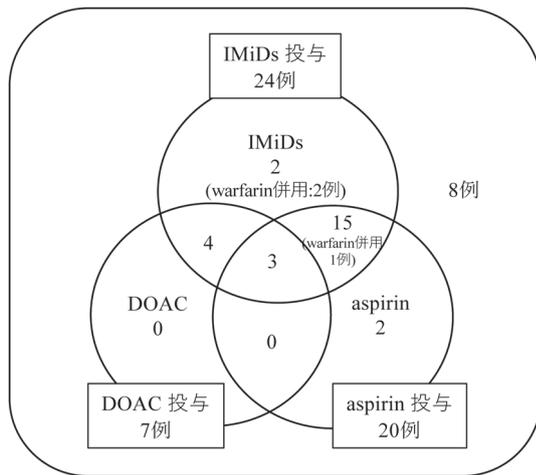


図1 IMiDsと抗血栓薬の使用状況

IMiDs: immunomodulatory drugs, DOAC: direct oral anticoagulants

30 mL/min 以上 50 mL/min 未満 3 例、CCr 50 mL/min 以上 3 例で、ヘモグロビン値 10 g/dL 以下は 3 例であった。血清カルシウム値および PT-INR 値は基準値内で変化なしであった。また、血液内科初診時の主訴は、骨折 5 例、腎機能低下 4 例、ヘモグロビン値低下 5 例、呼吸苦の訴え 1 例であった。多発性骨髄腫の治療日数は 1,922 日 (中央値) であった。

多発性骨髄腫に対する治療として IMiDs は 7 例すべてに投与されていた。その他の治療薬の投与歴は、プロテアソーム阻害薬は 5 例、抗 CD38 抗体薬は 3 例、抗 SLAMF7 抗体薬は 2 例、そしてステロイド薬は 7 例すべての症例に投与されていた。抗血栓薬であるアスピリンは 2 例に投与されていた。

DOAC の投与状況を表 2 に示す。DOAC の投与目的は、7 例とも VTE 予防であった。Khorana VTE リスクスコアは 0 点 4 例、1 点 3 例で、スコア分類は VTE 低リスク 4 例、VTE 中等度リスク 3 例だった。DOAC および抗血小板薬の投与の有無は主治医の判断であった。多発性骨髄腫治療開始後の DOAC の投与期間は 393.5 日 (中央値) で、平均併用薬種類は 13.8 種類であった。調査期間中の血栓塞栓症の判定は脳梗塞 1 例、出血事象の判定はなかった。対象症例の血栓塞栓症の有無判定には、定期的な画像検査を行わず、血液検査が行われており、D-dimer 値の上昇は認めなかった。ただし脳梗塞再発症例は、転倒による骨折治療後のリハビリ治療中に血液検査値の変動と患者の異変を認め、画像検査され脳梗塞再発と診断されていた。

多発性骨髄腫治療以前に DOAC を投与されていたのは 2 例で、1 例はリバーロキサバンで非弁膜症性心房細動 (NVA) の再発予防、もう 1 例はダビガトランで脳梗塞の再発予防で投与されていた。多発性骨髄腫治療開始後の DOAC 投与は IMiDs 開始時に VTE 予防としてエドキサバンを 5 例に投与され

表 1 患者背景

対象患者 (n=7)	
男性/女性(人)	0/7
年齢*(歳)	79 (75-85)
年齢内訳(n)	
65歳以上70歳未満	0
70歳以上75歳未満	0
75歳以上80歳未満	4
80歳以上	3
体重*(kg)	48.5 (40.0-59.2)
治療前の腎機能 (mL/min: n)	
CCr<30	1
30≤CCr<50	3
50≤CCr	3
治療前のHb(g/dL)	
Hb<10	3
血液内科初診時の主訴(人)	
骨折	5
腎機能低下	4
Hb低下	5
呼吸苦	1
多発性骨髄腫の治療日数*(日)	1,922 (409-2,180)
多発性骨髄腫の治療歴(人)	
IMiDsの投与歴あり	7
プロテアソーム阻害薬の投与歴あり	5
抗CD38抗体の投与歴あり	3
抗SLAMF7抗体の投与歴あり	2
ステロイド投与歴あり	7
MPB治療歴あり	1
多発性骨髄腫治療前にDOAC投与患者数(人)・投与目的	
リバーロキサバン	1・NVA
ダビガトラン	1・脳梗塞
多発性骨髄腫治療時のDOAC開始用量(人)・投与目的	
エドキサバン 15 mg/day	2・血栓予防
エドキサバン 30 mg/day	4・血栓予防
リバーロキサバン 10 mg/day	1・血栓予防
DOACの投与期間*(日)	393.5 (35-1,635)
抗血小板薬の投与状況	
抗血小板薬の投与歴なし	3
DOAC→DOAC+アスピリン	1
DOAC→アスピリン	1
DOAC→DOAC+シロスタゾール →DOAC	1
再発時はシロスタゾール →サルボグレラート塩酸塩	1
平均服用薬数(種類)	13.8 (9-17)

\*: 中央値 (範囲)

表2 DOAC 投与状況

症例 性別	Khorana VTE リスクスコア	DOAC の種類 / 投与量 (mg/day)		DOAC 投与期間* (日)	出血 血栓症	D-dimer**	治療前後の 腎機能変化***	抗血小板薬の併用有無	多発性骨髄腫の治療歴
		DOAC 開始時期・変更時期	DOAC 開始時期						
1 女	1	エドキサバン / 30 IMIIDs 開始時	.....	845	なし	なし	変化なし	再発時はシロスタゾール→ サルボグレラート塩酸塩	Ld→IxaLd
2 女	0	エドキサバン / 15 IMIIDs 開始時	.....	35	なし	なし	変化なし	無	Ld
3 女	0	エドキサバン / 30→15→30 IMIIDs 開始時	.....	392	なし	なし	変化なし	DOAC→aspirin	Ld→BLd→MPB→ELd→Pd→Kd→DLd
4 女	0	エドキサバン / 15 IMIIDs 開始時	.....	1,635	なし	なし	変化なし	aspirin→DOAC→ DOAC+シロスタゾール→ DOAC	BLd→ELd→IxaLd→DLd→IxaPd
5 女	1	エドキサバン / 30 IMIIDs 開始時	.....	315	なし	なし	変化なし	DOAC→DOAC+aspirin	Bd→Ld
6 女	0	ダビガトラン / 220→ リバーロキサバン / 10→ エドキサバン / 30 脳梗塞 (MM 治療前よりダビガトラン)→ MM 治療開始後リバーロキサバンに変更→ 脳梗塞再発時にエドキサバンに変更	.....	87	なし	なし	変化なし	無	Ld→IxaLD
7 女	1	リバーロキサバン / 10→エドキサバン / 30 NVAf (ベラパミル、ジルチアゼム併用)→ MM 治療開始時にエドキサバンに変更	.....	409	なし	なし	変化なし	無	DLd→Dara

\* 多発性骨髄腫治療開始後に限る。 \*\* カットオフ値 1.0 µg/mL 未満を変化なし。 \*\*\* (GFR±3)mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以内を変化なし。

Ld: レナリドミド+デキサメタゾン, IxaLd: イキサゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン, BLd: ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン, MPB: メルファラン+ブレドニゾン+ボルテゾミブ, ELd: エロツズマブ+レナリドミド+デキサメタゾン, Pd: ポマリドミド+デキサメタゾン, Kd: カルフィゾミブ+デキサメタゾン, DLd: ダラツズマブ+レナリドミド+デキサメタゾン, IxaPd: イサツキシマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン, Bd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン, Dara: ダラツズマブ

ていた。NVAF 再発予防でリバーロキサバンを投与されていた症例は、多発性骨髄腫治療開始時にエドキサバンに投与変更されていた。変更理由は1日のDOAC服用回数、DOACの用量調節基準、薬物代謝およびP糖蛋白の影響による相互作用を考慮されていた。脳梗塞再発予防でダビガトランを投与されていた症例は、多発性骨髄腫治療開始後にVTE予防のためにリバーロキサバンに変更されていたが、脳梗塞の再発により最終的にエドキサバンに変更されていた。

エドキサバンの開始投与量は、全例が体重60 kg以下のため4例が30 mg/day、2例が15 mg/dayで開始されていた。さらに30 mg/day開始後、1例が15 mg/dayに減量されていたが、腎機能が回復したため30 mg/dayに戻し、投与を継続されていた。DOAC投与終了時期については、IMiDs終了時に2例、IMiDs終了3ヵ月後に1例、IMiDs終了6ヵ月後に1例であった。DOACの投与期間中の出血事象は認めず、DOAC投与中止後のVTEの発現は認めなかった。

さらにDOAC投与以前にP糖蛋白阻害作用を有するベラパミルの服用歴があった症例を1例認めたが、DOACとの併用期間はなく、多発性骨髄腫治療中、心房細動やVTE、出血事象を認めなかった。

リバーロキサバンで予防的抗血栓療法が行われていたレブラミド+デキサメタゾン(Ld)療法中の85歳の脳梗塞既往症例は、経過中に動脈性血栓塞栓症(脳梗塞)を発症したため、エドキサバン30 mg/dayに変更し、Ld療法を継続されていたが、以後は脳梗塞の再発は認めなかった。

## 考察

今回、65歳以上の移植非適応の多発性骨髄腫症例で、IMiDs治療時の血栓塞栓症に対しDOACの予防的治療を7例経験したので後方視的に症例集積検討を行った。多発性骨髄腫に対する治療において、最も注意すべき心血管合併症として血栓塞栓症があげられる。一般的にがん治療における血栓塞栓症発症リスクとして、高齢、先行する凝固異常、VTE既往、血小板増加症などの併存疾患、肥満、中心静脈カテーテルの使用、長期臥床、手術後などがある。多発性骨髄腫は、さらに腫瘍量、M蛋白に関連する凝固異常、骨痛などの症状に伴う活動性の低下や、貧血や腎不全といった多発性骨髄腫特有のリスク因子がある。また治療関連リスク因子として、化学療法において複数の抗がん薬を併用することにより、血栓塞栓症を多く合併することが指摘されている<sup>3-5)</sup>。対象症例において投与された多発性骨髄腫治療薬の血栓塞栓症の発現率を後述のとおり

である。最新の添付文書の副作用欄には、レナリドミド6.2%<sup>12)</sup>、ポマリドミド2.0%<sup>13)</sup>、ボルテゾミブ記載なし<sup>14)</sup>、カルフィルゾミブ2.4%<sup>15)</sup>、イキサゾミブ5.0%<sup>16)</sup>、ダラツムマブ記載なし<sup>17)</sup>、イサツキシマブ記載なし<sup>18)</sup>、エロツズマブ記載なし<sup>19)</sup>、デキサメタゾン5.7%<sup>20)</sup>、プレドニゾロン頻度不明<sup>21)</sup>となっている。特に、IMiDsは血栓塞栓症を合併する頻度が高いことから2022 ESCガイドラインでは一次予防として抗血栓療法を考慮することが推奨されている<sup>9,10)</sup>。血栓塞栓症の発症を予防するために治療開始時より4~6ヵ月間あるいは疾患コントロールが達成されるまでの期間に血栓予防療法を施行することになっており、抗血栓療法はLMWHをはじめ、経口薬として低用量のアスピリン、低用量のビタミンK拮抗薬や低用量のDOACが推奨されているが、本邦ではLMWHやDOACは保険承認外のためアスピリンまたはビタミンK拮抗薬の投与がなされてきていることが多い。本研究では、Khorana VTEリスクスコア分類では低リスクおよび中リスク分類であったが、主治医の判断により病態から血栓塞栓症発症リスクが高いと判断された7例に対し血栓予防効果が強いと考えられるDOACの投与が施行された。多発性骨髄腫に対するレナリドミドの臨床試験では抗血栓薬を投与されたにもかかわらず血栓塞栓症発現率は13.5%となっている<sup>22)</sup>。さらに抗血栓薬予防投与状況の詳細によるとアスピリンでの血栓塞栓症予防対策においても血栓塞栓症が発現している<sup>22)</sup>。主治医はIMiDsの血栓塞栓症の予防としてアスピリンでは完全に予防できない可能性があると考えていたところ、欧州においてDOAC少量投与の臨床報告<sup>6,10,23-25)</sup>があり、IMiDs治療開始時に血栓塞栓症発症リスクが高いと判断した場合、DOACの少量投与を施行していた。明確な客観的指標はなかったため、今後、前方視研究を行う必要があると考える。DOACの中では安全性を考慮し減量投与が可能なエドキサバンが選択された。エドキサバンは、全例、高齢並びに低体重を考慮して、通常の投与量である60 mg/dayから減量した30 mg/dayまたは15 mg/dayが投与され、投与中は患者の安全を慎重に観察された結果、全ての患者で予定した多発性骨髄腫の治療期間及び終了後に出血事象や血栓症などの重篤な合併症は認めなかった。DOACの種類の変更による血栓塞栓症の予防効果については言及できないが、リバーロキサバン服用中の脳梗塞再発症例は、DOACをエドキサバンに変更してからは脳梗塞の再発を認めず、出血事象も認めていない。本研究ではDOAC単独3例、DOAC+抗血小板薬併用4例であった。DOAC単独3例の中に既往歴に脳梗塞のある症例が含まれており、動脈性血栓塞栓症である脳梗塞再発があったので、患者背景を十分に考慮し、DOAC投与時の症状観察は必要であると考え。本

研究では DOAC 単独の有効性となる十分な根拠を示すことができなかった。また、IMiDs 治療前にリバーロキサバンやダビガトランが投与された症例が 2 例あったが、1 日の DOAC 服用回数、DOAC の用量調節基準、薬物代謝、P 糖蛋白の影響による相互作用を考慮し、エドキサバンに変更されていた。当院では服用回数や用量調節がしやすいエドキサバンが選択されていたが、DOAC の特性を考慮し、今後症例を増やして検討していく必要があると考える。既往歴を考慮しながら症例を選択すれば、DOAC による予防的抗血栓療法は有用である可能性は示唆されるが、脳梗塞の既往歴のある症例で動脈性血栓塞栓症である脳梗塞再発症例があったため、慎重に比較試験を計画する必要がある。

本研究では、多発性骨髄腫の治療期間は 409 日から 2,180 日と長期にわたり、また DOAC 投与期間は 35 日から 1,635 日と服用期間に大きな差があった。多発性骨髄腫の治療期間が長期になり、また DOAC の服用期間が長期になっており、血栓や出血リスクは上昇すると考える。多発性骨髄腫症例は、高齢者が多く長期間にわたる治療を施行することから、血栓塞栓症を予防するためには注射薬よりも経口薬の方がより有用であると考え。しかしながら、従来から投与されてきた抗凝固薬であるビタミン K 拮抗薬は PT-INR 値による定期的なチェックや、併用薬、食事内容によりその効果に変化することから長期間の投与は困難である場合が少なくなく、効果が不安定な低用量でのみ使用されている。一方、アスピリンは抗血小板薬であり、レプラミドの臨床試験<sup>22)</sup>ではアスピリンによる血栓塞栓症の予防対策が行われたにもかかわらず血栓塞栓症を認めている。アスピリンはがん関連血栓症に対する治療としては十分ではないとも考えられている<sup>22, 26, 27)</sup>。がん関連血栓症に対し有用性が報告されている DOAC は安全域が広いことから血液凝固能のモニタリングやそれに伴う用量調節が不要であり、食事に対する影響も少ない<sup>6)</sup>。本研究において予防的に DOAC を投与された 7 例は、高齢者であったが多発性骨髄腫治療の継続が可能であった。さらに、アスピリンとの併用例についても出血事象症例を認めなかったことから、抗血栓療法として安全性の面で有用である可能性が示唆された。しかしながら、相互作用で血中濃度変動した際に、血液検査で効果や副作用への影響を十分にモニタリングできないことや、重大な出血事象の際の対策が十分確立していないため、相互作用に十分注意する必要がある。

本研究の限界として、造血幹細胞移植症例を除いた多発性骨髄腫の高齢者に限定した検討で、また、DOAC の予防的投与は保険承認外のため限られた症例である点であることがあげられる。また、薬剤間の比較に関しては症例数が少ないため、多発性

骨髄腫に対する抗血栓療法として血栓症発現に対する予防効果の検討は統計解析が困難であった。多発性骨髄腫の治療は IMiDs 以外にプロテアソーム阻害薬やステロイド薬などの併用により血栓形成傾向を示すことが報告されているが、後方視的調査のため、複数の抗がん薬やその複雑な組み合わせに関する詳細な解析が困難であった。さらに今回、血栓塞栓症の判定に D-dimer 値のカットオフ値を当院の測定基準値が 0.9–1.1  $\mu\text{g/mL}$  のため、1.0  $\mu\text{g/mL}$  としたが、高齢者の場合、加齢に伴い D-dimer 値は上昇することから、年齢\*10 ng/mL に設定する方がよいという意見もあるので、カットオフ値の設定は検討すべき点でもある。VTE の判定に D-dimer 値の上昇をみることは有用であるが、VTE に特異的に上昇するわけではないので注意しなければならない。今後、症例を蓄積することでこれらの課題に対する詳細な検討が必要であり、DOAC を中心とした抗血栓療法における効果の検討を前方視研究を行うことが望まれる。

## 謝辞

本稿の執筆にあたり多大なご教示をいただきました大阪国際がんセンター成人病ドック科向井幹夫博士に深謝申し上げます。

## 利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

自己申告による COI 報告書：なし

## 引用文献

- 1) 日本骨髄腫学会編：多発性骨髄腫の診療指針 第 5 版：文光堂，2020: 2.
- 2) Plummer C, et al.: Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma, *Blood Cancer J* 2019; 9(3): 26. doi: 10.1038/s41408-019-0183-y
- 3) Blom JW, et al.: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis, *JAMA* 2005; 293(6): 715–722.
- 4) Srkalovic G, et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease, *Cancer* 2004; 101(3): 558–566.
- 5) Palumbo A, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide- associated thrombosis in myeloma, *Leukemia* 2008; 22(2): 414–423.

- 6) Raskob GE, et al.: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism, *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1406–1415.
- 7) Annie MY, et al.: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D), *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2017–2023.
- 8) Giancarlo A, et al.: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer, *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1599–1607.
- 9) Farge D, et al.: 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19, *Lancet Oncol* 2022; 23(7): e334–e347.
- 10) Lyon AR, et al.: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4229–4361. doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244
- 11) Khorana AA, et al.: Development and validation of a predictive model for Chemotherapy-associated thrombosis, *Blood* 2008; 111(10): 4902–4907.
- 12) レブラミド® カプセル添付文書 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 2022年7月改訂(第3版)
- 13) ポマリスト® カプセル添付文書 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 2022年7月改訂(第2版)
- 14) ベルケイド® 注射用添付文書 ヤンセンファーマ株式会社, 2022年7月改訂(第2版)
- 15) カイプロリス® 点滴静注用添付文書 小野薬品工業株式会社, 2021年12月改訂(第3版)
- 16) ニンラーロ® カプセル添付文書 武田薬品工業株式会社, 2022年3月改訂(第3版)
- 17) ダラザレックス® 点滴静注添付文書 ヤンセンファーマ株式会社, 2022年3月改訂(第4版)
- 18) サークリサ® 点滴静注添付文書 サノフィ株式会社, 2021年11月改訂(第3版)
- 19) エムプリシテイ® 点滴静注用添付文書 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 2022年7月改訂(第3版)
- 20) レナデックス® 錠添付文書 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 2022年7月改訂(第5版)
- 21) プレドニン® 錠添付文書 塩野義製薬株式会社, 2022年7月改訂(第2版)
- 22) レブラミド® カプセル適正使用ガイド Ver6.2 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 2022年7月作成
- 23) 遠藤佑介他: 静脈血栓塞栓症患者に対する低用量エドキサバンの有用性, *静脈学*, 2022; 33(1): 21–27.
- 24) Nakamura M, et al.: Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese patients with venous thromboembolism—An Interim Analysis of Data From a Japanese Postmarketing Observational Study (ETNA-VTE-Japan)—, *Circ J* 2019; 83(6): 1394–1404.
- 25) 露木肇他: 悪性腫瘍患者に発症した静脈血栓塞栓症の特徴と予後因子の検討, *静脈学*, 2020; 31(3): 153–159.
- 26) Antithrombotic Trialist' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ* 2002; 324(7329): 71–86.
- 27) Ikeda T, et al.: Characterization of the antiplatelet effect of aspirin at enrollment and after 2-year follow-up in a real clinical setting in Japan, *Circ J* 2010; 74(6): 1227–1235.

# 抗 CD38 モノクローナル抗体 イサツキシマブの薬理学的特性および 多発性骨髄腫治療での臨床成績

田上奈海<sup>†</sup>, 風間啓敬

## はじめに

サークリサ<sup>®</sup>点滴静注（一般名：イサツキシマブ [遺伝子組換え]）は、細胞表面抗原である CD38 に結合するモノクローナル抗体製剤である。多発性骨髄腫（MM）では、高頻度で腫瘍細胞表面に CD38 を高発現しているため、本剤は CD38 との結合を介して NK 細胞による抗体依存性細胞傷害、補体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている<sup>1,2)</sup>。さらに、本剤は抗体スクリーニングの段階で直接細胞死を誘導する抗 CD38 抗体を選択して得られたことから、抗 CD20 抗体クラスのオビヌツズマブのような抗腫瘍活性が期待される<sup>1,3)</sup>。

本剤は、無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とする国際共同第3相試験、ICARIA-MM 試験<sup>4)</sup>の結果に基づき、2回以上の治療歴がある再発・難治性 MM（RRMM）患者を対象に、ボマリドミド+デキサメタゾン（Dex）との併用下（Isa-Pd 療法）での使用において2020年に国内承認された。続いて2021年にも3つのレジメン（本剤+カルフィルゾミブ+Dex [Isa-Kd]、本剤単剤療法、本剤+Dex）での試験結果に基づき新たな用法および用量が追加承認された。これらの承認は、それぞれ IKEMA 試験<sup>5)</sup>、ISLANDs 試験<sup>6)</sup>、TED10893 試験<sup>7-9)</sup>に基づく。

本稿では、上記試験の全生存期間（OS）データを含む長期観察結果と新たな解析結果について紹介するとともに、実臨床の成績および初発 MM を対象とした試験結果についても概説する。

## ICARIA-MM 試験 (Isa-Pd 療法) のアップデート

ICARIA-MM 試験は、免疫調整薬レナリドミドおよびプロテアソーム阻害剤の単剤または併用療法を含む複数の前治療歴を有し、その治療が無効であった RRMM 患者307名（うち日本人13名）を対象に、免疫調整薬ボマリドミドおよびデキサメタゾンの併用療法（Pd 療法）とこれに本剤を上乗せした Isa-Pd 療法を比較するランダム化非盲検並行群間比較試験である（Isa-Pd 群154名、Pd 群153名）。初回解析<sup>4)</sup>（観察期間中央値11.6ヵ月）では、主要評価項目である PFS の中央値が Isa-Pd 群11.5（95% 信頼区間 [CI]: 8.9–13.9）ヵ月、Pd 群6.5（95% CI: 4.5–8.3）ヵ月であり（ハザード比 [HR]: 0.60、95% CI: 0.44–0.81、 $p=0.001$ ）、Isa-Pd 群で有意なリスクの低減が認められた（低減率40.4%）。この結果に基づき本レジメンの投与が承認されている。

初回解析から24ヵ月後のアップデート解析はあらかじめ設定されており、2022年に OS および安全性を含む、観察期間中央値35.3ヵ月の解析結果が報告された<sup>10)</sup>。OS の中央値は Isa-Pd 群で24.6（95% CI: 20.3–31.3）ヵ月、Pd 群で17.7（95% CI: 14.4–26.2）ヵ月であり、Isa-Pd 群では Pd 群に比べて6.9ヵ月改善した。主なグレード3以上の治療関連有害事象（TEAE）は、好中球減少症が Isa-Pd 群50% に対して Pd 群で35%、肺炎が23% に対して21%、血小板減少症が13% に対して12% であった。重篤な有害事象（SAE）発症率は Isa-Pd 群で73% に対して Pd 群で60% であった。治療に関係する死亡は両群ともに1%（両群それぞれで N=2）であった。

本剤の上乗せにより有害事象の増加が認められたものの、死亡や治療中断に至る事象の増加は認められなかった。

本試験の最終的なOSの解析は、220件の死亡イベントが発生するタイミングで設定されていた<sup>11)</sup>。解析時点で治療を継続していた患者数はIsa-Pd群が16名(10.4%)であり、Pd群の3名(2%)よりも多く、またPDにより治療を中断した患者はIsa-Pd群が101名(65.6%)であったのに対し、Pd群では117名(76.5%)であった。解析時点でのフォローアップ中央期間はそれぞれIsa-Pd群が52.4(95% CI: 51.2-53.4)ヵ月、Pd群が52.6(95% CI: 51.4-53.3)ヵ月であった。

OSの中央値はIsa-Pd群が24.6(95% CI: 20.304-31.310)ヵ月、Pd群が17.7(95% CI: 14.390-26.218)ヵ月であり(HR: 0.776, 95% CI: 0.594-1.1015, p=0.0319)、Isa-Pd群はPd群と比較してOS中央値が6.9ヵ月改善された。さらに、次の治療までの時間はIsa-Pd群15.5(95% CI: 12.123-19.81)ヵ月に対し、Pd群は8.9(95% CI: 6.341-11.466)ヵ月であった(HR: 0.548, 95% CI: 0.417-0.718)。またランダム化から次治療または死亡を含めたPDまでの期間(PFS2)はIsa-Pd群が17.5(95% CI: 14.883-19.2201)ヵ月に対し、Pd群は12.9(95% CI: 10.086-16.624)ヵ月であり(HR: 0.735, 95% CI: 0.569-0.950, p=0.0091)、大幅に改善されていた。

以上のアップデート解析の結果、複数治療歴のあるRRMM患者に対する抗CD38モノクローナル抗体とポマリドミド、Dexとの併用療法は、新しい標準治療となる可能性が示唆された。

## 1q21 染色体異常を有するRRMM患者への効果

一般に悪性化する腫瘍では染色体不安定性を有し<sup>12)</sup>、染色体転座、欠損、増幅がしばしば観察される。MMでも17p欠損、4;14転座が予後を悪化させる因子として予後予測アルゴリズムに組み入れられている<sup>13)</sup>。新たなMM予後予測アルゴリズムであるR2-ISSに組み入れられた予後因子として、特に1q21の増加/増幅(1q21+)は患者の約40%で検出されるMMで最も一般的な染色体異常の一つである<sup>13-16)</sup>。1q21+を有するMM細胞数と1q21+のコピー数は疾患の進行とともに増加し予後不良と関連することが複数の研究により示されており<sup>17, 18)</sup>、さらに他の高リスク染色体異常との併存により予後はさらに悪化することが知られている<sup>14, 15)</sup>。これらの患者のアウトカムの改善に向けた新たな治療選択肢が求められる。

ICARIA-MM試験およびIKEMA試験のサブグループ解析ではすでに1q21+を有する患者に対する本剤の有効性が示唆されているが<sup>19, 20)</sup>、MartinらはICARIA-MM試験およびIKEMA試験のさらに詳細なサブグループ解析を報告した<sup>21)</sup>。この解析では以下に示す4つのサブグループについて解析が行われた：(1)1q21+(その他の高リスク染色体異常の有無にかかわらず3コピー以上)、(2)isolated 1q21+(3コピー以上、その他の高リスク染色体異常なし)、(3)Gain 1q21(その他の高リスク染色体異常の有無にかかわらず3コピー)、(4)Amp 1q21(その他の高リスク染色体異常の有無にかかわらず4コピー以上)。ICARIA-MM試験の1q21+サブグループでは、Pd群と比較してIsa-Pd群のPFSとOSが改善した。1q21+患者のPFS中央値はIsa-Pd群9.5ヵ月であったのに対し、Pd群では3.8ヵ月であった(図1A)。1q21+患者のOS中央値はIsa-Pd群21.3ヵ月であったのに対し、Pd群では13.9ヵ月であった(HR: 0.72, 95% CI: 0.48-1.07)(図1B)。その他のサブグループでも同様にPd群に対するIsa-Pd群の優位性が認められた。IKEMA試験の1q21+サブグループでは、Isa-Kd群のPFS中央値は未達であったのに対し、Kd群では16.2ヵ月であった(HR: 0.57, 95% CI: 0.33-0.98)(図2)。解析時点ではIKEMA試験のOS解析には至らなかった。

その他のサブグループでも同様にKd群に対するIsa-Kd群の優位性が認められた。これらの結果は、本剤ベースの併用療法が1q21+を有するRRMM患者における予後不良を緩和できることを示唆している。

## ISLANDs試験(日本人RRMM患者対象、本剤単剤)アップデート

ISLANDs試験は日本人RRMM患者を対象とした国内第1/2相試験であり<sup>6)</sup>、第1相では本剤単剤療法の安全性と忍容性の評価と推奨用量の決定、第2相では推奨用量での全奏効率(ORR)の評価を含む、本剤単剤の有効性を評価することを目的とした。本剤投与は4週間を1サイクルとし、毎週投与1サイクルの後2週ごと投与した(QW/Q2W)。第1相では、3名の被験者に対し本剤10 mg/kg QW/Q2W、5名の被験者に20 mg/kg QW/Q2Wを投与した。第1相試験で用量制限毒性は認められなかったことから、第2相試験の用量は20 mg/kg QW/Q2Wとし、28名に投与された。一次解析<sup>6)</sup>は最後の被験者への初回投与から4ヵ月の時点で行われ、本剤単剤療法の忍容性と有効性が示された。この結果に基づき、本邦での本剤単剤投与のレジメンが承認された。

同試験の最終解析は、最後の被験者への初回投

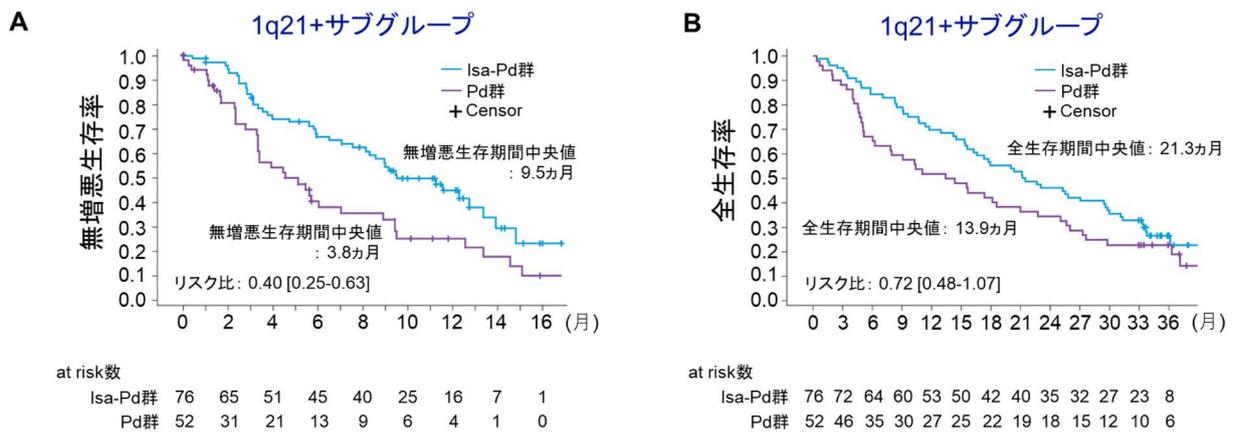


図1 ICARIA-MM 試験における1q21+サブグループのIsa-Pd群とPd群別PFS(A)とOS(B)のカプラン・マイヤー推定値。Martin et al. 2022<sup>21)</sup>より転載改変。

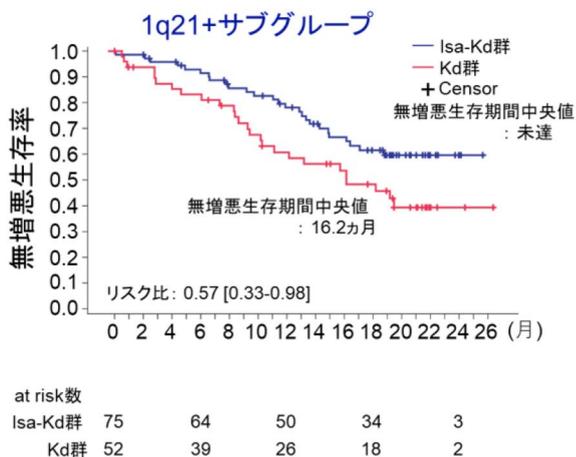


図2 IKEMA 試験における1q21+サブグループのIsa-Kd群とKd群別PFSのカプラン・マイヤー推定値。Martin et al. 2022<sup>21)</sup>より転載改変。

与から20ヵ月後に設定されており、その結果が2022年に報告された<sup>22)</sup>。データカットオフ時点で、本剤投与を継続していた被験者は3名(第1相1名、第2相2名)であり、疾患の進行および治験薬関連有害事象が治療中止の主な理由であった。全体的な安全性プロファイルは一次解析と一致しており、主なTEAEは、グレード1/2の輸注反応(41.7%)であった。一次解析以降、TEAEによる死亡が新たに1例報告され、ISLANDs試験期間全体でTEAEによる死亡例は2例となったが治療との関連性はともに否定されている。ORRと臨床的有効割合(CR、最小奏効以上)は一次解析から変化なく、それぞれ36.4%(95% CI: 20.4-54.9)と54.5%(95% CI: 36.4-71.9)であった(図3)。最終的なPFSの中央値は5.6ヵ月であり、一次解析で報告されたKaplan-Meier curveの中央値(4.7ヵ月)から延長した。OSの中央値は未達であった。本剤単剤20 mg/kg QW/Q2Wの安全性プロファイルは許容可能な範囲であり、RRMMの日本人患者において有効な抗腫瘍活性を示すことが、最終解析で確かめられた。

## 薬物動態とシミュレーション／日本人RRMM患者における本剤単剤またはDex併用投与時の薬物動態モデル

MMは骨髄中の形質細胞のクローン増殖と過剰な単クローン性免疫グロブリン(Mタンパク質)の産生を特徴とする悪性形質細胞疾患である。そこでMタンパク質量を腫瘍成長の指標とした腫瘍増殖抑制(TGI)モデルが構築され、これに基づく薬物動態(PK)／薬力学モデルによりMM患者への本剤投与によるPFSへの寄与を予測できることがICARIA-MM試験のデータを用いたモデル構築およびシミュレーションにより示されている<sup>23)</sup>。さらに本剤単剤投与の第1相試験では同様のモデルを用いて投与量とCD38レセプター飽和度の関係のシミュレーションが行われ、20 mg/kg Q2Wで飽和度80%のプラトーに達することが予測された<sup>24)</sup>。この結果から20 mg/kgのレジメンが考慮されることとなった。

同様の方法を用いた新たなモデルとして、日本人RRMM患者31名に本剤単剤10 mg/kg QW/Q2Wまたは20 mg/kg QW/Q2Wで投与したISLANDs試験<sup>6, 22)</sup>(NCT 02812706)、および外国人RRMM患者170名に本剤単剤またはDexとの併用で本剤20 mg/kg QW/Q2W投与した試験<sup>7-9)</sup>(NCT 01084252)のデータを用い血清Mタンパク質の動態とPFSとを関連づける薬物動態／薬力学モデルが構築された。このモデルを用いたシミュレーションにより、血清Mタンパク質関連のPFS予測因子として、血清Mタンパク質量(M(t))および血清Mタンパク質の瞬間変化量(dM(t)/dt)が評価され、血清Mタンパク質の瞬間変化量が最も適した予測因子であることが示された。また、20 mg/kg QW/Q2Wは10 mg/kg QW/Q2Wと比較して、血清Mタンパク質の減少が有意に大きく(30% vs 22%)、PFS中央値を2.4週間延長させることが予測された。

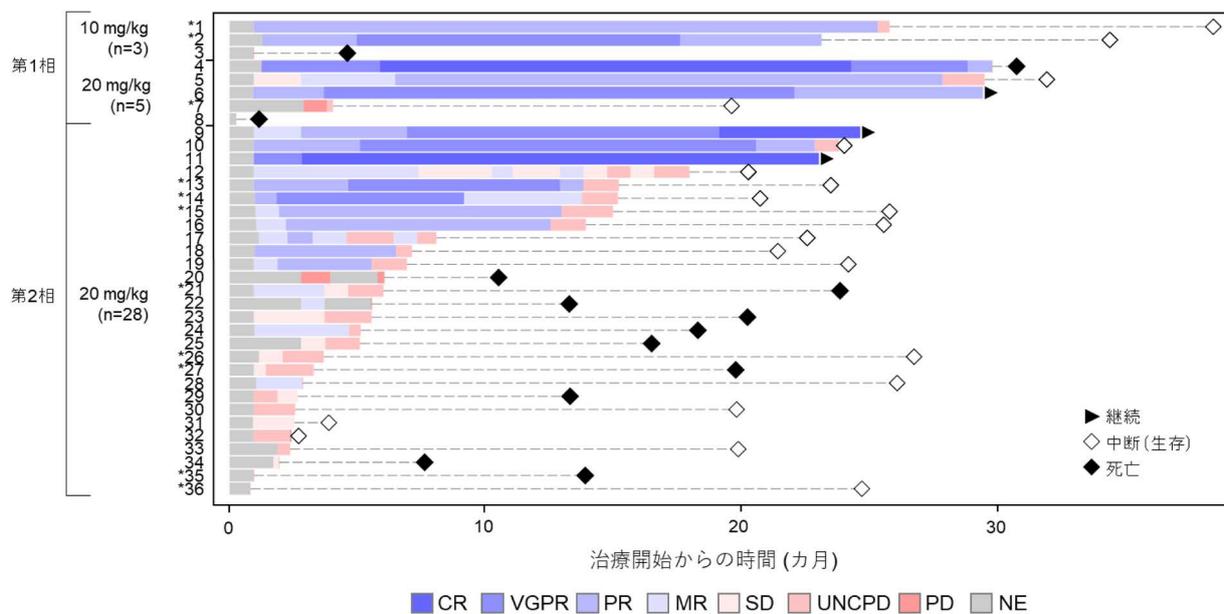


図3 ISLANDs 試験におけるアウトカム。第1相および第2相の各患者のSwimmer plotを示した。  
\* 細胞遺伝学的異常のある参加者を示す。Sunami et al. 2022<sup>22)</sup>より転載改変。

日本人患者を対象に本剤とDex併用の臨床試験は行われていないため、海外臨床試験のデータに基づき日本人患者を対象とした場合のシミュレーションを上記モデルに沿って行った結果、本剤20 mg/kg QW/Q2WとDexの併用は、本剤単剤投与と比較して8週後の血清Mタンパク質を減少させ(67% vs 43%)、PFSの中央値を7.2週間延長させることが予測された。また、Dex併用期間を短くしたシミュレーションでは、日本人患者のPFS中央値は本剤+Dex投与20 mg/kg QW/Q2W 3ヵ月投与群では本剤単剤療法群より1.5週間延長し、本剤+Dex投与6ヵ月投与群では1.9週間延長すると予測された。シミュレーションの結果からDexの投与期間にかかわらず、本剤単剤に比べ本剤+Dex投与で増悪リスクが減少することが予測されたが、以下に述べる腫瘍量の少ない予後良好な一部の患者に限定的であった。外国人患者を含めた全体を対象としたシミュレーションでも同様であった。

本剤+Dex投与20 mg/kg QW/Q2W 6ヵ月時点で投与を中止した場合にMタンパク質が25%以上増加することが予測される患者を早期増悪(EP)リスク患者と定義し、外国人患者データに基づきシミュレーションを行ったところ全体57/118(48.3%)名、日本人10/18(55.5%)名がEPリスクの低い患者と予測された。EPリスクの低い患者は高い患者に比べ、ベースライン時の腫瘍量が少なく(血清Mタンパク質量が低い、骨髄形質細胞が少ない)、予後良好(血清β2ミクログロブリン値が低い、アルブミン値が高い、ISSステージ1に比べステージ2~3の患者割合が低い[75.4%(ステージ1) vs 59.6%(ステージ2~3)])であった。また6ヵ月投与後ではEPリスクのない患者は血清Mタンパク質量およ

びそのグラフ曲線の勾配が有意に高かった(傾きの中央値: -0.03 vs -0.07 g/L/日: p=0.0003)。したがって、6ヵ月時点での血清Mタンパク質量およびそのグラフ曲線の勾配は本剤+Dex投与継続の可否を決定する因子として有用であると考えられた。

日本人患者データに基づくシミュレーションにおいても同様の傾向はみられ、単剤データに基づく本剤20 mg/kg QW/Q2WをDex併用で投与するレジメンが有用であることが示された。以上のシミュレーションから、6ヵ月後の血清Mタンパク質量とそのグラフ曲線の勾配が、Dexを継続投与するかどうかを臨床的に判断する指標となる可能性が示唆された。

## イサツキシマブの実臨床下での治療成績

IONA-MM (NCT 04458831)は本剤を使用したRRMM患者を対象とし、日本を含む10ヵ国のレジストリデータを用いて実臨床での本剤の効果、安全性、QOLを検証することを目的とした観察研究である。

最初の間解分析は2020年8月13日から2022年2月22日までの6ヵ国38施設でのデータを用いて行われた。対象患者は112名、81名がIsa-Pdレジメン、26名がIsa-Kdレジメン、5名がその他のレジメンで投与されていた。本剤投与期間の中央値(最大値-最小値)は、Isa-Pd群で5.4(0-18.8)ヵ月、Isa-Kd群で6.2(0-10.6)ヵ月であり、それぞれ79.0%と74.1%の患者が投与継続中であった。観察期間中の死亡に至るTEAEはIsa-Pd群で4例(4.9%:敗血症2例、敗血症性ショック1例、老衰1例)、Isa-Kd群

で1例(3.8%：肺炎)であった。TEAEにより投与中止に至った患者はIsa-Pd群で6名(7.4%)、Isa-Kd群で3名(11.5%)であった。全グレードのTEAEのうち最多のものは、Isa-Pd群では好中球減少症、Isa-Kd群では下痢であった。全グレード、グレード3~4、重篤なTEAEの発生率はIsa-Pd群、Isa-Kd群ともに、第3相試験で報告されたものよりも低かった。Isa-Pd群、Isa-Kd群ともに予想された安全性プロファイルを示し、有害事象による中止率は低かった。患者登録は1,100名に達するまで継続される予定であり、有効性解析も予定されている。

また、イギリスでは、Faconらによって開発された frail score を用いて、実臨床でIsa-Pdの治療を受けたRRMM患者のレトロスペクティブな解析が行われた<sup>25)</sup>。対象の106名の患者のうち frail に定義された患者は72名(67.9%)であった。PFS中央値は frail 患者群10.1ヵ月に対し、intermediate-fit 患者群は13.7ヵ月であり、non-frail 群の方が長かったものの統計学的な有意差はみられなかった( $p=0.5259$ )。同様に奏効期間(DOR)、OSの中央値についても frail 患者と intermediate-fit 患者において統計学的な有意差はみられず、Isa-Pdは frail 患者に対しても同等の有効性を示したといえる。一方で、本試験で frail 患者において血液学的有害事象や感染症などの有害事象が多く報告された。

## 新たに診断された多発性骨髄腫患者に対する治療成績

造血幹細胞移植の適応となる初発多発性骨髄腫(NDMM)患者に対し、抗CD38抗体を含む4剤併用レジメンが検討されている。移植前の治療反応を最大化することは、患者のアウトカムにとって重要であることから、第3相無作為比較対照試験、GMMG-HD7試験では<sup>26)</sup>、移植適応のあるNDMM患者に対し、レナリドミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン(RVd)療法に本剤を加えたレジメン(Isa-RVd療法)の効果と安全性を検証することを目的とした。

同試験は移植前の導入療法フェーズと移植後の維持療法フェーズに分けられるが、現在までに導入療法フェーズの解析が行われた。導入療法フェーズで患者はIsa-RVd療法群とRVd療法群に1対1で無作為に割り付けられ、1サイクル6週間の治療を3サイクル受けた(本剤10mg/kgを1サイクル目は1、8、15、22、29日目、2サイクル目と3サイクル目は1、15、29日目に投与)。導入療法部分の主要評価項目は導入療法後の微小残存病変(MRD)陰性率(有核細胞 $10^5$ 細胞あたり腫瘍細胞1細胞以下、以後 $10^{-5}$ 閾値と

する)とした。導入療法が開始されたIsa-RVd群330名、RVd群328名のうち、導入療法で治療を中止した患者はIsa-RVd群(5.4%)の方がRVd群(10.6%)より少なかった。有害事象により導入療法を中止した患者の数はIsa-RVd群2.1%、RVd群2.4%と、両群で同等であった。MRD陰性率は、Isa-RVd群が50.1%、RVd群が35.6%で、有意に( $p<0.001$ )Isa-RVd群で上昇した。導入療法後のCRの割合はIsa-RVd群24.2%、RVd群21.6%と両群で差は認められなかったが、VGPR以上の割合はIsa-RVd群77.3%、RVd群60.5%と有意な差が認められた( $p<0.001$ )。Isa-RVd群のMRD陰性率(50.1%)は無作為化試験で報告された中で最も高い値であった。また、本剤の追加はRVdの安全性プロファイルおよび用量強度に有意な影響を及ぼさなかった。

導入療法フェーズの主要評価項目の達成を受け、現在維持療法フェーズの無作為化試験が進行中である。

また、移植適応のあるNDMM患者および移植適応のないNDMM患者に対する、カルフィルゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン(KRd)療法に本剤を併用した試験も実施されている<sup>27)</sup>。第2相試験であるGMMG-Concept試験では、ハイリスクNDMM患者に対し、KRd療法に本剤を加えたレジメン(Isa-KRd療法)の効果と安全性が検証されている。中間解析では、99名の移植適応患者および、26名の移植非適応患者が解析された。地固め療法後のMRD陰性率( $10^{-5}$ 閾値)は移植適応患者群で67.7%(95%CI: 0.589-1,  $p=0.0004$ )、移植非適応患者では54.2%(95%CI: 0.358-1,  $p=0.012$ )であった。また奏効率は移植適応患者で94.9%、移植非適応患者では88.5%という成績となり、非常に深い奏効が認められた。

以上の結果より、本剤を含む4剤併用レジメンはNDMMにおける新たな標準治療として考慮されるべきである。

## 皮下投与製剤

以上のように、本剤は、複数のレジメンでのMM患者に対する有効性ならびに安全性が示されているが、いずれも静注(IV)での投与によるものである。一方、本剤の皮下注(SC)投与により投与の利便性、快適性、患者のQOLの向上、必要となる医療リソースの軽減が期待される。

第1b相多施設非盲検試験、NCT 04045795では2ライン以上の前治療歴を有するRRMM患者を対象に、Isa-Pd療法をSCとIVで投与した場合の安全性、PKならびに有効性が評価された<sup>28)</sup>。主要評価項目は、安全性、用量制限毒性、注射部位反応、PKであった。主な副次的評価項目は、ORR、PFS

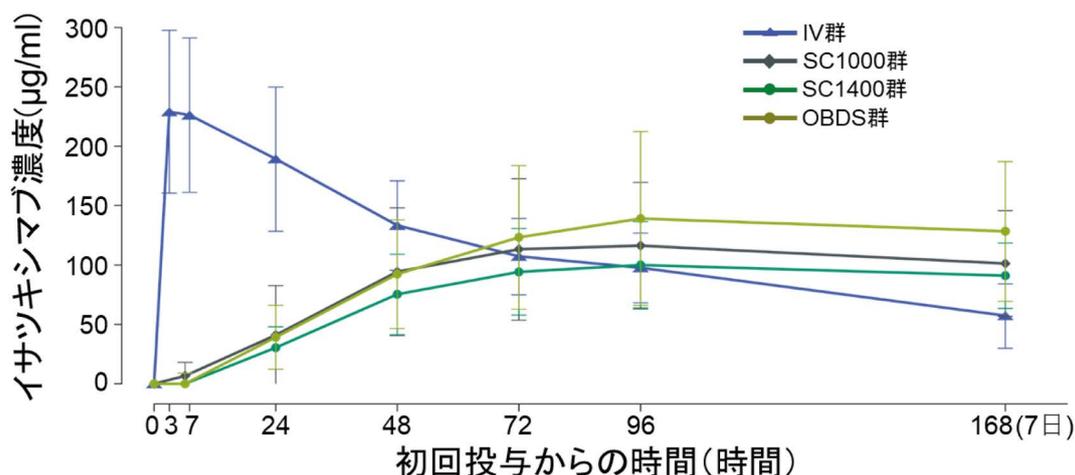


図4 IVまたはSCでの本剤投与後の本剤の血中濃度変化(平均±標準偏差)。American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022 Annual Meeting, Chicago, IL, June 3<sup>30)</sup>で発表。

であった。患者は本剤 SC 1000 mg/kg (SC1000 群) または IV 10 mg/kg (IV 群) のコホートおよび SC 1400 mg/kg (SC1400 群) または IV 群のコホートに、それぞれ2:1の割合で無作為に順次割り付けられた。SC 投与はシリンジポンプを介して行われ、IV 投与と同様の安全性および有効性が示された。第2相試験の推奨用量 (RP2D) として、本剤 1400 mg/kg と Pd の併用が選択された。

さらに、RP2D (1400 mg/kg) の本剤を On Body Delivery System (OBDS) を用いて SC 投与する群 (OBDS 群) の拡張コホートが追加され、拡張コホートを含め全体として56名の患者が割り付けられた (SC1000 群: 12名、SC1400 群: 10名、IV 群: 12名、OBDS 群: 22名)<sup>29, 30)</sup>。2022年5月28日時点で、SC1000 群25%、SC1400 群30%、IV 群25% が治療継続中であった。観察期間の中央値は、OBDS 群 (10.12 ヶ月) に比べ IV 群 (24.41 ヶ月)、SC1000 群 (28.71 ヶ月)、SC1400 群 (22.65 ヶ月) で長かった。OBDS 群では404回の投与のうち、5名 (22.7%) の患者で7件 (2.3%、注射部位紅斑5、注射部位出血1、注射部位硬結1) の注射部位反応が報告された。すべてグレード1であり、OBDS 注射時間の中央値は10分であった。RP2Dで投与された患者 (SC1400 群および OBDS 群) の ORR は75.0% であった。推定 PFS 中央値は、IV 群で21.9 (95% CI: 2.3-NC) ヶ月、SC1000 群で12.5 (95% CI: 5.6-NC) ヶ月、SC1400 群では未達 (95% CI: 5.6-NC)、OBDS 患者では未達 (95% CI: 5.6-NC) であった。初回投与後の PK は、SC1000 群、SC1400 群、OBDS 群で同等であり (図4)、投与期間終了時の平均 C<sub>trough</sub> (有効性の予測因子) は、IV 群に比べ OBDS 群で高かった。

推奨用量の本剤を OBDS により皮下投与された患者は、IV 投与の患者と同様の安全性プロファイルを示し、優れた局所忍容性を示した。有効性は ICARIA 試験と同等であった。OBDS 患者における PK はシリンジポンプを用いて皮下投与された患者

と同様であった。

## 最後に

本邦では本剤は RRMM に対し Isa-Pd、Isa-Kd、Isa-dex、単剤のレジメンでの投与が承認されている。本稿ではこれらの承認以降の最新の臨床研究について紹介したとともに、実臨床データならびに新規の皮下投与製剤、そして現在進行中の臨床試験の成績について概説した。

ICARIA-MM 試験のアップデートでは、Isa-Pd 療法の長期間の有効性と安全性が確認された。ICARIA-MM 試験および IKEMA 試験のサブグループ解析では、予後不良が知られる 1q21+ の染色体異常を有する患者に対しても Isa-Pd 療法および Isa-Kd 療法が有効であることが示唆された。また、ISLANDs 試験アップデートでは日本人 RRMM 患者に対する本剤単剤の有効性と安全性が確認され、新たな薬物-病態モデリングを用いたシミュレーションでは日本人 RRMM 患者において本剤単剤および Dex との併用で本剤 20 mg/kg QW/Q2W を投与するレジメンが有用であることが予測された。本剤の安全性プロファイルはレジストリデータを用いた実臨床試験での検討が進んでおり、現在のところ懸念点はみつかっていない。さらに新たに皮下注での投与、特に OBDS の開発が進んでおり、有望な結果が得られている。NDMM を対象とした4剤併用レジメンについても臨床試験が進められており、今後のデータの蓄積が期待される。

## 謝辞

本稿のメディカルライティング補助はサノフィ株式会社の資金提供のもと、シュプリンガー・ヘル

スケア、inScience Communications の鈴木裕 Ph.D. が行った。

## 引用文献

- 1) Deckert J, et al.: SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies, *Clin Cancer Res.* 2014; 20(17): 4574–4583.
- 2) Morandi F, et al.: CD38: A target for immunotherapeutic approaches in multiple myeloma, *Front Immunol.* 2018; 9: 2722.
- 3) Alduaij W, et al.: Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies, *Blood.* 2011; 117(17): 4519–4529.
- 4) Attal M, et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study, *Lancet.* 2019; 394(10214): 2096–2107.
- 5) Moreau P, et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet.* 2021; 397(10292): 2361–2371.
- 6) Sunami K, et al.: Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: a Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study, *Cancer Sci.* 2020; 111(12): 4526–4539.
- 7) Martin T, et al.: Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma, *Blood Cancer J.* 2019; 9(4): 9.
- 8) Mikhael J, et al.: A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma, *Leukemia.* 2020; 34(12): 3298–3309.
- 9) Dimopoulos M, et al.: Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, *Blood.* 2021; 137(9): 1154–1165.
- 10) Richardson PG, et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study, *Lancet Oncol.* 2022; 23(3): 416–427.
- 11) Richardson P, et al.: OAB-052: Isatuximab plus pomalidomide/low-dose dexamethasone versus pomalidomide/low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): final overall survival analysis, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022; 22: S32.
- 12) Bakhoun SF, et al.: The multifaceted role of chromosomal instability in cancer and its microenvironment, *Cell.* 2018; 174(6): 1347–1360.
- 13) D'agostino M, et al.: Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project, *J Clin Oncol.* 2022; 40(29): 3406–3418.
- 14) Bisht K, et al.: Chromosomal 1q21 abnormalities in multiple myeloma: a review of translational, clinical research, and therapeutic strategies, *Expert Rev Hematol.* 2021; 14(12): 1099–1114.
- 15) Hanamura I: Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma, *Cancers (Basel).* 2021; 13(2): 256.
- 16) Hanamura I, et al.: Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation, *Blood.* 2006; 108(5): 1724–1732.
- 17) Zhan F, et al.: The molecular classification of multiple myeloma, *Blood.* 2006; 108(6): 2020–2028.
- 18) Walker BA, et al.: A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis, *Leukemia.* 2019; 33(1): 159–170.
- 19) Harrison SJ, et al.: Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics, *Br J Haematol.* 2021; 194(1): 120–131.
- 20) Spicka I, et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis, *Eur J Haematol.* 2022; 109(5): 504–512.
- 21) Martin T, et al.: Primary outcomes by 1q21+ status for isatuximab-treated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Subgroup analyses from ICARIA-MM and IKEMA, *Haematologica.* 2022; 107(10): 2485–2491.
- 22) Sunami K, et al.: Anti-CD38 antibody isatuximab monotherapy for Japanese individuals with relapsed/refractory multiple myeloma: An update of the phase 1/2 ISLANDs study, *Hematol Oncol.* 2022; hon.3105.
- 23) Thai HT, et al.: Joint modelling and simulation of M-protein dynamics and progression-free survival for alternative isatuximab dosing with

- pomalidomide/dexamethasone, *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(5): 2052–2064.
- 24) Martin T, et al.: Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma, *Blood Cancer J*. 2019; 9(4): 41.
- 25) Rampotas A, et al.: Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone provides comparable efficacy outcomes in frail routine care myeloma patients in a UK-wide cohort, *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 5206–5207.
- 26) Goldschmidt H, et al.: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial, *Lancet Haematol*. 2022; 9(11): e810–e821.
- 27) Weisel K, et al.: Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in patients with high-risk newly diagnosed multiple myeloma: Planned interim analysis of the GMMG-concept trial, *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 1836–1838.
- 28) Moreau P, et al.: P-207: A multi-center, phase 1b study to assess the safety, Pharmacokinetics and efficacy of subcutaneous Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone, in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21: S152–S153.
- 29) Quach H, et al.: Subcutaneous isatuximab administration by an on-body delivery system in combination with pomalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: Interim phase 1b study results. *EHA2022*. 2022; Poster presentation P907.
- 30) Quach H, et al.: Subcutaneous isatuximab administration by an on-Body Delivery System (OBDS) in combination with pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Phase 1b expansion study results, *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 4412–4414.

# がん患者のサポート事例を 作成するうえでの留意点 ～APACC 取得を目指して～

内山将伸

キーワード 外来がん治療認定薬剤師 (APACC), サポート事例, 介入, 結果

## はじめに

本邦におけるがん分野の認定・専門薬剤師制度は、一般社団法人日本病院薬剤師会のがん薬物療法認定薬剤師・がん薬物療法専門薬剤師、一般社団法人日本医療薬学会のがん専門薬剤師・がん指導薬剤師・地域薬学ケア専門薬剤師(がん)、一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会(以下、JASPO)の外来がん治療認定薬剤師・外来がん治療専門薬剤師がある。いずれも高度化するがん医療の進歩に伴い、薬剤師の専門性を活かしたより良質かつ安全な医療を提供するという社会的要請に応えるため、がん薬物療法等について高度な知識・技能と臨床経験を備える薬剤師を養成し、国民の医療・健康・福祉に貢献することを目的としている。その中で2013年に創設された外来がん治療認定薬剤師 (Accredited Pharmacist of Ambulatory Cancer Chemotherapy; APACC) 制度<sup>1)</sup>は、外来がん治療を安全に施行するための知識・技能を習得した薬剤師ならびに地域がん医療において、患者とその家族をトータルサポートできる薬剤師の養成を目的としている。外来がん治療認定薬剤師の認定を受けるには、表1の条件をすべて満たす

必要がある。

この中で、事例審査は申請者が外来がん薬物療法とそれに関連する領域の知識および技能ならびにがん患者をサポートする能力が一定の水準を満たしているかを見極めるために実施される。よって、事例記載では評価者にそのことを適切に丁寧に伝えることが求められる。また、評価者は提出された事例について初見となることも意識しておくべきである。本稿では、APACCの事例を記載する上で留意すべき事項について私見も交えて述べたい。

## 1. 介入事例の選択

事例審査において評価者は申請者がAPACC認定に相応しいかを判断するため、事例を通じて適切な知識や臨床能力を有しているか見極めている。したがって、申請者は10事例を厳選してそのことを証明しなければならない。注意すべきは介入内容に偏りが無いことである。例えば、半数が制吐療法に対する介入であるなどは避けるべきである。はじめに、事例の介入内容を書き出し、その内容に偏りが無いことを確認するとよい。

表1 外来がん治療認定薬剤師制度の認定資格

- ・日本国の薬剤師免許を有し、薬剤師として優れた人格と見識を備えていること。
- ・薬剤師としての実務の経験を3年以上有すること。
- ・JASPOの正会員であって、申請の時点で会費が未納でないこと。
- ・日本病院薬剤師会生涯研修履修認定薬剤師、薬剤師認定制度認証機構により認証された生涯研修認定制度による認定薬剤師、日本医療薬学会認定薬剤師、日本薬剤師会生涯学習支援システム「JPALS」クリニカルラダーレベル5のいずれかの認定を取得していること。
- ・JASPOが認定するがん領域の講習または研修を60単位以上履修していること。
- ・外来のがん患者のサポート事例を10例提出すること。
- ・JASPOが実施する外来がん治療認定薬剤師認定試験に合格すること。

事例審査において確認したいことは、申請者の介入までに至る思考過程と介入の結果である。よって、一般的な服薬指導や情報提供のみの事例や臨床検査の追加依頼のみの事例、一般的な疑義照会的事例、がん薬物療法とは関係ない介入事例などは不適切と判断される。

## 2. 事例に記載する上の注意点

APACCにおける事例記載内容を表2に示す。記載を始めるにあたって、「がん患者への薬学的介入実績の要約」様式2の書き方(記入例)<sup>2)</sup>や認定試験に関するQ&A<sup>3)</sup>など認定団体の書類には必ず目を通しておく。他団体の認定制度でも同様であるが、薬剤名は基本的に一般名で書くことが望ましいとされている。しかし、一部一般名表記では長くなるもの(例：ティーエスワン<sup>®</sup>、アブラキサン<sup>®</sup>、ドキシル<sup>®</sup>、ロンサーフ<sup>®</sup>等)は商品名での記載が認められている。レジメン名については、広く一般的に使用されている名称を用いる。抗がん薬の略語は使用可能と思われるが、ドセタキセルのDOC、DTX、TXTやパクリタキセルのPAC、TXL、PTX、ドキソルビシンのDOX、ADRなど略語が複数存在し、統一されていないものは初出時に薬剤名を併記し、文章内で表記を統一することが望ましい。また、病期(以下、Stage)は病態を理解し、薬物療法の妥当性を判断するために把握しておくことが理想的であり、Stageのみでも構わないがTNM分類も記載されているほうがよいと考えられる。

フォントの変更や枠の調整などの体裁を変更する行為は厳禁である。さらに、誤記や不適切な表現が散見されると、評価者の印象が悪くなる可能性があるため注意すべきである。

## 3. 薬学的介入内容の要約

薬学的介入内容の要約において適切な評価を得るためには、体裁が整っており、読みやすいことが重要である。読みやすい文章とは、一度読めばその

表2 事例記載内容

①性別
②年齢
③がん種
④ Stage、TNM、転移巣等
⑤治療内容(薬物療法、放射線療法、緩和医療)
⑥介入回数(外来診療時、薬局内、居宅訪問、電話相談等)
⑦薬物治療レジメン
⑧薬学的介入内容の要約(360文字以上600文字以内)

内容を理解でき、スラスラと読めて長さを感じないものである。そのためには、①患者背景、②問題点、③介入内容、④結果について簡潔に明確に記載しなければならない。まず、患者背景には介入事例の病態に対する薬物治療が適正かつ安全に実施されているかの判断に必要な情報を記載する。次に、問題点、介入内容および結果は一連として記載する。以下に、①～④について注意すべき点を列挙する。

- ①患者背景
  - ・がんや合併症の診断名は正確に記載する。
  - ・治療方針の判断に必要な情報(現病歴・現症・検査)は要点を押さえて記載する。
    - 遺伝子変異の有無
    - 乳がんでの閉経の有無やホルモン受容体、HER2等の発現状況
    - FOLFIRINOX療法またはFOLFOXIRI療法におけるUGT1A1遺伝子多型
  - ・介入内容の妥当性を判断するために必要に応じて以下の情報を記載する。
    - PS、身長、体重、バイタルサイン
    - 臨床検査値
    - 併存疾患や既往歴
    - 前治療における副作用の状況
  - ・標準的でない治療法が選択されている場合や理由なく減量または休薬期間が変更されている場合はその根拠を記載した方がよい。
- ②問題点
  - ・介入事例においてどのような問題点が、どの程度起こっているかを明確にする。
  - ・問題点はCommon Terminology Criteria for Adverse Events(以下、CTCAE)によるGrade評価や数値化した指標を用いてその程度が伝わるように記載する。
  - ・鎮痛薬に対する介入事例ではNRSやVAS等の数値情報を記載する。
  - ・生じる問題点について、コース数を含めて発生時期を明確にすることが望ましい。
- ③介入内容
  - ・介入の数ではなく、質が評価される。
  - ・提案内容は具体性をもって記載する。ただ、薬剤名を記載するのではなく、用法・用量を含めて記載する。
  - ・処方提案から意思決定のプロセスが明確であり、提案事項の根拠となる文献や資料等を簡潔に記載する。明確な根拠が提示できない場合、標準的でない治療への介入事例は避けることが望ましい。
  - ・標準的ではない治療への介入を報告する場合、その実施について医師とディスカッションした内容や方針を決定づけた参考文献を提示する。
  - ・参考文献を提示する場合は、エビデンスレベル

に注意する。

- ・電話での副作用モニタリングを行った事例では、聴取した有害事象が中止基準や休薬基準に該当した場合は受診勧奨などの対応を行っていることが望ましい。

#### ④結果

- ・介入事例がどのような変化(改善)をしたか、結果を記載する。
- ・問題点の提示内容と相関している必要があり、数値化した評価等で変化がみられるような表現方法が望ましい。
- ・提案が承諾されないまたは一部しか承諾されなかった場合はその旨を記載する。提案の諾否が評価されるのではなく、提案内容の質や妥当性が評価される。
- ・適切な提案であってもその後の経過が記載されていない事例では低い評価となるおそれがある。

## 4. 介入事例の再確認

事例記載が終わったら、必ず文章を推敲する。まず、記載内容に一連の流れがあり、読みやすいかを確認する。繰り返しになるが、事例を通じて申請者の知識および技能とがん患者をサポートする能力が一定の水準を満たしていることを評価者に伝えなければならない。よって、それに足る文章であるか、情報の過不足がないかを吟味する。記載した事例の患者背景、介入内容および結果の流れに矛盾はないかを確認する。その上で可能であればがん分野の認定薬剤師に、身近にいない場合には経験豊富な薬剤師に精読してもらうことをお薦めしたい。その後、アドバイスを参考に再度文章を推敲するとよい。

## まとめ

薬学的介入実績の要約には、薬剤師としての薬学的介入とその成果(副作用管理、処方提案やチーム医療への関わりなど)を具体的(その患者に対し、

薬剤師が何を根拠として医師に提案・相談し、または患者に対して何をし、その結果どうなったか)かつ簡潔にまとめて記載する必要がある。カルテや紹介状の写しのようなもの及び具体的に何をしたかわからない「医師に提案した」、「説明書などを用いて、レジメンや副作用について説明をした」といった内容だけでは不十分である。記載内容に明らかな間違いがあるもの(誤字・脱字・変換ミスを含む)、提案内容が間違っているもの、根拠のないものは事例とは認められない。

事例審査で認められるような薬学的介入は一朝一夕で身につくものではなく、日頃から情報収集や自己研鑽に励み、知識を蓄え、準備しておくことが重要である。介入に繋がる問題を発見した際は速やかに患者情報を収集し、医師へ根拠に基づいた提案を行うことで、採択率の増加に繋がるものと思われる。

最後に、本稿がAPACCを目指す薬剤師の一助になれば幸いに感じる。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 外来がん治療認定薬剤師制度. <https://jaspo-oncology.org/apacc/certification/>(アクセス:2023年4月1日)
- 2) がん患者への薬学的介入実績の要約の書き方\_220610.pdf. [https://jaspo-oncology.org/apacc/apply-for-apacc/?action=common\\_download\\_main&upload\\_id=63756377](https://jaspo-oncology.org/apacc/apply-for-apacc/?action=common_download_main&upload_id=63756377)(アクセス:2023年4月1日)
- 3) 認定試験に関するQ&A(2022年・第9回)\_220610.pdf. [https://jaspo-oncology.org/apacc/apply-for-apacc/?action=common\\_download\\_main&upload\\_id=6377](https://jaspo-oncology.org/apacc/apply-for-apacc/?action=common_download_main&upload_id=6377)(アクセス:2023年4月1日)



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会