

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 19

2021年4月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

原著

抗がん薬治療の前方評価に向けた新規 Risk Classification の開発

村田 勇人^{1,2}, 清水 久範^{3,4}, 藤宮 龍祥⁵, 原山 真理子⁶杉田 栄樹^{2,7}, 佐々木 忠徳^{2,7} 1

- 1 クオール株式会社関東第一薬局事業本部 2 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
 3 公益財団法人がん研究会がん研有明病院薬剤部 4 昭和大学保健医療学部看護学科
 5 東京薬科大学薬学部医療実務薬学教室 6 すばる薬局
 7 昭和大学病院薬剤部

症例報告

アベマシクリブ投与中に遅発性の好中球減少が認められた 1 例

島貫 裕実子¹, 下村 昭彦², 小川 千晶¹, 寺門 浩之¹, 清水 千佳子² 10

- 1 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院薬剤部 2 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
 病院乳腺・腫瘍内科

総説

シリーズ企画「統計解析のレクチャー 臨床研究を初めて経験する
薬剤師のための医療統計入門 その3」

波多江 崇 14

中国学園大学現代生活学部人間栄養学科

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No. 5

副作用管理：

腫瘍崩壊症候群 (Tumor Lysis Syndrome: TLS)

宇佐美 英績 18

大垣市民病院医療安全管理部

抗がん薬治療の前方評価に向けた 新規 Risk Classification の開発

村田勇人^{1,2}, 清水久範^{3,4,†}, 藤宮龍祥⁵
原山真理子⁶, 杉田栄樹^{2,7}, 佐々木忠徳^{2,7}
Hayato Murata^{1,2}, Hisanori Shimizu^{3,4,†}, Tatsuhiro Fujimiya⁵
Mariko Harayama⁶, Hideki Sugita^{2,7}, Tadanori Sasaki^{2,7}

Development of a New Risk Classification System for Prospective Evaluation of Anticancer Drug Treatment

Abstract

We developed a new risk classification system to predict the onset of adverse events before initiating anticancer drug treatment. The risk classification system comprised A, B, and C categories; patients were assigned to each category based on risk scores. The study period was from January 2016 to December 2017. The patients received anticancer drug treatment at the Showa University Hospital Ambulatory Therapy Center. The primary endpoint was emergency hospitalization within 6 months of initiating outpatient treatment. A total of 769 patients were included, with the following number of patients in each category: A, 321; B, 303; and C, 145. The following number of patients underwent emergency hospitalization: A, 17; B, 41; and C, 42. Compared with category A, category B had an odds ratio of 2.80 and C had an odds ratio of 7.29. Risk classification was associated with emergency hospitalization. Thus, adverse event prediction was validated.

Key words

Chemotherapy, Risk classification, Charlson comorbidity index, Emergency hospitalization, Prospective evaluation

要旨和訳

我々は抗がん薬治療の開始前に有害事象の発現を予測するための新規 Risk Classification を開発した。本 Risk 分類は Risk の増加に応じて A、B、および C の 3 段階に分類した。調査期間は 2016 年 1 月から 2017 年 12 月とし、昭和大学病院外来通院治療センターで抗がん薬治療を受ける新規患者を対象とした。主な評価項目は通院治療開始から 180 日以内の緊急入院の有無とした。対象患者は 769 例であり、各 Risk 分類は A: 321 例、B: 303 例、C: 145 例であった。緊急入院は、A: 17 例、B: 41 例、C: 42 例で認められた。A と比較して B はオッズ比 2.80、C はオッズ比 7.29 であった。本 Risk Classification は、緊急入院と相関し、有害事象予測と関連することが示唆された。

キーワード Chemotherapy, Risk Classification, Charlson Comorbidity Index, 緊急入院, 前方監査

[受付: 2020 年 10 月 26 日 受理: 2020 年 12 月 28 日]

1 クオール株式会社関東第一薬局事業本部 Kanto Pharmacy Headquarter 1.QOL Co., Ltd.

2 昭和大学薬学部病院薬剤学講座 Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

3 公益財団法人がん研究会がん研有明病院薬剤部 Department of Pharmacy, The Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research

4 昭和大学保健医療学部看護学科 Department of Nursing, School of Nursing and Rehabilitation Sciences, Showa University

5 東京薬科大学薬学部医療実務薬学教室 Department of Practical Pharmacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

6 すばる薬局 Subaru pharmacy

7 昭和大学病院薬剤部 Department of Pharmacy, Showa University Hospital

† Corresponding author

緒言

わが国は超高齢社会を迎え、医療費適正化の課題を軸に地域・在宅医療への取り組みについて多職種連携が不可欠である。団塊の世代が後期高齢者となる2025年を見越した戦略“地域包括ケアシステム強化”の制定は、地域単位の連携を推進し、診療チームの一員として薬剤師の積極的な関与が期待されている。その中で病院薬剤師と保険薬局薬剤師が情報連携し、外来通院患者に対して最適な薬物療法の提供に向けた有効性・安全性の質向上、疾病の治療・改善、精神的安定を含めた患者のQuality of Lifeの保持、ならびに個別化適正使用の推進による重篤な副作用の回避等が求められている¹⁾。

特に、がんは死亡数373,584人(2018年)、罹患推計995,131人(2016年)と罹患率・死亡数が第1位であり²⁾、侵襲の高い集学的治療を必要とする。科学の進歩は抗がん薬の開発と飛躍的な治療成績の向上をもたらし、治療選択肢が広がったと同時に、例外なく外来通院治療が主となり、有害事象に対するセルフケアの充実やがん緊急症に対応したトリアージが必要となった。薬剤師の介入により副作用の軽減等に貢献した報告³⁾はあるが、多くの医療機関において患者個々に向き合う時間は十分に確保できていない。有害事象の重篤化を最小限に導き安全な抗がん薬治療の完遂を支援する使命の達成には、合理的な前方評価と丁寧なモニタリングに関連した工夫が必要である。

がんの予後因子の検討^{4,5)}や予後予測に関連する臨床報告^{6,7)}、そして慢性疾患の予後予測として用いられているCharlson Comorbidity Index (CCI)^{8,9)}を用いたがんの予後の評価が報告¹⁰⁻¹⁴⁾されている。しかし、がん患者の通院治療期間中における安全管理に特化した方法は未だ模索段階である。我々は、外来通院治療開始前に患者リスクを把握し、効率的に患者安全を実施できる業務展開に繋げることができる評価指標が必要であると考えた。

本研究は新規評価法の開発を目的に実施した。我々は抗がん薬治療を開始する前に安全性予測が可能となるRisk Classification (RC)を年齢、全身状態、薬物動態の面から設定した。RCの妥当性は、既報のCCIとの相関性と治療実施後に発生した緊急入院歴より評価した。

方法

1. 対象患者

調査期間は2016年1月から2017年12月とし、昭和大学病院外来通院治療センターに通院した次に

挙げた患者を対象とした。(1)新規に昭和大学病院外来通院治療センターにて化学療法を導入した患者。(2)昭和大学病院に入院し化学療法施行後、外来通院治療センターを初回利用する患者。(3)過去に外来通院治療センターにて化学療法を施行後、2年間以上の期間が空いて化学療法を再開した患者。除外基準として、非がん患者、ホルモン療法単独実施患者、治療前全身状態未評価患者とした。

2. Risk Classification の設定

新規RCは、患者の年齢、全身状態、および薬物動態に関連する生理機能で分類し、リスク増分に応じて対象症例を治療開始前にA~Cに分類した(図1)。

(1) 判定方法

Aは75歳未満でeastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS)=0とした。Bは75歳未満でPS=1、または加点評価によりAから1判定増として補正、もしくは75歳以上でPS=0、とした。C1、C2、C3は要モニタリング対象患者とし、有害事象の発現に注意する患者、重篤な有害事象の発現に注意する患者、全身状態を重点的にモニタリングする患者とした。

(2) 前評価

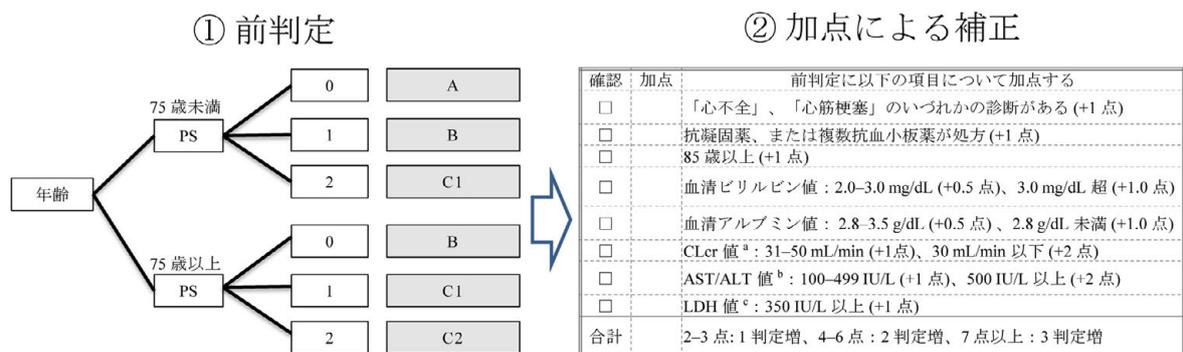
年齢とPSより、前判定した。年齢を75歳未満と75歳以上で分け、前判定として75歳未満でPS=0、1、2をそれぞれA、B、C1とし、75歳以上でPS=0、1、2をそれぞれB、C1、C2とした。

(3) 加点による補正

薬物動態に影響があると考えられる因子を診療録情報、血算生化学所見をもとに調査し、加点による補正をした。血算生化学所見は臨床検査データブック2017-2018を参考に、重み付けを設定した¹⁵⁻²⁰⁾。項目は、循環器疾病に関する内容として、「心不全」、「心筋梗塞」のいずれかの診断がある(+1点)、抗凝固薬、または複数抗血小板薬が処方(+1点)、肝・腎機能に関する内容として、AST/ALT (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) 値:100-499 IU/L (+1点)、500 IU/L以上(+2点)、血清ビリルビン値:2.0-3.0 mg/dL (+0.5点)、3.0 mg/dL超(+1.0点)、CLcr (creatinine clearance) 値:31-50 mL/min (+1点)、30 mL/min以下(+2点)、その他の予後因子として、血清アルブミン値:2.8-3.5 g/dL (+0.5点)、2.8 g/dL未満(+1.0点)、LDH (lactate dehydrogenase) 値:350 IU/L以上(+1点)、85歳以上(+1点)とし、2-3点:1判定増、4-6点:2判定増、7点以上:3判定増として前判定を補正した。

3. Risk Classification と緊急入院との相関性

各RC群に対し、治療開始より180日経過するまでの間に、予約外の緊急入院の有無を診療録より後



③ Risk Classification 判定

判定	内 容	
A	セルフケア	全身状態良好 (健康状態であり、セルフケアを支援する)
B	中等度注意 (定期的評価)	75 歳未満: 軽度全身状態低下, 軽度な生理機能低下 75 歳以上: 全身状態良好
C	重点管理 要モニタリング	C1: 有害事象の発現に注意する C2: 重篤な有害事象の発現に注意する C3: 全身状態を重点的にモニタリングする
D	治療不可	外来通院による抗がん薬治療は不適切と判断する (※特に、細胞傷害性抗がん薬)

図 1 Risk Classification の判定方法

①年齢と eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS) により、前判定を行う。年齢を 75 歳未満と 75 歳以上で分け、前判定として 75 歳未満で PS=0、1、2 をそれぞれ A、B、C1 とし、75 歳以上で PS=0、1、2 をそれぞれ B、C1、C2 とする。

②前判定に加点による補正として、加点合計が 2-3 点 : 1 判定増 (A→B、B→C1、C1→C2、C2→C3)、4-6 点 : 2 判定増 (A→C1、B→C2、C1→C3、C2・C3→D)、7 点以上 : 3 判定増 (A→C2、B→C3、C1・C2・C3→D) と補正する。

③ A : セルフケアを支援とする群、B : 定期的な評価が要する中等度注意群、C : 重点的なモニタリングを要する重点管理群、D : 治療継続が困難と思われる治療不可群と判定する。

^acreatinine clearance 値、^baspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 値、^clactate dehydrogenase 値

方視的に調査し、各 RC 群との相関性を評価した。なお、C1 群、C2 群、C3 群は、A、B 群と比較するために C 群としてまとめて示した。

4. Risk Classification と Charlson Comorbidity Index のと相関性

併存疾患を診療録より後方視的に調査し、CCI を用いてリスク評価した⁸⁾。CCI は慢性疾患の合併に基づき、患者の短期的な死亡リスクを予測するために開発された加重スコアリングシステムである。本研究では 19 項目の併存疾患の加重スコア (weight) を合計して CCI を算出し、各 RC 群との相関性を評価した。

5. 統計

患者背景は、連続変数に対しては平均の差の検定で対応のない t 検定もしくは Welch の t 検定、カテゴリ変数に対しては独立性の検定でカイ二乗検定もしくは Fisher の正確確率検定を用いた。RC と CCI の関連性は、ポリシリアル相関係数を算出して相関性を評価した。RC 群と緊急入院の発生率との関係について、ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比 (OR: OddsRatio)、およびオッズ比の 95% 信頼区間 (CI: Confidence Interval) を算出した。P 値は 0.05 未満を統計学的な有意差ありとした。

統計ソフトは、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, version 4.0.2) と R 追加機能パッケージ EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)²¹⁾ を用いた。

6. 倫理規程

本研究は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を遵守し、昭和大学薬学部倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 311)。個人データは個人情報保護に十分配慮したうえで管理した。

結果

1. 患者背景とイベント発生数

患者背景を表 1 に示した。調査期間中の対象患者は非がん患者、ホルモン療法単独実施患者を除いた 776 例のうち、治療前全身状態未評価患者 7 例を除外した 769 例であった。治療開始日から 180 日経過までの観察期間中に、緊急入院事例が起きた患者は 100 例であり、A 群が 17 例 (17%)、B 群が 41 例 (41%)、C1 群が 36 例 (36%)、C2 群が 4 例 (4%)、C3 群が 2 例 (2%) であった。がん種は、乳がん 334 例、肺がん 94 例、大腸がん 65 例の順に多かった。緊急入院イベントの内訳は、発熱が 25 例、全身状

表1 患者背景

		(範囲)	緊急入院あり		緊急入院なし		p 値
			(n=100)	(n=669)	(n=100)	(n=669)	
年齢	平均値	(範囲)	62.8	(23-87)	58.4	(19-87)	<0.01 ^a
性別	女性	(%)	54	(54.0)	477	(71.3)	<0.01 ^b
ECOG PS ^c	0	(%)	23	(23.0)	342	(51.1)	<0.01 ^b
	1		67	(67.0)	302	(45.1)	<0.01 ^b
	2		10	(10.0)	25	(3.7)	0.02 ^b
Risk Classification	A	(%)	17	(17.0)	304	(45.4)	<0.01 ^b
	B		41	(41.0)	262	(39.2)	0.74 ^b
	C1		36	(36.0)	86	(12.9)	<0.01 ^b
	C2		4	(4.0)	13	(1.9)	0.26 ^b
	C3		2	(2.0)	4	(0.6)	0.18 ^b
がん種	乳がん	(%)	17	(17.0)	317	(47.4)	<0.01 ^b
	肺がん		16	(16.0)	78	(11.7)	0.25 ^b
	大腸がん		7	(7.0)	58	(8.7)	0.70 ^b
	悪性リンパ腫		5	(5.0)	60	(9.0)	0.25 ^b
	膀胱がん		18	(18.0)	29	(4.3)	<0.01 ^b
	卵巣がん		5	(5.0)	33	(4.9)	1.00 ^b
	胃がん		9	(9.0)	23	(3.4)	0.03 ^b
	子宮体がん		6	(6.0)	10	(1.5)	0.01 ^b
	子宮頸がん		5	(5.0)	10	(1.5)	0.03 ^b
	前立腺がん		1	(1.0)	14	(2.1)	0.71 ^b
	食道がん		4	(4.0)	5	(0.7)	0.02 ^b
	軟部腫瘍		1	(1.0)	6	(0.9)	1.00 ^b
	その他		6	(6.0)	26	(3.9)	0.29 ^b
Charlson Comorbidity Index	平均値	(範囲)	7.11	(2-16)	5.11	(2-20)	<0.01 ^a

緊急入院発生：治療開始から180日経過までに1度でも緊急入院が発生した。

^aWelchのt検定、^bFisherの正確確率検定、^ceastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS)

表2 緊急入院イベント内訳

イベント	延べ緊急入院発生回数
発熱 ^a	25
全身状態悪化	16
腹痛・悪心・嘔吐・下痢	15
疼痛・体動時困難	13
呼吸困難・肺炎	12
その他	19

緊急入院が生じた100事例の主なイベント概要内訳。緊急入院の定義は、外来通院治療中に予約なしの入院が発生した場合とし、電子カルテ内の診療記録より主な入院理由を確認した。複数事由の記載がある場合、主な原因と考えられる内容を選択した。

^a発熱は発熱性好中球減少症とは限らない。

状態悪化が16例、腹痛・悪心・嘔吐・下痢が15例、疼痛・体動時困難が13例、呼吸困難・肺炎が12例と多かった(表2)。レジメン毎の延べ緊急入院発生回数では、膀胱がんゲムシダビン/アルブミン懸濁型パクリタキセル療法が11回、乳がんエリブリン療法が7回、子宮体がんパクリタキセル/カルボプラチン療法が5回と多かった(表3)。

2. Risk Classificationの内訳

Risk Classificationの内訳を表4に示した。各RC群はそれぞれ、A群が321例、B群が303例、C群が145例であった。B群のうち75歳未満は278例、75歳以上は25例、PS=0は36例、PS=1は267例、加点項目が2点以下で前判定より補正を必要としない例が291例、2点以上で前判定より補正を必要とする例が12例であった。C群のうち75歳未満は86

表3 レジメン毎の延べ緊急入院発生回数

がん種	レジメン	延べ緊急入院発生回数
乳がん	エリブリン	7
	ペルツズマブ/トラスツズマブ/ドセタキセル	3
	FEC ^a	2
肺がん	アムルピシン	3
	カルボプラチン/ペメトレキセド/ベバシズマブ	2
	カルボプラチン/ペメトレキセド	2
	ニボルマブ	2
大腸がん	イリノテカン	2
	mFOLFOX6 ^b	2
悪性リンパ腫	R-CHOP ^c	2
膵がん	ゲムシタビン/nab-パクリタキセル	11
	ゲムシタビン	4
	FOLFIRINOX ^d	3
卵巣がん	パクリタキセル/カルボプラチン	4
子宮体がん	パクリタキセル/カルボプラチン	5
子宮頸がん	パクリタキセル/カルボプラチン	2
食道がん	パクリタキセル	3
骨髄異形成症候群	アザシチジン	2
その他		39

緊急入院発生：治療開始から180日経過までに1度でも緊急入院が発生した。

^aFEC：フルオロウラシル、エピルピシン、シクロホスファミド

^bmFOLFOX6：フルオロウラシル、オキサリプラチン

^cR-CHOP：リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン

^dFOLFIRINOX：フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン

例、75歳以上は59例、PS=0は8例、PS=1は102例、PS=2は35例、加点項目が2点未満で前判定より補正を必要としない例が75例、2点以上で前判定より補正を必要とする例が70例であった。補正項目のうち心不全、心筋梗塞のいずれかの診断があるのは135例、血清アルブミン低値は98例、LDH高値は67例、CLcr低値は59例、抗凝固薬、または複数抗血小板薬の処方があるのは49例、AST/ALT高値は14例、85歳以上は10例、血清ビリルビン高値は5例、であった。がん種別では、乳がんは334例中A群が218例、B群が90例、C群が26例、肺がんは94例中A群が19例、B群が52例、C群が23例、大腸がんは65例中A群が11例、B群が32例、C群が22例であった。各RC群に対して治療当日に一度でも中止となった患者は、A群が321例中119例(37.1%)、B群が303例中171例(56.4%)、C群が145例中99例(68.3%)であった(表4)。

3. Risk Classificationと緊急入院発生との関連性

各RC群に対して治療開始日から180日経過までの観察期間中に緊急入院事例が発生した患者は、A群が321例中17例、B群が303例中41例、C群が145例中42例であった(表5)。オッズ比はA群を基準値に対して、B群が2.80(95% CI 1.55-5.04,

p<0.01)、C群が7.29(95% CI 3.98-13.4, p<0.01)であった(表5)。

4. Risk ClassificationとCharlson Comorbidity Indexの相関性

各RC群に対してCCIの平均(±標準偏差)は、A群が3.45(±2.84)、B群が6.20(±3.67)、Cが7.92(±3.25)であり、A、B、Cの順にCCIは増加した(表4)。RCとCCIの相関係数は0.51であった。

考察

本研究は、新規に外来抗がん薬治療を受ける患者をRCでA、BまたはC群に分類し、各RC群と緊急入院との関連を検討した。その結果、A群と比べてB群はオッズ比2.80(95% CI: 1.55-5.04)、C群はオッズ比7.29(95% CI: 3.98-13.4)であった(表5)。RCは、年齢、PS、薬物動態に影響すると考えられる項目(加点による補正)の面から設定しており、RCで分類したB及びC群はA群と比較して緊急入院の発生リスクを上げる傾向にあった。次に、RCとCCIとの相関性を検討した。CCIは併存疾患に基づくスコアリングであり、死亡リスクを予測するものである⁸⁾。各RC群に対するCCIの平均

表4 Risk Classification 内訳

		患者数 (%)		Risk Classification					
				A		B		C	
		769	(100)	n=321	(41.7)	n=303	(39.4)	n=145	(18.9)
年齢	75 歳以上	84	(10.9)	—	—	25	(29.7)	59	(70.2)
	75 歳未満	685	(89.1)	321	(46.9)	278	(40.9)	86	(12.6)
ECOG PS	0	365	(47.5)	321	(87.9)	36	(9.9)	8	(2.2)
	1	369	(48)	—	—	267	(72.4)	102	(27.6)
	2	35	(4.6)	—	—	—	—	35	(100)
Risk Classification の前判定	A	334	(43.4)	321	(96.1)	13	(3.9)	—	—
	B	355	(46.2)	—	—	290	(81.7)	65	(18.3)
	C1	72	(9.4)	—	—	—	—	72	(100)
	C2	8	(1)	—	—	—	—	8	(100)
加点点目	「心不全」、「心筋梗塞」のいずれかの診断がある (+1 点)	135	(17.6)	26	(19.3)	55	(40.7)	54	(40.0)
	抗凝固薬、または複数抗血小板薬の処方がある (+1 点)	49	(6.4)	7	(14.3)	10	(20.4)	32	(65.3)
	85 歳以上 (+1 点)	10	(1.3)	—	—	2	(20.0)	8	(80.0)
	血清ビリルビン値：2.0-3.0 mg/dL (+0.5 点)	5	(0.7)	—	—	3	(60.0)	2	(40.0)
	血清ビリルビン値：3.0 mg/dL 超 (+1.0 点)	—	—	—	—	—	—	—	—
	血清アルブミン値：2.8-3.5 g/dL (+0.5 点)	98	(12.7)	16	(16.3)	37	(37.8)	45	(45.9)
	血清アルブミン値：2.8 g/dL 未満 (+1.0 点)	—	—	—	—	—	—	—	—
	CLcr 値：31-50 mL/min (+1 点)	59	(7.7)	10	(16.9)	17	(28.8)	32	(54.2)
	CLcr 値：30 mL/min 以下 (+2 点)	—	—	—	—	—	—	—	—
	AST/ALT 値：100-499 IU/L (+1 点)	14	(1.8)	4	(28.6)	5	(35.7)	5	(35.7)
AST/ALT 値：500 IU/L 以上 (+2 点)	—	—	—	—	—	—	—	—	
LDH 値：350 IU/L 以上 (+1 点)	67	(8.7)	8	(11.9)	24	(35.8)	35	(52.2)	
当日中止発生人数 ^a		389	(50.6)	119	(30.6)	171	(44.0)	99	(25.5)
Charlson Comorbidity Index 平均 (±標準偏差)				3.45	(±2.84)	6.20	(±3.67)	7.92	(±3.25)

Risk Classification は図1に基づいて A、B、C に分類した。

^a 当日中止発生人数：治療開始から 180 日経過までに 1 度でも当日中止もしくは治療変更した人数

Charlson Comorbidity Index に基づいてスコアを加点了。

表5 RC 分類における緊急入院発生の比較

Risk Classification		緊急入院あり		緊急入院なし		オッズ比	95% 信頼区間	p 値
		(n=100)	(%)	(n=669)	(%)			
A	(n=321)	17	(17.0)	304	(45.4)	1.00	(reference)	
B	(n=303)	41	(41.0)	262	(39.2)	2.80	(1.55-5.04)	<0.01
C	(n=145)	42	(42.0)	103	(15.4)	7.29	(3.98-13.4)	<0.01

緊急入院発生：治療開始から 180 日経過までに 1 度でも緊急入院が発生した。

オッズ比は、ロジスティック回帰モデルを用いた。

値 (±標準偏差) は、A 群 3.45 (±2.84)、B 群 6.20 (±3.67)、C 群 7.92 (±3.25) と判定が増すにつれて増加傾向であった (表4)。また、相関係数は 0.51 であり、弱い正の相関を示した。以上の結果から、RC は抗がん薬治療を受けるがん患者の安全性を予測するツールとして検討する意義があるかもしれない。

RC の B、C 群は A 群と比べて緊急入院の発生のリスクがより大きかった (表5)。RC は年齢、PS による分類を基本とし、さらに加点点による補正でより注意が必要な患者を抽出できたと考える。これら RC の設定に用いた判定項目は緊急入院の発生を予測す

る上で重要なものと考えられる。第一に、患者背景を緊急入院発生の有無で群間比較したところ、年齢で有意差を認めた (表1)。年齢は RC の判定項目に含まれており、RC の構成において前判定の最初の段階で用いられ、75 歳以上はその後の加点点補正に関わらず B 群以上に分類される (図1)。75 歳以上は B 群 29.7%、C 群 70.2% であり、一方、75 歳未満は A 群 46.9%、B 群 40.9%、C 群 12.6% であった (表4)。75 歳以上は 75 歳未満と比べて C 群に分類されやすい傾向を認めた。これは 75 歳以上で PS 1 以上か、加点点による補正で判定増に至っている可能性が考えら

れる。Hurriaらは、高齢者は臓器機能が保たれていないこと、合併症が生じることで化学療法に伴う有害事象の発現リスクが高いことを報告している。また、高齢者における化学療法の毒性予測モデルでは72歳以上を高リスクと設定している²²⁾。これらの見解とも、本研究は同様の傾向が示されたと考える。次に、患者背景を緊急入院の有無で群間比較したところ、PSで有意差を認めた(表1)。PSはRCの前判定の2番目のステップで用いられ、PS1以上であれば年齢に関わらずB群以上に分類される(図1)。PS0のA群は87.9%であり、B群(9.9%)、C群(2.2%)と比較して多く、PS1のB群は72.4%であり、C群(27.6%)と比較して多かった(表4)。PS1よりもPS0の方がC群に分類される割合は少なかった。年齢75歳以上は必ずB群以上に分類されるが、全患者中の75歳以上の割合は10.9%と少ないため、PS0ではA群が多くB・C群が少なくなったと考えられる。一方、PS1は必ずB群以上に分類されるが、全患者中の75歳以上の割合と比べてC群に分類される割合が多かった(表4)。これは、PS1はPS0と比べて加点による補正を受けやすいことを示唆している。PSは様々ながん種で予後因子であると報告されており²³⁾、本研究においても緊急入院の発生を予測する上で重要な項目であることが示された。尾下らは、非小細胞肺がんの化学療法に伴う血液毒性はPS、年齢と関連することを報告している²⁴⁾。本研究では、緊急入院発生の理由として発熱が最も多く、5番目に肺炎・呼吸困難が多かった(表2)。血液毒性が発熱、肺炎に至る可能性を考えると、年齢、PSが発熱、肺炎の発生に影響している可能性がある。さらに、患者背景では性別、がん種においても有意差を認めている(表1)。本研究では乳がん患者が多く、そのほとんどは比較的若年の女性であるため、がん種による罹患年齢や性別の違いが緊急入院発生に影響している可能性も考えられる。また、膀胱がん患者は緊急入院発生群に多く(表1)、ゲムシダビン／アルブミン懸濁型パクリタキセル療法が延べ緊急入院発生回数の最も多いレジメンであることから(表3)、膀胱がん患者の背景が緊急入院発生に影響している可能性も考えられる。

RCはCCIと関連している可能性があり、抗がん薬治療を受けるがん患者の予後を予測するツールとして検討する意義があるかもしれない。RCとCCIとの相関性を検討したところ、各群のCCIはRCの判定が増すにつれてCCIの平均値は増加傾向を示し(表4)、弱い正の相関を示した。RCにはCCIの評価項目である併存疾患を含まないが、いくつかの加点項目では臓器機能を評価している(図1)。加点による補正では、判定増となったのは11.3%(78/689)であった(表4)。前判定A群からB群への分類は3.9%(13/334)と少なく、C群には分類さ

れなかった。前判定B群からC群への分類は18.3%(65/355)と比較的多かった。各加点項目の該当数はA、B、C群と判定が増すにつれて増加傾向を認めた(表4)。前判定A・B群の判定増と各群の加点項目の割合が異なることは、RCの前判定で用いた年齢とPSが患者の臓器機能の違いを捉えており、またCCIとの関連からRCは併存疾患も捉えている可能性がある。次に、本研究ではRCの前判定で用いるPSは併存疾患の影響を受ける可能性が示唆されており、PSはRCとCCIの相関に寄与していると考えられる。Sogaardらは、がん患者の予後とCCIに関する研究の多くでがん診断時のPSを調査しており、PSはがんの病状、および併存疾患の影響を受けることを報告している¹¹⁾。また、Singhらは肺がん患者に対してCCIをより簡略的に評価すること目的に簡略化併存疾患スコアを作成してCCIとの関係を評価しており、簡略化併存疾患スコアとCCIは相関し、年齢とCCIは弱く相関したことを報告している¹²⁾。本研究ではPSと同様にRCの前判定で用いる年齢は併存疾患と関係する可能性が示唆されており、年齢はRCとCCIの相関に寄与していると考えられる。最後に、本研究とは対象患者が異なるが、緊急入院した高齢者のCCIと死亡リスクの関係について、CCI5点以上で3ヶ月間の死亡率が高いという報告がある¹⁰⁾。本研究におけるB、C群のCCI平均値は5を超えており(表4)、RCは患者予後を反映する可能性があると考えられる。以上より、RCはCCIと弱く相関し、緊急入院の発生だけでなく、患者の予後を予測するツールとして検討する意義があると考えられる。

本RCは疾患横断的に薬物治療の監査、評価を求められる薬剤師ならではの視点を持つ分類方法である。治療開始前に緊急入院の発生リスクを把握することで、がん患者の通院治療期間中におけるがんの増悪、薬物療法の副作用および有害事象の重篤化に適切に対応できる機会を提供しうる。また、RCの前判定は年齢、PSに基づく簡便な評価方法である。これはがん医療に関わる全ての医療従事者が実践可能な方法であり、日常診療で共通の視点を持つことが可能となる。加点による補正は薬物動態の視点を含んでおり、約10%の患者が判定増になるため(表4)、薬剤師の視点は特にそれらの患者に貢献できるものと考えられる。なお、選択したパラメータの重みづけは、頻度または傾向に基づく固定値ではなく、real-world dataを重視し、新たな情報が集められると変化するという概念を採用している。故に、本Risk Classificationは、一施設の直感的信頼度であり、より精度を高め完成させるには、複数施設のデータ蓄積より補完されると考える。一方、通院患者が保険薬局に処方箋を持参した場合でも、処方箋に記載された検査値やお薬手帳などに記載され

た処方歴などから加点項目を評価することが出来る可能性がある。RCは病院内外の環境にとらわれない共通ツールとして活用できるものと考え。今後RCは、精度を高め、より重点管理を要する患者への介入を実施することで安全管理に寄与するような分類方法になるかもしれない。

本研究の限界について2つ挙げる。はじめに、RC各群のがん種の偏りである。これまで述べた通り、本研究では乳がん患者の割合が多い(表1)。RCにおける年齢、PS、加点による補正に基づく分類はがん種による違いを捉えている可能性を否定できない。しかし、本研究では症例数、緊急入院の発生数の観点から、がん種を考慮した統計解析を実施できなかった。本研究のサブグループ解析では、乳がん患者の3分の2がA群に分類されたが、A、B、C群と判定が増すにつれて緊急入院の発生割合は多かった(data not shown)。一方、次いで多く登録された肺がん、大腸がん、膵がんはB・C群に分類される傾向があり、B・C群で緊急入院の発生割合は多い傾向であった(data not shown)。そのため、RC各群の緊急入院の発生割合をがん種毎に検討してもがん種全体の結果と同様の傾向を認めることが分かった。これらのサブグループ解析では症例数が少なくなるため、詳細な統計解析を実施できないが、今後は研究対象を多施設へ拡大し、症例数を増やしてより詳細な分析を行う必要があると考える。次に、緊急入院の発生について、他の医療機関への入院の詳細は検討できなかった。また、加点項目の「心不全」、「心筋梗塞」は135例も確認されたが、診断名をオーダーリングシステムより調査する際に、加療に伴う検査項目追加などを目的として疑い病名として心不全と診断されている患者が散見された。本研究では、乳がん患者が多く、アントラサイクリン系抗がん薬やトラスツズマブなどの心毒性の副作用を生じるレジメンの適応患者が多いため、実際の疾患併存患者より多く検出している可能性がある。さらに、他の研究では、緊急入院の発生に併存疾患数、病期進行、婚姻状況、人種、および社会的地位が関連することが報告されている⁶⁾。本研究ではRCのいくつかの加点項目では臓器機能を評価しており、併存疾患も捉えている可能性があることが緊急入院の発生リスクの予測に寄与していると考えられる。一方、RCには病期進行、婚姻状況、人種および社会的地位などを含まないため、それらの影響を評価することはできなかった。

本研究は、年齢、PS、加点による補正に基づき、RCでA、B、C群に分類することで緊急入院の発生リスクを予測できる可能性を示した。本研究では、既報の予後リスク分類に対する妥当性と緊急入院のリスク因子特定による予測精度向上を示唆した。今後、抗がん薬治療のレジメン内容と有害事象の特性

について整合性をもったイベント発生のリスクを評価し、更なる予測精度向上を図りたい。外来通院治療開始前に重点的にモニタリングを要する患者を可視化するツール(Risk Classification判定)を導入することで、薬剤師が外来通院治療を受ける患者の安全性評価を行うのに有効であると考え。

利益相反

全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会：外来患者への薬剤師業務の進め方と具体的実践事例(Ver.1.0)，平成30年2月10日，<http://www.jshp.or.jp/cont/18/0219-2.pdf> (2019年7月8日アクセス)
- 2) 国立がん研究センター：がん情報サービス，がん登録・統計，最新がん統計，https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (2020年4月15日アクセス)
- 3) 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。
- 4) 見上光平：非小細胞肺癌切除156例の予後因子解析，*順天堂医学*，1996；41(4)：444-454。
- 5) 羽鳥正浩他：ゲムシタピン施行切除不能膵がん患者における予後因子の検討，*医療薬学*，2014；40(12)：734-741。
- 6) Fessele KL, Hayat MJ, Atkins RL: Predictors of unplanned hospitalizations in patients with nonmetastatic lung cancer during chemotherapy, *Oncol Nurs Forum* 2017; 44(5): E203-E212.
- 7) Alexander M, Wolfe R, Ball D, Conron M, Stirling RG, Solomon B, MacManus M, Officer A, Karnam S, Burbury K, Evans SM: Lung cancer prognostic index: A risk score to predict overall survival after the diagnosis of non-small-cell lung cancer, *Br J Cancer* 2017; 117(5): 744-751.
- 8) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation, *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.
- 9) Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V: Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries, *Am J Epidemiol* 2011; 173(6): 676-682.
- 10) Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uitert MJ, van Munster BC, de Rooij SE: Validation of the

- Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: A prospective cohort study, *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(2): 342–346.
- 11) Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M: The impact of comorbidity on cancer survival: A review, *Clin Epidemiol* 2013; 5(Suppl 1): 3–29.
 - 12) Singh N, Singh PS, Aggarwal AN, Behera D: Comorbidity assessment using Charlson comorbidity index and simplified comorbidity score and its association with clinical outcomes during first-line chemotherapy for lung cancer, *Clin Lung Cancer* 2016; 17(3): 205–213.
 - 13) Morishima T, Matsumoto Y, Koeda N, Shimada H, Maruhama T, Matsuki D, Nakata K, Ito Y, Tabuchi T, Miyashiro I: Impact of comorbidities on survival in gastric, colorectal, and lung cancer patients, *J Epidemiol* 2019; 29(3): 110–115.
 - 14) Aoyama T, Maezawa Y, Sawazaki S, Amano S, Morita J, Numata M, Hayashi T, Yamada T, Sato T, Ogata T, Oshima T, Yukawa N, Yoshikawa T, Masuda M, Rino Y: The relation between Age-adjusted Charlson comorbidity index and gastric cancer survival, *Ann Cancer Res Ther* 2018; 26(1): 17–18.
 - 15) 高久史磨 (監修): 臨床検査データブック 2017–2018, 医学書院, 2017.
 - 16) 上裕俊法他: ビリルビンならびに胆汁酸代謝 Overview, 竹井謙之, 川崎誠治 (編), 別冊・医学のあゆみ, 消化器疾患 Ver. 3. 医歯薬出版, 2006; 6–9.
 - 17) 矢田豊他: 血清アルブミン測定 of 臨床的意義, 臨床検査, 2004; 48(5): 513–519.
 - 18) 日本腎臓学会 (編), 腎機能 (GFR)・尿蛋白測定の手引: 東京医学社, 2009.
 - 19) 三浦裕: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), 日本臨牀, 2000; 57 (増刊): 320–325.
 - 20) 岡上武他: 肝・胆・腎検査 LDH, LDH アイソザイム, 総合臨牀, 1998; 47 (増刊): 1312–1314.
 - 21) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452–458.
 - 22) Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, Feng T, Smith D, Sun CL, De Glas N, Cohen HJ, Katheria V, Doan C, Zavala L, Levi A, Akiba C, Tew WP: Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer, *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2366–2371.
 - 23) 平本秀二他: 進行がん患者における終末期がん薬物療法の画像診断による中止と予後の関連 三菱京都病院医学総合雑誌 2019; 26: 34–40.
 - 24) 尾下文浩他: 非小細胞肺癌化学療法における血液毒性と PS および年齢との関連性について 日本胸部疾患学会雑誌 1991; 29(2): 231–238.

アベマシクリブ投与中に遅発性の好中球減少が認められた1例

島貫裕実子¹, 下村昭彦^{2,†}, 小川千晶¹, 寺門浩之¹, 清水千佳子²

Yumiko Shimanuki¹, Akihiko Shimomura^{2,†}, Chiaki Ogawa¹, Hiroyuki Terakado¹, Chikako Shimizu²

A Case of Late Onset Neutropenia Associated with Abemaciclib

Abstract

Severe neutropenia is an adverse effect observed in the early phase of abemaciclib therapy. Notwithstanding, discontinuation or dose reduction of this drug due to neutropenia rarely occurs. We experienced a case of late-onset severe neutropenia in a middle-aged (late 50s) female patient requiring dose interruption/reduction of abemaciclib. She was treated with a combination therapy of abemaciclib and fulvestrant for unresectable local recurrence of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. The patient developed grade 3 neutropenia following nine courses of abemaciclib, which required dose interruption/reduction of the drug. We inferred that this late-onset neutropenia was caused by abemaciclib, since the neutrophil level was recovered when the drug dose was interrupted. No other factor was speculated as the cause of severe neutropenia. There was no other drug that interacted with abemaciclib in this case. It is essential to investigate bone marrow function in patients who are using abemaciclib on a long-term basis.

Key words

abemaciclib, late onset neutropenia, adverse event, CDK4/6 inhibitors, breast cancer

要旨和訳

アベマシクリブによる grade 3 以上の好中球減少症は、治療開始初期に出現することが多く、また好中球減少に起因する休薬や減量は要しにくいと考えられている。今回、アベマシクリブ投与中に休薬や減量を要する遅発性の好中球減少を示した患者を経験した。50代後半の女性が再発乳がんの1次治療としてアベマシクリブとフルベストラントの併用療法を導入したところ、9コース目以降にアベマシクリブの休薬と減量を要する grade 3 の好中球減少症を繰り返し認めた。アベマシクリブを休薬したことにより好中球数が回復したこと、また好中球減少症を示すような患者素因、薬物間相互作用の影響が考えにくいことから遅発性の好中球減少症はアベマシクリブが要因として考えられた。そのため、アベマシクリブを長期継続中の患者では、定期的に採血するなどした骨髄機能のフォローアップ体制の必要があると考える。

キーワード アベマシクリブ, 遅発性好中球減少, CDK4/6 阻害剤, 有害事象, 乳がん

緒言

アベマシクリブはサイクリン依存性キナーゼ (cyclin dependent kinase: CDK) 4 および6 阻害作用を持つ、手術不能または再発乳がんの治療薬であ

る^{1,2)}。同効薬の CDK4/6 阻害剤であるパルボシクリブと比較すると、アベマシクリブのキナーゼ活性は CDK4-サイクリン D1 への選択性が高い。CDK4 が乳がんの増殖ドライバーであるのに対し、CDK6 は骨髄での造血幹細胞の分化に関与する³⁾。そのため、CDK6-サイクリン D3 への選択性が高いパルボ

[受付: 2020年10月8日 受理: 2021年2月15日]

1 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 薬剤部 National Center for Global Health and Medicine

2 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 乳腺・腫瘍内科 National Center for Global Health and Medicine

† Corresponding author

シクリブよりも好中球減少が出現しにくいと考えられる。このように、副作用や連日投与可能か否かといった特性は、CDK4 と CDK6 の選択性の違いに起因している。

アベマシクリブによる grade 3 以上の好中球減少症は、最初の2コース以内に初回発現し、その割合が約60~70%と高く、また好中球減少に起因する休薬や減量を要した割合が約10~16%とパルボシクリブと比較して低いことが報告されている^{1,2)}。しかしそれ以降に好中球減少症を認めた症例報告や、発症時期や好中球数の経時的推移についての詳細な報告はなされていない。今回、休薬と減量を要する、grade 3 以上の好中球減少症を遅発性に生じた患者を経験したので報告する。

症例

50歳代後半 女性 身長154 cm 体重52.3 kg
 臨床診断：左乳がん局所再発
 身体所見：Performance Status 0
 合併症：特記事項無し
 既往歴：脳動脈瘤に対しコイリング、下顎隆起形成術後
 家族歴：乳がん・卵巣がんの家族歴なし
 腎機能・肝機能：異常所見なし
 常用薬・サプリメント・健康食品：なし
 喫煙：なし
 飲酒：ビール500 mL 週5・6回

現病歴

他院で左乳がんに対し乳房部分切除術が実施され、術後化学療法としてフルオロウラシル+エビ

ルピシン+シクロホスファミド併用化学療法、パクリタキセル（アルブミン懸濁型）療法を実施、その後タモキシフェンの内服が開始された。手術より2年後、左腋窩に腫瘤影が発見され、針生検にてER(+), PgR(+), HER2 (1+), FISH 陰性、Ki-67 30-40%の乳がん局所再発と診断され、再発治療目的に当院を初回受診された。切除不能と判断され、フルベストラント (Ful) 筋注500 mg/body q4w (3回目までq2w) とアベマシクリブ内服150 mg BID が開始された。

治療経過

治療開始前の血球数に異常所見はなかった。2・3コース目 day 1 では、好中球減少 grade 3 を認めしたが、医師判断でアベマシクリブは減量せず、注意しながら同量で継続された。4コース目 day 1 から grade 2 の下痢のため、アベマシクリブは100 mg BID に減量された。その後、grade 2 の好中球減少を継続して示したものの、grade 3 まで低下することなく経過していた。しかし、9コース目 day 1 で grade 3 の好中球減少を認め (図1)、アベマシクリブが休薬された。Day 15 で grade 2 まで回復し、同量の100 mg BID で再開された。その後、10コース目 day 1 で再び grade 3 の好中球減少を認め、アベマシクリブが再度休薬された。Day 15 で grade 2 まで回復し、50 mg BID で減量再開された。11コース目 day 1 では好中球減少は認めなかったが、day 15 で再び grade 3 の好中球減少を認め、アベマシクリブが再度休薬された。この時点で好中球減少の要因を探索するため、血液内科を受診された。血液内科において、ヘモグロビン数と血小板数は一貫して正常値を保っていること、他の血液疾患の合併を強く疑う状況ではないことより、好中球減少要因はアベ

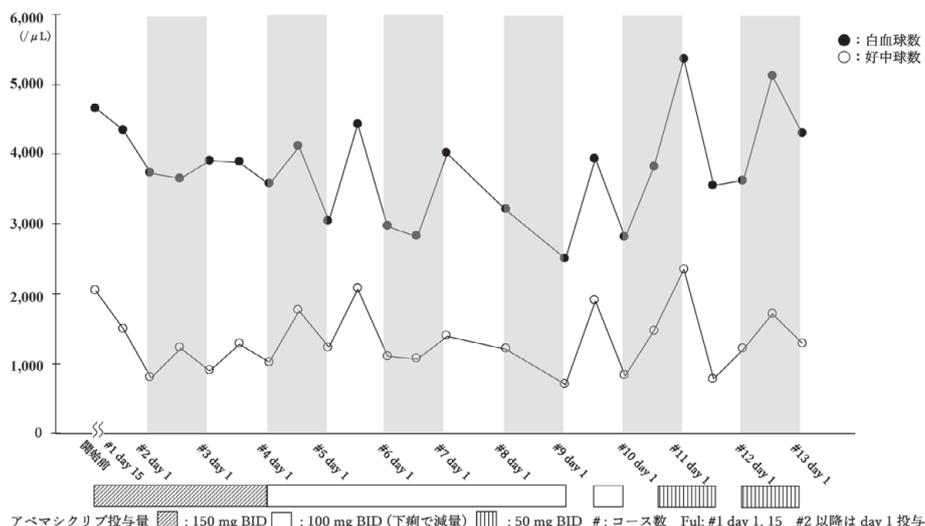


図1

マシクリブと診断された。11 コース目 day 15 以降好中球減少は grade 2 でとどまっておリ、アベマシクリブを 50 mg BID で内服継続されている。ヘモグロビンや血小板は一貫して著明な減少を認めなかった。治療中の発熱や感染兆候もなかった。

考察

今回、アベマシクリブの減量や休薬を要する遅発性の好中球減少症を認めた症例を経験した。本症例のような先行報告や研究もされていない。

がん薬物療法による重篤な好中球減少症の発現に影響を与える要因について、薬物・治療側の要因と患者側の因子が報告されている⁴⁾。

薬物・治療側のリスク因子として、薬理作用、投与量、投与方法、薬物の物理学的特性や薬物動態的特性等が挙げられる⁴⁾。アベマシクリブを休薬することで白血球数が回復し、再開することにより再び減少していたことから遅発性の好中球減少はアベマシクリブの有害事象であると考えられる。

薬物動態的特性を考えれば、アベマシクリブの代謝には主に cytochrome P450 (CYP) が関与することが知られており、肝臓で代謝され糞便中に排泄されるまでの代謝過程で CYP3A を介する薬剤と併用した場合は薬物間相互作用を惹起する可能性がある³⁾。本症例ではアベマシクリブ服用中に併用していた薬剤はロペラミドとビオフェルミン、Ful のみであった。ビオフェルミンは代謝経路で CYP を介さず⁵⁾、ロペラミドと Ful は代謝過程で CYP の関与が報告されている^{6,7)}。アベマシクリブは Ful 併用の臨床試験¹⁾ が実施されており、試験プロトコル内でもロペラミドの使用が許容されている。しかし、これまで遅発性の好中球減少を生じた症例の先行報告はなく、アベマシクリブと併用した薬剤が遅発性の好中球減少症に影響を与える可能性は低いものと考えられる。

患者側のリスク因子として、肝・腎機能異常、治療開始時の白血球数、糖尿病や心血管系の合併症等が挙げられる⁴⁾。投与期間にこれらの異常所見は見当たらなかった。

好中球減少の要因としては、化学療法以外にもウイルス・細菌感染症、薬剤性、自己免疫性、血液疾患、栄養関連などが挙げられる⁸⁾。臨床所見及び検査所見よりこれらの可能性は低いと考えられた。

転移・再発乳がんの治療で CDK4/6 阻害剤を使用する場合、パルボシクリブは骨髄抑制リスクが高く、アベマシクリブが下痢のリスクが高いため、その副作用プロファイルをもとに薬剤が選択される場合がある。しかし、パルボシクリブよりも好中球減少の発現率は低い、アベマシクリブでも決して少なくない。アベマシクリブや同効薬のパルボシクリ

ブは、特に日本人で好中球減少症の発現率が高いことが報告されており^{9,10)}、アベマシクリブでの好中球減少症のマネジメントは重要と考えられる。臨床試験におけるアベマシクリブの好中球減少症は、本剤の服用を開始し 60 日以内にその減少が認められたが、その後は低値であってもほぼ安定して推移し、服薬を中止すれば好中球数は正常値まで回復することが報告されている²⁾。そのため、CDK4/6 阻害剤を用いた治療では、開始初期は 2 週間に 1 回の来院、忍容性が確認されたのちは 1 か月程度に来院頻度を減らす場合がある。ページニオ[®] の適正使用ガイドでも、投与開始初期の血液検査の推奨はあるものの、投与開始 4 か月後の推奨の記載はない。しかし、本症例で示したように、grade 3 以上の好中球減少を遅発性に認める場合もある。パルボシクリブと比較すると、アベマシクリブにおける骨髄抑制は軽視されがちな副作用であると考えられるが、我々医療従事者は今一度、アベマシクリブによる好中球減少症の出現リスクを認識し、定期的な血液検査をしていく必要があると考える。

また現在、アベマシクリブは主に院外処方されており、そのような状況を鑑みれば、アベマシクリブの副作用マネジメントを的確に実施するためには、病院薬剤師と保険薬局薬剤師双方で連携を強化していくことが重要と考えられる。当院では、一部の経口抗がん薬治療患者を対象に、医師の診察前に薬剤師が介入する取り組みを行っている。アベマシクリブもこの取り組みの対象薬であり、副作用マネジメント支援や有害事象評価をはじめ服薬アドヒアランスの評価を行っているが、全例には介入できていない。本症例のような血液毒性をフォローアップするためには、院外処方箋上への血液検査値の掲載や院内外の薬剤師が共通して使用できる評価ツールの作成によって、保険薬局薬剤師との情報共有を推進していくことが有用であると考えられる。

倫理的配慮

症例報告のため倫理委員会の審議対象ではない。

有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 で評価した。

利益相反

共著者下村昭彦はアストラゼネカ株式会社から

講演料、中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、第一三共株式会社、大鵬薬品工業株式会社、持田製薬株式会社から研究費の提供を受けている。共著者寺門浩之はアッヴィ合同会社から研究費の提供を受けている。共著者清水千佳子は日本イーライリリー株式会社から研究費の提供を受けている。その他全ての共著者に開示すべき利益相反は存在しない。また、受託研究も本研究の結果に影響するものではない。

引用文献

- 1) Sledge GW Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A: MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy, *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875-2884.
- 2) Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N,

Di Leo A: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, *J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3638-3646.

- 3) Thill M, Schmidt M: Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer, *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1-12.
- 4) 矢野良一：がん化学療法による好中球減少症のリスクファクターに関する研究, *医療薬学*, 2014; 40: 317-333.
- 5) ビオフェルミン®錠 医薬品インタビューフォームビオフェルミン製薬株式会社2018年10月(第13版)
- 6) ロペミン®カプセル1mg 添付文書, ヤンセンファーマ株式会社2019年9月(第17版)
- 7) フェソロデックス®筋注250mg 添付文書, アストラゼネカ株式会社 2020年5月(第8版)
- 8) Schwartzberg L.S: Neutropenia: etiology and pathogenesis, *Clin Cornerstone* 2006; 8(Suppl 5): S5-S11.
- 9) ベージニオ®錠適正使用ガイド 日本イーライリリー株式会社, 2020年5月(第2版)
- 10) イブランス®錠適正使用ガイド ファイザー株式会社, 2020年7月(第8版)

シリーズ企画 「統計解析のレクチャー 臨床研究を 初めて経験する薬剤師のための 医療統計入門 その3」

波多江 崇

1. 今回のテーマ

本シリーズもいよいよ3回目で、これで最後になります。

大学病院など、薬剤師に対しても臨床研究が求められるような施設を除き、私に相談される薬剤師の方々は、勤務先で「臨床研究や医療統計の勉強に取り組んでいる、あるいは、取り組もうとしている、変わった人」という扱いを受けている方が多く、中には「そんな暇があったら、業務をしろよ。」とされている方もおられます。

このような状況になる原因の1つに、このような発言をしている薬剤師の方だけでなく、言われている薬剤師の方も、「臨床研究」や「医療統計」の知識を身につけることで薬剤師としての日常業務にどのように役に立つのかがわからず、日常業務と臨床研究が乖離してしまっていることが考えられます。

そこで今回は、「臨床研究」や「医療統計」の知識を身につけることで、薬剤師としての日常業務にどのように役に立つのかをご紹介します。

2. 添付文書・インタビューフォームを業務に活用できる

「臨床研究」や「医療統計」の知識を身につけると、添付文書・インタビューフォームを業務に活用できます。

医療統計だけでなく、著者は添付文書・インタビューフォーム活用法についても、全国で講演をしておりますが、「参加する前は、今更、添付文書・インタビューフォーム活用法かよ。」って思っていました。受講して、活用できていなかったことに気がきました。」と感想を多くいただきます。

そこで、「臨床研究」や「医療統計」の知識を使った添付文書・インタビューフォームの活用事例について紹介します。解答解説を読む前に、まずは、ご自身で添付文書・インタビューフォームに目を通して臨床判断を行ってください。

【症例】

Aさん(63歳・女性)は、あなたが薬剤師として勤務する薬局に隣接する内科クリニックの外来患者で、数年前から高血圧症治療のため通院しています。

半年ほど前から便秘がひどくなり、頓服でセンノシド錠12mg(プルゼニド錠12mg、サンファーマ株式会社)が処方されていました。

2週間前に慢性便秘症との診断を受け、ルビプロストンカプセル12 μ g(アミティーザ®カプセル12 μ g、マイランEPD合同会社)が1日2回・朝食後および夕食後服用で2週間分処方されました。

2週間後、Aさんは、再びルビプロストンカプセル12 μ gが2週間分処方された処方箋を持って薬局に来局し、「院長先生には言わなかったけど、便秘の薬を毎日欠かさず飲んでいるけど、全く便秘が改善しない。このまま薬を飲み続ける意味があるの?」とあなたに相談がありました。

そこであなたは、Aさんからの相談に対応するために、Aさんに確認すべき事項を以下のようにやり取りをしました。

あなた：失礼ですが、2週間分、全部飲みましたか？

Aさん：1回も欠かさず、飲みました。

あなた：この薬が処方される前は、1週間当たり何回くらい便通がありましたか？

Aさん：1週間当たり1回くらいです。ひどい時は、1週間に1回もないこともありました。

あなた：この薬を飲み始めてから、この2週間で便通が何回ありましたか？

Aさん：この2週間では3回です。

あなた：このことを院長先生に伝えましたか？

Aさん：いいえ、伝えていません。

あなた：私から院長先生にお伝えしても良いですか？

Aさん：はい。お願いします。

あなた：ありがとうございます。これから調べますので、しばらくお待ちください。

【解答・解説】

Aさんとのやりとりの解説

読者の皆様にとっては、社会に説法ですが、Aさんへの確認事項について解説します。

「失礼ですが、2週間分、全部飲みましたか？」という質問は、Aさんが「便秘の薬を毎日欠かさず飲んでいて、全く便秘が改善しない。」という相談が、本当に薬を服用した上でのことかどうかを確認するためのものです。Aさんは、「1回も欠かさず、飲みました。」と返事をしていることから、コンプライアンスの不良によるものではないことがわかりました。

次に、「この薬が処方される前は、1週間当たり何回くらい便通がありましたか？」と「この薬を飲み始めてから、この2週間で便通が何回ありましたか？」は、Aさんが慢性便秘症治療薬にどの程度の治療効果を期待しているかを確認するためのものです。これまで頓服で処方されていたセンノシド錠12mgのように、服用後の翌日に確実に効果が発現する、つまり、ルビプロストンカプセル12 μ gは毎日服用することから、1週間当たり1回くらいの排便が、ほぼ毎日の排便になることを期待していたら、1週間当たり1回くらいの排便が1週間に3回くらいの排便になったとしても、期待した効果が得られなかったと考えるかもしれません。

Aさんの返事から、1週間当たり1回くらいの排便がほとんど改善していないことがわかりました。

さらに、「このことを院長先生に伝えましたか？」と「私から院長先生にお伝えしても良いですか？」という質問は、Aさん自身は院長先生に状況を伝えておらず、あなたからも伝えてほしくない可能性があります。それを確認しました。すると、Aさんはあなたから院長先生に伝えても構わないとの了承を得ることができました。

添付文書を確認してみましょう。

ルビプロストンカプセル12 μ gによる排便効果がないことがありえるのか？

慢性便秘症治療薬であるルビプロストンカプセル12 μ gを正しく服用しても、排便回数が改善しないことなどあるのかどうかについて、ルビプロストンカプセル12 μ g（アミティーザ[®]カプセル12 μ g、マイランEPD合同会社）の添付文書を確認してみましょう。

すると、「臨床成績」に次のような記載があります。

プラセボ対象二重盲検比較試験の結果（図1）から、観察期、つまり、投与開始前の1週間当たりの排便回数は、プラセボ群（n=62）が 1.68 ± 0.77 （平均値 \pm 標準偏差）、本剤群（n=60）が 1.65 ± 0.78 （平均値 \pm 標準偏差）で、投与第1週の排便回数は、プラセボ群（n=62）が 2.93 ± 1.82 （平均値 \pm 標準偏差）、本剤群（n=60）が 5.37 ± 2.78 （平均値 \pm 標準偏差）であった。平均値 \pm 標準偏差の範囲に、母集団の68.3%、約3分の2が含まれることから、観察期の排便回数は、プラセボ群が $(1.68 - 0.77) \sim (1.68 + 0.77) = 0.91 \sim 2.45$ 回、本剤群が $(1.65 - 0.78) \sim (1.65 + 0.78) = 0.87 \sim 2.43$ 回であったものが、投与第1週の排便回数は、プラセボ群が $(2.93 - 1.82) \sim (2.93 + 1.82) = 1.11 \sim 4.75$ 回、本剤群が $(5.37 - 2.78) \sim (5.37 + 2.78) = 2.59 \sim 8.15$ 回となり、1回ルビプロストンカプセル12 μ g（2カプセル \cdot 24 μ g）の1日2回 \cdot 朝食後および夕食後服用で、母集団の3分の2は服用前の1週間当たりの排便回数が0.87 \sim 2.43回であったものが、投与第1週の排便回数が2.59 \sim 8.15回に増加すると推定されます。仮に、平均値 \pm 標準偏差の最小値を比較すると、服用前の1週間当たりの排便回数が0.87回であったものが、投与第1週の排便回数が2.59回にすると考える排便回数が約

1. 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6ヵ月以上持続している慢性的な便秘症状を有する患者を対象に、プラセボ又は本剤24 μ gを1日2回4週間経口投与したとき、主要評価項目である「投与第1週における自発排便回数の観察期からの変化量」は以下の表のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、初回投与開始24時間以内に自発排便があった患者は、プラセボ群30.6%（19/62例）及び本剤群58.1%（36/62例）であり、初回排便までの時間の中央値はプラセボ群約28.8時間及び本剤群約13.1時間であった。

<表 投与第1週における自発排便回数の観察期からの変化量>

投与群	観察期	投与第1週	変化量	変化量の群間差 [95%信頼区間]	P値
プラセボ群 (n=62)	1.68 ± 0.77	2.93 ± 1.82	1.26 ± 1.82	-	P<0.001
本剤群 (n=60)	1.65 ± 0.78	5.37 ± 2.78	3.66 ± 2.78	2.40 [1.55, 3.25]	

平均値 \pm 標準偏差、2標本t検定、有意水準両側5%

図1 プラセボ対象二重盲検比較試験の結果
(アミティーザ[®]カプセル：マイランEPD合同会社の添付文書から作成)

3倍に増加します。

しかし、ここで注意が必要です。服用前の1週間当たりの排便回数が0.87回の患者と投与第1週の排便回数が2.59回の患者が同一人物であるとは断定できません。

そのため、図1にはもう1つの評価結果が示されています。それが「変化量」です。

変化量とはプラセボ群では、同じ患者のプラセボ服用前と服用第1週の排便回数の変化量、本剤群では、同じ患者のルビプロストンカプセル12 μ g服用前と服用第1週の排便回数の変化量を示しています。

本剤群の変化量は、 3.66 ± 2.78 回となっており、(3.66-2.78)から(3.66+2.78)=0.88~6.44回となります。これは、母集団の3分の2がルビプロストンカプセル12 μ gの1日2回・朝食後および夕食後服用で、1週間当たりの排便回数が0.88~6.44回増えることを意味します。このことから、1回ルビプロストンカプセル12 μ g(2カプセル・24 μ g)の1日2回・朝食後および夕食後服用でも、1週間当たりの排便回数が服用前と比べて1回も増えない患者がいることがわかりました。しかも、ルビプロストンカプセル12 μ g服用による効果が期待できない患者は平均値 \pm 標準偏差の範囲に含まれることから、珍しいケースではないこともわかりました。

院長先生への処方提案を考えてみましょう。

まず、選択肢1つ目は、ルビプロストンカプセル12 μ gの増量による効果発現の可能性を考えてみます。

ルビプロストンカプセル12 μ g(アミティーザ[®]カプセル12 μ g、マイランEPD合同会社)の添付文書の「用法及び用量」を見ると、「通常、成人にはルビプロストンとして1回24 μ gを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。」とありました。

このことから、現在、通常量が処方されており、通常量で全く効果がないことを考えると、増量することで、期待される効果と心配される副作用を比較しないといけません。

ルビプロストンカプセル12 μ g(アミティーザ[®]カ

プセル12 μ g、マイランEPD合同会社)の添付文書の「副作用等発現状況の概要」を見ると、「承認時における安全性評価対象例(1日48 μ g投与例)315例中、196例(62%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢95例(30%)、悪心73例(23%)等であった。」とありました。

つまり、通常量の使用でも、高頻度の下痢や悪心などの副作用が発現していることから、増量では副作用発現の危険性が高まり、服用中止となる可能性が高いと考えられます。

もう1つの選択肢として、他の慢性便秘症治療薬に変更することを考えてみます。

現在、本邦で慢性便秘症に保険適用される医薬品は、ルビプロストンカプセル12 μ g(アミティーザ[®]カプセル12 μ g、マイランEPD合同会社)・エロビキシバット水和物錠(グーフイス錠[®]、持田製薬株式会社)・リナクロチド錠(リンゼス[®]錠、アステラス製薬株式会社)・マクロゴール4000(モビコール[®]配合内用剤、EAファーマ株式会社)の4種類があります。

そこで、これら4種類の作用機序と服用後の変化量を期待される効果として表1にまとめてみましょう。

まず、4種類の作用機序から考えると、全ての医薬品に共通する作用として、大腸内の水分を増加させる作用があり、大腸内の水分を増加させることで便のボリュームを増やし、その結果、大腸が刺激され排便を促します。さらに、4種類の医薬品のうち、エロビキシバット水和物だけが直接的な消化管運動促進作用もあります。

Aさんは、ルビプロストンの服用で効果が発現しなかったことから、作用機序から考えると直接的な消化管運動促進作用も併せ持つエロビキシバット水和物への変更が適切ではないかと思われます。

次に、服用後の変化量から、期待される効果を考えてみましょう。

ルビプロストンは、母集団の3分の2において1週間当たりの排便回数が0.88~6.44回増えます。

エロビキシバット水和物は、 6.40 ± 4.73 回となっており、(6.40-4.73)から(6.40+4.73)=1.67~11.13回となります。つまり、エロビキシバット水和物

表1 慢性便秘症治療薬の作用機序と期待される効果

成分名	ルビプロストン	エロビキシバット水和物	リナクロチド	マクロゴール4000
作用機序	水分分泌作用	水分分泌作用 消化管運動促進作用	水分分泌作用 痛覚過敏改善作用	水分保持作用
服用後の変化量	3.66 ± 2.78	6.40 ± 4.73	4.02 ± 3.82	5.54 ± 4.55

※服用後の変化量は、平均値 \pm 標準偏差で示す。(アミティーザ[®]カプセル12 μ g、マイランEPD合同会社、グーフイス錠[®]、持田製薬株式会社、リンゼス[®]錠、アステラス製薬株式会社、モビコール[®]配合内用剤、EAファーマ株式会社の添付文書およびインタビューフォームから作成)

は、母集団の3分の2において1週間当たりの排便回数が1.67~11.13回増えます。

リナクロチドは、 4.02 ± 3.82 回となっており、 $(4.02 - 3.82)$ から $(4.02 + 3.82) = 0.2 \sim 7.84$ 回となります。つまり、リナクロチドは、母集団の3分の2において1週間当たりの排便回数が0.2~7.84回増えます。

マクロゴール4000は、 5.54 ± 4.55 回となっており、 $(5.54 - 4.55)$ から $(5.54 + 4.55) = 0.99 \sim 10.09$ 回となります。つまり、リナクロチドは、母集団の3分の2において1週間当たりの排便回数が0.99~10.09回増えます。

4種類の服用後の排便回数の変化量を比較すると、1回以上の排便回数の増加が見込まれるエロビキシバット水和物への変更が適切ではないかと思われます。

3. 院長先生への処方提案

これまでの流れをまとめると、院長先生への処方提案の内容は以下のようになります。

Aさんは、ルビプロストンを2週間服用しても排便回数が増加しておらず、Aさん自身も効果がないと感じています。添付文書の臨床成績を確認すると、服用後の排便回数の変化量は、 $\text{平均値} \pm \text{標準偏差}$ で 3.66 ± 2.78 回であることから、母集団の3分の2において1週間当たりの排便回数の増加は0.88~6.44回で、1週間に1回も排便回数が増えない患者がいることがわかりました。

そこで、本邦で慢性便秘症治療薬として保険適用がある医薬品を調べたところ、ルビプロストン以外にも、エロビキシバット水和物・リナクロチド・マクロゴール4000の3種類があります。4種類全てに共通する作用として、大腸の水分増加作用があり、便のボリュームを増すことで大腸を刺激し、排

便を促します。しかし、エロビキシバット水和物だけは、直接的な消化管運動促進作用もあることから、他の3種類の医薬品よりも効果が期待できます。

さらに、添付文書およびインタビューフォームの臨床成績を確認すると、服用後の排便回数の変化量は、エロビキシバット水和物で 6.40 ± 4.73 回、リナクロチドで 4.02 ± 3.82 回、マクロゴール4000で 5.54 ± 4.55 回となっています。

これらの結果を、ルビプロストンと同様に計算すると、エロビキシバット水和物の母集団の3分の2における1週間当たりの排便回数の増加は1.67~11.13回、リナクロチドの母集団の3分の2における1週間当たりの排便回数の増加は0.2~7.84回、マクロゴール4000の母集団の3分の2における1週間当たりの排便回数の増加は0.99~10.09回となりました。

以上の結果から、Aさんに処方する医薬品をルビプロストンから、エロビキシバット水和物に変更することで、Aさんの慢性便秘症が改善すると考えられます。

4. 最後に

臨床研究や医療統計を敬遠している方も多いと思います。また、薬剤師の中でも一部の限られた方だけが身につければよいと考えている方もおられると思います。しかし、今回紹介した例のように、平均値と標準偏差のような統計の基本中の基本を正しく理解しているだけで、添付文書やインタビューフォームのデータを加工してDI活動に役立てることが出来ます。

みなさんが、臨床研究にチャレンジされることを期待しております。

副作用管理： 腫瘍崩壊症候群 (Tumor Lysis Syndrome: TLS)

宇佐美英績

[POINT]

- ・腫瘍崩壊症候群の病態を理解する。
- ・リスク分類と診断基準を理解する。
- ・予防と治療方法を理解する。

はじめに

悪性腫瘍またはその治療の結果として、急速に全身状態の悪化を来し緊急な治療を必要とする状態を oncology emergency と呼ぶ。代謝異常、出血、頭蓋内圧亢進あるいは血栓塞栓症など適切な介入を要し、病態・治療を理解しなければならない。本稿では、oncology emergency の代表的な疾患のひとつである腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) について概説する。これまで TLS 発症が稀とされてきた固形腫瘍においても、分子標的薬など抗腫瘍効果の高い治療薬が多数登場し治療体系が大きく変化している。TLS により重篤な転機となる可能性もあるため、薬剤師も病態、リスク、予防および治療方法を理解しなければならない。新規薬剤の開発が目覚ましい今、TLS に対する再認識が必要である。

病態と症状

腫瘍細胞の急速な崩壊により、核酸、カリウム、リンなどの細胞内成分やサイトカインが血中に急速に放出される。通常は、腎臓からの排泄を中心とする生体の恒常性により処理されるが、その能力を超えて生じた場合、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症あるいは高サイトカイン血症などが生じ TLS を引き起こす。TLS

は、臨床検査値異常に基づく高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症のうち、いずれか2つ以上が治療開始3日前から7日後までに認められた場合の Laboratory TLS (LTLS) と腎機能低下、不整脈、突然死あるいは痙攣のうち、いずれか1つ以上の合併症の Clinical TLS (CTLS) と大別される¹⁾(表1)。

TLS は、細胞増殖の速い悪性リンパ腫や急性白血病などの造血器腫瘍で認められることが多いが、化学療法や放射線療法に対する感受性が高い固形腫瘍でも出現することがある。TLS によって引き起こさ

表1 TLS 診断基準 (文献1より引用、改変)

LTLS (下記の2つ以上が治療開始3日前～7日後までに認められる場合)
<ul style="list-style-type: none"> ・高尿酸血症 (>ULN) ・高カリウム血症 (>ULN) ・高リン血症 (>ULN)
CTLS (LTLS に加えて下記のいずれか1つ以上が認められた場合)
<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能低下 (血清クレアチニン値\geq1.5 ULN) ・不整脈 ・突然死 ・痙攣
ULN: upper limit of normal

れる病態と症状を次に示す。

1) 高尿酸血症

腫瘍細胞から放出された核酸は、プリン体に代謝され最終的に尿酸となり高尿酸血症を生じる。尿酸は通常酸性であるが、酸性下では溶解度が低下する。一定量を超えて排出された場合、尿酸結晶が析出しやすくなり、尿細管に沈着すると尿細管閉塞から急性腎不全に至る。また、腎血管収縮、腎血流量の低下あるいは炎症誘発などにより急性腎障害が生じる。

2) 高カリウム血症

腫瘍細胞中のカリウム濃度は正常細胞の約30倍になることもあり、腫瘍崩壊で早期に高カリウム血症を生じる。臨床症状として、心室性頻脈、心室細動、心停止などの致死的不整脈、神経筋症状（筋痙攣あるいは感覚異常など）が出現する可能性がある²⁾。

3) 高リン血症、低カルシウム血症

腫瘍細胞中のリン濃度は正常細胞の約4倍になることもあり、高リン血症を生じる。尿中にリン濃度が上昇すると尿細管でカルシウムと結合して、リン酸カルシウムとなり、急性腎障害の原因となる。二次的に低カルシウム血症が生じるのはこのためである。高リン血症の臨床症状として、悪心・嘔吐、下痢、嗜眠、あるいは痙攣などがある。低カルシウム血症は、神経筋症状、不整脈、低血圧、あるいは痙攣などが出現する可能性がある。

4) 高サイトカイン血症

腫瘍崩壊で大量のサイトカイン（TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10）が放出され、全身性炎症反応症候群となり多臓器不全に至る場合もある。

発現時期

治療開始前すでに TLS を来している Spontaneous TLS³⁾ もある。通常、化学療法開始12~72時間後、放射線照射後に出現することが多い。固形腫瘍では、化学療法の感受性の違いから数日後から数週間後までの報告もある⁴⁾。まずは高カリウム血症が現れ、遅れてリン、カルシウム、尿酸が変動し、それ以後に血清クレアチニン値が上昇し急性腎不全を生じる。

リスク評価

TLS のリスク評価は、LTLS の有無、疾患による TLS リスク分類、腎機能障害の有無の3段階に分けて評価を行い、最終的なリスクを決定することが推奨される。リスクは発現率で、低リスク (<1%)、中間リスク (1~5%)、高リスク (>5%) に分類される。

1) LTLS の有無

血清のカリウム、リン、尿酸、カルシウム、クレアチニンを測定し LTLS の存在を確認する。LTLS

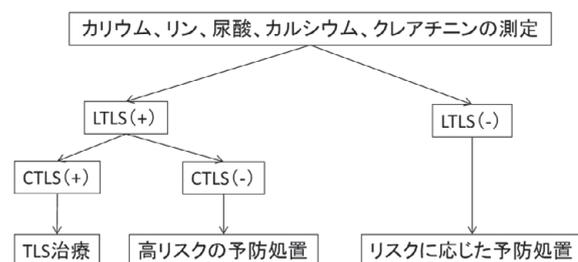


図1 TLS リスク評価の手順

LTLS: Laboratory tumor lysis syndrome, CTLs: Clinical tumor lysis syndrome (腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランスより引用、改変)

表2 慢性白血病の TLS リスク分類 (腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランス改訂第2版より引用、改変)

疾患名	リスク分類	レジメン	腫瘍量	特徴
慢性骨髄性白血病	低リスク	N/A	N/A	治療の主となるチロシンキナーゼインヒビター (Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI) は低リスクであるが、移行期あるいは急性転化期などでは注意が必要である。
慢性リンパ性白血病	低リスク	従来治療	低中腫瘍量	抗 CD20 抗体であるリツキシマブ、抗 BCL-2 抗体であるベネトクラクスあるいは殺細胞性抗がん薬であるトリアキシンなどの組み合わせで高い TLS 発症率が認められる ¹⁹⁾ 。リスクも細分化されている。
	中リスク	従来治療	高腫瘍量	
	高リスク	リツキシマブ、ベンダムスチン	低中腫瘍量	
		リツキシマブ、ベンダムスチン	高腫瘍量	
		ベネトクラクス	N/A	

N/A, not applicable

を認める場合、CTLSの有無を判定する。LTLSを認めない場合は疾患ごとにリスクに応じた処置を行う(図1)。

2) 疾患による TLS リスク分類

疾患として固形腫瘍と造血器腫瘍に大別され、TLS リスクが分類される。

(1) 固形腫瘍

固形腫瘍は、ほとんど低リスク疾患に分類されるが、神経芽腫、胚細胞腫瘍あるいは肺小細胞がんのような化学療法感受性が高く、腫瘍量が多い場合には中間リスク疾患に分類される。固形腫瘍の TLS 発症リスク因子として、腫瘍量が多い(≧10 cm の腫瘍)、肝転移、LDH 高値あるいは尿酸値の上昇、化学療法高感受性、治療前からの腎機能障害、腎毒性のある薬剤での治療、感染、脱水の併存があげられる⁴⁾。造血器腫瘍と比べ TLS 頻度は低いが、肝細胞がん⁵⁾、小細胞肺がん⁶⁾、乳がん⁷⁾、大腸がん⁸⁾、悪性黒色腫⁹⁾、胚細胞腫瘍¹⁰⁾、肉腫¹¹⁾、非小細胞肺がん¹²⁾、前立腺がん¹³⁾ などでも報告はある。固形腫瘍において、急性腎不全で死亡するケースや Spontaneous TLS の割合も高い³⁾。造血器腫瘍に比べ予防的措置やモニタリングが軽視される可能性があるが、新規薬剤である免疫チェックポイント阻害薬などでも報告はあり^{14,15)}、注意が必要である。

(2) 造血器腫瘍

造血器腫瘍では、白血病と悪性リンパ腫の TLS 発現率が高く、リスク分類が細分化されている。また従来、低リスクに分類されていた多発性骨髄腫でも数々の新規薬剤の登場により、リスク上昇の可能性はある。

・多発性骨髄腫

近年治療薬として、プロテアソーム阻害薬 (Proteasome inhibitor: PI)、免疫調節薬 (immunomodulatory drugs: IMiDs) および抗体薬など新規薬剤が次々登場している。殺細胞性抗がん薬のみではなく、これらの新規薬剤との併用で TLS 発症の報告もあり¹⁶⁻¹⁸⁾、各治療薬のリスク分類を考慮する必要がある。

・白血病

白血病の TLS の層別化は慢性と急性、リンパ性と骨髄性に分けて考えられ細分化されている。白血病治療薬において、殺細胞性抗がん薬における TLS は 20~30% と高リスクに分類されている。新規薬剤である抗体薬、分子標的治療薬なども開発され、薬剤別あるいはレジメン別での認識が必要である。白血病リスクは、治療、腫瘍量、白血球数、血清 LDH 値で細分化されており、特徴を含めて、表 2、3 に示す。

・悪性リンパ腫

病理診断、血清 LDH 値、bulky 病変 (腫瘍径 > 10 cm) あるいは臨床病期などにより細分化され、

表 4 に示す。

3) 腎機能障害の有無

白血病、リンパ腫では腎機能による TLS リスクを調整し、最終的にリスク決定する (表 5)。

4) 薬剤別 TLS 発症頻度

殺細胞性抗がん薬以外にも分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新規薬剤でも TLS の報告が増えている。本邦 2021 年 1 月現在、添付文書上の副作用に TLS 報告がある薬剤を表 6 に示す。新規薬剤の登場や、新しい併用療法など治療方法の進歩は目まぐるしく、注意は必要である。

予防と治療

発症予防が重要であるが、Spontaneous TLS も見られる場合もあり、多角的な治療が必要である。

1) 大量補液

補液により血管内容量を増加させることにより、腎血流量と糸球体濾過量の増加につながり、その結果尿酸やリンの排泄が促進される。中・高リスク群では、2~3 L/m²/日 (体重 ≤ 10 kg では 200 mL/kg/日) の大量補液が推奨される。初期の補液にはカリウム、リン、カルシウムが含まれていない生理食塩水または 0.45% 食塩水 (half saline) などを使用する。尿量は 100 mL/m²/時以上 (体重 ≤ 10 kg では 4~6 mL/kg/時)、尿比重 ≤ 1.010 が維持されるようにする。

2) 利尿薬

尿量が維持できない場合は利尿剤を使用する。ループ利尿薬もしくはマンニトールを使用する。メトトレキサート (MTX) の場合は、尿が酸性側に傾くと結晶が尿細管に沈着する恐れがあるため、アセタゾラミドを使用する。脱水や腫瘍による閉塞性尿路障害時には症状を増悪させる可能性があるため、これらを評価し使用する。

3) 尿のアルカリ化

尿のアルカリ化により尿酸結晶の析出を防ぐことができるが、リン酸カルシウムリン結晶の析出は逆に促進されるため、現在ではアルカリ化は推奨されない²²⁾。MTX の場合は、上記の理由によりアルカリ化が行われ、イホスファミドやシクロホスファミドも腎機能障害や出血性膀胱炎予防のためにアルカリ化は行われる。

4) 高尿酸血症に対する治療と予防

現在使用されている薬剤を表 7 に示す。2001 年に遺伝子組換え式であるラスブリカーゼが誕生し、本邦でも 2010 年より使用可能となった。これにより、高リスク疾患においても尿酸値のコントロールは短時間で可能となった。

5) 高リン血症

無症候性であれば、リンの含まれていない輸液を

表3 急性白血病の TLS リスク分類 (文献1 より引用、改変)

疾患名	リスク分類	白血球数	血清 LDH 値	特徴
急性骨髄性白血病	低リスク	<25,000/ μ L	<2 \times ULN	末梢白血球数と血清 LDH 値により分類される。新規経口薬である FLT3 阻害薬ギルテルチニブでも報告はある ²⁰⁾ 。
	中リスク	<25,000/ μ L	\geq 2 \times ULN	
		\geq 25,000/ μ L<100,000/ μ L	N/A	
高リスク	\geq 100,000/ μ L	N/A		
急性リンパ性白血病	中リスク	<100,000/ μ L	<2 \times ULN	高率に TLS を発症するため、低リスクの設定はない。新規抗体薬であるブリナツモマブでも報告はある ²¹⁾ 。
	高リスク	<100,000/ μ L	\geq 2 \times ULN	
		\geq 100,000/ μ L	N/A	
パーキット白血病	高リスク	N/A	N/A	

ULN, upper limit of normal; N/A, not applicable

表4 悪性リンパ腫の TLS リスク分類 (文献1 より引用、改変)

病理診断	リスク分類	血清 LDH 値	bulky 病変 または臨床病期	特徴
ホジキンリンパ腫 濾胞性リンパ腫 MALT リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 皮膚 T 細胞リンパ腫 未分化大細胞リンパ腫	低リスク	N/A	N/A	低悪性度リンパ腫など緩徐進行型リンパ腫は低リスクに分類される。
成人 T 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 末梢性 T 細胞リンパ腫 形質転換濾胞性リンパ腫	低リスク	\leq ULN	N/A	腫瘍量に応じてリスク分類はされる。
	中リスク	>ULN	なし	
	高リスク	>ULN	あり	
パーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫	中リスク	<ULN \times 2	限局期	極めて進行が速いため低リスクの設定はない。
	高リスク	\geq ULN \times 2	限局期	
		N/A	進行期	

ULN, upper limit of normal; N/A, not applicable

表5 白血病、リンパ腫の腎機能障害の有無によるリスク分類 (文献1 より引用、改変)

疾患リスク	腎機能障害 (>基準値)	腫瘍の腎浸潤	検査値	リスク分類
低リスク疾患	+	+	N/A	中間リスク
	-	-	N/A	低リスク
中間リスク疾患	+	+	N/A	高リスク
	-	N/A	尿酸値>正常 リン酸値>正常 カリウム値>正常	高リスク
	-	N/A	尿酸値：正常 リン酸値：正常 カリウム値：正常	中間リスク

N/A, not applicable

表6 薬剤別 TLS 発症頻度

腫瘍	薬効分類	薬品名	TLS 頻度	主な適応疾患	
固形腫瘍	殺細胞性抗がん薬	カルボプラチン	頻度不明	頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、小児悪性固形腫瘍	
		バクリタキセル	頻度不明	卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）	
	キナーゼ阻害剤	スニチニブ	0.2%	消化管間質腫瘍、腎細胞癌、隣神経内分泌腫瘍	
	抗 HER2 モノクローナル抗体	トラスツマブ	頻度不明	乳癌、胃癌	
		ベルツマブ	頻度不明	乳癌	
	抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体	イピリムマブ	頻度不明	悪性黒色腫、腎細胞癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌	
造血器腫瘍	殺細胞性抗がん薬	クロファラビン	4.5%	急性リンパ性白血病	
		ネララビン	1.0%	急性リンパ性白血病、T 細胞リンパ芽球性リンパ腫	
		フルダラビン	頻度不明	非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病	
		ベンダムスチン	1.9%	非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病	
		クラドリビン	頻度不明	ヘアリーセル白血病、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫	
		プララトレキサート	0.9%	末梢性 T 細胞リンパ腫	
		TKI	イマチニブ	頻度不明	慢性骨髄性白血病、陽性消化管間質腫瘍、急性リンパ性白血病、好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病
			ダサチニブ	0.9%	慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病
			ニロチニブ	頻度不明	慢性骨髄性白血病
			ボスチニブ	0.3%	慢性骨髄性白血病
	ボナチニブ		0.2%	慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病	
	抗 CD20 モノクローナル抗体	オファツムマブ	0.4%	慢性リンパ性白血病	
	ブルトン型 TKI	アカラブルチニブ	0.6%	慢性リンパ性白血病	
		イブルチニブ	0.2%	慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫	
	抗 CD52 モノクローナル抗体	アレムツマブ	頻度不明	慢性リンパ性白血病	
	BCL-2 阻害剤	ベネトクラクス	3.0%	慢性リンパ性白血病	
	抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体	ゲムツマブオゾガマイシン	1.6%	急性骨髄性白血病	
	抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD22 モノクローナル抗体	イノツマブオゾガマイシン	1.8%	急性リンパ性白血病	
	二重特異性抗体製剤	ブリナツモマブ	2.3%	急性リンパ性白血病	
	抗 CD20 モノクローナル抗体	リツキシマブ	頻度不明	非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、ネフローゼ症候群、血小板減少性紫斑病	
		オビヌツマブ	0.9%	濾胞性リンパ腫	
	微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体	プレントキシマブベドチン	0.5%	ホジキンリンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫	
	抗 CCR4 モノクローナル抗体	モガムリズマブ	単剤：1.1、併用：20.7%	成人 T 細胞白血病リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞性リンパ腫	
	HDAC 阻害剤	ロミデプシン	6.3%	末梢性 T 細胞リンパ腫	
	PI	ボルテゾミブ	0.3%	多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞リンパ腫	
		カルフィルゾミブ	1.0%	多発性骨髄腫	
	抗 CD38 モノクローナル抗体	ダラツムマブ	0.3%	多発性骨髄腫	
IMiDs	サリドマイド	頻度不明	多発性骨髄腫、らい性結節性紅斑		
	レナリドミド	0.2%	多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、成人 T 細胞白血病リンパ腫、濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫		
	ボマリドミド	0.2%	多発性骨髄腫		

表7 高尿酸血症に対する治療薬

薬剤名	用法用量	注意	特徴
フェブキソスタット	・1日1回60 mg/日。 ・化学療法1～2日前から開始。	メルカプトプリン、アザチオプリンと併用禁忌。	・尿酸産生阻害薬 ・軽度～中等度の腎機能障害時も用量調節が不要。
アロプリノール	・100 mg/m ² を8時間ごと（最大300 mg/m ² /日）。 ・化学療法1～2日前から開始。	メルカプトプリンと併用で血中濃度が上昇のため併用注意。	・尿酸産生阻害薬 ・腎機能害時は減量必要 ・TLS に対する保険適応なし。
ラスブリカーゼ	・1日1回0.2 mg/kg/日。 ・化学療法4～24時間前に投与開始。 ・最大7日間まで。	・グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損患者は禁忌 ²³⁾ 。 ・アナフィラキシーに注意。 ・抗体産生する場合があります ²⁴⁾ 、再投与はできないため治療歴を確認する。	・遺伝子組み換え型尿酸分解酵素 ・尿酸値だけでなく、LTLS 頻度も低下させる報告もある ²⁵⁾ 。 ・非常に高額な薬剤で、投与量、投与期間の減量に関する報告もある ²⁶⁾ 。 ・採血の検体は冷却し4時間以内に測定。

行う。リンの吸着薬として水酸化アルミニウム、炭酸カルシウムを投与する。症候性高リン血症の場合は、透析などの腎機能代行療法を考慮する。ラスブリカーゼ登場により尿酸値のコントロールが容易になり、相対的にリンの管理が重要となった²⁷⁾。

6) 高カリウム血症

中等度 (≥ 6.0 mEq/L) かつ無症候性の高カリウム血症の場合は、経口あるいは輸液中のカリウムは避ける。ポリスチレンスルホン酸ナトリウムあるいはポリスチレンスルホン酸カルシウムを投与する。高度 (≥ 7.0 mEq/L) または症候性の高カリウム血症の場合、グルコース・インスリン療法や炭酸水素ナトリウム、グルコン酸カルシウムの投与などを追加する。改善しない場合は、透析などの腎機能代行療法を施行する。

7) 低カルシウム血症

症候性の低カルシウム血症の場合は、グルコン酸カルシウムの投与を投与する。しかし、カルシウムリン酸塩による異所性石灰化や閉塞性腎障害のリスクとなるため慎重な対応が必要である。

8) 腎機能代行療法

腎機能代行療法導入に関する明確なタイミングはないが、急速な電解質の変化が生じるため、通常の腎不全より低い基準で早期導入されることが一般的である。持続高カリウム血症、症候性高リン血症、低カルシウム血症、重症代謝性アシドーシス、あるいは高齢者や腎機能低下患者へは早期導入を検討する。

がある。本邦では2013年に日本臨床腫瘍学会より TLS 診療ガイドラインが発表され、2021年には第2版へと改訂される。抗がん薬治療時「水分をしっかりと摂りましょう」と患者指導を行った経験は誰しもあるのではないだろうか。oncology emergency のひとつとして稀な病態である TLS に対しても薬剤師が「薬の専門家」として介入していくことは重要である。

引用文献

- 1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus, *Br J Haematol* 2010; 149(4): 578–586.
- 2) Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quashu N, Sorensen JM: Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia, *J Clin Oncol* 1998; 16(7): 2313–2320.
- 3) Ali M, Steven T, Nadine B, Tara KG, Scott CH: Managing tumor lysis syndrome in the era of Novel cancer therapies, *J Adv Pract Oncol* 2017; 8(7): 705–720.
- 4) Gemici C: Tumor lysis syndrome in solid tumours, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18(10): 773–780.
- 5) Yen TH, Chang CH, Shiu SI: Tumor lysis syndrome after combination therapy of nivolumab and sorafenib in a woman with advanced hepatocellular carcinoma, *Case Rep Gastroenterol* 2020; 14(2): 367–372.
- 6) Sosipatros AB, Patrick MF, Souvik C, Christine LH: Tumor lysis syndrome in limited-stage small-cell

最後に

新規薬剤登場により、これまで TLS 発症が稀であったがん種においてもその頻度は上昇する可能性

- lung cancer, *J Thorac Oncol* 2013; 8(7): e61–e62.
- 7) Baudon C, Duhoux FP, Sinapi I, Canon JL: Tumor lysis syndrome following trastuzumab and pertuzumab for metastatic breast cancer: A case report, *J Med Case Reports* 2016; 10(1): 178.
 - 8) Cihan S, Atasoy A, Yildirim Y, Babacan NA, Kos TF: Hypersensitivity and tumor lysis syndrome associated with cetuximab treatment: should we be afraid? *Tumori* 2015; 101(2): e40–e45.
 - 9) Regnault MM, Ofaiche J, Boulinguez S, Tournier E, Rochaix P, Paul C, Lamant L, Meyer N: Tumour lysis syndrome: An unexpected adverse event associated with ipilimumab, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(2): e73–e74.
 - 10) Doi M, Okamoto Y, Yamauchi M, Naitou H, Shinozaki K: Bleomycin-induced pulmonary fibrosis after tumor lysis syndrome in a case of advanced yolk sac tumor treated with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy, *Int J Clin Oncol* 2012; 17(5): 528–531.
 - 11) Qian KQ, Ye H, Xiao YW, Bao YY, Qi CJ: Tumor lysis syndrome associated with chemotherapy in primary retroperitoneal soft tissue sarcoma by ex vivo ATP-based tumor chemo-sensitivity assay (ATP-TCA), *Int J Gen Med* 2009; 2: 1–4.
 - 12) Noh GY, Choe DH, Kim CH, Lee JC: Fatal tumor lysis syndrome during radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 6005–6006.
 - 13) Aline B, Felipe S, André L, Regis O, Paula F, Anamaria A, Diogo A: Tumor lysis syndrome after platinum-based chemotherapy in castration-resistant prostate cancer with a BRCA2 mutation: A Case report, *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(1): e61–e64.
 - 14) Faisal F, Diego V, Kofi MO: A case report of atezolizumab induced tumor lysis syndrome, *Am J Case Rep* 2019; 20: 785–789.
 - 15) Carrier X, Gaur S, Philipovskiy A: Tumor lysis syndrome after a single dose of atezolizumab with nab-paclitaxel: A Case Report and Review of Literature, *Am J Case* 2020; 21: e925248.
 - 16) Oiwa K, Morita M, Kishi S, Okura M, Tasaki T, Matsuda Y, Tai K, Hosono N, Ueda T, Yamauchi T: High risk of tumor lysis syndrome in symptomatic patients with multiple myeloma with renal dysfunction treated with bortezomib, *Anticancer Res* 2016; 36(12): 6655–6662.
 - 17) Fengbo J, Mingzhen Y, Yingying C, Lei J, Lixia L: Ixazomib-associated tumor lysis syndrome in multiple myeloma: A case report, *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(45): e22632.
 - 18) Douglas KA, Humes HD: A case of tumor lysis syndrome and acute renal failure associated with elotuzumab treatment in multiple myeloma, *Clin Nephrol Case Stud* 2017; 5(1): 78–81.
 - 19) John FS, Thomas JK, Barbara E, Peter H, James D, Sarit A, Carolyn O, John G, Tadeusz R, Javier D, Ulrich J, Guillaume C, Marco M, Rod H, Elizabeth AP, Yan L, Michelle B, Kathryn H, Mehrdad M, Arnon PK: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med* 2018; 378(12): 1107–1120.
 - 20) Usuki K, Sakura T, Kobayashi Y, Miyamoto T, Iida H, Morita S, Bahceci E, Kaneko M, Kusano M, Yamada S, Takeshita S, Miyawaki S, Naoe T: Clinical profile of gilteritinib in Japanese patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: An open-label phase 1 study, *Cancer Sci* 2018; 109(10): 3235–3244.
 - 21) Kum JL, Vivian C, Ashley W, Sunil T, Ibrahim A, Mojtaba A: Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults, *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 1301–1310.
 - 22) Gail LJ, Andrew W, Graham HJ, Nicholas JA, Simon R; British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, *Br J Haematol* 2015; 169(5): 661–671.
 - 23) Sonbol MB, Yadav H, Vaidya R, Rana V, Witzig TE: Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase, *Am J Hematol* 2013; 88(2): 152–154.
 - 24) Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, Hotta T, Ohnishi K, Sasaki T, Sakamaki H, Yokoyama H, Harigae H, Morishima Y: Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study, *Cancer Sci* 2009; 100(2): 357–362.
 - 25) Jorge C, Joseph OM, Richard TM, Meir W, Michael C, Jeffrey M, Selina L, Bimalangshu RD, Gary JS, Dat P, Camille NA, Muthuswamy K, Archie BJ, Abderrahmane L, Karen S: Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone—Results of a multicenter phase III study, *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4207–4213.
 - 26) Usami E, Kimura M, Iwai M, Teramachi H, Yoshimura T: Analysis of the Incidence of Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematologic

Malignancies Treated with Rasburicase, *Mol Clin Oncol* 2017; 6(6): 955–959.

- 27) Darmon M, Vincent F, Camous L, Canet E, Bonmati C, Braun T, Caillot D, Cornillon J, Dimicoli S, Etienne A, Galicier L, Garnier A, Girault S, Hunault-Berger M, Marolleau J, Moreau P, Raffoux E, Recher C, Thiebaud A, Thieblemont C, Azoulay E; Groupe de Recherche en Réanimation

Respiratoire et Onco-Hématologique (GRRR-OH): Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique, *Br J Haematol* 2013; 162(4): 489–497.

2020年査読者一覧

日本臨床腫瘍薬学会雑誌では、2020年に13号から17号を上梓することができました。これもひとえに、投稿論文に対して、懇切丁寧な審査をいただきました先生方のお陰です。厚く御礼を申し上げます。ありがとうございました。ここに感謝の意を表し、ご氏名を掲載いたします。なお、今後ともご協力を賜りますようお願い申し上げます。

日本臨床腫瘍薬学会 会誌編集委員会

(五十音順 敬称略)

- 相澤 雄介 [防衛医科大学校病院 薬剤部]
板垣 文雄 [帝京大学 薬学部 臨床薬理学研究室]
岡田 浩司 [東北医科薬科大学病院 薬剤部]
岸本 真 [霧島市立医師会医療センター 薬剤部]
木村 美智男 [大垣市民病院 薬剤部]
組橋 由記 [徳島赤十字病院 薬剤部]
島田 憲一 [就実大学 薬学部]
鈴木 賢一 [星薬科大学 臨床薬学教育センター 実務教育研究部門]
鈴木 大介 [日本調剤株式会社 日本調剤名大前薬局]
高橋 克之 [大阪市立大学医学部附属病院 薬剤部]
辻井 聡容 [公立豊岡病院組合立朝来医療センター 薬剤部]
土屋 雅美 [宮城県立がんセンター 薬剤部]
中山 季昭 [埼玉県立がんセンター 薬剤部]
二瓶 哲 [岩手医科大学附属病院 薬剤部]
丹羽 里実 [京都薬科大学 病態薬科学系 薬理学分野]
野村 久祥 [国立がん研究センター東病院 データサイエンス部/薬剤部]
濱 宏仁 [武庫川女子大学 薬学部 臨床薬学教育センター]
文 靖子 [国立成育医療研究センター 薬剤部]
前田 章光 [愛知県がんセンター 薬剤部]
松本 奈都美 [昭和大学 薬学部]
間宮 伸幸 [東京都済生会中央病院 薬剤部]
宮本 康敬 [浜松医療センター 薬剤科]
百 賢二 [昭和大学 統括薬剤部]
山本 奈歩 [金沢大学附属病院 薬剤部]
渡邊 裕之 [パナソニック健康保険組合 松下記念病院 薬剤部]

25名



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会