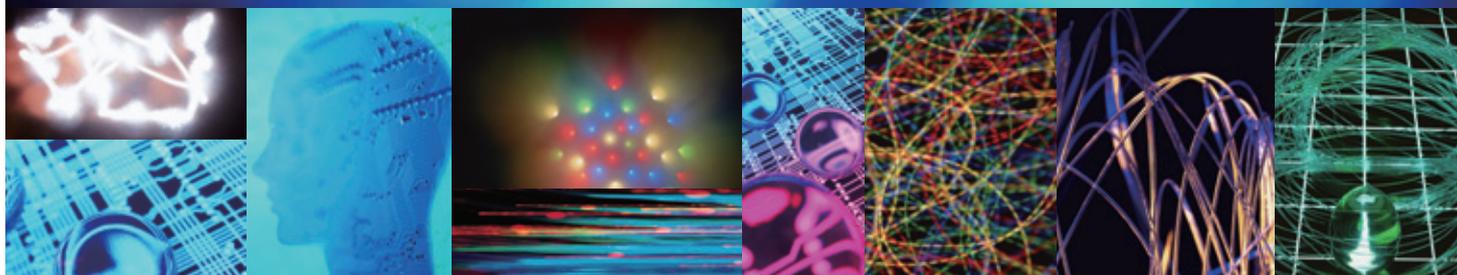


# 日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 11  
2019年7月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

## Contents

## 症例報告

Gemcitabine・nab-paclitaxel 併用療法中に  
血栓性微小血管症をきたした1症例小林 綾子<sup>1</sup>, 加藤 淳平<sup>1</sup>, 立田 真也<sup>1</sup>, 小野 慶介<sup>2</sup>宮本 信吾<sup>3</sup>, 裴 有安<sup>4</sup>, 石田 耕太<sup>1</sup>, 鈴木 憲史<sup>1</sup> ..... 1

1 日本赤十字社医療センター薬剤部

2 日本赤十字社医療センター腎臓内科

3 日本赤十字社医療センター化学療法科

4 日本赤十字社医療センター病理部

## 原著

円盤型散薬分包機による分包調剤における  
メルカプトプリン散剤の飛散状況山本 泰大<sup>1</sup>, 櫻井 美来<sup>1</sup>, 渡邊 法男<sup>2</sup>, 長田 孝司<sup>2</sup>戸田 康裕<sup>1</sup>, 山村 恵子<sup>2</sup>, 谷口 俊哉<sup>3</sup>, 酒向 孫市<sup>3</sup> ..... 7

1 小牧市民病院 薬局

2 愛知学院大学 薬学部 臨床薬剤学講座

3 大原薬品工業株式会社

## 非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子の検討

梅原 健吾<sup>1</sup>, 山 佳織<sup>3</sup>, 後藤 桂輔<sup>1</sup>, 岡崎 泰香<sup>1</sup>若本 あずさ<sup>1</sup>, 初山 多恵<sup>1</sup>, 本庄 統<sup>2</sup>, 佐藤 秀紀<sup>3</sup> ..... 13

1 北海道恵愛会札幌南三条病院薬剤部

2 北海道恵愛会札幌南三条病院呼吸器内科

3 北海道科学大学薬学部

## 総説

## 外来がん治療部門における病院薬剤師業務の実態調査

堤 大輔<sup>1</sup>, 花香 淳一<sup>2</sup>, 脇本 麻美<sup>3</sup>, 村田 勇人<sup>4</sup>, 丹原 由希<sup>5</sup>, 中田 千博<sup>6</sup>河野 友昭<sup>7</sup>, 林 啓文<sup>8</sup>, 川澄 賢司<sup>6</sup>, 櫻井 洋臣<sup>9</sup>, 濃沼 政美<sup>10</sup>, 近藤 直樹<sup>3</sup> ..... 22

1 日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部

2 小山記念病院 薬剤科

3 国立国際医療研究センター病院 薬剤部

4 クオール株式会社関東第一薬局事業本部

5 クオール薬局 港北店

6 国立がん研究センター東病院 薬剤部

7 聖路加国際病院 薬剤部

8 株式会社アインファーマシーズ アイン薬局東大店

9 慶應義塾大学病院 薬剤部

10 帝京平成大学 薬学部

---

総 説

## 研究方法のレクチャー：(2) 論文の書き方 ～論文投稿初心者に伝えたい論文執筆のお作法～

藤田 行代志\* …… 28

\* 群馬県立がんセンター 薬剤部

---

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No1

## 発熱性好中球減少症

…… 35

新規抗がん薬紹介 No1

抗悪性腫瘍剤／抗 PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体

## テセントリク® 点滴静注 1200mg

アテゾリズマブ (遺伝子組換え) 注

中外製薬株式会社 …… 43



# Gemcitabine・nab-paclitaxel 併用療法中に血栓性微小血管症をきたした1症例

小林 綾子<sup>1</sup>, 加藤 淳平<sup>1</sup>, 立田 真也<sup>1</sup>, 小野 慶介<sup>2</sup>  
宮本 信吾<sup>3</sup>, 裴 有安<sup>4</sup>, 石田 耕太<sup>1</sup>, 鈴木 憲史<sup>1</sup>  
Ayako Kobayashi<sup>1</sup>, Junpei Kato<sup>1</sup>, Shinya Tatsuta<sup>1</sup>, Keisuke Ono<sup>2</sup>  
Shingo Miyamoto<sup>3</sup>, Yuan Bee<sup>4</sup>, Kota Ishida<sup>1</sup>, Kenshi Suzuki<sup>1</sup>

## A Case of Thrombotic Microangiopathy during Combination Therapy with Gemcitabine and nab-paclitaxel

### Case Summary

A Japanese male patient in his sixties with stage IVb pancreatic cancer was administered gemcitabine with nab-paclitaxel as first-line therapy. After completing eight cycles of treatment, he was admitted to the hospital for fever, difficulty of breathing, and worsening edema. Upon admission, it was determined that he had hemolytic anemia and reduced renal function. A kidney biopsy led to the diagnosis of thrombotic microangiopathy (TMA). Following improvement in TMA symptoms, the patient's chemotherapy protocol was changed to a regimen of folinic acid, leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin (FOLFIRINOX). He remains on this regimen to this date. Although TMA has often been reported in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine, the influence of nab-paclitaxel could not be denied. Thus, TMA should be considered when laboratory results show proteinuria and reduced renal function during chemotherapy.

### Key words

gemcitabine, nab-paclitaxel, thrombotic microangiopathy, renal dysfunction

### 要旨和訳

症例は60歳代男性。StageIVbの膵体部癌に対し1次治療としてGemcitabine (GEM)・nab-paclitaxel (nab-PTX) 併用化学療法を施行した。8サイクル施行後に発熱、呼吸困難感、浮腫の増強のため入院となった。溶血性貧血および腎機能障害をみとめ、腎生検の結果、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy ; TMA) と診断された。保存的治療にて症状改善を認めため、FOLFIRINOX療法へレジメン変更し加療中である。過去にはGEMによるTMAが多く報告されているものの、nab-PTXの影響も否定できなかった。化学療法中に尿蛋白や腎機能低下をみとめた場合にはTMAを考慮に入れる必要がある。

キーワード ゲムシタビン, nab-PTX, 血栓性微小血管症, 腎機能障害

〔受付：2018年5月30日 受理：2019年4月11日〕

- 1 日本赤十字社医療センター薬剤部 Department of Pharmacy Japanese Red Cross Medical Center
- 2 日本赤十字社医療センター腎臓内科 Department of Nephrology Japanese Red Cross Medical Center
- 3 日本赤十字社医療センター化学療法科 Department of Medical Oncology Japanese Red Cross Medical Center
- 4 日本赤十字社医療センター病理部 Department of Pathology

小林綾子 日本赤十字社医療センター 〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22

## 緒言

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) は微小血管症性溶血性貧血、消費性血小板減少、微小血管内血小板血栓による臓器障害の3徴からなる病理学的診断名である。TMAの病態を示す代表的疾患として、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS) と血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) がある<sup>1)</sup>。非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2015<sup>1)</sup> では、薬剤によるTMAを補体関連HUSとは別に二次性TMAと分類している。二次性TMAのうち薬剤性TMAは抗悪性腫瘍薬、抗血小板剤、免疫抑制剤などが原因となり発症することがあり、抗悪性腫瘍薬の中でもマイトマイシン投与例での報告が多い<sup>2)</sup>。薬剤性TMAの機序は、薬物暴露により抗体が産生される免疫学的メカニズムと、用量依存性に直接内皮細胞障害を引き起こす薬物毒性の2つに分けられる<sup>3)</sup>。

薬剤性TMAは重篤な経過をたどる場合もあり、治療薬としてのエクリズマブやリツキシマブの有効性を示す報告もあるが<sup>4,7)</sup>、本邦では承認されていない。特にエクリズマブの適応は補体関連HUSのみに限られており、二次性TMAへの使用については検討課題とされている<sup>1)</sup>。治療はまず、被疑薬中止であるが、免疫学的機序の関与がある可能性があり、血漿交換やステロイドの使用も考慮される<sup>8)</sup>。

今回、ゲムシタビン (Gemcitabine ; GEM) と nab-paclitaxel (nab-PTX) の併用療法中にTMAを発症した症例を経験したので報告する。

## 症例

60歳代 男性

主訴：全身倦怠感

臨床診断名：膵体部癌 (cT2N1M1 Stage IV)

合併症：高血圧

既往歴：急性膵炎 (30年前)

アレルギー歴・副作用歴：特記事項なし

喫煙：20歳より膵癌診断時まで1日5本

飲酒：1年前までビール中瓶3～5本/日

## 現病歴

これまで学校や職場の健診で蛋白尿や血尿を指摘されたことはなかった。2016年に背部痛を主訴に近医受診、Computed Tomography (CT) 検査の結果、膵体部癌、肝転移が疑われたために日本赤十字社医療センター化学療法科受診、超音波内視鏡ガイド下穿刺の結果、adenocarcinomaと診断された。既に肝転移もあり、cStage IVのため1次治療としてGEM、nab-PTX併用化学療法 (GEM 1000 mg/m<sup>2</sup>, nab-PTX125 mg/m<sup>2</sup>) を開始した。(この日をday 1とする。)

1サイクル目よりday 15における好中球数が1000/mm<sup>3</sup>未満へ低下したため、各サイクル内15日目の投与をスキップし2週1休へスケジュール変更して治療が進められた。5サイクル目より血圧上昇を認めためday 111にアムロジピン5 mg、day 125にアジルサルタン20 mgが順次、処方追加されたがコントロール不良のため両剤ともそれぞれ10 mgと40 mgへ増量となった。8サイクル終了後に発熱、下腿浮腫・腎機能低下をみとめ精査加療目的に入院となった (day 169)。

## 入院時身体所見

身長171cm, 体重64kg, BMI 21.9, 血圧179/83 mmHg, 脈拍79回/分 sinus rhythm, 両側下腿に浮腫をみとめた。

## 入院時常用薬

フェノフィブラート160 mg/日, エソメプラゾール20 mg/日, ビソプロロール2.5 mg/日, アムロジピン10 mg/日, アジルサルタン40 mg/日, ロキソプロフェン120 mg/日であった。

## 入院時検査所見

入院時検査所見をTable 1に示す。尿潜血3+, 血清クレアチニン値 (sCr) 1.47 mg/dLと腎機能障害をみとめ、検鏡で末梢血に破碎赤血球をみとめた。尿量1800 mL/日、尿蛋白3.6 g/日であった。CT検査では少量の胸水貯留がみられた。ADAMTS13の著減はみとめなかった。

## 臨床経過

腎機能はベースラインのsCr0.9 mg/dLより数ヶ

Table 1 入院時検査所見

項目	検査値	基準値
<b>生化学</b>		
ALB (g/dL)	2.3	3.8-5.0
TP (g/dL)	4.6	6.4-8.2
BUN (mg/dL)	24	43.332
sCr (mg/dL)	1.47	0.5-1.2
eGFR (mL/min)	37.6	60-
Ca (mg/dL)	7.9	8.2-10.2
Na (mEq/L)	138	138-146
K (mEq/L)	4.6	3.6-4.9
T-Bil (mg/dL)	2	0.2-1.2
D-Bil (mg/dL)	0.7	0-0.3
LDH (IU/L)	640	118-240
BNP (pg/mL)	362.3	0-18.4
ハプトグロビン(mg/dL)	<10	
CA19-9 (U/dL)	15	0-37
CEA (ng/mL)	6.2	0-5
<b>免疫血清</b>		
CRP (mg/dL)	2.44	0-0.3
ADAMTS13活性 (%)	41.5	
ADAMT13 inhibitor	陰性	
直接クームス試験	陰性	
<b>血算</b>		
WBC(/ $\mu$ L)	9900	3700-8000
HGB(g/dL)	7	11.5-15
PLT( $\times 10^3$ / $\mu$ L)	5.8	13-40
血液像	破碎赤血球あり	
D-dimer( $\mu$ g/mL)	6.7	0-1.0
<b>尿定性</b>		
蛋白	3+	
潜血	3+	
赤血球	30-49/HPF	
白血球	1-4/HPF	
顆粒円柱	1+	
硝子円柱	1+	
<b>尿生化</b>		
尿蛋白(g/日)	3.6	
NAG (IU/L)	29	0-11

月単位で上昇していた。尿蛋白についてはday 1時点で陰性であり、1サイクル終了後には1+となっていた。その後8サイクル終了後の入院までの間測定されていなかった。入院時の常用薬のうち、ロキソプロフェンは腎障害のため内服中止となった。体液コントロールのために入院5日目 (day 175) よりフロセミド20 mg/日内服開始し、40 mg/日へ増量後、呼吸困難感は改善した。入院24日目 (day 194) に腎生検を施行し、血栓は認めなかったものの、内皮細胞障害の所見を認め、TMAと診断された (Figure 1)。原因薬剤として可能性の高いGEM, nab-PTXの中止および体液・血圧管理を行うことで、腎機能は改善傾向を示した。全身状態も安定しており、2次治療としてFOLFIRINOX (Fluorouracil, Levofolinate, Irinotecan, Oxaliplatin) 療法を選択し

た。Oxaliplatinは腎機能障害のため50%減量、Irinotecanは遺伝子型が複合ヘテロ遺伝子型\*6/\*28であったため50%減量して開始された。その後も呼吸困難感、下肢浮腫は継続的に改善した。腎保護のための塩分制限や血圧測定などの生活指導も行い、腎機能はsCr1.2 mg/dL前後で安定した (Figure 2)。レジメン変更後も腫瘍増大をみとめず、化学療法を継続して経過中である。Table 2にGEMによるTMAの既報をまとめた。次に、nab-PTXに関する報告も踏まえて本症例と比較し考察する。

## 考察

GEMはヌクレオチドアナログの代謝拮抗薬であり、投与後に全身の細胞内で代謝され、活性型のヌクレオチドである二リン酸化物および三リン酸化物となる。これらがDNAを直接および間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す<sup>9)</sup>。GEMによるTMAは医薬品添付文書にHUSとしてその頻度は0.2%と記載されており<sup>10)</sup>、国内外でその報告が複数ある。緩徐な腎障害が特徴であり、投与開始3～18ヶ月、最終投与後1～2ヶ月以内の発症が多く高血圧の発症および悪化が同時にみられることが多い<sup>8)</sup>。本症例についてはGEM+nab-PTX 5サイクル終了後に発症し、血圧上昇をみとめた。発症時期はTable 2に挙げた症例では幅があるものの中央値6サイクルであり、既報から逸脱してはいないと考えられた。GEMによるTMAは用量依存性の腎毒性が原因と考えられるが、単回投与での急性発症も報告されてお

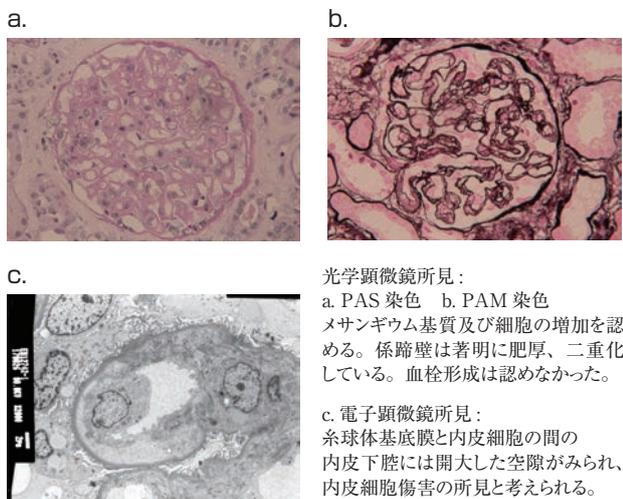
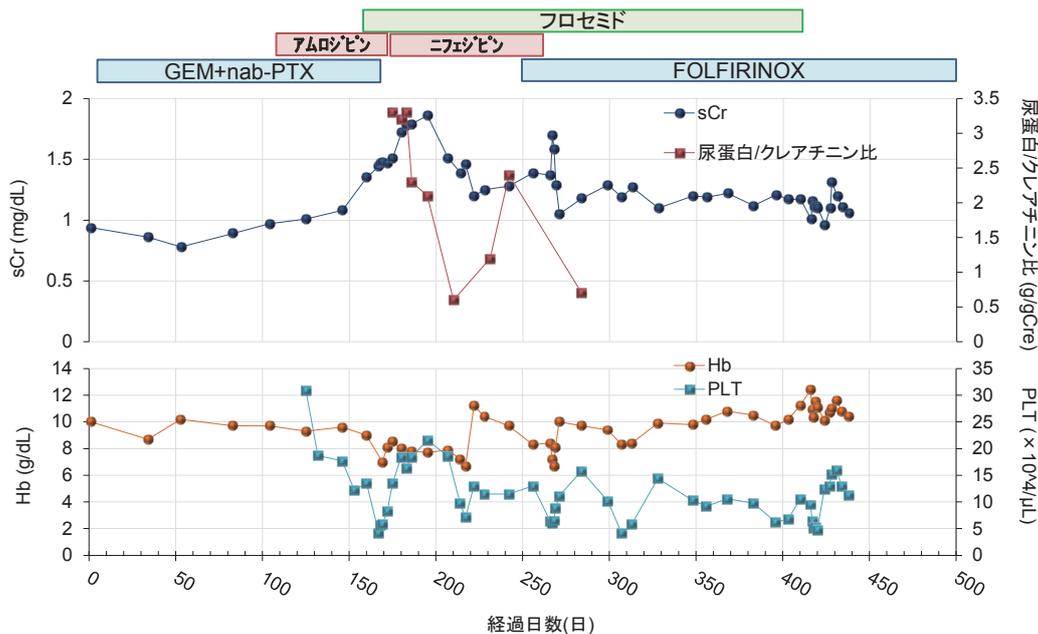


Figure 1 腎生検所見



sCr; 血清クレアチニン値, Hb; ヘモグロビン値  
PLT; 血小板数  
経過日数; GEM+nab-PTX開始日をday 1とした経過日数

Figure 2 検査値の推移

Table 2 国内外におけるGEMによるTMAの報告

	文献番号	年齢	性別	症例番号	投与量	投与期間	併用薬	治療	転帰
Bharthuar 2009	11	47	F	1	1000 mg/m <sup>2</sup>	6 cycle	Capecitabine, Bevacizumab	ステロイド、血漿交換、リツキシマブ	透析導入
Boeck 2008	12	64	F	2	-	-	-	血漿交換	改善
Casper 1994	12	65	M	3	800 mg/m <sup>2</sup>	-	-	保存的治療	透析導入
Choi 1999	13	51	M	4	1900 mg/m <sup>2</sup>	7 cycle	-	保存的治療	透析導入
De Smet 2008	14	71	F	5	-	-	-	保存的治療	死亡
Flombaum 1999	20	65	M	6	800-1500 mg/m <sup>2</sup>	4 cycle	-	保存的治療	改善
		67	F	7	1000 mg/m <sup>2</sup>	3 cycle	-	ステロイド	改善
		63	F	8	1000 mg/m <sup>2</sup>	15 cycle	-	血漿交換	改善
Fung 1999	15	-	-	9,10,11,12	-	5.8ヶ月	-	9: 保存的治療 10, 11: 血漿交換 12: 血漿交換, 免疫グロブリン	9, 12: 死亡(原疾患) 10: 死亡 11: 透析導入
Glezerman 2009	27	-	-	13-23	22000 mg/m <sup>2</sup> (総投与量)	7.5ヶ月	-	保存的治療	透析導入 (n=2)
Lee 2014	21	56	M	28	26250 mg(総投与量)	6ヶ月	-	血漿交換	改善
Lhotta 1999	12	-	-	29	-	-	-	ステロイド	改善
Maginnis 2011	22	72	M	30	-	7 cycle	-	保存的治療	改善
Phelan 2009	23	70	F	31	1000 mg/m <sup>2</sup>	3ヶ月	-	保存的治療	改善
Richmond 2013	12	-	-	32	-	-	-	保存的治療	死亡(原疾患)
				33	-	-	-	血漿交換	透析導入
Ruiz 2004	16	54	M	34	1000 mg/m <sup>2</sup>	4 cycle	Tegafur	ステロイド	死亡
Saif 2005	17	72	M	35	1000 mg/m <sup>2</sup>	3 cycle	-	ステロイド、血漿交換	透析導入
Ustwani 2014	6	75	M	36	11100 mg(総投与量)	-	-	エクリズマブ	改善
		70	M	37	99540 mg(総投与量)	-	Capecitabine, Bevacizumab	エクリズマブ	改善
		73	F	38	-	-	-	エクリズマブ	死亡
		69	F	39	-	-	Carboplatin	血漿交換、エクリズマブ	改善
Zemtsov 2011	24	46	F	40	21000 mg(総投与量)	6 cycle	-	血漿交換	改善
Georgia 2017	12	52	-	41	21500 mg	6 cycle	-	ステロイド、血漿交換、リツキシマブ	改善
		68	-	42	22100 mg	6 cycle	-	ステロイド、血漿交換、リツキシマブ	改善
		65	-	43	8000 mg	2 cycle	-	ステロイド、リツキシマブ	改善
Gosain 2017	7	54	F	44	-	12 cycle	nab-PTX	血漿交換、エクリズマブ	改善
松尾 2002	18	71	M	45	-	-	5FU	保存的治療	改善
松尾 2003	18	70	M	46	1000 mg/m <sup>2</sup>	6 cycle	-	-	死亡
稲葉 2005	25	71	M	47	-	6ヶ月	-	血漿交換	改善
豊永 2008	18	71	M	48	1600 mg/body	6 cycle	-	血漿交換	死亡(原疾患)
田嶋 2008	18	62	M	49	12000 mg(総投与量)	-	-	血漿交換	改善
爲田 2009	19	76	M	50	-	5 cycle	-	血液透析	死亡
和唐 2010	18	63	M	51	1000 mg/m <sup>2</sup>	15 cycle	-	血漿交換	透析導入
那須 2010	26	70	M	52	20400 mg(総投与量)	3 cycle	-	ステロイド、保存的治療	改善

り、免疫学的メカニズムによるTMAと類似する。用量依存性の場合、累積投与量が20,000 mg/m<sup>2</sup>より多い場合にTMAを発症する場合があるとされている<sup>8)</sup>。薬剤性TMAでは可能であれば被偽薬を減量・中止することが推奨されているが、その治療法は確立しておらず、水電解質管理や血圧管理等の一般的支持療法が中心となる。腎不全による透析導入や死亡例も複数報告されている<sup>11-16)</sup>。一方で、血漿交換やステロイドで加療し、TMA改善をみとめた例も報告されている<sup>12), 19-27)</sup>。GEMによるTMAでは薬剤中止とともに約3割は完治、約5割は回復するものの腎障害が残存することが多いとされる<sup>3)</sup>。本症例では血漿交換やステロイドを用いた加療をせず保存的治療のみでTMAの改善をみとめ、発症前より腎機能低下はあるものの安定した経過であった (Figure 2)。発症時期や保存的治療のみで腎機能改善をみとめたことから、内皮細胞障害の機序は考えられるが、GEMの累積投与量は15,000 mg/m<sup>2</sup>と前述の投与量よりも少なかった。

一方、クレモフォールEL<sup>®</sup>溶融パクリタキセル (KoEL-PTX) やnab-PTXを含むレジメン施行中におけるTMAの報告は少数ながら存在している。2017年のGosainらの報告<sup>7)</sup>では、GEMによるTMAとされているものの、nab-PTXを併用している1例があり、エクリズマブを投与し腎機能障害は残ったが改善している。この症例における各薬剤の投与量や尿蛋白に関する情報は不明である。KoEL-PTXとIfosfamide、Cisplatin併用レジメンにおけるTMAの報告<sup>28)</sup>では43歳男性に対しKoEL-PTX 250 mg/m<sup>2</sup>を3週毎に投与され、3サイクル施行後に腎機能

障害をみとめた。ADAMTS13活性は異常値をみとめず、化学療法中止のみでTMAは改善しており、これらの経過は本症例と共通する点がある。また、KoEL-PTXと同じタキサン系薬剤であるDocetaxelを含むレジメンにおけるTTP/HUSの報告もある<sup>29)</sup>。これらはいずれも海外での報告であるが、有効成分であるPTXの代謝はCYP2C8およびCYP3A4により行われ、これらのCYP分子の遺伝子多型は薬物動態の顕著な民族差にはつながらないと考えられている<sup>30)</sup>。しかし、nab-PTXはKoEL-PTXと比較しPTXの遊離形分率が高く組織への分布が良好で、固形癌患者における分布容積は663.8 L/m<sup>2</sup>とKoEL-PTXの433.4 L/m<sup>2</sup>よりも更に大きいことが示されており<sup>31-33)</sup>、欧米人に多い病的肥満患者では痩せた日本人と薬物動態が大きく異なる可能性がある<sup>34)</sup>。また、PTXはP-糖蛋白質 (P-glycoprotein; P-gp) の基質であるが<sup>35)</sup>、膀胱癌や他の固形癌では高度にP-gpが発現し抗癌剤の排出が増すことにより耐性が生じる可能性が示唆され<sup>36-37)</sup>、P-gp阻害剤の併用によるPTXの細胞傷害作用の増強を示した基礎研究の報告もある<sup>38)</sup>。本症例では治療開始時より好中球数減少のためスケジュール変更を要したことから、P-gpの高度発現がない症例でPTXの暴露が大きくなり用量依存性の機序でTMA発症リスクにつながった可能性も考えられる。よってKoEL-PTXやnab-PTX投与中のTMA症例を集積し、投与量や併用薬、肥満の有無との関連やその他の危険因子も調査していく必要があると考える。

これらのことから、本症例はnab-PTXによるTMAであった可能性も否定できず、多剤併用の化

学療法時は各薬剤のTMAリスクがあるため、頻度は低いものの、その発症に注意を要する。本症例において1サイクル終了後の尿蛋白は1+であったが、その後は入院時まで検査されていなかった。尿検査を継続して行い経過観察することでより早期にTMAを発見し得た可能性がある。またGEMでは単回投与後のTMA発症例も報告されていることから、尿蛋白と腎機能のベースラインの確認および治療中は1ヶ月に1度もしくは各サイクル第1日目に尿検査を行うことが望ましいと思われる。

## 結語

GEM, nab-PTXで加療中にTMAを発症した一症例を経験した。これまではGEMによるTMAの報告が多いものの、nab-PTXによる可能性も否定できず、注意する必要がある。化学療法中の血小板減少や貧血は骨髄抑制として経過観察する機会が多いが、尿蛋白や腎機能低下をみとめた場合にはTMAを考慮に入れるべきである。

## 利益相反

著者は申告すべき利益相反を有しない。

## 引用文献

- 1) 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2015. ([https://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/ahus\\_2016-2.pdf](https://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/ahus_2016-2.pdf)) (2018年3月1日確認) .
- 2) Hanna WT, Krauss S, Regester RF, Murphy WM, Renal disease after mitomycin C therapy, *Cancer*. 1981; 48: 2583-2588.
- 3) 川崎小百合, 三井亜希子, 酒井行直, 鶴岡秀一, 悪性疾患による腎障害と凝固・線溶系異常, 腎臓内科・泌尿器科 2017; 6: 311-317.
- 4) Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, Huerta A, Rojas-Rivera J, Fuentes C, Blasco M, Jarque A, García A, Mendizabal S, Gavela E, Macía M, Quintana LF, María Romera A, Borrego J, Arjona E, Espinosa M, Portolés J, Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Aljama P, Morales E, Cao M, Rodríguez de Córdoba S, Praga M, Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome, *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 466-474.
- 5) Murugapandian S, Bijin B, Mansour I, Daheshpour S, Pillai BG, Thajudeen B, Salahudeen AK, Improvement in gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy with rituximab in a patient with ovarian cancer: Mechanistic considerations. *Case Rep Nephrol Dial*. 2015; 5: 160-167.
- 6) Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, Iyer R, Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol*. 2014; 5: E30-33.
- 7) Gosain R, Gill A, Fuqua J, Volz LH, Kessans Knable MR, Bycroft R, Seger S, Gosain R, Rios JA, Chao JH, Gemcitabine and carfilzomib induced thrombotic microangiopathy: eculizumab as a life-saving treatment. *Clin Case Rep*. 2017; 5: 1926-1930.
- 8) 藤澤まどか, 南学正臣, 加藤秀樹, 抗がん剤とTMA, 腎臓内科・泌尿器科. 2016; 4: 192-196.
- 9) Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W, Action of 2', 2' -difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res*. 1991; 51: 6110-6117.
- 10) ジェムザール<sup>®</sup>添付文書, 日本イーライリリー株式会社, 2018年8月改訂
- 11) Bharthuar A, Egloff L, Becker J, George M, Lohr JW, Deeb G, Iyer RV, Rituximab-based therapy for gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome in a patient with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64: 177-181.
- 12) Ritchie GE, Fernando M, Goldstein D, Rituximab to treat gemcitabine-induced hemolytic-uremic syndrome (HUS) in pancreatic adenocarcinoma: a case series and literature review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 79: 1-7.
- 13) Choi M, Woywodt A, Göbel U, Schneider W, Kettritz R, Haemolytic uraemic syndrome after gemcitabine treatment for pancreatic carcinoma. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 2523-2524.
- 14) De Smet D, Jochmans K, Neyns B, Development of thrombotic thrombocytopenic purpura after a single dose of gemcitabine. *Ann Hematol*. 2008; 87: 495-496.
- 15) Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J, A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer*. 1999; 85: 2023-2032.
- 16) Ruiz I, Del Valle J, Gómez A, Gemcitabine and haemolytic-uraemic syndrome. *Ann Oncol*. 2004; 15: 1575-1576.
- 17) Saif MW, McGee PJ, Hemolytic-uremic syndrome associated with gemcitabine: a case

- report and review of literature. *JOP*. 2005; 8: 369-374.
- 18) 和唐正樹, 稲葉知己, 石川久, 石川茂直, 馬場伸介, 三好正嗣, 妹尾 知典, 永野拓也, 高口浩一, 渡邊精四郎, 河合公三, Gemcitabineによる膵癌術後補助療法中に溶血性尿毒症症候群をきたした1症例. *日本消化器病学会雑誌*. 2010; 107: 1676-1685.
  - 19) 爲田雅彦, 高山玲子, 今井奈緒子, 直田浩明, 福留寿生, 小林一彦: Gemcitabine投与後に溶血性尿毒症症候群を発症したIPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) 由来浸潤癌の一例. *日本消化器病学会雑誌*. 2009; 106: 438.
  - 20) Flombaum CD, Mouradian JA, Casper ES, Erlandson RA, Benedetti F, Thrombotic microangiopathy as a complication of long-term therapy with gemcitabine. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 555-562.
  - 21) Lee HW, Chung MJ, Kang H, Choi H, Choi YJ, Lee KJ, Lee SW, Han SH, Kim JS, Song SY, Gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome in pancreatic cancer: a case report and review of the literature. *Gut Liver*. 2014; 8: 109-112.
  - 22) Maginnis P, Anderton J, Nair B, Woywodt A, The USual Suspects. *NDT Plus*. 2011; 4: 260-263.
  - 23) Phelan PJ, Liew A, Magee C, A case of progressive hypertension preceding gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy complicated by acute kidney injury and stroke. *Ren Fail*. 2009; 31: 743-744.
  - 24) Zemtsov A, Omueti-Ayoade K, Zemtsov R, Yang M, Livedo reticularis as an initial clinical manifestation of gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome. *J Dermatol*. 2012; 39: 487-489.
  - 25) 稲葉慎一郎, 立松美穂, 新城響, Gemcitabine投与後にHUS/TTP様病態を来した膵癌の1例. *日本腎臓学会誌*. 2005; 47: 640.
  - 26) 那須淳一郎, 井口東郎, 浅木彰則, 大田耕司, 棚田稔, 塩酸ゲムシタピンによる膵癌術後補助化学療法中に発症した溶血性尿毒症症候群の1例, 膵臓. 2010; 25: 125-131.
  - 27) Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD, Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol*. 2009; 71: 130-139.
  - 28) Ulas A, Silay K, Akinci S, Akinci MB, Sendur MA, Dede DS, Polat YH, Yalcin B, Thrombotic thrombocytopenic purpura following salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin in a patient with a refractory germ cell tumor: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2015; 10: 2223-2226.
  - 29) Siau K, Varughese M, Thrombotic microangiopathy following docetaxel and trastuzumab chemotherapy: a case report. *Med Oncol*. 2010; 27: 1057-1059.
  - 30) Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, Karlsson MO, Garsa A, Mross K, Mielke S, Viganò L, Locatelli A, Verweij J, Sparreboom A, McLeod HL, Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 8097-8104.
  - 31) Gardner ER, Dahut WL, Scripture CD, Jones J, Aragon-Ching JB, Desai N, Hawkins MJ, Sparreboom A, Figg WD, Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nab-paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 4200-4205.
  - 32) アブラキサン®インタビューフォーム, 大鵬薬品工業株式会社, 2018年11月改定
  - 33) Li YF, Zhang C, Zhou S, He M, Zhang H, Chen N, Li F, Luan X, Pai M, Yuan H, Sun D, Li Y, Species difference in paclitaxel disposition correlated with poor pharmacological efficacy translation from mice to humans. *Clin Pharmacol*. 2018; 10: 165-174.
  - 34) 緒方宏泰 編著, 臨床薬物動態学, 第3版:丸善, 2015:194-212.
  - 35) Woo JS, Lee CH, Shim CK, Hwang SJ, Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by coadministration of the P-glycoprotein inhibitor KR30031. *Pharm Res*. 2003; 20: 24-30.
  - 36) Chen X, Zheng P, Xue Z, Li J, Wang W, Chen X, Xie F, Yu Z, Ouyang X, CacyBP/SIP enhances multidrug resistance of pancreatic cancer cells by regulation of P-gp and Bcl-2. *Apoptosis*. 2013; 18: 861-869.
  - 37) Suwa H, Ohshio G, Arao S, Imamura T, Yamaki K, Manabe T, Imamura M, Hiai H, Fukumoto M, Immunohistochemical localization of P-glycoprotein and expression of the multidrug resistance-1 gene in human pancreatic cancer: relevance to indicator of better prognosis. *Jpn J Cancer Res*. 1996; 87: 641-649.
  - 38) Syed SB, Arya H, Fu IH, Yeh TK, Periyasamy L, Hsieh HP, Coumar MS, Targeting P-glycoprotein: Investigation of piperine analogs for overcoming drug resistance in cancer. *Sci Rep*. 2017; 11: 7972.

# 円盤型散薬分包機による分包調剤におけるメルカプトプリン散剤の飛散状況

山本 泰大<sup>1</sup>, 櫻井 美来<sup>1</sup>, 渡邊 法男<sup>2</sup>, 長田 孝司<sup>2</sup>  
戸田 康裕<sup>1</sup>, 山村 恵子<sup>2</sup>, 谷口 俊哉<sup>3</sup>, 酒向 孫市<sup>3</sup>

Yoshihiro Yamamoto<sup>1</sup>, Miku Sakurai<sup>1</sup>, Norio Watanabe<sup>2</sup>, Takashi Osada<sup>2</sup>  
Yasuhiro Toda<sup>1</sup>, Keiko Yamamura<sup>2</sup>, Toshiya Taniguchi<sup>3</sup>, and Magoichi Sako<sup>3</sup>

## Mercaptopurine hydrate powder exposure in a disc-type powder dispensing machine.

### Abstract.

Mercaptopurine hydrate (6-MP) is an oral anticancer drug in wide clinical use for leukemia; however, environmental exposure has been pointed out due to scattering when it is dispensed by conventional methods. No studies have investigated the scattering of 6-MP when it is dispensed using a disc-type powder dispensing machine. A model powder not containing 6-MP was mixed with 0.05 wt % fluorescein sodium, which was used to visually observe scattering. Fluorescent spots were observed by UV after dispensing the powder using a disc-type powder dispensing machine. Scattering was measured using image analysis software. In addition, we visually investigated the residual powder in the disc-type powder dispenser machine after cleaning with lactose and the scattering of powder on the electronic balance and dispensing table using fluorescent spots. After dispensing, fluorescent spots were frequently observed in the hopper, feeder, powder hopper, and final hopper of the disc-type powder dispensing machine. The fluorescent spots were reduced by cleaning twice with lactose but powder remained in the injection hopper and the powder hopper. Scattering on the dispensing table tended to spread around the vicinity of the machine and in front of the electronic balance. This investigation showed that scattering of 6-MP powder could be visually observed in and around the disc-type dispensing powder machine and the electronic balance. In addition, we confirmed that cleaning with lactose is not sufficient.

### Key words

oral anticancer agents, mercaptopurine hydrate, disc type dispenser powder machine, anti-cancer agent exposure

### 要旨和訳

経口抗がん剤であるメルカプトプリン（以下、6-MP）は、白血病治療薬として多くの施設で臨床使用されているが、散剤であるが故に分包調剤時の飛散による環境曝露が従来から指摘されている。しかし、円盤型散薬分包機で分包調剤した際の6-MP散剤の飛散について明確にした報告はこれまでないため、フルオレセインナトリウムを用いて6-MP散剤の飛散状況を視覚的に検証することとした。6-MPの実薬を含まないダミー散剤に0.05w/w%量のフルオレセインナトリウムを含有させ、円盤型散薬分包機を用いて分包調剤した後、UV照射によって蛍光スポットを観察し、画像解析ソフトを用いて飛散面積を計測した。また、乳糖を用いた清掃後の分包機における散剤の飛散や電子天秤を用いた調剤台上における散剤の飛散状況についても視覚的に調査した。フルオレセインナトリウムによる蛍光スポットは、散剤の分包調剤後、円盤型散薬分包機の投入ホッパー、フィーダー、散薬ホッパーならびに最終ホッパーにおいて多く観察された。乳糖を用いた2回の清掃によって蛍光スポット

〔受付：2019年1月24日 受理：2019年5月15日〕

1 小牧市民病院 薬局 Department of Pharmacy, Komaki City Hospital, Aichi, Japan

2 愛知学院大学 薬学部 臨床薬理学講座 Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Aichi Gakuin University, Nagoya, Aichi, Japan

3 大原薬品工業株式会社 Ohara Pharmaceutical Co. Ltd  
〒485-8520 愛知県小牧市常普請1丁目20番地

の減少が認められたが、投入ホッパーや散薬ホッパーに散剤の残存が確認された。また、調剤台上での散剤の飛散は、電子天秤上や天秤右側（利き手側）に多い傾向にあった。本調査により、6-MP散剤の円盤型散薬分包機内や調剤時の電子天秤付近における飛散状況を視覚的に明らかにすることができ、加えて、乳糖を用いる清掃のみでは円盤型散薬分包機内に6-MPが残存してしまう可能性が示された。

キーワード 経口抗がん剤、メルカプトプリン散剤、円盤型散薬分包機、抗がん剤の環境曝露

## 緒言

経口抗がん剤であるメルカプトプリン（以下、6-MP）は現在、白血病の治療薬として多くの施設で臨床使用されている。6-MPは米国国立労働安全衛生研究所（National Institute of Occupational Safety and Health、以下、NIOSH）のHazardous drugsのリスト<sup>1)</sup>において、取り扱いに注意を要すべき危険薬の一つとして位置付けされている。海外においてカプセル剤や錠剤の形態で供給されている6-MPは、日本では散剤のみで上市されており、分包調剤時の飛散による曝露や環境汚染が問題となっている<sup>2,3)</sup>。なお、海外においても、特に小児投薬用としてカプセル剤の脱カプセル化や錠剤の粉碎調剤化をする際の6-MPの飛散による曝露が問題視されている<sup>4)</sup>。

日本では、注射用抗がん剤の調製時には様々な曝露防止対策が講じられており、取り扱いガイドライン<sup>3)</sup>も整備されているが、経口抗がん剤調製時の安全対策については未だ十分整備されていないのが現状である。そのため、経口抗がん剤を含めたHazardous drugsを分包調剤する際、他の薬剤と同じ分包機を用いて調剤する施設も少なくない。当院においても、Hazardous drugs専用に分包機を分けておらず、6-MP散剤を円盤型散薬分包機で分包調剤を行った後に水布巾とアルコール布巾による念入りの清掃を行い、その後、同じ分包機で他の薬剤の分包調剤作業を行っている。散剤の形態で上市されている経口抗がん剤6-MP散剤は製剤化工程において着色化されていないため、調剤時の飛散状況を視覚的に観察することはできない。散剤の分包調剤時における飛散状況を調査する代表的な方法として、散剤の飛散が疑われる部分を拭き取り、各成分を定量的に測定して曝露エリアを特定することが報告されている<sup>5,6)</sup>。しかし、6-MP散剤を円盤型散薬分包機で分包調剤した時の飛散状況を明らかにした報告はこれまでなく、散剤が円盤型分包機内にどのように飛散するのかは不明であり、分包調剤後の拭き取りエリアを詳細に設定することが難しい。

散剤の飛散状況を視覚的に調査する方法として、フルオレセインナトリウムを用いた方法が報告され

ている<sup>7)</sup>。相楽らは、ブスルファン散剤に蛍光発色作用を有するフルオレセインナトリウムが全体の0.05w/w%量となるように混合し、分包調剤時における調剤台上での飛散状況や調剤者の手袋やマスクへの付着状況につき視覚的調査を行っている。この報告では、フルオレセインナトリウムの混合率を0.05w/w%量とすることによってブスルファン散剤自体の飛散性が影響されないこと、並びに、この含有量でフルオレセインの蛍光による視覚的調査が十分可能であることを明らかにしている。

そこで我々は、相楽らの報告<sup>7)</sup>を参考にし、フルオレセインナトリウムを用いて6-MP散剤（実薬を含まないダミー製剤）分包調剤時の円盤型散薬分包機内や電子天秤を用いた調剤台上における散剤の飛散状況を視覚的に調査することとした。

## 方法

### 1. 調査方法

6-MPの実薬を含まないダミー散剤を製造元である大原薬品工業（株）より提供してもらい、相楽らの報告<sup>7)</sup>に準じてフルオレセインナトリウム〔関東化学（株）、試薬1級、Lot. 701B2267〕を0.05w/w%含量となるように調製（以下、試験薬と略する）し、散剤の飛散状況を調査した。なお、本調査では、6-MP散剤の円盤型散薬分包機内での飛散状況について明らかな報告例がないことから、実薬を含まないダミー製剤を用いることとした。

#### a) 円盤型散薬分包機における散剤の飛散状況の視覚的観察

試験薬5gを調剤台上で秤取し、円盤型散薬分包機〔型式：TWIN-RⅢ、（株）湯山製作所〕で分包調剤（片側分包：1回12包）した。その後、蛍光を検出しやすくする目的で消毒用エタノールを噴霧し、ハンディ型UVランプ（スペクトロプロ<sup>®</sup>：Moraine Corporation, 375nm）を用いて蛍光スポットを観察した（図1）。なお、蛍光スポットの観察場所としては、円盤型散薬分包機内の投入ホッパー、散薬ホッパー、最終ホッパー、フィーダー、スクリュウと円盤部分の6か所とした（図2）。同じ操作は3回実施した。

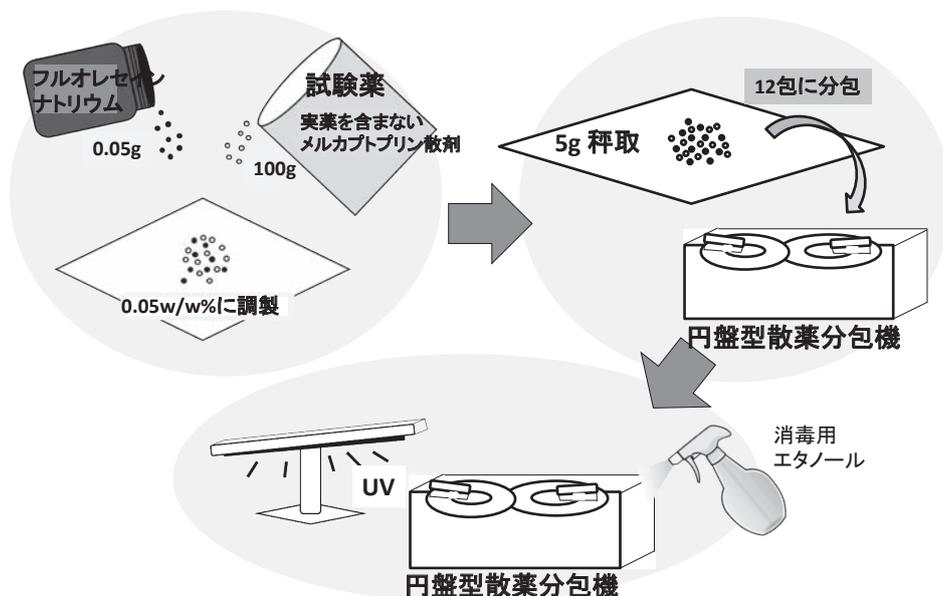
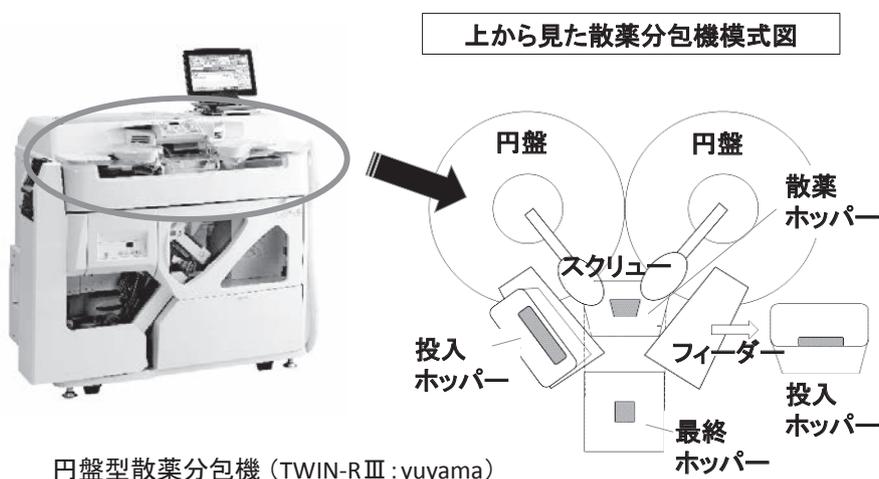


図1 試験薬の調製、分包方法ならびに蛍光スポットの観察方法



円盤型散薬分包機 (TWIN-R III : yuyama)

図2 円盤型散薬分包機の模式図

b) 円盤型散薬分包機の乳糖を用いた清掃後に残存する散剤の視覚的観察

aと同様な方法にて試験薬5gを分包後、乳糖〔日興製薬（株）、Lot. 6118302〕を用いて清掃（全量20gを用いて12包に分包、空包3包）を2回行った後、ハンディ型UVランプを用いてaの場合と同様の方法で蛍光スポットを観察した。また、清掃後の乳糖（第1包目、第6包目と第12包目）も薬包紙に展延させて蛍光スポットを観察した。同じ操作は3回実施した。

c) 散剤の調剤台上における飛散状況の視覚的観察

試験薬5gを秤取した調剤台上に消毒用エタノールを噴霧し、ハンディ型UVランプを照射して電子天秤上および付近の蛍光スポット数をカウントした。なお、本調査は、散剤調剤台に備えつけられた集塵機を稼働させない状態で行った。また、調剤者による飛散状況の違いを確認するために、試験薬の分包調剤は調剤者4名、1名につき各3回調査を実施

した。

d) 飛散状況の数値化

散剤の飛散状況を数値化するために、既報<sup>8)</sup>に準じて画像処理ソフト（Image J ver 1.48, <https://imagej.nih.gov/ij/> より提供）を用いて飛散面積（mm<sup>2</sup>）を計測した。なお、飛散面積は、蛍光スポットを観察した6か所において計測し、乳糖を用いた清掃前後の残存状況の変化も調査した。飛散面積は実施した3回の平均値を用いた。

## 2. 倫理規定

本研究は、臨床研究に関する倫理指針に従い、当院倫理委員会の承認を受けた（承認番号：171004）。

## 結果

a) 円盤型散薬分包機における散剤の飛散状況の視

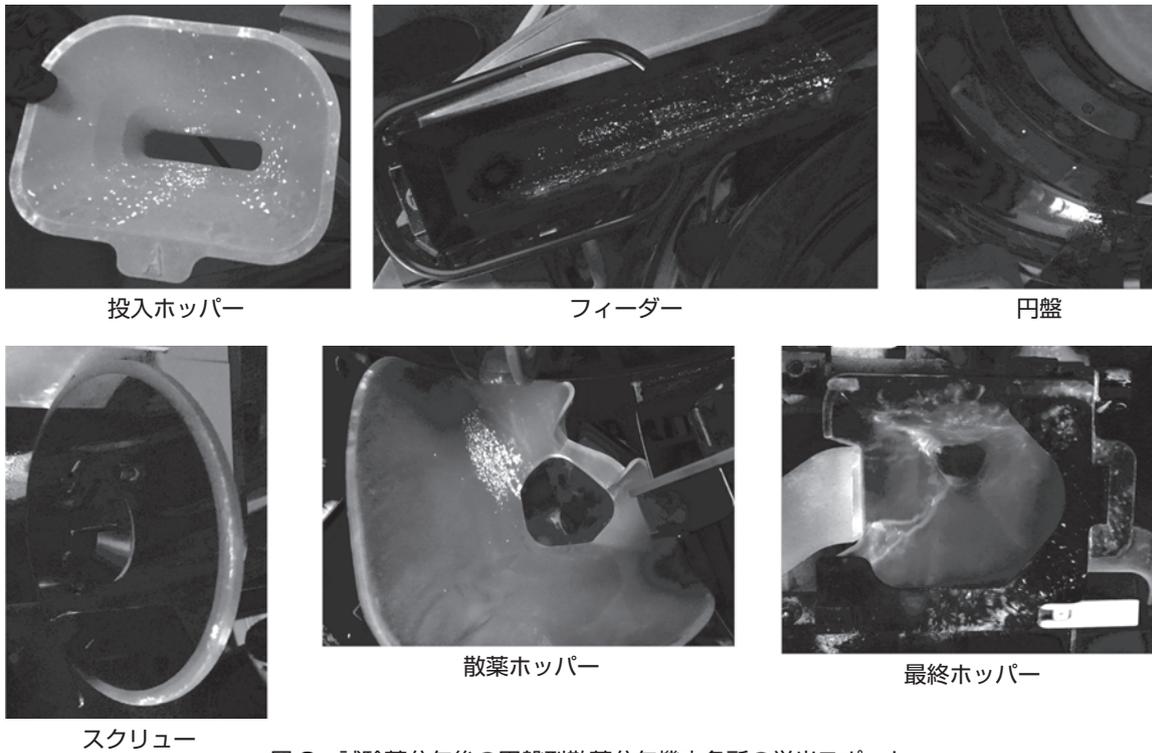


図3 試験薬分包後の円盤型散薬分包機内各所の蛍光スポット

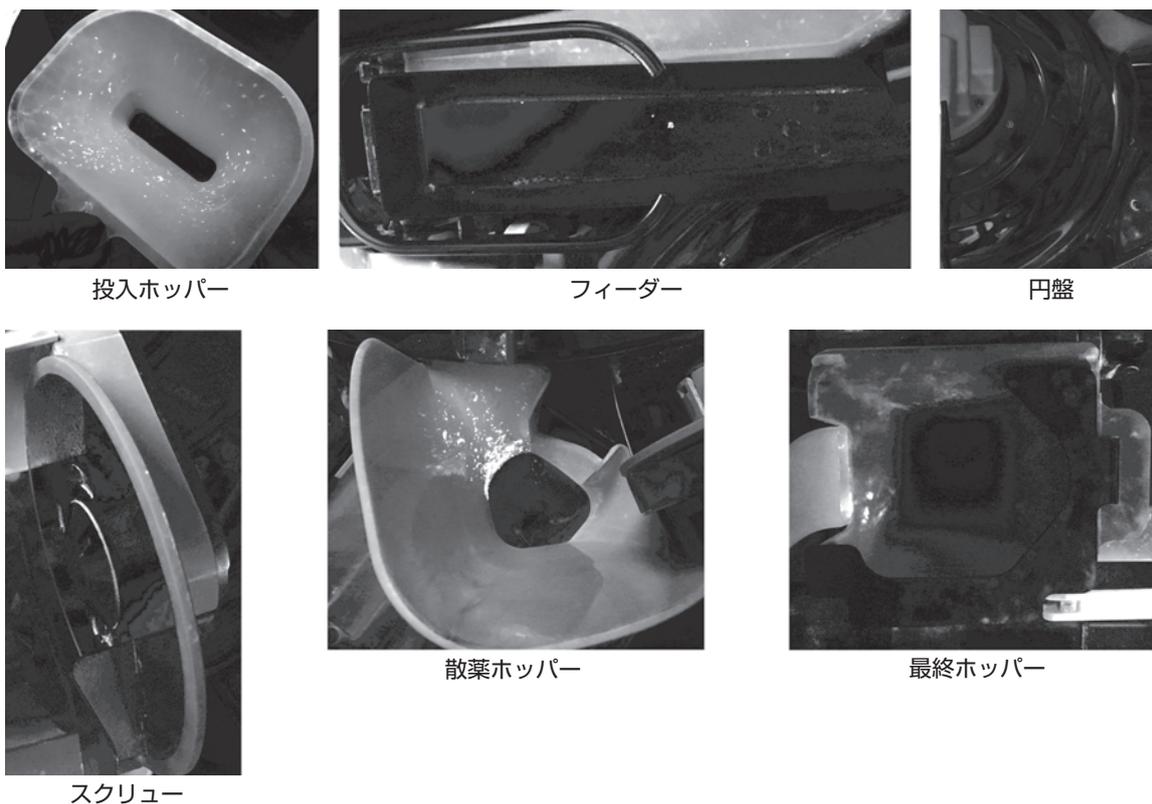


図4 図3から乳糖による2回清掃実施した後の円盤型散薬分包機内各所の蛍光スポット

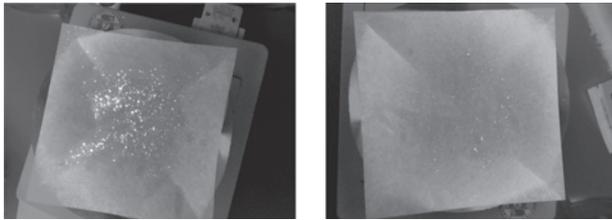
覚的観察

散剤分包後の円盤型散薬分包機内各所の飛散状況を図3に示す。同試験は3回実施し、蛍光スポットの集積場所、光度は類似した結果であった。フルオレセインによる蛍光スポットは、試験薬が通過した分包機内全ての場所において確認されたが、特に分包機の投入ホッパー、フィーダー、散薬ホッパーなら

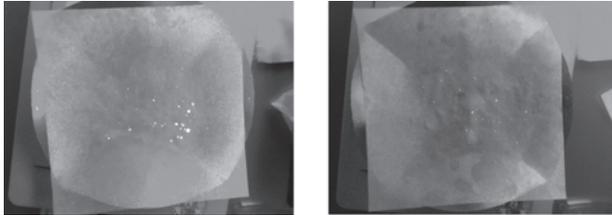
びに最終ホッパーに多く確認された。

b) 円盤型散薬分包機の乳糖を用いた清掃後に残存する散剤の視覚的観察

乳糖を用いた2回の清掃を行った後、フルオレセインの蛍光スポットは全箇所において減少したものの、投入ホッパーと散薬ホッパーで多くの蛍光スポットが確認され、乳糖を用いた2回清掃後におい



乳糖清掃 1 回目 - 1 包目 -      乳糖清掃 1 回目 - 最終包 -



乳糖清掃 2 回目 - 1 包目 -      乳糖清掃 2 回目 - 最終包 -

図5 図4で清掃実施後の乳糖(第1包目と第12包目)の蛍光スポット

でも散剤が残存することが指摘された(図4)。乳糖で2回清掃を行った後、清掃後の乳糖(第1包目、第6包目と第12包目)も薬包紙に展延させて蛍光スポットを観察したところ、2回目の最終包(第12包目)においても少量の蛍光スポットが確認された(図5)。Image Jを用いて計測した分包機内各箇所の飛散面積を表1に示す。このような方法を用いて散剤の飛散状況を数値化することにより、乳糖の清掃効果や分包機内で残存しやすい箇所が明らかとなった。

表1 画像解析ソフト(Image J)を用いて計測した試験薬分包調剤後と乳糖清掃後の蛍光スポットの飛散面積(3回実施した平均値±標準偏差)

	投入ホッパー	フィーダー	円盤	スクリーン	散薬ホッパー	最終ホッパー
分包調剤後	7780±1351	971±431	106±31	201±71	1530±420	2234±523
乳糖清掃後	323±73	95±35	0±0	61±23	671±110	20±12

単位: mm<sup>2</sup>

### c) 散剤の調剤台上における飛散状況の視覚的観察

4名の調剤者(いずれの分包作業も、利き手の右腕で実施)による電子天秤付近の飛散状況を表2に示した。調剤者によって飛散状況に多少のばらつきは見られたが、電子天秤上(天秤皿付近)や天秤右側(利き手側)に試験薬が飛散しやすい結果であった。

表2 試験薬秤量後の調剤台上の蛍光スポット数(3回実施した平均値±標準偏差)

	調剤者	調剤台の場所			
		電子天秤上(天秤皿含む)	天秤右	天秤左	天秤前
A		15±2.1	20±5.2	1±0	3±1.8
B		8±2.0	11±3.5	3±2.1	1±0.6
C		5±3.1	3±2.6	2±1.2	5±3.3
D		32±11.3	15±7.5	0±0	2±1.3

## 考察

本調査において、6-MPの実薬を含まないダミー散剤にフルオレセインナトリウムを混合することにより、円盤型散薬分包機内や調剤台上における散剤の飛散状況を視覚的に確認することができた。また、Image Jを用いてフルオレセインナトリウムが蛍光する面積を計測することにより飛散状況を明確にすることができ、円盤型散薬分包機内では投入ホッパー、フィーダー、散薬ホッパーならびに最終ホッパーに飛散しやすいことを指摘することができた。当院のようにHazardous drugs専用の分包機を有していない病院・調剤薬局は見られることから、6-MP散剤の円盤型散薬分包機内の飛散状況、清掃方法を明らかにすることは医療者への飛散による曝露ならびに他の患者へのクロスコンタミネーションを防ぐ意味でも重要である。

6-MP散剤の散薬分包機内の飛散状況については、青木らが円盤型ではない散薬分包機内で定量的な調査を実施し、取り外しができない分包機内部に残存しやすいことを明らかにしている<sup>6)</sup>。しかし、現在広く使用されている円盤型散薬分包機とは構造が大きく異なるため、本調査の実施は円盤型散薬分包機の6-MPの飛散状況、清掃箇所の一助となると考える。

円盤型散薬分包機の清掃は一般的に除去剤として乳糖を用いた清掃が行われているが、除去剤としては乳糖以外に重曹やデンプンを用いた報告もある<sup>9-10)</sup>。当院では6-MP散剤分包後に乳糖を用いて清掃を行った後、分包機内や調剤台上の拭き取り清掃(水拭き1回とアルコール拭き1回)を実施している。本調査では、乳糖を用いた2回の清掃後の蛍光スポットを確認したところ、全体的に蛍光スポットの減少は認められたものの、乳糖のみの清掃では分包機の投入ホッパーや散薬ホッパーに多くの蛍光スポットの飛散が確認された。そのため、6-MP散剤の清掃方法としては乳糖清掃のみでは十分でない可能性が考えられた。青木らは、6-MP散剤は消毒用エタノール布巾を用いて丁寧に2回拭き取りすることにより飛散・付着した6-MPの殆どが回収できることを報告している<sup>6)</sup>。それ故、6-MP散剤の分包調剤後の分包機内の適切な清掃方法としては、乳糖を用いた清掃後、分包機内の投入ホッパーと散薬ホッパーを重点的にアルコール含有布巾で丁寧に2回拭き取り清掃する方法が更に望ましいと考える。本調査では乳糖以外の除去剤を用いた検証は行っていないため、各除去剤による清掃の違いについても今後は検証が必要である。

6-MP散剤の調剤時の飛散状況については、既報<sup>5-6)</sup>と同様に調剤台上での飛散状況を確認することができた。6-MP散剤の秤量・分包後は、2次汚染防止の

ためにも必ず最後にアルコール含有布巾を用いた2回の丁寧な拭き取り清掃を行う必要があることを再認識することができた。当院では経口抗がん剤調製時に散剤調剤台に備えつけられた集塵機を稼働させない状態にしていることから、研究の条件も同様とした。しかし、相楽らは散剤調剤台の集塵機を稼働させない条件よりも集塵機の差圧を20パスカル程度に設定した方が散剤の飛散を少なくする可能性を報告している<sup>7)</sup>。散剤調剤台に備えつけられた集塵機の設定と調剤時の散剤の飛散の影響については報告が少ないため、今後は更なる検証が必要であると考ええる。

なお、検討限界として、1つ目は本調査では6-MP自身を定量的に測定していないため、6-MP散剤の円盤型散薬分包機内や調剤台上での飛散状況を正確に表しているわけではないことが挙げられる。2つ目に、相楽らの報告<sup>7)</sup>では、ブスルファン散剤にフルオレセインナトリウムを0.05w/w%量となるよう混合することにより飛散性が変化しないことを検証しているが、本調査における6-MP散剤での飛散性の変化に関する検証は実施していないことも加味する必要がある。最後に本調査では円盤型散薬分包機〔型式：TWIN-RⅢ、(株)湯山製作所〕を用いたが、円盤型散薬分包機ごとに内部構造は異なるため、それぞれの円盤型散薬分包機での飛散状況を検証する必要がある。

本調査はフルオレセインナトリウム含有の6-MP(実薬を含まない)散剤を円盤型散薬分包機〔型式：TWIN-RⅢ、(株)湯山製作所〕で分包し、円盤型散薬分包機内の飛散状況を視覚的に確認した研究であり、今後飛散がみられた箇所ごとに拭き取り分析法にて定量的な検討を行う上で価値ある結果であると考ええる。今後、6-MP散剤の実薬を用いて円盤型散薬分包機にて分包調剤後、分包機内や調剤台上の拭き取り調査を実施して飛散した6-MP散剤を定量的に測定し、より詳細な飛散状況を明らかにして適切な曝露対策が実施できるよう努めていきたい。

## 謝辞

なし

## 利益相反の開示

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

## References

- 1) NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014, [http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138\\_v3.pdf](http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf) (2018年12月27日)
- 2) 櫻井美由紀, 阿南節子, 藤井千賀, 森本茂文, 照井健太郎, 吉田仁, 平成24年度学術委員会学術第7委員会報告 抗がん剤安全取り扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究 -抗がん薬調製後の汚染および安全対策に関する調査-. 日本病院薬剤師会雑誌. 2013; 49: 810-812.
- 3) 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, がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン2015年版. 金原出版. 東京. 2015.
- 4) Siden R, Wolf M, Disintegration of chemotherapy tablets for oral administration in patients with swallowing difficulties. J Oncol Pharm Pract. 2013; 19: 145-150.
- 5) 川地晶子, 橋本優希枝, 山本育由, 阿南節子, 櫻井美由紀, 岩本里美, 酒向孫市, 分包調剤作業時に飛散した「ロイケリン<sup>®</sup>散10%」の簡便で安全な清掃処理法. 医学と薬学. 2013; 70: 499-514.
- 6) 青木学一, 戸根奈津子, 金澤温子, 満木由布菜, 吉田涼平, 渋谷清, 久保田理恵, 酒向孫市, 小宮山貴子, 飛散したロイケリン<sup>®</sup>散10%の環境曝露に配慮した清掃処理法 -調剤現場での実施例-. 日本病院薬剤師会雑誌. 2016; 52: 287-291.
- 7) 相楽友香, 濱宏仁, 田中詳二, 橋田亨, 散剤秤量時の調剤環境が及ぼす調剤者曝露への影響 -散剤抗がん剤調剤での意義-. 医療薬学. 2010; 36: 796-801.
- 8) 佐藤淳也, 小田桐奈央, 照井一史, 岩崎友美, 細谷絵美, 早狩 誠, 抗癌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: 1753-1757.
- 9) 飛野幸子, 岩奥玲子, 岩本差由利, 近藤幸裕, 佐竹健三, 中野真汎, 池田経子, 木村由美子: 散薬分包機に残留付着する薬物粉末の除去剤の検討. Journal of the Japan Hospital Pharmacists Association. 1982; 18:553-556.
- 10) 立川登美子, 岡本千恵, 武智研志, 渡邊真一, 田中亮裕, 末丸克矢, 荒木博陽, 散剤調剤におけるクロソコンタミネーションの防止対策-ヨウ素デンブンプン反応を応用した検討-. 医療薬学. 2013; 39: 237-244.

# 非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子の検討

梅原 健吾<sup>1</sup>, 山 佳織<sup>3</sup>, 後藤 桂輔<sup>1</sup>, 岡崎 泰香<sup>1</sup>  
 若本あずさ<sup>1</sup>, 初山 多恵<sup>1</sup>, 本庄 統<sup>2</sup>, 佐藤 秀紀<sup>\*3</sup>  
 Kengo Umehara<sup>1</sup>, Kaori Yama<sup>3</sup>, Keisuke Goto<sup>1</sup>, Yasuka Okazaki<sup>1</sup>  
 Azusa Wakamoto<sup>1</sup>, Tae Hatsuyama<sup>1</sup>, Osamu Honjo<sup>2</sup>, and Hideki Sato<sup>\*3</sup>

## Examination of effect predictor of non-small cell lung cancer patient administered Nivolumab

### Abstract.

Factors predicting the anti-tumor effect of nivolumab in patients have been evaluated; however, they remain unclear. Blood biomarkers that can predict antitumor effects, which are relatively easy to measure, need to be identified, and studies on the use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) have been previously reported. We assessed factors, including the NLR, that can predict anti-tumor effects in patients at our hospital, which specializes in respiratory medicine. The anti-tumor effects of nivolumab administered to 41 patients with non-small cell lung cancer were assessed and complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), and progressive disease (PD) were observed in 0, 12, 19 and 10 patients, respectively, with a response rate of 29% and a disease control rate of 76%. Univariate analysis was performed by classifying the patients into the PR (n=12) and SD+PD (n=29) groups. Odds ratios were as follows: squamous cell carcinoma, 0.15 [95% confidence interval (CI) =0.05–0.50,  $P<0.01$ ]; age ( $\geq 67$  years), 0.16 (95% CI=0.05–0.53,  $P<0.01$ ); decreased pretreatment NLR after administration of 4 treatment cycles, 0.08 (95% CI=0.01–0.59,  $P=0.01$ ) The study results revealed squamous cell carcinoma, age ( $\geq 67$  years), early reduction of NLR after nivolumab administration may be a predictive factor of effect, and it was suggested that the higher the number of factors corresponding to the factor, the higher the PR rate.

### Key words

nivolumab, neutrophil-to-lymphocyte ratio, effect predictor, non-small lung cancer

### 要旨和訳

ニボルマブは、ヒト型抗ヒトProgrammed cell death 1 (PD-1) モノクローナル抗体として癌免疫療法に用いられている。本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) が現れることがあり、irAE発見の遅れは症状の重篤化に繋がることもある。しかし、実臨床における有害事象の発現率や発現時期、また奏効率などの有効性に関する報告は少なく、治療中止や治療変更の判断が難しい。本研究は、ニボルマブを投与した患者における治療開始早期での効果予測因子の探索を目的として行った。2015年12月から2017年3月までに当院にてニボルマブ (3 mg/kg 2週間毎) を投与した既治療進行性非小細胞肺癌患者を調査対象とした。解析対象症例41名を部分奏効 (partial response: PR) 群12名と進行 (progressive disease: PD)、安定 (stable disease: SD) 群29名に分類し比較検討した。年齢の中央値においてPR群はSD + PD群よりも有意に高齢であった (73歳 vs 64歳,  $p=0.02$ )。組織型では扁平上皮癌の患者がPR群で有意に多く (75% vs 31%,  $p<0.01$ )、ニボルマブ投与前の末梢血好中球/リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR) が4回目投与後までに低下した患者はPR群で有意に多かった (100% vs 55%,  $p<$

[受付：2019年3月5日 受理：2019年6月12日]

1 北海道恵愛会札幌南三条病院薬剤部 Hokkaido Keiaikai Sapporo Minami Sanjo Hospital Pharmaceutical Division

2 北海道恵愛会札幌南三条病院呼吸器内科 Hokkaido Keiaikai Sapporo Minami Sanjo Hospital Respiratory Department

3 北海道科学大学薬学部 Hokkaido University of Science Faculty of Pharmaceutical Science

\* 佐藤秀紀 北海道科学大学薬学部 〒006-8585 北海道札幌市手稲区前田7条15丁目4-1

0.01)。本検討では、扁平上皮癌、年齢 $\geq$ 67歳、ニボルマブ投与後の早期のNLR低下の3つの因子が効果予測因子となる可能性があり、因子に該当する数が多い患者ほどPR率が高くなることが示唆された。

## 緒言

ニボルマブは、ヒト型抗ヒトProgrammed cell death 1 (PD-1) モノクローナル抗体であり癌免疫療法に用いられる<sup>1, 2)</sup>。癌免疫療法とは、薬剤が直接癌細胞を攻撃するものではなく、自分自身の免疫を利用する治療法である。免疫細胞であるT細胞は癌細胞を殺す役割を持つ。しかし、癌細胞は免疫細胞の働きを抑えるProgrammed cell death ligand 1 (PD-L1) を産生し、PD-L1を放出することにより免疫の働きを抑制する。したがって、癌細胞が産生するPD-L1が、T細胞に存在するPD-1受容体に結合することを阻害できれば、免疫細胞が抑制されることなく、癌細胞をプログラム死へと導くことが可能となる。このことから、ニボルマブは悪性黒皮腫だけでなく、非小細胞肺癌や腎細胞癌に対する新たな治療法として2015年12月に適応が追加されて以降、使用量が増加している<sup>1-3)</sup>。

海外第Ⅲ相試験 (CheckMate 057試験) では、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法の治療歴を有する進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者におけるニボルマブとドセタキセルとの有効性を比較した<sup>2)</sup>。その結果ニボルマブにおいて、PD-L1の発現状況に関係なく、試験の主要評価項目である全生存期間の延長に加え、奏効率の優位性が得られた。一方で、本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) が現れることがあり、irAE発見の遅れは症状の重篤化に繋がることがあるため、irAEの早期発見と患者への教育徹底が重要とされている。主なirAEとして肺臓炎、重症筋無力症、大腸炎、重度の下痢、I型糖尿病、甲状腺機能障害、重度の皮膚障害、infusion reaction等が報告されている。しかし、実臨床における有害事象の発現率や発現時期、また奏効率などの有効性に関する報告は少ない状況であり<sup>1, 2)</sup>、治療中止や治療変更のための判断が難しい現状がある。これらを予測する因子の探索・同定は、実臨床における大きなニーズの1つである。その因子の有無と治療法の効果との間に関連を有する因子を同定することができれば、効果予測因子として活用することが可能となる。

非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子としては、末梢血好中球/リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR) の報告が散見されている<sup>4, 5)</sup>。しかし、NLRを算出する際に用いるリンパ

球数や好中球数は副腎皮質ホルモン剤の影響を受けてしまう。ニボルマブによる非小細胞肺癌の治療においては、irAEに対して副腎皮質ホルモン剤が良く用いられる。しかし、NLRを評価した際のステロイド全身投与の影響については不明である。そこで今回、札幌南三条病院 (以下、当院) において、ニボルマブ投与前または4回目投与日までにステロイド全身投与を行なった患者を除外したうえで、ニボルマブを投与した患者における治療開始早期での効果予測因子の探索を目的として検討を行った。

## 方法

### 1. 対象患者

2015年12月から2017年3月までに当院にてニボルマブ (3 mg/kg 2週間毎) を投与した既治療進行性非小細胞肺癌患者を調査対象とした。除外基準はニボルマブ投与4回目の初回評価日まで未到達の患者、ニボルマブ投与開始時または4回目投与日までにステロイド全身投与を行なった患者、ニボルマブ初回投与前28日以内に殺細胞性抗癌薬および分子標的治療薬の投与を受けた患者とした。

### 2. 評価項目

抗腫瘍効果は、固形癌の効果判定基準ガイドライン version 1.1に基づき、完全奏効 (complete response : CR)、部分奏効 (partial response : PR)、進行 (progressive disease : PD)、安定 (stable disease : SD) で評価した。奏効率 (Objective Response Rate : ORR) はCRおよびPRの患者の割合、病勢制御率 (Disease Control Rate : DCR) はCRおよびPRにSDの割合を加えた患者の割合と定義した。有害事象は有害事象共通語基準 version 4.0に基づき評価した。

### 3. 調査項目

患者背景は性別、ニボルマブ初回投与前の年齢、喫煙歴、EGFR遺伝子変異の有無、組織型、ニボルマブ初回投与前の体重および全身状態 (Performance Status : PS)、Stage、治療ライン、胸部放射線照射歴、脳転移の有無、既往歴 (糖尿病、肺気腫、肺炎)、NLR、有害事象について医師カルテ、看護記録、服薬指導記録、オーダーリングシステムを用いて後ろ向きに調査した。

### 4. 統計解析

患者をCR + PR群とSD + PD群の2群に分類し、

2群間の患者背景および有害事象を比較した。統計解析はエクセル統計（株式会社社会情報サービス、東京）を使用し、いずれの検定においても有意水準5%未満を統計学的有意とした。2群間の比較検定において順序尺度は正規分布の項目に対しStudent's *t*-testを、正規分布ではない項目に対しMann-Whitney's *U* testを使用し、名義尺度にはChi-squared testを、期待度数が5未満の項目についてはFisher's exact testを使用した。2群間の比較から有意水準5%未満であった因子のうち、順序尺度についてはReceiver Operating Characteristic (ROC) curveを用いてニボルマブ投与によるCR + PRの予測能とカットオフ値を算出し、名義尺度に変換した後にBinomial logistic regression analysisにて単変量解析を行なった。

## 5. 倫理的配慮について

本研究の実施にあたっては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、当院倫理委員会の承認を得て行った（承認番号；第28-8）。また、本研究は個人情報保護に十分配慮し、データは匿名化したうえで取り扱った。

## 結果

### 1. 患者背景

79名の調査対象患者のうち、除外基準に該当した患者38名を除いた41名の患者を解析対象とした。除外理由およびその人数は以下の通りである。ニボルマブ投与4回目の初回評価日まで未到達の患者25名、ニボルマブ投与前または4回目投与前までにステロイド全身投与を行なった患者11名、ニボルマブ初回投与前28日以内に殺細胞性抗腫瘍薬の投与を受けた患者2名である。解析対象41名の患者背景は男性29名、女性12名、年齢の中央値66歳、非喫煙歴の患者4名、EGFR遺伝子変異陽性3名（1名はEX19delとT790Mが重複していた）、野生型18名、検査未実施20名、非扁平上皮癌23名、扁平上皮癌18名、体重の中央値58 kg、PS 0は21名、PS 1は14名、PS ≥ 2は6名、ニボルマブ投与開始の治療ライン中央値は4ライン、胸部放射線照射歴7名、脳転移合併10名、既往歴は糖尿病4名、肺気腫4名、肺炎15名、ニボルマブ初回投与前NLRの中央値2.7、ニボルマブ開始4回目までにNLRの減少がみられたのは28名であった（Table 1）。

Table 1 Patient baseline characteristics (n=41)

Characteristics		All patients (n=41)	
		Median (range) or Number of patients (%)	
Gender	Male / Female	29 (71) / 12 (29)	
Age - years		66 (43 - 84)	
Smoking history	Never / Current or Former	4 (10) / 37 (90)	
EGFR mutation	EX19del / L858R / T790M	2 (5) / 1 (2) / 1 (2) <sup>a)</sup>	
	Wild type	18 (44)	
	Not inspected	20 (49)	
Histology	Non-Squamous	23 (56)	
	Squamous	18 (44)	
Body weight - kg		58 (42 - 89)	
ECOG PS	0 / 1 / 2 / 3 / 4	21 (52) / 14 (34) / 3 (7) / 1 (2) / 2 (5)	
Stage	III A/III B	11 (27) / 5 (12)	
	IV	18 (44)	
	Recurrent	7 (17)	
Number of previous systemic therapy		4 (2 - 15)	
Thoracic irradiation history	YES	7 (17)	
Brain of metastatic disease	YES	10 (24)	
Medical history	Diabetes	YES	4 (10)
	Chronic emphysema	YES	4 (10)
	Pneumonia	YES	15 (37)
Pretreatment NLR		2.7 (0.96 - 12)	
Decreased pretreatment NLR after administration of 4 treatment cycles	YES	28 (68)	

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio,

a) Duplicate with EX 19del,

## 2. 治療効果

CR 0名、PR 12名、SD 19名、PD 10名であり、ORR 29%、DCR 76%であった (Table 2)。

## 3. 効果予測因子の探索

解析対象症例41名をPR群12名とSD + PD群29名に分類し比較検討した。年齢の中央値においてPR群はSD + PD群よりも有意に高齢であった (73歳 vs 64歳,  $p = 0.02$ )。組織型では扁平上皮癌の患者がPR群で有意に多かった (75% vs 31%,  $p < 0.01$ )。また、PR群にはPS $\geq 1$  およびEGFR遺伝子変異陽性患者を認めなかった。ニボルマブ投与前のNLRが4回目投与後までに低下した患者は、PR群で有意に多かった (100% vs 55%,  $p < 0.01$ ) (Table 3)。

Table2 Response rate (n=41)

	All patients (n=41)	
	% or Number of patients (%)	
CR	0 (0)	
PR	12 (29)	
SD	19 (46)	
PD	10 (25)	
ORR	29	
DCR	76	

CR: Complete response, PR: Partial response, PD: Progressive disease, SD: Stable disease, ORR: Objective response rate, DCR: Disease control rate

年齢とニボルマブ初回投与前のNLRは、順序尺度であるためROC曲線を用いてカットオフ値を求めた。年齢のカットオフ値は67歳 (AUC 0.71,  $p = 0.02$ )、ニボルマブ初回投与前のNLRのカットオフ値は2.6 (AUC 0.68,  $p = 0.03$ )であった (Fig. 1 A, B)。

患者背景において有意差の認められた組織型、年齢、ニボルマブ投与前のNLRが投与後に低下した患者を説明変数として単変量解析を行なったところ、組織型 (扁平上皮癌 vs 非扁平上皮癌, オッズ比 0.15, 95%信頼区間 (CI) 0.05 - 0.50,  $p < 0.01$ )、年齢 (67歳 $\leq$  vs 67歳 $>$ , オッズ比0.16, 95% (CI) 0.05 - 0.53,  $p < 0.01$ )、ニボルマブ投与前のNLRが4回目投与後までに低下した患者 (あり vs なし, オッズ比 0.08, 95% (CI) 0.01 - 0.59,  $p = 0.01$ ) において有意差を認めた (Table 4)。次に患者を単変量解析で有意差を認めた因子に該当する数で分類し、それぞれのPR率の変化を見たところ、因子0個群のPR率 0%、因子1個群のPR率 0%、因子2個群のPR率 42%、因子3個群のPR率67%であり、因子0個群に対して因子2個群および因子3個群のPR率が有意に高かった ( $p=0.03$ ,  $p < 0.01$ ) (Fig. 2)。なお、今回はPR群のサンプルサイズが12であることから、多変量解析に耐えうる説明変数の数は1であるため、本研究では多変量解析は行わなかった。

Table3 Patient characteristics compared with SD+PD group and PR group (n=41)

Characteristics		SD+PD group (n=29)	PR group (n=12)	<i>p</i>
		Median (range) or Number of patients (%)		
Gender	Male	19 (66)	10 (83)	0.23 <sup>a)</sup>
	Female	10 (24)	2 (17)	
Age - years		64 (43 - 79)	73 (60 - 84)	0.02 <sup>c)</sup>
Smoking history	Never	4 (14)	0 (0)	0.24 <sup>a)</sup>
	Current or Former	25 (86)	12 (100)	
EGFR mutation	Positive	3 (10)	0 (0)	0.34 <sup>a)</sup>
	Negative	15 (52)	3 (25)	
Histology	Non-Squamous	20 (69)	3 (25)	<0.01 <sup>d)</sup>
	Squamous	9 (31)	9 (75)	
Body weight - kg		56.8 (42 - 83)	60.5 (44 - 80)	0.50 <sup>c)</sup>
ECOG PS	0-1	23 (79)	12 (100)	0.11 <sup>a)</sup>
	$\geq 2$	6 (21)	0 (0)	
Stage	III A and III B	10 (34)	6 (50)	0.28 <sup>a)</sup>
	IV and Recurrent	19 (66)	6 (50)	
Number of previous systemic therapy		5 (2 - 15)	4 (2 - 7)	0.26 <sup>d)</sup>
Thoracic irradiation history	YES	6 (21)	1 (8)	0.32 <sup>a)</sup>
	NO	23 (79)	11 (92)	
Brain of metastatic disease	YES	8 (28)	2 (17)	0.38 <sup>a)</sup>
	NO	21 (72)	10 (83)	
Medical history Diabetes	YES	2 (7)	3 (25)	0.12 <sup>a)</sup>
	NO	27 (93)	9 (75)	
Chronic emphysema	YES	3 (10)	3 (25)	0.20 <sup>a)</sup>
	NO	26 (90)	9 (75)	
Pneumonia	YES	10 (34)	5 (17)	0.79 <sup>a)</sup>
	NO	19 (66)	7 (83)	
Pretreatment NLR		2.4 (0.1 - 11.2)	3.1 (2.1 - 12.1)	0.06 <sup>d)</sup>
Decreased pretreatment NLR after administration of 4 treatment cycles	YES	16 (55)	12 (100)	<0.01 <sup>e)</sup>
	NO	13 (45)	0 (0)	

PR: Partial response, PD: Progressive disease, SD: Stable disease, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, a) Fisher's exact test, b) Chi-squared test, c) Student's *t*-test, d) Mann-Whitney's *U* test

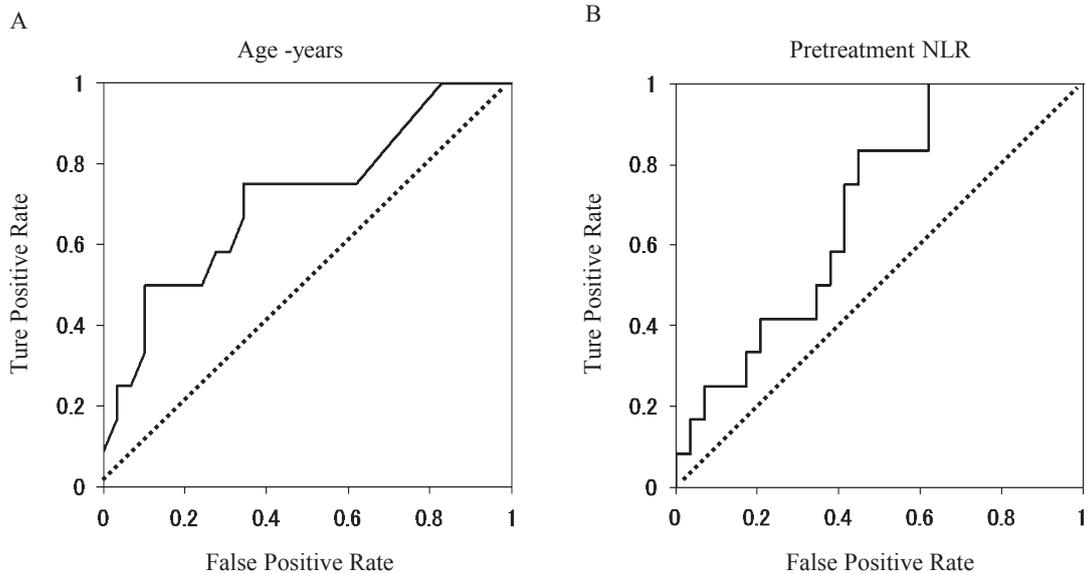


Fig. 1 ROC curve for age-years and Number of previous cycles

A. The cutoff value for age-years is 67 years old (AUC : 0.71, TPF : 0.75, FPF : 0.35) .

B. The cutoff value for pretreatment NLR is 2.6 (AUC : 0.69, TPF : 0.92, FPF : 0.45) .

ROC: Receiver operating characteristics, AUC: Area Under the Curve, TPF: True Positive Fraction, FPF: False Positive Fraction

Table4 Univariate analysis of ORR (n=41)

Patient Characteristics	ORR		
	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> <sup>a)</sup>
Age-years			
67 ≤ vs 67 >	0.16	0.05 - 0.53	<0.01
Histology			
Squamous vs non-Squamous	0.15	0.05 - 0.50	<0.01
Decreased pretreatment NLR after administration of 4 treatment cycles			
YES vs NO	0.08	0.01 - 0.59	0.01

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, CI: confidence interval, ORR: objective response rate,

a) Binomial Logistic Regression Analysis

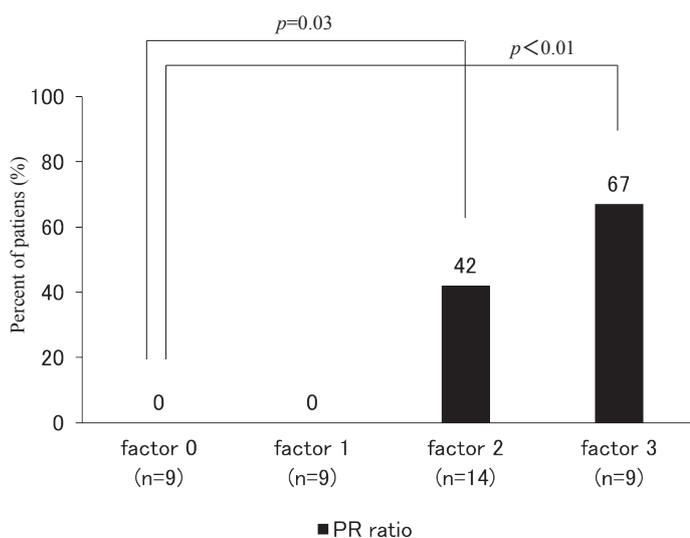


Fig. 2 Difference in PR ratio depending on the number of effect prediction factors

PR: partial response, prediction factors: age (≥67 years), squamous cell carcinoma, decreased pretreatment NLR after administration of 4 treatment cycles, Fisher's exact test, factor 0 vs factor 1 or 2 or 3

#### 4. 免疫関連有害事象

解析対象症例41名のirAEの発現状況は、肺臓炎 4名 (10%)、下痢 4名 (10%)、infusion reaction 6名 (15%)、倦怠感 9名 (22%)、悪心 4名 (10%)、発赤疹 8名 (20%)、皮膚掻痒 10名 (24%)、皮膚乾燥 3名 (7%)、口内炎 4名 (10%)、甲状腺機能亢進症 6名 (15%)、甲状腺機能低下症 3名 (7%)、心筋炎 1名 (2%)、血清クレアチニン値上昇 8名 (20%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase ; AST) 上昇12名 (30%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase ; ALT) 上昇 8名 (20%)、高血糖 8名 (20%) であり、grade 3以上の重篤なirAEは肺臓炎 1名 (2%)、皮膚掻痒 1名 (2%)、心筋炎 1名 (2%)、AST 上昇 1名 (2%)、高血糖 2名 (5%) であった。次にPR群12名とSD + PD群29名に分類し比較した結果、PR群の肺臓炎の発現率はSD + PD群と比較して高い傾向を認めた (25% vs 4%, *p* = 0.07) (Table 5)。

Table5 Status of immune-related adverse events (n=41)

	All patients (n=41)	SD+PD group (n=29)	PR group (n=12)	<i>p</i> <sup>a)</sup>
	Number of patients (%)			
All grade				
pneumonitis	4 (10)	1 (4)	3 (25)	0.07
diarrhea	4 (10)	2 (7)	2 (17)	0.33
infusion reaction	6 (15)	5 (17)	1 (8)	0.42
fatigue	9 (22)	8 (28)	1 (8)	0.18
nausea	4 (10)	2 (7)	2 (17)	0.33
erythema	8 (20)	6 (21)	2 (17)	0.57
pruritus	10 (24)	6 (21)	4 (33)	0.32
skin dryness	3 (7)	1 (4)	2 (17)	0.20
mucositis oral	4 (10)	4 (14)	0 (0)	0.23
hyperthyroidism	6 (15)	4 (14)	2 (17)	0.58
hypothyroidism	3 (7)	2 (7)	1 (8)	0.66
myocarditis	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0.71
creatinine increased	8 (20)	5 (17)	3 (25)	0.43
AST increased	12 (30)	8 (28)	4 (33)	0.49
ALT increased	8 (20)	5 (17)	3 (25)	0.43
hyperglycemia	8 (20)	6 (21)	2 (17)	0.43
≥Grade 3				
pneumonitis	1 (2)	0 (0)	1 (8)	0.29
pruritus	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0.71
myocarditis	2 (5)	1 (4)	1 (8)	0.50
AST increased	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0.71
glycemia	1 (2)	0 (0)	1 (8)	0.29

AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, a) Chi-squared test

## 考察

本研究は、ニボルマブを投与した患者における治療開始早期での効果予測因子の探索を目的として行った。ニボルマブの効果予測因子としてKobayashiらは、組織学（扁平上皮）、ニボルマブ投与前に行った前治療に対する良好な反応が挙げられると報告している<sup>6)</sup>。当院において、ニボルマブを投与した既治療進行性非小細胞肺癌患者41名について解析した結果、扁平上皮癌、年齢 $\geq 67$ 歳、ニボルマブ投与前のNLRがニボルマブ4回目投与後までに低下することが効果予測因子になると示唆された（Table 4）。NLRは近年、炎症に関連した末梢白血球の変化を捕捉する全身性炎症反応及び転帰のマーカーとして広範囲に研究されている<sup>12-16)</sup>。非小細胞肺癌患者においても、ニボルマブの効果予測因子として初回投与前NLRが報告されている<sup>4, 5)</sup>。Bagleyらによると治療前NLR $\geq 5$ は、全生存期間不良、無増悪生存期間不良と関連性があったことを報告している<sup>4)</sup>。また、2018年にはSacdalanらによってメタ解析の結果からNLR高値であることが、予後不良な結果と関連していることが報告されている<sup>5)</sup>。しかし、初回投与前NLRは治療前の患者状態を示

しており、NLRを算出する際に用いるリンパ球数や好中球数は副腎皮質ホルモン剤の様な併用薬剤や前治療歴、腫瘍サイズ<sup>16)</sup>などの様々な要因の影響を受けるため評価は難しい。本検討ではNLRの有用性をより正確に評価するために、予後不良因子であるNLR高値へ影響を与えると考えられる副腎皮質ホルモン剤併用や前治療がニボルマブ初回治療前28日以内に実施した患者を除外し評価しており、その結果、初回投与前NLRはPR群とSD + PD群において有意差は認められなかった（Table 3）。Bagleyらの治療前NLR $\geq 5$ が効果および予後不良因子とする報告と異なる結果になった理由として、本検討における各群の初回治療前NLRが低値であることや、カットオフ値が2.6と低値であること、NLRが高値となる要因を排除したことが考えられる。一方、初回投与前NLRが初回評価日であるニボルマブ4回目投与後までの期間に低下が認められた患者の割合がPR群で有意に高かったことから、ニボルマブ治療開始後のNLRの低下はニボルマブ投与の効果を評価する因子の一つになりうる可能性が示唆される。Nonomuraらのニボルマブを投与された悪性黒色腫患者のうち、治療効果を認めた患者において末梢血のTリンパ球の一種である9型ヘルパーT（Th9）細胞が増加していたとの報告がある<sup>17)</sup>。本研究の

PR群の患者においてもニボルマブ投与により末梢血のTh9細胞が増加することでNLRが低下した可能性が考えられる。臨床試験などでニボルマブの初回効果判定は4回投与後に評価されているため、本検討においては、4回投与後までの期間を早期とし、NLRの変動が早期の効果予測の一助となる可能性が考えられた。しかしNLRの変動については、薬剤の特異的なマーカーではないことや個人差が大きいなどの限界があることから、単独のバイオマーカーとしてではなく、患者の免疫状態をみる一つの因子として治療モニタリングの参考にすることができると考えられる。

次に本検討において年齢 $\geq 67$ 歳が効果予測因子になり得ることが示唆された。Kugelらは悪性黒色腫患者において高齢患者は若年患者よりも免疫チェックポイント阻害剤が奏効することを報告している。その理由として悪性黒色腫の腫瘍内で観察される免疫細胞の種類は、若年患者の腫瘍では高齢患者より制御性T細胞が多く、細胞障害性T細胞が少ないことを明らかにした<sup>18)</sup>。この報告から制御性T細胞は免疫チェックポイント阻害剤によって活性化した細胞障害性T細胞を制御するため、制御性T細胞が多く存在する若年患者よりも、細胞障害性T細胞が多く存在する高齢患者で免疫チェックポイント阻害剤が奏効した可能性が考えられる。次に免疫チェックポイント阻害剤と年齢の関連性について2つのメタアナリシスが報告されている。El-Ostarらによると肺癌患者において免疫チェックポイント阻害剤の無増悪生存期間は年齢による影響は受けないことを報告している<sup>19)</sup>。一方、Wuらは13,546名（悪性黒色腫44%、非小細胞肺癌39%、その他18%）の癌患者において免疫チェックポイント阻害剤が若年患者と高齢患者の両方で全生存期間と無増悪生存期間を有意に改善し、特に年齢 $\geq 65$ 歳の患者は、若年患者よりも免疫療法の恩恵を受けることができると報告している<sup>20)</sup>。これらの報告からニボルマブの効果に年齢による差が生じるかについては現時点では明らかにはなっていないが、本検討のように高齢者とされる年齢 $\geq 67$ 歳が効果予測因子となる可能性はあると考えられる。

本検討においては、irAE発現状況は治療効果の予測因子になり得ないことが示唆された（Table 5）。Harataniらはニボルマブ投与開始6週間のirAEの発現は非小細胞肺癌患者の全生存期間の延長および無増悪生存期間の延長に関連する因子であったことを報告している<sup>7)</sup>が、本検討では早期に副腎皮質ホルモン剤を使用するような重篤なirAEを発現した患者は除外したため、irAEは効果予測因子にはならなかったと考えられる。ただし、PR群で肺臓炎の発現が高い傾向にあったことは、今後症例数を増やし評価した際に効果予測因子になりうる可能性

はあると考えられる。

本検討において、扁平上皮癌が効果予測因子になる可能性があることは、小林らの報告<sup>6)</sup>と同様の結果であった（Table 4）。扁平上皮癌でニボルマブの効果が高いことは遺伝子異常総量（Tumor mutation burden : TMB）の発現が高いことが関係していることが報告されているが<sup>21)</sup>、本検討の結果に対してTMBがどの程度の影響を与えているかについては現在の日常臨床においてTMBの発現を検査する術がなく、解析ができないことが本検討の限界の一つと考えられる。

本検討では、扁平上皮癌、年齢 $\geq 67$ 歳、ニボルマブ投与後の早期のNLRの低下の3つの因子が効果予測因子となる可能性があり、因子に該当する数が多い患者ほどPR率が高くなることが示唆された。しかし、本検討の限界としては、単施設における少数例での後ろ向き解析であり、多変量解析を行えないことから、患者背景の様々な因子の検討だけではあくまでも因子の抽出のみに留まることや、TMBの発現について日常診療の中で解析を行っていないことが考えられる。しかし、実臨床においてニボルマブの治療継続の評価を行うことや、治療コストの面からも効果予測因子および予後不良因子の抽出が重要であり、大きなニーズの一つとなっている。今後も実臨床において症例を集積し、様々な面からの検討を重ねていくことが重要である。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR, Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*. 2015; 373: 123-135.
- 2) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR, Nivolumab

- versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*. 2015; 373: 1627-1639.
- 3) 堀尾 芳嗣, 免疫チェックポイント阻害剤の有害事象対策, 癌と化学療法. 2017; 44: 185-190.
  - 4) Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, Kosteva JA, Ciunci CA, Gabriel PE, Thompson JC, Stonehouse-Lee S, Sherry VE, Gilbert E, Eaby-Sandy B, Mutale F, DiLullo G, Cohen RB, Vachani A, Langer CJ, Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Lung Cancer*. 2017; 106: 1-7.
  - 5) Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan DL, Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis, *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 955-965.
  - 6) Kobayashi H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Takahashi T, Response to the treatment immediately before nivolumab monotherapy may predict clinical response to nivolumab in patients with non-small cell lung cancer, *Int J Clin Oncol*. 2017; 22: 690-697.
  - 7) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K, Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer, *JAMA Oncol*. 2018; 4: 374-378.
  - 8) Hanahan D, Weinberg RA, Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell*. 2011; 144: 646-674.
  - 9) Roxburgh CS, McMillan DC, Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer, *Future Oncol*. 2010; 6: 149-163.
  - 10) Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME, Clinical survival predictors in patients with advanced cancer, *Arch Intern Med*. 2000; 160: 861-868.
  - 11) McMillan DC, The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer, *Cancer Treat Rev*. 2013; 39: 534-540.
  - 12) Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ, The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer, *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88: 218-230.
  - 13) Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E, Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis, *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106: doi: 10.1093/juci/dju124.
  - 14) Van Soest RJ, Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Mercier F, Sonpavde G, Amir E, Tombal B, Rosenthal M, Eisenberger MA, Tannock IF, de Wit R, Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials, *Ann Oncol*. 2015; 26: 743-749.
  - 15) Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, Ahn C, Westover KD, Choy H, Timmerman R, Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer, *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 280-285.
  - 16) Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim SH, Kang JH, Jeong BK, Kang KM, Ling H, Lee GW. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer, *Br J Cancer*. 2014; 111: 452-460.
  - 17) Nonomura Y, Otsuka A, Nakashima C, Seidel JA, Kitoh A, Dainichi T, Nakajima S, Sawada Y, Matsushita S, Aoki M, Takenouchi T, Fujimura T, Hatta N, Koreeda S, Fukushima S, Honda T, Kabashima K. Peripheral blood Th9 cells are a possible pharmacodynamic biomarker of nivolumab treatment efficacy in metastatic melanoma patients. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1248327: doi: 10.1080/2162402X.2016.1248327.
  - 18) Kugel CH 3rd, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, Weiss SA, Darvishian F, Al-Rohil RN, Ndoye A, Behera R, Alicea GM, Ecker BL, Fane M, Allegranza MJ, Svoronos N, Kumar V, Wang DY, Somasundaram R, Hu-Lieskovan S, Ozgun A, Herlyn M, Conejo-Garcia JR, Gabrilovich D, Stone EL, Nowicki TS, Sosman J, Rai R, Carlino MS, Long GV, Marais R, Ribas A, Eroglu Z, Davies MA, Schilling B, Schadendorf D, Xu W, Amaravadi RK, Menzies AM, McQuade JL, Johnson DB, Osman I, Weeraratna AT. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-

- Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res.* 2018; 24: 5347-5356.
- 19) El-Osta H1, Jafri S. Predictors for clinical benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Immunotherapy.* 2019 Feb; 11: 189-199.
- 20) Wu Q, Wang Q, Tang X, Xu R, Zhang L, Chen X, Xue Q, Wang Z, Shi R, Wang F, Ju F, Zhang B, Zhou YL. Correlation between patients' age and cancer immunotherapy efficacy. *Oncoimmunology.* 2019; 8: e1568810. doi: 10.1080/2162402X.2019.1568810.
- 21) Zarogoulidis P, Papadopoulos V, Maragouli E, Papatsibas G, Sardeli C, Man YG, Bai C, Huang H, Nivolumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients-key factors: tumor mutation burden and PD-L1 $\geq$ 50%, *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7: 28-30.

# 外来がん治療部門における病院薬剤師業務の実態調査

堤 大輔<sup>1</sup>, 花香 淳一<sup>2</sup>, 脇本 麻美<sup>3</sup>, 村田 勇人<sup>4</sup>, 丹原 由希<sup>5</sup>  
 中田 千博<sup>6</sup>, 河野 友昭<sup>7</sup>, 林 啓文<sup>8</sup>, 川澄 賢司<sup>6</sup>, 櫻井 洋臣<sup>9</sup>  
 濃沼 政美<sup>10</sup>, 近藤 直樹<sup>3</sup>

## 緒言

がん薬物治療の多くが外来通院で可能となり、外来がん治療患者数も年々増加している<sup>1)</sup>。その要因には、効果的な支持療法の普及や分子標的治療薬をはじめとする内服薬治療が開発されたことなどが挙げられる。これに伴い、外来がん治療部門における病院薬剤師の関与は多くの医療機関で拡大しており、外来がん治療患者への服薬指導や、副作用モニタリング、医師への支持療法の提案などが積極的に行われている。平成26年度の診療報酬改定により、がん患者指導管理料3（平成30年度よりがん患者指導管理料ハに名称変更）が新設され<sup>2)</sup>、外来がん治療患者に対する薬剤師による指導管理料の算定が可能となった。この管理料の算定要件には、日本医療薬学会認定のがん専門薬剤師、日本病院薬剤師会認定のがん薬物療法認定薬剤師、日本臨床腫瘍薬学会認定の外来がん治療認定薬剤師が示されている<sup>3)</sup>。

日本臨床腫瘍薬学会では、外来がん治療部門に関わる薬剤師業務の実態を把握することを目的として、平成29年度よりがん診療連携拠点病院等に対してアンケート調査を開始した。本調査は、平成29年度の調査事業として実施したものである。

## 対象・方法

### 1. 調査対象施設、実施方法および調査期間

調査対象施設は、平成29年10月1日時点でがん診療連携拠点病院等に指定されている434施設とした。実施方法は、各施設の薬剤部門長宛てに選択回答方式の調査用紙（図1）を郵送し、平成29年10月1日から10月31日までに郵送にて返答してもらう形式と

し、期限内に返答のあったものを集計の対象とした。

### 2. 調査項目の内容

調査項目は、施設の属性やがん治療の現状などを把握するために、病床数、がん患者指導管理料3の算定状況に関する内容を設けた。また、外来がん治療部門での薬剤師の関与を明らかにするために、外来がん治療患者への関与状況、指導時の環境として薬剤師外来の掲示や予約枠の設定、指導用の部屋の状況、薬剤師の関与対象患者と頻度、タイミングおよび業務内容に関する内容を設けた。その他、がん

外来がん治療部門における薬剤師業務の実態調査質問・回答用紙  
 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会 総務委員会

※ 本調査では大きく3項目について質問致します。1及び2に対する回答にかかる時間は約15分です。  
 3への回答には、データの集計作業が伴いますので、あらかじめ質問内容をご確認いただいた上、ご回答ください。

**1. 通院がん薬物治療患者への薬剤師の関与について**

(1) 外来がん治療業務に携わる薬剤師の人数  
 (外来化学療法室業務以外で業務に携わる薬剤師を含む)

	抗がん薬調製や調剤業務に携わる薬剤師数	患者指導・説明に携わる薬剤師数
専従薬剤師	名	名
専任薬剤師	名	名
兼任薬剤師	名	名

(2) 通院患者への抗がん薬治療に関する指導や説明への薬剤師の関与

○ 関わっていない  
 ○ 関わっている：  %程度  
 ⇒ 関わっているとした場合、

- 「薬剤師外来」等の標榜をしていますか？  
 ○ していない  
 ○ している  
 ⇒ しているとした場合、
- 予約枠を設けていますか？  
 ○ 設けている  
 ○ 設けていない  
 ⇒ 設けていない場合、
- 関与はどのようにおこなっていますか  
 (例：医師からの都度連絡による)

自由記述：

- 指導用の部屋はありますか？  
 ○ なし  
 ○ あり（ 専用部屋 ・  兼用部屋）  
 ⇒ ある場合、
- プライベートに配慮された部屋ですか？  
 ○ 個室であるため、プライベートは保たれている  
 ○ 部屋の一角等を使用しているため、プライベートが十分保たれているとは言えない  
 ○ その他：

- (外来抗がん薬の注射投与がある患者に対して) 薬剤師が関与する患者について、あてはまるものにマークしてください（複数選択可）  
 ○ 通院で治療をおこなう全ての患者  
 ○ 特定の診療科やがん種、特定の薬を含む患者  
 ⇒ 詳細：
- 殺細胞性抗がん薬で治療中の患者  
 ○ 分子標的薬で治療中の患者  
 ○ 抗ホルモン薬で治療中の患者  
 ○ その他：
- (外来抗がん薬の注射投与がない患者に対して) 薬剤師が関与する患者について、あてはまるものにマークしてください（複数選択可）  
 ○ 通院で経口抗がん薬治療をおこなう全ての患者  
 ○ 特定の診療科やがん種、特定の薬を含む患者  
 ⇒ 詳細：
- 治療に経口の殺細胞性抗がん薬を含む患者  
 ○ 治療に経口の分子標的薬を含む患者  
 ○ 治療に経口の抗ホルモン薬を含む患者  
 ○ その他：

(3) 薬剤師が関与するタイミングや頻度について  
 ① 抗がん薬の点滴治療がある患者の場合  
 (複数選択可)

- タイミング
  - 医師の診察前
  - 医師の診察中
  - 医師の診察後
  - 点滴治療の間
  - 点滴治療終了後
- 頻度
  - 治療の度
  - 治療導入時
  - 治療変更時
  - 医師等からの依頼時
  - 担当薬剤師の判断

図1 アンケート調査質問・回答用紙 - 1

日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部<sup>1)</sup>、小山記念病院 薬剤科<sup>2)</sup>、国立国際医療研究センター病院 薬剤部<sup>3)</sup>、クオール株式会社 関東第一薬局事業本部<sup>4)</sup>、クオール薬局 港北店<sup>5)</sup>、国立がん研究センター東病院 薬剤部<sup>6)</sup>、聖路加国際病院 薬剤部<sup>7)</sup>、株式会社 インファーマシーズ イン薬局東大店<sup>8)</sup>、慶應義塾大学病院 薬剤部<sup>9)</sup>、帝京平成大学 薬学部<sup>10)</sup>

② 経口抗がん薬単独治療中の患者の場合  
(複数選択可)

▶ タイミング

医師の診察前  
 医師の診察中  
 医師の診察後

▶ 頻度

通院の度  
 治療導入時  
 治療変更時  
 医師等からの依頼時  
 担当薬剤師の判断

(4) 抗がん薬治療中の患者に関する業務内容  
(複数選択可)

治療薬に関する説明・指導  
 アドヒアランスの確認  
 減量や中止基準の確認  
 副作用モニタリング  
 支持療法提案  
 治療薬の変更提案  
 薬剤の減量や休薬の提案  
 その他: \_\_\_\_\_

(5) 抗がん薬治療中の患者に関する際、  
通常1回1名あたり何分程度を要していますか

① 初回導入時	通常1回あたり何分程度を要する時間	分程度
② 継続介入時		分程度

(6) 治療や副作用説明に使用する説明書には何を  
用いていますか (複数選択可)

病院で独自に作成したもの  
 製薬メーカーが作成したもの  
 市販されている資料  
 その他: \_\_\_\_\_

(7) 医師の診察に薬剤師が同席していますか。  
 同席していない  
 同席している (  一部同席  全て同席 )  
⇒ 一部同席の場合の内訳や詳細  
自由記述: \_\_\_\_\_

(8) がん患者指導管理料3の算定について  
(算定のないご施設は(8)(9)は回答不要です。)

① 算定のタイミング (複数選択可)

指導の都度  
 治療導入時やレジメン変更時  
 投与量等の変更時  
 その他: \_\_\_\_\_

② 診療報酬で定められる上限6回の算定が  
終了した後も、継続して関与していますか。  
 している: いっままで \_\_\_\_\_  
 していない

(9) がん患者指導管理料3の算定の際の同意取得は誰が  
おこなっていますか。(複数選択可)

主治医や担当医  
 薬剤師  
 その他: \_\_\_\_\_

**2. がん薬物療法における保険薬局との薬業連携の状況**

(1) 経口抗がん薬を含む外来処方箋を院外に発行する  
際、

処方箋を実施していますか。(複数回答可)

処方箋発行時にしている (  一部  全て )  
 処方箋発行時以外にしている (  一部  全て )  
 していない

● 監査する対象として、あてはまるものにマークし  
てください (複数選択可)

抗がん薬を含む全ての処方箋  
 殺細胞性の抗がん薬を含む場合  
 分子標的薬を含む場合  
 抗ホルモン薬を含む場合  
 特定の抗がん種 ⇒ \_\_\_\_\_  
 特定の診療科 ⇒ \_\_\_\_\_

(2) 抗がん薬を含む処方において、保険薬局からの  
疑義照会に誰が対応していますか。

抗がん薬を含むか否かに関わらず、  
原則、医師が直接対応している  
 抗がん薬を含むか否かに関わらず、  
原則、薬剤師が初期対応している  
 抗がん薬を含む場合のみ、医師が直接対応している  
 抗がん薬を含む場合のみ薬剤師が対応している  
 抗がん薬を含む場合のみ特定部門が対応している  
 その他: \_\_\_\_\_

図1 アンケート調査質問・回答用紙-2

(3) 外来処方箋へ臨床検査値を印字していますか？

印字していない  
 印字している  
⇒ 印字している場合、

● どの程度、処方箋に印字していますか？

全ての処方箋に印字している  
 一部の処方箋に印字している  
⇒ 一部の処方箋の場合

● どのような処方箋に印字していますか？  
(複数選択可)

抗がん薬を含む処方  
 急性疾患の処方  
 慢性疾患の処方  
 その他: \_\_\_\_\_

(4) 「薬業連携」の状況を教えてください。  
(複数回答可)

研修会を開催している  
 おくすり手帳を活用した情報共有をしている  
 独自のツールを用いた情報共有をしている  
 トレーシングレポートを運用している  
 レジメン情報を公開している  
 その他: \_\_\_\_\_

(5) 自施設での薬業連携の状況に満足していますか？

かなり満足している  
 まあまあ満足している  
 あまり満足していない  
 満足していない

**3. 施設状況**

2017年6月1日時点のものを用いてください。  
実績については2017年6月1ヶ月間の数値を用いてください。

病院名: \_\_\_\_\_ 許可病床数: \_\_\_\_\_床

● 外来化学療法加算算定状況  1-A  2-A  
⇒ 算定ありの場合、  
平均算定件数 \_\_\_\_\_件/月

● がん患者指導管理料3算定状況  
 算定なし  
 算定あり  
⇒ 算定ありの場合、  
平均算定件数 \_\_\_\_\_件/月  
うち 外来患者 \_\_\_\_\_件  
うち 医師の算定件数 \_\_\_\_\_件  
うち 薬剤師による算定件数 \_\_\_\_\_件

● 外来処方箋枚数 \_\_\_\_\_枚  
うち 院外処方箋発行率 \_\_\_\_\_%  
うち 経口殺細胞性抗がん薬の発行率 \_\_\_\_\_%  
うち 経口分子標的薬の外来処方箋発行率 \_\_\_\_\_%  
うち 経口抗ホルモン薬の外来処方箋発行率 \_\_\_\_\_%

● 薬剤師数 常勤 \_\_\_\_\_名 非常勤 \_\_\_\_\_名  
うち  
日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師 \_\_\_\_\_名  
日本医療薬学会 がん指導薬剤師 \_\_\_\_\_名  
日本医療薬学会 がん専門薬剤師 \_\_\_\_\_名  
日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師 \_\_\_\_\_名

● 化学療法件数 延べ実施件数 \_\_\_\_\_件  
うち 外来割合 \_\_\_\_\_%  
経口抗がん薬のみ処方患者延べ数 \_\_\_\_\_名

● 外来化学療法の対象となる主ながん種  
1: \_\_\_\_\_ 2: \_\_\_\_\_ 3: \_\_\_\_\_

● 通院治療が可能なレジメンの初回投与について、  
どのような診療体制ですか？  
 原則、初回のみ入院で実施している  
 原則、初回から外来で実施している  
 患者の年齢や希望に応じて変更している  
 その他: \_\_\_\_\_

● 外来化学療法室病床数 \_\_\_\_\_床

● 外来化学療法室の医療従事者数

薬剤師 専任 \_\_\_\_\_名  
専任 \_\_\_\_\_名  
兼任 \_\_\_\_\_名  
医師 専任 \_\_\_\_\_名  
専任 \_\_\_\_\_名  
兼任 \_\_\_\_\_名  
看護師 専任 \_\_\_\_\_名  
専任 \_\_\_\_\_名  
兼任 \_\_\_\_\_名  
その他の医療従事者 \_\_\_\_\_名

説明は以上です。  
本用紙は、返信用封筒に同封の上、「返信ください」  
この際は、ご協力誠にありがとうございます。

図1 アンケート調査質問・回答用紙-3

治療における保険薬局との連携状況を確認するため、経口抗がん薬を含む外来処方箋の処方監査の実施状況、疑義照会の対応状況および保険薬局との連携状況とその満足度を含む内容を設けた。なお、調査基準日は平成29年6月1日とし、算定実績などは平成29年6月の1か月間を対象とした。

**結果**

回答はがん診療連携拠点病院等全434施設のうち、270施設から得られ、回収率は62.2%であった。

①施設状況

がん治療に関連する認定薬剤師の在籍割合は、日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師が87施設 (32.2%)、日本医療薬学会のがん指導薬剤師が73施設 (27.0%)、がん専門薬剤師が116施設 (43.0%)、日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師が213施設 (78.9%) であった (表1)。

回答が得られた270施設のうち、外来がん治療部門におけるがん患者指導管理料3の算定施設は200施設 (74.0%) であった。算定している200施設中、医師による算定実績のある施設は47施設 (23.5%) あり、47施設のうち医師のみが算定 (薬剤師による算定がなし) の施設は8施設 (17.0%) であった (図2)。

表1 がん領域の認定薬剤師在籍状況

病床数	20-99	100-299	300-499	500以上	未回答	合計
施設数 / 施設割合	1	19	91	157	2	270
在籍認定薬剤師	施設数	施設数	施設数	施設数	施設数	施設数 割合
日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師		1	22	64		87 32%
日本医療薬学会 がん指導薬剤師		1	15	57		73 27%
日本医療薬学会 がん専門薬剤師		2	25	88	1	116 43%
日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師	1	12	76	124		213 79%

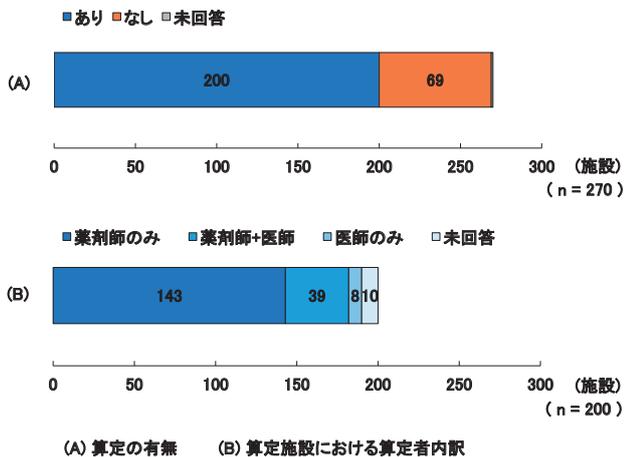


図 2 がん患者指導管理料 3 の算定状況

算定している200施設における1か月あたりの算定件数は、10件未満が42施設(21.0%)、10件以上50件未満が106施設(53.0%)、50件以上100件未満が38施設(19.0%)、100件以上が12施設(6.0%)であった。

## ② 外来がん治療に対する薬剤師の関与

回答が得られた270施設のうち、外来がん治療に関する指導や説明に薬剤師が関与している施設は261施設(96.7%)であった。薬剤師が関与している261施設のうち、「薬剤師外来」などの掲示をしている施設は43施設(16.5%)であり、掲示している43施設の中で予約枠を設けている施設は36施設(83.7%)であった(図3)。指導・説明を行う際に指導用の部屋を有している施設は217施設(80.4%)であり、指導用の部屋を有している217施設の中でプライバシーを保てる個室の環境となっている施設は186施設(85.7%)、部屋の一角などを利用している施設は23施設(10.6%)であった(図4)。

注射抗がん薬の投与がある患者に対して、病院薬剤師が関与する対象として、「通院治療を行うすべての患者」と回答した施設が145施設(53.7%)あり、「殺細胞性抗がん薬」および「分子標的治療薬で治療中の患者」と回答した施設はそれぞれ72施設(26.7%)、72施設(26.7%)であった。一方、注射抗がん薬の投与がない患者に対する病院薬剤師の関与は、「すべての患者」と回答した施設は38施設(14.1%)であり、「特定の診療科やがん種、特定の薬の患者」と回答した施設が81施設(30.0%)であった。また、薬剤師が関与するタイミングや頻度として、注射抗がん薬の投与がある患者に対しては「点滴治療の間に関与する」とした施設が220施設(81.5%)で最も多く、次いで「医師の診察後」と回答した施設が144施設(53.3%)と多かった。関与の頻度としては、回答の多かったものから、治療導入時176施設(65.2%)、治療変更時161施設(59.6%)の順であった。一方、注射抗がん薬の治療がない患者に対しては、

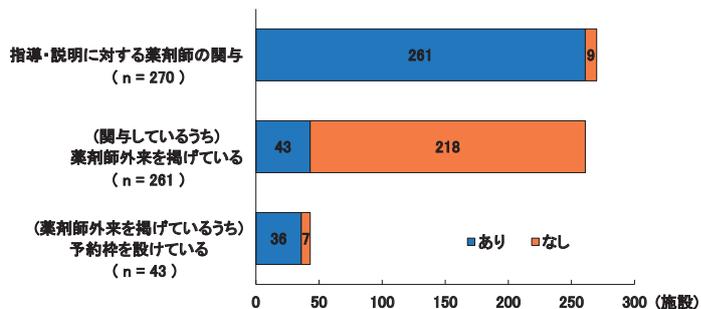


図 3 通院患者への抗がん薬治療に関する指導・説明への薬剤師の関与状況

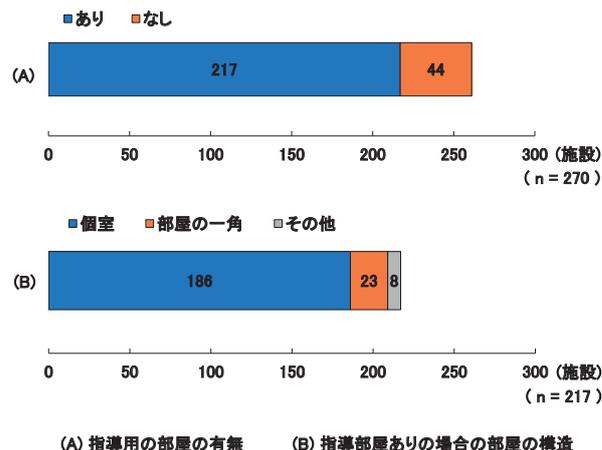


図 4 患者指導用の部屋の設置状況

薬剤師が関与するタイミングとして「医師の診察後」と回答した施設が223施設(82.6%)と最も多く、頻度は「医師からの依頼時」が183施設(67.8%)と最も多かった(図5)。

患者に関与する際に実施している業務内容は、「治療薬に関する説明・指導」が253施設(93.7%)と最も多く、「支持療法薬提案」が224施設(83.0%)、「副作用モニタリング」が217施設(80.4%)、「減量や中止基準の確認」が210施設(77.8%)、「アドヒアランスの確認」が186施設(68.9%)、「薬剤の減量や休薬の提案」が184施設(68.1%)、「治療薬剤の変更提案」が98施設(36.3%)と続いた(図6)。

患者に関与する際の1回あたりの平均時間は、初回指導患者は26.2±11.3分、継続患者は13.6±7.7分であった。治療や副作用説明の際に使用している資料として、「製薬会社から提供される資料」と回答した施設が250施設(92.6%)で最も多く、「病院独自に作成した資料」は206施設(76.3%)であった。

がん患者指導管理料3の算定状況について、「治療導入時やレジメン変更時のタイミングで算定している」と回答した施設が168施設(62.2%)であった。また、診療報酬上の算定回数上限とされている6回の算定終了後も継続して関与していると回答した施設は150施設(55.6%)であった。算定の際の同意取得について、「主治医・担当医がおこなっている」

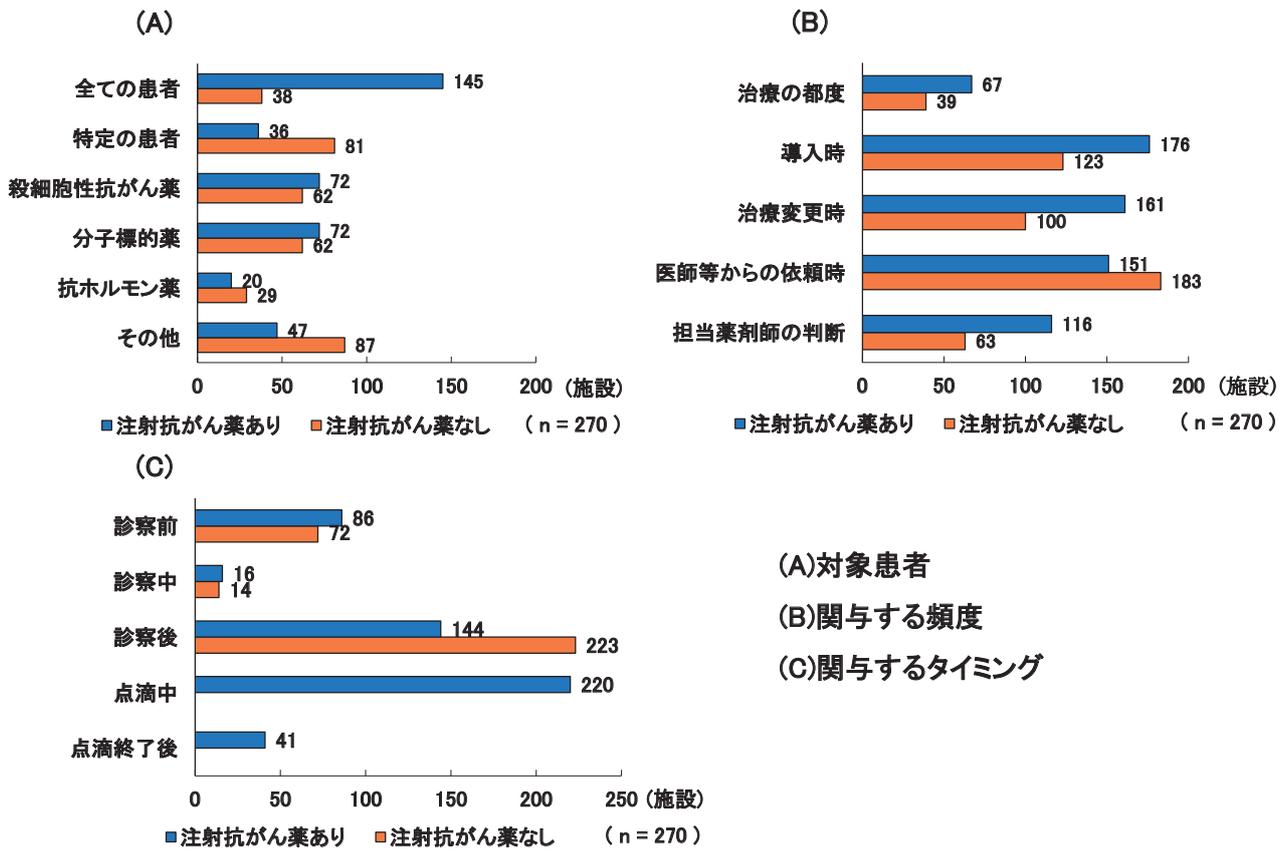


図5 薬剤師の関与の対象と時期（複数回答可）

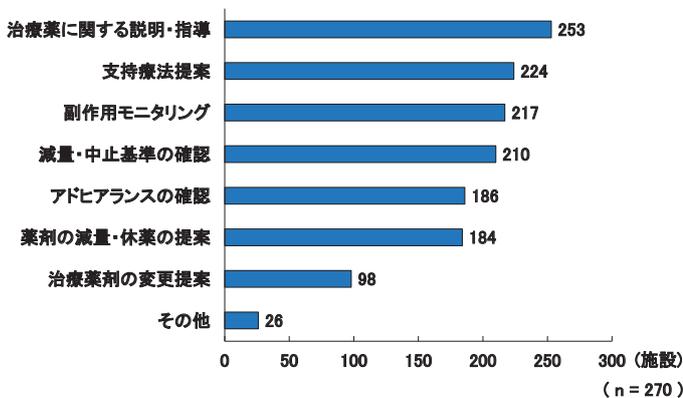


図6 実施している業務内容（複数回答可）

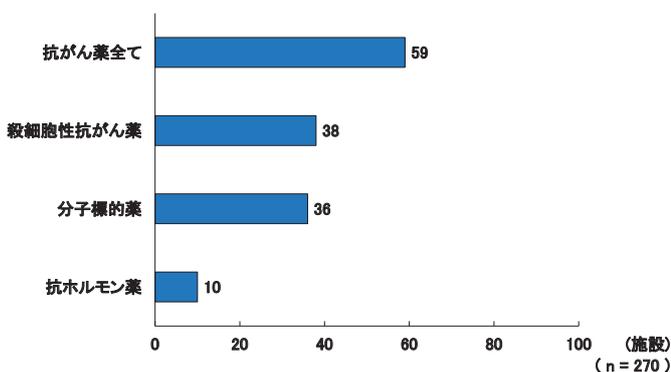


図7 院外処方せんの処方監査対象（複数回答可）

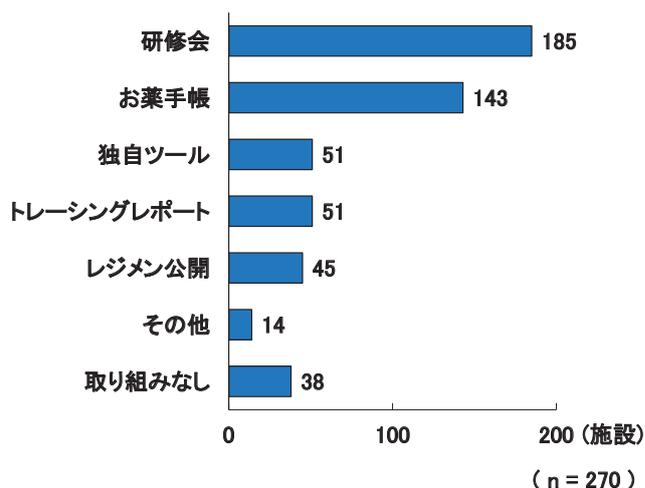
と回答した施設が140施設（51.8%）、「薬剤師がおこなっている」とした施設が118施設（43.7%）であった。

### ③ 保険薬局との連携状況

抗がん薬を含む外来処方箋の処方監査について、処方箋発行時におこなっている施設が71施設（26.2%）、処方箋発行時以外におこなっている施設が34施設（12.6%）であった。この105施設のうち、抗がん薬の全てを監査の対象としている施設が59施設（56.2%）であった（図7）。抗がん薬を含む処方に関する保険薬局からの疑義照会の受け手について、「全て医師」としている施設が143施設（53.0%）、「全て薬剤師」としている施設が109施設（40.4%）であった。

保険薬局との連携の活動内容として、「研修会の実施」が最も多い185施設（68.5%）、「お薬手帳を用いた活動」が143施設（53.0%）と続いた。また、「施設のレジメン情報を公開している」と回答した施設は45施設（16.7%）であった。連携に関する満足度については、「かなり満足」が3施設（1.1%）、「まあ満足」が59施設（21.9%）、「あまり満足していない」が127施設（47.0%）、「満足していない」が74施設（27.4%）と満足度が低い施設が半数を占めた。（図8）

(A) 活動状況(複数回答可)



(B) 活動の満足度

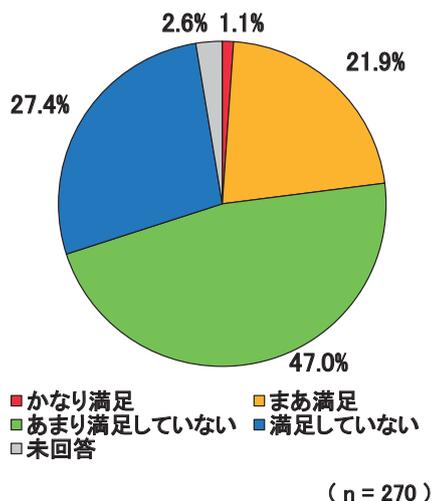


図8 保険薬局との薬薬連携

## 考察

本調査は、外来がん治療部門での薬剤師の活動について、日本臨床腫瘍薬学会として初めて実施した全国的な現状調査であり、今後、継続的な調査をおこなっていく上で基礎となる重要な資料となる。

本調査では62.2%の回収率が得られた。この回収率はがん診療連携病院等を対象とした薬剤師の実態調査を報告した既報と同等の回収率であり、信頼性のある報告となっていると考えられる。<sup>4)</sup>

がん診療連携拠点病院等において、日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師が87施設 (32.2%) で活動していることが確認できた。外来がん治療部門において、ほぼすべての施設で薬剤師ががん患者への説明・指導に関与していることが明らかとなった。既報<sup>4)</sup>においては、がん治療に関する認定・専門・指導薬剤師が不在の施設が散見されたが、今回の調査では、いずれかの資格を有する薬剤師がほぼすべての施設に在籍しており、各施設でがん治療に精通した薬剤師の育成が順調に進んでいるものと考えられる。

がん患者指導管理料3を算定している施設は200施設 (74.0%)、算定している200施設のうち薬剤師が算定をしている施設は182施設 (91.0%) であることが明らかとなり、薬剤師が外来がん治療患者の指導などに大きく関わっている傾向が確認された。なお、がん患者指導料3を算定している施設において、日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師のみが在籍している施設は3施設であった。

外来がん治療に関する薬剤師業務は、これまではレジメン監査や薬剤の調製などの対物業務が主であったが、現在は患者への服薬指導や副作用マネジ

メントなどの対人業務へと変わりつつある。ただし、経口抗がん薬だけの治療患者では、薬剤師が在室する外来がん治療部門 (外来化学療法室など) を利用する機会は少なく、全ての患者に関与することは困難となる。実際、当該患者に関与できている施設は14%にしか過ぎなかった。一方で、医師の診察前に薬剤師が指導などで関与している施設もあり、これは薬剤師外来が設置されている施設の増加やがん患者指導管理料3が新設されたことによる影響があるものと考えられた。さらに、少数ながら医師の診察にも薬剤師が同席している施設があるなど、薬剤師が外来がん治療患者に関与することの意義を感じている施設も増加傾向にあるのではないかと推察される。これらの業務内容は、施設の状況や薬剤師の在籍人員数などの課題は考えられるものの、新たな外来がん治療部門における薬剤師の業務展開として挙げられていくものと考えられる。

薬剤師は、治療薬に関する説明を実施していることに加え、副作用のモニタリング、支持療法の提案、減量や中止基準の確認・提案などの業務をおこなっている現状が把握でき、安全ながん治療を実施する目的だけでなく、より効果的な治療の遂行にも薬剤師が尽力していることが窺えた。現在、がん患者指導管理料3は算定の上限を6回に設定されているが、本調査では半数以上の施設で、上限に達した後も継続して関与していることが明らかとなり、診療報酬上の要件だけに依存した関わり方にはなっていないことが考えられる。

外来がん治療においては、近隣の保険薬局との連携も安全ながん治療を実施するためには重要である。保険薬局との連携では、研修会の開催やお薬手帳などを用いた活動が多くおこなわれていた。しかしながら、連携活動に対する満足度は半数以上が満

足していない回答となっていた。回答には、既に連携に取り組んでいる施設も含まれていることから、積極的に活動に励んでいるからこそ、満足感が得られていない可能性や病院薬剤師と薬局薬剤師の考える連携の間にギャップがある可能性など、様々な要因が予想された。

本調査を通して、がん診療連携拠点病院等の外来がん治療部門における薬剤師業務の実態として、薬剤師による薬学的介入が積極的に実践されている現状を把握することができた。今回の調査内容をブラッシュアップしたアンケート調査は平成30年度以降も継続事業として実施している。定点調査を実施することにより、外来がん治療部門における薬剤師業務の重要性を評価および取り組むべき課題の検討に繋げていきたい。

## 【謝辞】

この度のアンケート調査にご協力いただきましたがん診療連携拠点病院等の皆さまに深謝いたします。

## 【引用文献】

- 1) 厚生労働省：平成29年（2017）患者調査の概況
- 2) 厚生労働省：告示第57号 平成26年度診療報酬改定
- 3) 厚生労働省：疑義解釈資料の送付について（その2）、平成26年4月4日
- 4) 櫻井洋臣，鈴木真也，川澄賢司，遠藤一司：がん診療連携拠点病院においてがん治療に関与する薬剤師の実態調査，*医療薬学*，2013;39（12）：717-725.

# 研究方法のレクチャー: (2) 論文の書き方 ～論文投稿初心者に伝えたい論文執筆のお作法～

藤田 行代志\*  
Yukiyoshi Fujita\*

## Lecture Series of Research Method: ②How to write a research paper Basic Rules for Writing a Research Paper

### Summary

There are a number of basic rules for writing research papers that are often not mentioned in the instructions that are provided to authors. Also, there is a high possibility that authors who do not have appropriate research training will not know these rules. In recent years, it has been observed that research papers are not only submitted by faculty and pharmacists at universities, but also by pharmacists working in general hospitals and community pharmacies. Unfortunately, a large number of these are not written according to the standard rules and are usually lacking in terms of content as well. As a result, peer reviewers sometimes get a negative impression and this can result in unfavorable feedback. This paper intends to introduce the basic rules for writing research papers. In reality, knowledge about a variety of subjects is required to conduct research. Therefore, the author of this paper strongly recommends that beginners should take guidance from an experienced writer, who also has research experience, rather than attempting to write a paper on their own. This paper will be helpful in teaching writers how to write a proper research paper. The author also hopes that peer reviewers will be able to focus on assessing the content of the research paper without being negatively affected by the lack of conformance to basic rules.

### Key words

peer review, instructions for authors, cover letter, manners, typo

### 要旨和訳

論文には投稿規定には記載されていない基本的なルール、つまり「お作法」がたくさん存在する。しかし、研究の指導を受けたことがない場合、その存在すら知らない可能性が高い。近年、大学の教員や薬剤師からだけでなく、一般施設の薬剤師からの論文の投稿も増えているが、残念ながらお作法について指導を受けていないと思われる投稿が少なくない。お作法が守られていない論文は、内容にも問題のある原稿が多いため、査読者の心象を悪くし、厳しい判定が下されることがある。このような事態を避けるため、本稿では細かく教えられることの少ない、論文のお作法について紹介する。実際には、本稿で述べているお作法のみならず、研究を実施するには様々なノウハウが必要である。そのため研究の初心者は、独学で論文を書くのではなく、研究経験のある指導者の指導を受けることを強くお勧めする。本稿がその指導過程において役に立てば幸いである。

\*群馬県立がんセンター 薬剤部 Division of Pharmacy, Gunma Prefectural Cancer Center  
群馬県太田市高林西町617-1 : 617-1 Takahayashinishi, Ota, Gunma, 373-0828 Japan

## 1. はじめに

日本臨床腫瘍薬学会雑誌 (JJASPO) を始め、学術雑誌に論文を投稿する場合、投稿・執筆規定 (Instructions for Authors) に従った形式で投稿することが求められる。しかしながら、実は論文には投稿規定にも記されていない「お作法」というものが存在する。これらは大学・大学院において論文執筆の際に研究室の教員から指導される事が多い。そのため、学生時代に論文執筆を経験していない場合、その存在すら知らぬまま過ごしていることが少なくないと想像される。近年、薬剤師も日々の業務の中で感じた臨床疑問をもとに、データをまとめて論文投稿する機会が増えている。だが、学生時代に論文執筆の指導を受けたことがなく、上司も論文執筆の経験がなければ、誰からもお作法について指摘されることなく投稿に至る。そのような論文が査読者からどう評価されるか。査読者は投稿された論文の内容が世の中に公表されるに値するか否かを評価する。しかしながら、研究の内容以前に、お作法がなっていないことで印象を悪くしたり、査読過程でお作法まで修正するのは困難と考えたりして、厳しい判定を下す可能性がある。これは「内容が優れているにも関わらず」というよりは「お作法がなっていない論文は内容にも問題がある」ということを多くの査読者が経験している結果でもある。事実、JJASPOの査読においても「論文としての形式、体裁が整っているか」という審査項目がある。出版上の体裁の統一が主な理由であろうが、論文として受理されるための必須事項であることには変わらない。

本稿では、論文の査読者の立場から、和文誌における論文執筆のお作法として、よく気になる事項について述べる。論文執筆のテクニックについて書かれた書籍や総説は多いが、細かいお作法について書かれたものはそれほど多くない<sup>1,2)</sup>。本稿を作成するにあたり他の総説も参考にしているが、あくまで筆者が考える一般的な原則であり、絶対的なものではないことにご留意いただきたい。なお、論文執筆に限らず、学会発表や要旨、あるいは商業誌の原稿を執筆する場合にも当てはまる内容が多々あるので、参考にさせていただきたい。

## 2. 「論文執筆のお作法」以前のお作法

ここで述べることは、他人に自分の文章を読んでもらう場合の基本的な礼儀や注意事項である。しかし、残念なことに、これらが守られていない投稿もある。

### 2-1. 誤字脱字を確認する

論文に限らず、公の目に触れる文章は、必ず誰かにチェックしてもらうべきである。チェックしてもらうのは論文投稿の経験者であることが望ましいが、少なくとも誤字脱字や言い回しの不備などは同僚や後輩でも指摘できるだろう。自分で書いた文章は、自分にとっては自然であり、間違いに気づき難いものである。事実、本稿も筆者自身が2,3回見直した後に同僚に確認してもらったが、多くの指摘もらった。誤字脱字が散見されれば、査読者の信用を失うので、ゼロにすることは難しくても減らす努力をしてほしい。査読者や編集者は、論文の質の向上や科学の発展のため、ボランティアとして査読にあたっている。基本的な間違いを修正したうえで投稿することが最低限の礼儀であろう。

### 2-2. 投稿・執筆規定を読む

薬剤師として何らかの資格を申請する際、その形式についてよく説明を確認するだろう。それと同じことであるが「投稿規定を読んでないのか?」「他誌への投稿をそのまま送ったのか?」と疑いたくなるような投稿を稀に見かける。JJASPOへ投稿する場合は、ホームページにある「JJASPO投稿規程」および「別紙執筆要領」を熟読のうえ投稿する。

### 2-3. シンプルかつ分かりやすい日本語で書く

このことは当然といえば当然だが、実際にはそう簡単ではない。分かりやすい文章を書けるかどうかは、個々の日本語力に大きく左右される。ただ、これも投稿前に誰かに読んでもらうことである程度改善できる。よくある間違いや修正の具体例について解説した総説<sup>3-5)</sup>があるので参考になるだろう。頻繁に見かける不適切な表現を表1に挙げる。

表1 頻繁に見かける不適切な表現

- ・「にて」→「のため」「を用いて」など文意に合わせて具体的な表現にする
- ・名詞+「を行った」 例: 検査を行った→検査した
- ・～が見られた→～した  
例: 低下が見られた→有意に低下した
- ・体言止め メモではないので、文中では用いない  
例: 76歳男性。呼吸苦にて緊急入院→76歳の男性が呼吸苦のため緊急入院した
- ・長い1文→wordで3行以上(80文字以上)となる文章は2文に分けられないか考える
- ・主語と述語の不一致

### 2-4. カバーレターを添付する

カバーレターとは、編集者に論文の査読手続きをお願いするための添え状である。投稿規定にカバーレターの添付が明記されている雑誌もあるが、記載がなくても添付するのが礼儀である。ただ単に「お願いします」という挨拶だけでなく、論文の内容を簡潔に紹介し、新規性や価値を編集者に訴える内容も記載する。フォーマットについて、詳しくは他の総説を参考にさせていただきたい<sup>6)</sup>。

### 3. 記載方法のお作法

記載方法についてのお作法は、投稿規定に記載されていないものの、まさに業界内では一般常識とされている内容である。論文の内容の本質とは異なる点であり、筆者も修正を促す場合に「細かいことを指摘している」とも思う。しかし、諸言で述べたように、お作法がなっていないばかりに、見た目だけで悪く評価されてしまうことは避けたい。やはり論文として世に公表するのであれば、基本はしっかりと押さえるべきである。

#### 3-1. 単位と数字の間には半角スペースを入れる

これさえ見れば、著者らがお作法を理解しているか否か判断できると言っても過言ではないくらい、できている論文とそうでないものに分かれる。ただし、例外として%、°C、°（角度）などはスペースを入れない。なおday 1、grade 2のような場合も英単語と数字の間に半角スペースを入れる。英文でどのように表記されるか確認していただければ、すぐに納得できるだろう。

例：100 mL、1000  $\mu\text{g/mL}$ 、100%

#### 3-2. 初出の略語は正式名称を示す

好中球減少症（FN）やシスプラチン（CDDP）のように、略語を用いる場合は初出の際に正式名称を表記し（スペルアウト）、その直後に括弧書きで略語を表記する。このとき「以下」「と略す」などは不要である。一度略語を用いた言葉は、それ以後は略語で示す。略語は、長い言葉が繰り返されて読みづらくなるのを防ぐ場合に用いる。そのため1、2度しか出てこない言葉を略語にする必要性は少ない。一方で、DNAやRNAなど世間に広く知られている略語はスペルアウトする必要はなく、投稿規定にその一覧を掲載している雑誌もある。なお、略す場合は一般的な略語を用いないと、読者には分かりづらくなるので注意が必要である。どのように略すのが一般的なのか分からないときは、既報の論文で確認すると良い。

#### 3-3. 時制に注意する

述べる内容により現在形・過去形を使い分ける。以下に基本的なルールを示すが<sup>1)</sup>、絶対的ではないようである。

<現在形>

- ・序論や考察において、一般的事実や結果の解釈などを述べる場合  
例：高齢化が進んでいる、薬剤Aは嘔吐の予防に有用であることを示唆している
- ・図表を参照する場合  
例：表1に患者背景を示す、サブセット解析の結果を図3に示す

<過去形>

- ・方法の項目は、全て過去に行ったことであるため過去形で記載する  
例：乳がん患者を対象とした、脳転移を有する患者は除外した
- ・序論や考察において論文を引用する場合  
例：鈴木らは薬剤Aが嘔吐を有意に抑えることを報告した
- ・研究結果や明らかになったことを示す場合  
例：嘔吐の発現は薬剤A併用群において有意に低かった

#### 3-4. 日本語の文に出てくる英単語の記載方法

英文同様、英単語は文頭の場合は大文字で、文中に出てくる場合は小文字で始める。

例：Grade 1の副作用は5名に、grade 2の副作用は2名に発現した

#### 3-5. 薬物は一般名で記載する

商品名が必要な場合は一般名の後に（〇〇<sup>®</sup>）と記載する。また、カタカナで表記するのが一般的だろう。

例：シクロホスファミド（エンドキサン<sup>®</sup>）

#### 3-6. 範囲を表す場合はエンダッシュで繋ぐ

これは意外と知られていないが、範囲を示す場合はハイフン（-）ではなく、エンダッシュ（-, en dash）を用いる。特に英語として記載する場合に、数字と数字を直接エンダッシュで繋ぐ。日本語としての記載であれば「～」あるいは「から」で示すのが自然だろう。

例：95%信頼区間：(95% CI: 0.50–0.95)、2017年から2018年に

#### 3-7. 英数字は半角で記載する

例：C I N V → CINV、1 コース目 → 1コース目

#### 3-8. ローマ数字はI、V、Xを並べて表記する

例：Ⅲ → III、Ⅳ → IV

#### 3-9. 数値は一般的な桁数に揃えて表記する

## 4. 論文の構成におけるお作法

論文は一般的にIMRAD形式で構成される<sup>7)</sup>。IMRADとは「Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion」の頭文字をとったもので、JJASPOでは緒言、方法、結果、考察で構成される。単なるお作法にとどまらず、査読でチェックされるポイントおよび読者に主張が伝わりやすい論文にするためのコツも含めて述べる。

#### 4-1. タイトル (Title)

査読では「論文の内容を的確に表している」ことが求められる。読者の興味を引くものであるとさらに良い。とはいえ、あくまで学術的な言葉である必要があり、広告の宣伝文句のようなものを推奨するわけではない。

<ありがちな悪い例>

- × 当院における～：自施設単独のデータであっても一般化したタイトルを付ける。
- × がん薬物療法における服薬指導の有用性：対象が広すぎて具体的な内容をイメージできない。対象患者や服薬指導の方法など、より具体的なキーワードを含め、論文の内容がイメージできるようにする。逆に、情報が多すぎるのも不適切である。

#### 4-2. 著者 (Authors)

著者として名前を連ねる資格があるのは、その研究に十分な貢献をした者である。専門・認定資格取得など、内部事情により有名無実な著者を加えてはならない。つまり、名前を入れて欲しければ、それ相応の貢献をすることが求められる。「研究に貢献した者」の具体的な定義は、医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) のガイドラインが用いられ、4つの基準全てを満たすことが求められる<sup>8)</sup>。医学雑誌編集ガイドラインに記載されている基準の日本語訳を表2に示す<sup>9)</sup>。

著者の並び順にも決まりがある。その研究・論文化に最も貢献した人の名前が最初になり、筆頭著者 (first author) と呼ばれる。2番目に来るのは、研究の指導者である。最後に来るlast authorは、研究実施の環境を整えた者、つまり、教授や薬剤部長など筆頭著者の上司であることが多い。また、その研究全体に責任を持ち、連絡窓口となる人をcorresponding authorと呼ぶ。所属は研究実施当時の施設を示す。論文化の間に異動した場合は\*などをつけ「現・〇〇病院」などと欄外に示す。なお、投稿前には共

表2 著者の基準

1. 研究の構想もしくはデザインについて、または研究データの入手、分析もしくは解釈について実質的な貢献をする
2. 原稿の起草または重要な知的内容に関わる批判的な推敲に関与する
3. 出版原稿の最終承認をする
4. 研究のいかなる部分についても、正確性あるいは公正性に関する疑問が適切に調査され、解決されるようにし、研究のすべての側面について説明責任があることに同意する

著者全員のチェックと内容に関する了承を得る。

#### 4-3. キーワード (Keywords)

何のために列挙を求められるかといえば、論文を検索する際にそのキーワードで引っかけられるようにするためである。タイトルに含まれる単語は検索ワードに含まれるため、キーワードとして挙げる意味は少ない<sup>1)</sup>。

#### 4-4. 要旨 (Abstracts)

言うまでも無く、論文の内容を短くまとめて紹介する場所である。タイトルを除くと「論文の中で最も読まれる」ところでもある。当然だが、要旨の内容と本文の内容は一致しなければならない。本文を

作成してから要旨を作成すれば不一致の可能性は低くなる。ただし、その後に本文を修正した場合は、要旨の内容と齟齬がないか再度確認する。特に、査読に対するリバイスにおいては、本文の修正に伴い、要旨の修正も必要ないか確認する。修正した場合には、指摘に対応して本文だけでなく要旨も修正したことを査読者に伝える。

#### 4-5. 緒言、序論 (Introduction)

その論文のテーマに詳しくない読者でも研究内容が理解できるよう、基本的な情報を紹介するのが緒言の意義である。特に、どこまで分かっている (主に過去の論文を引用して紹介)、どこが分かっているのか (論文の新規性がどこにあるか) を明確にすることが重要である。それにより、論文の価値を読者にアピールできる。

#### 4-6. 方法 (Methods)

このパートでは以下の2つが可能なように書く必要がある<sup>10)</sup>。

1. 仮説検証の手法が正しいかどうかを判断できる
2. 他者が試験を再現できる

1)について補足すると、論文の批判的吟味という観点で、研究結果が妥当な方法で得られたことを確認できるような情報を記載する、ということである。なお、統計は最後に記載する。統計・データ解析においてありがちな間違いについて、例を交えて詳細に説明した総説がある<sup>11, 12)</sup>。論文執筆初心者にとって非常に有益であるので、ぜひ一読することをお勧めしたい。

<ありがちな悪い例>

- × 対象患者は100名であった：症例数は、調査後に分かるものであるから、結果に記載する。
- × 結果にデータが示されているのに、そのデータを得るための方法が記されていない：逆に方法に記載があるのに結果が無い、といったケースも散見される。方法と結果の内容が一致するよう、過不足なく記載する。

#### 4-7. 結果 (Results)

研究より得られた結果を淡々と述べるパートである。

<ありがちな悪い例>

- × 図表と同様の内容を文章で記す：冗長と判断される。本文では図表の内容のうち、特徴的なことや強調したいことのみを文章で述べる。
- × 得られたデータを全て示す：「苦労して得られたデータなので全て論文に記載したい」という気持ちは、筆者自身の経験も含め、十分理解できる。しかし、読者からすると何が重要なのか分からなくなってしまう。伝えたいことは何か？そのために必要なデータはどれか？を意識し、必要十分なデータを取捨選択する。それが読者に伝わりやすい論文にするために重要である。

×自分達に都合の良いデータだけを示す：意図的でなくても、勝手な理由を付けてデータを取り除いてしまうことは、データの信頼を落とす行為である。言いたいことを正当に評価するために必要な条件を熟慮し、あらかじめ明示した基準に従って除外することは問題ない。その基準は方法に明記する。

#### 4-8. 考察 (Discussion)

得られた結果について、その信頼性を過去の文献を引用して補足し、著者がどう考え、読者に何をアピールしたいのかを述べるパートである。基本的には、過去の類似研究を引用して、自分たちの研究で得られたデータと比較し、その意義を考察する。また、内容としては緒言・結果・考察と一貫した論調であることが重要である。

考察では研究結果を評価するうえでの注意点 (limitation) についても述べる。Limitationは必ずしも論文の評価を下げるものではない。研究内容を正当に評価してもらうべく、正々堂々と述べれば良い。

<ありがちな悪い例>

×先行研究の調査が不十分：類似のテーマについて報告している既報を取り上げなければ、調査不足とみなされる。査読者はその分野の知識が

あるため、少し検索すれば論文を十分に引用しているか否かすぐに分かる。文献調査した後、論文執筆中に発表された類似研究に気付かないことがあるので、注意が必要である。

×著者らに都合の良い論文のみ引用して考察する：関係する論文を網羅的に調べ、反対の結果を示している論文であっても隠さず引用し、結果が不一致となった理由について考察する。

×言い過ぎ：結果を論理的に解釈したら、本研究の結果ではそこまで言えないだろう、という考察をすることである。論理の飛躍や、条件を見落としていることなどが原因となる。

×結果から導かれたわけではない一般論でまとめられている：研究しなくても言えるような一般的な結論を言いたいなら、最初から研究する必要はない。

×序論と同じことを繰り返し述べる：研究の背景や目的は序論で述べる。考察で再度述べる必要はない。

×薬剤Aは下痢の発現に影響することが示唆された：改善した・悪化したなど、誤解のない明確な表現で述べる。

#### 4-9. 図表 (Figures and Tables)

どのような図表を作成すべきかは、その図表を

<悪い例>

表 1 患者背景

	A 群 (n=100)	B 群 (n=100)
年齢	65.5 ± 13.8	62.3 ± 17.0
体重	58.1 ± 8.92	57.7 ± 7.14
PS (0/1/2/3/4)	80/18/2/0/0	78/20/2/0/0

- ・年齢は正規分布しないことが多いため、平均値±標準偏差でなく、一般に中央値 (範囲) で表記する
- ・桁数は標準的な桁数に合わせる
- ・対象症例のない項目は省略する (症例数から PS 3 以上が 0 であることは分かる)
- ・縦横の罫線は図を見にくくするため、可能な限り省略する
- ・単位を記載する

図 1 表の作成における悪い例と修正例

<修正例>

表 1 患者背景

	A 群 (n=100)	B 群 (n=100)
年齢 (歳)	70 (29-86)*	69 (27-87)*
体重 (kg)	58.1 ± 8.9	57.8 ± 7.1
PS (0/1/2)	80/18/2	78/20/2

\*中央値 (範囲)

<悪い例>

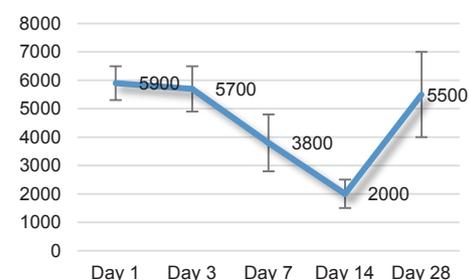


図 薬物 A 投与後の白血球数の推移

- ・影はつけない
- ・フォントが小さすぎる
- ・横軸のデータの間隔が不適切
- ・縦軸のタイトルおよび単位が無い、目盛りが細かすぎる
- ・図中での数値表記や、横の補助線は不要

<修正例>

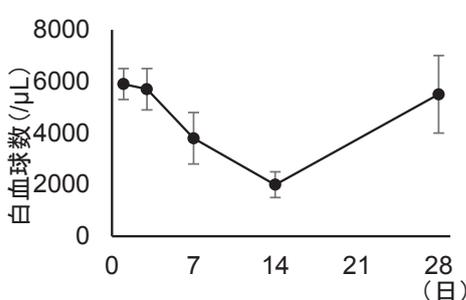


図 薬物 A 投与後の白血球数の推移

図 2 図の作成における悪い例と修正例

示すことで言いたいことは何か?によって決まってくる。図表作成におけるありがちな悪い例と修正例を図1、2に示す。左の<悪い例>の方が視覚的に好みの方もいるかもしれないが、論文では「simple is best」である。その理由で棒グラフなどを立体的に表示することも好ましくない。また、不要あるいは不足の図表の有無についても審査される。

#### 4-10. 引用文献 (References)

体裁は雑誌によって異なり、投稿規定に従って記載する。確認すべき事項は以下のような項目である；順番（引用した順か、著者の名前順か）、記載する著者の人数（何人以上はet al.あるいは～他、と略すか）、論文名の有無、雑誌名はイタリックか・正式名称か略称か、巻号はボールドか、など。なお、投稿規定を確認するより、その雑誌に掲載されている過去の論文を参考にすると分かりやすい。

総説はあるテーマについて多くの論文を引用しており、それ1報だけで多くの引用が可能である。しかし、総説を引用して済ますのではなく、そこで引用している原著を直接引用するのが基本である。この時、総説から「この論文にこんなことが書いてありそう」と信じて引用すると（孫引き、と呼ばれる）、そんなことは言えない論文を引用してしまうことがある。そのため、必ず自分自身で引用文献を読み、著者の責任として確かにその論文が根拠となることを確認する。

## 5. おわりに

論文を執筆する際に守るべき、お作法について述べた。論文投稿の初心者にとっては初耳の内容もあっただろうし、本稿の説明だけでは分かりにくかったかもしれない。そこで、記載方法の具体例を知るために役立つものとして類似テーマの論文をお薦めしたい。この時、大学のように研究の専門家がいる施設から報告された論文は、お作法を踏まえて記載されている可能性が高い。本稿で述べたお作法が守られている論文を見つけ、論文執筆の良き具体例としていただきたい。

論文の書き方に関する他の総説と同様に、本稿は論文投稿を促すことを目的に執筆したものである。その目的からすると冷水を浴びせるようで不適切かもしれないが、筆者の正直な本音を述べたい。大学病院や研究所のある病院では、教授や博士号取得者など研究の指導ができる上司が多く、論文執筆を含め、研究を行うには恵まれた環境である可能性が高い。しかしながら、市中の一般病院や保険薬局では研究のトレーニングを受けた者がいないケースが多いと思われる。そのような環境であっても、研究をしたい、論文を書きたい、と果敢にチャ

レンジすることは敬意を表すべきことである。ただ、現実的なことを言ってしまうと、我流で研究を行い、論文を書いて投稿した場合、お作法を含めて基本的なところに問題が存在し、リジェクトと判断されることが多い。あえてははっきり言ってしまうと、論文を書く、という作業は独学では困難である。実際、研究経験の無い薬剤師による研究活動に対して否定的な意見を耳にすることもある。しかし、困難であるからこそ、我流でなく、研究・論文執筆経験のある人物の指導を仰ぐことを強くお薦めしたい。具体的には出身大学の教員や学会等で知り合った薬剤師に指導をお願いする。最近では、社会人大学院生として、大学院に通う薬剤師もいる。また、病院であれば論文執筆経験のある医師をお願いすることも可能だろう。どこにも見つからなければ、私で良ければ多少は力になれるかもしれない。日々の業務に忙殺されながらも論文を書こうというのであるから、効率の面からも、ぜひ経験者の指導を仰いで欲しい。このように考えると、本稿の意義は初心者が独学で論文を書くためのものではなく、経験者から論文の指導を受けるうえで最低限の形式を整えるためのものであって欲しい。私自身、査読者という立場でも、なんとか良い論文にしようと様々なアドバイスを試みるが、文章によるやり取りであり、おのずと限界がある。また、そのための労力は甚大となってしまうため、現実的には上手く行かず、却下と判断せざるを得ないことが多い。その際、本稿を紹介し、形式を整えた上で再投稿してもらえば、査読者として内容のブラッシュアップに専念できるかもしれない。「お作法に従った、読みやすい・理解しやすい論文」を投稿して欲しい、ということは査読者という立場からの切なる願いでもある。

以上、本稿が論文を書こうという初心者らの参考となれば幸甚である。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 武田湖太郎, 論文を書くときの留意点, 脳科学とリハビリテーション. 2017 ; 17 : 1-8.
- 2) 山本敏之, 論文の構成と各セクションの書き方, デイサースリア臨床研究. 2015 ; 5 : 14-19.
- 3) 西尾正輝, 医学系論文における文章の書き方, デイサースリア臨床研究. 2015 ; 5 : 24-29.
- 4) 青山隆夫, こんな論文はアクセプトされない! 論文の書き方の注意点, 薬局. 2013 ; 64 : 2253-2256.
- 5) 松原茂樹, わかりやすい論文日本語, 周産期医学.

- 2013 ; 43 : 1-1316.
- 6) 荒木拓也, 山本康次郎, カバーレターの書き方とエディター・レフリーのコメントに対応するポイント, 薬局. 2013 ; 64 : 2257-2262.
  - 7) Ilaci LB, Pereira MG, The introduction, methods, results, and discussion (IMRAD) structure: a fifty year survey, *J Med Libr Assoc.* 2004 ; 92 : 364-367.
  - 8) ICMJE Recommendations. 2018. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>, 2019年7月8日アクセス
  - 9) 日本医学雑誌編集者会議, 医学雑誌編集ガイドライン, 日本医学会. 2015. [http://jams.med.or.jp/guideline/jamje\\_201503.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/jamje_201503.pdf), 2019年7月8日アクセス
  - 10) 原 正彦, 臨床研究立ち上げから英語論文発表まで最速最短で行うための極意: 金芳堂, 2017.
  - 11) 荒瀬康司, 論文投稿に際しての統計学的記述の留意点, 人間ドック. 2018 ; 33 : 557-570.
  - 12) 大谷壽一, 井上賀絵, 臨床薬学研究における研究デザインとデータ解析のポイント, 薬局. 2013 ; 64 : 2245-2251.

# 発熱性好中球減少症

## 【POINT】

- ・生命に関わる重要なオンコロジーエマージェンシーの1つであることを理解する
- ・発熱性好中球減少症の定義を理解する
- ・発熱性好中球減少症に関する初期対応を理解する
- ・リスクに応じた対応を理解する
- ・最新の発熱性好中球減少症診療ガイドラインを理解する

## 【はじめに】

がん患者は、様々な原因で発熱するが、最も多い原因は感染症で約60%を占めるとも言われている。がん患者には様々な要因（腫瘍熱、薬剤性発熱、不明熱、感染性など）により発熱が認められるが、感染性の発熱はoncological emergencyの1つであり、可能な限り避けなければならない副作用である。なかでも、がん化学療法施行に伴う発熱性好中球減少症（Febrile neutropenia；FN）は、治療関連死のリスクのみならず、治療効果の減弱や予後への影響を及ぼす可能性がある副作用であるため、本項ではFNの特徴、治療、予防などのマネジメントについて確認してみたい。

## 【発熱性好中球減少症の変遷】

殺細胞性の抗がん剤を用いたがん薬物療法を行う場合、最も問題となる用量規定因子は骨髄抑制である。特に、好中球数が減少した場合、発熱の頻度が高くなる。その頻度は、治療レジメンによっても異なるが、高いものでは80%を超えるような治療もある。この発熱性好中球減少症の中で、感染巣や原因微生物を同定できる確率は20～30%ともいわれており、その発熱の多くは原因不明である<sup>1)</sup>。好中球減少時に発熱すると急速に重症化して死に至る危険

性があるが、発熱後直ちに広域スペクトラムの抗菌薬を投与すると症状が改善し、死亡率が低下することが経験的に知られている。この病態を1980年代後半にベルギーのKlastersky教授がFNとして、病原菌が同定される前から適切な抗菌治療が必要な病態として提唱し、その後、国際的にもICDに病名登録された<sup>2)</sup>。また、1990年にアメリカ感染症学会(The Infectious Diseases Society of America；IDSA)を中心にFNのマネジメントに対するガイドラインが作成され<sup>3)</sup>、2010年に改訂された<sup>1)</sup>。しかし、これらの海外ガイドラインに紹介されているFNの治療薬の用法・用量は必ずしも日本の保険診療に応用できるものではないことが問題となっていた。そこで日本における日常診療の実態に適したFNの対処方法を明らかにすることを目的に、日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会が主導でFN診療ガイドライン部会を設置し、FN診療ガイドラインが作成された<sup>4)</sup>。

## 【発熱性好中球減少症の定義】

IDSAでは口腔内温の測定による温度が定義されており、「1回の口腔内温38.3℃以上または口腔内温38℃が1時間以上持続する状態」と記載されている<sup>1)</sup>。しかし、日本の医療現場では口腔内温を測定することは少なく、腋窩温で測定されていることが一般的であり、腋窩温が口腔内温に比べて0.5℃程度低いことから、日本では「1回の腋窩温37.5℃以

上（口腔内温38℃以上）」が発熱と定義された<sup>5)</sup>。好中球減少に関しては様々な定義がされたが、日本臨床腫瘍学会のガイドラインでは、「好中球数が500 /  $\mu$ L未満、または1,000 /  $\mu$ L未満で48時間以内に500 /  $\mu$ L未満に減少すると予想される状態で、かつ腋窩温37.5℃以上（口腔内温38℃以上）の発熱を生じた場合」をFNと定義した<sup>2)</sup>。

## 【FNの問題点】

最初の前提として、なぜFNは避けるべき副作用であるのかという問題点を把握しておく必要がある。第1の問題点は、治療関連死のリスクが増加することが懸念される。FNが原因で入院した患者全体の9.5%が死亡に至っており、合併症を多く有するほど死亡リスクが増加していたという報告もある<sup>6)</sup>。また、FNの発現群は、非発現群に比べ、早期死亡割合が有意に高くなることも報告されている<sup>7)</sup>。第2の問題点は、抗がん薬の減量や投与延期することで、相対的治療強度（Relative Dose Intensity；RDI）が低下することである。このRDI低下により、予後改善に影響している可能性が報告されている。化学療法への反応が良好である悪性リンパ腫に対する治療において、RDIが小さくなること生存率が低下することが知られている<sup>8,9)</sup>。

また、乳癌術後補助療法としてアンストラサイクリンベースのがん化学療法を実施した患者において、RDIが85%以上維持できた患者の予後は、85%未満の患者と比較して有意に予後を改善していた（HR=1.73、95%CI: 1.17-2.55、P=0.0055）<sup>10)</sup>。これらから、RDIを保つことの重要性が確認されている。第3の問題点は、FN発現により入院が必要となることである。平均入院日数は約11日、中央値で6日の入院期間を必要としたという報告もあり、がん腫別では、早期乳癌で5.5日、肺癌や悪性リンパ腫では約10日の入院を要していた<sup>11)</sup>。以上より、FN発現がすぐに第1の問題点に繋がる可能性はあるが、第2、3の問題点のように、結果的に期待通りの治療が行えず、予想した治療効果が得られなくなる可能性もある。よって、がん薬物療法の安全性および有効性を高めるには、FNが発症してから対処するのではなく、FN発症を可能な限り回避する努力が必要であり、仮に発症した場合でも、適切な治療を行うことが重要と考えられている。

## 【FNの初期検査】

FNを起こした場合は、感染巣がないか症状の問診および診察を行うことが必要である。また、口腔、

鼻腔、肛門など体外と通じている部位やカテーテル穿刺部の十分な観察が必要である。その後、抗菌薬開始前に2セット以上の静脈血培養検査を行う。中心静脈カテーテル（CVC）が留置されている場合は、カテーテル内腔から1セットと末梢静脈（PV）から採取した1セット採取することが推奨されており【推奨の強さ2、エビデンスレベルC】<sup>12)</sup>、CVCが留置されていない場合は、PVの異なる部位から2セット採取することが推奨されている【推奨の強さ1、エビデンスレベルB】<sup>12)</sup>。ただし、血栓症、感染が発生しないようにルート管理に十分に留意する必要があるとコメントされている。また、IDSAなどの海外のガイドラインにおいても、CVC感染が疑われる場合、CVCとPVそれぞれから採取した血液培養が陽性化するまでの時間差（PVに比べてCVCからの血液培養が2時間以上早く陽性化した場合、カテーテル関連血流感染症と診断）を評価できるため、CVC、PVより1セットずつの計2セットの静脈血液培養が推奨されている。これらの2セット以上実施する方法に関するFN患者を対象としたRCTは報告がないが症例対照研究の報告があり、これらの報告を根拠としている<sup>12)</sup>。

## 【FN発症リスク、重篤化リスクに応じた対応】

がん薬物療法を受ける患者がFNを起こすリスク因子についていくつかのガイドラインが提示されている。例に挙げると、American Society of Clinical Oncology（ASCO）のガイドラインでは、患者の背景（年齢、PS、栄養状態など）、疾患（癌種、臨床病期など）、がん薬物療法の種類（細胞傷害性抗がん薬、治療強度など）に応じてFNを起こすリスクを提示している（表1）<sup>13)</sup>。また、IDSAガイドラインでは、7日以上持続する高度な好中球減少（100 /  $\mu$ L以下）、嚥下障害や高度な下痢を伴う消化管粘膜障害、腹痛、下痢、悪心・嘔吐などの消化器症状、新たに出現した神経学的異常または精神症状、カテーテル関連感染症、肺浸潤影の出現または慢性肺疾患を伴う場合をあげている<sup>1)</sup>。

一方で、FNが起こった際に重症化する危険性を評価するには、Multinational Association of Supportive Care in Cancer（MASCC）スコアが使用されている。スコアの合計が21点以上の場合低リスク、20点以下は高リスクと判断される（表2）<sup>14)</sup>。ただしMASCCスコアだけでFNに対する外来治療が可能かどうかを判断するのは困難であり、ASCOガイドラインでは、MASCCスコアが21点以上の場合であってもFNに対して外来治療を考慮すべきであるという臨床的基準が提示されている（表3）<sup>13)</sup>。また、MASCCスコアはリスク分類する際に有効である

表1 がん薬物療法を受ける患者でFNを起こすリスク因子（文献13より引用）  
ASCOのガイドラインで提示されているがん薬物療法を受ける患者でFNを起こすリスク因子

因子	リスクへの関与	FN発症率(95% CI)
<b>患者の背景</b>		
高齢	年齢≥65歳は高リスク	
ECOGのPS	PS≥2は高リスク	
栄養状態	血清アルブミン<3.5 g/dl	
FNの既往	1サイクル目にFNを起こすと次サイクル以降のFN発症率は4倍	
併存症	併存症を1つ、2つ、3つ以上もつ場合、FNの発症率はそれぞれ27%、67%、125%高くなる。	
<b>基礎疾患</b>		
<b>癌種</b>		
急性白血病/骨髄異形成症候群		85~95
軟部肉腫		27(19~34.5)
非ホジキンリンパ腫/多発性骨髄腫		26(22~29)
胚細胞腫瘍		23(16.6~29)
ホジキンリンパ腫		15(6.6~24)
卵巣癌		12(6.6~17.7)
肺癌		10(9.8~10.7)
結腸・直腸癌		5.5(5.1~5.8)
頭頸部癌		4.6(1.0~8.2)
乳癌		4.4(4.1~4.7)
前立腺癌		1(0.9~1.1)
臨床病期	進行期(臨床病期≥2期)は高リスク	
寛解状態	非寛解期は高リスク	
治療の反応	CRの場合は低リスク PRの場合は、急性白血病患者は固形癌より高リスク 治療を行っても腫瘍が残存、難治性、進行性の場合は高リスク	
<b>がん薬物療法の種類</b>		
細胞傷害性抗がん薬	以下の薬剤を含むレジメン治療は高リスク アントラサイクリン≥90 mg/m <sup>2</sup> シスプラチン≥100 mg/m <sup>2</sup> イホスファミド≥9 g/m <sup>2</sup> シクロホスファミド≥1 g/m <sup>2</sup> エトポシド≥500 mg/m <sup>2</sup> シタラビン≥1 g/m <sup>2</sup> 治療強度を強めた治療(CHOP-14など) 乳癌に対するアントラサイクリン+タキサン+シクロホスファミドまたはアントラサイクリン+ゲムシタビン療法 予定された治療量の85%を超える投薬が行われた場合は高リスク	
治療強度	NCIのgrade≥3の粘膜障害または最悪時にOMASスコア≥2の場合は高リスク	
消化管および口腔粘膜障害の程度と持続時間		
血球減少の程度と持続時間		
好中球減少	好中球<500/μlが7日以上	
リンパ球減少	リンパ球<700/μl	
単球減少	単球<150/μl	
予防的G-CSFの投与	低リスク	

CI, confidence interval ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group PS, performance status FN, febrile neutropenia  
CR, complete response PR, partial response CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone  
NCI, National Cancer Institute OMAS, Oral Mucositis Assessment Scale

表2 FN発症後の重篤化リスク評価(MASCCスコア)

危険因子	スコア
症状(次の中から1つ選ぶ)	
症状なし	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形腫瘍/真菌感染の既往のない血液疾患	4
脱水なし	3
発熱時外来	3
60歳未満	2

対象としたスコアであるが、CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) スコアが使用されることもある(表4)<sup>15)</sup>。

### 【FNに関連し考慮すべき原因微生物】

FN患者の血液培養分離菌として、以前は緑膿菌、大腸菌などのグラム陰性菌が優位であったが、近年はコアグラウゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌などグラム陽性菌の頻度が高い。緑膿菌による菌血症は死亡率が高く、適切な抗菌薬治療が24時間以内に開始されなかった場合の死亡率は40%に達するとの報告もある<sup>16)</sup>。好中球減少持続期間が長期(7日以

が、好中球減少の程度と期間を考慮していないことにも注意が必要であり、単独で評価することは望ましくないと考えられており、最近では、固形癌を

表3 MASCC スコアが21点以上の場合でもFNに対して外来治療を行うべきでない臨床的基準（文献13より引用）

カテゴリー	判定基準
心疾患	意識消失発作/失神 高血圧の急速な進行 低血圧の出現もしくは増悪 コントロールされていない心不全, 不整脈, 狭心症 臨床的に重大な出血 心嚢液貯留
血液	重度な血小板減少(<10,000/l) 貧血(Hb<7 g/dl またはHt<21%) 7日以上続くと予想される好中球減少(<100/l) 深部静脈血栓症または肺梗塞
消化管	経口薬を内服できない 対処困難な嘔気・嘔吐 下痢の出現もしくは臨床的に重大な増悪 下血, 血便(痔出血を除く), 吐血 腹痛 腹水
肝臓	肝トランスアミナーゼ>正常上限値の5倍, もしくは臨床的に重大なほど増悪した肝トランスアミナーゼ上昇 ビリルビン>2.0 mg/dl もしくは臨床的に重大なビリルビン上昇
感染症	明らかな感染巣がある(肺炎症状, 蜂窩織炎, 腹腔内感染症, 画像検査もしくは微生物学検査が陽性) 重症敗血症の所見あり 外来で投与された抗菌薬にアレルギー反応あり 72時間以内に抗菌薬を投与されている 血管内留置カテーテル関連の感染症
神経	精神/意識レベルの変化または痙攣 中枢神経感染症や無菌性髄膜炎もしくはその疑い 脊髄圧迫もしくはその疑い 神経障害の出現もしくは増悪
肺/縦隔	頻呼吸もしくは浅呼吸 低酸素血症, 高炭酸ガス血症 気胸もしくは胸水貯留 空洞性の肺結節もしくは活動性の胸腔内病変を疑う画像所見
腎臓	腎機能障害(クレアチニンクリアランス $\leq$ 30 ml/min), 乏尿または臨床的に重大なほど腎機能が増悪(治療担当医の判断) 肉眼的血尿の出現 尿路閉塞もしくは尿路結石 臨床的に重大な脱水 臨床的に重大な電解質異常, アシドーシスまたはアルカローシス(治療介入を要する)
他の重要な依存症	臓器障害, 併存症, バイタルサイン, 臨床徴候や症状, 検査値, 画像所見に大きな異常がある 臓器障害, 併存症, バイタルサイン, 臨床徴候や症状, 検査値, 画像所見に臨床的に重大な増悪がある(治療担当医の判断) 妊娠中もしくは授乳中 静注薬を使った鎮痛が必要 骨折, 外傷もしくは緊急放射線治療が必要

表4 FN発症後の重篤化リスク評価(CISNEスコア)

項目	スコア
1 ECOG PS $\geq$ 2	2
2 ストレス性高血糖	2
3 慢性閉塞性肺疾患(COPD)	1
4 慢性心血管障害	1
5 粘膜炎 NCI grade $\geq$ 2	1
6 単球<200 $\mu$ L	1

0点は低リスク(FNの重篤化リスクが低い)  
1-2点は中リスク(中間のFN重篤化リスク)  
2点以上は高リスク(FNの重篤化リスクが高い)

上)にわたる場合は、カンジダ属、アスペルギルス属など真菌感染症を考慮する必要がある。真菌ではムコール目トリコスポロン属などは抗真菌薬投与中

でも発症し、重症感染症を起こすことが知られている。多剤耐性菌の分離頻度は世界的に増加傾向であり、日本では多剤耐性緑膿菌・カルバペネム耐性緑膿菌の分離頻度が比較的高いことが問題となっている<sup>17)</sup>。また、薬剤耐性の問題は世界的な問題となっており2015年5月のWHOの会議にて「薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プラン」が採択されており、日本においても2016年4月に薬剤耐性アクションプランが策定・公表されており、抗菌薬使用量の具体的な削減目標が提示されている。このことは、FN治療に対しても適正使用がより求められるようになったことを意味している。

## 【FNの治療、予防について】

FNの治療、予防に関連する「発熱性好中球減少症診療ガイドライン（改訂第2版）がん薬物療法時の感染対策」のCQをいくつか抜粋し紹介する（CQ4、5、6、9参照）

- CQ) 重篤化するリスクが高いFN患者に対して、 $\beta$ -ラクタム薬単剤治療は推奨されるか？  
A) FNに対する初期治療として $\beta$ -ラクタム薬単剤治療が推奨される

【推奨の強さ1、エビデンスレベルA】

解説）MASCCスコア20点以下の高リスクのFNに対する初期治療として抗緑膿菌作用を有する $\beta$ -ラクタム薬の単剤治療が確立しつつあるが、薬剤耐性のグラム陰性桿菌やグラム陽性球菌の増加が問題になるケースもある。 $\beta$ -ラクタム薬と併用される薬剤としてはアミノグリコシド系や抗MRSA薬が考えられる。FNに対し、 $\beta$ -ラクタム薬と $\beta$ -ラクタム薬+アミノグリコシド併用療法を比較したシステムティックレビューでは、両群間の総死亡率に有意差はなく、併用群において腎機能障害が多く出現したという報告がある。これらの結果から、FNの初期治療として、すべての症例に対しアミノグリコシド系を併用することは推奨されず $\beta$ -ラクタム単剤治療が推奨される。ただし、近年、セフトラジムのグラム陰性桿菌に対する感受性率の低下やEBSL産生菌などの多剤耐性グラム陰性菌が問題視されており、各施設のアンチバイオグラムを考慮し抗菌薬を選択する必要がある。

また、併用療法を考慮する状況としては、①敗血症性ショックや肺炎などの重症感染症、②緑膿菌感染症の既往や壊疽性膿皮症などの緑膿菌感染のリスクが高い場合、③各施設の分離菌のアンチバイオグラムや過去の培養結果から耐性のグラム陰性菌が原因菌として疑われる場合が提言されている。さらにグリコペプチド系抗菌薬との併用については、アミノグリコシドに比較してエビデンスが少ない。アミノグリコシド系同様、FNの初期治療として $\beta$ -ラクタム単剤治療と併用療法を比較した結果、両群間の総死亡率に有意差はなく、併用群において腎機能障害が多く出現したという報告されている。よって、アミノグリコシド系抗菌薬の併用はMRSAなどの薬剤耐性グラム陽性球菌が強く疑われる状況においてのみ考慮することが推奨されている。例として、①血行動態が不安定な重症感染症、②血液培養でグラム陽性菌を認め、その感受性が判明するまで、③重症のカテーテル感染症が疑われる場合、④皮膚・軟部組織感染症、⑤MRSA、ペニシリン耐性肺炎球

菌を保有している、⑥フルオロキノロンの予防内服がなされた患者で重症の粘膜炎を伴う場合が提示されている。また、グラム陽性菌が検出されなければ2-3日で中止を考慮する。同効薬のリネゾリドは長期間の使用で骨髄抑制が知られているため、FNの一次治療としては推奨されず、ダプトマイシンに関しても十分な検討がされていないため、初期治療の第一選択とは推奨されていない。

- CQ) 重篤化するリスクが低いFN患者に対して、経口抗菌薬による外来治療は推奨されるか？

- A) FN時ただちに重症化するリスクを行い、リスクが低いと評価したFN患者に対して、経口抗菌薬による外来治療は可能である

【推奨の強さ2、エビデンスレベルB】

解説）低リスクのFN患者に対してシプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸の経口抗菌薬治療とセフトラジム単剤療法、ピペラシリン/タゾバクタム+ゲンタマイシン併用療法などの経静脈抗菌薬治療が比較検討され、同等の治療効果が示されている。また、複数のメタアナリシスにおいても、経口抗菌薬による治療は経静脈抗菌薬による治療と比較して治療失敗率や死亡率に有意差を認めなかった。これらの結果から、低リスクのFN患者においては経口抗菌薬による治療が1つの選択肢になり得ると考えられている。ただし、これらの研究は低リスク症例を対象としたものであり、FN発症時に十分な診察のうえ低リスクであることの確認が必要である。これまでの研究において低リスクの定義は報告ごとに異なっている。例をあげるとASCOのガイドラインではMASCCスコアで低リスクであり、かつ肺炎や肝腎機能障害などのリスクがない症例と考えられている。ここで使用する抗菌薬は様々な薬剤が考えられるが、データの豊富な経口抗菌薬治療はシプロフロキサシン（500mgを8時間毎または750mgを12時間毎）とアモキシシリン/クラブラン酸（500mg/125mgを8時間毎）の2剤併用療法であるが、日本の保険診療で認められているのはシプロフロキサシン200mgを1日3回、アモキシシリン/クラブラン酸250mg/125mgを1日3-4回経口投与という用量であり、海外で実証された投与量よりも少ない。また、シプロフロキサシンはグラム陽性菌に対する抗菌活性が低く単剤療法は推奨されていない。レボフロキサシンはシプロフロキサシンに比較し、グラム陽性菌に対する抗菌活性が高いため経口治療薬として日常診療で用いられる事があるが、その有効性は臨床試験において十分に検証されていない。よって、経口抗菌薬治療としてはシプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸併用療法が推奨されている。最近では、フルオロキノロンに対する

耐性増加が問題となっており、耐性菌のリスクが高い場合やフルオロキノロンの予防内服を行っている場合には経静脈抗菌薬による治療を行うことが示されている。

また、これらの治療を外来で行うことに関して、FN患者の治療は標準的に入院での抗菌薬の経静脈治療であることを理解する必要がある。そのうえで、FN発症時に重篤化のリスク評価を行い、リスクの低いFN患者では、治療の失敗率、死亡率ともに外来治療と入院治療で有意差がないことがメタアナリシスにおいて示されている。ASCOガイドライン（2013年）にもシステマティックレビューが報告がされており、同様の結果が示されている。ただし、重篤化するリスクの低い患者を正確に評価する方法はなく、外来治療中も十分な経過観察が必要であること認識する必要がある。重篤化リスクが低いと考えられた患者の9%で重篤化したという報告もある。よって、MASCCの重篤化リスクの把握だけではなく、急変時の診療体制や患者の病院への交通手段、通院時間、介護者の有無、本人意向なども勘案し総合的に判断し、より安全に対応できる体制を構築する必要があると考える。

CQ) FNを発症した患者に対して、G-CSF投与は推奨されるか？

A) FN発症患者に対して、G-CSFを全例には使用するべきではない。重篤化する可能性が高い場合には、G-CSFの使用を考慮する。

【推奨の強さ2、エビデンスレベルB】

解説) 好中球減少後に、G-CSFを使用することを治療的投与と呼んでいる。好中球減少を生じても無熱の場合、G-CSFの治療的投与の有効性に関するデータは不十分であり全例には推奨されていない。Cochrane Libraryでは15の臨床試験、1,533人の患者について解析を行い、FNの治療のため抗菌薬にG-CSFを併用した場合、抗菌薬のみの場合と比較して全死亡率(HR:0.74 (95% CI:0.47-1.16, p=0.19)、感染症関連死亡率(HR:0.75 (95% CI:0.47-1.20, p=0.23))は低下しなかったことを報告している。メタ解析においても、G-CSF投与群と非投与群の間でFNによる死亡率に有意差は証明されなかった。

しかし、G-CSF投与の利点として、好中球減少の回復が早く、抗菌薬投与期間が短縮した結果、長期入院(10日以上)患者の割合が減少したことがあげられている。以上から、FNに対するG-CSFの治療的投与は、好中球減少期間を短縮できるものの生存期間の延長が証明できていないため、全例には使用するべきではないと述べられている。

ここで、G-CSF製剤の投与方法\*について整理したい。  
\*G-CSF適正使用診療ガイドラインVer5.0、各薬剤添付文書参照

《G-CSFの一次予防的投与》

定義: 抗がん薬治療の1コース目から、FNを予防する目的で、好中球減少や発熱を確認することなくG-CSFを投与すること。

解説: ASCOガイドライン(2015)、EORTCガイドライン(2010)、NCCNガイドライン(2015)において、FN発症率が20%以上のレジメンを使用する際には、G-CSF一次予防的投与が推奨されている。また、EORTCガイドラインとNCCNガイドラインにおいて、FN発症率が10~20%のレジメンを使用する際には、FN発症のリスクが高いと考えられる因子を持つ患者においてG-CSFの一次予防的投与を考慮すべきとされている。G-CSF適正使用診療ガイドラインVer5.0においても、基本的な考え方は同様である。

《G-CSFの二次予防的投与》

定義: G-CSFの二次予防的投与とは、抗がん薬治療において前コースでFNを生じたり、遷延性の好中球減少症で投与スケジュールの延期が必要となった場合に、次コースで予防的にG-CSFを投与すること。

解説: G-CSFの二次予防的投与の目的は、抗がん薬の減量を避け、規定の投与量を維持することである。治癒を目指した治療を行う場合、抗がん薬の減量や投与期間延長などのスケジュール変更を行うことが望ましくない患者において、二次予防的にG-CSFを投与することで、FNの発現や好中球回復までの期間、抗菌薬投与のために入院する期間を有意に減少させることができると報告されている<sup>18,19)</sup>。しかしながら、G-CSFを二次予防的に投与し、抗がん薬投与量を維持することで無増悪生存期間や全生存期間の延長を示した報告はない。

【コラム】

「FNに関するプラクティスギャップの歴史」

乳癌周術期化学療法におけるFNマネジメントを例に、日米間でのプラクティスギャップを確認してみたい。米国では主に治癒を目指す状況である場合、初回サイクルからG-CSF製剤を投与するという戦略が2000年代前半にはすでに導入され、実践されていた。一方、日本では保険適応上の問題からG-CSF製剤は主に治療的に使用する状況が長く続き、FN発症抑制を目的とした持続型G-CSF製剤は2014年により早く導入された。この日米間の相違が、背景が異

なったFNマネジメントが確立したと考えられている。大きな相違点として、米国では不必要な耐性菌の産生を懸念し、抗菌薬を処方することを控えている。一方、日本ではG-CSF製剤の保険適応上の問題から制限されていた結果、抗菌薬を用いたFNマネジメントが広く行われることになったものと考えられている。抗菌薬に関する見解は各ガイドラインで提言されており、位置づけについて現状と問題点はいくつかある。

まず、日常臨床では、乳癌をはじめとする固形癌の術後補助化学療法や再発後の化学療法を行う際には経口抗菌薬をルーチンで処方しておくことが多いのが現状である。治療体制が外来化学療法主流の現状では、事前処方も許容されるだろうという考え方が前提にあると考えられている。確かに事前処方の有効性を示す結果も報告され、ベネフィットもあると考えられるが、発熱の原因を正確に鑑別しFNなのか、風邪なのか、それ以外なのか正確に診断することが重要と考えられている。2018年度版のJBCSガイドラインでは、化学療法施行後に経口抗生物質（フルオロキノロン）を予防的投与することにより、発熱の頻度の減少や入院期間の短縮を認めたという報告はあるが、生存率の向上には寄与していない。また、耐性菌の発生も懸念されることにより<sup>20, 21)</sup>、好中球数の減少が長期間続くことが予測される場合（好中球数100 /  $\mu$ L未満が7日間以上）以外に、経口抗生物質を予防的投与することは勧められない<sup>22)</sup>と考えられている。薬剤耐性に関する問題は化学療法に伴うFNに限定した話題ではなく、世界的にも問題となっている。より、安心、安全な治療を継続するうえでどのような対応が必要であるか、今一度、各施設の体制を見直すことも必要であると思われる。

#### 【引用文献】

- 1) Freifeld AG, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America, *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e56-e93.
- 2) Klastersky J, et al. Febrile neutropenia, *Curr Opin Oncol*. 1993; 5: 625-632.
- 3) Hughes WT, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever, *J Infect Dis*. 1990; 161: 381-396.
- 4) 日本臨床腫瘍学会編, 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 南江堂; 2012.
- 5) Masaoka T, Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan, *Int J Hematol*. 1998; 68: S5-S6.
- 6) Kuderer NM, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients, *Cancer*. 2006; 106: 2258-66.
- 7) Lyman GH, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia, *Cancer*. 2010; 116: 5555-63.
- 8) Lepage E, et al. Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. The GELA. (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte), *Ann Oncol*. 1993; 4: 651-656.
- 9) Bosly A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP, *Ann Hematol*. 2008; 87: 277-283.
- 10) Chirivella I et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 114: 479-84.
- 11) Lyman GH, et al. Epidemiology of febrile neutropenia, *Supportive Cancer Therapy*. 2003; 1: 23-35.
- 12) 日本臨床腫瘍学会編集, 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (改訂第2版) がん薬物療法時の感染対策, 南江堂; 2017.
- 13) Flowers CR, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, *J Clin Oncol*. 2013; 31: 794-810.
- 14) Klastersky J, et al. The Multinational Association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients, *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3038-51.
- 15) Carmona-Bayonas A, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study, *J Clin Oncol*. 2015 10; 33: 465-71.
- 16) Kang CI, et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome, *Clin*

- Infect Dis.* 2003; 37: 745-51.
- 17) Yoshida M, et al. Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group, *Int J Hematol.* 2011; 93: 66-73.
  - 18) Haim N, et al. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia, *Med Oncol.* 2005; 22: 229-32.
  - 19) Gupta S, et al. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor as a secondary prophylaxis along with full-dose chemotherapy following a prior cycle of febrile neutropenia. *Biosci Trends.* 2010; 4: 273-8.
  - 20) Bucaneve G, et al. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 977-87.
  - 21) Cullen M, et al. Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas, *N Engl J Med.* 2005; 353: 988-98.
  - 22) Flowers CR, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, *J Clin Oncol.* 2013; 31: 794-810.

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1ヒト化モノクローナル抗体

# テセントリク<sup>®</sup>点滴静注1200mg

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

中外製薬株式会社

規制区分：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載：2018年4月

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 【開発の経緯】

テセントリク<sup>®</sup>点滴静注1200mgは、米国Genentech社により創製されたPD-L1を標的とした改変型IgG1モノクローナル抗体であるアテゾリズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。PD-L1は、主として腫瘍細胞又は免疫細胞上に発現する膜タンパクであり、抗腫瘍免疫において中心的役割を担うT細胞は抗原提示細胞との相互作用により活性化され、腫瘍細胞を攻撃すると考えられている。

また、活性化T細胞上には、PD-L1及びB7-1と呼ばれる受容体が発現し、これらの受容体に結合すると、T細胞増殖、サイトカイン産生及び細胞溶解性が阻害され、T細胞の機能的な不活化や抑制に至ると考えられている<sup>1)</sup>。この気候は本来、自己に対する過剰な免疫反応を抑制する機能と考えられているが、腫瘍細胞では、腫瘍細胞又は免疫細胞上に発現したPD-L1がT細胞上のB7-1と結合することで免疫回避がもたらされると報告されている<sup>1)</sup>。更に、PD-L1の発現は肺癌を含む多くの種類の腫瘍で認められており<sup>2)</sup>、いくつかの悪性腫瘍ではPD-L1の過

剰発現と予後不良との関連も報告されている<sup>3-6)</sup>。本剤はPD-L1との結合性を示し、PD-L1/PD-1又はPD-L1/B7-1経路による抑制性シグナルを遮断する<sup>7)</sup>。

臨床開発は2011年6月より開始され、悪性腫瘍を対象とした海外第I相臨床試験（PCD4989g試験）<sup>8)</sup>が実施された。その後、国際共同第II相臨床試験（BIRCH試験）<sup>9)</sup>の結果より、PD-L1陽性を含む局所進行又は転移性非小細胞肺癌に対する有効性が示唆された。また、国際共同第III相臨床試験（OAK試験）<sup>10)</sup>の結果より、PD-L1発現を問わない全患者集団及び、PD-L1発現集団のいずれにおいても有効性及び安全性が検討された。2016年10月にプラチナ製剤を含むがん化学療法施行中、若しくは施行後に増悪した転移性非小細胞肺癌に対して米国で承認を取得し、2017年9月に化学療法後の局所進行又は転移性非小細胞肺癌に対してEUで承認を取得した。

なお、国内での開発は、2013年8月より国内第I相臨床試験（JO28944試験）<sup>11)</sup>を開始し、その後BIRCH試験及びOAK試験に参加した。これらの日本人における結果をもとに、2017年2月に承認申請を行い、本剤の有効性及び忍容性について評価されたことから、2018年1月、「切除不能な進行・再発

の非小細胞肺癌」の効能・効果で承認を取得した。

更に、2015年3月より日米欧を含む各国において開始された、国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）<sup>12)</sup>において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用投与の有効性及び安全性が検討された。この結果をもとに、2018年12月、化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、本剤とカルボプラチン・パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用療法を用法・用量に追加する、承認事項一部変更承認を取得した。

## 【特性】

- 1) テセントリクは、PD-L1を標的としたヒト化免疫グロブリンG1（IgG1）モノクローナル抗体であり、PD-1とPD-L1並びにB7-1とPD-L1の結合を阻害することにより、T細胞の再活性化を促進し、抗腫瘍免疫応答を示すと考えられる（マウス、*in vitro*）<sup>1, 7)</sup>（図1）。
- 2) テセントリクは、Fc $\gamma$ 受容体との結合性が軽減するように改変されているため、Fc $\gamma$ 受容体を介した免疫応答を誘導しないと考えられている（*in vitro*）。（インタビューフォーム「VI-2(2)-1)-④本薬とFc $\gamma$ 受容体との結合性」参照）<sup>13)</sup>
- 3) テセントリクは、*in vivo*マウス腫瘍移植モデルにおいて腫瘍増殖抑制効果を示した。（インタビューフォーム「VI-2(2)-2) マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果(*in vivo*)」参照）<sup>14)</sup>

## テセントリク®の作用機序



1) Blank C, Mackensen A: Cancer Immunol Immunother 2007; 56(5): 739-45  
7) Chen DS, et al: Clin Cancer Res 2012; 18(24): 6580-7

図1 テセントリク®の作用機序

## 【効能・効果】

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 1) 化学療法未治療の扁平上皮癌の患者における本

剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 3) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 【用法・用量】

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ注（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

通常、成人にはアテゾリズマブ注（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる。（図2）

## テセントリク®の投与方法



製品添付文書2018年12月改定(第4版)【用法・用量】

図2 テセントリク®の投与方法

＜用法・用量に関する使用上の注意＞（一部抜粋）

- 1) 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- 3) 本剤投与により副作用が発現した場合には、本剤の休薬等を考慮すること。

## 【臨床上的特性（副作用含む）】

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

### 1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）<sup>10)</sup>

プラチナ製剤を含む化学療法歴<sup>注1)</sup>のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1225例（本剤群613例、ドセタキセル群612例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤1200mg又はドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された850例（日本人64例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]:0.73 [0.62-0.87]、P=0.0003 [層別log-rank検定]）、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で13.8 [11.8-15.7] カ月、ドセタキセル群で9.6 [8.6-11.2] カ月であった。

<sup>注1)</sup> EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

### 2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）<sup>12)</sup>

化学療法歴のない<sup>注2)</sup>、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1202例（日本人93例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン+パクリタキセル [A群、402例]、又はカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ（遺伝子組換え） [B群、400例]）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ（遺伝

子組換え） [C群、400例]）と比較する第Ⅲ相試験を実施した<sup>注3)</sup>。2018年1月22日の中間解析の結果、EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者を除く1045例（日本人67例を含む）のITT-WT集団において、本剤併用群（B群359例）で対照群（C群337例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] 0.780 [0.636-0.956]、P=0.0164 [層別log-rank検定]、有意水準両側0.0184）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群B群で19.2 [17.0-23.8] カ月、対照群C群で14.7 [13.3-16.9] カ月であった。なお、本剤併用群（A群349例）は対照群C群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった。

<sup>注2)</sup> EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

<sup>注3)</sup> カルボプラチンは6 mg・min/mL相当量、パクリタキセルは200mg/m<sup>2</sup>、ベバシズマブ（遺伝子組換え）は15mg/kgを3週間間隔で投与した。

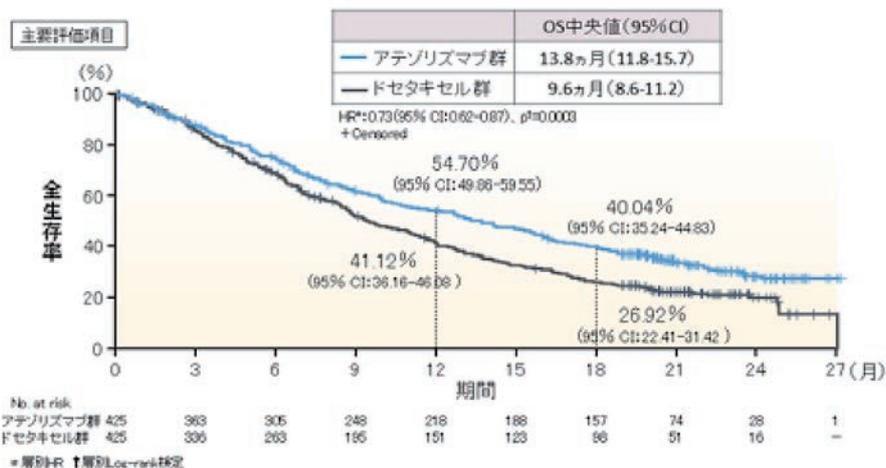
### 3. 安全性

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）<sup>10)</sup> で本剤が投与された609例（日本人56例を含む）において、390例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例（14.3%）、悪心53例（8.7%）、食欲減退52例（8.5%）、無力症51例（8.4%）、発熱50例（8.2%）、下痢47例（7.7%）、発疹42例（6.9%）、そう痒症38例（6.2%）等であった。（承認時）

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同

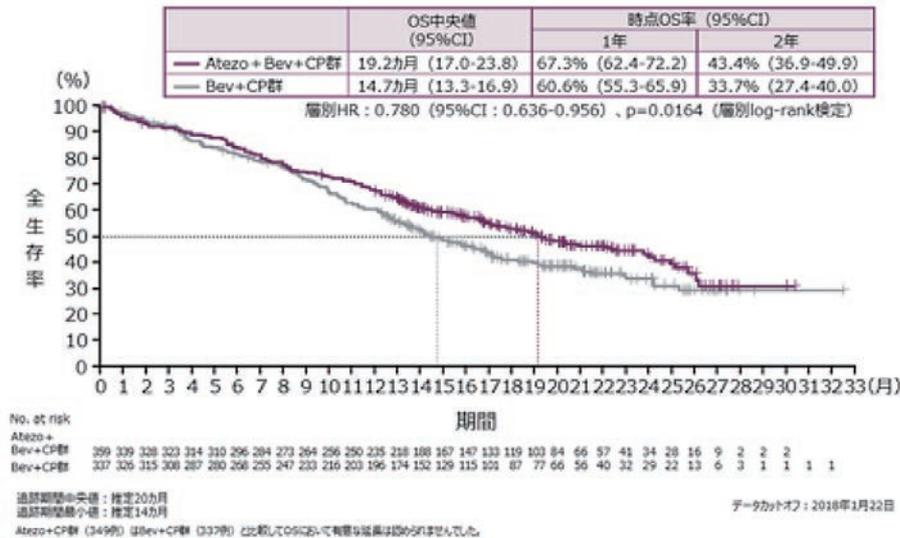
## PD-L1発現を問わない有効性解析対象集団のOS



Rittmeyer A, et al.: Lancet 2017; 389(10066): 255-65

図3 OAK試験 OS:ITT集団

## IMpower150試験： OS：ITT-WT集団（主要評価項目）



承認時評価資料： Socinski MA, et al.: N Engl J Med 378 (24) : 2288-2301, 2018

図4 IMpower150 試験 OS：ITT-WT 集団

第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）<sup>12)</sup> で本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与されたB群393例（日本人36例を含む）において286例（72.8%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢65例（16.5%）、疲労64例（16.3%）、悪心53例（13.5%）、発疹50例（12.7%）、関節痛41例（10.4%）、食欲減退41例（10.4%）、甲状腺機能低下症39例（9.9%）、無力症38例（9.7%）等であった。また、B群の日本人36例において4例（11.1%）に発熱性好中球減少症が認められた。（承認時）

また、重大な副作用として、間質性肺疾患、肝機能障害、肝炎、大腸炎、重度の下痢、膵炎、1型糖尿病、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、脳炎、髄膜炎、神経障害、重症筋無力症、重度の皮膚障害、腎機能障害、筋炎、横紋筋融解症、Infusion reaction、発熱性好中球減少症が報告されている。

### 【警告】

- 1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 2) 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も

報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

### 【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【慎重投与】

- 1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕
- 2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照。）〕

### 【高齢者への投与】

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】

- 1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

## 【小児等への投与】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 【適用上の注意】

- (1) 調製時：
  - 1) 調製時には、日局生理食塩水以外は使用しないこと。
  - 2) 調製時は静かに転倒混和すること。
  - 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- (2) 投与时：
  - 1) 0.2又は0.22 $\mu$ mのインラインフィルターを使用すること。
  - 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。
  - 3) 他剤との混注はしないこと。

## 【その他の注意】

- 1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 2) カニクイザルに本剤50mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経

周期異常が認められたとの報告がある。

## 【最適使用推進ガイドライン<sup>15)</sup>】(一部抜粋)

### 5. 投与対象となる患者

#### 【有効性に関する事項】

- ①本剤の単剤投与は下記の患者において有効性が示される。
  - プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期または再発の非小細胞肺癌患者 (*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ*EGFR*チロシンキナーゼ阻害剤又は*ALK*チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者)
- ②本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。
  - カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ (遺伝子組換え) との併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (ただし、*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者
- ③下記に該当する非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
  - 術後患者に対する本剤の単剤投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
  - 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
  - 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する本剤の単剤投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
  - 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する本剤の単剤投与及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ④国際共同第Ⅲ相試験において、全体集団においてドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、扁平上皮癌の患者では、TC0かつIC0群 (腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも1%未満) において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をす

ることが望ましい。PD-L1発現率がTC0かつIC0であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。

なお、ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)のコンパニオン診断薬(販売名:PD-L1 IHC22C3 pharmDx「ダコ」)によりPD-L1発現率(注:ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)のコンパニオン診断薬では腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合のみで判定される)を確認した扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬(販売名:ベンタナOptiView PD-L1 (SP142))による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

(文献等)

Gadgeel S et al. Ann Oncol 2017;28 (suppl 5) :Abstr 12960

2. 肝機能障害 16例17件
3. 脳炎・髄膜炎 16例16件
4. 大腸炎・下痢 4例4件
5. 甲状腺機能障害 2例2件
6. 副腎機能障害 3例3件
7. 重度の皮膚障害 4例4件
8. 腎機能障害 2例2件
9. 筋炎・横紋筋融解症 1例1件
10. Infusion reaction 3例3件
11. 心筋炎 1例1件
12. 溶血性貧血 1例1件
13. 免疫性血小板減少性紫斑病 2例2件

## 【注意事項】

掲載事項は2019年4月時点の情報を元に作成されています。最新の製品情報については製品情報概要、適正使用ガイド等を随時ご参照ください。

2019年4月作成

## 【市販直後調査における副作用収集状況】<sup>16)</sup>

期間：2018年4月18日～2018年10月17日

推定使用患者数：2140例

全副作用：319例 528件

主な副作用：発熱、間質性肺疾患、発疹  
重篤な副作用：154例 215件

主な副作用：間質性肺疾患、発熱、脳炎  
＜注意を要する重篤な副作用の収集状況＞

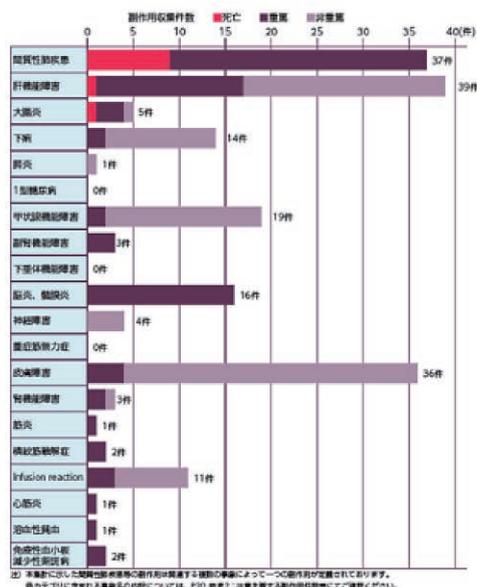
1. 間質性肺疾患 37例37件

## 【引用文献】

- 1) Blank C, et al. : Cancer Immunol Immunother 56:739, 2007
- 2) Dong H, et al. : Nat Med 8: 793, 2002
- 3) Thompson RH, et al. : Cancer Res 66: 3381, 2006

## テセントリク<sup>®</sup>点滴静注1200mg 市販直後調査における副作用収集状況のご報告より

### ■ 収集件数



冊子p.3

図5 冊子市販直後調査期間における注意を要する副作用の収集状況のご報告<sup>16)</sup>

- 4) Hino R, et al. : Cancer 116: 1757, 2010
- 5) Mu CY, et al. Med Oncol 28: 682, 2011
- 6) Hamanishi J, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A 104: 3360, 2007
- 7) Chen DS, et al. : Clin Cancer Res 18 : 6580, 2012
- 8) 社内資料:海外第 I 相臨床試験(PCD4989g試験)
- 9) Peters S, et al. : J Clin Oncol 35 : 2781, 2017
- 10) Rittmeyer A, et al. : Lancet 389: 255, 2017 (OAK試験)
- 11) Mizugaki H, et al. : Invest New Drugs 34 : 596, 2016
- 12) Socinski MA, et al. : N Engl J Med 378 : 2288, 2018 (IMpower150試験)
- 13) 医薬品インタビューフォーム テセントリク® 点滴静注1200mg (VI-2 (2) -1) -④本薬とFc $\gamma$ 受容体との結合性)
- 14) 医薬品インタビューフォーム テセントリク® 点滴静注1200mg VI-2 (2) -2) マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果 (in vivo)
- 15) テセントリク®最適使用推進ガイドライン
- 16) テセントリク®点滴静注1200mg 市販直後調査における副作用収集情報のご報告

# 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2020

## Oncology Pharmacist NEXT ~新時代のがん医療に薬剤師はどう貢献するか~

2020年3月21日(土)~22日(日)

### 会場

福岡国際会議場  
〒812-0032  
福岡県福岡市博多区石城町2-1  
TEL: 092-262-4111

### 大会長

山本 弘史 (長崎大学病院臨床研究センター)

### 実行委員長

松尾 宏一 (福岡大学筑紫病院薬剤部)

### 大会事務局

長崎大学病院臨床研究センター  
〒852-8501  
長崎県長崎市坂本1丁目7番1号

### 運営事務局

株式会社JTBコミュニケーションデザイン  
ミーティング&コンベンション事業部内  
〒810-0072  
福岡県福岡市中央区長浜1-1-35  
新KBCビル4F  
TEL: 092-751-3244  
FAX: 092-751-3250  
E-MAIL: jaspo2020@jtbcom.co.jp  
HP: <https://www.jaspo2020.org/>

### プログラム (予定)

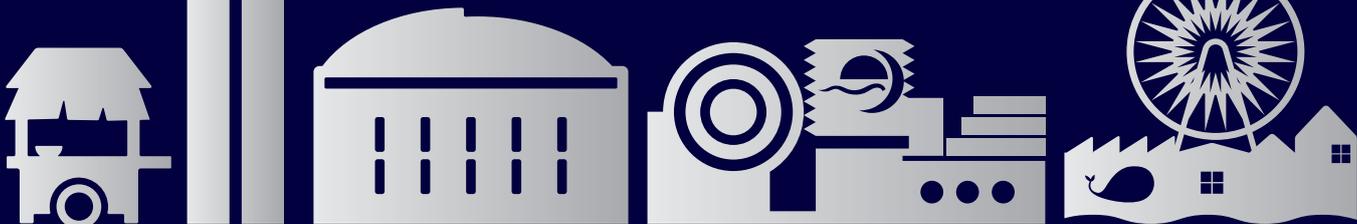
- 大会長講演
- 特別講演
- シンポジウム
- Basicセミナー
- 市民公開講座
- 一般演題 (口頭発表・ポスター発表)
- ランチョンセミナー・教育セミナー
- 併設医薬品・医療機器展示、書籍展示

### 演題募集

2019年  
9月4日(水)~10月21日(月) 正午 (予定)

### 事前参加登録

2019年  
9月4日(水)~12月18日(水) 正午 (予定)



# 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2020を 開催するにあたって

日本臨床腫瘍薬学会学術大会2020

**大会長 山本 弘史**

(長崎大学病院臨床研究センター センター長・教授)

日本臨床腫瘍薬学会学術大会を2020年3月21日(土)および22日(日)の日程で福岡国際会議場にて開催いたします。

2011年に「臨床腫瘍薬学研究会」として発足した日本臨床腫瘍薬学会(JASPO)は、2020年で10年目を迎えますが、この約十年の間に、JASPOは会員数、大会参加者数とも3,000人規模に届こうとする活発な活動を行うようになりました。

がんに関する学術研究の進歩、さらには科学的根拠のあるがん薬物療法の開発・普及など最近の発展はめざましく、これに伴い、がん治療薬の最善の治療効果の実現、副作用の軽減や重篤な健康被害の未然防止に関し、薬剤師および薬学関係者の責任はいっそう重くなっております。さらには、医療制度や社会環境も劇的に変化が進む中で、ルールやニーズを的確に把握したうえで主体的に社会の一員として医療に寄与することが、私ども関係者に強く求められています。

今回、「Oncology Pharmacist NEXT ~新時代のがん医療に薬剤師はどう貢献するか」を学術大会のテーマとして掲げさせていただきました。日本が新元号に改元されて最初の大会となるこの機会に、JASPOとして、また会員や大会参加者一人一人の活動を通じて、どのように現在や未来のがん患者の方々や社会に貢献するか、改めて考え、議論を深め、将来を見通す手がかりとなることを目指します。参加者の皆様には、これまでの学術大会にも増して活発に、日頃のがん医療に関する研究成果や取り組みを幅広い視点から発表していただき、より良い医療を実現するきっかけとなることを願っています。私どもでは、大会実行委員会を中心に、参加者の皆様により良い発表や討論の環境を整えられるように努力していく所存です。

学術大会が行われる福岡市は国内外の航空路線網も、新幹線をはじめとする鉄道網も整った条件を備えており、西日本の中心的な都市として全国からも参加しやすい立地となっています。多くの皆様のご参加を、心よりお待ちしております。



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会