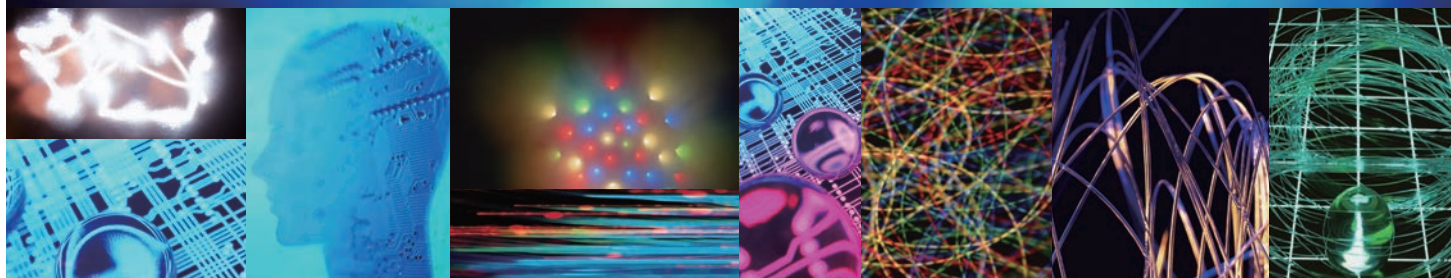


# 日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 5

2016年12月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

## Contents

## 原 著

婦人科がんパクリタキセル + カルボプラチン療法における  
嘔吐性事象または追加制吐薬の使用に関する  
リスク因子の後方視的検討

土屋 雅美<sup>1</sup>, 小原 拓<sup>2</sup>, 猪岡 京子<sup>1</sup>, 高村 千津子<sup>1</sup>…… 1

1 宮城県立がんセンター 薬剤部 2 東北大学病院 薬剤部

## 短 報

エピルビシン塩酸塩における液体 (RTU) 製剤及び凍結乾燥製剤  
点滴静注時に伴う自然滴下不良の発生頻度調査

市村 丈典<sup>1</sup>, 清水 久範<sup>2</sup>, 齋藤 典子<sup>3</sup>, 橋本 研<sup>1</sup>, 佐々木 康綱<sup>4</sup>, 佐々木 忠徳<sup>1</sup>…… 7

1 昭和大学薬学部病院薬剤学講座 2 昭和大学病院薬局  
3 昭和大学保健医療学部看護学科 4 昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門

がん化学療法による B 型肝炎再活性化予防に対する  
プロトコルに基づく薬物治療管理の実施と有用性の評価

渡邊 裕之<sup>1,2</sup>, 星 育子<sup>1</sup>, 中井 由佳<sup>1</sup>, 伯耆 徳之<sup>3</sup>, 安 辰一<sup>3</sup>, 梁 尚志<sup>4</sup>… 13

1 ベルランド総合病院 薬剤部 2 奈良県立医科大学附属病院 薬剤部  
3 ベルランド総合病院 消化器内科 4 ベルランド総合病院 腫瘍内科

## 症例報告

アプレピタント併用によりデキサメタゾンの前投与を減量時に  
パクリタキセルの過敏症反応が生じた 1 例

佐々木 優<sup>1</sup>, 河添 仁<sup>1</sup>, 村上 聡<sup>1</sup>, 守口 淑秀<sup>2</sup>, 田中 亮裕\*<sup>1</sup>, 荒木 博陽<sup>1</sup>… 19

1 愛媛大学医学部附属病院薬剤部 2 済生会今治病院薬剤部  
\* 愛媛県東温市志津川

長崎県内薬局へのアンケートでみえてきたこと

～ JASPO がん研究助成を受けて～

天本愛命堂調剤薬局 天本 耕一郎… 23

# 婦人科がんパクリタキセル+カルボプラチン療法における嘔吐性事象または追加制吐薬の使用に関するリスク因子の後方視的検討

土屋 雅美<sup>1</sup>, 小原 拓<sup>2</sup>, 猪岡 京子<sup>1</sup>, 高村 千津子<sup>1</sup>  
Masami Tsuchiya<sup>1</sup>, Taku Obara<sup>2</sup>, Kyoko Inooka<sup>1</sup>, Chizuko Takamura<sup>1</sup>

## A retrospective analysis of the risk factors for emetic events or usage of anti-emetic agents induced by TC (paclitaxel/carboplatin) therapy in patients with gynecologic cancer

### Summary

We retrospectively examined risk factors of chemotherapy-induced emetic events or usage of anti-emetic agents associated with triweekly paclitaxel and carboplatin (TC) therapy. We analyzed data of 110 gynecological (ovarian or endometrial) malignant tumor patients treated with triweekly TC therapy. All patients received 0.75 mg palonosetron and 19.8 mg dexamethasone as antiemetic therapy on day 1. Complete Response (no emetic events or antiemetic agents) was observed in 71.8% of patients in all phase (0-96 hr), 98.2% in the acute phase (0-24hr), and 71.8% in the delayed phase (24-96hr). Patients were classified into three groups (no emetic events or antiemetic agents in all phase, emetic events or usage of antiemetic agents only in the delayed phase, or emetic events or usage of antiemetic agents in all phase). On multivariate analysis (multiple logistic analysis), age $\geq$ 60 years (odds ratio, 95% confidence interval: 8.7, 1.3-56.3), BMI (body mass index)  $<$ 25 kg/m<sup>2</sup> (6.0, 1.5-24.5), and non-habitual alcohol intake (6.0, 1.7-21.7) were significantly associated with emetic events or usage of antiemetic agents only in the delayed phase. Considering risk factors we found out, we need to detect high emetic risk patients and apply appropriate antiemetic therapy.

### Key words

Chemotherapy induced emetic events or usage of antiemetic agents, Risk factors, Gynecologic malignant tumor, Paclitaxel and carboplatin (TC) therapy

### 要旨和訳

3週毎パクリタキセル+カルボプラチン療法を受けた婦人科がん患者のうち、制吐療法としてday 1にパロノセロン0.75 mg/body、デキサメタゾン19.8 mg/bodyを投与された、卵巣がんと子宮体がん患者110名を対象に、嘔吐性事象または追加制吐薬の使用ありに関連するリスク因子の探索を行った。その結果、全期間(0-96時間)におけるcomplete response (CR: 嘔吐性事象なし、かつ追加制吐薬の使用なし)率は71.8%、急性期(0-24時間)は98.2%、遅発期(24-96時間)は71.8%であった。また、急性期・遅発期の嘔吐・追加制吐薬の使用なし、遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬の使用あり、急性期・遅発期ともに嘔吐・追加制吐薬の使用ありの3群に分け、多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、60歳以上、肥満なし(BMI: body mass index  $<$  25 kg/m<sup>2</sup>)、飲酒習慣なしの各因子が、遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬の使用ありと有意に独立して関連していた。今回見出されたリスク因子を考慮することにより、嘔吐性事象または追加制吐薬使用の高リスク患者に対して適切な制吐療法を行っていく必要があると考えられる。

[受付: 2016年4月26日 受理: 2016年9月29日]

1 宮城県立がんセンター 薬剤部 Department of Pharmacy, Miyagi Cancer Center  
宮城県名取市愛島塩手字野田山47-1

2 東北大学病院 薬剤部 Department of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Hospital

## 背景・目的

化学療法誘発性悪心・嘔吐(CINV: Chemotherapy-induced nausea and vomiting)は、がん化学療法施行中の患者に頻繁に出現し、その症状自体が患者QOLの低下<sup>1)</sup>に直結するのみならず、CINVの遷延は在院日数の延長、追加の医療コストの発生、就業日の短縮<sup>2)</sup>など、様々なデメリットを患者にもたらす。現在本邦では、CINVに対しセロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、ニューロキニン1 (NK<sub>1</sub>)受容体拮抗薬、ステロイド、ドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗薬などが使用されている。日本癌治療学会による制吐薬適正使用ガイドライン<sup>3)</sup>上も、抗がん薬の催吐リスク分類、あるいは急性、遅発性、予測性、突出性などCINVの出現時期や性質に応じて、これらの制吐薬の使用が推奨されている。

CINVに関連するリスク因子として、治療関連因子と患者関連因子がある。治療関連因子としては、抗がん薬の種類および投与量、放射線照射部位等が関与し、患者関連因子としては、女性<sup>2)</sup>、50歳未満<sup>4, 5)</sup>、アルコール摂取量が少ないこと<sup>6)</sup>がこれまでに報告されている。また、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1. 2016 Antiemesis<sup>7)</sup>では、CINV関連以外の催吐リスク因子として消化管閉塞、前庭機能障害、脳転移、電解質失調、尿毒症、オピオイドを含めた併用薬、胃アトニー、悪性腹水、精神的要因等が挙げられている。また、日本人において、制吐薬としてパロノセトロンを使用した際のCINVに関連する患者因子として、女性、55歳未満、アルコール摂取量が少ないことが報告されている<sup>8)</sup>。

催吐リスクに応じた適切な制吐療法を行うことは、治療を受ける患者QOLの改善や、予定された化学療法の減量・休薬の回避、過剰な制吐薬の使用低減をもたらす、患者アウトカムの改善に寄与することが期待される。婦人科がん化学療法においては、当然ながら患者はみな女性であることから、上記のような既知の患者関連因子のみを用いたCINVの正確なリスク評価は困難である。本研究の目的は、CINVを構成する一部である嘔吐性事象と追加制吐薬の使用に着目し、婦人科がんに対するパクリタキセル+カルボプラチン療法に伴う、嘔吐性事象と追加制吐薬の使用に関連するリスク因子の探索を行うことである。

## 方法

本研究の対象は、2013年1月～2014年12月の間に、宮城県立がんセンター（以下、当院）で、3週

毎パクリタキセル+カルボプラチン療法（パクリタキセル175 mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチンAUC=6）の初回治療を受けた婦人科がん患者のうち、卵巣がんあるいは子宮体がん患者とし、制吐療法としてday 1にパロノセトロン0.75 mg/body、デキサメタゾン19.8 mg/bodyを投与された110名とした。本研究対象は、卵巣がん、子宮体がんの術前または術後化学療法の初回投与のみを対象としている。再発がん患者は全例、化学療法の前治療歴があるため対象から除外した。進行がんの症例についても、当院においては全例、手術を前提として化学療法を行っているため、術前化学療法として分類した。調査項目は、患者背景（年齢、がん種、腹膜播種の有無、body mass index (BMI)、術前あるいは術後化学療法、飲酒習慣の有無)、治療後96時間までの嘔吐性事象の有無、制吐薬の追加使用の有無、治療開始前から継続使用している抗不安薬の有無、治療開始前から継続使用している消化器用薬の有無であり、電子カルテより情報を収集した。追加制吐薬の定義は、患者希望で制吐薬（メトクロプラミド内服または静脈内投与）を使用した場合を「追加制吐薬使用あり」とした。ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬、プロトンポンプ受容体拮抗薬、胃粘膜保護薬、消化管運動機能改善薬を使用した場合を「消化器用薬の使用あり」と定義し、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を使用した場合を「抗不安薬あり」とした。また、嘔吐性事象なしかつ追加制吐薬の使用なしをComplete Response (CR)と定義し、全期（化学療法開始後0-96時間）、急性期（0-24時間）、遅発期（24-96時間）について、それぞれCR率を算出した。患者背景や使用薬と制吐療法の有効性との関係について、急性期・遅発期の嘔吐・追加制吐薬の使用なし、遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬の使用あり、急性期・遅発期ともに嘔吐・追加制吐薬の使用ありの3群に分け、単変量解析（*t*検定、 $\chi^2$ 検定、Fisherの正確確率検定）、および多変量ロジスティック回帰分析を行い、それぞれの群における嘔吐・追加制吐薬の使用に関連するリスク因子を探索した。多変量ロジスティック回帰分析の補正項目は、単変量解析で*P*値<0.2であった項目、既知の患者関連因子（年齢、飲酒習慣の有無）、CINVの対症療法として用いられることのある薬（消化器用薬、抗不安薬）の使用の有無とした。本研究は当院倫理審査委員会の承認を得て行った。

## 結果

対象者の背景を表1に示す。全体の年齢平均値は57.2歳、がん種は卵巣がんが61名、子宮体がんが49名であった。初回化学療法時に腹膜播種を有していた患者は52名であった。BMI平均値は22.9 kg/m<sup>2</sup>、

表1 患者背景

		n=110
年齢 [歳]*		57.2 ± 9.51
年齢 [n (%)]	50歳未満	27 (24.6)
	50歳以上55歳未満	16 (14.6)
	55歳以上60歳未満	20 (18.2)
	60歳以上	47 (42.7)
がん種 [n (%)]	卵巣がん	61 (55.5)
	子宮体がん	49 (44.5)
腹膜播種 [n (%)]	あり	52 (47.3)
	なし	58 (52.7)
BMI* [kg/m <sup>2</sup> ]		22.9 ± 3.82
肥満 (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]	あり	30 (27.3)
	なし	80 (72.7)
術前/術後化学療法 [n (%)]	術前	31 (28.2)
	術後	79 (71.8)
抗不安薬の使用 [n (%)]	あり	13 (11.8)
	なし	97 (88.2)
消化器用薬の使用 [n (%)]	あり	10 (9.1)
	なし	100 (90.9)
飲酒習慣 [n (%)]	あり	49 (44.5)
	なし	61 (55.5)

\*平均値±SD, SD : Standard Deviation, BMI : Body Mass Index (Weight [kg] ÷ Height<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>])

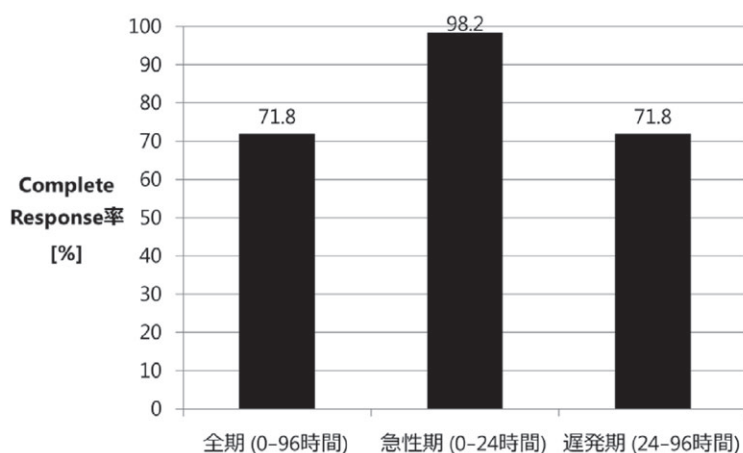


図1 対象患者における全期、急性期、遅発期の Complete Response (嘔吐なし、かつ追加制吐薬の使用なし) 率

術前化学療法の患者は31名、飲酒習慣ありの患者は49名であった。

本研究対象者におけるCR率は、全期（化学療法開始後0-96時間）で71.8%、急性期（0-24時間）で98.2%、遅発期（24-96時間）で71.8%であった。（図1）

単変量解析の結果を表2に示す。急性期・遅発期の嘔吐・追加制吐薬の使用なしの群に比べて遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬の使用ありの群で腹膜播種あり、飲酒習慣なしの患者の割合が有意に多かった。急性期・遅発期嘔吐・追加制吐薬の使用なしの群に比べて急性期・遅発期ともに嘔吐・追加制吐薬の使用ありの群で年齢が有意に高く、急性期・遅発期

ともに嘔吐・追加制吐薬の使用ありの群でBMIが有意に低かったが、急性期・遅発期ともに嘔吐・追加制吐薬の使用ありの群の例数はn = 2と少なく、この患者群については多変量解析の対象から除外した。遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬の使用ありに関連する多変量ロジスティック回帰分析の結果を表3に示す。60歳以上、肥満なし（BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>）、飲酒習慣なしの各因子が、遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬の使用ありと有意に独立して関連していた。

## 考察

本研究では、婦人科がんTC療法における嘔吐性事象または追加制吐薬の有無を調査するとともに、嘔吐性事象または追加制吐薬の使用に関連するリスク因子を探索した。本研究の解析対象者における全期CR率は71.8%、急性期CR率は98.2%、遅発期CR率は71.8%であった。一方、パロノセトロン承認時の無作為化並行用量反応試験で、中等度催吐リスクレジメンにおいてパロノセトロン0.75 mgを投与した際の全期CR率が69.6%、急性期CR率は92.8%、遅発期CR率は71.0%であり、ほぼ既報と同等の制吐効果が得られたと考えられる<sup>9)</sup>。日本癌治療学会による制吐薬適正使用ガイドライン<sup>3)</sup>によれば、パクリタキセル+カルボプラチン療法は中等度催吐リスクレジメンに分類されており、day 1に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬とデキサメタゾン9.9mgの経静脈内投与が、day 2-3にデキサメタゾン8 mgの経口投与が推奨されているが、本研究対象者においては、日本婦人科腫瘍学会編 卵巣癌治療ガイドライン<sup>10)</sup>に記載されているパクリタキセル投与時のshort-course premedicationに準じてのデキサメタゾンの投与量を

19.8 mgとし、day 2-3のデキサメタゾン内服は省略している。また、制吐薬としてパロノセトロンを使用した際に、day 2-3のデキサメタゾンの内服を省略しても、day 2-3でデキサメタゾンを内服した場合と同等の制吐効果が得られたという報告がある<sup>11, 12)</sup>。現行の制吐薬適正使用ガイドラインの推奨とは異なるが、day 2-3のステロイドの省略によっても、既報同等の制吐効果が得られたと考える。1970-80年代、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬が開発される以前は、CINVに対してはステロイドやメトクロプラミドの使用にとどまり、急性期、遅発期ともにCINVの制御率は40-50%と低かった<sup>2)</sup>。1980年代後半に第一世代5-HT<sub>3</sub>受容体拮

表2 嘔吐性事象・追加制吐薬の有無に関する期間別の患者背景

		急性期・遅発期ともに嘔吐・追加制吐薬なし	遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬あり	p値*	急性期・遅発期ともに嘔吐・追加制吐薬あり	p値*
n		79	29		2	
年齢 [歳]**		55.9±8.9	59.5±9.6	0.08	76.0±0.0	0.002
年齢 [n (%)]	50歳未満	19 (24.1)	8 (27.6)	0.06	0 (0)	0.32
	50歳以上55歳未満	14 (17.7)	2 (6.9)		0 (0)	
	55歳以上60歳未満	18 (22.8)	2 (6.9)		0 (0)	
	60歳以上	28 (35.4)	17 (58.6)		2 (100)	
がん種 [n (%)]	卵巣がん	39 (49.4)	20 (69.0)	0.07	2 (100)	0.49
	子宮体がん	40 (50.6)	9 (31.0)		0 (0)	
腹膜播種あり [n (%)]		32 (40.5)	18 (62.1)	0.046	2 (100)	0.17
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]**		23.3±3.9	21.8±3.3	0.07	22.9±0.0	0.008
肥満なし (BMI<25 kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]		54 (68.4)	24 (82.8)	0.14	2 (100)	1.00
術前化学療法 [n (%)]		18 (22.8)	11 (37.9)	0.12	2 (100)	0.06
抗不安薬の使用なし [n (%)]		71 (90.0)	24 (82.8)	0.33	2 (100)	1.00
消化器用薬の使用なし [n (%)]		71 (90.0)	27 (93.1)	1.00	2 (100)	1.00
飲酒習慣なし [n (%)]		36 (45.6)	24 (82.8)	0.0006	1 (50.0)	1.00

\*vs. 急性期・遅発期ともに嘔吐・追加制吐薬なし群, \*\*平均値±SD, BMI: Body Mass Index (Weight [kg] ÷ Height<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>])

抗薬が開発されたのを皮切りに、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬、第二世代5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬など制吐薬の開発や、制吐薬適正使用ガイドラインの整備により、急性期CINVの制御率は90%台へと改善が認められた。一方、これらの新規薬剤を用いても遅発期CINVの制御率は70%台と頭打ちであり、遅発期CINVの制御が今後の課題である。

本研究の解析対象者においては、60歳以上であること、肥満なし (BMI<25 kg/m<sup>2</sup>)、飲酒習慣なしが遅発期のみ嘔吐・追加制吐薬の使用ありの独立したリスク因子として見出された。飲酒習慣については先行研究と同様の結果が得られた。肥満なし (BMI< 25kg/m<sup>2</sup>) についても、消化器がん化学療法施行中の患者において、低BMIの群で嘔吐の出現頻度が高かったとする報告<sup>13)</sup> や、固形がんで、プラチナ系抗がん薬治療施行中の患者において悪心、嘔吐の出現頻度が低BMI群で高い傾向にあったとする報告<sup>14)</sup> があるなど、先行研究に類似した結果が得られた。BMIは患者の栄養状態とも関連する可能性があるため、今後は血清アルブミン値など、栄養状態と嘔吐性事象の発現や追加制吐薬の有無との関連についても調査していく必要があると考えられる。年齢については、Sekineらの論文<sup>8)</sup> では若年 (55歳未満) が、Treatment failure (嘔吐性事象あり、または追加制吐薬の使用あり) と関連しているとされ、また、NCCN Guidelines Version 1.2016 Antiemesis<sup>7)</sup> においても、50歳未満が悪心または嘔吐のリスク因子とされており、本研究で得られた、

表3 遅発期のみ嘔吐性事象または追加制吐薬の使用ありに関する多変量ロジスティック回帰分析

		オッズ比	95%信頼区間
年齢	50歳未満	2.541	0.362-17.854
	50歳以上55歳未満	1.430	0.140-14.610
	55歳以上60歳未満	1.00	
	60歳以上	<b>8.708</b>	<b>1.347-56.299</b>
卵巣がん		2.090	0.577-7.566
腹膜播種あり		1.209	0.344-4.247
肥満なし (BMI<25kg/m <sup>2</sup> )		<b>6.013</b>	<b>1.478-24.458</b>
術前化学療法		2.724	0.652-11.377
抗不安薬の使用なし		1.887	0.430-8.281
消化器用薬の使用なし		2.997	0.421-21.318
飲酒習慣なし		<b>6.084</b>	<b>1.707-21.687</b>

BMI: Body Mass Index (Weight [kg] ÷ Height<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>])

60歳以上であることが嘔吐・追加制吐薬の使用に関連するリスク因子であるという結果については既報とは異なっていた。Sekineらの論文で対象としている患者群は、本研究で対象としたTC療法を含む中等度催吐リスクレジメンだけでなく、高度催吐リスクレジメンも含んでいる。また、中等度催吐リスクレジメンの中でも比較的催吐リスクが高いとされるアントラサイクリン系薬+シクロホスファミドレジメンも対象としているなど、患者背景が本研究と大きく異なる。このような違いが、先行研究とは異なる

るリスク因子が得られた原因と考えられる。

CINVの構成要素である嘔吐性事象や追加制吐薬の使用を未然に防止することは、化学療法施行中の患者QOL維持に直結し、患者の治療意欲に関わるだけでなく、CINVのコントロールが不十分なことにより栄養状態が悪化するなど、様々な不利益をもたらす可能性があるため、その症状コントロールは非常に重要である。一方で、化学療法を受ける患者全員に対して、アプレピタントを含む3剤併用療法のような手厚い制吐療法を行うことは、制吐薬による副作用の懸念や医療経済上の観点から望ましいとは言えない。催吐頻度90%以上の高度催吐リスクレジメンにおいては、アプレピタントを含む3剤併用療法を行うことが推奨されるが、催吐頻度が30～90%と幅のある中等度催吐リスクレジメンにおいては、治療関連因子のみならず、患者関連因子に応じた適切な制吐療法を選択する必要がある。

本研究は後ろ向き研究であり、また患者の自覚症状でなく嘔吐性事象の有無および追加制吐薬の使用の有無を評価しており、患者日誌やスケールなどを用いていないため、化学療法に伴う悪心の程度を評価できていないところに研究の限界がある。

今回見出されたりリスク因子を考慮することによって、嘔吐性事象または追加制吐薬の使用の高リスク患者を見出し、積極的に制吐療法を行っていくなどの対応が必要であると考えられる。

## 利益相反

本論文の全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT, Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis, *Qual Life Res.* 1992, 5, 331-340.
- 2) Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler HG, Deuson R, Thödtmann J, Lordick F, The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers, *Ann Oncol.* 2004, 15, 526-536.
- 3) 日本癌治療学会, 制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月 第2版, 金原出版, 2015.
- 4) Tonato M, Roila F, Del Favero A, Methodology of antiemetic trials, a review, *Ann Oncol.* 1991, 2, 107-114.
- 5) Roila F, Tonato M, Basurto C, Bella M,

Passalacqua R, Morsia D, DiCostanzo F, Donati D, Ballatori E, Tognoni G, Franzosi MG, Del Favero A, Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients, a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research, *J Clin Oncol.* 1987, 5, 141-149.

- 6) Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R, Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion, *N Engl J Med.* 1983, 309, 796.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis version 1, 2016. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf) (2016/04/12)
- 8) Sekine I, Segawa Y, Kubota K, Saeki T, Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting, Index for personalized antiemetic prophylaxis, *Cancer Sci.* 2013, 104, 711-717.
- 9) Segawa Y, Aogi K, Inoue K, Sano M, Sekine I, Tokuda Y, Isobe H, Ogura T, Tsuboi M, Atagi S; PALO Japanese Cooperative Study Group., A phase II dose-ranging study of palonosetron in Japanese patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, including anthracycline and cyclophosphamide-based chemotherapy, *Ann Oncol.* 2009, 20, 1874-1880.
- 10) 日本婦人科腫瘍学会; 卵巣がん治療ガイドライン 2015年版 第4版, 金原出版, 2015.
- 11) Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzoia A, Piazza E, Fabi A, Capobianco AM, Isa L, Cavanna L, Bertolini A, Bichisao E, Bajetta E, Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial, *Support Care Cancer.* 2011, 332, 1217-1225.
- 12) Aapro M, Fabi A, Nolè F, Medici M, Steger G, Bachmann C, Roncoroni S, Roila F, Double-blind, randomized, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy, *Ann Oncol.* 2010, 21, 1083-1088.
- 13) Farker K, Merkel U, Wedding U, Hippus M, Hoffken K, Hoffmann A, Chronomodulated

chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU and sodium folinate in metastatic gastrointestinal cancer patients: original analysis of non-hematological toxicity and patient characteristics in a pilot investigation, *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006, 44, 31-37.

14) Chatterjee D, Roy S, Hazra A, Dasgupta P,

Ganguly S, Das AK, Variation of adverse drug reaction profile of platinum-based chemotherapy with body mass index in patients with solid tumors: an observational study, *Indian J Pharmacol*, 2014, 46, 222-224.



# エピルビシン塩酸塩における液体 (RTU) 製剤 及び凍結乾燥製剤 点滴静注時に伴う自然滴下不良の発生頻度調査

市村 丈典<sup>1</sup>, 清水 久範<sup>2</sup>, 齋藤 典子<sup>3</sup>,  
橋本 研<sup>1</sup>, 佐々木 康綱<sup>4</sup>, 佐々木 忠徳<sup>1</sup>  
Takenori Ichimura<sup>1</sup>, Hisanori Shimizu<sup>2</sup>, Noriko Saito<sup>3</sup>,  
Ken Hashimoto<sup>1</sup>, Yasutsuna Sasaki<sup>4</sup>, Tadanori Sasaki<sup>1</sup>

## Investigation of incidence by epirubicin-induced poor gravity dripping

### Summary

There were instances of occasional poor gravity dripping of the anticancer drug infusion solution after the change in account adoption from epirubicin lyophilized powder to a epirubicin ready to use (RTU) solution. Therefore, in the present study, we investigated the incidence of poor gravity dripping during a intravenous administration (I.V.) of the lyophilized powder or RTU solution. Patients who received epirubicin-based treatment during the period from October 1, 2013 to March 31, 2015 were divided into the lyophilized powder and RTU solution groups before and after the account adopted switch. Then, the medical records of the patients were examined retrospectively focusing on poor gravity dripping during I.V. a administration of the anticancer drug. In 14 of the 278 cases (11 of the 72 subjects) in the RTU solution group (5.0%) related to poor gravity dripping were occurred. No concurrent extravasation was observed. Moreover, extravasation was not observed in any of the 359 cases (91 subjects) in the lyophilized powder group (0%). The differences in the patient histories between the two groups were not significant, and the incidence related to poor gravity dripping was significantly higher for the ready to use solution formulation group ( $P < 0.0001$ , Fisher's exact test) than it was for the lyophilized powder formulation group. The use of the lyophilized powder is recommended until measures are instituted to elucidate the detailed mechanism, and corresponding remedial actions are considered and initiated.

### Key words

Epirubicin, Adverse events, Drug Instillation, Extravasation

### 要旨和訳

#### 目的

昭和大学病院腫瘍センターにおいて、エピルビシン塩酸塩凍結乾燥製剤（以下、凍結乾燥製剤）からエピルビシン塩酸塩 RTU 製剤（以下、RTU 製剤）へ採用切り替え後、抗がん薬の投与中に輸液の自然滴下が不良となる事象が散見された。本事象は、quality of life のみならず治療効果に影響を与える可能性があり、主薬が同一であっても製品の違いが与える影響の検証が必要である。今回、RTU 製剤もしくは凍結乾燥製剤投与時における自然滴下不良の発生頻度について調査した。

#### 方法

2013 年 10 月 1 日～2015 年 3 月 31 日にエピルビシン塩酸塩を含むがん薬物療法を受けた患者について、採用切り替え前後の凍結乾燥製剤投与群と RTU 製剤投与群に分け、抗がん薬の投与中に発現した有害事象とその関連因子について治療

[受付：2016年5月2日 受理：2016年8月23日]

1 昭和大学薬学部病院薬剤学講座 Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University  
東京都品川区旗の台1-5-8

2 昭和大学病院薬局 Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

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

4 昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門 Department of Medical Oncology, School of Medicine, Showa University

毎に後方視的カルテ調査を行った。

## 結果

自然滴下不良は、RTU 製剤群 278 回 (72 名) の投与中に 14 回 (11 名) (5.0%) の発生を認めた。その際、血管外漏出は 1 例も認められなかった。一方、凍結乾燥製剤群 359 回 (91 名) の投与中では自然滴下不良は認められなかった (0%)。2 群間の患者背景の違いに有意差はなく、RTU 製剤群のほうが自然滴下不良の発生頻度が有意に高かった ( $P < 0.0001$ , Fisher's exact test)。

## 結論

RTU 製剤と自然滴下不良の関連性が示唆された。RTU 製剤は、詳細な機序が解明されていない高頻度の血管痛および重度の血管炎が報告されており、今回の自然滴下不良との関連性が示唆されたことから、安全面を重視すべき課題と考えられる。よって、一部製品間で有害事象の発現頻度に差があることに留意し、詳細な機序の解明と対応策が講じられるまでは RTU 製剤を注意して使用する必要があると考えられた。

## 緒言

エピルピシン塩酸塩は、放線菌より抽出されたアンスラサイクリン系抗生物質の誘導体の一つであり、急性白血病、悪性リンパ腫、卵巣がん、胃がん、肝がん、尿路上皮がん、乳がんに対して世界中で広く使用され、特に、乳がん薬物療法では術前・術後補助化学療法および再発治療において中心的役割を果たしている<sup>1)</sup>。エピルピシン塩酸塩が治療薬として認可されている製品には、投与時に溶解行程を要さない液体製剤の注射剤<sup>2)</sup> (溶解済み製剤; ready to use 製剤) (以下、RTU 製剤)、および凍結乾燥製剤の注射剤<sup>3)</sup> (以下、凍結乾燥製剤) があり、RTU 製剤、凍結乾燥製剤のいずれも生理食塩液と共に混合調製後に点滴静注する。主な副作用は、悪心・嘔吐、骨髄抑制、食欲不振、脱毛、心血管系では蓄積毒性としてうっ血性心不全が報告されている<sup>4)</sup>。また、アンスラサイクリン系抗生物質は静脈内投与時に血管痛が発現することがあり、血管外漏出時には強い細胞障害を惹起することから壊死性の抗がん薬に分類される<sup>5)</sup>。

臨床現場において、RTU 製剤は凍結乾燥製剤と比べて血管痛の発現頻度が高く<sup>6,7)</sup>、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0 に基づく Grade 3 以上の血管炎<sup>8)</sup> (高度の症状があり内科的治療を要する程度) の発現頻度が有意に高いことが報告された<sup>9)</sup>。このことから、投与時の有害事象の発現頻度に製品の違いが関わることが示唆されたが、RTU 製剤もしくは凍結乾燥製剤の実地医療での採択において有益性を判断する決定的な情報には至っていない。

昭和大学病院腫瘍センター (以下、腫瘍センター) において、エピルピシン塩酸塩の採用を凍結乾燥製剤から RTU 製剤へ切り替え後、血管外漏出が発現

することなく、抗がん薬の投与中に輸液の自然滴下が不良となる事象が散見された。本事象は、前述の製品の違いによる血管痛発現機序と同様、もしくは関連する因子が存在する可能性があるかと推察した。腫瘍センターでは、新たな投与血管経路の確保に加えて皮下埋め込み型ポートを造設する症例も経験し、侵襲を伴う有害事象の一つとして quality of life の低下、治療強度の低下に伴う臨床効果へ影響する可能性があり、主薬が同一であっても製品の違いが投与時の有害事象の発現頻度に与える影響を明らかにする必要がある。

今回、エピルピシン塩酸塩の RTU 製剤もしくは凍結乾燥製剤を含むがん薬物療法を受けた患者について、エピルピシン塩酸塩の安全性を比較評価するための評価項目の一つとして、抗がん薬の投与中に輸液の自然滴下が不良となる事象と関連因子について後方視的に調査を実施した。

## 方法

### 1. 対象患者

2013年10月1日～2015年3月31日までに、腫瘍センターでエピルピシン塩酸塩 RTU 製剤もしくは凍結乾燥製剤を含むがん薬物療法を受けた外来通院治療全患者を対象とした。

### 2. 調査方法

対象患者の診療録とオーダリングシステム (PC ORDERING/AD、NEC、Japan) より、身長、体重、年齢、性別、治療レジメンと施行回数、内服薬剤、現病歴、前治療歴、既往歴、手術歴、アレルギー歴、副作用歴、化学療法施行時の経過記録及び有害事象発生時の状況と対処について、後方視的に調査した。

### 3. 安全性の評価

対象患者をRTU製剤群と凍結乾燥製剤群に分け、エピルビシン塩酸塩を含むがん薬物療法施行時の有害事象について後方視的に調査し、治療毎に評価した。なお、輸液の自然滴下が不良となる事象（以下、自然滴下不良）については、エピルビシン塩酸塩を含むがん薬物療法の投与中に、①抗がん薬が含まれる輸液ボトルからの自然滴下が完全に止まった場合、②自然滴下速度の低下により予定投与終了時間よりも遅延した場合と定義した。自然滴下不良が起きた際は、薬物の注射部位から周囲組織への漏出に注意して注射部位の硬結、紅斑、腫張、熱感、著しい不快感などの有無、および血管痛の有無を調査した。

### 4. エピルビシン塩酸塩の調製方法および投与方法

#### (1) RTU製剤

調製前は、添付文書より<sup>2)</sup> 冷所保存で管理し、実施当日は1時間以上常温に放置した。その後、生理食塩液ボトル100 mLから生理食塩液75 mLを抜き取り、RTU製剤 (2 mg/mL) から必要投与量分を生理食塩液ボトルへ混合調製した (例; エピルビシン塩酸塩の投与量を100 mg/m<sup>2</sup>として体表面積1.50 m<sup>2</sup>の場合、調製後の輸液量は100 mLとなる)。調製後の濃度や輸液量は、体表面積によって異なる。調製後1時間以内に投与を開始し、抗がん薬の前投薬である制吐薬と同一の投与経路を用いて、15分かけて点滴静注した。

#### (2) 凍結乾燥製剤

生理食塩液ボトル50 mLから、凍結乾燥製剤の溶解に必要な生理食塩液を抜き取り、凍結乾燥製剤を溶解し、必要投与量分を生理食塩液ボトルへ混合した (例; エピルビシン塩酸塩の投与量を100 mg/m<sup>2</sup>として体表面積1.50 m<sup>2</sup>の場合、調製後の輸液量は50 mLとなる)。調製後の濃度や輸液量は、体表面積によって異なる。調製後1時間以内に投与を開始し、抗がん薬の前投薬である制吐薬と同一の投与経路を用いて、15分かけて点滴静注した。

#### (3) 投与時に使用する医療機器

輸液セットは、ニプロ株式会社製のニプロ輸液ポンプ用セット (DEHP可塑剤フリー)<sup>10)</sup> を用いた。延長チューブは、同社製のニプロエクステンションチューブ (DEHP可塑剤フリー)<sup>11)</sup> を用い、静脈ライン用コネクタは、同社製のセーフタッチ<sup>®</sup> プラグ<sup>12)</sup> を用いた。なお、腫瘍センターにおいては、滴下速度の設定は専用のポンプを用いているが、エピルビシン塩酸塩などの壊死性抗がん薬の投与時は、血管外漏出による周辺組織の炎症や壊死を最小限にとどめるため、自然滴下としている。

### 5. 統計学的検討

患者背景は、平均値 ± 標準偏差で示した。RTU製剤群と凍結乾燥製剤群の二群間の患者背景の比較は、Mann-Whitney *U*-test と Chi-square test を用いた。評価項目の比較は、Fisher's exact test を用いた。統計解析には、JMP<sup>®</sup> Pro12.0.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、有意水準をP<0.05とした。

### 6. 倫理的配慮

本研究は、昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認 (承認番号: 1882、承認年月日: 2015年10月6日) を得て、科学者の行動規範 (日本学術会議声明2013) を遵守して実施した。

## 結果

### 1. 患者背景

対象期間中にエピルビシン塩酸塩を含むがん薬物療法を受けた全患者は、RTU製剤群72名で、凍結乾燥製剤群91名で、全て女性の患者で、がん種は乳がんであった。対象期間中において、RTU製剤と凍結乾燥製剤の両方を使用した患者は1例もなかった。両群の患者背景 (年齢、体表面積、BMI、治療レジメン、治療目的、全施行クール数) の違いに有意差はなかった (表1)。使用レジメンは、以下の二種類であった。

(1) FEC療法: パロノセトロン点滴静注バッグ0.75 mgとデキサメタゾン注射液9.9 mg、エピルビシン塩酸塩注 (100 mg/m<sup>2</sup>)、5-フルオロウラシル注 (500 mg/m<sup>2</sup>)、シクロホスファミド注 (500

表1 患者背景

調査項目	RTU製剤群 (n = 72)	凍結乾燥製剤群 (n = 91)	P値
年齢 (歳)	51.3 ± 11.3	52.0 ± 10.7	0.57 <sup>a)</sup>
性別 (男性 / 女性)	0 / 72	0 / 91	
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.56 ± 0.13	1.51 ± 0.13	0.07 <sup>a)</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.0 ± 3.4	21.7 ± 3.7	0.38 <sup>a)</sup>
レジメン n (%)			0.48 <sup>b)</sup>
FEC療法	68 (94.4)	88 (96.7)	
EC療法	4 (5.6)	3 (3.3)	
治療目的 n (%)			0.17 <sup>b)</sup>
術前補助化学療法	44 (61.1)	68 (74.7)	
術後補助化学療法	21 (29.2)	18 (19.8)	
切除不能進行再発	7 (9.7)	5 (5.5)	
全施行クール数	3.9 ± 0.6	3.9 ± 0.8	0.40 <sup>a)</sup>
術前・術後補助化学療法における 全施行クール数	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.6	0.60 <sup>a)</sup>

数値は 平均値 ± 標準偏差 で表記

<sup>a)</sup> Mann-Whitney *U*-test, <sup>b)</sup> Chi-square test

mg/m<sup>2</sup>)を用いた併用療法(3週間毎)

(2) EC療法: パロノセトロン点滴静注バッグ0.75 mgとデキサメタゾン注射液9.9 mg、エピルビシン塩酸塩注(100 mg/m<sup>2</sup>)、シクロホスファミド注(600 mg/m<sup>2</sup>)を用いた併用療法(3週間毎)

## 2. 自然滴下不良の発生頻度と対処法

がん薬物療法の投与に際し、注射部位から周囲組織への漏出(血管外漏出)は、1例もなかった。患者毎の自然滴下不良の発生頻度は、RTU製剤群72例中11例(15.3%)に認められ、凍結乾燥製剤群91例には認められなかった(0%)。RTU製剤群で認められた11例のうち、1例で2回、1例で3回重複して発生していた。施行回数毎で見ると、自然滴下不良の発生頻度は、RTU製剤群278回中14回(5.0%)に認められ、凍結乾燥製剤群359回では認められなかった。凍結乾燥製剤と比べて、RTU製剤の自然滴下不良の発生頻度が有意に高かった( $P < 0.0001$ )。(図1)。

有害事象発生時の状況と対処方法についての後方視的調査より、自然滴下不良を起こした際の患者の対応は、①投与を中断し、バイタルサインの測定と他の有害事象の確認を行った。②自然滴下不良による投与の継続が困難と判断した後、血管外漏出時を想定して、シリンジを用いた投与経路内の抗がん薬

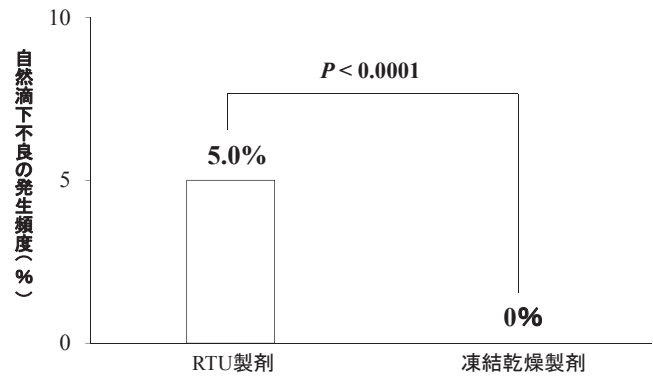


図1 治療毎の自然滴下不良の発生頻度の比較

の吸引作業を実施した。③同一投与経路から生理食塩液を滴下して、投与経路内を生理食塩液で満たした後に抜針した。この際、全ての症例において投与経路内の目詰まりは認めず、生理食塩液の滴下が可能であった。また、全ての手順において、血管外漏出にあたらないことを確認した。確認後、自然滴下不良が発生したRTU製剤群11例中7例は、対側上肢の血管より投与を再開した。なお、自然滴下不良が発生したRTU製剤群11例において、術前もしくは術後補助化学療法の治療目標コース数は11例とも完遂できたが、治療継続に際し11例中3例は皮下埋め込み型ポートの造設を必要とした(表2)。

表2 自然滴下不良が発生した患者

症例 No.	年齢 (歳)	体表面積 (m <sup>2</sup> )	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	治療および全施行回数	発生クール	自然滴下不良時の併発症状と対応 <sup>a)</sup>	次回以降のポート造設の有無
1	49	1.30	18.5	術前 FEC 療法 4クール	2クール目	発赤、硬結、膨隆疹が発現し自然滴下不良。d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注 5 mg を投与、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
2	46	1.53	23.3	術前 FEC 療法 4クール	2クール目	血管痛、発赤が発現し自然滴下不良。投与中止。	(+)
3	67	1.64	22.9	術前 FEC 療法 4クール	2クール目	掻痒感、膨隆疹が発現し自然滴下不良。抜針し、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
					3クール目	エピルビシン投与後に掻痒感、膨隆疹出現し、5-FU 投与中に自然滴下不良。抜針し、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
					4クール目	掻痒感、膨隆疹が発現し自然滴下不良。エピルビシン投与中止し抜針後、対側の上肢より速度を減じて 5-FU から再開、投与終了。	(-)
4	62	1.59	21.7	術後 FEC 療法 4クール	1クール目	発赤、硬結、膨隆疹が発現し自然滴下不良。抜針し、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(+)
5	45	1.48	19.5	術前 FEC 療法 4クール	3クール目	発赤が発現し自然滴下不良。投与中断後、経過観察の上で再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
6	62	1.97	29.1	術前 FEC 療法 4クール	2クール目	血管痛が発現し自然滴下不良。投与中断後、経過観察の上で再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
7	57	1.65	23.9	術前 FEC 療法 4クール	2クール目	自覚症状はないが 5-FU 投与中に自然滴下不良。5-FU 投与中止し抜針、対側の上肢より速度を減じてシクロホスファミドから再開、投与終了。	(-)
					3クール目	エピルビシン投与中に血管痛、膨隆疹あり、5-FU 投与中に自然滴下不良。抜針し、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(+)
8	60	1.82	28.6	術後 EC 療法 4クール	2クール目	発赤、膨隆疹が発現し自然滴下不良。抜針し、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
9	57	1.64	23.1	術後 FEC 療法 4クール	3クール目	刺入部の疼痛が発現し自然滴下不良。抜針し、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
10	47	1.69	25.8	術前 FEC 療法 4クール	1クール目	皮下埋め込み型ポートを用い投与したが自然滴下不良。自覚症状はないが投与中断し、経過観察の上再開、全量滴下にて投与終了。	(-)
11	40	1.57	19.7	術前 FEC 療法 4クール	1クール目	発赤が発現し自然滴下不良。抜針し、対側の上肢より速度を減じて再開、全量滴下にて投与終了。	(-)

<sup>a)</sup> 全例において血管外漏出を呈していないことを確認

## 考察

本後方視的調査より、自然滴下不良の発生頻度とRTU製剤の関連性が示唆された。

自然滴下不良の原因として、医療機器の不具合や医療機器内での不溶物による目詰まり、血管の著しい狭窄が考えられた。本事象の特徴は、自然滴下不良後の処置において、「血管外漏出の有無を確認した後、投与経路内に残存する壊死性抗がん薬を置換する生理食塩液の滴下には問題はなかった。」という点である。血管外漏出が発現した患者は一例もおらず、使用した医療機器の不具合、一過性の医療機器内の目詰まりの可能性は低く、発生時に投与されている医薬品の「RTU製剤」が自然滴下不良に関わると考えられる。

RTU製剤は、冷所保存により自己会合を起し粘性が増すため、使用前20～30分間常温に放置する必要がある<sup>2)</sup>。腫瘍センターにおいて、調製の際、1時間以上かけて常温に放置したRTU製剤を用い、目視により、不溶物がないことを確認した。しかし、目視では確認できない粘性物質が投与経路内に凝集し、自然滴下不良を惹起した可能性も否定できない。

エピルビシン塩酸塩は、本邦においてRTU製剤5種類、凍結乾燥製剤3種類が販売されている<sup>2, 3, 14-19)</sup>。各々の製品において添加剤が異なるため(表3、4)、一概に論じることができないが、本調査で示唆された製品による自然滴下不良の発生頻度の違いがあることが明らかとなった。また、RTU製剤と凍結乾燥製剤の製品の違いによって血管痛の発現頻度に違いがあることが報告されている<sup>6, 7)</sup>。一般に血管痛を誘発する原因は、pHや浸透圧の違い、または薬剤自体の局所刺激が挙げられる。RTU製剤と凍結

乾燥製剤の物理化学的性質は類似しているが、RTU製剤のpHは2.5-3.5、凍結乾燥製剤は4.5-6.0と異なる(表3、4)。しかし、pHの影響による見解は一致しておらず<sup>6, 13)</sup>、RTU製剤の局所刺激といった現象論に留まっている。また、本調査で自然滴下不良が発生した際に、他の副作用の発現状況の確認時に発赤や膨隆疹を発現した症例が多かったことから、アレルギーの発現であった可能性も考えられる。

腫瘍センターでは、調製時における調製者の被曝予防や時間短縮を目的としてRTU製剤を採用した。今回報告した自然滴下不良、および既報の血管痛発現頻度<sup>6, 7)</sup>を考慮すると、凍結乾燥製剤の選択が患者安全管理につながる事が期待される。

今後、明らかとすべき課題として、①各製薬会社から販売されているエピルビシン塩酸塩について、主薬の安定性について点滴用器具との相性に関する基礎研究、②穿刺部位を統一した上で、点滴に要した投与時間と調製後濃度の違いについて我が国の各施設で実施されている投与方法と有害事象の発現を調査し、再現性を明らかにする、③自然滴下不良の定義とモニタリング方法について再検証する必要があると考えられた。特に、モニタリングの際、自然滴下不良に伴う血管外漏出の有無の確認の際、留置針の抜針の際に生理食塩液の注入に問題がなかったが、患者の血管の脆弱性の評価に加えて、点滴治療中の患者の体動(例：点滴中にトイレへ行く頻度や回数の詳細な調査)、およびベッドもしくはリクライニングチェアなどの点滴時の環境等による血管外漏出の可能性が否定できない。また、投与に際し穿刺部位が異なることで自然滴下へ及ぼす影響を考慮する必要がある。後方視的調査研究で全てを明らかにするには限界があり、自然滴下不良の評価を前向きに検証する必要があるが、検証のためには自然滴

表3 凍結乾燥製剤における添加物、pH、浸透圧比の比較

	ファルモルピシン® (ファイザー)	エピルビシン塩酸塩「サワイ」	エピルビシン塩酸塩「NK」
添加物 (エピルビシン塩酸塩 10 mg 中)	パラオキシ安息香酸メチル 2 mg 乳糖水和物 50 mg pH 調節剤	塩化ナトリウム約 17.7 mg パラオキシ安息香酸メチル 2 mg 乳糖水和物 52.63 mg pH 調節剤	乳糖水和物 50 mg パラオキシ安息香酸メチル 2 mg
pH	4.5-6.0	4.5-6.0	4.5-6.0
浸透圧比	約 1	約 1	約 1

表4 液体 (RTU) 製剤における添加物、pH、浸透圧比の比較

	ファルモルピシン® (ファイザー)	エピルビシン塩酸塩 「サワイ」	エピルビシン塩酸塩 「サンド」	エピルビシン塩酸塩 「ホスピーラ」	エピルビシン塩酸塩 「NK」
添加物	等張化剤 pH 調節剤	塩化ナトリウム pH 調節剤	等張化剤 pH 調節剤	エピルビシン塩酸塩 10 mg 中に 塩化ナトリウム 45 mg (等張化剤) pH 調節剤	塩化ナトリウム (等張化剤) 塩酸 (pH 調節剤) 水酸化ナトリウム (pH 調節剤)
pH	2.5-3.5	2.5-3.5	2.5-3.5	2.5-3.5	2.5-3.5
浸透圧比	約 1	約 1	約 1	約 1	約 1

下不良が発生する可能性のあるRTU製剤を投与する事となり、倫理的な面から更なる検討と工夫を要する。

RTU製剤の投与にともなう自然滴下不良による治療強度の低下は、治癒を期待する乳がんの術前・術後補助化学療法の有効性を損なう可能性がある。また、治療を継続する上で、新たな投与経路の確保や皮下埋め込み型ポートの造設による侵襲と、それに伴う合併症によりquality of lifeが低下する可能性がある。エピルビシン塩酸塩RTU製剤は、血管痛の発現頻度が高く<sup>6, 7)</sup>、重度の血管炎を呈し<sup>8)</sup>、詳細な機序が解明されていない自然滴下不良が発生する可能性がある。今回、本邦で販売されている全てのエピルビシン塩酸塩RTU製剤および凍結乾燥製剤における自然滴下不良について検証している訳ではないものの、一部製品間で有害事象の発現頻度に差があることに留意し、詳細な機序の解明と対応策が講じられるまではRTU製剤を注意して使用する必要があると考えられた。

## 利益相反

本論文の著者は、開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

1. 日本臨床腫瘍学会, 新臨床腫瘍学: 南江堂, 2015: 249-251.
2. ファイザー株式会社: ファルモルビシン<sup>®</sup>注射用添付文書, 2014.
3. ファイザー株式会社: ファルモルビシン<sup>®</sup>RTU注射液 添付文書, 2014.
4. 瓦屋秀治ほか, 抗がん剤の副作用と支持療法: 日本臨床社, 2015: 464-469.
5. 瓦屋秀治ほか: 抗がん剤の副作用と支持療法: 日本臨床社, 2015: 548-551.
6. 山田孝明, 渡邊裕之, 永田健一郎, 江頭伸昭, 抗がん剤投与による静脈炎に対する薬学的介入の効果, 医薬ジャーナル, 2014; 50: 139-143.
7. K. Nagata, N. Egashira, T. Yamada, H. Watanabe, Y. Yamauchi and R. Oishi, Change of formulation decreases venous irritation in breast cancer patients receiving epirubicin, *Support Care Cancer*. 2012, 20, 951-955.
8. 日本臨床腫瘍研究グループ: 有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) v4.0 日本語訳JCOG版, 2013.
9. Y. Suga, M. Kumazaki, J. Nishigami, K. Takeda, A. Kawagishi, J. Ishizaki, M. Inokuchi, K. Miyamoto and K. Arai, Improvement of Epirubicin-Induced Phlebits to Switch from Liquid Preparation to Lyophilized Formulation, *Jpn J Cancer Chemother*. 2009, 36, 93-96.
10. ニプロ株式会社: ニプロ輸液ポンプ用セット (DEHP可塑剤フリー) 添付文書, 2012.
11. ニプロ株式会社: ニプロエクステンションチューブ 添付文書, 2005.
12. ニプロ株式会社: セーフタッチ<sup>®</sup>プラグ 添付文書, 2013.
13. S. Anami, N. Masuda, M. Nishikata and K. Matsuyama, Factors Associated with Phlebitis and Venous Pain due to Intravenous Injection of Epirubicin Hydrochloride. *Jpn J Pharm Health Care Sci*. 2006, 2, 1105-1110.
14. 日本化薬株式会社: エピルビシン塩酸塩注射液「NK」添付文書, 2014.
15. 日本化薬株式会社: エピルビシン塩酸塩注射用「NK」添付文書, 2014.
16. サンド株式会社: エピルビシン塩酸塩注射液「サンド」添付文書, 2016.
17. ホスピーラ・ジャパン株式会社: エピルビシン塩酸塩注射液「ホスピーラ」添付文書, 2016.
18. 沢井製薬株式会社: エピルビシン塩酸塩注射液「サワイ」添付文書, 2014.
19. 沢井製薬株式会社: エピルビシン塩酸塩注射用「サワイ」添付文書, 2014.

# がん化学療法によるB型肝炎再活性化予防 に対するプロトコルに基づく薬物治療管理 の実施と有用性の評価

渡邊 裕之<sup>1,2</sup>, 星 育子<sup>1</sup>, 中井 由佳<sup>1</sup>,  
伯耆 徳之<sup>3</sup>, 安 辰一<sup>3</sup>, 梁 尚志<sup>4</sup>

Hiroyuki Watanabe<sup>1,2</sup>, Ikuko Hoshi<sup>1</sup>, Yuka Nakai<sup>1</sup>,  
Noriyuki Hoki<sup>3</sup>, Tatsuichi Ahn<sup>3</sup>, Takashi Yana<sup>4</sup>

## Evaluation of effectiveness and implementation of protocol-based pharmacotherapy management for prevention of hepatitis B virus reactivation induced cancer chemotherapy

### Summary

In the guideline for prevention of hepatitis B virus (HBV) for the patient who receive cancer chemotherapy, they emphasize prevention and management of HBV reactivation induced by cancer chemotherapy. However, in our hospital, the compliance to the guideline was not sufficient. As a pharmacist, we performed the prevention and management of HBV reactivation using protocol-based pharmacotherapy management (PBPM). From July to December 2013, we researched the compliance of prevention and management of HBV reactivation for the patient receiving injection cancer chemotherapy medicine as a baseline. We reported on the result to our chemotherapy committee and proposed prevention and management by PBPM. First, we changed the informed consent sheet for cancer chemotherapy so that pharmacist can order HBV examination whenever needed. Then we developed a database to evaluate the executing rate of the examination. We compared the executing rate of HBV examination between the intervention period from April to September 2014 (n=115) and the baseline (n=123). The test for HBs antigen, HBs antibody, and HBc antibody test was performed in 100%, 75.7%, and 75.7% in the intervention period, which are much improved than the baseline, 87.8%, 9.8%, and 9.8% respectively ( $P<0.01$ ). In the baseline period, there were two patients who were HBs antibody and/or HBc antibody positive but were not monitored with regular HBV-DNA tests. However in the intervention period, all 21 patients who were HBs antibody and/or HBc antibody positive were monitored with every 90 days HBV-DNA test. We concluded that our activities by PBPM using the database could contribute to prevent for reactivation of HBV induced by cancer chemotherapy.

### Key words

hepatitis B virus, reactivation, protocol-based pharmacotherapy management, cancer chemotherapy, pharmacist

### 要旨和訳

がん化学療法施行患者に対するB型肝炎対策ガイドライン内でB型肝炎ウイルス(以下、HBV)再活性化予防について言及されているが、それが順守されていない症例が散見された。そこで、我々はプロトコルに基づく薬物治療管理(以下、

[受付：2016年7月9日 受理：2016年10月31日]

1 ベルランド総合病院 薬剤部：Department of pharmacy, Bell Land General Hospital  
〒634-8522 奈良県橿原市四条町840番地

2 奈良県立医科大学附属病院 薬剤部：Department of pharmacy, Nara Medical University Hospital

3 ベルランド総合病院 消化器内科：Department of Gastroenterology, Bell Land General Hospital

4 ベルランド総合病院 腫瘍内科：Department of Medical Oncology, Bell Land General Hospital

PBPM)によるHBV再活性化予防対策に取り組むこととした。2013年7月～12月まで(対策前)の注射剤を含むレジメンを使用したがん化学療法患者について、HBV再活性化予防対策の施行状況を調査した。その結果を院内のがん医療推進委員会にて報告し、PBPMを活用したHBV再活性化予防対策を提案した。まず、がん化学療法の説明同意書にHBV検査実施の同意を求める文面を追加し、必要時に薬剤師がHBVの検査をオーダーできるようにした。そして、検査状況を確認するためのデータベースを構築した。対策後の調査期間を2014年4月～9月とし、対策前後での検査の施行状況について調査した。対策前:123名、対策後:115名が対象となった。対策前のHBs抗原:HBs抗体:HBc抗体の測定率は87.8%:9.8%:9.8%だったのに対し、対策後の測定率は100%:75.7%:75.7%と、HBs抗体、HBc抗体の測定率に有意な上昇がみられた( $P<0.001$ )。また、HBs抗体・HBc抗体の両方またはどちらか陽性の症例は、対策前に2名いたにも関わらずHBV-DNA定量の定期的なモニタリングが実施されていなかったが、対策後は該当した21名全てに対してPBPMによる90日ごとのHBV-DNA定量を行うことができた。データベースを活用したPBPMによる運用によってがん化学療法によるHBV再活性化の予防に貢献することができた。

## 諸言

近年、B型肝炎ウイルス(以下、HBV)の再活性化は、がん化学療法・免疫抑制療法を行う患者において問題となり、一部の症例においては劇症肝炎に至り、致命的な経過をたどることが報告されている。従来、HBs抗原陽性例において多数報告されてきたが、リツキシマブをはじめとする新規分子標的治療薬の導入によってHBs抗原陰性例からの再活性化が報告されるようになってきた<sup>1-4)</sup>。そのため、2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法にともなうB型肝炎対策ガイドラインが発表され<sup>5)</sup>、HBs抗原陽性例に対する免疫抑制・化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則とされた。一方、HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV DNAモニタリングを月1回、化学療法中および化学療法後少なくとも1年間行い、肝炎に先行するHBV DNAの上昇をとらえ、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する対策が明記された。

ベルランド総合病院(以下、当院)は病床数477床、診療科数26科の地域医療支援病院であり、大阪府がん診療拠点病院として、造血器腫瘍以外のがん化学療法が行なわれている。当院では、前述のガイドラインがあるにも関わらず、がん化学療法施行前のHBV再活性化予防対策が十分とは言えなかった。また、当院薬剤部では、2010年4月の厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」<sup>6)</sup>をうけて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコル(プロトコルに基づく薬物治療管理、protocol-based pharmacotherapy management: 以下、PBPM)に基づき、専門的知見の活用を通じて医師等と協働して薬剤師が実施する業務項目を作成し、運用を行ってきた。

そこで、今回PBPMを活用したHBV再活性化予防対策を実施するための運用手順の作成およびその効果について検証したので報告する。

## 方法

2013年7月～12月まで(以下、対策前)の、当院採用のHBV再活性化予防対策が必要と考えられた抗悪性腫瘍剤の注射剤を含むレジメンを使用した患者について、年齢、性別、入院外来区分、該当レジメン、HBV検査の施行状況を調査した。HBV再活性化予防対策が必要と考えられた抗悪性腫瘍剤としては、添付文書にHBV再活性化予防対策の必要性が記載されているもの、または細胞周期に働き、骨髄抑制を引き起こす可能性のあるものとした(以下、検査対象薬剤)。また、HBV検査の施行状況としては、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体測定の有無と、HBs抗原陽性、あるいはHBs抗原陰性だがHBs抗体、HBc抗体の両方またはどちらかが陽性の場合のHBV DNA定量の有無について調査した。

対策前の結果を当院のがん医療推進委員会にて報告し、PBPMを活用した薬剤師によるHBV再活性化予防対策について提案した。予防対策としては、まず検査対象薬剤を含むレジメンを使用した患者のうち、初回化学療法または前回の化学療法から6ヶ月以上あいている患者に対してHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のオーダーを同時に薬剤師が実施することとした(HBs抗原のみ医師により測定されていた場合はHBs抗体、HBc抗体のオーダーを実施することとした)。HBs抗原陽性であれば、HBV DNA定量、HBe抗原、HBe抗体のオーダーを、HBs抗原陰性でもHBs抗体とHBc抗体の両方またはどちらか陽性の場合にはHBV DNA定量のオーダーを薬剤師が入れることとした。そしてHBV DNA定量が検出感度以上の場合は、消化器内科への紹介を医師に依頼し、消化器内科医師がエンテカビルを処方し、化学療法開始から化学療法終了の1年後までフォローすることとした(図1)。薬剤師によるPBPMを実施するにあたり、HBV再活性化対策が必要なレジメンの説明・同意書に「化学療法によるB型肝炎の発症が報告されているため、必要な血液検査を実施いたします」という文書を加えて、HBV再活性化予防対策を実施す



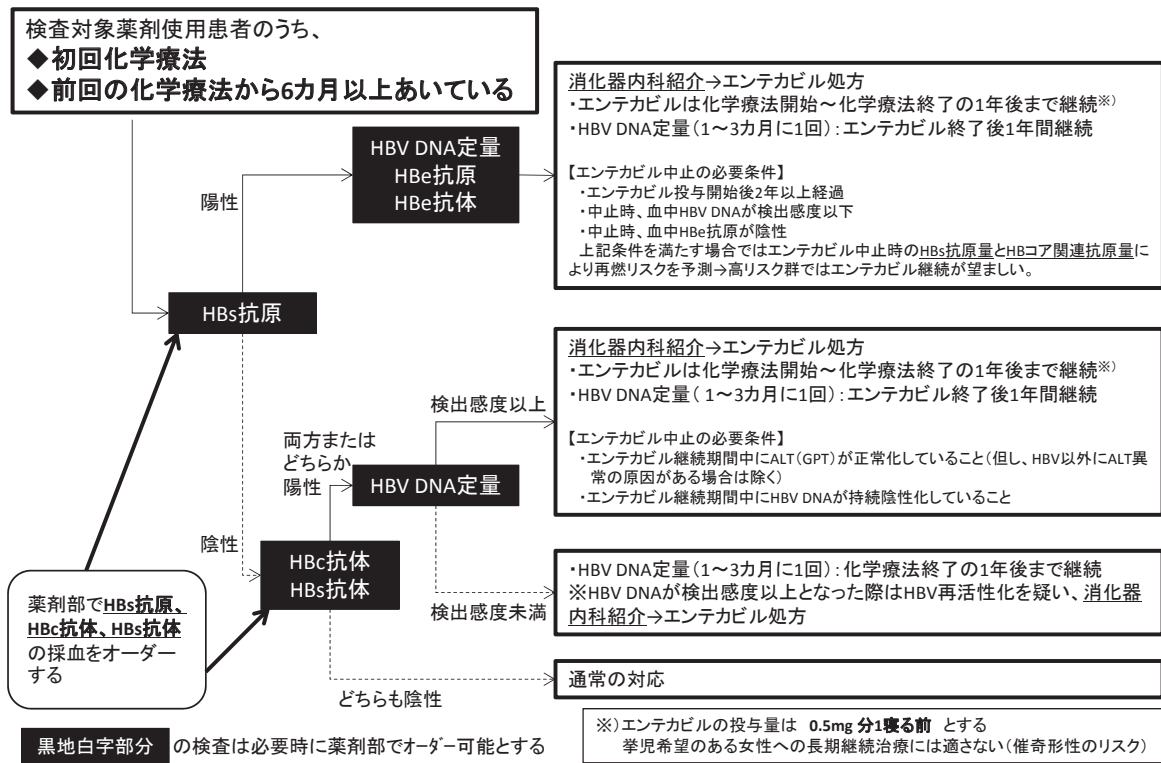


図1 当院でのHBV再活性化予防対策フローチャート

ることへの同意を得ることとした。また、対象患者と検査の施行状況を確認するためのシステムをMicrosoft® Access 2010で独自に構築した(図2)。このシステムに対象患者のHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の検査日を入力することとした。そして検査結果が判明した後で、その結果を入力し、HBV DNA定量の必要がある際にはHBV DNA定量の検査日とその結果を入力することとした。検査オーダー入力後の検査結果を漏れなく確認するために、毎日システムから検査結果未確認患者一覧を発行して、その日の担当薬剤師が検査結果を確認してシステムに入力できるようにした。また、HBV DNA定量が必要な患者に対して前回測定から90日以上経過している患者をシステムから抽出し、90日以上HBV DNA定量が実施されていない場合は、薬剤師がHBV DNA定量のオーダーを入れることとした。検査オーダーを薬剤師が入れた際には、電子カルテの診察記事にPBPMにて薬剤師が検査オーダーを入れたことがわかるように記載した。

そして、2014年4月～9月まで(以下、対策後)

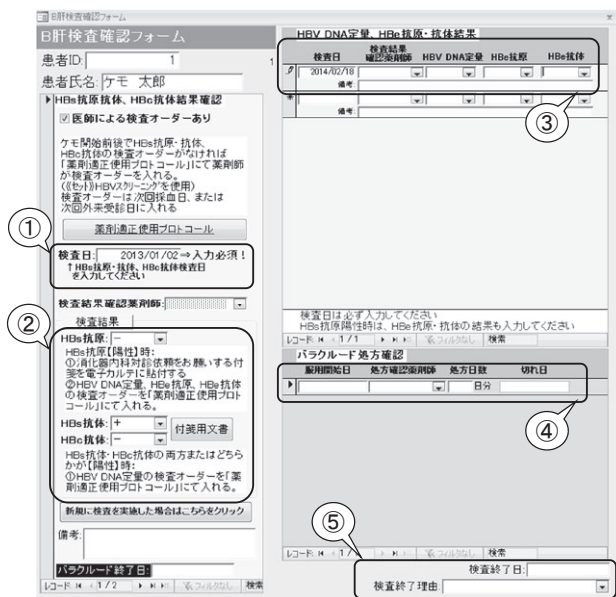


図2 HBV再活性化予防対策の施行状況を確認するシステムの入力画面

- ①HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の検査日を入力する。
- ②HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の測定結果を入力する。
- ③HBV DNA定量が必要な場合は、検査日と検査結果を入力する。
- ④エンテカビルの投与が必要な場合は、その処方継続されているのか確認するために、エンテカビルの処方内容を入力する。
- ⑤転院や死亡等で追跡調査が出来なくなった場合には、ここに検査終了日と終了理由を入力する。

のHBV検査の施行状況を対策前と同様に調査した。対策後においては、HBV DNA定量が必要な患者に対するモニタリング継続ができていないかどうかの調査のため、2016年8月31日まで対象患者のHBV DNAモニタリングの実施状況について調査した。

なお、統計解析は、EZR version 1.32<sup>7)</sup>を用いて、2群間の比率の比較はFisherの正確検定、2群の平均値の比較はMann-WhitneyのU確立検定にて行い、 $P < 0.05$ の場合を有意差ありとした。

表1 対策前後での患者基礎特性

調査期間	対策前		対策後		P value
	2013年7月～12月		2014年4月～9月		
患者数	123		115		
年齢	中央値(最小～最大)	69(38～85)	66(37～87)		0.071
性別	男	68	61		0.795
	女	55	54		
入院外来区分	入院	92	64		<0.01
	外来	31	51		
原疾患	小細胞肺癌	5	3		
	非小細胞肺癌	21	13		
	悪性胸膜中皮腫	2	0		
	乳がん	17	20		
	食道がん	3	8		
	胃がん	16	13		
	大腸がん	24	27		
	膵がん	7	13		
	肝細胞がん	13	4		
	胆道がん	3	3		
	子宮体がん	1	3		
	子宮頸がん	1	1		
	卵巣がん	6	4		
	子宮癌肉腫	2	0		
	膀胱がん	1	0		
	前立腺がん	0	2		
	精巣腫瘍	1	0		
悪性神経膠腫	0	1			
対象抗悪性腫瘍剤 (重複あり)	イリノテカン	2	5		
	エトポシド	5	2		
	エビルピシン	8	7		
	オキサリプラチン	22	24		
	カペシタビン	19	18		
	カルボプラチン	26	11		
	ゲムシタビン	11	15		
	シクロホスファミド	12	14		
	シスプラチン	29	30		
	テガフル・ギメラシル・オテラシル*	21	18		
	テモゾロミド	0	1		
	ドセタキセル	14	24		
	バクリタキセル	20	10		
	ビノレルビン	3	4		
	フルオロウラシル	17	22		
	プレオマイシン	1	2		
	ペメトレキセド	4	5		
	ミリブラチン	13	3		
	メトレキサート	1	0		

\*注射抗がん剤と併用の場合に調査対象とした。

## 結果

### 1. 対策前のHBV検査の施行状況

患者の基礎特性を表1に示す。対策前の対象患者数は123名で、HBs抗原検査は108名(87.8%)に実施されていたが、HBs抗体検査とHbc抗体検査はともに12名(9.8%)にしか実施されていなかった。また、HBs抗原陽性が1名、HBs抗体陽性が2名、Hbc抗体陽性が2名いたにも関わらず、HBV DNA定量は全く行われていなかった(図3)。

### 2. 対策後のHBV検査の施行状況

対策後の対象患者数は115名で、対策後において対策前と比べて有意に外来で治療を受けた患者が多かった( $P<0.01$ ) (表1)。HBs抗原検査は115名(100.0%)に実施されていた。また、HBs抗体検査とHbc抗体検査はともに87名(75.7%)に実施され、有意差をもって対策後の検査率が向上した( $P<0.001$ )。また、HBV DNA定量が必要となった患者が21名存在したが、その全員にHBV-DNA定量のモニタリングを行うことができるようになった(図3)。それらのうち、薬剤師によるPBPMにて検

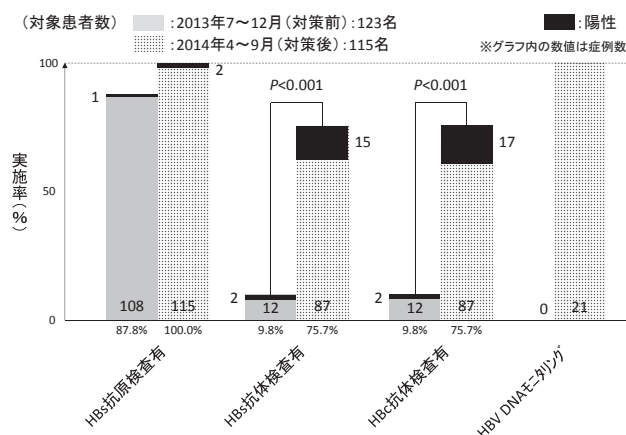


図3 対策前後での各種 HBV 再活性化予防対策の実施率

査オーダが行われたものは、HBs抗体、Hbc抗体については87件中63件(72.4%)、HBV-DNA定量については全てPBPMによるオーダが行われていた。HBs抗体とHbc抗体の検査率が100%に達しなかった理由を調べたところ、薬剤部の入力漏れが18件、HBV再活性化対策に関する同意が記載された対策後の同意書を使用していなかったものが9件、となっていた。2016年8月31日まで対象患者のHBV

DNAモニタリング状況は、化学療法終了後1年経過したものが8件、転院が4件、患者死亡が7件、調査時点でもモニタリング継続中のものが2件となっていた。調査期間中にエンテカビルの処方対象となる患者はいなかった。

## 考察

今回、当院におけるHBV再活性化対策の現状について調査したところ、ガイドラインに沿った十分な対応ができていないことが判明した。その背景として、当院では造血器腫瘍を取り扱っていないことが要因の一つと考えられた。HBV再活性化はリツキシマブなど、造血器腫瘍のレジメンで発現することが数多く報告されており、その領域ではHBV再活性化対策が十分に行われていることが推察される。それ以外の腫瘍の治療に用いる抗悪性腫瘍剤においてもHBV再活性化が報告されているものの、造血器腫瘍に比較してその頻度は少ない。しかしながら、それらの薬剤においても再活性化による重篤な肝機能障害を引き起こした例が報告されているため<sup>8)</sup>、早急にHBV再活性化対策を実施する必要があると考えた。そして、当院では注射剤を用いた抗悪性腫瘍剤の治療は全例レジメンにて管理されている事<sup>9)</sup>、また、当院薬剤部では独自に構築したがん化学療法調製業務支援システムを用いて患者毎のレジメン使用状況を管理できるため、薬剤師がHBV再活性化の対象薬剤を含むレジメンとその治療開始時期を把握できるようになっていた。そこで、PBPMを活用したHBV再活性化対策を消化器内科と協働で構築し、院内のがん医療推進委員会の承認を経て実施することとなった。PBPMを活用するにあたり、当院では管理職を除き、ほぼすべての薬剤師が抗がん剤調製業務に従事しているため、対象患者の抽出や、検査施行状況の確認を容易にできるシステムを構築する必要があると考え、汎用データベース作成ソフトであるMicrosoft<sup>®</sup> Accessによるシステムを構築した。その結果、HBV再活性化対策のための血液検査施行状況の大幅な改善がみられた。また、電子カルテのカスタマイズには多大なコストがかかるが、このシステムによる運用においては作成にコストをかけずに施設内での予防対策を講じることができた。

抗ウイルス薬の投与においては、HBVが再活性化した後にラミブジンを投与したところ、死亡もしくはがん化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことが報告されている<sup>10)</sup>。また、HBVが再活性化した場合は、通常急性B型肝炎と比較して、劇症化率が高く、死亡率も高いことが報告されている<sup>11)</sup>。そのため、肝炎が出現してから治療介入する

のではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に予防的に抗ウイルス療法を開始することが重要と考えられる。実際に、HBs抗原陽性の悪性リンパ腫患者にラミブジンの予防投与群と非投与群で比較試験を行ったところ、予防投与群ではHBV再活性化がみられなかったのに対し、非投与群では約半数にHBV再活性化がみられたとの報告もある<sup>12)</sup>。また、ラミブジン予防投与終了6～8カ月後にHBV DNAの再上昇や重症肝炎の発症も報告されている<sup>13)</sup>。そのため、このシステムを活用することで、HBV DNAの継続したモニタリングができるようになり、また、本調査期間において、エンテカビルの処方が必要となる患者はいなかったものの、抗ウイルス薬の予防投与が必要な患者があらわれた際には、薬剤師がその処方状況を把握し、がん化学療法投与終了後も1年間継続してエンテカビルが処方されているか確認できる体制を構築することができるようになったと考えられた。

当院では、レジメン登録されたがん化学療法を実施する際の説明同意書について、レジメン登録時に薬剤部で作成し、電子カルテ上で作成できるようにしている。がん医療推進委員会で検討した結果、説明同意書にHBV再活性化予防対策のための血液検査を実施する文書を入れることとしたため、レジメン登録されているがん化学療法のみがこの対策の対象としている。しかし、HBV再活性化対策を行わなければならない薬剤、例えばテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合などの内服単独で用いることのある抗悪性腫瘍剤や、コルチコステロイド、抗TNF- $\alpha$ 抗体などの薬剤に対してもこの対策が実施可能な体制を構築する必要があると考えられた。

PBPMを活用したがん化学療法におけるB型肝炎ウイルス再活性化予防に関しては既に他施設からの報告がある<sup>14)</sup>が、我々の取り組みはMicrosoft<sup>®</sup> Accessを用いた独自のシステムを構築し、そのシステムを用いてHBV-DNAの経時的なモニタリングをがん化学療法投与終了後1年間確認可能にしたことであるとと考えられた。

今回の取り組みにおいて、HBs抗体とHBc抗体の検査率が100%に達しなかったが、薬剤部の入力漏れが大きな問題になると考えられた。その理由として、このシステムは電子カルテと連動していないことが要因の一つであると考えられた。そのため、電子カルテの内部にHBV再活性化対策が簡便かつ正確に実施できるこのようなシステムがあることが望ましいと思われた。

今回の取り組みにより、PBPMを活用することで注射抗がん剤を含むがん化学療法に対するHBV再活性化対策を大幅に改善する事ができたが、今後はこれら以外の対策が必要な薬剤に対する体制をどのように構築すべきかが課題となると考えられた。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

- 1) Dervite I, Hober D, Morel P, Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab, *N Engl J Med.* 2001; 344: 68-69.
- 2) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Yueng YH, Leung AY, Lux JM, Lie AK, Kwong YL, Liang R, Lau GK, Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy, *Gastroenterology.* 2006; 131: 59-68.
- 3) Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Chan HL, Hui EP, Mok TS, Chan PK, Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab, *J Clin Oncol.* 2009; 27: 605-611.
- 4) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R, Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma, *Int J Hematol.* 2009; 90: 13-23.
- 5) 坪内 博仁, 熊田 博光, 清澤 研道, 持田 智, 坂井 田 功, 田中 榮司, 市田 隆文, 溝上 雅史, 鈴木 一幸, 與芝 眞彰, 森脇 久隆, 日比 紀文, 林 紀夫, 國土 典宏, 藤澤 知雄, 石橋 大海, 菅原 寧彦, 八橋 弘, 井戸 章雄, 滝川 康裕, 井上 和明, 桶谷 真, 宇都 浩文, 中山 伸朗, 内木 隆文, 多田 慎一郎, 木曾 真一, 矢野 公士, 遠藤 龍人, 田中 靖人, 梅村 武司, 熊谷 公太郎, 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告, *肝臓.* 2009; 50: 38-42.
- 6) 厚生労働省医政局: 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について, 医政発0430第1号, 2010年4月30日.
- 7) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 452-458.
- 8) Yao W, Johnson PJ, Diagnosis, Prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy, *Hepatology.* 2006; 43: 209-220.
- 9) 渡邊 裕之, 星 育子, 山崎 圭一, 中井 由佳, 藤尾 長久, 梁 尚志, 抗がん剤支持療法の標準化を目指したレジメン登録制度の構築, *日本病院薬剤師会雑誌.* 2010; 46: 1246-1251.
- 10) Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, Chan AT, Mok TS, Lee JJ, Leung TW, Zhong S, Johnson PJ, Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy, *J Clin Oncol.* 2004; 22: 927-934.
- 11) Umemura T, Kiyosawa K, Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc, *Intern Med.* 2006; 45: 747-748.
- 12) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R, Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy, *Gastroenterology.* 2003; 125: 1742-1749.
- 13) Dai MS, Chao TY, Kao WY, Shyu RY, Liu TM, Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamibudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP, *Ann Hematol.* 2004; 83: 769-774.
- 14) 内畠久美子, 尾崎誠一, 高橋恭平, 村上輝明, 花本公津枝, 石田克成, 宮下真奈備, 久山彰一, 吉田昭昌, 二五田基文, がん化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化予防に関する医師・臨床検査技師・薬剤師による共同薬物治療管理と情報共有, *医療薬学.* 2015; 41: 677-686.

# アプレピタント併用によりデキサメタゾンの前投与を減量時にパクリタキセルの過敏症反応が生じた1例

佐々木 優<sup>1</sup>, 河添 仁<sup>1</sup>, 村上 聡<sup>1</sup>,  
 守口 淑秀<sup>2</sup>, 田中 亮裕<sup>\*1</sup>, 荒木 博陽<sup>1</sup>  
 Yu Sasaki<sup>1</sup>, Hitoshi Kawazoe<sup>1</sup>, Satoshi Murakami<sup>1</sup>,  
 Hidetoshi Moriguchi<sup>2</sup>, Akihiro Tanaka<sup>\*1</sup> and Hiroaki Araki<sup>1</sup>

## Hypersensitivity reactions induced by paclitaxel in a Japanese cancer patient who received a decreased dose of dexamethasone premedication in combination with aprepitant

### Summary

Paclitaxel can induce hypersensitivity reactions (HRs). Aprepitant produces a drug-drug interaction with dexamethasone. We evaluated whether a dose of dexamethasone premedication in combination with aprepitant could affect paclitaxel-induced HRs in patients who received a first cycle of paclitaxel-based chemotherapy between January 2010 and December 2014. A total of 40 patients comprised the study cohort. The prevalence of paclitaxel-induced HRs in patients who received a decreased dose or a standard dose of dexamethasone in combination with aprepitant was only 1 case (4.8 %) and no cases (0 %), respectively, which was not significantly different ( $P = 1.00$ ). The patient was a 56-year-old female with ovarian germ cell tumors who had a history of HRs induced by etoposide prior to paclitaxel-based chemotherapy. In this case, diphenhydramine 50 mg, aprepitant 125 mg, dexamethasone 9.9 mg, ranitidine 50 mg, and palonosetron 0.75 mg were administered as premedications to paclitaxel. After 34 minutes of paclitaxel 240 mg/m<sup>2</sup> administration, the patient reported symptoms including pain, a severe cold sweat, a bulging eruption with itching in the left arm, and disturbance of consciousness. As a countermeasure for paclitaxel-induced HRs, 3 L of oxygen was administered through a mask and methylprednisolone (500 mg) was intravenously administered. Consequently, the patient recovered. Care should be taken when interpreting results from a case report, but this result suggests that a standard dose of dexamethasone in combination with aprepitant should be administered to prevent paclitaxel-induced HRs.

### Key words

paclitaxel, hypersensitivity reaction, aprepitant, dexamethasone

### 要旨和訳

パクリタキセルは過敏症反応 (HR) を引き起こす。アプレピタントとデキサメタゾン間には薬物相互作用がある。我々は、2010年1月から2014年12月の期間に、パクリタキセルを含むレジメンを施行した患者の初回サイクルに焦点をあてて、アプレピタント併用下で前投薬としてのデキサメタゾンの投与量がパクリタキセルによるHRに及ぼす影響について評価した。本研究対象患者は40例であった。パクリタキセルによるHR発現率は、デキサメタゾン減量あり群と減量なし群でそれぞれ1例(4.8%)と0例(0%)であり、有意な差は認めなかった( $P=1.00$ )。今回、HRが生じた症例は56歳女性、卵巢胚細胞性腫瘍の患者で、エトポシドによるHR歴があった。ジフェンヒドラミン50mg、アプレピタント125mg、デキサメタゾン9.9mg、ラニチジン50mg、パロノセロン0.75mgがパクリタキセルの前投薬として投与された。パクリタキセル投

[受付：2016年9月12日 受理：2016年10月31日]

1 愛媛大学医学部附属病院薬剤部 Division of Pharmacy, Ehime University Hospital

2 済生会今治病院薬剤部

\* 愛媛県東温市志津川：Shitsukawa, Toon, Ehime, 791-0295 Japan

与開始 34 分後、冷汗著明で苦痛様症状があり、左肘内側に掻痒感を伴う膨隆疹が出現し、意識障害が発現した。HR 対応として、酸素 3 L マスクで投与が開始となり、メチルプレドニゾロン 500 mg を静注した。その後の転帰は回復した。以上、症例報告ではあるが、パクリタキセルによる HR 予防のために、アプレピタント併用時はデキサメタゾンを減量せず標準量で行う方が良いことが示唆される。

## 緒言

薬剤投与によって生じる副作用の一つとして、過敏症反応 (hypersensitive reaction : HR) がある。HR の症状は掻痒や蕁麻疹といった皮膚症状から、気管支痙攣、血圧低下など多岐に渡る。HR が生じた薬剤の再投与は避ける事が望ましい為、代替薬が制限される抗がん剤治療において HR は重大な副作用である。パクリタキセルは投与後に HR を引き起こす可能性があるが予測不能であるため、特に投与開始から数時間は十分に注意を払う必要がある。そのため、重篤な HR の発現を防止するために、パクリタキセルの前投薬としてジフェンヒドラミンに加えて、A 法の場合はデキサメタゾンを 20 mg、B 法、C 法、D 法及び E 法の場合はデキサメタゾンを 8 mg 投与するよう添付文書に記載されている。パクリタキセルの HR の頻度としては、前述の前投薬を投与しない場合だと 20 ~ 60% と高値であるのに対して、前投薬を投与すると 2 ~ 4% まで抑えられる<sup>1)</sup>。

固形がんの様々なレジメンにおいて、パクリタキセルは他の抗がん剤と組み合わせて使用されている。シスプラチンなど高度催吐リスク群に分類される薬剤と併用する場合や、悪心・嘔吐のリスク因子のある患者においては、ニューロキニン (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗薬であるアプレピタントが制吐剤として併用される<sup>2)</sup>。ところが、アプレピタントとデキサメタゾンの間には薬物相互作用が報告されている。すなわち、アプレピタントの CYP3A4 阻害作用によりデキサメタゾンの代謝が阻害されクリアランスが 0.53 倍に低下するため<sup>3)</sup>、デキサメタゾンの投与量を減量する症例がある。しかし、添付文書においてパクリタキセル初回投与時の HR に対するデキサメタゾンの減量基準についての記載はない。アプレピタント併用時にデキサメタゾンを半量に減量投与した場合と、デキサメタゾン単独で通常量投与した場合を比較すると、前者ではデキサメタゾンの血中濃度-時間曲線下面積への影響はほとんどないが、最高血中濃度が低下する<sup>4)</sup> ことで、デキサメタゾンによる HR の予防効果が弱まる可能性が考えられる。現在までに、デキサメタゾンとアプレピタント併用時におけるデキサメタゾン減量の有無が HR に及ぼす影響については報告がない。今回、我々は、アプレピタント併用時にデキサメタゾン投与量の減量がパクリタキセルの HR の発現に及ぼす影響について後方視的に検証した。その際に、アプレピタント併

用時にデキサメタゾン投与量を減量した症例において HR が生じた症例が確認されたため、本稿にて報告する。

## 方法

### 1. 対象

対象患者は 2010 年 1 月 ~ 2014 年 12 月の期間に愛媛大学医学部附属病院 (当院) にてパクリタキセルを含むレジメンを開始した患者として、電子カルテの診療記録を後方視的に調査した。対象サイクルは初回のみとした。

### 2. 調査項目

HR の有無、要因について電子カルテの診療記録を後方視的に調査した。要因として、性別、年齢、体表面積、アレルギー歴の有無、パクリタキセルの投与方法 (A 法、それ以外)、デキサメタゾンの投与量、アプレピタント併用の有無、アプレピタント併用時のデキサメタゾンの減量有無とした。HR の定義は、有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版のアレルギー反応に準じた。今回、顔面紅潮はパクリタキセルによる HR かデキサメタゾンの副作用によるものかの判別が困難であるため、HR 症状から除外した。

### 3. 統計解析

アプレピタント併用時のパクリタキセルの HR 発現率に対するデキサメタゾンの減量有無の 2 群間比較は、Fisher の直接確率検定で解析した。解析には StatMate<sup>®</sup>V for Windows ((株) アトムス、東京) を用い、P 値は両側検定で、 $P < 0.05$  を統計学的有意とした。

### 4. 倫理的配慮

本研究は文部科学省と厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 12 日公布) に従って、当院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 : 1505018 号)。対象患者のプライバシーに配慮し、連結不可能匿名化した上で解析を行った。指針にある「当該研究に用いられる情報の利用目的を含む研究の実施についての情報を公開」をするため、当院薬剤部のホームページ上に情報を開示した。

## 結果

調査期間中にパクリタキセルが投与された283例のうち、アプレピタントが投与されていた40例が調査対象となった(図1)。調査対象となった40例のうちA法は16例(40%)、それ以外は24例(60%)であり、デキサメタゾン投与量の中央値は9.9 mg(範囲3.3 mg~19.8 mg)であった(表1)。

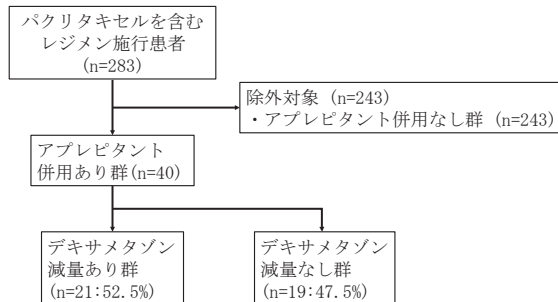


図1 患者フローチャート

表1 患者背景

患者 (n=40)		
性別、n (%)	男性	9 (22.5)
	女性	31 (77.5)
年齢 (歳)*		58 [16-79]
体表面積 (m <sup>2</sup> )*		1.53 [1.26-1.81]
アレルギー歴、n (%)	あり	10 (25)
	なし	30 (75)
パクリタキセル投与量 (mg)*		110 [55-350]
投与方法、n (%)	A 法	16 (40)
	それ以外	24 (60)
デキサメタゾン投与量 (mg)*		9.9 [3.3-19.8]
癌種、n (%)	卵巣癌	4
	子宮体癌	7
	子宮頸癌	17
	非小細胞肺癌	8
	頭頸部癌	1
	胚細胞腫瘍 (卵巣腫瘍)	1
	その他	6

\*: 中央値 [範囲]

対象患者40例のうち、デキサメタゾン減量あり群は21例(52.5%)、デキサメタゾン減量なし群は19例(47.5%)であった。パクリタキセルによるHR発現率は、それぞれデキサメタゾン減量あり群で1例(4.8%)とデキサメタゾン減量なし群で0例(0%)であった( $P=0.96$ )。今回、アプレピタント併用時にデキサメタゾン投与量を減量した群においてパクリタキセルによるHRが生じた症例を経験したので報告する。

## 症例

56歳、パフォーマンスステータス (ECOG PS) 0、卵巣胚細胞性腫瘍 stage IIIの患者であった。アレ

ルギー歴として、前治療のBEP療法(プレオマイシン、エトポシド、シスプラチン)時にエトポシド投与によりgrade 2のHR出現があった。パクリタキセルのHR発現時のレジメンはTIP(パクリタキセル、イホマイド、シスプラチン)であり、支持療法としてジフェンヒドラミン50 mg、アプレピタント125 mg、デキサメタゾン9.9 mg、ラニチジン50 mg、パロノセトロン0.75 mgが投与された。パクリタキセル投与開始34分後、冷汗著明で苦痛様症状があり、左肘内側に掻痒感を伴う膨隆疹が出現し、意識障害が発現した。パクリタキセル投与開始35分後、酸素3 Lマスクで投与が開始となり、メチルプレドニゾン500 mgを静注した。パクリタキセル投与開始90分後、発疹消退、意識清明となり、バイタル異常もなくなった。

## 考察

アプレピタント併用時に、デキサメタゾン投与量の減量がパクリタキセルのHRの発現に及ぼす影響について検証した結果、アプレピタントとデキサメタゾンを併用した場合にデキサメタゾンの投与量を減量するとHRが発現した例が1例認められた。本報の新規性はアプレピタントとデキサメタゾンを併用した場合、デキサメタゾンの減量有無がHRの発現に影響を及ぼすかどうかを検証した点である。

アプレピタントの制吐効果を検証した第II相臨床試験において<sup>5)</sup>、レジメンにパクリタキセルが含まれた患者43例のうち、アプレピタント併用時にデキサメタゾンを12 mgへ減量投与した1症例においてgrade 4のHRが報告されている(HR発現率2.3%)。本研究においても、アプレピタント併用時にデキサメタゾンを9.9 mgへ減量した1症例においてgrade 2のHRが発現した(HR発現率4.8%)。わずかに2症例ではあるが、両者ともアプレピタント併用時にデキサメタゾンを減量していた。制吐療法ガイドラインにおいて、デキサメタゾンは制吐薬治療のキードラッグである<sup>2)</sup>。しかし、パクリタキセルにおけるデキサメタゾンの役割は抗アレルギー作用を期待したものである。パクリタキセルを含むレジメンでアプレピタントと併用時にデキサメタゾンの投与量を減量すると、HR発現例が認められたことより、抗アレルギー効果が減弱していた可能性が考えられた。また動物実験ではあるが、ステロイド性抗炎症薬の抗アレルギー作用を、ラットでのIgE型抗体による即時型過敏症をモデルとして検討した結果<sup>6)</sup>、IgE抗体によって誘発されるラットの48時間 homologous passive cutaneous anaphylaxisでのヒスタミン量の減少および浮腫形成が、ヒドロコルチゾンまたはデキサメタゾンの反応惹起3時間前の皮

下投与で、濃度依存的に抑制されたとの報告もあることから、デキサメタゾンによる抗アレルギー効果は投与量減量に伴い減弱する可能性が考えられる。

Yahataらは第III相臨床試験として、アプレピタント上乗せによる制吐効果の増強はあるものの、HR抑制効果は期待できないことを報告している<sup>7)</sup>。ラット過敏症モデルにおいてHRはNK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>受容体拮抗薬において抑制されるが、ヒスタミンH<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>拮抗薬では抑制されなかった<sup>8)</sup>。動物モデルでは、アプレピタントによるHR抑制効果の可能性が示唆されたが、ヒトを対象とした上記臨床試験で結果が伴わなかった理由として、アプレピタントはNK<sub>1</sub>受容体のみを阻害剤として作用し、感覚神経ペプチドの他の受容体に作用しない可能性がある<sup>7)</sup>と推察している<sup>7)</sup>。本報の結果からもアプレピタントによるHR抑制効果は期待できないことが示唆された。

本報におけるHR発現率は添付文書と比較しても少ない値であった。これは、本研究ではパクリタキセルによるHRかデキサメタゾンによる副作用かの判別が難しいと思われる顔面紅潮をHRから除外して評価したためと考えられる。

パクリタキセルの添付文書において、B法、C法、D法及びE法の初回投与時以降HRの発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のないHRの場合は、2週目の投与よりデキサメタゾンを半量に減量し投与してよいと記載がある。HRの発現により、患者から治療薬の選択肢を奪わないために、当院ではパクリタキセルを含むレジメンにアプレピタントが併用される場合、初回投与時はデキサメタゾンの投与量を減量せずに投与している。また、添付文書の記載に従い、初回投与時にHRがなかった症例において2回目以降のパクリタキセル投与時においては高用量のデキサメタゾンによる胃潰瘍などの消化器症状のリスクを鑑み、B法、C法、D法及びE法でのHRの発現がみられなかった場合においてデキサメタゾンの投与量を漸減して投与することを推奨すべきと考える。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 佐々木常雄編；新がん化学療法ベスト・プラクティス，照林社，東京，2012，pp230.
- 2) 日本癌治療学会編；制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月【第2版】，金原出版，東京，2015，pp21.
- 3) Nakade S, Ohno T, Kitagawa J, Hashimoto Y, Katayama M, Awata H, Kodama Y, Miyata Y, Population pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Cancer Chemother. Pharmacol*, 2008, **63**, 75-83.
- 4) 小野薬品工業株式会社編，医薬品インタビューフォーム イメンドカプセル2015年8月【第8版】，2015，pp46.
- 5) Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, Shibata N, Yamaguchi S, Fujiwara K, Minami H, Katakami N, Morita S, Negoro S, A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy, *British Journal of Cancer*, 2013, **109**, 859-865.
- 6) Azuma Y, Tokunaga T, Yokoyama T, Ogawa T, Takagi N, Anti-allergic action of steroidal antiinflammatory drugs in rats, *Jpn. J. Oral Biol.*, 1984, **26**, 1094-1102.
- 7) Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, Ogawa S, Sakai K, Ichinoe A, Ueoka Y, Hasuo Y, Nishida M, Masuda S, Kato K, Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin, *Int J Clin Oncol*, 2015, [Epub ahead of print].
- 8) Itoh Y, Sendo T, Hirakawa T, Goromaru T, Takasaki S, Yahata H, Nakano H, Oishi R, Role of sensory nerve peptides rather than mast cell histamine in paclitaxel hypersensitivity, *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **169**, 113-119.



# 長崎県内薬局へのアンケートでみえてきたこと ～JASPOがん研究助成を受けて～

天本愛命堂調剤薬局

天本 耕一郎

## 【長崎県薬剤師会疾病対策委員会】

一般社団法人 長崎県薬剤師会の天本です。この度は、がん研究助成による事業を行わせていただきありがとうございました。私は、長崎県薬剤師会で疾病対策、生涯学習、試験検査の各委員会担当常務理事を拝命しております。

委員会の中でも疾病対策委員会は、長崎県地域医療計画に基づき立ち上げた長崎県薬剤師会特有の委員会で、色々な疾患別に各種研修及びテキスト作成を行い、会員薬剤師に薬物療法提供及び処方監査などの薬剤師の役割に関する研鑽を積んでいただき、かかりつけ薬剤師や自殺予防のゲートキーパーとして薬剤師の育成を行っております。

その中でもがん疾患は、病名、病態、経口投与薬、注射薬、副作用対処薬、副作用対処法、レジメン、検査値など膨大な情報量と知識を踏まえたうえで、窓口業務に集約させ、薬物療法提供を行わなければなりません。それを患者に対し、日常的に行う薬剤師・薬局の強化は、当疾病対策委員会でも最重要課題といえますが、非常に困難を極めるものでも

あります。これらのことより、長崎県の地域薬剤師会ごとにごがん疾患の専門知識、対応力の高い薬剤師・薬局の育成・整備を日本臨床腫瘍薬学会の認定薬剤師も見据えつつ委員会目標に掲げ活動を行っております。

## 【JASPOがん研究助成事業】

今回、助成事業を受け、まず現在の長崎県の薬剤師・薬局における経口抗がん薬や病院内の注射薬も含めた管理指導状況を把握、データ収集を目的としてアンケート調査を紙媒体、電子媒体の二通りの方法を使い2回行いました。

質問内容は以下の通りです。

### 1 回目

- ・内服薬剤について処方せん受け入れ実績の有無、人数（延べ人数でなく患者数）（図1）
- ・過去1年以内で調剤した経口抗がん薬について、指導や確認の程度
- ・指導や確認が十分できていない要因
- ・内服抗がん薬を調剤する上で、今後どのような

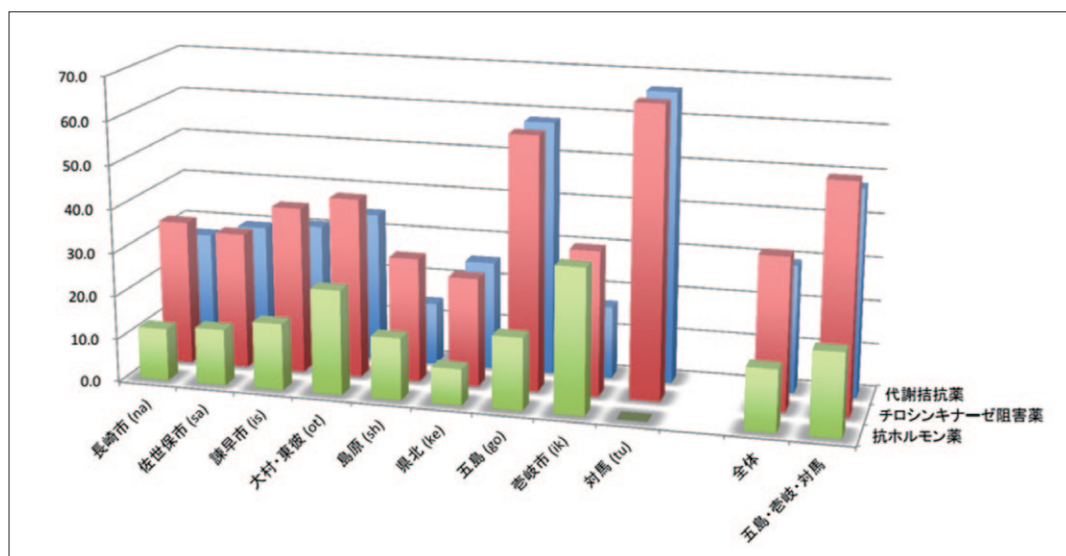


図1 経口抗がん薬別 処方箋受け入れ実績

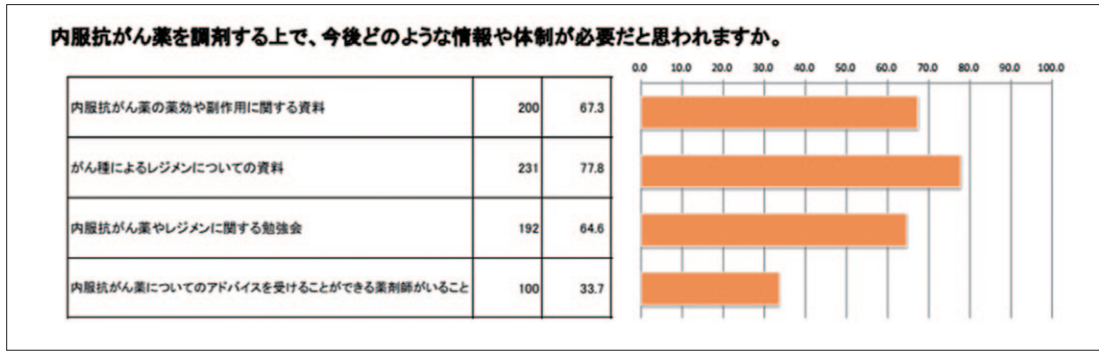


図 2

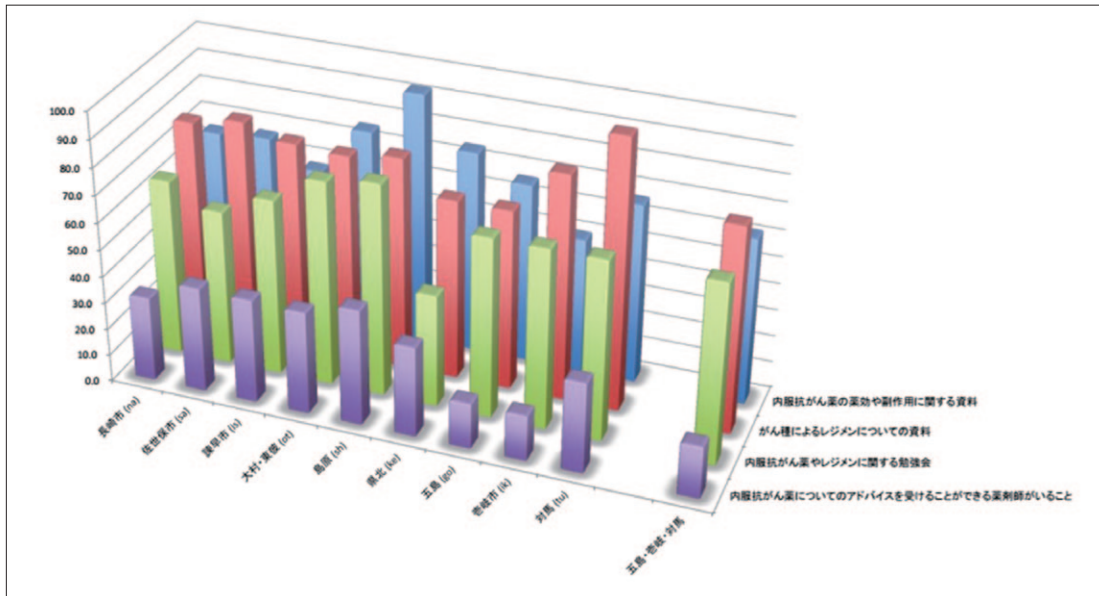


図 3 必要な情報・体制

情報や体制が必要 (図 2) (図 3)

2 回目

- ・ 過去 1 年間で、薬局に病院で注射薬の抗がん薬治療を行なった患者が来局した際の状況
- ・ 指導や確認ができていない要因
- ・ アドバイスを受けることができる薬剤師や医療従事者
- ・ 病院側等から情報が発信された場合に、その情報を薬局で活用する現状
- ・ あじさいネットについて

これに対して結果は、722薬局中、有効回答数は 1 回目297件 (41.1%)、2 回目206件 (28.5%) で、過去 1 年以内に内服抗がん薬処方せんを応需したことがある薬局は88%でした。用法用量等の服薬に関する事項は約 8 割で指導がされていましたが、副作用の対処方法については約 5 割の施設にとどまっていました。また、制吐療法薬への指導は約 7 割の薬局でおおよそ出来ていましたが、病院内で施行された注射抗がん薬、レジメンの確認は約 4 割とあまりできておらず、更に約 4 割が全くできていないとの回答でした。処方箋薬として取り扱いが多かった経口抗がん薬 (各医薬品ごとに取扱人数を集計) は、乳がんに関わるものが一番多という結果が出ました

(図 1)。得られた結果をもとに乳がんを中心としたテキスト作成(図 4)と研修会を行いました。これは、最初に記述した地域拠点専門薬剤師・薬局の育成・



図 4

整備の入り口にすぎません。乳がん以外のがん疾患も研修などを継続して行っていききたいと思います。

## 【今後の長崎県の薬剤師がなすべきこと、目指すもの】

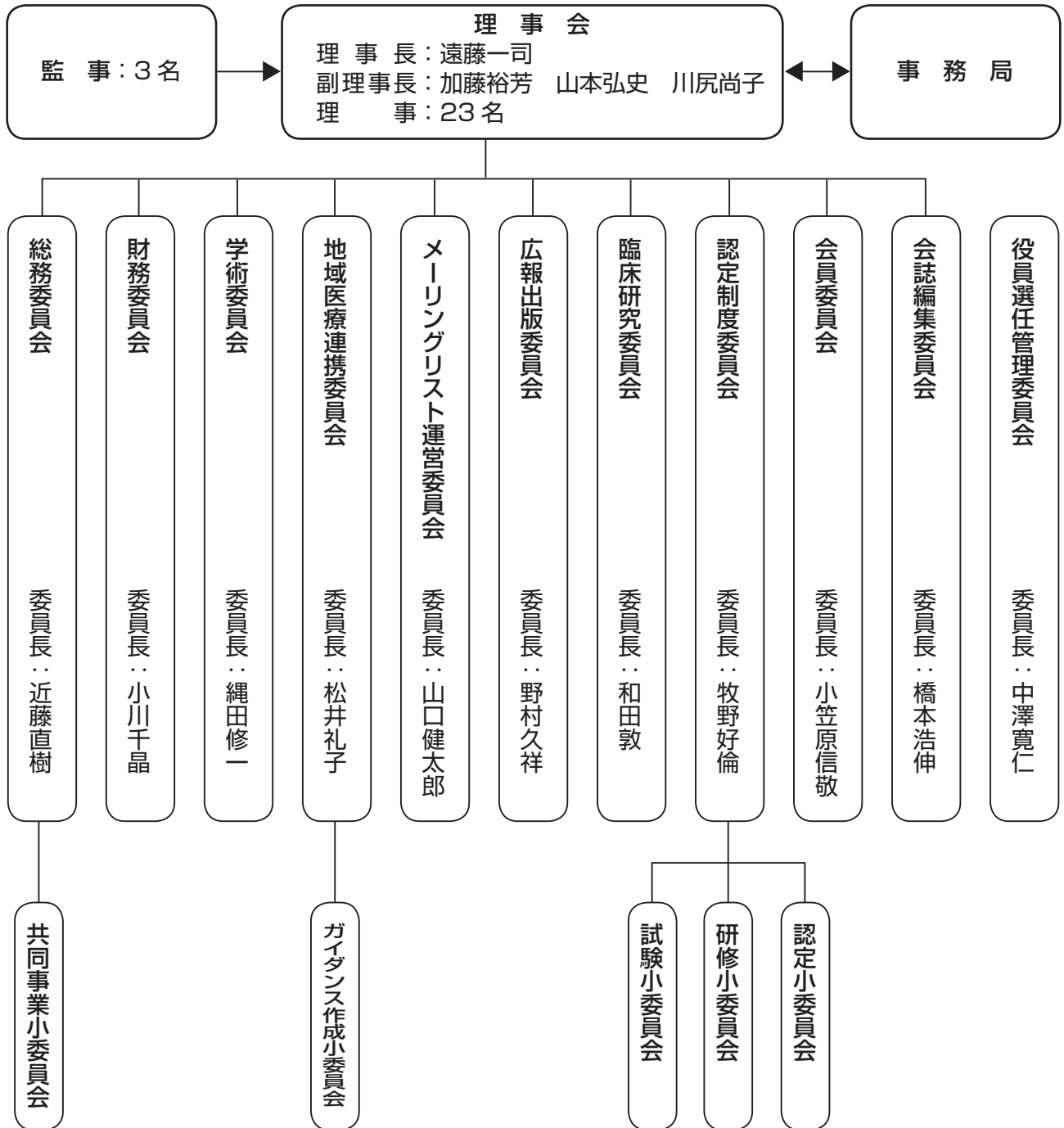
今後の展開として、2回目の最後の質問に入れましたが、長崎県特有の医療ネットワークシステム「あじさいネット」の有効活用による医療連携です。「あじさいネット」を利用することで基幹病院からの処方箋応需に対して腎機能等検査値、病名、レジメンや治療計画等を把握し、その他の医療機関から発行された処方箋の監査へ利用できます。

昨年公表された「患者のための薬局ビジョン」や本年4月の調剤報酬改定で示された「かかりつけ薬剤師指導料等」の新設によって、患者情報の一元管理、24時間対応や在宅対応及び残薬管理等を行う「か

かりつけ薬剤師・薬局」の方向性が地域医療の中で強く打ち出されました。長崎県薬剤師会では、今年度、厚生労働省の「平成28年度患者のための薬局ビジョン推進事業」において、『あじさいネットを活用した「かかりつけ薬剤師・薬局」機能強化事業』で応募し、採択されました。本事業を少しでも円滑に進めるために、あじさいネットへの団体加入を致しました。現在、新たに60を超える薬局の参加希望が確認され、100薬局を超える施設があじさいネット使用可能な施設となります。長崎県全体として薬局も含めた医療機関間でICTが拡充され、医療の質の向上につながるものと思われます。

今回のJASPOの助成事業をきっかけとして、がん疾患やその他の疾患の更なる研鑽を積み、ICTも含めた薬薬連携、医療連携を利用することで、患者様のそばに寄り添える医療の担い手となりうる存在にならなければならないと考えます。

# 総 会



## 日本臨床腫瘍薬学会雑誌 Vol.5

発行者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

〒104-0045  
東京都中央区築地2-12-10  
築地MFビル26号館5階 (株)朝日エール内  
TEL 03-5565-5695  
FAX 03-5565-4914  
Email jaspo@ellesnet.co.jp

発行責任者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

代表者 遠藤 一司

編集委員 井上 登, 加藤 裕芳, 加藤 裕久,  
河添 仁, 清水 久範, 野村 久祥,  
橋本 浩伸, 藤田行代志





一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会