

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

病院薬剤師の各種業務における  
臨床データに基づいた医薬品評価に関する研究

市江 敏和

2016 年



病院薬剤師の各種業務における臨床データに基づいた医薬品評価に  
関する研究

目次

緒論	1
第1章 髄液ドレナージがバンコマイシン（VCM）の体内動態に及ぼす影響	
第1節 緒言	4
第2節 方法	5
第3節 結果	8
第4節 考察	14
第2章 日本人におけるリネゾリド（LZD）由来の血小板減少及びその発症時間に影響を及ぼす因子についての後方視的調査	
第1節 緒言	18
第2節 方法	19
第3節 結果	20
第4節 考察	26

第3章 テモゾロミド (TEM)・放射線併用療法における血小板減少に  
影響を及ぼす因子の検討

第1節 緒言	30
第2節 方法	31
第3節 結果	33
第4節 考察	36

第4章 エダラボン製剤の後発医薬品への切り替えにおける有効性、  
安全性の比較検討

第1節 緒言	40
第2節 方法	41
第3節 結果	43
第4節 考察	49

総括	52
----	----

謝辞	55
----	----

引用文献	56
------	----

略語一覧	66
------	----

## 緒論

薬剤師の任務は、「調剤、医薬品の供給その他薬事衛生をつかさどることによって、公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保するものとする。」と薬剤師法第1条に規定されており、薬の専門家として広い知識および技術を発揮することにより、国民の健康・保険・福祉に貢献することが必要とされている。医療の高度化、多様化に伴い医療における薬剤師の役割が大きく変化しており、新しい作用機序をもつ医薬品や多剤併用療法が多数登場するなど薬物療法も複雑化している。薬剤師の専門性を生かした良質かつ安全な医療を提供するため、“がん専門薬剤師”や“感染制御専門薬剤師”に代表されるよう、各種領域において専門薬剤師の認定制度が設立された。

さらに、平成22年4月30日付で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」が発出され、多種多様な医療スタッフが、各々の高い専門性を前提とし、目的と情報を共有し、業務を分担するとともに互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供する「チーム医療」を推進している。薬剤師においては、医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益であることが明記され、9項目の業務例が記載された<sup>1)</sup>。そのため、日本医療薬学会で薬物療法専門薬剤師制度が設立されるなど、広い領域での高い専門性も必要とされている。

一方、新規医薬品の承認審査は、非臨床試験および治験のデータに基づいて行われるものであるが、治験の段階では患者数、併用薬、合

併症、年齢などの患者背景が限定されている。市販後は治験時と比較して使用患者数が急激に増加し、患者の背景や状況も多様化することから、治験の段階では判明していなかった副作用が現れることがある。そのため、市販直後の情報収集体制を強化することを目的として、平成13年10月より「市販直後調査」制度が制定された。また、平成24年4月には「医薬品リスク管理計画指針について」および「医薬品リスク管理計画の策定について」がとりまとめられ、開発の段階から市販後に至るまで一貫したリスク評価が求められるようになった<sup>2)</sup>。とりわけ市販後のリスク評価については、臨床現場の医療従事者が占める役割の割合は大きく、薬剤師においては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」に示された9項目の業務例の中においても、「薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うこと。」が明記されている。

このように、市販後の実臨床での使用成績に基づく医薬品使用の評価は重要であり、薬剤師に対する期待も大きいと考えられる。平成24年4月の診療報酬改訂では病棟薬剤業務実施加算が新設され、薬剤師が薬物療法の有効性、安全性の向上に積極的に努めることが推奨された。病院薬剤師の業務は、調剤業務から患者指導まで広く展開されており、多くの病院ではいくつかの業務を兼務していることが多い。そのため、広い領域で薬の専門家としての高い専門性を発揮し、医療の質を向上させることが重要である。

本研究は、愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院（以下、当院）での使用成績に基づき、病院薬剤師として様々な領域で医薬品の評価を行うことを目的として行った。第1章では、治療薬物モニタリング（TDM）業務に関連して、髄液ドレナージを実施している患者と実施していない患者の血清中バンコマイシン（VCM）濃度および薬物動態パラメータを後方視的に比較検討し、その影響を明らかにした。第2章では、抗菌化学療法業務に関連して、リネゾリド（LZD）由来の血小板減少発現の有無およびその発症時間と患者背景との関連を後方視的に調査し、影響を及ぼす因子を明らかにした。第3章では、がん化学療法業務に関連してテモゾロミド・放射線併用療法における血小板減少の発現およびその患者背景を後方視的に調査し、影響を及ぼす因子を明らかにした。第4章では、後発品使用に関連して、エダラボン製剤の先発医薬品と後発医薬品の有効性および安全性を後方視的に比較検討し、後発医薬品への切り替えが実臨床に及ぼす影響を明らかにした。

以上の結果について、本論文では4章にわたり詳述する。

## 第 1 章

### 髄液ドレナージがバンコマイシン（VCM）の体内動態に及ぼす影響

#### 第 1 節 緒言

VCM はグリコペプチド系の抗菌剤であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）をはじめとするグラム陽性菌による感染症に対して効果を示す薬剤の一つである。有効性および安全性は VCM の血清中濃度（血中濃度）と相関するため、投与初期から投与設計を行い、定期的に薬物血中濃度のモニタリングすることが推奨されている<sup>3-6</sup>。また、尿中未変化体排泄率が約 90% の腎排泄型の薬剤に分類され、その体内動態は主に腎機能の影響を受ける<sup>3</sup>。そのため、VCM の投与設計をする際には、腎機能を考慮する必要がある<sup>7-9</sup>。

一方、髄液ドレナージは、くも膜下出血発症後の合併症の一つである遅発性脳血管攣縮の治療において、脳槽内血腫や髄液の早期除去を目的とした脳神経外科特有の処置の一つである<sup>10</sup>。また、急性水頭症や髄膜炎などの治療においても、髄液を排出し脳圧を下げる目的として用いられる。我々は髄液ドレナージを実施している患者に VCM を投与した際、通常用量と比較して高用量の投与を必要とする症例を過去に経験した。Pujal らは、髄液ドレナージの実施は VCM のクリアランスを増大させるため、通常と比較し高用量の VCM の投与が必要となることを報告している<sup>11</sup>。しかし、これまでに VCM の体内動態に及ぼす髄液ドレナージの影響についての報告は少なく、VCM の体内動態に及ぼす影響についてはまだ不明な点が多い。

そこで、本研究では髄液ドレナージの実施が VCM の血中濃度およびその体内動態に及ぼす影響について、後方視的に調査した。

## 第 2 節 方法

### 1. 対象患者

対象は 2007 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までの期間に、当院脳神経外科病棟にて塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g（製造販売元：塩野義製薬（株））で点滴治療を行った患者のうち、定常状態にて VCM の血中濃度測定が実施され、投与前のクレアチンクリアランス（CCr）が 60 mL/min 以上の患者とした。なお、CCr の算出には Cockcroft & Gault 式<sup>12)</sup>を用いた。ただし、血清クレアチニン値（SCr）が 0.6 mg/dL 未満の患者については、SCr を 0.6 mg/dL に補正して CCr を算出した<sup>13)</sup>。また、内シャントが実施されている患者、血中濃度測定までにドレナージが抜去された患者は対象から除外した。

髄液ドレナージの実施が VCM の体内動態に及ぼす影響を検討するため、対象患者 55 名を実施されなかった患者（非ドレナージ群）45 名と髄液ドレナージが実施された患者（ドレナージ群）10 名の 2 群に分類した。

## 2. 髄液ドレナージの実施が血清中バンコマイシン濃度に及ぼす影響

髄液ドレナージが VCM の血中濃度に及ぼす影響を調査するため、非ドレナージ群とドレナージ群において、VCM 初期投与量、初期投与量での血中濃度および血中濃度を 1 回あたりの投与量で除した値 (C/D 比)、初期投与量での血中濃度をもとに再設計した投与量 (再設計投与量) を比較検討した。ただし、再設計時に投与量変更がされなかった患者については、初期投与量を再設計投与量とした。また、投与量を再設計した後に再設計投与量で血中濃度測定が実施された患者については、再設計投与量における血中濃度、C/D 比についても比較検討した。

血中濃度測定は、定常状態での投与直前 (トラフ) および点滴終了後 1 時間後 (ピーク) の 2 点で行った。初期投与量は population mean 法、再設計投与量は Bayesian 法を用いて投与設計を行った。なお、母集団パラメータは安原らが報告している日本人母集団薬物動態パラメータ<sup>9)</sup>を用いた。

血清中薬物濃度の測定方法について、2007 年 1 月 1 日から 2009 年 7 月 31 日までは蛍光偏光免疫測定法 (TDx-FLx<sup>®</sup> : Abbott Japan)、2009 年 8 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までは化学発光免疫測定法

(ARCHITECT<sup>®</sup> アナライザー i 1000SR : Abbott Japan) を用いた (検出限界 : 蛍光偏光免疫測定法 ; 2.0 µg/mL、化学発光免疫測定法 ; 0.24 µg/mL)。ただし、検出限界以下の濃度については、蛍光偏光免疫測定法は 2.0 µg/mL、化学発光免疫測定法では 0.42 µg/mL として解析を行った。

### 3. 髄液ドレナージの実施がバンコマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす影響

髄液ドレナージが VCM の薬物動態パラメータに及ぼす影響を調査するため、初期投与量におけるトラフおよびピークの血中濃度測定が実施された患者を対象として、Sawchuk-Zaske 法<sup>14)</sup>にて算出した薬物動態パラメータ（消失速度定数； $k_e$ 、消失半減期； $t_{1/2}$ 、分布容積； $V_d$ 、クリアランス； $CL_{VCM}$ ）を非ドレナージ群とドレナージ群で比較検討した。ただし、3 点目の採血ポイントである次回投与直前のトラフ濃度は 1 点目のトラフ濃度で代用して、薬物動態パラメータを算出した。

### 4. 髄液排出量が血清中バンコマイシン濃度に及ぼす影響

髄液排出量が血中濃度に及ぼす影響を確認するため、24 時間あたり髄液廃液量の測定が実施された対象として、髄液排液量と血中濃度および C/D 比の関連解析について、Spearman の順位相関を用いて検討を行った。ただし、血中濃度、C/D 比は初期投与量での血中濃度、C/D 比を用い、髄液排出量については血中濃度測定日前日から測定日当日までの 24 時間あたりの髄液排出量を用いた。

### 5. 統計解析

独立性の $\chi^2$  検定、Mann-Whitney  $U$ -検定および Spearman の順位相関係数を用い、 $p < 0.05$  を統計学的に有意差ありとした。

## 6. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理審査委員会（承認番号：230415-06）および愛知学院大学薬学部臨床研究倫理委員会（承認番号：18）の承認を得て実施した。

## 第3節 結果

### 1. 患者背景

患者背景（年齢、体重、性別）、SCr、CCr、アルブミン値（Alb）、総タンパク量（TP）を表1に示した。非ドレナージ群とドレナージ群の比較において、患者背景（性別、年齢、体重）、SCr、CCr、Alb、TPで両群間に有意な差は認められなかった。

表1. 患者背景

	Non-drainage group (n = 45)	Drainage group (n = 10)	p value
Sex (m/f)	34/11	7/3	0.71 <sup>a</sup>
Age (years)	65.8 ± 13.1 (33–88)	63.4 ± 13.2 (32–77)	0.55 <sup>b</sup>
Bw (kg)	58.7 ± 10.7 (38.0–100.0)	59.2 ± 10.5 (47.0–75.0)	0.86 <sup>b</sup>
SCr (mg/dL)	0.60 ± 0.18 (0.36–1.04)	0.56 ± 0.29 (0.32–1.30)	0.16 <sup>b</sup>
CCr <sup>*</sup> (mL/min)	103.5 ± 36.0 (60.3–227.8)	120.6 ± 36.3 (60.8–164.4)	0.14 <sup>b</sup>
CCr <sup>**</sup> (mL/min)	88.5 ± 26.1 (60.1–158.4)	91.2 ± 26.2 (60.7–124.7)	0.80 <sup>b</sup>
Alb (g/dL)	2.38 ± 0.57 (1.4–3.5)	2.28 ± 0.55 (1.7–3.5)	0.74 <sup>b</sup>
TP (g/dL)	6.14 ± 0.94 (4.0–8.1)	6.08 ± 0.84 (5.2–8.0)	0.79 <sup>b</sup>

BW, body weight; SCr, serum creatinine; CCr, creatinine clearance; Alb, albumin; TP, total protein. Each value represents the mean ± standard deviation. \*, calculated by Cockcroft–Gault formula; \*\*, calculated by Cockcroft–Gault formula (corrected serum creatinine (SCr) <0.6 mg/dL to a value of 0.6); <sup>a</sup>, chi-square test; <sup>b</sup>, Mann–Whitney *U*-test

## 2. 髄液ドレナージの実施が血清中バンコマイシン濃度に及ぼす影響

VCM 初期投与量を表 2 に示した。非ドレナージ群とドレナージ群との比較において、両群間で有意な差は認められなかった。初期投与量における血中濃度および C/D 比の比較において、トラフ濃度はそれぞれ  $9.9 \pm 5.4 \mu\text{g/mL}$  (平均値  $\pm$  標準偏差)、 $5.8 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$  であり、ドレナージ群が有意に低かった ( $p = 0.017$ )。また、トラフ濃度の C/D 比はそれぞれ  $0.50 \pm 0.31$ 、 $0.32 \pm 0.17$  でありドレナージ群が有意に低かった ( $p = 0.047$ ) (図 1)。ピーク濃度はそれぞれ  $25.5 \pm 5.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $20.4 \pm 4.6 \mu\text{g/mL}$  でありドレナージ群において有意に低かった ( $p < 0.001$ )。さらに、ピーク濃度の C/D 比はそれぞれ  $1.26 \pm 0.37$ 、 $1.07 \pm 0.25$  でありドレナージ群が低い傾向にあった (図 2)。ただし、ピーク濃度の検討において、非ドレナージ群の 1 名で採血時にエラーがあったため、その 1 名を除外した 44 名で検討を行った。

表 2. 初期投与量

	Non-drainage group (n = 45)	Drainage group (n = 10)	p value
Initial Dosage (mg/day)	$2050.0 \pm 694.1$ (1000–3500)	$1850.0 \pm 394.4$ (1250–2500)	0.41 <sup>a</sup>
Initial Dosage (mg/kg/day)	$35.6 \pm 12.5$ (15.6–77.8)	$32.0 \pm 8.0$ (17.5–42.6)	0.41 <sup>a</sup>

Each value represents the mean  $\pm$  standard deviation. <sup>a</sup>, Mann-Whitney *U*-test

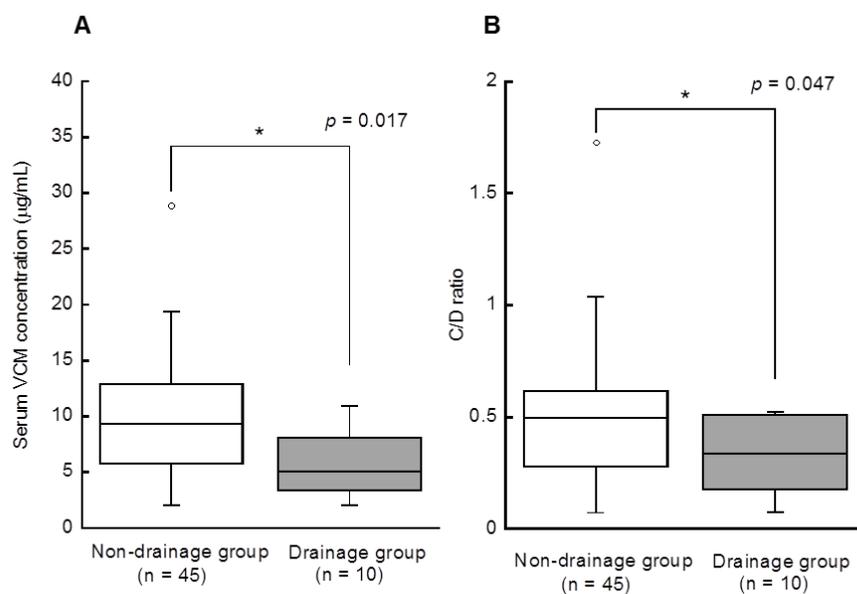


図 1 初期投与量におけるトラフ濃度および C/D 比の比較

*P* values were determined using the Mann–Whitney *U*-test.

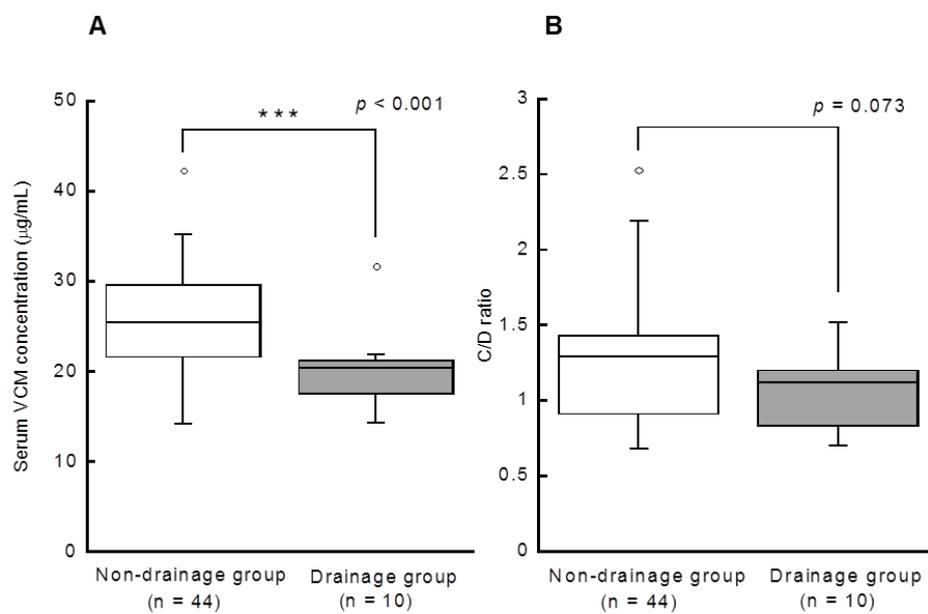


図 2 初期投与量におけるピーク濃度および C/D 比の比較

*P* values were determined using the Mann–Whitney *U*-test.

VCM 再設計投与量を表 3 に示した。非ドレナージ群とドレナージ群との比較において、再設計投与量はそれぞれ  $2355.6 \pm 778.8$  mg/day、 $2700.0 \pm 349.6$  mg/day、体重あたりの再設計投与量はそれぞれ  $41.3 \pm 14.8$  mg/kg/day、 $46.5 \pm 8.0$  mg/kg/day であり、ともにドレナージ群が多くなる傾向にあった。

表 3. 再設計投与量

	Non-drainage group (n = 45)	Drainage group (n = 10)	p value
Redesigned Dosage (mg/day)	$2355.6 \pm 778.8$ (1000–4500)	$2700.0 \pm 349.6$ (2000–3000)	0.064 <sup>a</sup>
Redesigned Dosage (mg/kg/day)	$41.3 \pm 14.8$ (16.7–84.9)	$46.5 \pm 8.0$ (35.2–61.2)	0.099 <sup>a</sup>

Each value represents the mean  $\pm$  standard deviation. <sup>a</sup>, Mann–Whitney *U*-test

再設計投与量で投与が継続された患者のうち、非ドレナージ群 25 名、ドレナージ群 7 名で血中濃度測定が実施された。非ドレナージ群とドレナージ群との比較において、再設計投与量におけるトラフ濃度はそれぞれ  $12.0 \pm 3.6$   $\mu$ g/mL、 $10.5 \pm 4.9$   $\mu$ g/mL であり、トラフ濃度の C/D 比はそれぞれ  $0.59 \pm 0.26$ 、 $0.45 \pm 0.22$  であった (図 3)。トラフにおいて、血中濃度および C/D 比で両群間に有意な差は認められなかった。再設計投与量におけるピーク濃度はそれぞれ  $26.7 \pm 5.4$   $\mu$ g/mL、 $27.5 \pm 6.3$   $\mu$ g/mL であり、ピーク濃度の C/D 比はそれぞれ  $1.27 \pm 0.32$ 、 $1.15 \pm 0.33$  であった (図 4)。ピークにおいても血中濃度および C/D 比で両群間に有意な差は認められなかった。

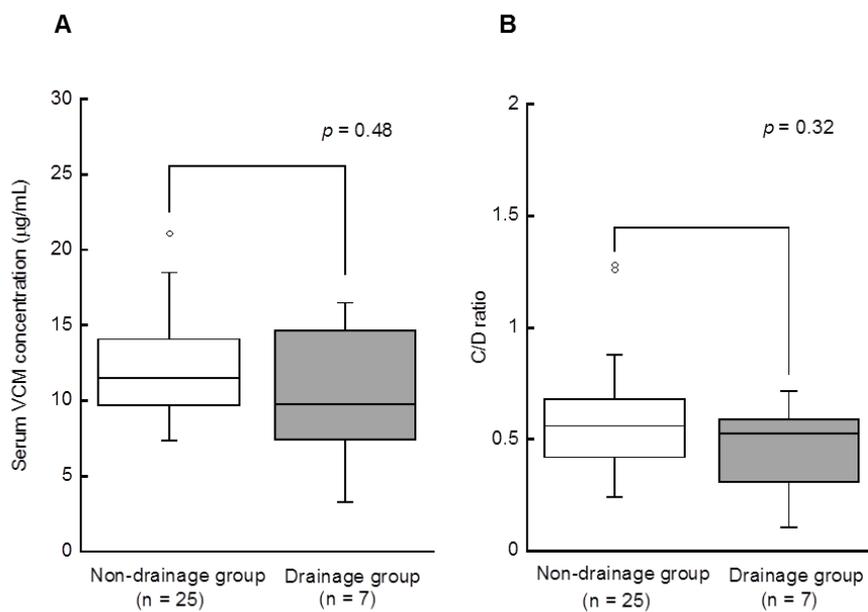


図 3 再設計投与量におけるトラフ濃度および C/D 比の比較

P values were determined using the Mann-Whitney *U*-test.

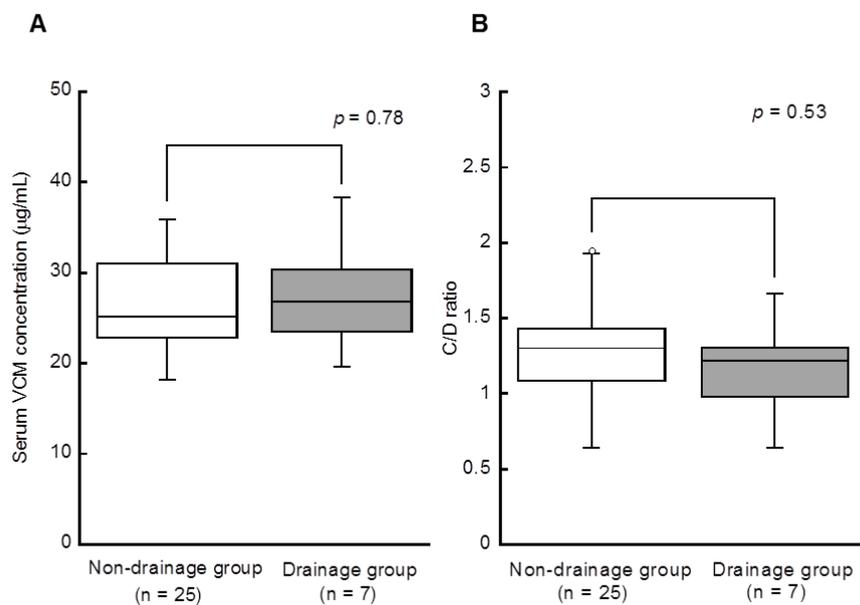


図 4 再設計投与量におけるピーク濃度および C/D 比の比較

P values were determined using the Mann-Whitney *U*-test.

### 3. 髄液ドレナージの実施がバンコマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす影響

初期投与量での血中濃度をもとに、Sawchuk-Zaske 法にて算出した推定薬物動態パラメータを表 4 に示した。非ドレナージ群とドレナージ群の比較において、VCM のクリアランス ( $CL_{VCM}$ ) はそれぞれ  $0.091 \pm 0.032$  L/hr/kg、 $0.115 \pm 0.044$  L/hr/kg であり、ドレナージ群が大きくなる傾向にあった。分布容積 ( $V_d$ ) はそれぞれ  $1.16 \pm 0.30$  L/kg、 $1.10 \pm 0.27$  L/kg であり、両群間で有意な差は認められなかった。消失速度定数 ( $k_e$ ) はそれぞれ  $0.083 \pm 0.034$ 、 $0.108 \pm 0.039$  であり、ドレナージ群で大きくなる傾向にあった。また、半減期 ( $t_{1/2}$ ) はそれぞれ  $9.9 \pm 4.6$  hr、 $7.1 \pm 2.2$  hr であり、ドレナージ群が短くなる傾向にあった。

表 4. 薬物動態パラメータ

	Non-drainage group (n = 44)	Drainage group (n = 10)	p value
$CL_{VCM}$ (L/h)	$5.23 \pm 1.71$ (2.19–9.22)	$6.67 \pm 2.12$ (3.97–11.33)	0.038 <sup>a</sup>
$CL_{VCM}$ (L/h/kg)	$0.091 \pm 0.032$ (0.039–0.168)	$0.115 \pm 0.044$ (0.072–0.231)	0.089 <sup>a</sup>
$V_d$ (L)	$66.7 \pm 17.2$ (41.5–117.1)	$63.8 \pm 13.0$ (37.2–88.3)	0.767 <sup>a</sup>
$V_d$ (L/kg)	$1.16 \pm 0.30$ (0.46–2.10)	$1.10 \pm 0.27$ (0.78–1.54)	0.503 <sup>a</sup>
$k_e$ (h <sup>-1</sup> )	$0.083 \pm 0.034$ (0.027–0.164)	$0.108 \pm 0.039$ (0.070–0.197)	0.058 <sup>a</sup>
$t_{1/2}$ (h)	$9.9 \pm 4.6$ (4.2–25.3)	$7.1 \pm 2.2$ (3.5–9.9)	0.063 <sup>a</sup>

$CL$ , total clearance;  $V_d$ , distribution volume;  $k_e$ , elimination rate constant;  $t_{1/2}$ , elimination half-life. Each value is calculated using the Sawchuk–Zaske method and represents the mean  $\pm$  standard deviation. <sup>a</sup>, Mann–Whitney  $U$ -test

#### 4. 髄液排出量が血清中バンコマイシン濃度に及ぼす影響

24 時間あたり髄液廃液量の測定は、ドレナージ群 7 名で実施されていた。24 時間あたりの髄液排出量と VCM 血中濃度および C/D 比の関係に相関関係は認められなかった。

#### 第 4 節 考察

本研究では、VCM を点滴静注で投与した患者を対象として、髄液ドレナージの実施が VCM の体内動態に及ぼす影響について検討を行った。今回の検討では、初期投与量、再設計投与量、血清中 VCM 濃度、C/D 比および Sawchuk-Zaske 法で算出した薬物動態パラメータについて、非ドレナージ群とドレナージ群の 2 群間で比較検討した。初期投与量におけるトラフ血中濃度および C/D 比の比較において、ともにドレナージ群で有意に低い値を示した。ピーク血中濃度および C/D 比の比較においては、血中濃度はドレナージ群で有意に低い値を示し、C/D 比はドレナージ群で低い値を示す傾向にあった。初期投与量での血中濃度をもとに再設計を行った投与量の比較では、ドレナージ群で高用量となる傾向にあった。初期投与量での血中濃度をもとに Sawchuk-Zaske 法を用いて算出した推定薬物動態パラメータの比較では、 $CL_{VCM}$ 、 $k_e$  はドレナージ群で増大する傾向にあったが、 $V_d$  について両群間に有意な差は認められなかった。従って、髄液ドレナージの実施が VCM の体内動態に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

Pujal らは髄液ドレナージを実施している患者に VCM を点滴静注投与した際、有効血中濃度を維持するには通常用量と比較して約 1.5 倍の投与を必要としたと報告している。さらに、Bayesian 法を用い薬物動態パラメータを算出した結果、高用量の VCM の投与を必要とした原因は VCM の分布容積の増大ではなく、VCM クリアランスの増大によるものであったと報告している<sup>11)</sup>。薬物動態パラメータの算出について、本研究は Bayesian 法ではなく、Sawchuk-Zaske 法を用いた。その理由について、本研究の対象患者は Pujal らの報告と比較して平均年齢が高く、平均体重が小さかった。さらに、長期臥床により筋肉量が低下していると患者も含まれていると推察されたため、SCr および Cockcroft & Gault 式から算出した腎機能について、より正確な評価が難しいと考えた。さらに、髄液ドレナージを実施している患者は特殊病態下であると仮定することができるため、健常人の母集団パラメータから薬物動態パラメータを推定する Bayesian 法ではなく、Sawchuk-Zaske 法を用いることがより妥当であると考えた。薬物動態パラメータの比較では、 $V_d$  は両群間に有意な差は認められなかったが、 $CL_{VCM}$ 、 $k_e$  がドレナージ群で高い値を示す傾向にあった。以上の結果から、髄液ドレナージの実施により VCM 血中濃度が低下した原因は、分布容積の増大ではなく、VCM のクリアランスが増大したことに起因する可能性が高いと推察された。本研究の結果は、Pujal らの報告を支持する結果であった。

血液中の VCM は髄液中へ移行し、髄膜に炎症を生じている際は移行率が増大すると報告されている<sup>3),15-19)</sup>。また、血液中と髄液中の時

間濃度曲線はそれぞれで並行しておらず、髄液中の最高血中濃度到達時間は血液中と比較して遅れており、半減期も延長している<sup>16-18)</sup>。β-ラクタム系抗菌剤などの水溶性の薬剤も同様の傾向にある<sup>17)</sup>。一般的に、脳髄液中の薬剤は血液-脳関門を經由して血液中に戻るか、くも膜顆粒を經由して血液中に吸収されることによって取り除かれるとされている<sup>18)</sup>。髄液ドレナージの実施が第3の排出経路となり、VCMの全身クリアランスに影響を及ぼした可能性があると考えられた。しかし、24時間あたりの髄液廃液量と血清中VCM濃度の検討において、それらに相関関係は認められなかった。薬物全般で血液中から髄液中への移行率を増大させる要因として、薬物の脂溶性の増大、分子量の低下、タンパク結合率の低下、炎症の大きさなどが報告されている<sup>16-18)</sup>。特にVCMは髄膜の炎症の大きさに強く影響されるが、患者背景によって移行率は異なる<sup>16-21)</sup>。また、髄液ドレナージの種類によっても髄液中の濃度は異なり、髄液中の薬物動態も異なる可能性があるとして報告されている<sup>22)</sup>。このことから、髄液廃液量と血中濃度に相関関係が認められなかった原因の一つとして、VCMの髄液中への移行性のばらつきが影響を及ぼした可能性があると考えられた。今後は髄液中のVCM濃度およびドレーン廃液中濃度を測定することにより、髄液ドレナージの全身クリアランスへの寄与率を算出する必要があると考えられた。

今回の検討では、髄液ドレナージの実施によりVCMの血中濃度が低下し、クリアランスが増大する傾向にあったことから、髄液ドレナージがVCMの薬物動態に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。さらに、髄液ドレナージを実施している患者では、通常と比較し

て高用量の VCM の投与が必要となる傾向にあった。本研究の結果は、髄液ドレナージの実施が VCM の体内動態の変動要因の一つとなる可能性があることを示唆している。しかし、VCM の体内動態にどの程度影響を及ぼすについては不明な点が多い。このような特殊な病態かでは、予測された体内動態と異なる体内動態を示すことがあるため、血中濃度を頻回に測定することにより適切な薬物投与設計を行う必要があると考えられた。

## 第2章

### 日本人におけるリネゾリド（LZD）由来の血小板減少及びその発症時間に影響を及ぼす因子についての後方視的調査

#### 第1節 緒言

LZD はオキサゾリジノン系の抗菌薬で、MRSA、VRE を含むグラム陽性球菌に対して抗菌活性を示す。主な副作用は可逆性の骨髄抑制であり、なかでも血小板減少は最も頻度が高い。そのため、定期的に血液検査をすることが推奨されている<sup>23)</sup>。血小板減少の発現機序は明らかとされていないが、リスク因子として投与期間の延長<sup>24-28)</sup>、腎機能の低下<sup>28-30)</sup>、投与量の増加<sup>31)</sup>、慢性肝疾患<sup>32)</sup>などが報告されている。さらに、最近の研究では血中濃度やAUCの上昇がリスク因子として報告されている<sup>33-36)</sup>。しかし、そのリスク因子および頻度は報告ごとで異なっている。

また、血小板減少の発現時期に関してもいくつか報告がされているが<sup>27-29),36)</sup>、その特徴も報告によって異なっている。血小板減少の発現は LZD の投与中断の原因となるため、血小板減少の発現および発現時期についてのリスク因子を明らかにすることは重要である。

本研究では、当院で LZD を点滴静注で投与された患者を対象として、血小板減少およびその発現時期に影響を及ぼす因子を後方視的に調査した。

## 第 2 節 方法

### 1. 対象患者

対象患者は、2008 年 1 月 1 日～2013 年 3 月 31 日の期間に当院にて LZD を点滴静注で投与を開始した 18 歳以上の患者とした。投与プロトコールは、添付文書の記載通り LZD 1 回 600 mg を 12 時間毎に投与した。ただし、投与開始時の血小板数 (PLT) が  $10 \times 10^4$  cells/ $\mu$ L 以下の患者、投与開始 2 週間以内に抗悪性腫瘍剤を投与された患者、血液疾患のある患者、投与期間中に播種性血管内凝固症候群 (DIC) と診断された患者、投与期間が 2 日以内の患者、データが不十分な患者は対象から除外した。また、血液浄化による LZD の体内動態および血液検査結果への影響を少なくするため、投与期間中に血液浄化を実施した患者も対象から除外した。

### 2. 調査項目

カルテより性別、年齢、体重、投与期間、対象疾患、対象菌種、PLT、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、TP、Alb、C 反応性蛋白 (CRP)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT)、血中尿素窒素 (BUN)、SCr、CCr、血清ナトリウム濃度 (Na)、血清カリウム濃度 (K)、血清クロール濃度 (Cl) について後方視的に調査した。なお、CCr は Cockcroft & Gault 式を用いて算出した<sup>12)</sup>。

### 3. 統計解析

統計解析は、すべて IBM SPSS Statistics Version 21 を用いて解析を行った。対象患者を、血小板減少が発現した群（血小板低下発現群）と発現しなかった群（血小板低下非発現群）の 2 群に分類した。血小板減少は、PLT が投与開始時と比較して 30 % 以上の低下および  $10 \times 10^4$  cells/ $\mu$ L 以上の低下と定義した。また、血小板低下発現群を投与開始後 1 週間以内に低下が確認された群（早期低下群）と確認されなかった群（晚期低下群）の 2 群に分類した。名義変数は Fisher's exact test を、連続変数は Mann Whitney U-test を用いて比較検討をおこなった。また、血小板低下群と血小板非低下群において、多変量ロジスティック回帰分析をおこない LZD による血小板減少のリスク探索を行った。すべての解析において、*p* 値が 0.05 未満を統計学的に有意ありとした。

### 4. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：251018-05）。

## 第 3 節 結果

### 1. 患者背景

患者背景を表 5 に示した。対象患者は 47 名（男性：33 名、女性：14 名）であり、平均年齢は  $64.0 \pm 18.5$  歳（平均値  $\pm$  標準偏差）、平均投与日数は  $13.4 \pm 10.1$  日であった。対象疾患は呼吸器感染症がのべ 19 名、血流感染症がのべ 12 名、中枢神経系感染症がのべ 7 名、皮膚・軟部組織感染症がのべ 4 名、関節感染症がのべ 4 名、骨感染症がのべ 3 名、人工物感染症がの

べ1名、尿路感染症がのべ1名であった。主な対象菌種はMRSAがのべ32名、MRCNSがのべ9名、MRSEがのべ3名、MSSAがのべ1名、不明がのべ8名であった。LZDの平均投与日数は13.4 ± 10.1日であった。

対象患者のうち25名（男性：17名、女性：8名）（53.2%）に血小板減少が発現しており、投与開始から血小板減少の発現までの平均投与日数は11.4 ± 8.6日であった。

表 5. 患者背景

n		47
Sex (male/female)		33/14
Age (year)	64.0 ± 18.5	(18–90)
Body weight (kg)	55.6 ± 17.6	(30.0–124.0)
Duration of LZD treatment (day)	13.4 ± 10.1	(3–50)
Platelet (×10 <sup>4</sup> cells/μL)	27.5 ± 9.8	(14.5–55.7)
Onset of thrombocytopenia (day)	11.4 ± 8.6	(2–43)
Patient with thrombocytopenia		25 (53.2%)
Types of infection		
Respiratory tract infection		19
Bloodstream infection		12
Central nervous system infection		7
Skin and soft tissue infection		4
Joint infection		4
Bone infection		3
Prosthetic infection		1
Urinary infection		1
Bacterial strain		
MRSA		32
MRCNS		9
MRSE		3
MSSA		1
Unknown		8

Values are presented as mean ± standard deviation.

LZD, linezolid; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MRSE, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

## 2. リネズリド由来の血小板減少のリスク因子調査

LZD 由来の血小板減少に影響を及ぼすリスク因子について、単変量解析の結果を表 6 に示した。「投与期間」、「投与前の WBC」が、LZD による血小板減少のリスク因子として関連が認められた。上記の因子にリスク因子として報告されている「クレアチニンクリアランス」を加え、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表 7 に示した。検討の結果、「投与期間の延長」、「WBC > 12000 (cells/ $\mu$ L)」がそれぞれ LZD による血小板減少のリスク因子として関連が認められた（投与期間；オッズ比：1.278、95 %信頼区間：1.068 - 1.529、 $p = 0.007$ 、WBC > 12000；オッズ比：10.399、95 %信頼区間：1.667 - 64.882、 $p = 0.012$ ）。

表 6. 血小板低下発現群と非発現群の患者背景および検査値の比較

	Non-thrombocytopenia group		Thrombocytopenia group		P-value
	n = 22		n = 25		
Sex (male/female)	16/6		17/8		0.760 <sup>a</sup>
Age (year)	67.5	(19.0–87.0)	66.0	(18.0–90.0)	0.616 <sup>b</sup>
Body weight (kg)	55.1	(30.0–90.0)	53.5	(32.0–124.0)	1.000 <sup>b</sup>
Duration of LZD treatments (day)	8	(3–15)	14	(4–50)	0.006 <sup>b</sup>
Platelet ( $\times 10^4$ cells/ $\mu$ L)	25.5	(14.9–40.1)	26.4	(14.5–55.7)	0.639 <sup>b</sup>
Hemoglobin (g/dL)	10.1	(6.8–14.6)	10.0	(6.8–15.3)	0.601 <sup>b</sup>
Hematocrit (%)	29.9	(22.2–43.2)	29.7	(20.2–46.4)	0.685 <sup>b</sup>
WBC ( $\times 10^2$ cells/ $\mu$ L)	76.0	(53.0–182.0)	105.0	(47.0–283.0)	0.038 <sup>b</sup>
Neutrophil ( $\times 10^2$ cells/ $\mu$ L)	64.3	(26.4–152.9)	95.2	(29.9–253.3)	0.094 <sup>b</sup>
Neutrophil (%)	83.3	(48.0–91.8)	84.4	(63.6–97.6)	0.815 <sup>b</sup>
RBC ( $\times 10^4$ cells/ $\mu$ L)	329.0	(239.0–482.0)	330.0	(222.0–549.0)	0.678 <sup>b</sup>
Na (mEq/L)	137.0	(124.0–148.0)	138.0	(130.0–153.0)	0.789 <sup>b</sup>
K (mEq/L)	4.0	(3.1–5.9)	4.2	(2.8–5.2)	0.455 <sup>b</sup>
Cl (mEq/L)	101.5	(91.0–115.0)	101.0	(94.0–114.0)	0.974 <sup>b</sup>
BUN (mg/dL)	19.3	(4.7–62.7)	20.9	(4.6–85.2)	0.321 <sup>b</sup>
SCr (mg/dL)	0.7	(0.4–3.1)	0.9	(0.3–3.8)	0.197 <sup>b</sup>
CCr (mL/min)	70.2	(22.4–159.5)	59.8	(14.8–195.9)	0.365 <sup>b</sup>
AST (IU/L)	36.0	(12.0–545.0)	29.0	(11.0–121.0)	0.462 <sup>b</sup>
ALT (IU/L)	33.5	(8.0–440.0)	34.0	(8.0–108.0)	0.631 <sup>b</sup>
TP (g/dL)	5.7	(4.3–8.1)	6.0	(4.3–8.3)	0.915 <sup>b</sup>
Albumin (g/dL)	2.2	(1.0–4.6)	2.3	(1.1–4.4)	0.822 <sup>b</sup>
CRP (mg/dL)	7.1	(1.7–26.2)	6.6	(0.4–41.6)	0.475 <sup>b</sup>
Respiratory tract infection	9		10		1.000 <sup>a</sup>
Bloodstream infection	5		7		0.747 <sup>a</sup>
Central nervous system infection	5		2		0.228 <sup>a</sup>
Joint infection	0		4		0.112 <sup>a</sup>
Skin and soft tissue infection	3		1		0.328 <sup>a</sup>
Bone infection	0		3		0.237 <sup>a</sup>
Prosthetic infection	0		1		1.000 <sup>a</sup>
Urinary infection	1		0		0.468 <sup>a</sup>
MRSA	13		19		0.347 <sup>a</sup>
MRCNS	5		4		0.715 <sup>a</sup>
MRSE	0		3		0.237 <sup>a</sup>
MSSA	0		1		1.000 <sup>a</sup>

LZD, linezolid; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; BUN, blood urea nitrogen; SCr, serum creatinine; CCr, creatinine clearance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TP, total protein; CRP, C-reactive protein; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MRSE, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

a: Fisher's exact probability test was used for nominal variables, and b: Mann-Whitney *U*-test was used for continuous variables. Nominal variables are expressed as numbers (%), and continuous variables are expressed as median.

表 7. 血小板減少発現に影響を及ぼす因子の多変量解析

Factors	Odds ratio		P-value
	(95% confidential interval)		
Duration of LZD treatments (day)	1.278	(1.068–1.529)	0.007
WBC count >12000 (cells/ $\mu$ L)	10.399	(1.667–64.882)	0.012
CCr (mL/min)	0.984	(0.965–1.003)	0.102

LZD, linezolid; WBC, white blood cell; CCr, creatinine clearance

#### 2-4. リネズリド由来の血小板減少の早期発症のリスク因子調査

LZD による血小板減少の早期発症に影響を及ぼすリスク因子の検討について、単変量解析の結果を表 8 に示した。解析の結果、「血清アルブミン値」が LZD による血小板減少の早期発現のリスク因子として関連が認められた。

表 8. 早期低下群と晩期低下群の患者背景および検査値の比較

	late-onset group		early-onset group		P-value
	n = 15		n = 10		
Sex (male/female)	8/7		9/1		0.088 <sup>a</sup>
Age (year)	69.0	(19.0–90.0)	64.0	(18.0–82.0)	0.461 <sup>b</sup>
Body weight (kg)	49.7	(32.0–103.0)	57.3	(42.5–124.0)	0.567 <sup>b</sup>
Duration of LZD treatments (day)	18	(9–50)	8	(4–32)	0.001 <sup>b</sup>
Platelet ( $\times 10^4$ cells/ $\mu$ L)	29.6	(14.8–51.6)	25.2	(14.5–55.7)	0.723 <sup>b</sup>
Hemoglobin (g/dL)	9.9	(7.5–11.9)	10.2	(6.8–15.3)	0.807 <sup>b</sup>
Hematocrit (%)	29.7	(22.8–37.5)	30.1	(20.2–46.4)	0.935 <sup>b</sup>
WBC ( $\times 10^2$ cells/ $\mu$ L)	105.0	(47.0–283.0)	144.0	(53.0–230.0)	0.397 <sup>b</sup>
Neutrophil ( $\times 10^2$ cells/ $\mu$ L)	84.9	(29.9–253.3)	123.3	(38.0–205.4)	0.428 <sup>b</sup>
Neutrophil (%)	86.4	(63.6–95.1)	82.5	(64.4–97.6)	0.765 <sup>b</sup>
RBC ( $\times 10^4$ cells/ $\mu$ L)	330.0	(248.0–409.0)	331.5	(222.0–549.0)	0.765 <sup>b</sup>
Na (mEq/L)	138.0	(130.0–151.0)	137.0	(130.0–153.0)	1.000 <sup>b</sup>
K (mEq/L)	3.8	(2.8–5.1)	4.4	(3.0–5.2)	0.285 <sup>b</sup>
Cl (mEq/L)	100.0	(94.0–109.0)	102.0	(94.0–114.0)	0.196 <sup>b</sup>
BUN (mg/dL)	18.4	(4.6–45.9)	35.5	(9.7–85.2)	0.062 <sup>b</sup>
SCr (mg/dL)	0.8	(0.3–3.8)	1.0	(0.4–3.5)	0.129 <sup>b</sup>
CCr (mL/min)	64.5	(22.1–176.6)	37.2	(14.8–195.9)	0.367 <sup>b</sup>
AST (IU/L)	25.0	(11.0–121.0)	37.0	(17.0–116.0)	0.144 <sup>b</sup>
ALT (IU/L)	28.0	(8.0–108.0)	42.0	(14.0–70.0)	0.531 <sup>b</sup>
TP (g/dL)	6.0	(5.1–7.8)	5.4	(4.3–8.3)	0.397 <sup>b</sup>
Alb (g/dL)	2.4	(1.8–3.1)	2.0	(1.1–4.4)	0.026 <sup>b</sup>
CRP (mg/dL)	6.5	(1.1–27.4)	13.2	(0.4–41.6)	0.338 <sup>b</sup>
Respiratory tract infection	4		6		0.122 <sup>a</sup>
Bloodstream infection	4		3		1.000 <sup>a</sup>
Central nervous system infection	2		0		0.500 <sup>a</sup>
Joint infection	3		1		0.626 <sup>a</sup>
Skin and soft tissue infection	1		0		1.000 <sup>a</sup>
Bone infection	1		2		0.543 <sup>a</sup>
Prosthetic infection	0		1		0.400 <sup>a</sup>
MRSA	11		8		1.000 <sup>a</sup>
MRCNS	4		0		0.125 <sup>a</sup>
MRSE	2		1		1.000 <sup>a</sup>
MSSA	0		1		0.400 <sup>a</sup>

LZD, linezolid; BUN, blood urea nitrogen; SCr, serum creatinine; CCr, creatinine clearance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TP, total protein; CRP, C-reactive protein; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MRSE, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

a: Fisher's exact probability test was used for nominal variables, and b: Mann-Whitney *U*-test was used for continuous variables. Nominal variables are expressed as numbers (%), and continuous variables are expressed as median.

#### 第4節 考察

LZDによる血小板減少の発現は治療中断の原因となるため<sup>24-25)</sup>、そのリスク因子を認識することは重要である。過去に投与期間の延長、腎機能の低下、投与量の増量、慢性肝疾患、LZDの血中濃度およびAUCの上昇などがリスク因子として報告されているが、その因子および発現頻度は報告ごとで異なっている。そこで、本研究は当院でLZDを点滴静脈注射にて投与開始された患者を対象に、LZDによる血小板減少の発現及びその時期に影響を及ぼす因子を調査することを目的に後方視的な調査を行った。

LZDによる血小板減少に関していくつか報告がされているが、血小板減少の定義は報告ごとでそれぞれ異なっている。Takahashiらは血小板減少をPLTが投与開始時から30%以上の低下および $10 \times 10^4$  cells/ $\mu$ L以上の低下と定義し発現頻度は38.7%であったと報告している<sup>28)</sup>。本研究もTakahashiらの報告と同様の定義を用いて検討を行った。その結果、血小板減少の頻度は53.2%であり、Takahashiらの報告と比較して高い発現頻度を示した。本研究は服薬コンプライアンスの影響を排除するため、投与経路が点滴静注で開始された患者のみを対象としていたが、Takahashiらは経口で投与された患者も対象として検討を行っていた。さらに、Takahashiらは経口投与が血小板減少のリスク低下因子であると報告しており、調査対象患者の違いが発現頻度の違いに影響を及ぼした可能性があると考えられた。

投与期間の延長がLZDによる血小板減少のリスク因子であると過去に報告されている<sup>24-25,28)</sup>。本研究においても、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、「投与期間の延長」がリスク因子として関連が認められ、それらの報告と一致した。

腎機能低下患者は、腎機能正常患者と比較して血小板減少の発現リスクが高いと報告されている<sup>28-30)</sup>。しかし、本研究において腎機能低下は血小板減少発現のリスク因子として関連が認められなかった。その原因の1つとして、本研究では血液透析患者を調査対象から除外したことが考えられるが、腎機能が血小板減少の発現に及ぼす影響については十分な検討ができなかった。

単変量解析の結果、「白血球数の増加」が血小板減少のリスク因子として関連が認められた。また、白血球数の正常値は個人差が大きく、投与開始時と正常値との比較をすることができなかったことから、SIRSの診断項目の1つに用いられているWBC 12000 cells/ $\mu$ Lをカットオフ値に設定し、多変量ロジスティック回帰分析を行った。解析の結果、投与開始時の「WBC > 12000 cells/ $\mu$ L」が血小板減少のリスク因子として関連が認められた。Bishopらは合併症のある患者の血小板減少の発現頻度は臨床試験と比較して高かったと報告している<sup>26)</sup>。そのことから、投与開始時の患者状態も血小板減少の発現に影響を及ぼしていると考えられた。白血球数の上昇が必ずしも患者の重症度を反映するとは限らないが、本研究では白血球数が12000 cells/ $\mu$ Lより大きくなることが血小板減少発症のリスク因子であった。しかし、その患者背景について詳細な調査はできなかった。

血小板減少の発現時期について、過去にいくつかの報告がされている。Raoらは血小板減少発現 (<15 × 10<sup>4</sup> platelets/ $\mu$ L) までの平均日数が40日(範囲: 15-83日)であったと報告している<sup>27)</sup>。それに対し、Nukuiらは対象患者の半数が11日以内に血小板減少が発現したと報告している<sup>36)</sup>。さらに、TakahashiらはCCrが50mL/min未満の患者は50mL/min以上の患者と比較して発現頻度が高く、短時期で発現していたと報告している<sup>28)</sup>。一方で、Linらは腎機能障害の有無が血小板減少の発現時期に影響を及ぼさなかつ

たと報告している<sup>29)</sup>。本研究では、投与開始後7日目までに血小板減少が確認された群とされなかった群の2群に分け、患者背景および臨床検査値について比較検討を行った。単変量解析の結果、「投与期間」、「Alb」について両群間で有意な差が認められた。しかし、血小板減少の早期発現によりLZDの投与が中止された影響も考えられるため、「投与期間」の差が血小板減少の早期発現に影響を及ぼしているとは考えにくかった。Albについて、早期低下群は晚期低下群と比較して有意に低い値を示した。そのため、Albが低い患者はLZDの投与初期から血小板数をより注意深くモニタリングする必要があると考えられた。Attassiらは重篤な合併症がLZDによる血小板減少の発現時期も早めると報告している<sup>25)</sup>。そのため、投与前の患者状態が血小板減少の発現時期に影響を及ぼす可能性があると考えられた。感染症状、栄養不良、肝疾患などがAlb低下の原因と考えられるが、本研究ではその原因について十分検討を行っていない。また、症例数が少なく交絡因子についても十分な検討ができなかった。

LZDの薬物動態に影響を及ぼす併用薬剤について、リファンピシンとの併用がLZDの血中濃度とAUCを低下させることが報告されている<sup>37-40)</sup>。それに対して、クラリスロマイシンとの併用はLZDのAUCを増加させる<sup>41)</sup>。本研究では、非発現群において1名の患者にリファンピシンが併用されており、発現群においては1名の患者にクラリスロマイシンを併用されていた。しかし、症例数が少なく併用薬の影響について十分に検討することができなかった。

本研究の限界として、血清中のLZD濃度測定が実施されていないことがある。LZDによる血小板減少の機序は明らかにされていないが、LZDのトラフ濃度およびAUCの増加がリスクファクターであると報告されている<sup>33-36)</sup>。我々は、血小板減少が体内動態の違いによって引き起こされたかどう

かの検討ができなかった。また、LZD は血液浄化によって除去され、除去率は条件によって異なることが報告されている<sup>42-44)</sup>。LZD の体内動態および検査値への及ぼす影響を除外するため、血液浄化が実施された患者を対象から除外して検討を行った。実臨床では、血液浄化を必要とする患者に対して LZD を投与することも多く、血液透析を必要とする腎機能不全が血小板減少のリスク因子であることが報告されている<sup>28)</sup>。さらに、Ikuta らは慢性肝疾患が LZD による血小板減少のリスク因子であることを報告しているが<sup>32)</sup>、本研究では患者病歴や他の検査値について十分な調査ができなかった。また、検討結果で統計学的有意差は認められたものの、症例数が少ないことからさらなる検討が必要であると考えられた。

結論として、本研究では「投与期間の延長」、「投与前の白血球数の上昇」が LZD による血小板減少のリスク因子として関連があることが示唆された。また、Alb の低下が LZD による血小板減少の早期発現に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。LZD の長期投与が血小板減少発現のリスク因子とされているものの、投与初期に血小板減少を示す例もある。そのため、患者の状態を考慮して投与初期から厳格な血小板数のモニタリングすることが必要である。

### 第3章

## テモゾロミド (TEM)・放射線併用療法における血小板減少に影響を及ぼす因子の検討

### 第1節 緒言

テモゾロミド (TEM) はアルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤であり、放射線との併用療法を施行することにより、悪性神経膠腫の無増悪生存期間および全生存期間の延長が認められている<sup>45)</sup>。本邦においても2006年9月に承認をされ、悪性神経膠腫の治療において第一選択薬として用いられている。

TEMの副作用として、悪心、嘔吐、骨髄抑制、血小板減少などが報告されており、投与期間中の定期的なモニタリングが注意喚起されている。副作用発現の有無およびその程度は、治療の継続および薬物投与量の決定因子となるため、安全に薬物治療を行うためには極めて重要な情報である。TEM・放射線併用療法の日本人を対象とした使用経験について、柏瀬らは有害事象の発現状況を調査し、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少の発現頻度が国内の単独投与試験より高い頻度で認められたことを報告しており<sup>46)</sup>、山際らは有害事象の発現状況および発現時期について調査をし、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少は治療後半、好中球減少は治療初期から重篤化する可能性があることを報告している<sup>47)</sup>。また、リンパ球減少の因子に関して、Ishikawaらは治療開始前のリンパ球数が1200 cells/ $\mu$ L

であることがリスク因子であると報告しており<sup>48)</sup>、小林らは女性、体表面積（BSA）、スルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤の併用がリンパ球減少のリスク因子であると報告している<sup>49)</sup>。しかし、血小板減少に関して詳細に検討を行った報告は少なく、十分な検討がされていない。高齢者（70歳超）では、血小板減少発現の増加することがインタビューフォーム（テモダール<sup>®</sup>カプセルインタビューフォーム第9版、MSD株式会社、2014年6月改訂）に記載されているが、海外での報告であるため、日本人での血小板減少のリスク因子を調査することは安全な薬物療法を行う上で重要である。

本研究では、当院でTEM・放射線併用療法を実施した患者を対象として、血小板減少に影響を及ぼす因子を後方視的に調査したので報告する。

## 第2節 方法

### 1. 対象患者

2007年1月1日～2014年3月31日の期間に当院にて悪性神経膠腫と診断され、TEM・放射線併用療法（TEM：75 mg/m<sup>2</sup> 1日1回空腹時内服42日間連日投与、放射線照射60 Gy 週5回×6週）を実施した成人患者を調査対象とした。なお、放射線の治療期間が延長した場合は、TEMの投与期間を最大49日まで延長した。なお、TEM・放射線療法の影響を十分に検討するため投与開始時の血小板数が当院の基準値（15×10<sup>4</sup>/μL）以下の患者、手術および感染症により治療を中断し

た患者を調査対象から除外した。また、治療終了後の影響も検討するため、治療終了後に血液検査が実施されなかった患者も対象から除外した。

## 2. 調査項目

カルテ、血液検査結果より、性別、年齢、Performance Status (PS)、体重、身長、BSA、BSAあたりのTEM投与量、TEM投与期間、PLT、WBC、好中球数、リンパ球数、RBC、Hb、Ht、AST、ALT、BUN、SCr、推算糸球体濾過量 (eGFR)、血小板減少の発現頻度および血小板数が最も減少した時期について後方視的に調査を行った。また、年齢による影響を検討するため年齢別の発現状況についても調査を行った。なお、BSAはDuBois式、eGFRは日本腎臓学会が公表したGFR推算式を用い、調査対象期間は柏瀬ら<sup>46)</sup>、小林ら<sup>49)</sup>の報告と同様にTEMの投与開始から70日間とした。また、高齢者は世界保健機関の定義に基づき65歳以上と定義した。

$$\text{BSA} : \text{BSA} = \text{体重}^{0.425} \times \text{身長}^{0.425} \times 0.007184$$

eGFR (male) :

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

eGFR (female) :

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

### 3. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：260822-04）。

## 第3節 結果

### 1. 患者背景

本研究の調査対象患者は26名であった。ただし、投与開始時の血小板数が当院の基準値以下であった患者1名、TEM投与終了後に血液検査が実施されなかった患者4名、投与期間中に手術を実施した患者2名、感染症にて治療を中断した患者1名の計8名を調査対象から除外して検討を行った。調査基準を満たした患者の治療直前の患者背景を表に示した。対象患者は18名（男性：11名、女性：7名）であり、年齢の中央値は63歳（27-82）であった。TEMのBSAあたりの投与量の中央値は72.3 mg/m<sup>2</sup>（68.8-81.6）、投与日数の中央値は42日（32-45）であった（表9）。

表 9. 患者背景

n	18
Sex (male/female)	11/7
Age (year)	63 [27-82]
PS (0/1/2/3/4)	0/6/2/7/4
Body weight (kg)	58.5 [41.0-70.0]
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.64 [1.34-1.85]
TEM dose (mg/m <sup>2</sup> )	72.3 [69.0-81.6]
Duration of TEM treatments (day)	42.0 [32-45]
Platelet (×10 <sup>4</sup> cells/μL)	30.6 [16.3-49.0]
WBC (×10 <sup>2</sup> cells/μL)	82 [54-126]
Neutrophil (×10 <sup>2</sup> cells/μL)	54.7 [34.9-106.5]
Lymphocyte (×10 <sup>2</sup> cells/μL)	15.4 [8.4-32.5]
RBC (×10 <sup>4</sup> cells/μL)	354 [294-467]
Hemoglobin (g/dL)	10.4 [8.8-14.5]
Hematocrit (%)	31.6 [26.5-42.7]
AST (IU/L)	22 [10-52]
ALT (IU/L)	24 [13-132]
BUN (mg/dL)	11.9 [5.9-23.5]
SCr (mg/dL)	0.63 [0.40-0.99]
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	103.2 [55.4-146.3]
eGFR (mL/min)	98.4 [48.8-123.0]

Values are presented as median [range].

TEM: temozolomide, PS: performance status, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, SCr: serum creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate

## 2. 血小板減少の発現時期の調査

血小板数最低値を示した日数の中央値は 60 日 (21-70) であった。血小板数最低値における血小板減少の Grade は Grade 1 が 5 名、Grade 2 が 2 名、Grade 3 が 1 名、Grade 4 が 2 名であり、Grade 2 以上の発現群の割合は 27.8% であった。投与開始より調査期間を 1 週間ごとに区切り、血小板数が調査期間で最低値を示した時期の調査を行い、その結果を図 5 に示した。調査の結果、対象患者のうち 14 名 (77.8%) が

投与開始後 8～10 週目に最低値を示し、なかでも投与開始後 10 週目の患者数が 7 名（38.9%）と最も多かった。

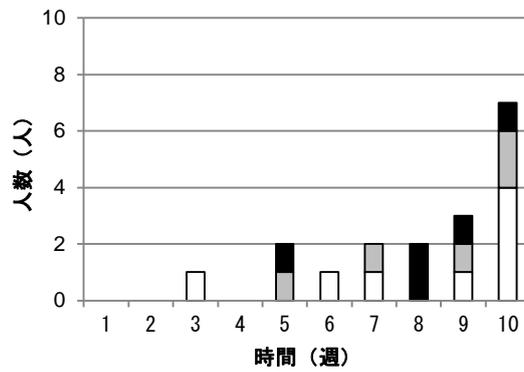


図 5 TEM・放射線併用療法における血小板数最低値の時期

■ Grade ≥ 2 ■ Grade 1 □ Grade 0 (n = 18)

### 3. 年齢別の血小板減少発現の調査

年齢別の血小板減少の発現状況を図 6 に示した。65 歳以上の高齢者では 8 名中 6 名（75.0%）で血小板減少が発現しており、Grade 2 以上の発現の患者のうち 4 名（80.0%）は 65 歳以上の高齢者であった。

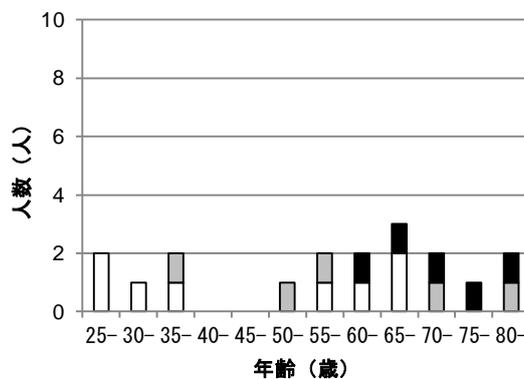


図 6 TEM・放射線併用療法における年齢別の血小板減少の発現状況

■ Grade ≥ 2 ■ Grade 1 □ Grade 0 (n = 18)

#### 第4節 考察

TEM・放射線併用療法における血小板減少は、高頻度に発現する副作用の一つであり、治療の継続および薬物の投与量の決定因子の一つである。治療を安全に行うために、血小板減少の発現時期およびそのリスク因子を把握することは重要である。本研究では、TEM・放射線併用療法による血小板減少の発現時期および年齢別の発現状況について、後方視的に調査を行った。

本研究の血小板減少の発現頻度について、Grade 1以上の血小板減少の発現は10名（55.6%）であり、Grade 3以上の発現は3名（16.7%）であった。海外第Ⅲ相試験でStuppらは、Grade 3以上の血小板減少の発現頻度は3%であったと報告している<sup>45)</sup>。その試験ではPSが2以下のみを対象としているのに対し、本研究ではPSが3以上の患者が10名含まれており、そのうちのPSが3の患者3名でGrade 3以上の血小板減少が発現していた。症例数は大きく異なるが、Stuppらの報告との発現頻度の差は、投与前の患者背景の違いが影響を及ぼしている可能性があると考えられた。ただし、PSが4の患者3名ではGrade 3以上の血小板減少は発現していないため、PSの影響については更なる検討が必要である。また、山際はGrade 1以上の血小板減少の発現頻度は20.0%であったと報告している。<sup>47)</sup> 山際の調査期間は内服開始から7週間であったのに対し、本研究では調査期間を10週間として調査を行った。血小板減少を発現した患者のうち4例（40.0%）がTEM投与終了後の発現であり、調査期間の違いが発現頻度の違いに影響を

及ぼした可能性があると考えられた。

血小板数最低値の時期について、対象患者のうち 14 名 (77.8%) が投与開始後 8~10 週目血小板数の最低値を示しており、10 週目が 7 名 (38.9%) と最も多かった。山際らの調査では、投与開始 6 週目が最も多く、次いで 7 週目が多く治療後半に最低値を示すと報告している。

47) 本研究でも治療の後半に低下するという同様の傾向が認められたが、12 名 (66.7%) の患者で 8 週目以降に最も低下していたため、投与終了後も継続的なモニタリングとその点を考慮した患者指導が必要であると考えられた。

年齢別の発現状況について、65 歳以上の高齢者で 8 名中 6 名 (75.0%) に血小板減少が発現していた。また、本研究では Grade 2 の血小板減少も添付文書上の休薬基準に該当すること、Grade 1 の基準値は施設によって異なることを考慮し、Grade 2 以上をカットオフ値として中等度以上の血小板減少の発現状況を調査した。調査の結果、Grade 2 以上の発現の患者のうち 4 名 (80.0%) は 65 歳以上の高齢者であった。高齢者 (70 歳超) では、70 歳以下の患者と比較すると、血小板減少発現の増加が認められたことがインタビューフォーム (テモダール<sup>®</sup>カプセルインタビューフォーム第 9 版、MSD 株式会社、2014 年 6 月改訂) に記載されている。症例数、血小板減少の定義は異なるが同様の傾向が認められる可能性があると考えられた。その要因について、TEM のクリアランスは年齢 (19-78 歳) に影響を受けなかったとインタビューフォーム (テモダール<sup>®</sup>カプセルインタビューフォーム第 9 版、MSD 株式会社、2014 年 6 月改訂) に記載されているため、TEM およびそ

の代謝物の蓄積による影響に比べ、加齢に伴う造血幹細胞量の減少による影響の方が大きいと考えられた。ただし、本研究の対象年齢は27-82であり、実際に血中濃度測定を行っていないことからその要因については更なる検討が必要であると考えられた。

また、今回の調査では治療終了後に血液検査が実施されなかった患者4名を対象から除外して検討を行った。除外した4名の投与開始1～7週目のGrade 1以上の血小板減少の発現は1名(25.0%)であった。一方、今回検討を行った患者18名の投与開始1～7週目のGrade 1以上の血小板減少の発現は9名(47.7%)であり、除外したと比較してその頻度は高かった。その理由として、除外した4名の投与開始直前のPSはすべて2以下と良好であり、患者背景の違いが頻度の違いに影響を及ぼした可能性があると考えられた。このように、対象患者の除外をしたことも他の研究との発現頻度の違いに影響を及ぼした可能性があると考えられた。

本研究の限界として、単施設での後方視的な調査結果であること、血液検査の頻度が患者ごとで異なること、症例数が少ないこと、除外基準を設け対象患者を限定したことによってバイアスが生じている可能性があることが挙げられる。また、血小板減少の発現頻度について、Stuppらは放射線単独療法との比較を、<sup>45)</sup>山際は抗腫瘍薬(ニムスチン、ビンクリスチン、カルボプラチン)・インターフェロン・放射線併用療法との比較をしているのに対し、<sup>47)</sup>本研究は他の治療との比較検討を行っていない。そのため、今回の結果が本治療特有の結果であるかどうかの検討はできていない。さらに、症例数が少なく統計学的な

検討が十分にできていないため、今後は症例数を増やしての更なる検討が必要であると考えられた。

本研究では、TEM・放射線併用療法での血小板減少の発現時期および年齢別の発現状況を示した。血小板数減少の発現時期について添付文書等に明確な記載はないが、今回の調査結果より TEM 投与終了後、特に投与開始 8～10 週目にかけて最も低下する患者が見られたことから、投与終了後も継続的なモニタリングが必要であると考えられた。また 65 歳以上の高齢者では血小板数の中等度以上減少の発現割合が高かったことから、その際はより注意深くモニタリングを行い、そのことを考慮した患者指導も必要であると考えられた。

## 第 4 章

### エダラボン製剤の後発医薬品への切り替えにおける有効性、安全性の比較検討

#### 第 1 節 緒言

患者負担軽減や医療保険財政改善の観点から後発医薬品の使用促進がされている。当院も後発医薬品への切り替えに取り組んでおり、2013年12月にエダラボン製剤を後発医薬品であるエダラボン注「明治」へ切り替えた。

エダラボンは、脳血管や神経細胞の障害因子であるフリーラジカルを除去することにより脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常動作障害および機能障害の改善効果を示し、「脳卒中治療ガイドライン 2009」において脳梗塞治療の1つとして推奨されている（グレード B）<sup>50)</sup>。

一方、後発医薬品は製剤規格および安定性が基準を満たし、生物学的同等性試験で有効成分の体内動態が先発医薬品と同等であることが証明されれば、臨床試験を行うことなく医薬品として製造販売承認される。さらに、使用時に水溶液である静脈注射製剤では、生物学的同等性試験が免除され、ヒトへの投与経験なく承認される。そのため、実臨床での使用経験をもとに有効性および安全性を評価することは重要であると考えられる。そこで、今回はエダラボン製剤の後発医薬品であるエダラボン注「明治」への切り替えが有効性および安全性に及ぼす影響を検討するため、後方視的に調査を行った。

## 第 2 節 方法

### 1. 対象患者

2013 年 1 月 1 日～2014 年 11 月 30 日の期間に、症状発現後 24 時間以内にエダラボンが投与された脳梗塞患者を調査対象とした。先発医薬品はラジカット<sup>®</sup>点滴静注バッグ 30mg（製造販売元：田辺三菱製薬（株））、後発医薬品はエダラボン点滴静注液 30mg バッグ「明治」（製造販売元：Meiji Seika ファルマ（株））を使用した。先発医薬品の調査期間は 2013 年 1 月 1 日～2013 年 12 月 31 日、後発医薬品の調査期間は 2013 年 12 月 1 日～2014 年 11 月 30 日とし、投与期間が 3 日以内の患者、同一入院期間内に先発医薬品および後発医薬品の両剤が投与された患者は対象から除外した。なお、投与方法は 1 回 30 mg を 30 分かけて 12 時間毎の点滴静注とし、投与方法の違いによる影響を少なくするため、上記の投与方法以外で投与された患者は対象から除外した。

### 2. 調査項目

電子カルテより、性別、年齢、体重、投与期間、エダラボンの総投与量、AST、ALT、総ビリルビン値 (T-Bil)、PLT、SCr、CCr、Japan Coma Scale (JCS)、神経学的機能、臨床病型、合併症、抗血小板剤および抗凝固剤の併用薬剤数、在院日数を後方視的に調査した。なお、神経学的機能の評価基準は Modified Rankin Scale (mRS) を用い、CCr は Cockcroft & Gault 式を用い算出した。

### 3. 脳梗塞治療の有効性に及ぼす影響

脳梗塞の治療効果に及ぼす影響を調査するため、3 ヶ月以内の退院時の mRS および在院日数を比較検討した。また、退院時 mRS から入院時 mRS を

差し引いたものを mRS 改善度とし、両群間で比較検討した。なお、在院日数が 3 ヶ月以上となった場合は入院 3 ヶ月目のスコアで評価した。ただし、入院後 30 日以内に発症した肺炎<sup>51)</sup>および入院 2 日目以降に発症した尿路感染症<sup>52)</sup>が治療転機に影響を及ぼすことが報告されており、その影響を少なくするため対象から除外して検討した。また、血管内治療および外科的手術の実施による治療転機および在院日数に及ぼす影響を少なくするため、入院期間中に上記治療を行った患者も除外して検討した。

#### 4. 脳梗塞治療の安全性に及ぼす影響

治療の安全性に及ぼす影響を調査するため、投与期間中の血液毒性、肝機能障害、腎機能障害の発現頻度を比較検討した。評価指標として、血液毒性は WBC、Hb、PLT を、肝機能障害は AST、ALT、T-Bil を、腎機能障害は SCr を用いた。評価方法として血液毒性、肝機能障害は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0 を用いた。腎機能障害は、投与開始前と比較して SCr が 0.5 mg/dL 以上または 50% 以上の上昇を認めた場合を腎機能障害ありと評価した。ただし、それぞれの項目で投与期間中に血液検査が実施されなかった場合は除外して検討した。

#### 5. 統計解析

独立性の $\chi^2$ 検定、傾向性の $\chi^2$ 検定および Mann-Whitney *U*-検定を用い、 $p < 0.05$  を統計学的に有意差ありとした。

#### 6. 倫理的配慮

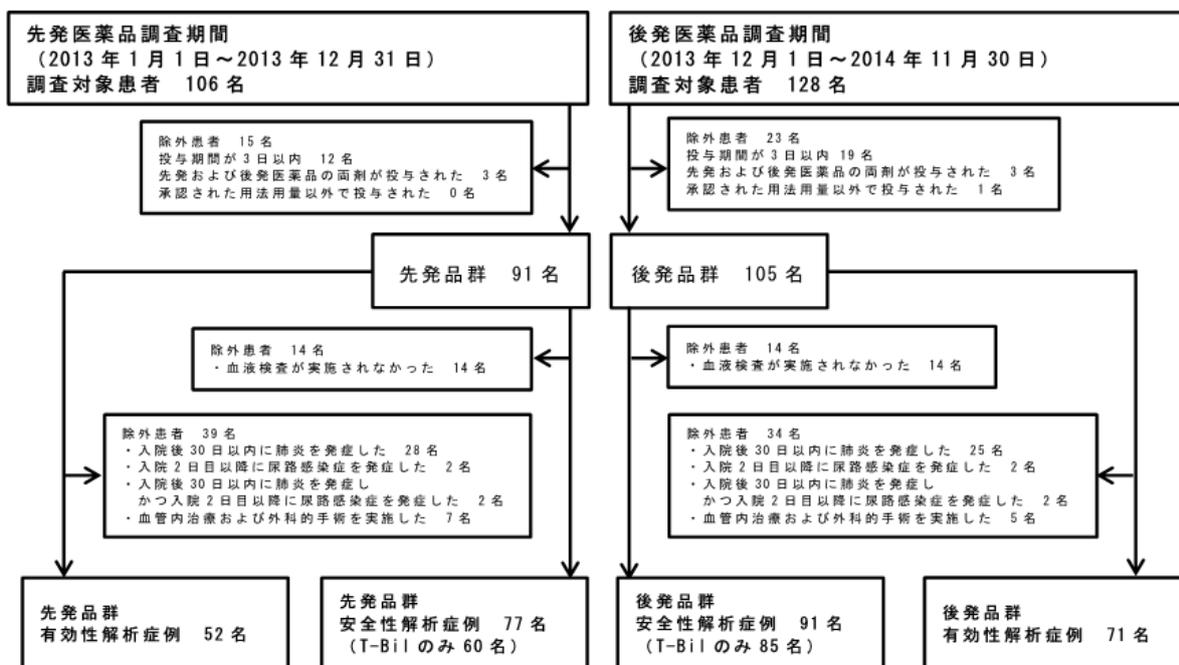
本研究は、当院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：270619-07）。

### 第3節 結果

#### 1. 患者背景

調査対象患者を図7に示した。先発医薬品を投与された患者（先発品群）の有効性解析症例は52名、安全性解析症例は77名であり、後発医薬品を投与された患者（後発品群）の有効性解析症例は71名、安全性解析症例は91名であった。

図7. 解析対象患者



有効性解析症例の治療直前の患者背景を表 10 に示した。背景の比較で、SCr が先発品群で有意に高かったが、CCr では両群間に有意な差は認められなかった。それ以外の項目は、両群間に有意な差は認められなかった。また、安全性解析症例の治療直前の患者背景を表 11 に示した。背景の比較で、両群間に有意な差は認められなかった。

表 10. 有効性解析症例の患者背景

	先発品群 (n = 52)	後発品群 (n = 71)	p 値
男性/女性	33/19	46/25	0.879 <sup>a)</sup>
年齢 (歳)	73 [48-88]	73 [38-91]	0.882 <sup>c)</sup>
体重 (kg)	63.0 [37.0-104.5]	61.8 [29.6-80.0]	0.373 <sup>c)</sup>
投与期間 (日)	7 [3-14]	7 [3-14]	0.612 <sup>c)</sup>
総投与量 (mg)	390 [150-840]	420[150-840]	0.536 <sup>c)</sup>
AST (IU/L)	27 [14-100]	24 [13-78]	0.414 <sup>c)</sup>
ALT (IU/L)	20 [8-99]	18 [5-69]	0.310 <sup>c)</sup>
T-Bil (mg/dL)	0.7 [0.3-1.3]	0.6 [0.3-1.9]	0.737 <sup>c)</sup>
WBC ( $\times 10^2$ cells/ $\mu$ L)	64 [42-278]	65 [33-190]	0.575 <sup>c)</sup>
Hb (g/dL)	13.9 [9.7-17.1]	13.7 [8.2-17.9]	0.552 <sup>c)</sup>
PLT ( $\times 10^4$ cells/ $\mu$ L)	20.8 [13.6-46.7]	21.8 [12.6-47.8]	0.747 <sup>c)</sup>
SCr (mg/dL)	0.89 [0.47-1.95]	0.79 [0.46-1.26]	0.036 <sup>c)</sup> *
CCr (mL/min)	63.3 [17.8-119.2]	67.9 [26.5-155.2]	0.563 <sup>c)</sup>
入院時 JCS			
0	45 (86.5)	59 (83.1)	
1-3	3 (5.8)	7 (9.9)	
10-30	4 (7.7)	1 (1.4)	
100-300	0 (0)	4 (5.6)	0.502 <sup>b)</sup>
入院時 mRS			
1	1 (1.9)	0 (0)	
2	10 (19.2)	7 (9.9)	
3	8 (15.4)	21 (29.6)	
4	29 (55.8)	30 (42.3)	
5	4 (7.7)	13 (18.3)	0.213 <sup>b)</sup>
臨床病型			
アテローム血栓性脳梗塞	21 (40.4)	28 (39.4)	
心原性脳塞栓症	7 (13.5)	15 (21.1)	
ラクナ梗塞	16 (30.8)	16 (22.5)	
未確定	3 (5.8)	4 (5.6)	
その他	5 (9.6)	8 (11.3)	0.915 <sup>b)</sup>
合併症 (内訳重複集計)			
高血圧症	41 (78.8)	63 (88.7)	0.134 <sup>a)</sup>
糖尿病	17 (32.7)	23 (32.4)	0.972 <sup>a)</sup>
脂質異常症	31 (59.6)	31 (43.7)	0.080 <sup>a)</sup>
抗血小板剤および抗凝固剤の併用薬剤数			
1	10 (19.2)	19 (26.8)	
2	19 (36.5)	33 (46.5)	
3	23 (44.2)	19 (26.8)	0.070 <sup>b)</sup>

連続変数は中央値 [範囲], 名義変数および順序変数は患者数 (%) で示した。

a): 独立性の  $\chi^2$  検定, b): 傾向性の  $\chi^2$  検定, c): Mann-Whitney  $U$  検定

表 11. 安全性解析症例の患者背景

	先発品群 (n = 77)	後発品群 (n = 91)	p 値
男性/女性	46/31	55/36	0.926 <sup>a)</sup>
年齢 (歳)	76 [42-93]	74 [38-99]	0.347 <sup>c)</sup>
体重 (kg)	58.0 [32.0-104.5]	60.0 [29.6-83.0]	0.738 <sup>c)</sup>
投与期間 (日)	7 [3-14]	7 [3-14]	0.507 <sup>c)</sup>
総投与量 (mg)	420 [150-840]	390[150-840]	0.603 <sup>c)</sup>
AST (IU/L)	26 [14-100]	24 [13-78]	0.162 <sup>c)</sup>
ALT (IU/L)	19 [6-70]	16 [5-69]	0.077 <sup>c)</sup>
T-Bil (mg/dL)	0.7 [0.4-1.9]	0.7 [0.3-2.0]	0.740 <sup>c)</sup>
WBC ( $\times 10^2$ cells/ $\mu$ L)	68 [33-278]	67 [33-161]	0.314 <sup>c)</sup>
Hb (g/dL)	13.9 [9.7-17.1]	13.5 [8.2-17.8]	0.782 <sup>c)</sup>
PLT ( $\times 10^4$ cells/ $\mu$ L)	20.5 [6.5-35.0]	19.4 [6.5-47.8]	0.814 <sup>c)</sup>
SCr (mg/dL)	0.82 [0.30-1.62]	0.77 [0.46-1.62]	0.141 <sup>c)</sup>
CCr (mL/min)	60.2 [17.8-206.8]	65.6 [18.5-178.9]	0.301 <sup>c)</sup>
入院時 JCS			
0	46 (59.7)	59 (64.8)	
1-3	14 (18.2)	16 (17.6)	
10-30	9 (11.7)	8 (8.8)	0.470 <sup>b)</sup>
100-300	8 (10.4)	8 (8.8)	
入院時 mRS			
1	0 (0)	0 (0)	
2	6 (7.8)	5 (5.5)	
3	6 (7.8)	16 (17.6)	0.477 <sup>b)</sup>
4	31 (40.3)	34 (37.4)	
5	34 (44.2)	36 (39.6)	
臨床病型			
アテローム血栓性脳梗塞	26 (33.8)	35 (38.5)	
心原性脳塞栓症	26 (33.8)	23 (25.3)	
ラクナ梗塞	9 (11.7)	15 (16.5)	0.930 <sup>b)</sup>
未確定	5 (6.5)	5 (5.5)	
その他	11 (14.3)	13 (14.3)	
合併症 (内訳重複集計)			
高血圧症	64 (83.1)	84 (92.3)	0.069 <sup>a)</sup>
糖尿病	16 (20.8)	29 (31.9)	0.106 <sup>a)</sup>
脂質異常症	28 (36.4)	37 (40.7)	0.569 <sup>a)</sup>
抗血小板剤および抗凝固剤の併用薬剤数			
1	33 (42.9)	27 (29.7)	
2	20 (26.0)	38 (41.8)	
3	23 (29.9)	26 (28.6)	0.465 <sup>b)</sup>
4	1 (1.3)	0 (0)	

連続変数は中央値 [範囲], 名義変数および順序変数は患者数 (%) で示した。

a): 独立性の $\chi^2$ 検定, b): 傾向性の $\chi^2$ 検定, c): Mann-Whitney U-検定

## 2. 脳梗塞治療の有効性に及ぼす影響

在院日数、mRS 改善度、退院時の mRS を表 12 に示した。それぞれの項目で両群間に有意な差は認められなかった。また、景山らの報告<sup>53)</sup>と同様に退院時の mRS が 0-1 の患者割合を比較したところ、先発品群 42.3% (22 名)、後発品群が 33.8% (24 名) であり、両群間に有意な差は認められなかった (オッズ比 : 1.436、95 % 信頼区間 0.687-3.004、 $p = 0.336$ )。なお、3 ヶ月以上入院していた患者は両群ともにいなかった。

表 12. 治療転帰の比較

	先発品群 (n = 52)	後発品群 (n = 71)	p 値
在院日数 (日)	17 [7-47]	17 [6-59]	0.804 <sup>c)</sup>
転院	11 (21.2)	18 (25.4)	0.587 <sup>a)</sup>
mRS 改善度			
0	5 (9.6)	11 (15.5)	0.729 <sup>b)</sup>
1	23 (44.2)	22 (31.0)	
2	16 (30.8)	32 (45.1)	
3	8 (15.4)	6 (8.5)	
退院時 mRS			
0	5 (9.6)	6 (8.5)	0.284 <sup>b)</sup>
1	17 (32.7)	18 (25.4)	
2	14 (26.9)	21 (29.6)	
3	8 (15.4)	13 (18.3)	
4	7 (13.5)	6 (8.5)	
5	1 (1.9)	7 (9.9)	

連続変数は中央値 [範囲]，名義変数および順序変数は患者数 (%) で示した。

a): 独立性の $\chi^2$ 検定， b): 傾向性の $\chi^2$ 検定， c): Mann-Whitney  $U$ 検定

### 3. 脳梗塞治療の安全性に及ぼす影響

WBC 減少、Hb 減少、PLT 減少、AST 上昇、ALT 上昇、T-Bil 上昇、腎機能障害の発現割合、内訳を表 13 に示した。発現割合で両群間に有意な差は認められなかった。

表 13. 副作用発現頻度の比較

	先発品群	後発品群	p 値
WBC 減少	2 (2.6) n = 77	8 (8.8) n = 91	0.090 <sup>a)</sup>
Grade 1/2/3/4	2/0/0/0	6/2/0/0	
Hb 減少	34 (44.2) n = 77	44 (48.4) n = 91	0.587 <sup>a)</sup>
Grade 1/2/3/4	25/8/1/0	32/10/1/1	
PLT 減少	19 (24.7) n = 77	18 (19.8) n = 91	0.446 <sup>a)</sup>
Grade 1/2/3/4	18/1/0/0	16/2/0/0	
AST 上昇	26 (33.8) n = 77	22 (24.2) n = 91	0.170 <sup>a)</sup>
Grade 1/2/3/4	21/4/1/0	17/3/2/0	
ALT 上昇	23 (29.9) n = 77	24 (26.4) n = 91	0.615 <sup>a)</sup>
Grade 1/2/3/4	19/4/0/0	22/1/1/0	
Bil 上昇	10 (16.7) n = 60	10 (11.8) n = 85	0.399 <sup>a)</sup>
Grade 1/2/3/4	7/3/0/0	7/3/0/0	
腎機能障害	1 (1.3) n = 77	0 (0) n = 91	0.269 <sup>a)</sup>

名義変数は患者数 (%) で示した。

a): 独立性の $\chi^2$ 検定

## 第 4 節 考察

後発医薬品の実臨床での使用経験に関する報告は、臨床学のおよび品質的に同等であるという報告<sup>54)</sup>や同等でないという報告<sup>55)</sup>など様々で、薬剤ごとに有効性および安全性を評価することは重要である。エダラボン製剤の後発医薬品に関して、過去にいくつか報告されているがその数としては少ない。本研究は、エダラボン製剤の後発医薬品であるエダラボン注「明治」への切り替えが有効性、安全性に及ぼす影響を後方視的に調査した。

有効性について検討した結果、在院日数、mRS 改善度、退院時の mRS の割合に両群間で有意な差は認められず、退院時の mRS が 0-1 の患者の割合も両群間で有意な差は認められなかった。安全性について検討した結果、副作用の発現割合に有意な差は認められなかった。以上の結果から、エダラボン注「明治」への切り替えにおいて、有効性および安全性で差は認められなかった。

先発医薬品と後発医薬品が臨床的に同等でないとしている報告では、添加物の違いが影響を及ぼしている可能性があると考えられている<sup>55)</sup>。エダラボン製剤に関しては *in vitro* の報告ではあるが、添加物の違いがラジカル除去能に影響を及ぼしたと報告されている<sup>56)</sup>。本研究は添加物が先発医薬品と同一の製品を使用したため、そのことが有効性および安全性に影響を及ぼさなかった可能性があると考えられた。

副作用の発現について、両群ともに多くは Grade 2 以下の発現であったが、頻度は少ないものの Grade 3 以上の発現が確認された（表 4）。後発品群の Grade 4 の Hb 減少が認められた症例については、入院時からのショックバイタルを示す病状であり、減少は病態に起因するものであると診断されていた。Grade 3 の副作用が発現した 6 件の症例（先発品群：Hb 減少 1 件、AST 上昇

1 件、後発品群：Hb 減少 1 件、AST 上昇 2 件、ALT 上昇 1 件) について、いずれも集中治療室に入室中の症例であった。その経過は投与開始後に一過性の上昇または低下が認められたものであり、エダラボンの投与期間中であっても回復したことが確認された。いずれの症例も集中治療室への入室を必要とする病状であったため病態による影響も考えられるが、そのような病状の患者に対して使用する場合はより注意深くモニタリングする必要があると考えられた。また、後発品群で腎機能障害を示した症例は確認できなかったが、先発医薬品同様に注意喚起されている項目であり、モニタリングが必要である。

本研究の限界として、単施設での後方視的な結果であり、エダラボン注「明治」のみとの比較検討結果であることがあげられる。エダラボンのバック製剤の後発医薬品は 19 製品上市されているが、それらについて製品ごとの影響を単施設で比較検討することは現実的に難しい。他社後発品の使用経験について東原ら<sup>57)</sup>、井黒ら<sup>58)</sup>が報告しているが、東原らの報告は本研究と比較すると少数例で患者選定基準も大きく異なっており<sup>57)</sup>、井黒らの報告は有効性についての検討がされていなかったため<sup>58)</sup>、それらを踏まえ本研究の結果を評価することが十分にできなかった。そのため、他製品の特徴および使用経験の結果を踏まえての評価が必要であると考えられた。また、本研究では病態およびその他の介入の影響を少なくするため、いくつかの除外基準を設けて検討を行った。しかし、本研究の除外基準を満たす患者も実臨床では多く、それらの影響も含めた評価も必要であると考えられた。

統計学的な問題として、適切なマージンを設定し、同等性または非劣性の検定ができていない。症例数が少なく、そのような検討が十分にできなかったことから、今後は症例を集積して検討する必要があると考えられた。

また、経済効果について 2015 年 4 月 1 日の薬価をもとにエダラボン製剤の薬剤費を調査した結果、一人あたり平均 48,384 円の薬剤費を削減することが確認できた。ただし、使用頻度および利便性の変化などの副次的な効果を含めた経済効果については検討できていないため、この点も今後の検討課題としたい。

日本薬局方の製剤総則では、医薬品に使用する添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならないと規定され、医薬品承認審査では個別の添加物ごとに定められている「投与経路」、「最大使用量」の範囲であれば、特別なデータを提出することなく認められる。医療従事者や患者の中には、先発医薬品と後発医薬品は全く同じ製剤でないため不安であるとの意見がある。医薬品の作用ではプラセボ効果が存在するため、患者、医療従事者ともに安心感が持てる医薬品を使用することも重要である。本研究の結果は、検討の限界はいくつかあるものの、後発医薬品であるエダラボン注「明治」への切り替えについて、有効性、安全性に及ぼす影響を実臨床で確認できた点で価値があると考えられる。

## 総括

本研究では、病院薬剤師の業務全般において、各種領域で実臨床での使用成績に基に医薬品使用の評価を行った。その結果、いくつかの有用な知見が得られたので以下に総括する。

第1章では TDM 業務に関連して、脳神経外科領域で特有な処置の1つである髄液ドレナージの実施が、VCM の血清中濃度および薬物動態に及ぼす影響を後方視的に調査した。対象患者を髄液ドレナージの有無で2群に分け、定常状態での血清中 VCM 濃度を2群間で比較検討した結果、髄液ドレナージの実施により VCM の血中濃度が低下し、クリアランスが増大する傾向にあった。さらに、髄液ドレナージを実施している患者では、通常と比較して高用量の VCM の投与を必要とする傾向にあった。本研究の結果から、髄液ドレナージの実施は VCM の体内動態の変動要因の1つとなる可能性があることを確認した。しかし、体内動態にどの程度影響を及ぼすについては不明な点が多かった。そのため、このような特殊な病態下では、予測された体内動態と異なる体内動態を示すことがあるため、血中濃度を頻回に測定することにより適切な薬物投与設計を行う必要があると考えた。

第2章では抗菌化学療法業務に関連して、日本人における LZD 由来の血小板減少とその発症時間に影響を及ぼす因子を後方視的に調査した。血小板減少発現の因子について単変量解析および多変量解析を行った結果、投与期間の延長および投与前の白血球数の上昇 (WBC count >12000 cells/ $\mu$ L) が血小板減少のリスク因子として関連があることが確認された。また、血小板減少の早期発現について単変量解析を行っ

た結果、Alb の低下が血小板減少の早期発現に影響を及ぼす可能性があることが確認された。そのため、投与期間が長期間になる患者および投与前の白血球数の上昇（WBC count >12000 cells/ $\mu$ L）している患者では厳格に血小板数のモニタリングを行い、なかでも Alb が低下している患者では投与初期からのモニタリングが必要であると考えられた。

第3章ではがん化学療法業務に関連して、テモゾロミド・放射線併用療法における血小板減少に影響を及ぼす因子を後方視的に調査した。テモゾロミド・放射線併用療法における血小板数減少の発現時期について調査を行った結果、TEM 投与終了後、特に投与開始 8～10 週目にかけて最も低下する患者が多く見られた。そのため、治療終了後も継続的なモニタリングが必要であると考えられた。また、65 歳以上の高齢者では、血小板数の中等度以上減少の発現割合が高かった。そのため、65 歳以上の高齢者に本治療を行う際はより注意深くモニタリングを行い、そのことを考慮した患者指導も必要であると考えられた。

第4章では後発医薬品使用に関連して、エダラボン製剤の後発医薬品への切り替えにおける有効性、安全性に及ぼす影響を後方視的に調査した。先発医薬品と後発医薬品との比較において、治療転帰では在院日数、mRS 改善度、退院時の mRS の割合について両群間で差は認められず、副作用の発現割合についても両群間で差は認められなかった。検討限界はいくつかあるものの、エダラボンの後発医薬品への切り替えが有効性、安全性に及ぼす影響を実臨床で確認できた点で価値があると考えられた。

以上、本研究では、病院薬剤師の主要な業務である TDM 業務、抗菌化学療法業務、がん化学療法業務および後発医薬品使用について、実臨床での使用成績を基に評価を行った。

病院薬剤師として日常業務を行っていく上で、臨床的疑問を抱くことが多々ある。しかし、その疑問を解決に導く報告が過去にされていない、報告がされているもののそのデータが不十分であるなどの理由からその問題の解決に至らないことが多い。本研究は病院薬剤師の業務全般において日常業務で抱いた疑問に対して、実臨床での使用成績を基にデータ解析を行い得た結果をまとめたものである。非臨床試験および治験のデータは患者数、併用薬、合併症、年齢などの患者背景が限定されているため、実臨床での使用成績に基づいて新たに得られる知見も多い。多様化する病院薬剤師の業務において、それぞれの領域で薬剤の専門家である薬剤師が主体的に医薬品の評価を行い、その得られた結果を実臨床にフィードバックすることが最適な薬物療法の提供に貢献できると考える。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生に深甚なる謝意を表します。

研究を進めるための環境を整備していただくとともに御懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました JA 愛知厚生連海南病院薬剤部長 杉浦洋二先生、元 JA 愛知厚生連海南病院薬剤科長 後藤昌先生、元 JA 愛知厚生連海南病院薬剤科長 水藤博章先生に深く感謝の意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました愛知学院大学薬学部臨床薬剤学教授 山村恵子先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室准教授 林秀樹先生ならびに愛知学院大学薬学部臨床薬物動態学講師 浦野公彦先生に深く感謝します。

また、本研究にご協力を賜りました JA 愛知厚生連海南病院 脳神経外科 小林望先生、脳神経外科 岡田健先生、JA 愛知厚生連海南病院薬剤部、脳神経外科、看護部、臨床検査技術科ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室の各位に感謝の意を表します。

最後に、元気な体に産んでいただいた両親と、勉学に励むことを理解し、いついかなる時も励ましの言葉をくれた妻に心から感謝します。

## 引用文献

- 1) 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，医政発 0430 第 1 号，2010 年 4 月 30 日．
- 2) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知，医薬品リスク管理計画指針について，薬食安発 0411 第 1 号，薬食審査発 0411 第 2 号，2012 年 4 月 11 日．
- 3) Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR, Clinical pharmacokinetics of vancomycin, *Clin Pharmacokinet*, **11**, 257-282 (1986).
- 4) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am J Health Syst Pharm*, **66**, 82-98 (2009).
- 5) Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ, Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets, *Clin Infect Dis*, **52**, 975-981 (2011).
- 6) Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL, Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients, *Clin Infect Dis*, **49**, 507-514 (2009).

- 7) Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ, Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage, *Ann Intern Med*, **94**, 343-346 (1981).
- 8) Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF, Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob Agents Chemother*, **25**, 433-437 (1984).
- 9) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R, Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients, *Ther Drug Monit*, **20**, 139-148 (1998).
- 10) 脳卒中合同ガイドライン委員会編, 脳卒中ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, 2010, pp.211-213.
- 11) Pujal M, Soy D, Codina C, Ribas J, Are higher vancomycin doses needed in ventricle-external shunted patients?, *Pharm World Sci*, **28**, 215-221 (2006).
- 12) Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 13) 田中亮裕, 末丸克矢, 荒木博陽, Population mean 法によるバンコマイシン初回投与法の血中濃度予測性の評価, *TDM 研究*, **23**, 221-225 (2006).
- 14) Sawchuk RJ, Zaske DE, Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients, *J Pharmacokinet Biopharm*, **4**, 183-195 (1976).

- 15) Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, McCoig CC, Trujillo M, Wubbel L, Shelton S, McCracken GH Jr., Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis, *Antimicrob Agents Chemother*, **43**, 876-881 (1999).
- 16) Andes DR, Craig WA, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis, *Infect Dis Clin North Am*, **13**, 595-618 (1999).
- 17) Lutsar I, McCracken GH Jr, Friedland IR, Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid, *Clin Infect Dis*, **27**, 1117-1127 (1998).
- 18) Nau R, Sorgel F, Eiffert H, Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections, *Clin Microbiol Rev*, **23**, 858-883 (2010).
- 19) Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C, Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit, *Antimicrob Agents Chemother*, **44**, 1356-1358 (2000).
- 20) Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, Schmutzhard E, Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy, *J Neurosurg*, **98**, 1040-1044 (2003).

- 21) LeRoux P, Howard MA 3rd, Winn HR, Vancomycin pharmacokinetics in hydrocephalic shunt prophylaxis and relationship to ventricular volume, *Surg Neurol*, **34**, 366-372 (1990).
- 22) Wang Q, Shi Z, Wang J, Shi G, Wang S, Zhou J, Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients, *Surg Neurol*, **69**, 126-129 (2008).
- 23) Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial, *Ann Intern Med*, **138**, 135-142 (2003).
- 24) Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ, Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience, *Antimicrob Agents Chemother*, **46**, 2723-2726 (2002).
- 25) Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ, Thrombocytopenia associated with linezolid therapy, *Clin Infect Dis*, **34**, 695-698 (2002).
- 26) Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML, Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients, *Antimicrob Agents Chemother*, **50**, 1599-1602 (2006).
- 27) Rao N, Ziran BH, Wagener MM, Santa ER, Yu VL, Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections, *Clin Infect Dis*, **38**, 1058-1064 (2004).

- 28) Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, Ishihara M, Ikeuchi H, Uchino M, Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy, *J Infect Chemother*, **17**, 382-387 (2011).
- 29) Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, Wu CY, Wu KD, Hsueh PR, High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency, *Int J Antimicrob Agents*, **28**, 345-351 (2006).
- 30) Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, Hsueh PR, High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease, *Clin Infect Dis*, **42**, 66-72 (2006).
- 31) Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Murakami N, Itoh Y, Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy, *Clin Ther*, **31**, 2126-2133 (2009).
- 32) Ikuta S, Tanimura K, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, Beppu N, Kurimoto A, Yanagi H, Mitsunobu M, Yamanaka N, Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery, *J Infect Chemother*, **17**, 388-391 (2011).

- 33) Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K, Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction, *Int J Antimicrob Agents*, **36**, 179-181 (2010).
- 34) Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Kobayashi T, Sadoh S, Morita K, Kamimura H, Karube Y, Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction, *J Infect Chemother*, **17**, 70-75 (2011).
- 35) Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M, Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients, *J Antimicrob Chemother*, **67**, 2034-2042 (2012).
- 36) Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, Yata N, Yotsuyanagi H, Moriya K, High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia, *J Antimicrob Chemother*, **68**, 2128-2133 (2013).
- 37) Egle H, Trittler R, Kummerer K, Lemmen SW. Linezolid and rifampin: Drug interaction contrary to expectations?, *Clin Pharmacol Ther*, **77**, 451-453 (2005).
- 38) Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA, Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin, *Pharmacotherapy*, **27**, 476-479 (2007).

- 39) Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, Glue P, Lian K, Obach RS, Damle B, Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism, *J Clin Pharmacol*, **51**, 229-236 (2011).
- 40) Hoyo I, Martinez-Pastor J, Garcia-Ramiro S, Climent C, Brunet M, Cuesta M, Mensa J, Soriano A, Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicin due to bone infections, *Scand J Infect Dis*, **44**, 548-550 (2012).
- 41) Bolhuis MS, van Altena R, Uges DR, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW, Clarithromycin significantly increases linezolid serum concentrations, *Antimicrob Agents Chemother*, **54**, 5418-5419 (2010).
- 42) Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, Hopkins NK, Jungbluth GL, Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction, *Antimicrob Agents Chemother*, **47**, 2775-2780 (2003).
- 43) Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, Sagripanti S, Manini P, Andreoli R, Cabassi A, Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure, *Crit Care Med*, **32**, 2437-2442 (2004).
- 44) Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, Manini P, Andreoli R, Cabassi A, Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal

- failure? A pilot investigation, *Nephrol Dial Transplant*, **21**, 1402-1406 (2006).
- 45) Ishikawa E, Yamamoto T, Sakamoto N, Nakai K, Akutsu H, Tsuboi K, Takano S, Matsumura A, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for Glioblastoma, *N Eng J Med*, **352**, 987-996 (2005).
- 46) 柏瀬しのぶ, 木村利美, 川井朋子, 伊東俊雅, 高橋麻利子, 小林恵美子, 村垣善浩, 丸山隆志, 田中雅彦, 岡田芳和, 佐川賢一, 初発悪性神経膠腫に対する放射線併用テモゾロミド療法の有害事象解析, *薬理と治療*, **37**, 931-938 (2009).
- 47) 山際岳朗, 古俵孝明, 矢野育子, 石橋直哉, 深津祥央, 小林政彦, 桂敏也, 荒川芳輝, 宮本享, 松原和夫, 悪性神経膠腫患者に対する temozolomide・放射線併用療法における有害反応解析, *日本病院薬剤師会雑誌*, **50**, 299-304 (2014).
- 48) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group., Low Peripheral Lymphocyte Count Before Focal Radiotherapy Plus Concomitant Temozolomide Predicts Severe Lymphopenia During Malignant Glioma Treatment, *Neurol Med Chir*, **50**, 638-644 (2010).

- 49) 小林聖子, 志田敏宏, 豊口禎子, 櫻田香, 白石正, 放射線併用テモゾロミド療法によるリンパ球減少のリスク因子の検討, 医療薬学, **38**, 471-478 (2012).
- 50) 脳卒中合同ガイドライン委員会編, 脳卒中ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, 2010, pp.57-59.
- 51) Finlayson O, Kapral M, Hall R, Asllani E, Selchen D, Saposnik G; Canadian Stroke Network; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group, Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke, *Neurology*, **77**, 1338-1345 (2011).
- 52) Popović N, Stefanović-Budimkić M, Mitrović N, Urošević A, Milošević B, Pelemić M, Jevtović D, Beslač-Bumbaširević L, Jovanović D, The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, **22**, 424-429 (2013).
- 53) 景山元嗣, 鳥山哲志, 坪下明夫, 村木茂敏, 山田輝昭, 石橋昭, 脳保護剤ラジカット® 注 30mg (一般名:エダラボン) の脳梗塞急性期に対する使用成績調査結果, 新薬と臨床, **58**, 1212-1226 (2009).
- 54) 中原良介, 佐藤雄己, 伊東健太郎, 伊東弘樹, ドセタキセル水和物の先発医薬品から後発医薬品への切り替えにおける安全性の比較検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **51**, 220-224 (2015).
- 55) 矢倉裕輝, 安井友佳子, 島本裕子, 阿南節子, 砂金秀美, 桑原健, 新田剛, 前川孝史, 岩川精吾, 注射用バンコマイシン塩酸塩の先発, 後発医薬品投与患者間における血中トラフ濃度に関するレトロスペクティブな比較検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 253-256 (2008).

- 56) 山崎啓之，石黒貴子，瀬尾量，エダラボン注射剤における先発医薬品および後発医薬品のラジカル消去活性比較，新薬と臨床，**60**，2413-2419 (2011).
- 57) 東原史典，稲野彰洋，杉光牧，外尾加奈，井林雪郎，天本敏昭，非心原性脳梗塞急性期患者を対象としたエダラボン点滴静注液 30mg 「日医工」，「NS」の有効性と安全性を検討する臨床研究，臨床医薬，**28**，635-644 (2012).
- 58) 井黒ひとみ，千種康恵，高瀬宏樹，脇坂賢昇，松浦正明，エダラボン点滴静注液 30mg 「日医工」・バッグ 30mg 「日医工」の使用成績調査の結果，診療と新薬，**51**，731-738 (2014).

## 略語一覽

Alb	albumin
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the curve
BSA	Body surface area
BUN	blood urea nitrogen
BW	body weight
CCr	creatinine clearance
<i>CL</i>	total clearance
CRP	C-reactive protein
CTCAE	Terminology Criteria for Adverse Events
DIC	disseminated intravascular coagulation
eGFR	estimated glomerular filtration rate
GFR	glomerular filtration rate
Hb	hemoglobin
Ht	hematocrit
JCS	Japan Coma Scale
$k_e$ ,	elimination rate constant
LZD	linezolid
mRS	modified Rankin Scale
MRCNS	methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci

MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MSSA	methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
PLT	platelet
PS	performance status
RBC	red blood cell
SCr	serum creatinine
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
$t_{1/2}$	elimination half-life
T-Bil	total bililbin
TDM	therapeutic drug monitoring
TEM	temozolomide
TP	total protein
VCM	vancomycin
$V_d$	distribution volume
VRE	vancomycin-resistant enterococci
WBC	white blood cell