

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

がん薬物療法における実践的な
安全管理の向上に関する臨床薬学的研究

桜田 宏明

2017年

目 次

序論	1
第1章 抗がん剤注射液（液体バイアル製品）調製時における注射針の違いによる液漏れの検討	
第1節 緒言	4
第2節 試験材料および方法	6
第3節 結果	9
第4節 考察	12
第2章 Etoposide 希釈液における滴下数および滴下速度の検討	
第1節 緒言	15
第2節 試験材料および方法	16
第3節 結果	19
第4節 考察	21
第3章 薬剤師を中心としたチームで取り組む High-dose melphalan 療法時の短時間型口腔内冷却法	
第1節 緒言	23
第2節 方法	25
第3節 結果	28
第4節 考察	30

第4章 抗EGFR抗体薬における投与中止後8週までの血清電解質モニタリング
の必要性

第1節 緒言	33
第2節 方法	35
第3節 結果	37
第4節 考察	43

第5章 血液悪性腫瘍患者における Voriconazole 投与による幻視

第1節 緒言	47
第2節 方法	49
第3節 結果	51
第4節 考察	56

総括	61
----	----

謝辞	65
----	----

引用文献	66
------	----

略語	73
----	----

序 論

がんは1981年より死因の第1位であり、生涯のうちに約2人に1人ががんに罹患すると推計されている¹⁾。がんにおける対策は国民の生命と健康にとって重要な課題である。このような背景から、日本では2006年に「がん対策基本法」が成立し、翌年4月に施行された。2007年6月には、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために「がん対策推進基本計画」が策定され、がん患者を含めた国民が、様々ながんの病態に応じて、安心かつ納得できるがん医療や支援を受けられるようにするなど、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんと向き合い、がんに負けることのない社会」の実現を目指している。この基本計画の第2章「重点的に取り組むべき課題」の中で、放射線療法、化学療法、手術療法のさらなる充実とこれらを専門的に行う医療従事者の育成が提示されている。また、医療従事者が、安心かつ安全で質の高いがん医療を提供することができるよう、各職種の専門性を活かし、医療従事者間の連携と補完を重視した多職種でのチーム医療を推進する必要性が求められている。また、第4章「分野別施策と個別目標」の取り組むべき施策の中では、治療中でも、冊子や視覚教材などの分かりやすい教材を活用し、患者が自主的に治療内容などを確認できる環境を整備することが示されている。

これらの課題への対応としては、専門的に行う医療従事者を育成するために、病院薬剤師においては、日本病院薬剤師会が2006年にがん専門薬剤師の認定制度を開始し、2010年に日本医療薬学会にその制度を移管し継続している。また、チーム医療を推進するために、厚生労働省が2010年4月に医政局長通知「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」を発出²⁾したことにより、各施設で医療スタッフ間の連携・補完の対策が始まった。さらに、2014年度の診療

報酬改定では、「がん患者指導管理料³」が新設され、抗がん剤治療を受ける患者に対し、医師またはがん薬物療法に精通した薬剤師が抗悪性腫瘍剤の投薬または注射の必要性等について、文書により説明を実施することで加算が認められた。これにより、患者への情報提供がすすみ、患者が詳細な治療内容を確認できるようになった。

近年、このような背景の後押しや次々と新規抗がん剤が上市されたこともあり、がん治療は目覚ましい進歩を遂げている。しかし、がん薬物療法における治療効果を最大限に引き出し、患者に安心して安全ながん薬物療法を提供するには抗がん剤ごとに異なる多種多様な副作用の対策が不可欠である。また、抗がん剤は危険薬物であり、取り扱う医療スタッフの安全を確保することも重要な課題である。そのため、がん薬物療法に精通する薬剤師はチーム医療の中で高い専門性を生かし、がん薬物療法に関わる各種安全管理においては中心的存在として取り組む必要がある。

がん薬物療法に精通する薬剤師が行わなければならないチーム医療の中での安全管理として、始めにレジメン管理による処方監査および薬歴管理が挙げられ、がん薬物療法を有効かつ安全に実施するために各施設で早期から対応がなされてきた³⁾。一宮市立市民病院（以下、当院）においても2005年10月に化学療法委員会を発足させレジメン管理に着手し、安全管理における成果を挙げている^{4,5)}。しかし、安全管理が必要な場面はそれ以外にも、抗がん剤の調製、適正な投与管理、治療内容と副作用対策の説明、副作用モニタリング、薬学的介入や情報提供など多岐に渡る。そこで、安全管理におけるこれらの課題を解決するために5つの研究を行った。

第1章では、抗がん剤調製時の曝露対策として、抗がん剤注射液（液体バイアル製品）調製時における注射針の違いによる液漏れの検討を行い、推奨する注射

針を明らかにした。第2章では、適正な投与管理を目的に、Etoposide 希釈液における自然落下での滴下数および点滴制御型輸液ポンプを用いた滴下速度の検討を行い、滴下数および滴下速度の目安を明らかにした。第3章では、抗がん剤による副作用の1つである口内炎対策として、薬剤師を中心としたチームで取り組む High-dose melphalan 療法時の短時間型口腔内冷却法を検討し、「患者説明書」および「タイムフロー」を作成し、有意義な予防策となることを明らかにした。第4章では、抗がん剤の副作用モニタリングとして、抗上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) 抗体薬による治療を受けた患者における投与開始から終了後の血清電解質を後方視的に調査し、投与中止後8週までの血清電解質モニタリングの必要性を明らかにした。第5章では、患者に安心して治療を受けていただく情報提供の1つとして、血液悪性腫瘍患者における Voriconazole 投与による幻視症状を後方視的に調査し、その特徴を解明できたことで、患者指導時に不安を軽減する情報を提供することができた。

以上の結果について、本論文では5章にわたり詳述する。

第1章 抗がん剤注射液 (液体バイアル製品) 調製時における注射針の違いによる液漏れの検討

第1節 緒言

近年、病棟や外来で、医師や看護師が抗がん剤を調製することによる薬剤曝露の危険性が問題となっている。これを回避するために、薬剤師が防御具や安全キャビネットを使用して抗がん剤の調製を行うことが各病院において定着しつつある。当院においても2002年4月から、抗がん剤調製業務を開始した⁶⁾。

抗がん剤調製業務を実施する中で、特定の抗がん剤注射液 (液体バイアル製品) 調製時に注射針を刺した時点で内容液が漏れ出すという今までに報告されていない新規の液漏れ現象を確認した (Fig. 1)。本現象は、凍結乾燥薬剤調製時に溶解液を一気に注入することによりバイアル内の空気が押し出され針の周りからリークを生ずる手技的な問題による液漏れ⁷⁾とは明らかに異なるものであった。本現象がどのような抗がん剤で、またどのような条件で発生するのかについて調査することは、本現象を回避するための対策を立てる上で非常に重要である。

そこで本研究では、この現象を調査するとともに、他の注射液でも同様の現象が生ずるかを確認するために、当院採用抗がん剤注射液および注射針を対象とし、当該製薬会社へ「針刺し試験」を依頼し、原因の究明および対策を検討した。



Fig. 1 Photo of leakage of Mitoxantrone injection

第2節 試験材料および方法

1. 試験対象薬品

今回、試験に用いた薬品名、Lot No.等を Table 1 に示した。

Table 1 Medicines used for experiments

Common name	Trade name	Standard	Experiment ① Production Lot No.	Experiment ② Production Lot No.	Pharmaceutical care company
Paclitaxel	TAXOL	30 mg	TXV1491	—	Bristol Myers Co., Ltd.
"	"	100 mg	TXB0440	—	Bristol Myers Co., Ltd.
Docetaxel	TAXOTERE	20 mg	4L063A	—	Aventis Pharma Co., Ltd.
"	"	80 mg	4L038J	—	Aventis Pharma Co., Ltd.
Irinotecan	TOPOTECIN	40 mg	EP-BG44	EP-BG44	Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.
"	"	100 mg	EQ-BG50	EQ-BG50	Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.
Vinorelbine	NAVELBINE	10 mg	184A	184A	Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
"	"	40 mg	039A	039A	Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
Mitoxantrone (old)	NOVANTRON	10 mg	181-1	181-1	Wyeth Co., Ltd.
Mitoxantrone (new)	"	10 mg	204-1	204-1	Wyeth Co., Ltd.
Carboplatin	PARAPLATIN	50 mg	PPV3130	PPV4190	Bristol Myers Co., Ltd.
"	"	150 mg	PPV3170	PPV4180	Bristol Myers Co., Ltd.
"	"	450 mg	PPV4350	—	Bristol Myers Co., Ltd.
Cisplatin	BRIPLATIN	10 mg	BPV6640	BPV7940	Bristol Myers Co., Ltd.
"	"	25 mg	BPV6760	BPV6680	Bristol Myers Co., Ltd.
"	"	50 mg	BPV6780	—	Bristol Myers Co., Ltd.
Methotrexate	METHOTREXATE	200 mg	197-1	197-1	Wyeth Co., Ltd.
Etoposide	LASTET	100 mg	541260	—	Nippon Kayaku Co., Ltd.

Mitoxantrone (old) shows products until December 2004, rubber stopper is old product

Mitoxantrone (new) shows products since January 2005, rubber stopper is new product

2. 使用注射針

試験に用いた注射針の規格は次の3種類を使用した。18G×1½RB [注射針外径 1.2 mm・注射針の長さ 38 mm・刃先の角度 12°(鋭角)・カット面の長さ約 5 mm]、18G×1½SB [注射針外径 1.2 mm・注射針の長さ 38 mm・刃先の角度 18°(鈍角)・カット面の長さ約 3 mm 強]および 21G×1½SB [注射針外径 0.8 mm・注射針の長さ 38 mm・刃先の角度 18°(鈍角)・カット面の長さ約 2 mm]である。ただし、カット面

の長さは Fig. 2 参照。注射針は TERUMO 社製を使用した。ただし、Bristol Myers Co., Ltd. は 18G×1¹/₂RB において JMS 社製を使用した。なお、試験①、②で用いた注射針の Lot No. を Table 2 に示した。

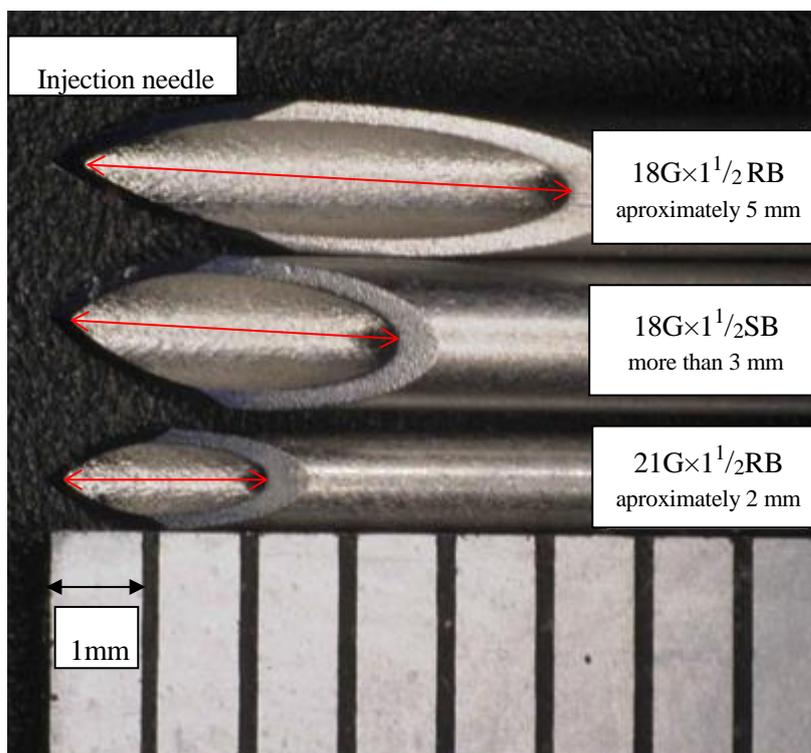


Fig. 2 Picture of cutting edge of injection needle used for experiments

3. 試験方法

該当抗がん剤 (液体バイアル製品) を製造または販売している各製薬会社へ以下の試験を依頼した。

試験① 各薬品 5 本ずつを室温 25 および 30 °C (今回の試験では当院の混注室の年間平均温度 25 °C および室温の上限 30 °C を考慮し試験を行った。) における条件下で針刺し試験を行った。使用注射針は、18G×1¹/₂RB を用いた。

試験② 試験①で、5 本全て (25 および 30 °C) に内容液剤の噴出 (液漏れ・しみなど) がなかった場合は終了とし、噴出が生じた場合は 18G×1¹/₂SB で同様の試験を行った。

試験③ 試験②で、5 本全て (25 および 30 °C) に内容液剤の噴出 (液漏れ・しみなど) がなかった場合は②と同様終了とし、噴出が生じた場合は 21G×1¹/₂SB で同様の試験を行った。

試験④ 試験③の段階でも内容液剤の噴出 (液漏れ・しみなど) がある場合は当該製薬会社に対処方法の検討を依頼した。

4. 提出資料の依頼

試験結果とともに製品に使われているゴム栓中心部の厚み (mm) ・製品製造時の温度 (°C) ・薬液の粘度 (絶対粘度) および比重についての資料の提出を依頼した。

第3節 結果

1. 針刺し試験の結果

試験①の結果

注射針 18G×1¹/₂RB における試験結果を Table 2 に示した。試験の判定結果は、液漏れが生じたバイアル数/5 バイアル (全試験数) で記載した。判定結果から、Irinotecan 40 mg および 100 mg、Vinorelbine 10 mg および 40 mg、Mitoxantrone (old) 10 mg、Mitoxantrone (new) 10 mg、Carboplatin 50 mg および 150 mg、Cisplatin 10 mg および 25 mg、Methotrexate 200 mg において (網掛け部分) 液漏れが生じた。しかし、その他の薬品において液漏れは生じなかった。

試験②の結果

試験①にて液漏れが生じたものについて注射針 18G×1¹/₂SB にて試験した結果を Table 2 に示した。Vinorelbine 10 mg において (網掛け部分) 液漏れが生じた。

試験③の結果

試験②において液漏れが生じた Vinorelbine 10 mg について注射針 21G×1¹/₂SB にて試験した結果、Vinorelbine 10 mg [薬品の Lot No. : 184A、注射針の Lot No. : 040408B (TERUMO)] において 25 °C (0/5) および 30 °C (0/5) のいずれにおいても液漏れは生じなかった。

Table 2 The judgment result of Experiment ① and ②

Common name	Standard	The judgment result of Experiment ①		Injection Needle Lot No.	The judgment result of Experiment ②		Injection Needle Lot No.
		25°C	30°C		25°C	30°C	
Paclitaxel	30 mg	0/5	0/5	001201.22 (JMS)	—	—	—
"	100 mg	0/5	0/5	001201.22 (JMS)	—	—	—
Docetaxel	20 mg	0/5 (room temprature 20–23°C)	0/5	030212A (TERUMO)	—	—	—
"	80 mg	0/5 (room temprature 20–23°C)	0/5	030212A (TERUMO)	—	—	—
Irinotecan	40 mg	3/5	5/5	040165A (TERUMO)	0/5	0/5	040619C (TERUMO)
"	100 mg	4/5	5/5	040165A (TERUMO)	0/5	0/5	040619C (TERUMO)
Vinorelbine	10 mg	5/5	1/5	001202C (TERUMO)	1/5	0/5	040619C (TERUMO)
"	40 mg	2/5	3/5	001202C (TERUMO)	0/5	0/5	040619C (TERUMO)
Mitoxantrone (old)	10 mg	0/5	1/5	030708A (TERUMO)	0/5	0/5	040527A (TERUMO)
Mitoxantrone (new)	10 mg	3/5	3/5	030724A (TERUMO)	0/5	0/5	040527C (TERUMO)
Carboplatin	50 mg	2/5	0/5	001201.22 (JMS)	0/5	0/5	001002C (TERUMO)
"	150 mg	2/5	4/5	001201.22 (JMS)	0/5	0/5	001002C (TERUMO)
"	450 mg	0/5	0/5	001201.22 (JMS)	—	—	—
Cisplatin	10 mg	4/5	3/5	001201.22 (JMS)	0/5	0/5	001002C (TERUMO)
"	25 mg	2/5	3/5	001201.22 (JMS)	0/5	0/5	001002C (TERUMO)
"	50 mg	0/5	0/5	001201.22 (JMS)	—	—	—
Methotrexate	200 mg	1/5	0/5	030708A (TERUMO)	0/5	0/5	040527A (TERUMO)
Etoposide	100 mg	0/5	0/5	040428C (TERUMO)	—	—	—

The judgment result of the experiment shows the number of vials with leakage / 5 vials (total number of experiments). The shaded part indicates medicines which leaked in needle stick experiment.

2. 提出資料の結果

提出資料 (Table 3) より、各薬品の製造温度および比重はそれぞれ 15–27 °C および 0.932–1.09 の範囲であった。ゴム栓中心部の厚みは 2.5–2.6 mm の製剤が過半数を占めていたが、Carboplatin 450 mg は 4.0 mm、Cisplatin 50 mg は 3.5 mm と、他の薬品に比べ厚みが大きかった。また、両薬品において試験①で液漏れは生じなかった。Paclitaxel および Etoposide の粘度は他の薬剤と比べ高く、Docetaxel の粘度の測定資料はないが、インタビューフォームに粘稠性の液と記載されていた。粘度の高かったこれら 3 薬品において試験①で液漏れは生じなかった。

以上の結果から、液漏れが生じなかった薬品はゴム栓の中心部が厚いか、粘度が高い薬品のいずれかであった (Table 3 網掛け部分)。また、Mitoxantrone (old) と (new) [旧ゴム栓製品と新ゴム栓製品でバイアルおよび内容液は変更なし] についての試験結果から、new ではゴム栓の厚みが薄くなったことにより液漏れの頻度

が高くなっていった。

Table 3 The list of production temperature, thickness of the rubber stopper central part, viscosity and specific gravity

Common name	Standard	Production temperature (°C)	Thickness (mm)	Viscosity (mPa/s)	Specific gravity
Paclitaxel	30 mg · 100 mg	20–25	2.6	19.89 (25°C)	0.932 (20°C)
Docetaxel	20 mg · 80 mg	15–25	3.0 ± 0.3	No measurement data Viscosity liquid	1.08–1.09 (20°C)
Irinotecan	40 mg · 100 mg	22 ± 5	2.5	1.11 (20°C)	1.018 (25°C)
Vinorelbine	10 mg · 40 mg	20 ± 2	2.6	0.94 (25°C)	1.004 (25°C)
Mitoxantrone (old)	10 mg	21 ± 4	3.0 ± 0.3	0.96 (25°C)	1.007 (25°C)
Mitoxantrone (new)	10 mg	21 ± 4	2.6	0.96 (25°C)	1.007 (25°C)
Carboplatin	50 mg · 150 mg	18–21	2.5	0.91 (25°C)	1.006 (25°C)
Carboplatin	450 mg	18–21	4.0	0.91 (25°C)	1.006 (25°C)
Cisplatin	10 mg · 25 mg	18–21	2.5	0.91 (25°C)	1.007 (25°C)
Cisplatin	50 mg	18–21	3.5	0.91 (25°C)	1.007 (25°C)
Methotrexate	200 mg	21 ± 4	3.0 ± 0.3	1.02 (25°C)	1.006 (25°C)
Etoposide	100 mg	23 ± 4	2.5	12–15 (25°C)	1.005 (25°C)

Shaded medicines were those that did not leak in Experiment ①.

第4節 考 察

針先のカット面の長さが異なる 3 種類の注射針 18G×1¹/₂RB、18G×1¹/₂SB、21G×1¹/₂SB を使用した針刺し試験①から③の結果から、カット面の長さが短くなるほど液漏れが生じにくくなる結果が得られた。このことより、針先のカット面の長さが液漏れ現象に影響を与えている可能性が示唆された。今回の液漏れ現象の可能性として、ゴム栓中心部の厚みより針先のカット面の方が長い場合にバイアル内と外気が貫通した状態となり、液滴がゴム栓部の裏側についていると、針を刺したときに針が毛管現象の様に液を吸い上げ、ゴム栓より上部の針のカット面の隙間から液が漏れ出している可能性が考えられる (Fig. 3)。

しかし、提出資料 (Table 3) より、全ての製品におけるゴム栓中心部の厚みは 18G×1¹/₂RB 針のカット面の長さ約 5 mm より短かったが、Carboplatin 450 mg (4.0 mm)と Cisplatin 50 mg (3.5 mm) においては他の薬品 (2.5–2.6 mm) に比べ厚みが大きく、両者は針刺し試験①において液漏れを生じなかった。このことより、針先のカット面の長さとはゴム栓の厚みの関係だけでは液漏れ現象を説明することは難しく、ゴム栓の弾力性や伸縮性などの性質により穿刺時にゴム栓とカット面が閉塞状態をつくり貫通状態が生じにくくなり、液漏れ現象に影響を与える可能性も考えられる。しかし、今回はゴム栓の性質における試験は行っていないためこれに関しては不明である。

また、提出資料 (Table 3) より、各薬品における比重は 0.932–1.09 の範囲で大差はなかったが、粘度において Paclitaxel および Etoposide は他の薬剤と比べ高く、Docetaxel は粘度の測定資料はないが粘稠性の液であった。これら 3 薬品においても試験①で液漏れは生じなかったことより、薬品の粘度も液漏れ現象の生じにくさに影響を与える可能性が考えられる。その他に、製造時の温度と混注時の温度

差によるバイアル内の温度差による陽圧現象による影響や、ゴム栓の形状によるゴム栓裏部への液滴のたまり易さなども考えられるが、今回の結果からは不明である。

本研究から、今回試験を行った 9 品目 18 規格中、Paclitaxel 30 mg・100 mg、Docetaxel 20 mg・80 mg、Carboplatin 450 mg、Cisplatin 50 mg、Etoposide 100 mg では 18G×1¹/₂RB 針にて液漏れは生じず、その他の薬品 (6 品目 11 規格) では液漏れが生じた。液漏れが生じた薬品においては、18G×1¹/₂SB 針では Vinorelbine 10 mg を除き液漏れは生じなかった。Vinorelbine 10 mg においては、21G×1¹/₂SB 針で液漏れは生じなかった。これらの結果から、抗がん剤調製時に Vinorelbine においては 21G×1¹/₂SB 針を、他の 8 品目 16 規格においては、溶液の粘度が高い場合や溶液量が多いと 21G×1¹/₂SB 針では吸引に圧がかかり調製しづらいことから、今回液漏れが生じなかった 18G×1¹/₂SB 針を使用することで安全対策に繋がると考える。

本研究は、抗がん剤調製時の曝露対策として、液体バイアル製品調製時の液漏れについて注射液の種類と注射針の違いにより結果が異なることを示し、その対策として薬品ごとに推奨する注射針を明らかにした。

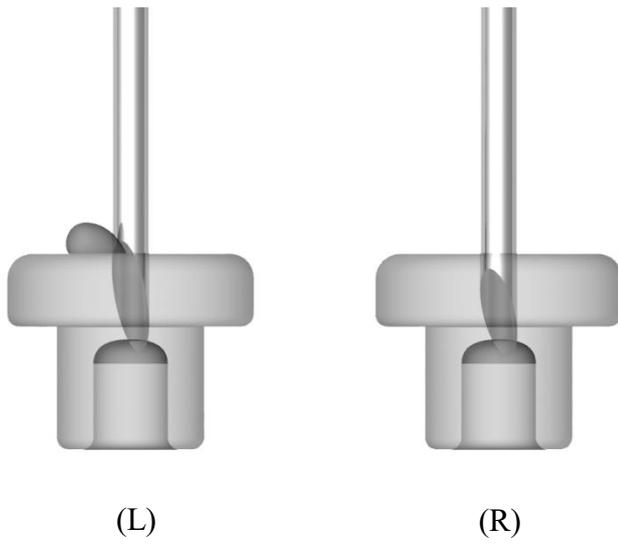


Fig. 3 Liquid leakage due to capillary action when pierced with injection needle

L: Penetrating state (liquid leakage). The cutting surface of the needle tip is longer than the rubber stopper.

R: Non-penetrating state (no liquid leakage). The cutting surface of the needle tip is shorter than the rubber stopper.

第2章 Etoposide 希釈液における滴下数および滴下速度の検討

第1節 緒言

滴下速度における知見は薬物動態並びに有効性および安全性の視点から、我々臨床現場に携わる医療スタッフにとって重要な情報である。特に、抗がん剤では効果および副作用の面において、場合によっては治療に大きな影響を及ぼす可能性も考えられる。しかし、滴下速度に影響を及ぼす薬剤の情報は少なく、抗がん剤では Paclitaxel が知られている程度である⁸⁾。

そのような中、抗がん剤の一つである Etoposide (Lastet[®]Inj.) の希釈液について滴下速度が遅延する現象を臨床現場において確認した。これまでに Etoposide における滴下速度の影響に関する報告はなく、新たなこの事象を調査するとともに原因を探索し、その対策として適切な滴下速度における情報を臨床現場に還元することは非常に重要である。

そこで本研究では、Etoposide 希釈液における自然落下での滴下数および点滴制御型輸液ポンプを使用した一定条件下における Etoposide 希釈液を投与するための滴下速度の目安を構築するための検討を行った。

第2節 試験材料および方法

1. 試験材料

試験①および試験②に使用した試験材料を Table 4 に示す。

Table 4 Medicines and instruments used for experiments

Experiments	Category	Products name	Company name	Lot No.	Note
①	Medicines	Lastet [®] Inj. 100 mg	Nippon Kayaku Co., Ltd.	Y61450	
		5% Glucose Injection PL "Fuso" 100 mL	Fuso Pharmaceutical Industries. Ltd.	06K21A	
		Isotonic Sodium Chloride Solution PL "Fuso" 100 mL	Fuso Pharmaceutical Industries. Ltd.	06L16A	
	Instruments	TERUFUSION [®] Solution Administration Set	Terumo Corporation	TS-U750P	15 drops=1mL
		フローマックス ^{a)}	Nipro Co. Ltd.	06K172	18G×1½SB
		Electronic balance	Kensei Co. Ltd.		GX-400R (sensitivity 1000 mg)
②	Medicines	Lastet [®] Inj. 100 mg	Nippon Kayaku Co., Ltd.	Y171460	
		5% Otsuka Glucose Injection 250 mL	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	6L70S	
		Isotonic Sodium Chloride Solution 250 mL	Terumo Corporation	070221TA	
	Instruments	TERUFUSION [®] Solution Administration Set	Terumo Corporation	TS-U750P	15 drops=1mL
		フローマックス ^{a)}	Nipro Co. Ltd.	06K172	18G×1½SB
		TERUFUSION [®] Infusion Pump	Terumo Corporation		TE-131
	Electronic balance	Kensei Co. Ltd.		GX-400R (sensitivity 1000 mg)	

a) This product without a western style name is indicated by Japanese name.

2. 試験方法

試験①：

Etoposide 希釈液での自然落下における 1 mL あたりの滴下数の調査

Table 5 に示す各種濃度の Etoposide 希釈液を調製した (ただし、添付文書における推奨濃度は 0.4 mg/mL 以下である)。この濃度 (0.4–0.6 mg/mL) の設定理由として、多くのレジメンにおいて Etoposide の用量・投与時間は 100 mg/m²・1 時間で用いられている。そのため、医師は処方時に点滴時間からの水分量として (生理食塩液の場合には Na 量の負荷も考慮) 200–300 mL 容量の輸液を選択するため、Etoposide 希釈液の濃度は 0.4–0.6 mg/mL となることが多い。これに対し、当院では抗がん剤調製終了から投与終了までの時間が柳沢ら⁹⁾の Etoposide 結晶析出までの検討結果 (0.6 mg/mL 濃度において生理食塩液で約 9 時間、5%ブドウ糖液で約

22 時間) の時間内であることを考慮し、0.6 mg/mL の濃度までを許容し調製している。次に、幸保⁸⁾が Paxlitaxel の滴下数を調べた方法を参考に、各々の輸液に当院採用のテルフュージョン輸液セットを接続し、静注針には 18G 注射針を付け、プライミング (泡立てないように注意) の後、約 1 秒 1 滴の割合で滴下し、滴下液を電子天秤上においた薬杯にとり、1 g に達した時の滴下数を測定した。試験は 1 試料につき 5 回測定し、その結果を平均値±標準偏差で示した。ただし、1 g≈1 mL として計算した。その値を基に、1 時間で 250 mL の輸液を滴下するための 30 秒あたりにおける滴下数の目安を算出した。

Table 5 Etoposide diluted infusions were used in Experiment ①

Type of diluted infusions	Composition
A: Control (5% Glucose injection)	5% Glucose injection 100 mL
B: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	5% Glucose injection 98 mL+Etoposide 40 mg (2 mL)
C: 0.5 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	5% Glucose injection 97.5 mL+Etoposide 50 mg (2.5 mL)
D: 0.6 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	5% Glucose injection 97 mL+Etoposide 60 mg (3 mL)
E: Control (Isotonic Sodium Chloride Solution)	Isotonic Sodium Chloride Solution 100 mL
F: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	Isotonic Sodium Chloride Solution 98 mL+Etoposide 40 mg (2 mL)
G: 0.5 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	Isotonic Sodium Chloride Solution 97.5 mL+Etoposide 50 mg (2.5 mL)
H: 0.6 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	Isotonic Sodium Chloride Solution 97 mL+Etoposide 60 mg (3 mL)

試験②：

0.4 mg/mL Etoposide 希釈液における、点滴制御型輸液ポンプを利用した滴下量の調査

Table 6 に示す Etoposide 希釈液を調製した。試験②における Etoposide 希釈液の濃度設定は、添付文書に記載されている適正使用濃度の上限 0.4 mg/mL のみとした。次に、各々の輸液に当院採用の輸液セットを接続し、静注針には 18G 注射針を付け、プライミング (泡立てないように注意) の後、静注針まで薬液を導いた。その後、点滴制御型輸液ポンプに取り付け、設定速度を 250 mL/時に設定し、滴下開始前および滴下 40 分後における回収ボトルの重さを測定し、滴下量を求めた。

試験は1種類につき5試料作製し、それぞれ各1回測定した。その結果を平均値±標準偏差で示した。試験①と同様に1g≈1 mLとして計算し、試験結果から得られた実際の滴下速度を基に、1時間で250 mLを滴下するための点滴制御型輸液ポンプの設定速度の目安を算出した。

Table 6 Etoposide diluted infusions were used in Experiment ②

Type of diluted infusions	Composition
I: Control (5% Glucose injection)	5% Glucose injection 250 mL
J: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	5% Glucose injection 250 mL+Etoposide 100 mg (5 mL)
K: Control (Isotonic Sodium Chloride Solution)	Isotonic Sodium Chloride Solution 250 mL
L: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	Isotonic Sodium Chloride Solution 250 mL+Etoposide 100 mg (5 mL)

3. 統計処理

統計解析には統計ソフト SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc.) を用い、試験①においては Steel-Dwass test を、試験②においては Unpaired t-test を行い、それぞれ $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

第3節 結果

試験①の結果を Table 7 に示す。結果は、(A) 5%ブドウ糖液：15.6±0.5 滴/mL に対し (B) 0.4 mg/mL Etoposide 希釈液 (5%ブドウ糖):22.4±0.5 滴/mL、(C) 0.5 mg/mL Etoposide 希釈液 (5%ブドウ糖)：22.6±0.5 滴/mL、(D) 0.6 mg/mL Etoposide 希釈液 (5%ブドウ糖)：22.4±0.5 滴/mL であった [(A) に対し (B) 、(C)および (D) は $p<0.05$ にて有意差あり、(B)、 (C)および (D) のそれぞれの間における有意差はなかった]。また、(E) 生理食塩液：15.8±0.4 滴/mL に対し (F) 0.4 mg/mL Etoposide 希釈液 (生理食塩液)：22.8±0.4 滴/mL、(G) 0.5 mg/mL Etoposide 希釈液 (生理食塩液)：24.0±0.0 滴/mL、(H) 0.6 mg/mL Etoposide 希釈液 (生理食塩液)：23.2±0.8 滴/mL であった [(E) に対し (F) 、(G)および (H) は $p<0.05$ にて有意差あり、(F)、 (G) および (H) のそれぞれの間においては、(F) と(G) の間は $p<0.05$ にて有意差あり、(F) と(H) の間および (G) と(H) の間において有意差はなかった]。

Table 7 Number of drops by spontaneous drop in various etoposide diluted infusions using infusion set (1 mL≈15drops)

Type of diluted infusions	Number of drops					
	1st time	2nd time	3rd time	4th time	5th time	mean±SD
A: Control (5% Glucose injection)	15	16	15	16	16	15.6±0.5
B: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	22	22	22	23	23	22.4±0.5
C: 0.5 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	22	23	23	22	23	22.6±0.5
D: 0.6 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	22	23	23	22	22	22.4±0.5
E: Control (Isotonic Sodium Chloride Solution)	15	16	16	16	16	15.8±0.4
F: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	23	23	22	23	23	22.8±0.4
G: 0.5 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	24	24	24	24	24	24.0±0.0
H: 0.6 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	23	24	23	22	24	23.2±0.8

Number of drops: The number of drops was allowed to drop spontaneously at a rate of 1 drop per second, and the number of drops when it reached 1 g was counted.

SD: standard deviation

* $p<0.05$

上記結果から、0.4–0.6 mg/mL Etoposide 希釈液 250 mL を 1 時間で滴下するための 30 秒あたりにおける滴下数の目安は、希釈輸液が 5%ブドウ糖液の場合 47 滴、

生理食塩液の場合 48–50 滴と算出された。

次に、試験②の結果を Table 8 に示す。(I) 5%ブドウ糖液：166.9±1.2 mL に対し (J) 0.4 mg/mL Etoposide 希釈液 (5%ブドウ糖)：121.5±1.0 mL であった [(I) に対し (J) は $p<0.01$ にて有意差あり]。また、(K) 生理食塩液：168.2±1.3 mL に対し (L) 0.4 mg/mL Etoposide 希釈液 (生理食塩液)：121.1±1.0 mL であった [(K) に対し (L) は $p<0.01$ にて有意差あり]。

Table 8 The dropped volume (mL) per 40 minutes in 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion by using an infusion pump (drip control type)

Type of infusion	1	2	3	4	5	mean±SD	
I: Control (5% Glucose injection)	168.9	166.0	166.5	166.2	167.2	166.9±1.2]**
J: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	120.6	120.6	121.3	122.4	122.7	121.5±1.0	
K: Control (Isotonic Sodium Chloride Solution)	167.6	168.5	170.1	168.2	166.5	168.2±1.3]**
L: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	122.1	119.8	120.5	121.1	122.1	121.1±1.0	

The infusion pump setting speed is 250 mL/h. The dropping amount was calculated as 1 g≈1 mL.

** $p<0.01$

上記結果から、0.4 mg/mL Etoposide 希釈液 250 mL を 1 時間で滴下するための点滴制御型輸液ポンプの設定速度の目安を算出した (Table 9)。希釈輸液が 5%ブドウ糖液の場合 342.8 mL/時、希釈輸液が生理食塩液の場合 344.0 mL/時と算出された。この結果は、点滴制御型輸液ポンプの流量設定範囲の上限 300 mL/時を超えていた。

Table 9 Approximate setting speed in 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion by using an infusion pump (drip control type)

Type of infusion	Predicted dropping volume (mL) per hour under infusion pump speed	Approximate setting speed (mL/h) of infusion pump at 250 mL/h administration
I: Control (5% Glucose injection)	250.4	—
J: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (5% Glucose injection)	182.3	342.8
K: Control (Isotonic Sodium Chloride Solution)	252.2	—
L: 0.4 mg/mL Etoposide diluted infusion (Isotonic Sodium Chloride Solution)	181.7	344.0

These were calculated from the result of Experiment ②.

第4節 考 察

本研究から、試験①の結果より、Etoposide 希釈液における自然落下での滴下数は、0.4–0.6 mg/mL Etoposide 希釈液の場合、5%ブドウ糖希釈液では、22.4–22.6 滴/mL、生理食塩希釈液では、22.8–24.0 滴/mL となり、Paxlitaxel 希釈液同様に輸液セットの滴下表示 (15 滴 \approx 1 mL) と著しく差があることが明らかとなった。Paxlitaxel におけるこの原因として幸保⁸⁾は、輸液セットには1 mL あたりの滴数が規格として示されているが、薬剤の組成 (特に非水性溶剤、界面活性剤など添加剤) 濃度により、1 mL あたりの滴数が変わると述べている。今回の Etoposide 注においても界面活性剤としてポリソルベート 80 が添加されていることから、界面活性剤による液滴の表面張力の低下により液滴の大きさが小さくなったことが1 mL あたりの滴下数増加につながったと考えられる。また、Etoposide 希釈液の濃度の違いによる滴下数の違いについては、5%ブドウ糖希釈液においては、0.4 mg/mL、0.5 mg/mL、0.6 mg/mL、それぞれの間で有意差は認められなかった。生理食塩希釈液においては、0.4 mg/mL と 0.5 mg/mL の間において有意差が認められたが、0.4 mg/mL と 0.6 mg/mL および 0.5 mg/mL と 0.6 mg/mL の間において有意差は認められなかった。これらの結果から、0.4 mg/mL、0.5 mg/mL、0.6 mg/mL、それぞれの Etoposide 希釈液の濃度の違いによる滴下数に差はないと考えられる。

次に、試験②の結果より算出した 0.4 mg/mL Etoposide 希釈液 250 mL を 1 時間で点滴制御型輸液ポンプを用いて滴下するための設定速度の目安は、希釈輸液が5%ブドウ糖液の場合 342.8 mL/時、希釈輸液が生理食塩液の場合 344.0 mL/時となった。この結果は、点滴制御型輸液ポンプの設定上限速度 300 mL/時を上回ることから、点滴制御型輸液ポンプの使用は不可であることが判明した。15 滴 \approx 1 mL の規格が不可であることから、同一点滴条件におけるほかの規格 (19 滴、20 滴、

60 滴 \approx 1 mL) の使用においても不可となる。このことは、Paclitaxel 希釈液において幸保⁸⁾¹⁰⁾の考察で、「Paclitaxel 注の希釈液は小児用、微量定量用と称して 60 滴 \approx 1 mL タイプの輸液セットでは規定の時間内に滴下終了できず、滴落検知器を用いて制御するタイプの輸液ポンプの使用は不可である」と述べていることに合致している。

これらのことから、0.4 mg/mL Etoposide 希釈液を 1 時間にて点滴する際は、滴落検知器を用いて滴下数を調整するタイプの点滴制御型輸液ポンプは用いずに自然落下にて投与するか、ポンプがチューブをしごき一定量を送り出すタイプの流量制御型輸液ポンプで専用の輸液セットを用いて投与する必要がある。ただし、24 時間持続点滴のレジメンにおいては点滴速度が 300 mL/時以下となることから、この限りではない。また、自然落下にて投与する際の見安としてテルモ輸液セット (15 滴 \approx 1 mL) を用いる場合、今回の結果から輸液が 5%ブドウ糖液では 30 秒あたり 47 滴、輸液が生理食塩液では 48–50 滴が見安と考えられる。しかし、実臨床における滴下速度に影響を与える要因としては、輸液セット間の差、点滴筒の傾き、患者の姿勢、側管投与によるほかの輸液の影響、点滴バッグの特性、フィルターの目詰まりなど数多く考えられることから、今回の試験結果を使用する場合、各種要因を考慮し、あくまでも見安であることに注意して使用しなければならない。

本研究は、0.4–0.6 mg/mL Etoposide 希釈液の投与において、自然落下での滴下数が輸液セットの滴下表示 (15 滴 \approx 1 mL) と著しい差があることを明らかにし、実臨床で使用する場合の滴下数の見安を示した。また、0.4 mg/mL Etoposide 希釈液 250 mL を 1 時間で滴下させる場合、点滴制御型輸液ポンプによる投与は上限速度 300 mL/時を上回るため、同ポンプでの投与は不可であることを明らかにした。

第3章 薬剤師を中心としたチームで取り組む High-dose melphalan 療法時の短時間型口腔内冷却法

第1節 緒言

多発性骨髄腫や悪性リンパ腫における自家末梢血幹細胞移植 (Autologous peripheral blood stem cell transplantation: auto-PBSCT) の前処置として、High-dose melphalan (HD-L-PAM) 療法を含む化学療法が行われるが、HD-L-PAM 療法時の有害事象として、患者の Quality of life (QOL) を脅かす重篤な口内炎の発症が問題となる。この対策として口腔内冷却法 (Cryotherapy) が有効¹¹⁻¹³⁾であることが知られている。また、最近では Cryotherapy の施行時間や方法に関する研究が進み、寒気や吐き気などの忍容性や Melphalan (L-PAM) の半減期:「多発性骨髄腫又はその他の悪性腫瘍患者に 140–220 mg/m² 静脈内投与したときの α 相 (分布相) における消失半減期 6.5–16 分¹⁴⁾」を考慮した短時間型 Cryotherapy (約 60 分間) の有用性が報告^{15,16)}されている。

しかし、これまでの報告は医師の Cryotherapy 実施による口内炎の発症頻度の評価に関する報告が中心で、薬剤師が中心となりチームで取り組んだ報告や実臨床で Cryotherapy を実践するための運用方法を詳細に報告してあるものは見当たらない。また、L-PAM は、溶解後の安定性に問題があり、調製後は 90 分以内に投与を終了しなければならない。実臨床で多職種にて Cryotherapy を実践可能にするには、施行前の医師による患者への同意取得、薬剤師による患者指導、施行当日の医師による実施指示、薬剤師による抗がん剤の調製、看護師による前投薬や HD-L-PAM 投与のタイミングおよび患者の Cryotherapy 実施タイミングなどを考慮したスタッフ間の運用の流れを確立することが重要である。

そこで本研究では、薬剤師を中心とした医師、看護師からなるチームにて HD-L-PAM 投与時における Cryotherapy を実践するための「患者説明書」および医療スタッフ間での「タイムフロー」を検討し作成した。さらに、この「タイムフロー」に基づいて実施した治療における口内炎発症状況について後方視的に調査し評価した。また、副次評価として Cryotherapy 実施時の患者背景の違いによる口内炎の発症を L-PAM の投与量、性別、氷の使用量の 3 因子について比較し評価した。

第2節 方法

1. Cryotherapy 患者説明書の作成

患者へ配布する「患者説明書」の内容について、薬剤師が作成した「患者説明書(案)」を医師に提示し、薬剤師と医師の2者にて協議した後、修正し承認を得た。「患者説明書」を Fig. 4-(A) に示す。内容として、目的、参考文献、氷の購入方法、氷の使用タイミングと時間、点滴スケジュールを掲載した。なお、氷の使用時間は60分間とし、忍容性を鑑み森らの報告¹⁶⁾にある10–20分ごとの氷水のうがいと飲用は協議の結果実施せず、その代わりに氷が融解してできてくる冷水の飲用は随時可能とした。また、使用する氷についても協議の結果、対象患者が移植を目的とすることから、自家作製による環境下の氷では清潔度が保持できないと考え、市販の氷(内容量約210g/パック)を用いることとした。

2. Cryotherapy タイムフローの作成

Cryotherapy 施行時の「タイムフロー」について、薬剤師が作成した「タイムフロー(案)」を医師および看護師に提示し、薬剤師、医師、看護師の3者にて協議した後、修正し承認を得た。「タイムフロー」を Fig. 4-(B) に示す。医師はインフォームドコンセントと実施当日の調製確定、薬剤師は前日までに説明書を用いての患者指導と実施当日の抗がん剤調製、看護師は氷の保管とスケジュールに基づく各薬剤の投与とした。実施時間帯を3者で協議し定め、各職種が遵守することを必須とした。この「タイムフロー」に従うことにより、L-PAMの溶解後の安定性(調製後は90分以内に投与を終了)をクリアすることが可能となった。作成後、円滑な運用を実施するために、治療にかかわるすべてのスタッフにこれを周知した。

(A) **To patients who will be received Cryotherapy**



◆ **About Cryotherapy: a way to cool the inside of the mouth by using ice chips**

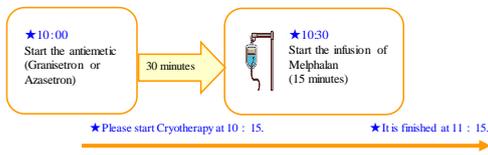
It is known that oral mucosal disorder develops as an adverse reaction when Melphalan therapy is performed as a pretreatment for autologous hematopoietic stem cell transplantation. As this prevention, there are some reports that Cryotherapy were able to alleviate oral mucosal damage.
Bone Marrow Transplantation 38, 637-638 (2006)

◆ **By the day before treatment**

Please prepare ice chips by yourself by the day before treatment.
Please hand the prepared ice chips to the nurse.
(Keep in the freezer on the South Building 6th floor)
* By the way, you can purchase ice chips (116 yen/one package) at the shop (South Building 1st floor).

◆ **The flow of the treatment day**

We drip the antiemetic in 30 minutes before the infusion of Melphalan.
Then, drip the infusion of Melphalan in 15 minutes. This treatment will be done for 2 days.
★ Please do Cryotherapy for 1 hour from 10:15 to 11:15.



(B) **The flow of Cryotherapy**

<By the day before the treatment>

The doctor explains to the patient about Cryotherapy and gets consent.
The pharmacist gives the instruction to the patient about Cryotherapy, and explains the schedule and how to cryotherapy.
The patient purchases two days of ice chips (4-6 packs: 116 yen/pack) at the shop (South Building 1st floor).
The patient hands the prepared ice chips to the nurse.
The nurse keeps it in the freezer on the South Building 6th floor.

<On the day of the treatment>

The doctor confirms the prescription from 8:30 to 9:30.
The pharmacist prepares the infusion of Melphalan around 10:00 and contacts the ward nurse around 10:20.
★ After completion of preparation of Melphalan, it is necessary to end the infusion within 90 minutes.
The nurse drips the antiemetic in 30 minutes from 10:00.
The nurse gets the patient to do Cryotherapy from 10:15 to 11:15 (1 hour).
The nurse drips the infusion of Melphalan in 15 minutes from 10:30.

Fig. 4 Instructions to the patient (A) and time flow to medical stuff (B) for Cryotherapy

3. Cryotherapy 実施による口内炎発症状況の調査

2007年4月1日から2011年3月31日の間に当院の血液内科で auto-PBSCT の前処置として HD-L-PAM を含むレジメン (Table 10) を実施した際に Cryotherapy を行った 20 症例において、電子カルテを用いて後方視的に患者背景 (年齢、性別、がん種、レジメン、L-PAM 投与量、氷の使用量)、口内炎の臨床所見、機能・症状、発症時期および発症期間を調査し、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver3.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) / Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) 版に基づいて評価した。

Table 10 Chemotherapy to be done as a pretreatment for auto-PBSCT

Regimen	Common name	Dosage	Route of administration	day-7	day-6	day-5	day-4	day-3	day-2	day-1	day0
HD-L-PAM	Melphalan auto-PBSCT	100 mg/m ²	Intravenous infusion					○	○		○
	(Rituximab)	375 mg/m ²	Intravenous infusion	○							
(R)-MEAM	Ranimustine	300 mg/m ²	Intravenous infusion		○						
	Etoposide	200 mg/m ²	Intravenous infusion			○	○	○	○		
	Cytarabine	100 mg/m ²	Intravenous infusion			○	○	○	○		
	Melphalan auto-PBSCT	140 mg/m ²	Intravenous infusion							○	○
JALSG205R	Busulfan	1 mg/m ²	Oral administration		○	○	○				
	Melphalan auto-PBSCT	70 mg/m ²	Intravenous infusion					○	○		○

auto-PBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation

4. 患者背景因子の違いによる口内炎発症頻度の比較

副次評価として、患者背景因子の違いによる口内炎発症頻度の比較を、L-PAMの投与量 (140 mg/m² 群と 200 mg/m² 群)、性別、氷の使用量 (2 パック未満と 2 パック以上) の 3 因子について行った。

5. 統計処理

統計解析には統計ソフト SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc.) を用い、Fisher's exact test (two-tailed test) を行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

6. 倫理的配慮

本研究は当院倫理委員会の承認 (平成 23 年度承認番号 3) を得て個人情報の取り扱いに留意し行った。

第3節 結果

1. Cryotherapy 実施による口内炎発症状況

患者背景を Table 11 に示す。20 症例 (17 名) すべてにおいて Cryotherapy の忍容性は良好で、寒気や吐き気などの訴えはなく 60 分間完遂することができた。口内炎の発症頻度を Table 12 に示す。診察所見は grade 1: 5 症例、grade 2: 3 症例、機能・症状においては grade 1: 5 症例、grade 2: 1 症例であった。共に grade 3 以上の有害事象は発生しなかった。発症症例 8 例における発症時期は中央値 5.5・平均値 5.8 (4–10) 日目、発症期間は中央値 8・平均値 7.9 (2–17) 日間であった。

Table 11 Demographic characteristics of the patients

No.	Age	Gender	Cancer type	Regimen	L-PAM dosage	Ice consumption
[*1	64	Male	MM (IgD)	HD-L-PAM	174.9 mg×2days	1.0 pack/day
*2	64	Male	MM (IgD)	HD-L-PAM	169.9 mg×2days	1.0 pack/day
[*3	55	Female	MM (BJP)	HD-L-PAM	138.0 mg×2days	3.0 packs/day
*4	55	Female	MM (BJP)	HD-L-PAM	138.0 mg×2days	3.0 packs/day
5	53	Male	FL	R-MEAM	230.0 mg×1day	1.0 pack/day
6	65	Male	MM (BJP-κ)	HD-L-PAM	150.0 mg×2days	2.0 packs/day
7	66	Female	PTCL-unspecified	MEAM	210.0 mg×1day	2.0 packs/day
8	59	Female	FL	R-MEAM	233.0 mg×1day	1.0 pack/day
9	57	Female	AL	HD-L-PAM	160.0 mg×2days	2.0 packs/day
10	64	Female	MM (IgA-λ)	HD-L-PAM	160.0 mg×2days	2.0 packs/day
[*11	44	Male	MM (IgG-κ)	HD-L-PAM	194.0 mg×2days	2.0 packs/day
*12	44	Male	MM (IgG-κ)	HD-L-PAM	194.0 mg×2days	2.0 packs/day
13	48	Female	APL	JALSG205R	113.5 mg×2days	1.5 packs/day
14	55	Female	MM (IgG)	HD-L-PAM	150.0 mg×2days	1.0 pack/day
15	63	Male	DLBCL	MEAM	228.9 mg×1day	1.5 packs/day
16	26	Female	HL (nodular sclerosis)	MEAM	220.0 mg×1day	1.5 packs/day
17	57	Male	DLBCL (primary testicular)	R-MEAM	260.0 mg×1day	2.0 packs/day
18	55	Female	MM (IgA-λ)	HD-L-PAM	154.6 mg×2days	1.5 packs/day
19	61	Female	AITL	MEAM	193.2 mg×1day	1.0 pack/day
20	54	Male	PTCL-unspecified	MEAM	250.0 mg×1day	2.0 packs/day

*, Tandem transplantation

MM, multiple myeloma; FL, follicular lymphoma; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; AL, amyloidosis; APL, acute promyelocytic leukemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; HL, hodgkin lymphoma; AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Table 12 The incidence of oral mucositis

Grade	Clinical exam	n (n/20×100%)	Functional/symptomatic	n (n/20×100%)
1	Erythema of the mucosa	5 (25.0%)	Minimal symptoms, normal diet	5 (25.0%)
2	Patchy ulcerations or pseudomembranes	3 (15.0%)	Symptomatic but can eat and swallow modified diet	1 (5.0%)
3	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	—	Symptomatic and unable to adequately aliment or hydrate orally	—
4	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening consequences	—	Symptoms associated with life-threatening consequences	—

Grade was evaluated at CTCAEv 3.0

2. 患者背景因子の違いによる口内炎発症頻度の比較

L-PAMの投与量、性別、氷の使用量の違いによる口内炎発症頻度の比較を Table 13 に示す。L-PAM の投与量 (140 mg/m² 群と 200 mg/m² 群) の違いにおける発症頻度に有意差 ($p=1.0000$) は見られなかった。性別においても有意差 ($p=0.1968$) は見られなかった。氷の使用量 (2 パック未満群と 2 パック以上群) においても有意差 ($p=1.0000$) は見られなかった。また、平均使用量は 1.7 パック (357 g) / 日で、1 患者のみ 3 パック使用したが他は全て 2 パック以内であった。

Table 13 Comparison of the incidence of oral mucositis on each factor

	L-PAM dosage (n=20)		Gender (n=20)		Ice consumption (n=20)	
	140 mg/m ²	200 mg/m ²	Male	Female	Less than 2 packs	2 packs or more
Oral mucositis	4	4	2	6	4	4
No oral mucositis	5	7	7	5	5	7
Fisher's exact test	$p=1.0000$		$p=0.1968$		$p=1.0000$	

第4節 考 察

本研究において、薬剤師を中心とした、医師、看護師からなるチームを作り、HD-L-PAM療法時の口内炎予防策としてCryotherapy実施のための詳細な「患者説明書」および「タイムフロー」の作成に取り組んだ。その結果、Cryotherapyにおける各職種の役割を明確にし、日常臨床での円滑な運用の実施が可能になった。さらに、これらのツールを使用したCryotherapyによる口内炎発症状況を調査し評価したところ、口内炎の発症頻度はgrade 1 5/20 (25.0%)、grade 2 3/20 (15.0%)、grade 3以上なしという結果であった。過去の報告によると、稲垣らの報告¹⁵⁾(口内炎の評価法は、日本癌治療学会基準使用。氷の使用時間75分間で氷嚢による頸部冷却も実施。)では200 mg/m²群で I 度:4/13 (30.8%)、140 mg/m²群で I 度:2/13 (15.4%)、II 度:1/13 (7.7%)、森らの報告¹⁶⁾(口内炎の評価法は、CTCAE.ver不明。氷の使用時間60分間で、10-20分ごとに氷水でのうがいとともに飲用も併用。)では、grade 2-3:2/17 (11.8%) であり、方法や評価系に相違があるため直接的な比較はできないが、本研究結果はこれら既報告と同程度の結果であり grade 3の発症がなかったことから高い予防効果が望めるものと考えられる。さらに、森らの報告¹⁴⁾では寒気や吐き気を訴える患者が見られたが、当院ではこれらの症状の訴えはなく、氷水でのうがいや飲用を行わなくとも十分な口内炎予防効果が得られており、忍容性の面でも優れた方法であると考えられる。Auto-PBSCTの前処置としてHD-L-PAMを含むレジメンを実施した際の口内炎の発症頻度は、多発性骨髄腫では国内第2相試験で10/11 (90.9%)、その内grade 3以上が3/11(27.3%)、Cunningham.Dらの報告¹⁷⁾では51/53 (96.2%)、その内grade 3以上が 28/53 (52.8%)であり、悪性リンパ腫では国内第2相試験で8/10 (80.0%)、その内grade 3以上が4/10 (40.0%)、Gianni AMらの報告¹⁸⁾では42/48 (87.5%)、その内grade 3以上が16/48 (33.3%)と報告

されている。これらの報告からもわかるように、HD-L-PAM療法時に口内炎の予防対策をしなければ患者のQOLに及ぼす影響は極めて大きく、口内炎対策は必須である。また口内炎の予防対策として、生理食塩液とポビドンヨードの含漱による比較試験の報告¹⁹⁾があるが有意差はなく、口内炎の発症頻度もともに約70% (grade 3以上も約30%) と高く、消毒薬では満足いく結果は得られなかった。これらの報告に対し、Lilleby.Kら¹³⁾により、2006年に生理食塩液とCryotherapyによる無作為化比較試験においてCryotherapyによる予防効果が報告された。しかし、長時間 (7時間) の氷を使用する必要性があり、忍容性の面で完遂できない症例が確認されたため日常臨床で取り入れるには十分なものではなかったが、同時期に稲垣ら¹⁵⁾や森ら¹⁶⁾によりL-PAMの半減期や忍容性を考慮した短時間型のCryotherapyによる有用性が報告された。しかしながら、短時間型のCryotherapyにおいては、まだ2施設からの報告しかなく、内容も医師による口内炎の評価を中心としたもので、チームで取り組んだものや運用方法を詳細に記述したものはなかった。そのため、各施設での導入の際に治療計画の詳細として即座に役立つ情報が求められていた。今回、本研究により、実臨床において導入可能な治療ツールとして「患者説明書」と「タイムフロー」を提示することができた。

次に、本研究での口内炎発症時期の結果は4-10日目であった。小川²⁰⁾によると、がん化学療法時の口内炎の発生機序としてフリーラジカルによる一次性と免疫低下による二次性の機序が考えられているが、フリーラジカルの場合、口腔粘膜上皮細胞の細胞周期の関連から抗がん剤投与後5-10日後に出現することが多い。本研究の結果からL-PAMの口内炎は一次性の機序が大きく関与していることが示唆される。その面からも、消毒剤などの含漱だけでは予防効果が不十分であると考えられる。

さらに、本研究ではCryotherapy施行時のL-PAMの投与量、性別、氷の使用量の

違いによる口内炎発症頻度を比較検討したところ、いずれの因子においても有意差はないという結果を得た。しかし、n数が少なかったことから、本研究の結果のみでこれらの因子がCryotherapy施行時の口内炎発症に関連しないとは言い切れない可能性がある。氷の使用量は、平均1.7パックで1患者のみ3パックの使用が確認されたが、他は全て2パック以内であり、口内炎発症頻度が2パック未満と2パック以上の使用を比較して有意差がなかったことから、約2パック(420 g)/回が準備すべき目安量になると考えられる。今までの化学療法による口内炎に係る患者背景因子の研究では、一般的ながん化学療法において化学療法のサイクル数、血液腫瘍、性別(女性の頻度が高い)、年齢や抗がん剤の種類(アントラサイクリンやビンカアルカロイドなど)による有意差が報告²¹⁾されている。また、auto-PBSCTの前処置においては、性別で女性において有意に頻度が高いことが報告¹⁹⁾されている。しかし、これまでのところauto-PBSCTの前処置としてHD-L-PAM療法時にCryotherapyを施行した患者での口内炎に関する背景因子について報告されたものは見当たらず、本研究により新たな情報を追加することができた。

本研究は、薬剤師中心の医師、看護師からなるチームにて、HD-L-PAM療法時の口内炎対策としてCryotherapy実践のための「患者説明書」および「タイムフロー」を作成し、それをを用いることで既報告と同程度の予防効果が得られることを示した。副次評価として、投与量、性別、氷の使用量の背景因子による口内炎発症頻度を解析し、いずれの因子も有意差がない結果が得られた。また、施行時に準備すべき氷の目安量を提示することができた。

第4章 抗EGFR抗体薬における投与中止後8週までの血清電解質 モニタリングの必要性

第1節 緒言

抗EGFR抗体薬はEGFRを標的としたモノクローナル抗体であり、Epidermal growth factorよりも高い親和性でEGFRに結合し、シグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。現在、臨床で使用されている抗EGFR抗体薬としては、Cetuximab (Cmab) と Panitumumab (Pmab) の2種類がある。Cmabは頭頸部がんと大腸がん、Pmabは大腸がん承認されている。

CmabおよびPmabの副作用の一つとして電解質異常が知られており、その発症頻度は、Wangらの抗EGFR抗体薬でのメタアナリシスの結果では低マグネシウム (Magnesium: Mg) 血症 34.0%、低カリウム (Potassium: K) 血症 14.5%、低カルシウム (Calcium: Ca) 血症 16.8%と報告されている²²⁾。そのため、血清中電解質のモニタリングが重要となる。このような中、両薬剤における各国での血清中電解質の推奨モニタリング期間は異なり、Pmabでは、米国、欧州および日本では、投与中から投与終了後も最低8週間は血清中電解質 (Mg、KおよびCa) のモニタリングを推奨している²³⁻²⁵⁾。Pmabにおいては、低Mg血症を発症した症例のうち、本剤投与終了から4週後の時点でも症状が回復していない症例が1例認められたことから、このような記載となっている²⁵⁾。一方、Cmabにおいては、USAの添付文書のみ投与終了後の8週間の血清中電解質のモニタリングを推奨しているが²⁶⁾、EUの添付文書には投与終了後のモニタリングについては記載されていない²⁷⁾。また、日本の添付文書では投与終了後もモニタリングを奨めているが、推奨するモニタリング期間は記載されていない²⁸⁾。

これまでのところ、両薬剤共に低Mg血症における発症時期や発症頻度に関する報告は見られるが²⁹⁻³²⁾、適切なモニタリング期間に関する検討を行った報告はない。薬剤師として抗EGFR抗体薬における電解質異常のモニタリングを行っていく上で適切なモニタリング期間を明らかにし、その上で必要な期間のモニタリングを医師に提案し監視していく事が患者の安全管理において重要である。

そこで本研究では、当院で **Cmab** および **Pmab** を投与した患者を対象に、投与開始時および投与中、投与終了後の電解質異常についてレトロスペクティブに調査を行い、**Cmab** においては電解質モニタリングの推奨期間、**Pmab** においては投与終了後最低 8 週までの推奨モニタリング期間の妥当性について検討を行った。さらに各種経口剤 (酸化 Mg 製剤、利尿剤、骨粗鬆症用薬) の併用が電解質低下に与える影響についても検討した。

第2節 方法

1. 対象患者

2009年6月1日から2014年12月31日の間に、当院で大腸がんおよび頭頸部がんに対して Cmab あるいは Pmab を投与した患者 85 人を調査対象とした。その中から、血清 Mg (Serum magnesium: s-Mg)、血清 K (Serum potassium: s-K)、血清 Ca (Serum calcium: s-Ca)の一部しか継続的に測定されていない患者は評価から除外した。

2. 調査方法

電子カルテ情報をもとに、Cmab および Pmab の各期間 [投与開始前 1 週間以内のデータ (ベースライン)、投与継続中 (A 期)、最終投与時 (B 期)、投与終了後から 4 週までの間 (C 期)、投与終了後 4 週から 8 週までの間 (D 期)] における s-Mg、s-K、s-Ca についてレトロスペクティブに調査を行った。s-Ca については血清アルブミン値にて補正した補正 Ca (Corrected serum calcium by serum albumin: cs-Ca) を算出した。また、酸化 Mg 製剤、利尿剤、骨粗鬆症用薬の併用の有無も調査した。

3. 評価項目

主要評価項目として、(1) 患者毎の電解質異常 (2) 電解質値の経時変化を評価するために、ベースラインと各期間 (A 期、B 期、C 期、D 期) における電解質最低値の比較を行った。

副次評価項目として、併用薬 (酸化 Mg 製剤、利尿剤、骨粗鬆症用薬)の有無による電解質への影響を検討した。電解質への影響における低下の重篤度は CTCAE ver4.0 (日本語訳 JCOG 版) に従い評価を行った。

4. 統計解析

統計解析には統計ソフト EZR (CHUGAI-IGAKUSYA Institute Inc.)を用い、ベースラインと A 期、B 期、C 期、D 期とのそれぞれ 2 群間の比較には Wilcoxon signed rank test を、併用薬の有無による影響については Fisher's exact test を行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

5. 倫理的配慮

本研究は、当院臨床研究審査小委員会の承認 (承認番号 1115) を得て個人情報の取り扱いに留意し行った。

第3節 結果

1. 患者背景

今回調査した患者 85 名中 23 名が、全ての対象期間における電解質の評価が可能であった。その内訳は、Cmab 投与患者は 16 名、Pmab 投与患者は 7 名であった。患者背景を Table 14 に示す。

Table 14 Demographic characteristics of the patients

	Cetuximab	Panitumumab
Total number of patients	n = 16	n = 7
Gender; male/female	13/3	7/0
Age; mean \pm SD	63.8 \pm 14.1	66.4 \pm 4.9
Disease; colorectal cancer/head and neck cancer	0/16	7/0
Previous therapy	TPF 13	Bmab-XELOX 3
	No administration history 3	Bmab-FOLFIRI 1
		Capecitabine 1
Chemotherapy regimen		No administration history 2
		Pmab-mFOLFOX6 2
	Cmab/RT 16	Pmab-FOLFIRI 4
Number of treatment times; median (range)	8 (7–10)	Panitumumab only 1
Days of dosing period; median (range)	50 (42–63)	8 (3–25)
Serum creatinine at the start of treatment (mg/dL); mean \pm SD	0.79 \pm 0.16	154 (28–364)
		0.81 \pm 0.14

SD; standard deviation

TPF, docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil; Bmab-XELOX, bevacizumab, oxaliplatin, capecitabine; Bmab-FOLFIRI, bevacizumab, irinotecan, l-leukovorin, 5-fluorouracil; Cmab/RT, cetuximab, radiation; Pmab-mFOLFOX6, panitumumab, oxaliplatin, l-leukovorin, 5-fluorouracil; Pmab-FOLFIRI, panitumumab, irinotecan, l-leukovorin, 5-fluorouracil

2. 各患者での電解質異常

各患者での 5 つの期間における電解質異常を Table 15 に示す。Cmab 投与患者では投与終了後の grade 1 以上の低 Mg 血症、低 K 血症が、それぞれ 7 名 (43.7%) および 4 名 (25.0%) に C 期で確認された。また、1 名 (6.3%) ではあるが患者 Cmab-9 においては、低 K 血症が D 期まで続いた。低 Ca 血症については C 期と D 期で grade 1 以上の低下は確認されなかった。

次に、Pmab 投与患者では投与終了後の grade1 以上の低 Mg 血症、低 K 血症、低 Ca 血症が、それぞれ 3 名 (42.9%)、3 名 (42.9%)、2 名 (28.6%) において C 期で確認された。また、患者 Pmab-2 と Pmab-3 の 2 名 (28.6%) で低 Mg 血症が、患者 Pmab-5 の 1 名 (14.3%) で低 K 血症が D 期まで続いた。患者 Pmab-1 においては、低 K 血症が C 期では確認されなかったが D 期で確認された。

Table 15 The mean minimum electrolyte levels in each patient in each period

Patient no.	Gender	Age	Days of dosing period	Treatment times	Magnesium oxide agents	Diuretics	anti-osteoporotic agents	Serum creatinine (mg/dL)	Serum electrolyte level (disorder grade)					
									Electrolyte	baseline	period A	period B	period C	period D
Cmab-1	F	72	43	8	-	-	-	0.63	s-Mg (mg/dL)	0.8(G3)	0.8(G3)	1.2(G1)	1.1(G2)	1.6
									s-K (mmol/L)	3.1(G1)	3.4(G1)	4.1	3.8	4.1
									cs-Ca (mg/dL)	6.3(G3)	8.4(G1)	9.5	9.4	9.4
Cmab-2	F	31	49	9	-	-	-	0.58	s-Mg (mg/dL)	2.1	1.6	1.9	1.4(G1)	2.0
									s-K (mmol/L)	4.5	3.3(G1)	3.7	3.1(G1)	4.1
									cs-Ca (mg/dL)	8.6(G1)	9.4	10.7	9.3	9.6
Cmab-3	M	60	50	8	-	-	-	1.01	s-Mg (mg/dL)	1.6	1.3(G1)	1.3(G1)	1.4(G1)	1.8
									s-K (mmol/L)	4.4	3.7	4.8	4.7	4.7
									cs-Ca (mg/dL)	9.2	8.9	8.9	9.3	9.5
Cmab-4	M	77	50	8	+	-	-	0.85	s-Mg (mg/dL)	1.9	1.7	1.9	1.8	1.8
									s-K (mmol/L)	4.8	4.2	4.5	4.5	4.7
									cs-Ca (mg/dL)	9.3	9.3	9.8	9.3	9.5
Cmab-5	M	72	42	7	-	-	-	0.89	s-Mg (mg/dL)	2.0	1.6	1.6	1.8	1.9
									s-K (mmol/L)	4.7	3.7	3.8	5.1	5.1
									cs-Ca (mg/dL)	9.4	9.0	9.3	9.2	8.9
Cmab-6	M	79	49	8	+	+	-	0.83	s-Mg (mg/dL)	2.1	1.8	1.8	1.6	2.0
									s-K (mmol/L)	4.3	4.3	5.5	4.7	4.7
									cs-Ca (mg/dL)	9.5	9.4	9.4	9.3	9.7
Cmab-7	F	52	49	8	-	-	-	0.59	s-Mg (mg/dL)	1.9	1.7	1.9	1.7	1.8
									s-K (mmol/L)	3.8	3.6	4.2	4.7	4.8
									cs-Ca (mg/dL)	9.8	9.2	9.2	9.4	9.6
Cmab-8	M	37	55	9	+	-	-	0.64	s-Mg (mg/dL)	1.7	1.6	1.8	1.5	1.6
									s-K (mmol/L)	4.1	2.8(G3)	3.7	3.3	3.8
									cs-Ca (mg/dL)	9.5	9.5	9.8	9.8	9.4
Cmab-9	M	79	51	9	+	-	+	0.76	s-Mg (mg/dL)	2.8	1.9	2.0	1.3(G1)	1.5
									s-K (mmol/L)	4.1	4.1	3.9	2.9(G3)	3.1(G2)
									cs-Ca (mg/dL)	9.3	9.3	9.7	9.7	8.7
Cmab-10	M	67	56	7	-	-	-	1.10	s-Mg (mg/dL)	1.9	0.9(G2)	0.9(G2)	1.0(G2)	1.7
									s-K (mmol/L)	4.5	4.1	4.6	5.1	4.8
									cs-Ca (mg/dL)	8.9	9.1	9.7	9.5	9.5
Cmab-11	M	70	62	9	+	-	+	0.70	s-Mg (mg/dL)	1.7	1.4(G1)	1.4(G1)	1.2(G1)	1.7
									s-K (mmol/L)	4.4	3.4(G1)	3.4(G1)	3.5(G1)	4.1
									cs-Ca (mg/dL)	9.6	9.3	8.4	9.3	9.1
Cmab-12	M	57	63	10	-	-	-	0.66	s-Mg (mg/dL)	1.9	1.7	1.7	1.9	1.8
									s-K (mmol/L)	4.4	3.6	4.2	4.6	4.1
									cs-Ca (mg/dL)	8.9	8.2(G1)	9.6	8.9	9.1
Cmab-13	M	78	78	9	+	-	-	0.64	s-Mg (mg/dL)	1.8	1.7	1.5	1.3(G1)	1.6
									s-K (mmol/L)	4.1	3.0(G1)	3.8	3.4(G1)	4.4
									cs-Ca (mg/dL)	9.7	9.0	9.7	9.4	9.3
Cmab-14	M	72	72	8	-	-	-	0.88	s-Mg (mg/dL)	1.7	1.7	1.7	1.8	1.9
									s-K (mmol/L)	4.1	4.2	5.1	4.6	3.8
									cs-Ca (mg/dL)	9.3	9.2	9.4	9.2	9.2
Cmab-15	M	63	63	8	-	-	-	0.84	s-Mg (mg/dL)	2.0	1.8	1.8	1.7	1.9
									s-K (mmol/L)	4.6	3.8	4.4	3.8	4.0
									cs-Ca (mg/dL)	8.9	8.9	9.5	9.2	9.2
Cmab-16	M	54	54	8	-	-	-	0.99	s-Mg (mg/dL)	1.7	1.5	1.8	1.7	1.8
									s-K (mmol/L)	4.0	3.6	4.6	4.6	4.3
									cs-Ca (mg/dL)	9.8	9.1	9.1	10.1	9.8
Pmab-1	M	62	210	8	-	-	-	0.65	s-Mg (mg/dL)	1.9	1.6	1.7	1.8	1.8
									s-K (mmol/L)	3.8	3.4(G1)	4.1	4.0	3.5(G1)
									cs-Ca (mg/dL)	9.4	8.7	9.3	9.2	9.0
Pmab-2	M	60	227	12	-	+	-	0.94	s-Mg (mg/dL)	1.6	0.8(G3)	1.0(G2)	0.8(G3)	1.4(G1)
									s-K (mmol/L)	3.6	3.0(G1)	3.6	3.4(G1)	4.5
									cs-Ca (mg/dL)	10.2	8.0(G2)	8.9	8.5(G1)	10.1
Pmab-3	M	65	154	8	+	-	-	0.83	s-Mg (mg/dL)	2.2	1.5	1.5	1.4(G1)	1.4(G1)
									s-K (mmol/L)	4.5	3.8	3.8	3.8	3.8
									cs-Ca (mg/dL)	9.6	8.8	9.0	9.2	8.9
Pmab-4	M	66	128	10	+	+	-	0.65	s-Mg (mg/dL)	2.2	1.6	1.7	1.7	1.8
									s-K (mmol/L)	4.6	3.8(G1)	4.4	3.4(G1)	4.1
									cs-Ca (mg/dL)	9.5	9.5	9.3	9.1	9.4
Pmab-5	M	73	76	6	+	-	-	0.97	s-Mg (mg/dL)	2.4	1.4(G1)	1.4(G1)	1.2(G1)	1.7
									s-K (mmol/L)	4.0	2.5(G3)	3.1(G1)	3.1(G1)	2.5(G3)
									cs-Ca (mg/dL)	9.4	8.1(G1)	8.5(G1)	8.3(G1)	9.5
Pmab-6	M	65	28	3	-	-	-	0.63	s-Mg (mg/dL)	1.9	2.0	1.9	1.9	1.9
									s-K (mmol/L)	4.4	4.0	4.0	4.1	4.5
									cs-Ca (mg/dL)	9.4	9.1	9.1	9.0	9.6
Pmab-7	M	74	364	25	+	-	-	1.00	s-Mg (mg/dL)	2.2	1.7	2.2	1.8	1.9
									s-K (mmol/L)	3.5(G1)	3.1(G1)	3.7	3.8	4.0
									cs-Ca (mg/dL)	9.5	8.1(G1)	9.0	8.8	9.2

Cmab-no., the number of a patient who was administered cetuximab; Pmab-no., the number of a patient who was administered panitumumab; +, present; -, absent; s-Mg, serum magnesium; s-K, serum potassium; cs-Ca, corrected serum calcium by serum albumin; baseline, less than 1 week before the start of cetuximab and panitumumab administration; period A, during administration; period B, time of the last administration; period C, from the completion of administration

tion to 4 weeks after; period D, from 4–8 weeks after; (G no.), the grade of the electrolyte disorder, assessed in accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0

3. 調査期間における電解質値の比較

Cmab および Pmab 投与患者での各期間における電解質最低値の平均値の経時変化を Fig. 5 に示す。Cmab 投与患者では、s-Mg における最低値の平均値は、ベースラインである導入時に比べ A 期から C 期において低かった ($p<0.05$)。

次に、Pmab 投与患者では、s-Mg は導入時に比べ B 期を除く A 期から D 期において低かった ($p<0.05$)。また、cs-Ca は導入時に比べ A 期から C 期において低かった ($p<0.05$)。

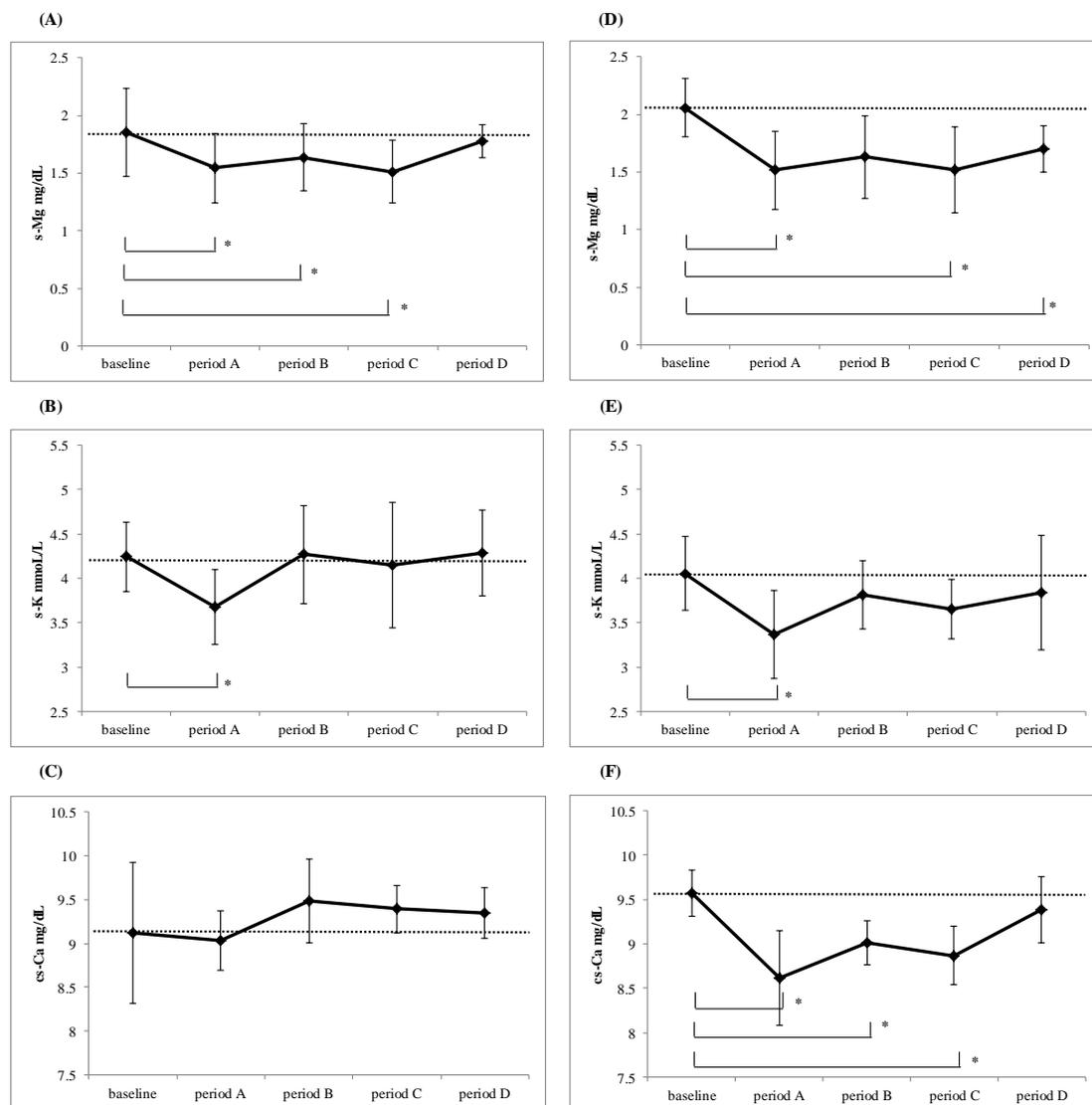


Fig. 5 Time-courses of the mean minimum levels of the indicated electrolytes in the serum of Cmad-treated patients (A–C) and Pmad-treated patients (D–F).

Baseline, less than 1 week before the start of cmad or pmad administration; period A, during administration; period B, time of the last administration; period C, from the completion of administration to 4 weeks after; period D, from 4–8 weeks after; s-Mg, serum magnesium; s-K, serum potassium; cs-Ca, serum calcium, corrected by serum albumin. * $p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test comparison of the indicated mean minimum electrolyte level with that determined prior to antibody administration (baseline).

4. 併用薬の有無による電解質への影響

酸化 Mg 製剤、利尿剤、骨粗鬆症用薬の併用の有無を調査した。酸化 Mg 製剤は、Cmab 投与患者で 6 名、Pmab 投与患者で 4 名が服用していたが、服用の有無による各電解質低下への影響について有意なものは検出されなかった。利尿剤 (Furosemide、Torasemide、Spironolactone) は Cmab 投与患者で 1 名、Pmab 投与患者で 2 名、骨粗鬆症用薬 (Alfacalcidol) は Pmab 投与患者で 2 名が服用していたが、患者数が少なく統計的な解析はできなかった。

第4節 考 察

本研究より、各患者での電解質異常の調査結果から、Cmab 投与患者では投与終了後 4 週から 8 週までの D 期に低 K 血症が 1 名見られた。このことから、Pmab のように投与終了後から 4 週後の時点でも症状が回復していない症例²⁵⁾が認められたので、Cmab においても投与終了後の最低 8 週間の電解質モニタリングが必要であることが示唆される。Pmab 投与患者では、本研究においても D 期での低 Mg 血症が確認され、さらに低 K 血症についても確認されたことから、投与終了後の最低 8 週間のモニタリングの必要性が証明された。

次に、本研究では各電解質最低値の平均値の経時変化も検討し、Cmab 投与患者では s-Mg が導入時に比べ A 期から C 期で低いことを示した ($p<0.05$)。Pmab 投与患者では s-Mg は導入時に比べ B 期を除く A 期から D 期において低く ($p<0.05$)、cs-Ca は導入時に比べ A 期から C 期において低いことが判明した ($p<0.05$)。また、Cmab の s-Mg および Pmab の s-Mg、s-K、cs-Ca は、D 期において有意ではないがベースラインより低い傾向が確認された。各患者での電解質異常の結果に加え、各電解質における経時変化の結果も鑑みると、両薬剤共に投与終了後 8 週までのモニタリングが必要であると考えられる。

過去の報告では、抗 EGFR 抗体薬による電解質異常として低 Mg 血症での発症時期や発症頻度における報告はあるが²⁹⁻³²⁾、各薬剤の投与終了後の電解質低下において患者を集積し検討した報告はない。電解質異常の遅延については、Fakih らが³⁰⁾、Cmab を投与した大腸がん患者 114 名における低 Mg 血症を検討した報告の中で、投与期間中に grade 3/4 の低 Mg 血症が 13 名に生じ、その内の 3 名が Cmab を中断している。その 3 名の内 2 名においては中断後に Mg の補充を行わなかったが 1 か月後に s-Mg >1.2 mg/dL まで回復している。しかし、1 名において

は硫酸 Mg 4 g を週 3 回静注にて補充し続け、5 か月間要したとしている。また、Pmab でのインタビューフォームの記載にある、投与終了から 4 週後の時点でも低 Mg 血症が回復していない症例は、臨床試験時の 1 症例であるため詳細は不明である。いずれの薬剤も投与終了後の s-Mg 低下の遅延における経過を述べた報告は非常に少なく³²⁾、さらに s-K と s-Ca の低下における遅延については検討されていない。このような中、本研究は抗 EGFR 抗体薬における投与終了後の電解質低下について症例を集積し検討した初の報告である。

抗 EGFR 抗体薬による低 Mg 血症の機序は十分には解明されていないが、腎臓(特に、ろ過された Mg の 70% が再吸収されるヘンレ係蹄上行脚)には EGFR が発現しており、尿細管における EGFR の遮断により、ろ過された Mg の再吸収が尿細管で可逆的に阻害されることが低 Mg 血症の原因であると報告されている³³⁾。中本らは、低 Mg 血症は検査値の低下として現れるが、自覚症状は現れにくいいため見過ごされてしまう可能性があり、治療早期からのモニタリングが必要であると考えている³¹⁾。本研究から、治療期間のみでなく投与終了後も s-Mg の低下が確認されたことや、自覚症状が現れにくいという理由からも血液検査による電解質の注意深いモニタリングが必要であると考えられる。

また、臨床的に著しい低 K 血症の内 50% が、Mg 欠乏を伴うと推定されている³⁴⁾。Mg 欠乏によって引き起こされた細胞内 Mg の減少は、Renal outer medullary potassium channel (ROMK チャンネル) を介し K 排泄を増加させる³⁴⁾。さらに、低 Mg 血症は臓器の Parathynoid hormone (PTH) の合成や分泌を妨げるために低 Ca 血症を引き起こすことも知られている³⁵⁾。Tejpar らは、grade 2 以上の低 Mg 血症が低 Ca 血症と関連したことを報告している³⁶⁾。これらのことから、抗 EGFR 抗体薬使用時は低 Mg 血症だけではなく、低 K 血症や低 Ca 血症についても継続したモニタリングが必要である。中本らの Cmab 投与中の低 Mg 血症における報

告の中で、研究の問題点として s-Ca・s-K・血清リン等、他の電解質変動の測定はしていない症例が多く、それらは調査不可能であったことがあげられている³¹⁾。Pazo-Oubiña らの報告でも、15-42%の患者で抗 EGFR 抗体薬投与期間中に s-Mg が測定されていなかったことが挙げられている³⁷⁾。このような中、本研究は、患者数は少ないものの電解質 3 系統 (Mg, K および Ca) を投与終了後も継続してモニタリングした貴重な報告である。

本研究において、Pmab の方が Cmab より電解質異常が遅延する傾向が確認されたが、Cmab は全患者が放射線併用療法であったのに対し、Pmab では 1 名を除き化学療法と併用されていたことが理由として考えられる。石黒らの報告では、Cmab 投与中に低 Mg 血症を発症した 217 名の内、併用化学療法ありが 187 名、なしが 30 名と報告している³⁸⁾。このことから、併用化学療法がある場合に電解質異常が起りやすいことが示唆される。また、Wang らのメタアナリシスの結果では、Cmab に比べ Pmab の症例で低 Mg 血症や低 K 血症は起りやすい結果が示されている²²⁾。

本研究では、grade 2 以上の電解質異常を呈した患者の中で、1 名のみ電解質の補充がされていなかった。それゆえ、薬剤師による電解質補充における積極的な処方提案や情報提供を今後努めていく必要がある。

本研究で副次評価として行った酸化 Mg 製剤、利尿剤、骨粗鬆症用薬などの経口剤の併用の有無による検討では、酸化 Mg 製剤については既存の報告^{31,36)}と同様に、低 Mg 血症との関連はないという結果であった。しかし、有意差の出なかった理由として患者数の不足が考えられるが、経口 Mg 製剤は、腸管からほとんど吸収されないため、影響を及ぼさない可能性も考えられる。利尿剤および骨粗鬆症用薬においては患者数がそれぞれ 3 名、2 名と非常に少なく統計的な解析はできなかった。利尿剤については、その使用と低 Mg 血症との相関性はみとめら

なかったという報告がある³⁶⁾。骨粗鬆症用薬 (Alfacalcidol) を服用していた患者での低 Ca 血症は生じていなかったが、2 名ともに低 Mg 血症は生じていたことから低 Mg 血症に関連する低 Ca 血症を予防できた可能性もあるが、この点については今回の結果からは不明である。

最近、Price らによる ASPECCT 試験の結果が報告³⁹⁾され、大腸がんの予後において、抗 EGFR 抗体薬投与時の低 Mg 血症発症例が未発症例に比べ Overall survival (OS)、Progression-free survival (PFS)、Response rates (RR) において良好な結果が認められた。このことから低 Mg 血症を上手く管理し、治療を継続していくことが重要であり、薬剤師によるモニタリングの強化と低 Mg 血症への対応が必要である。

以上、本研究は、Cmab における電解質モニタリングの推奨期間として投与終了後 8 週までの必要性を示すとともに、Pmab においては最低 8 週までのモニタリングは妥当であることを明らかにした。副次評価としての各種経口剤 (酸化 Mg 製剤、利尿剤、骨粗鬆症用薬) の併用が電解質低下に与える影響については、利尿剤および骨粗鬆症用薬においては、服用患者数が少なく統計的な解析ができなかったが、酸化 Mg 製剤においては併用の有無で有意差がないことを示した。

第5章 血液悪性腫瘍患者における Voriconazole 投与による幻視

第1節 緒言

血液悪性腫瘍患者では、治療において抗がん剤や免疫抑制剤を使用することや疾患による免疫力低下により深在性真菌症を引き起こすことがある。Voriconazole (VRCZ) は白血病患者での真菌感染症の予防や治療に幅広く使用されている第2世代のアゾール系抗真菌剤である。VRCZ は、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America) のガイドラインにおいて、侵襲性アスペルギルス症の第一選択薬として位置づけられている⁴⁰⁾。VRCZ は、忍容性にも優れ、副作用としては、肝障害、皮疹、不整脈、骨髄抑制、視覚障害や神経障害が知られている^{41,42)}。その中で、精神障害の頻度は1-5%未満であり、症状として錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視などが報告されている⁴³⁾。

そのような中、VRCZ 投与中の血液悪性腫瘍患者において、幻視症状を訴える患者を経験した。また、その中に閉眼時にのみ症状を訴える患者を何例か確認した。既に、VRCZ 投与中の幻視や幻聴は知られており、幻視の発症頻度や発症時期を調べた報告は散見されるが^{44,45)}、幻視発症時の特徴 (眼の状態) や症状の詳細について症例を集積し調査した報告はほとんどない⁴⁶⁾。薬剤師として、VRCZ による幻視症状を明らかにし、医師に適切な情報提供を行うとともに、患者へはVRCZ 投与前にその症状について説明し、発症時に不安を抱かせないようにすることが重要である。

そこで本研究では、血液悪性腫瘍患者における VRCZ 投与時の幻視の特徴や症状を明らかにするためにレトロスペクティブに症例集積調査を行い、発症頻度、発症時期、症状持続期間、発症時の特徴と症状の詳細について検討を行った。ま

た、幻視を発症した患者と発症しなかった患者での VRCZ の血中濃度の違いや、
幻視と視覚障害（霧視・色調変化・羞明）との関連についても検討を行った。

第2節 方法

1. 対象患者

2005年10月1日から2015年12月31日の間に、当院血液内科に入院した血液悪性腫瘍患者のうち、真菌感染症にてVRCZが投与された患者とした。

2. 調査方法

電子カルテの診療記録から後方視的に、上記期間での対象患者における患者背景として、VRCZ開始時の年齢・性別・疾患名・中枢神経系の合併症・腎機能 (Serum creatinine)・肝機能 (Asparate transaminase, Alanine transaminase, Total bilirubin)・VRCZの血中濃度に影響を及ぼす薬剤・VRCZの開始用量と維持量を調査した。VRCZ投与後の調査として、幻視の発症の有無、視覚障害 (霧視・色調変化・羞明)の発症の有無、VRCZの血中濃度 (トラフ値)を調査した。次に、VRCZによる幻視を発症した患者の発症頻度・発症時期・症状持続期間・発症時の特徴・症状の詳細について調査を行った。

3. 評価項目

1)幻視を発症した患者と発症しなかった患者でのVRCZの血中濃度 (トラフ値)の比較、2)幻視と視覚障害 (霧視・色調変化・羞明)との関連性について評価した。

4. 統計解析

統計解析には統計ソフトEZR (CHUGAI-IGAKUSYA Institute Inc.)を用い、幻視を発症した患者群と発症しなかった患者群における患者背景の比較にはt-test、Chi square testあるいはFisher's exact testを、VRCZの血中濃度の比較にはUnpaired t-testを、視覚障害の有無の比較にはChi square testを行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

5. 倫理的配慮

本研究は、当院臨床研究審査小委員会の承認 (承認番号 1125) を得て個人情報の取り扱いに留意し行った。

第3節 結果

1. 対象患者

2005年10月1日から2015年12月31日の間に当院血液内科に入院し、VRCZが投与された血液悪性腫瘍患者は104名であった。内1名はVRCZ投与後に発疹を発症し1日で中止となったため対象から除外し、計103名を調査対象とした。

2. 患者背景

患者背景をTable 16に示す。対象患者103名の内、15名(14.6%)が幻視を発症した。幻視を発症した患者と発症しなかった患者との間で、患者背景に有意差は認められなかった。

Table 16 Demographic characteristics of the patients

	Patients with visual hallucinations	Patients without visual hallucinations	<i>P</i>
Total number of patients	n = 15	n = 88	
Gender; male/female	9/6	56/32	0.984 ^{a)}
Age; mean (range)	69.3 (52–78)	70.7 (35–92)	0.637 ^{c)}
Disease	AML 5	AML 19	0.332 ^{b)}
	ALL 1	ALL 3	
	CLL 1	CLL 1	
	MDS 5	MDS 29	
	MM 1	MM 10	
	NHL 2	NHL 26	
Therapy	Chemotherapy 12	Chemotherapy 63	0.848 ^{b)}
	Immunosuppressive agent 0	Immunosuppressive agent 3	
	Conservative treatment 3	Conservative treatment 22	
Serum creatinine (mg/dL); mean ± SD	0.69 ± 0.16	0.76 ± 0.40	0.492 ^{c)}
AST (U/L); mean ± SD	22.0 ± 12.9	40.9 ± 107.3	0.501 ^{c)}
ALT (U/L); mean ± SD	36.1 ± 52.9	38.9 ± 64.0	0.875 ^{c)}
T-bil (mg/dL); mean ± SD	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.7 (n = 87)	0.714 ^{c)}
		Phenytoin 1	
		Omeprazole 1	
		Rabeprazole 5	
		Prednisolone 3	
Drugs interacting with VRCZ	Dexamethasone 1	Omeprazole 9	-
		Rabeprazole 19	
		Prednisolone 11	
		Dexamethasone 3	
Voriconazole initial dose (mg/day); mean ± SD	576.0 ± 139.4	Methylprednisolone 1	0.195 ^{c)}
		525.0 ± 138.6	
Voriconazole maintenance dose (mg/day); mean ± SD	382.7 ± 75.8	345.9 ± 89.8	0.141 ^{c)}

SD, standard deviation

AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome;

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; T-bil, total bilirubin

a) Chi square test, b) Fisher's exact test, c) t-test

3. VRCZ による幻視症状

VRCZ による幻視を発症した患者 15 名 (14.6%) における発症時の特徴と症状の詳細を Table 17 に示す。幻視の発症時期は day 1-7 で、15 名中 7 名が開始早期 (day 1-2) に発症していた。症状持続期間は一過性 (2-12 日間) が 3 名、治療終了まで続いたが 6 名、不明が 6 名であった。発症時の特徴は、閉眼時 11 名 (73.3%)、開眼時 1 名、不明 3 名であった。閉眼時に発症していた 11 名全ての患者の共通点として、目を閉じた時にのみ症状が現れ、目を開くとそれが見えなくなるという症状を訴えていた。幻視の症状は、「見知らぬ人、動物、風景、食べ物、風船、映像などが見える」であった。

Table 17 Characteristics of 15 patients who experienced visual hallucinations during voriconazole treatment

Patient No.	Disease	Sex	Age	VRCZ initial dose (mg/day)	VRCZ maintenance dose (mg/day)	Onset time	Duration of symptoms, days	Details of symptoms	Eyes open or closed at onset	Visual disturbances	Plasma VRCZ trough level (µg/mL)
1	AML	F	71	500 IV	400 IV	day 7	until the completion of therapy	The patient saw strange images like dried fish	closed	blurred vision color blindness (yellow)	4.76
2	NHL	M	63	800 PO	400 PO	day 2	until the completion of therapy	The patients saw a lot of hair scattered on the table	open	diplopia	2.85
3	MDS	M	70	700 IV	400 IV	day 2	2 days	The patient saw clear figures of children and animals. He did not experience this in the daytime or with open eyes	closed	color blindness (yellow) photophobia	-
4	MDS	F	70	600 IV	400 IV for 14 days, then 200 IV	day 3	until the completion of therapy	After waking and going to the toilet, various scenes and animals appeared when the patient closed her eyes	closed	photophobia	8.7
5	MDS	M	78	400 PO	400 PO	day 1	until the completion of therapy	The patient saw beautiful scenery when he closed his eyes. However, he understood that it was not real because he could not touch it. When I was interviewing him, he said that 'I see a beautiful white lady and a ballon in front of a green forest, when I close my eyes now. However, no scary thing is visible'	closed	-	5.5
6	NHL	M	70	400 IV	200 IV	day 2	unknown	The patient saw strange things and shrimp	unknown	-	-
7	MDS	M	70	600 PO	500 IV	day 1	3 days	The first day, the patient saw people at around 10 pm, when he closed his eyes. The next day, he saw food. However, these disappeared when he opened his eyes	closed	photophobia blurred vision	2.73
8	AML	M	52	760 IV	500 IV for 17 days, then 400 PO	day 5	12 days	When the patient closed his eyes, he saw scenes as though he was watching a video	closed	photophobia	-
9	CLL	F	71	480 IV	320 IV for 8 days, then 400 PO	day 4	until the completion of therapy	The patient saw a nice landscape, such as the roofs of houses under a blue sky. When she closed her eyes, she stood in a place like a theater and could move through it. The scene then changed and a forest appeared. She was surrounded by greenery. The scene kept changing in this manner	closed	-	-
10	AML	F	74	600 IV	400 IV	day 4	unknown	The patient could not sleep because she saw that two unknown people had invaded the toilet in her room. In addition, someone was running above her head all night	unknown	-	7.2
11	ALL	M	70	400 PO	400 PO	day 2	unknown	The patient saw strange images like those in a movie	closed	color blindness (orange)	-
12	MM	F	64	400 PO	400 PO	day 2	unknown	When the patient closed his eyes, he saw animals or total darkness. This symptom appeared during the day or night, but it disappeared when he opened his eyes	closed	-	-
13	MDS	M	69	600 IV	300 IV	day 4	until the completion of therapy	The patient saw ants	unknown	blurred vision	-
14	AML	F	71	600 IV	300 IV	day 4	unknown	The patient saw various scenes like those in a movie when she closed her eyes	closed	blurred vision	-
15	AML	M	77	800 IV	520 IV	-	unknown	The patient saw scenes like those in a movie when he closed his eyes	closed	-	-

AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; MM, multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; VRCZ, voriconazole IV, intravenous; PO, orally

4. 幻視と VRCZ 血中濃度および視覚障害との関連

幻視と VRCZ 血中濃度との関連について Fig. 6 に示す。幻視を発症した患者では、15 名中 6 名で VRCZ 血中濃度が測定されており、血中濃度は $5.40 \pm 2.37 \mu\text{g/mL}$ であった。幻視を発症しなかった患者では、88 名中 25 名で血中濃度が測定されており $4.26 \pm 2.41 \mu\text{g/mL}$ であった。両群で有意差はなかった。

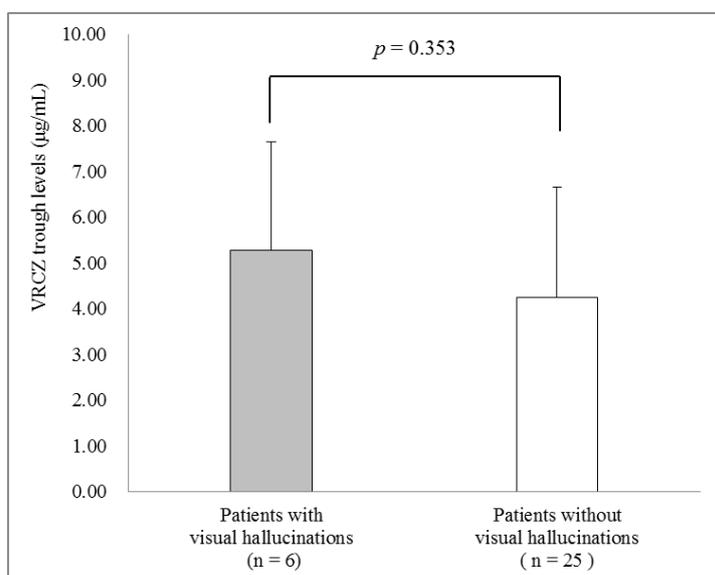


Fig. 6 Comparison of the mean trough plasma voriconazole (VRCZ) levels in patients with and without visual hallucinations.

The shaded region represents the mean trough levels in patients with visual hallucinations, while the unshaded region represents the mean trough levels in patients without visual hallucinations. *p* value, unpaired *t*-test.

次に、幻視と視覚障害（霧視・色調変化・羞明）との関連について Fig. 7 に示す。幻視を発症した患者の 60.0% (9/15) が視覚障害を伴い、発症しなかった患者の 19.3% (17/88) に比べ高い割合であった ($p < 0.05$)。

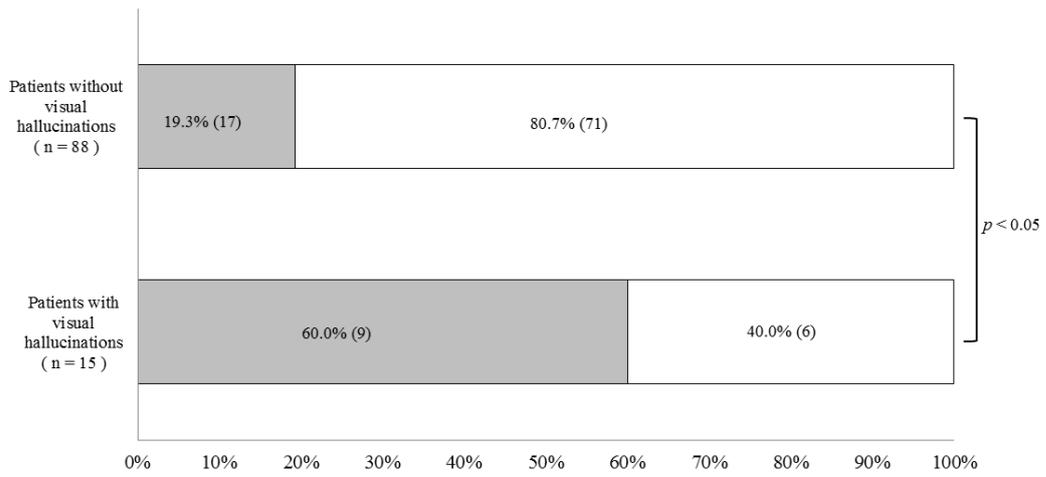


Fig. 7 The level of visual disturbances in patients with and without visual hallucinations.

The shaded region represents the percentage with visual disturbances, while the unshaded region represents the percentage with no visual disturbances. p value, Chi square test.

第4節 考 察

本研究では、VRCZの副作用である幻視症状に関する調査結果から、発症頻度、発症時期、症状持続期間、発症時の特徴、症状の詳細、視覚障害との関連について明らかにした。視覚障害や幻覚を起こすものとしては、発熱、低酸素症、重篤な代謝障害、肝不全、腎不全、神経障害、側頭葉てんかん、脳腫瘍などが知られている⁴⁷⁾。しかし、本研究で幻視を発症した症例においては、Table 17の患者No. 2の1名を除き、これらの関与は認められなかった。それゆえ、幻視はVRCZに起因するものと考えられた。

発症頻度について、USAの添付文書では幻覚は2.4%と報告されているが⁴⁸⁾、本研究では、103名中15名(14.6%)に幻視症状が確認され、発症頻度においてZoniosらの報告[95名中16名(16.8%)]⁴⁴⁾と同様であった。しかし、本研究では、幻聴を伴っていた患者は1名のみであった。Zoniosらの報告では⁴⁴⁾、16名中5名が幻聴も伴っていた。Doltonらも、VRCZ投与患者201名中21名(10.5%)に幻視や幻聴が生じたと報告している⁴⁵⁾。発症時期については、Zoniosらは1週間以内に発症していたと報告しているが⁴⁴⁾、我々の調査でも1週間以内に発症していた。また、15名中7名が開始早期(day 1-2)に発症していた。症状持続期間は、本研究では、一過性(2-12日間)が3名、治療終了まで続いたが6名、不明が6名であった。Zoniosらも、幻視は治療中続く者もいれば、一過性で自然に消失する者もいたと報告している⁴⁶⁾。さらに、本研究では、幻視発症時の特徴として、不明3名を除いた12名中11名で閉眼時にのみ症状が現れていたことを確認した。開眼時に幻視症状を発症していた1名の患者は、中枢神経再発の患者であり、VRCZ投与前から複視や構音障害があった。このため、VRCZ投与中の幻視が、VRCZによるものではない可能性があった。11名の患者の閉眼時にみられた幻視

の症状は、「見知らぬ人、動物、風景、食べ物、風船、映像などが見える」であった。唯一症例を集積し、幻視症状を詳細に記した Zonios らの報告では⁴⁶⁾、見知らぬ人々が部屋の中にいる光景、スターウォーズに出てくるキャラクターのような人形の出現、美しい場所や風景、部屋の家具が動いている光景、自分の家にいる光景などを報告している。また、発症時の特徴として一部の患者では、眼を閉じたときや寝ようとするときに症状が増強したと報告している。しかし、本研究では 11 名の患者は閉眼時にのみ症状が現れ、開眼時は症状が消失するという点が大きく異なっていた。

本研究では、幻視と視覚障害（霧視・色調変化・羞明）との関連についても検討し、VRCZ 関連幻視を発症した患者の 60.0% (9/15) が視覚障害を伴い、発症しなかった患者の 19.3% (17/88) に比べ高い割合であった ($p < 0.05$)。VRCZ の視覚障害は血漿中濃度に関連し、血漿中濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ 上昇するごとに、視覚障害発現のオッズ比が 4.7% ずつ増加することが報告されている⁴⁹⁾。幻覚は一般的に視覚障害を併存するが⁵⁰⁾、VRCZ による幻覚による視覚障害のメカニズムはまだ解明されていない。VRCZ は脳脊髄液や脳細胞に高濃度に累積する^{50,51)}。VRCZ の血漿濃度は肝酵素の上昇、視覚障害や精神障害と関連しているという報告がある^{41,52)}。これゆえ、VRCZ の濃度によっては網膜や中枢神経に影響を及ぼすかもしれないと言われている⁵⁰⁾。閉眼時の幻視について、薬剤の副作用以外では、Yoshimura らによる髄膜腫瘍摘出後に閉眼時のみの幻視を来した 2 症例の報告がある⁵³⁾。Yoshimura らは、幻視の発症機序に関して、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) の結果から脳血流変化の関与を示唆している。腫瘍摘出後には時にぜいたく灌流が生じるため、これがいずれかの視覚関連領域に生じた場合に幻視が出現する可能性を述べている。また、盲視野内幻視と異なり、閉眼時に幻視として現れる機序としては、閉眼による外的刺激入力 of 遮断が関与している可

能性があると述べている。VRCZ 投与患者における幻視と脳血流との関連の報告はなく、今後 VRCZ においても明らかにしたい点の 1 つである。

Zonios らは、幻覚を発症した 16 名中 14 名の患者の平均 VRCZ 濃度 4.53 $\mu\text{g/mL}$ は幻覚を発症しなかった 78 名の患者の平均値 2.52 $\mu\text{g/mL}$ よりも有意に高かったと報告している ($p=0.04$)⁴⁴⁾。Dolton らも、VRCZ $\leq 5 \mu\text{g/mL}$ の患者では 170 名中 2 名 (1.2%)、 $> 5 \mu\text{g/mL}$ の患者では 31 名中 10 名 (32.3%) に幻視や幻聴が生じており、 $> 5 \mu\text{g/mL}$ の群において有意 ($p<0.01$) に発症頻度が高かったと報告している⁴⁵⁾。しかし、本研究では、幻視を発症した患者と発症しなかった患者との間で、血中濃度には有意差はなかった。その理由として、血中濃度の測定割合が低かったことが原因として考えられる。Boyd らは⁵²⁾、VRCZ の経口投与を受けた患者では血中濃度が 6 $\mu\text{g/mL}$ を超すことはほとんどなく、血中濃度に関連する毒性に対し、“first-pass”であるかもしれないと述べている。Zonios らは⁴⁶⁾、幻覚を発症した 12 名中 3 名に VRCZ の静注投与から経口投与への変更を試み、3 名中 2 名がそれにより症状が消失したと報告している。しかし、本研究では、幻視症状が認められた患者においては、経口投与の患者においても症状は出現していた。また、幻視は治療中続く者もいれば、一過性で自然に消失する者もいた。それゆえ、まず症状の程度や血中濃度の確認を行い、状況に応じて剤型変更の検討はすべきであると考えられる。

VRCZ における薬物動態の変動は良く知られており、体重・蛋白結合・食べ物や薬物相互作用のようないくつかの要因に依存する⁵⁴⁾。また、効果と安全性を確保するために、Therapeutic drug monitoring (TDM) は重要であり、治療域として 1–5.5 $\mu\text{g/mL}$ が通常推奨されている⁵⁵⁾。Dolton らは⁴⁵⁾、VRCZ の血中濃度に影響する因子として、年齢の上昇、用量、Proton pump inhibitor (PPI): Omeprazole、Pantoprazole、Esomeprazole、Rabeprazole が有意に血中濃度を増加させ、経口投与

(静注投与との比較)、体重増加、Rifampicin、Phenytoin、Glucocorticoid (Prednisone/Prednisolone、Methylprednisolone、Dexamethasone) の併用が有意に血中濃度を減少させることを報告している。血液悪性腫瘍での化学療法時は、治療として Glucocorticoid や予防薬として PPI が投与されるケースが多く、薬剤師は相互作用に注意を払わなければならない。本研究においては、45 名に相互作用を起こす薬剤が投与されていたにもかかわらず、その内 33 名は TDM が行われていなかった。また、VRCZ は CYP2C19 遺伝子多形による代謝異常についても知られており、白人の 1-6% に比べ、アジア人種は 12-23% と多い⁵⁶⁾。遺伝子多形の検査はまだ保険適応になっておらず、日常臨床において検査を行うことは困難である。そのためにも、TDM による薬剤師の監視の強化が必要である。

Zonios らの報告では⁴⁴⁾、幻覚を発症した 16 名中 10 名が投与を中止し、6 名が減量となっていた。Dolton らは⁴⁵⁾、神経毒性が認められた全ての患者に VRCZ の休止や減量を行っていた。本研究では、幻視を発症した患者では、1 名を除き治療中断や変更はなく、投与継続が可能であった。可能であった理由として、薬剤師が、最初の閉眼時の幻視を訴えた患者における経験から、それ以降の患者には「VRCZ に関連する閉眼時の幻視は、投与中のみに見られる一時的な症状であり、投与が終われば消失するので心配しないように。」と服薬指導時に説明していたことが影響していると考えられる。しかし、患者 No.12 の 1 名においては、該当患者の主治医が VRCZ による幻視症例の経験がなかったため、患者を精神科に紹介していた。精神科医は、この患者は精神疾患ではないと診断し、経過観察を主治医に指示した。投与を継続するかどうかについては、見当識異常、昏睡や痙攣などの精神障害を伴う場合は中止が必要であると考えられるが、本研究の結果から血中濃度が正常域で閉眼時のみ幻視症状が現れる場合は、患者が治療を拒否しない限りは中止にすべきではないと考えられる。

本研究は、血液悪性腫瘍患者における VRCZ 投与時の幻視の発症頻度、発症時期、症状持続期間、発症時の特徴、症状の詳細を明らかにした。その特徴の中で、発症した患者の 73.3%が閉眼時に発症し、それらの患者は眼を閉じた時にのみ症状が現れ、眼を開くとそれが見えなくなるという共通点があることを初めて明らかにした。さらに、VRCZ による幻視の発症と視覚障害との間に関連性があることを示した。しかし、幻視の発症と血中濃度との関連性については示せなかった。薬剤師は、VRCZ 投与開始時に患者へは、副作用において視覚障害についてのみではなく、幻視症状とその特徴についても説明し、発症時に患者が不安を抱かないように事前に説明することが重要である。また、幻視症状による安易な薬剤投与の中止は治療効果の妨げになるため、VRCZ の TDM による裏付けを持って続行や中止を検討すべきである。

総 括

がん薬物療法において、患者に安心して安全な質の高い薬物療法を提供するためには、各職種がそれぞれの専門性を活かし、連携と補完を重視したチーム医療を実践する必要がある。特に、がん薬物療法に精通する薬剤師は、がん薬物療法でのチーム医療における安全管理を担う重要なポジションを期待されており、その役割を果たすために実臨床での多岐に渡る安全管理の問題点を追及し薬学的エビデンスを構築しなければならない。

実臨床におけるがん薬物療法に関する安全管理を目的に、著者が薬剤管理指導業務、外来化学療法室業務、抗がん剤調製業務などの各種がん薬物療法に関わる業務に携わってきた中で、安全管理において自身が気づいた問題点や医療スタッフからの相談内容を解決するために各種研究に着手し、有用な知見を得ることができた。

第 1 章では、抗がん剤注射液 (液体バイアル製品) 調製時における注射針の違いによる液漏れの研究を行った。当院採用抗がん剤注射液 9 品目 18 規格および針先のカット面の長さが異なる 3 種類の注射針を対象とした「針刺し試験」による液漏れの検討から、抗がん剤調製時に Vinorelbine 10 mg および 40 mg においては 21G×1¹/₂SB 針を、他の 8 品目 16 規格においては、18G×1¹/₂SB 針を使用することで液漏れ対策に繋がることを見出した。また、これらの結果と提出資料 (ゴム栓の厚み・製造温度・薬液の粘度) から、ゴム栓中心部の厚みと針先のカット面の長さの違いにより貫通状態ができ、毛管現象によって液漏れが生じる可能性が要因の一つとして示唆された。以上より、抗がん剤液体バイアル製品調製時の液漏れ対策として薬品ごとに推奨する注射針を明らかにし、抗がん剤調製時の曝露対策の一つとして、新たな情報を臨床現場に提供することができたことは、医療ス

タッフの安全管理の点で非常に重要である。

第2章では、Etoposide 希釈液における自然落下での滴下数および点滴制御型輸液ポンプを使用した一定条件下での滴下速度の目安を構築するための研究を行った。その結果、0.4–0.6 mg/mL Etoposide 5%ブドウ糖および生理食塩希釈液での自然落下での滴下数は、輸液セット (15 滴 \approx 1 mL) の滴下表示と著しい差があることを示した。また、Etoposide 5%ブドウ糖および生理食塩希釈液ともに 0.4 mg/mL、0.5 mg/mL、0.6 mg/mL の濃度間で滴下数に差がないことも示した。これらの結果から 0.4–0.6 mg/mL Etoposide 5%ブドウ糖および生理食塩希釈液における 30 秒あたりの自然落下での滴下数の目安はそれぞれ47滴および48–50滴となることを見出した。次に、0.4 mg/mL Etoposide 5%ブドウ糖および生理食塩液希釈液 250 mL を1時間で点滴制御型輸液ポンプを用いて滴下するための設定速度の目安を検討したところ、ともに設定上限速度 300 mL/時を上回ることを示した。このケースでは、自然落下にて投与するか、流量制御型輸液ポンプで専用の輸液セットを用いて投与する必要があることを明らかにした。以上より、臨床現場で Etoposide 希釈液を投与する際の情報を提供することができたことは、抗がん剤の適正な投与管理の点で非常に重要である。

第3章では、薬剤師を中心としたチームで取り組むHD-L-PAM療法時の短時間型口腔内冷却法の研究を行った。薬剤師を中心とした医師、看護師からなるチームにてCryotherapyを実践するための「患者説明書」および医療スタッフ間での「タイムフロー」を作成した。これらのツールを用いて実施したCryotherapyを評価するために、当院の血液内科でHD-L-PAM療法時にCryotherapyを行った20症例において口内炎の発症を後方視的に調査した結果、過去の報告と同程度の予防効果が得られ、忍容性については優れていた。副次評価としてCryotherapy実施時の患者背景の違いによる口内炎の発症をL-PAMの投与量、性別、氷の使用量の3因子に

ついて比較した結果、いずれの因子においても有意差がないことを示した。さらに準備すべき氷の必要量として、約2パック(420 g)/回が目安になることを見出した。以上より、HD-L-PAM療法時の口内炎対策としてCryotherapyを臨床現場で実践するためのツールや新たな情報を提供することができたことは、抗がん剤による副作用対策という安全管理の点で非常に重要である。

第4章では、抗EGFR 抗体薬における投与中止後8週までの血清電解質モニタリングの必要性について研究を行った。当院で大腸がんおよび頭頸部がんに対してCmabを投与した患者16名、Pmabを投与した患者7名を評価対象とした。各患者での電解質異常の結果から、Cmab投与患者ではD期まで続く低K血症の患者が、Pmab投与患者ではD期まで続く低Mg血症および低K血症の患者が確認された。また、各期間における電解質最低値の平均値の経時変化から、Cmab投与患者では、s-Mgが導入時に比べA期からC期において低いことを示した ($p<0.05$)。Pmab投与患者では、s-Mgは導入時に比べB期を除くA期からD期において低く ($p<0.05$)、cs-Caは導入時に比べA期からC期において低いことを示した ($p<0.05$)。これらの結果から、Cmabにおける電解質モニタリングの推奨期間として投与終了後8週までの必要性を示すとともに、Pmabにおいては最低8週までのモニタリングは妥当であることを明らかにした。副次評価で行った併用薬による電解質低下に与える影響では、酸化Mg製剤においては併用の有無で有意差がないことを示した。以上より、抗EGFR 抗体薬における投与中止後8週までの血清電解質モニタリングの必要性を初めて明らかにしたことは、抗がん剤による副作用対策という安全管理の点で非常に重要である。

第5章では、血液悪性腫瘍患者における Voriconazole 投与による幻視についての研究を行った。当院血液内科に入院した血液悪性腫瘍患者のうち、真菌感染症にて VRCZ が投与され評価可能であった 103 名について後方視的に調査した。そ

の結果、幻視の発症頻度、発症時期、発症期間、症状を明らかにすることができた。また、発症時の特徴として幻視を発症した 15 名中 11 名 (73.3%) が閉眼時に発症しており、これらの患者の共通点として、眼を閉じた時にのみ症状が現れ、眼を開くとそれが見えなくなるという症状があることを初めて明らかにした。さらに、幻視の発症と視覚障害 (霧視・色調変化・羞明) との間に関連性があることを見出した。以上より、VRCZ による幻視症状の特徴を明らかにしたことは、医師や看護師へ幻視発症時の投与継続の可否を判断する情報として提供することができ、患者へ投与前に VRCZ による幻視症状についての説明をすることで心構えができ、発症時の不安を軽減することができることから、安全管理および治療継続を支援する点で非常に重要である。

ここに報告した第 1 章から 5 章までの研究は、がん薬物療法における実践的な安全管理に関する方策として、抗がん剤調製時の曝露対策、がん薬物療法時の適正な投与管理および副作用対策についての重要な知見を明らかにした。

以上、本研究によって得られた知見は、臨床に携わる薬剤師をはじめ、医師、看護師が、がん薬物療法を実践する際に安全管理の質を高めるために極めて有用な情報となり、患者および医療スタッフが安心して安全ながん薬物療法を実践するために貢献することができると思う。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なる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病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授 舘知也先生に深く感謝します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言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、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立哲夫先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室教授 中村光浩先生に深く感謝します。

研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました一宮市立市民病院薬剤局長 山村益己先生、元一宮市立市民病院薬剤局長 青山佳晃先生、多岐に渡るご協力を賜りました一宮市立市民病院薬剤局の皆様心より感謝いたします。

引用文献

- 1) 2012年6月, 厚生労働省, がん対策推進基本計画, http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf.
- 2) 2010年4月30日, 医政発 0430 第1号, 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 (厚生労働省医政局長).
- 3) 宇佐美英績, 木村美智男, 吉村智哲, 大塚崇史, 森卓之, 中尾俊也, 大月千祐, 生田敬三, 安田忠司. がん化学療法への薬剤師の役割～化学療法プロトコル登録制の開始とその活用. 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 919–922 (2007).
- 4) 桜田宏明, 森田和彦, 青山佳晃, 北村邦朗. がん化学療法レジメン認定分会の取り組みと薬剤師の役割. 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 677–680 (2007).
- 5) 桜田宏明, 大島有美子, 橋本博, 森田和彦, 青山佳晃, 北村邦朗. がん化学療法レジメン認定分会の取り組み (第2報) –がん化学療法における減量割合の検討–. 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 965–969 (2009).
- 6) 細川健一, 日比龍吉, 青山佳晃, 森田和彦, 橋本博, 小島昌代, 桜田宏明, 山中規明. 日本薬学会第123年会講演要旨集4, 長崎, 2003, pp.117.
- 7) 矢後和夫, 黒山政一. 注射薬調剤, じほう, 東京, 2000, pp.221.
- 8) 幸保文治. タキソール®注の投与に用いられる点滴用器具 (第3報). 新薬と臨床, **52**, 1000–1008 (2003).
- 9) 柳沢孝次, 香西康司, 幸道秀樹. エトポシド注の各種輸液希釈後の結晶析出に関する検討. 新薬と臨床, **45**, 999–1002 (1996).
- 10) 幸保文治. タキソール注の投与に用いられる点滴用器具 (続報). 医薬ジャーナル, **35**, 1143–1147 (1999).
- 11) Dumontet C, Sonnet A, Bastion Y, Salles G, Espinouse D, Coiffier B. Prevention of

- high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone Marrow Transplantation*, **14**, 492–494 (1994).
- 12) Meloni G, Capria S, Proia A, Trisolini SM, Mandelli F. Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *Lancet*, **347**, 1691–1692 (1996).
 - 13) Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, Maloney DG, Press OW, Bensinger W. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **37**, 1031–1035 (2006).
 - 14) グラクソ・スミスクライン株式会社, アルケラン静注用 50 mg 添付文書, 2009 年 10 月改訂 (第 6 版)
 - 15) 稲垣紀子, 大上幸子, 重田弘恵, 田坂大象. メルファラン大量投与におけるクライオセラピーの有効性の検討. *臨床血液*, **47**, 1469–1471 (2006).
 - 16) Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Kudo M, Yashima T, Kondo S, Ikeda Y, Okamoto S. Brief oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*, **14**, 392–395 (2006).
 - 17) Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, Powles R, Nicolson M, Hickish T, Selby P, Treleavan J, Viner C, Malpas J. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol*, **12**, 759–763 (1994).
 - 18) Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, Gandola L, Tarella C, Pileri A, Ravagnani F, Valagussa P, Bonadonna G. High-dose chemother-

- apy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, **336**,1290–1297 (1997).
- 19) Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, Bocková J, Misaniová L. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and AP-BSCT-results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer*, **13**, 554–558 (2005).
 - 20) 小川千晶. Patient Instruction in Cancer Chemotherapy, 株式会社医薬情報センター, 東京, 2010, pp.8–9.
 - 21) Goldberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S. Patient preceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer*, **12**, 526–530 (2004).
 - 22) Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Tao A, Xiao Y, Yang J, Zhou F, Zhou Y. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomised clinical trials. *Tumor Biol*, **36**, 3471–3482 (2015).
 - 23) Amgen Inc. Vectibix[®] (panitumumab) injection, Prescribing Information, Revised 02/2015
 - 24) European Medicines Agency. Vectibix[®] (panitumumab) injection, Summary of Product Characteristics, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf , Revised 01/2015
 - 25) 武田薬品工業株式会社, ベクティビックス[®]点滴静注 100 mg・400 mg インタビューフォーム, 2015年4月改訂 (第11版)

- 26) Eli Lilly Inc. Erbitux[®] (cetuximab) injection, Prescribing Information, Revised 04/2015
- 27) European Medicines Agency. Erbitux[®] (cetuximab) injection, Summary of Product Characteristics, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf, Revised 06/2009
- 28) メルクセローノ株式会社, アービタックス[®]注射液 100 mg 添付文書, 2015年7月改訂 (第9版)
- 29) Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. *JAMA*, **263**, 3063–3064 (1990).
- 30) Maliaka P, Ledford A. Electrolyte and protein imbalance following anti-EGFR therapy in cancer patients: A comparative study. *Exp Ther Med*, **1**, 307–311 (2010).
- 31) Nakamoto E, Kawakami K, Imada H, Shikibu S, Sugita K, Shinozaki E, Suenaga M, Matsusaka S, Mizunuma N, Hama T. Retrospective investigation on cetuximab-induced hypomagnesemia; Incidence, time of onset, and management. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **37**, 403–409 (2011).
- 32) Fakih MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, **6**, 152–156 (2006).
- 33) Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Salt L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst*, **97**, 1221–1224 (2005).
- 34) Haung CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*, **18**, 2649–2652 (2007).
- 35) Suh SM, Tashjian AH Jr, Matsuo N, Parkinson DK, Fraser D. Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *J Clin Invest*, **52**, 153–160

- (1973).
- 36) Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, Van Cutsem E. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*, **8**, 387–394 (2007).
 - 37) Do Pazo-Oubiña F, Estefanell-Tejero A, Riu-Viladoms G, Anglada-Martínez H, Molas-Ferrer G, Creus-Baró N. Magnesium monitoring practice in monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies therapy. *J Clin Pharm Ther*, **38**, 101–103 (2013).
 - 38) Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, Satoh T, Ito H, Seriu T, Sakata Y, Sugihara K. A Japanese post-marketing surveillance of cetuximab (Erbuitux®) in patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, **42**, 287–294 (2012).
 - 39) Price T, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AV, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K, Sidhu R, Murugappan S. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) vs. cetuximab (cmab) in chemorefractory wild-type (WT) *KRAS* exon 2 metastatic colorectal cancer (mCRC): Outcomes by hypomagnesemia (hypomag) in ASPECCT. *J Clin Oncol*, **33**, 2015 (suppl 3; abstr 705)
 - 40) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*, **52**, e56–93 (2011).
 - 41) Imhof A, Schare DJ, Schanz U, Schwartz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly*, **136**, 739–742 (2006).

- 42) Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djezzar S, Hansel S, Blayac JP, Hillaire-Buys D. Adverse effects of voriconazole: Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother*, **41**, 755–763 (2007).
- 43) ファイザー株式会社, ブイフェンド 200 mg 静注用 添付文書, 2016年2月改訂 (第16版)
- 44) Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, Natarajan V, Palmore T, Childs R, Skinner J, Bennett JE. Voriconazole metabolism, toxicity, and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype. *J Infect Dis*, **209**, 1941–1948 (2014).
- 45) Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemotherapy*, **56**, 4793–4799 (2012).
- 46) Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis*, **47**, e7–e10 (2008).
- 47) Raftery AT, Lim E, Östör AJK. Hallucinations, In: Raftery AT, Lim E, Östör AJK, eds. Churchill’s pocketbook of differential diagnosis. New York: Churchill Livingstone Elsevir: 213–215 (2014).
- 48) Pfizer Inc. VFEND[®] (voriconazole) injection, Prescribing Information, Revised 02/2015
- 49) Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol*, **46**, 235–243 (2006).
- 50) Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T, Tanaka T. Visual disturbance comorbid with hallucination caused by voriconazole in the Japanese population. *Int J Hematol*, **88**, 3–6 (2008).

- 51) Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, Linden R. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf*, **9**, 125–137 (2010).
- 52) Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis*, **39**, 1241–1244 (2004).
- 53) Yoshimura M, Uchiyama Y, Iwai Y. Visual hallucinations during eye closure after excision of meningioma-report of two cases. *Higher Brain Function Research*, **32**, 320–327 (2012).
- 54) Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet*, **45**, 649–663 (2006).
- 55) Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang IJ, Oh MD, Yu KS. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, **55**, 1080–1087 (2012).
- 56) Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*, **41**, 913–958 (2002).

略 語

auto-PBSCT	autologous peripheral blood stem cell transplantation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Ca	calcium
Cmab	cetuximab
cs-Ca	corrected serum calcium by serum albumin
EGFR	epidermal growth factor receptor
HD-L-PAM	high-dose melphalan
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology
K	potassium
L-PAM	melphalan
Mg	magnesium
PPI	proton pump inhibitor
Pmab	panitumumab
QOL	quality of life
s-Ca	serum calcium
s-K	serum potassium
s-Mg	serum magnesium
TDM	therapeutic drug monitoring
VRCZ	voriconazole