

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

がん薬物療法における安全管理と医療経済性の
臨床薬学的研究

福岡 智宏

目次

緒論	1
第 1 章 非小細胞肺癌患者への Pembrolizumab 投与における皮膚障害と有効性との関連性	
第 1 節 緒言	6
第 2 節 方法	7
第 3 節 結果	9
第 4 節 考察	14
第 2 章 Vincristine の投与方法の違いによる末梢神経障害の発現状況	
第 1 節 緒言	18
第 2 節 方法	19
第 3 節 結果	21
第 4 節 考察	25
第 3 章 Bortezomib の残薬破棄による経済的損失と分割調製による薬剤費削減効果の検討	
第 1 節 緒言	29

第2節	方法	30
第3節	結果	32
第4節	考察	33
第4章 抗がん薬への閉鎖式薬物混合システムの導入拡大における医療経済性		
第1節	緒言	37
第2節	方法	39
第3節	結果	42
第4節	考察	45
第5章 抗がん薬調製・投与環境の汚染状況と P-CLEAR による除染効果		
第1節	緒言	50
第2節	方法	51
第3節	結果	55
第4節	考察	58
総括		65
謝辞		69

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 70

略語・・ 83

緒 論

がんは日本人の死亡原因の第1位であり、2020年度には37万8385人ががんで亡くなっている¹⁾。がんに対して手術療法、放射線療法、薬物療法を組み合わせた集学的治療が実施されている。日本では2006年に「がん対策基本法」が成立し、さらにはがん対策の総合的かつ計画的な推進を図るため、第3期の「がん対策推進基本計画」が策定された²⁾。この基本計画において、外来薬物療法に関する十分な説明、支持療法をはじめとする副作用対策および新規薬剤への対応などについて、他職種と情報を共有することが安全に「がん薬物療法」を提供するためには重要とされている。国民の生命と健康のために「がん薬物療法」は重要な課題である。2010年には厚生労働省医政局通知「チーム医療の推進について」が発出された。現在、薬剤師が積極的にチーム医療に参加しており、「がん薬物療法」における薬剤師の取り組みが報告され^{3,4)}、「がん薬物療法」における薬剤師の薬学的介入が副作用の軽減に有用であると報告されている^{5,6)}。このように、薬剤師が副作用の重篤化の回避を担うことで、「がん薬物療法」の安全管理に貢献している。

がん対策推進基本計画の第2章の中で、科学的根拠を有する免疫療法および支持療法の推進について示されている。科学的根拠を有する免疫療法である免疫チェックポイント阻害薬（以下、immune checkpoint inhibitors: ICIs）を投与する

際には、これまでの薬物療法と異なった副作用管理に専門的な知識が求められている。Champiatらは、ICIsの副作用対策には予測・予防・発見・治療・観察の5つのポイントが大切とし、早期発見および早期治療が重要とされている⁷⁾。国内では、厚生労働省が作成した最適使用推進ガイドラインにおいて医療従事者が副作用スクリーニングを行うよう求められている。2013年には、殺細胞性抗がん薬および分子標的薬を用いた治療におけるがん患者の悩みや負担などに関する実態調査が行われた。治療に伴う副作用・後遺症に関する悩みのうち、薬物療法に関連する悩みが44.3%を占めている。その中でも「がん薬物治療」では副作用の頻度が高い末梢神経障害および脱毛のような外見の変化が上位となっている⁸⁾。これらの副作用が日常生活に影響を及ぼし、患者の生活の質（以下、quality of life: QOL）を低下させることが考えられる。しかし、外見の変化を伴う皮膚障害および末梢神経障害に対する支持療法はエビデンスが十分とはいえず、QOL低下に伴い治療継続が困難となる現状がある。早期発見および早期治療により副作用の重篤化を回避し、適切な支持療法の実施により用量強度を保った「がん薬物療法」の継続が課題である。

「がん薬物療法」を取り巻く医療現場の問題点は、副作用やその支持療法だけでなく、医療費の高騰化および医療従事者の職業性曝露が含まれる。悪性新生物に対する国民医療費は2009年度では約3兆円であったが、2020年度には約4.5

兆円と上昇している⁹⁾。これは分子標的薬および ICI などの高額な薬剤の登場および適応拡大による使用量の増加による薬剤費の高騰化が影響していると考えられる。さまざまながん種で費用対効果についての研究^{10, 11)}が行われているが、具体的な薬剤費削減方法については十分に研究が行われていない。2012 年度日本病院薬剤師会学術委員会学術第 4 小委員会による cisplatin および bortezomib (以下、BOR) などの 5 薬剤の廃棄量を調査した少数施設でのパイロット調査では、年間 1 億 5000 万円分以上の抗がん薬の廃棄が報告された¹²⁾。この結果は、抗がん薬廃棄の一部であり、全国の施設では、さらに多くの抗がん薬の廃棄が想定され、多額の経済的損失が生じている。抗がん薬廃棄の実態を把握し、限りある医療資源を有効利用することによる経済的損失の減少が課題である。

抗がん薬は発がん性、催奇形性および生殖毒性が認められ、医療現場における職業性曝露は大きな問題の一つである。抗がん薬を扱う医療従事者が、抗がん薬に長期に曝露されることで、健康障害が生じる可能性があるため¹³⁾、抗がん薬の調製および投与時に曝露対策を講じる必要がある。2015 年には、がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン(以下、国内ガイドライン)が作成され¹⁴⁾、安全キャビネット(以下、biological safety cabinet: BSC)、個人防護具(以下、personal protective equipment: PPE)および閉鎖式混合調製器具(以下、closed system

drug transfer device: CSTD) の使用が推奨されている。また、抗がん薬の環境曝露調査が重要とされているが、その方法が明確化されていないことおよび施設の費用負担が大きいことから、日常的に曝露量調査を行うことが難しい。そして、曝露量が低濃度であれば安全であるという根拠はない¹⁵⁾。抗がん薬曝露を低減するため、CSTD の使用や日常清掃などの曝露防止対策が重要とされている。しかし、CSTD は価格および調製時間に関する問題もあり、すべての薬剤に導入している施設は少ない。一方、国内ガイドラインでは BSC の日常清掃について記載はあるが、調製および投与環境の日常清掃については記載がなく、エビデンスに乏しいことが課題である。

本研究では、薬剤師による安全管理および医療経済性を目的とし、以下に示す知見を得た。第 1 章では、非小細胞肺癌において免疫関連の有害事象（以下、immune-related adverse events: irAEs）に含まれる皮膚障害発現と pembrolizumab（以下、PMB）の有効性の関連について明らかにし、薬剤師を含む医療従事者が皮膚障害を早期発見し、PMB を安易に中止せず、副作用をコントロールしながら継続していくことの重要性を見出した。第 2 章では、vincristine（以下、VCR）の急速静注と比較して点滴静注のほうが VCR の減量および中止を必要とする症例が少ないことを明らかにし、VCR の投与量、相対用量強度（以下、relative dose intensity: RDI）の維持および末梢神経障害の重篤化の回避に有用であることを見

出した。第 3 章では、BOR の調製時に生じた残薬の破棄による経済的損失を明らかにし、残薬を有効利用するための分割調製の有用性および残薬を減少させるための小容量規格製品の有用性を見出した。第 4 章では、抗がん薬調製において CSTD を導入拡大した場合の費用、施設負担額、および人件費について調査し、導入拡大した場合に必要な多額の費用が抗がん薬の曝露防止対策の障壁となっていることを見出した。第 5 章では、抗がん薬の調製・投与環境における P-CLEAR を用いた清掃が、日常業務において安全な作業環境保持に有用であることを見出した。

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

非小細胞肺癌患者への Pembrolizumab 投与における皮膚障害と有効性との関連性

第1節 緒言

ICIs は、殺細胞性抗がん薬および分子標的薬と異なる新たな抗がん薬として期待されており、非小細胞肺癌を含むさまざまながん種に適応される重要な薬剤である。PMB は、PD-1 (programmed cell death receptor-1) に対するヒト化モノクローナル抗体であり、活性化 T 細胞上の PD-1 に結合し、がん細胞上の PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) および PD-L2 (programmed cell death-ligand 2) との結合を阻害することで、がん細胞による活性化 T 細胞の抑制を阻害する薬剤である。無増悪生存期間 (以下、progression free survival: PFS)、全生存期間 (以下、overall survival: OS) の延長が臨床試験で報告され^{16, 17)}、PD-L1 陽性非小細胞肺癌において一次治療、既治療ともに PMB を用いた治療が広く使用されるようになってきた。ICIs は皮膚障害、甲状腺機能障害、下痢・大腸炎、間質性肺疾患など全身のあらゆる臓器でさまざまな irAEs を引き起こすことが知られている。irAEs に含まれる皮膚障害は多くが皮疹および掻痒感などの軽症例だが、中毒性表皮壊死融解症および皮膚粘膜眼症候群などの重症例までさまざまである。

る。皮膚障害全体の発現率は 5–15%で、程度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.0 で多くが Grade1 および 2 であったと報告されている^{18,19)}。European Society for Medical Oncology (ESMO) の Clinical Practice Guidelines では、Grade1 および 2 の皮膚障害に対して、外用ステロイド薬および経口抗ヒスタミン薬が推奨されている²⁰⁾。非小細胞肺癌患者に nivolumab を投与した場合、irAEs の発現と有効性に関連があると報告されている^{21–23)}。その一方で、悪性黒色腫に nivolumab を投与した場合、irAEs の発現と有効性には関連がなかったとの報告もある²⁴⁾。PMB 投与患者において、掻痒感を含めた皮膚障害を多く経験するが、irAEs に含まれる皮疹および掻痒感のような皮膚障害の詳細についての報告は見当たらない。また、非小細胞肺癌に対する PMB の有効性と皮膚障害の関連についての報告は見当たらない。そこで、本研究では irAEs のうち掻痒感を含めた皮膚障害の詳細を調査し、非小細胞肺癌における皮膚障害と PMB の有効性との関連性について検証した。

第 2 節 方 法

1. 患者背景

小牧市民病院において、2017 年 4 月から 2018 年 5 月に PMB を投与した非小細胞肺癌患者 32 例を対象とした。PMB は添付文書に従い、1 回 200 mg を 3

週間隔で 30 分間かけて投与された（キイトルーダ®点滴静注 100 mg 添付文書、MSD 株式会社、2022 年 11 月）。年齢、性別、European Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、臨床病期、Tumor Proportion Score（TPS）および前治療数について調査した。前治療数は、PMB 投与以前の化学療法レジメン数と定義した。

2. 皮膚障害と PMB の有効性との関連性の評価

皮膚障害発現群と皮膚障害非発現群の 2 群間における、皮膚障害の発現率、程度、発現時期、対応方法、発現した irAEs および PFS について、2018 年 10 月 31 日をデータカットオフとし後方視的に調査した。irAEs 発現群と irAEs 非発現群の 2 群間における PFS について調査した。

免疫学的機序が原因と考えられる有害事象で、先行研究^{25,26)}において報告がある甲状腺機能障害、皮膚障害、肺障害および神経障害などを irAEs と定義し、本研究は掻痒感を皮膚障害として含めた。皮膚障害は CTCAE ver.4.0 を用いてカルテ記載により評価した。

3. 統計処理

統計処理は EZR を用いて行なった²⁷⁾。2 群間の比較において、Mann-Whitney U test、Fisher's exact test、および Logrank test を用いた。検定は両側検定を用い、統計学的有意差は $P < 0.05$ とした。

4. 倫理的配慮

本研究は小牧市民病院の臨床研究倫理審査委員会より承認を得ている。(承認番号 181038)

第3節 結果

1. 患者背景

対象となった32例の患者を皮膚障害発現群と皮膚障害非発現群の2群に分け、患者背景をTable 1に示す。皮膚障害発現群と皮膚障害非発現群の2群間において年齢、性別、ECOG PS、臨床病期、TPS、および前治療数に有意差はなかった。

Table 1 Patient characteristics

	Skin irAEs group (n = 10)	No-skin irAEs group (n = 22)	P-value
Age, years (median (min-max))	77 (63–82)	76 (56–92)	0.745 ^a
Gender, n (%)			0.685 ^b
Male	7 (70)	16 (73)	
Female	3 (30)	6 (27)	
ECOG PS*, n (%)			0.648 ^b
0-1	9 (90)	17 (77)	
≥2	1 (10)	5 (23)	
Clinical Stage, n (%)			0.865 ^b
III	2 (20)	4 (18)	
IV	6 (60)	15 (68)	
Postoperative relapse	2 (20)	3 (14)	
TPS†, n (%)			0.640 ^b
≥50%	9 (90)	16 (74)	
<50%	1 (10)	6 (26)	
Prior systemic therapy (median (min-max))	2 (1–5)	2 (1–4)	1.000 ^a

* European Cooperative Oncology Group Performance Status : ECOG PS

† Tumor Proportion Score : TPS

^a Mann-Whitney U test

^b Fisher's exact test

2. 皮膚障害の発現率、発現時期および程度

皮膚障害は 10/32 例 (31%) に発現がみられた。皮膚障害発現時期の中央値 (範囲) は 4.5 コース (2–10 コース目) であった。皮膚障害は掻痒感および発疹を主症状とし、その程度は Grade 1 および 2 がそれぞれ 5 例と Grade 3 以上に至る重篤例はなかった。皮膚障害の治療には外用ステロイド薬および抗ヒスタミン薬

が使用され、ステロイド薬の全身投与を必要とした症例はなかった (Table 2)。

Table 2 The time to onset skin irAEs and treatment

No.	The time to onset skin irAEs (cycle)	Grade	Treatment		
			The external steroids	The anti-histamines (topical)	The anti-histamines (systemic)
1	6	1	○	—	—
2	2	2	—	○	—
3	2	1	—	—	—
4	2	2	○	—	—
5	4	1	○	—	○
6	10	2	○	—	—
7	5	2	○	—	—
8	7	1	○	—	—
9	8	2	○	○	—
10	4	1	○	—	—

3. 皮膚障害発現群および皮膚障害非発現群の PFS

皮膚障害発現群の PFS の中央値 390 日 (95%信頼区間: 168 日–評価不能)、皮膚障害非発現群は 128.5 日 (95% 信頼区間: 84–238 日) と、皮膚障害発現群において有意に PFS が延長していた ($P<0.05$ 、Figure 1)。10 例中 3 例は解析時において治療が継続されていた。10 例中 1 例は皮膚障害以外の irAEs 発現のため治療を終了したが、腫瘍は増悪せず経過していた (Figure 2)。

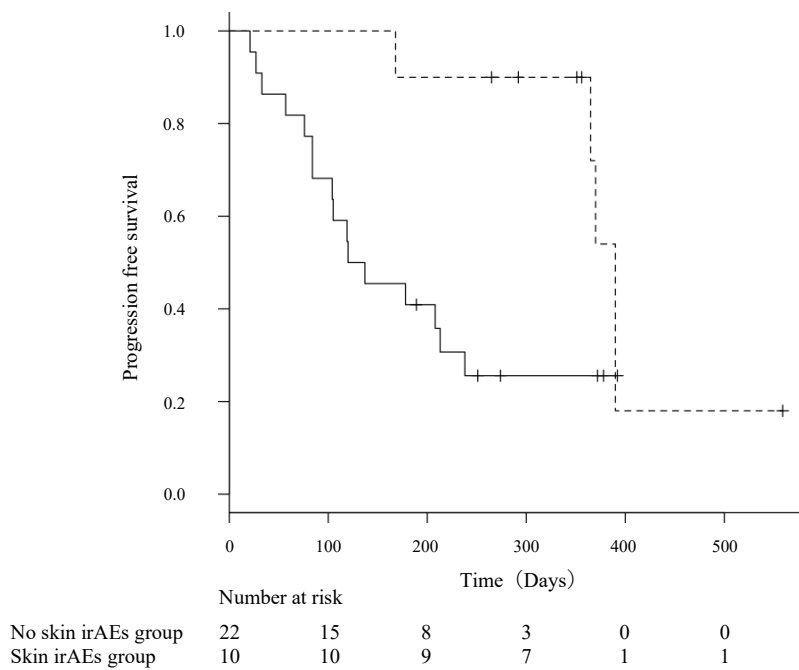


Figure 1 Kaplan-Meier curve of progression free survival in patients with or without skin irAEs

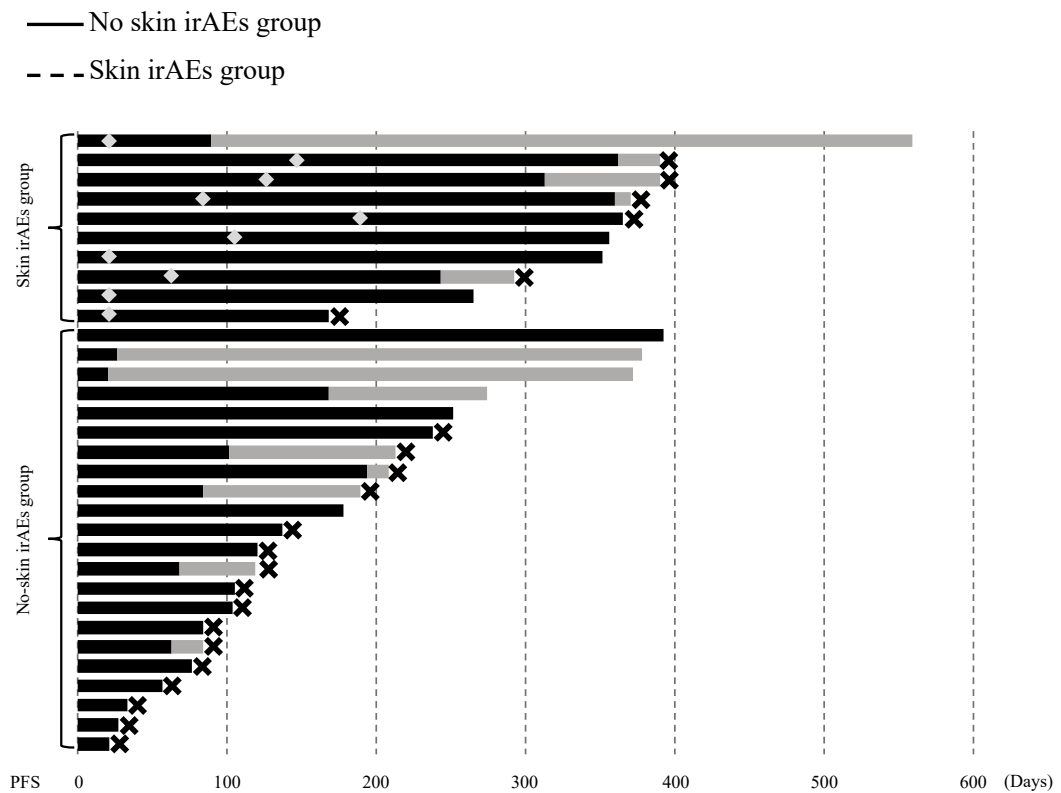


Figure 2 Swimmer's plot of progression free survival in patients with or without skin irAEs

- On PMB
- Off PMB
- ◆ The time to onset skin irAEs
- ✕ Progression disease

4. irAEs 発現群および irAEs 非発現群の PFS

irAEs 発現群の PFS の中央値は 390 日（95%信頼区間：168 日-評価不能）、irAEs 非発現群は 120 日（95%信頼区間：57-208 日）と、irAEs 発現群においても有意に延長していた（ $P < 0.05$ 、Figure 3）。皮膚障害以外に出現した irAEs は、内分泌障害 4 例、肺障害 3 例および神経障害 1 例であった。皮膚障害以外の irAEs の発現により、PMB を休薬および中止後も腫瘍が増悪しない症例が存在した（Figure 4）。

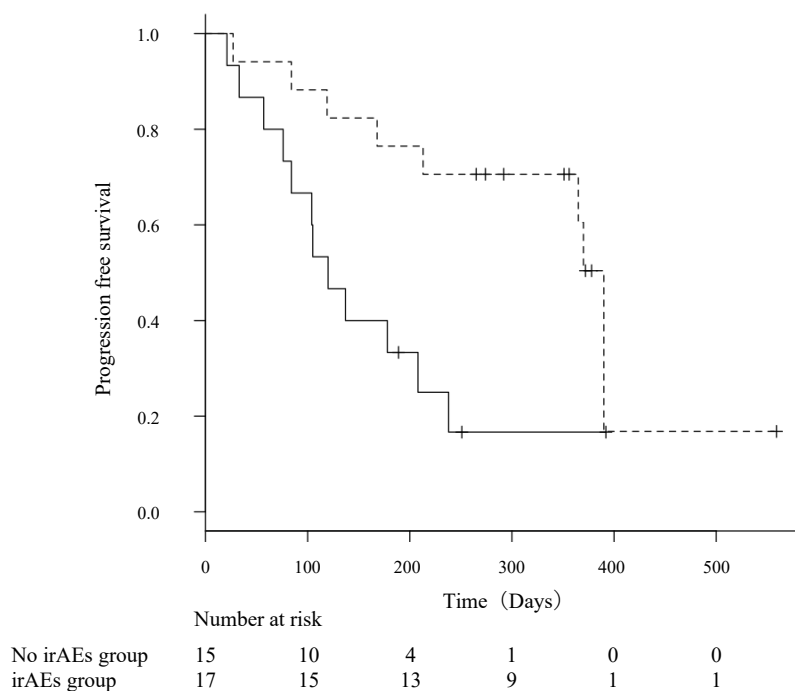


Figure 3 Kaplan-Meier curve of progression free survival in patients with or without irAEs

- No irAEs group
- - - irAEs group

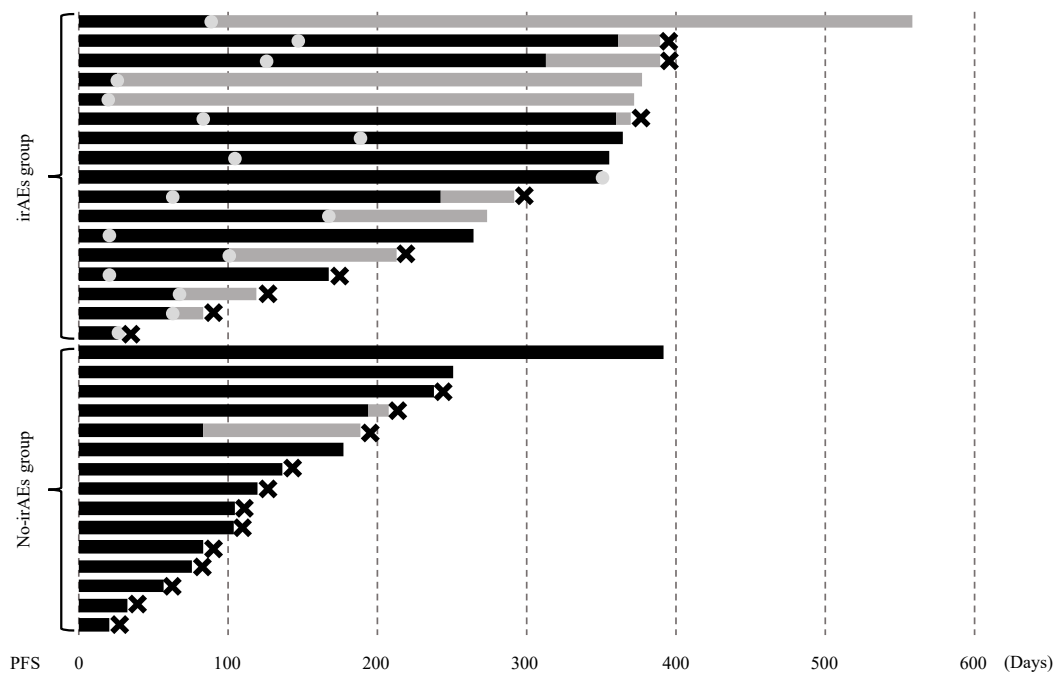


Figure 4 Swimmer's plot of progression free survival in patients with or without irAEs

- On PMB
- Off PMB
- the time to onset irAEs
- ✕ Progression disease

第4節 考察

本研究では、皮膚障害非発現群と比較して、皮膚障害発現群の PFS が有意に延長していた。これより、非小細胞肺癌において皮膚障害の発現と PMB の有効性は関連があると示唆された。さらに、irAEs 非発現群と比較して、irAEs 発現群の PFS が有意に延長していた。このことから irAEs 発現と PMB の有効性は関連があることも示唆された。

PMB が投与された患者において、皮疹はみられないが掻痒感のみ訴える症例を

しばしば経験する。Wang らおよび Luo らは、従来の殺細胞性抗がん薬投与群と比較して ICI 投与群において掻痒感の発現率が上昇していたと報告している^{19, 26)}。このことから掻痒感は ICI による免疫関連の有害事象であると考えられる。本研究では、掻痒感を含めた皮膚障害に着目し検討を行った。PMB 投与における皮膚障害の発現率は 10%程度と報告されているが^{18, 19, 23)}、本研究では 31%と既報より高かった。これは掻痒感を皮膚障害に含んでいるためと考えられる。Grade 2 以下の皮膚障害の場合、外用ステロイド薬および抗ヒスタミン薬で対応可能であり、ステロイドの全身投与を必要とした重症例はなく、PMB の投与中止には至らなかった。

本研究では、皮膚障害発現群のほうが非発現群と比較して PFS が有意に延長しており、皮膚障害と有効性は関連があると示唆された。皮膚障害、特に掻痒感は見逃されやすい有害事象だが、PMB の効果指標となる可能性があるため、医療従事者が有害事象を詳細に聴取することが重要である。皮膚障害発現後も PMB は継続可能であり、長期に皮膚障害をマネジメントする必要がある。Teraoka らは、nivolumab 投与後 2 週間以内および 6 週間以内の皮疹発現群と非発現群で比較し、それぞれにおいて皮疹発現群では PFS の延長がみられたと報告している²²⁾。本研究では 6 週以降に皮膚障害が発現した症例を含む場合も、PFS は延長していた。掻痒感を含む皮膚障害が出現した場合は、発現時期に関わらず PFS が

延長する可能性が示唆された。Sato らは、非小細胞肺癌患者への nivolumab 投与において irAEs 発現群のほうが非発現群と比較し、PFS が有意に延長していたと報告しており²³⁾、本研究の結果と一致していた。本研究では、irAEs として甲状腺機能障害および肺障害が発現し、PMB を休薬または中止する症例が存在した。irAEs 発現後、PMB を休薬または中止しているにも関わらず、病勢進行まで1年以上経過した症例も存在した (Figure 4)。これは PMB 休薬または中止後も持続して効果が得られていたと考えられる。この結果は非小細胞肺癌患者において nivolumab 中止後も病勢進行しない症例を確認した Sato らの知見と一致している²³⁾。しかし、PMB の投与中止後からどの程度効果が持続するか、出現した irAEs により効果の持続性が異なるのか詳細は検証されていない。そのため、出現した irAEs を治療または注意深く観察しながら、PMB による治療を継続しなければならないと考えられる。今回、皮膚障害により中止に至った症例はなかった。皮膚障害は継続可能な症例が多く、安易に中止せず、外用ステロイド薬および抗ヒスタミン薬によりコントロールすることが重要である。

本研究は単施設での検討であり症例数も少ないことが限界として挙げられる。また、カルテ記載より皮膚障害を抽出しているため、掻痒感を有するすべての症例を抽出できていない可能性がある。また、掻痒感の要因が老年性皮脂欠乏症による可能性も否定できず、irAEs 以外の皮膚障害を含んでいる可能性はある。皮

膚障害の原因の鑑別は難しいが、PMBを継続するため、免疫関連の搔痒感および皮疹の可能性を考え、発現早期に皮膚障害に対応しなければならない。薬剤師を含む医療従事者が事前に皮膚疾患の既往や皮膚障害の有無を聴取し、PMB投与後に出現した皮膚障害であることの把握が重要である。多施設、前向きに検討を行う必要があるものの、PMB投与における皮膚障害と有効性は関連があると考えられる。

結論として、非小細胞肺癌における皮膚障害発現とPMBの有効性の関連性について明らかにし、薬剤師を含む医療従事者が皮膚障害を早期発見し、PMBを安易に中止せず、副作用をコントロールしながら継続していくことの重要性を見出した。

第2章 Vincristine の投与方法の違いによる末梢神経障害の発現状況

第1節 緒言

VCR は、非ホジキンリンパ腫治療において R-CHOP 療法および R-CHOP-like 療法に用いられる重要な薬剤である^{28,29)}。VCR は紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することで抗腫瘍効果を発揮するが、末梢神経の微小管と結合し、軸索変性が起こることによって末梢神経障害が発現すると考えられる。末梢神経障害は、VCR の用量規制因子となっている^{30,31)}。VCR による末梢神経障害は歩行や日常生活に支障をきたし、QOL の低下を引き起こす可能性があるため、末梢神経障害の程度により VCR の減量または中止が必要とされる。その一方で、VCR の RDI が治療効果に影響することが報告されている³²⁾。VCR による末梢神経障害は、一般的に治療回数を重ねることで発現率が上昇するが、臨床では治療早期の発現も経験する。先行研究において、VCR の末梢神経障害の発現は、VCR の総投与量および治療コース数との関連性が報告されている^{33,34)}。また、VCR の1回投与量、総投与量および cytochrome P450 3A4 (以下、CYP3A4) 阻害薬の併用による血中濃度上昇が末梢神経障害の発現と関連性があると報告されている³³⁻³⁵⁾。末梢神経障害の発現と VCR の血中濃度の関連性が考えられる

が、VCR の投与方法の違いによる末梢神経障害の発現状況の報告は見当たらない。小牧市民病院では、添付文書の記載と同様に VCR を 1 分程度かけて投与する急速静注を行っている。他施設では 15 分から 30 分程度かけて点滴静注を行っている施設が存在する。しかし、VCR の投与速度と末梢神経障害の関連性を検証した研究はない。そこで、本研究では、VCR の急速静注と点滴静注において末梢神経障害の発現状況、VCR の RDI および平均相対用量強度（以下、average relative dose intensity: ARDI）について調査した。

第 2 節 方 法

1. 患者背景

小牧市民病院および大垣市民病院において、2015 年 1 月から 2016 年 12 月までに R-CHOP 療法を 6 コース以上投与した患者を対象とした。年齢、性別、VCR 投与量、ARDI、VCR の RDI、末梢神経障害の発現率、程度および発現時期、VCR の減量および中止した患者数、CYP3A4 阻害薬併用の有無について後方視的に調査した。

2. VCR の投与方法および末梢神経障害の評価

小牧市民病院では、1 分かけて VCR を投与する急速静注、大垣市民病院においては 30 分間かけて VCR を投与する点滴静注の投与方法で調査した。急速静注

は VCR をシリンジ内に生理食塩水 20 mL で溶解し、点滴静注は VCR を生理食塩水 100 mL のボトル内に溶解した。末梢神経障害は CTCAE ver.4.0 を用いてカルテ記載により評価した。

3. 治療レジメン

R-CHOP レジメンは、1 日目に 375 mg/m^2 (体表面積) の rituximab を静脈内投与し、2 日目に 750 mg/m^2 (体表面積) の cyclophosphamide (以下、CPA) を静脈内投与、 50 mg/m^2 (体表面積) の doxorubicin (以下、DOX) を静脈内投与および 1.4 mg/m^2 (体表面積) の VCR (最大投与量は 2.0 mg/body) を静脈内投与、2 日目から 6 日目に 100 mg/body の prednisolone (65 歳以上は 60 mg/body に減量) を経口または静脈内投与した。これを 1 コースとして 3 週ごとに施行した。

4. RDI および ARDI の算出方法

CPA、DOX および VCR の用量強度 (以下、Dose Intensity: DI) はそれぞれの総用量を治療に必要とした週数で除したものとし、計画用量強度は総計画用量を計画投与期間である 3 週で除したものとして計画した。VCR の予定投与量は、体表面積 1.43 m^2 を超えた場合は 2 mg を最大投与量として用い、 1.43 m^2 未満の場合は実際の体表面積から算出した投与量を用いた。RDI は、用量強度/計画用量強度 $\times 100$ として計算し、ARDI は、CPA、DOX および VCR の 3 剤の RDI の平均とした。

5. 統計処理

統計処理は EZR を用いて行なった²⁷⁾。2 群間の比較において、Student's t-test、Fisher's exact probability、The Chi-square test、および The Mann-Whitney U test を用いた。検定は両側検定を用い、統計学的有意差は $P < 0.05$ とした。

6. 倫理的配慮

本研究は小牧市民病院（承認番号：181014）および大垣市民病院（承認番号：20181122-6）の倫理委員会による審査を受け、承認を得て実施した。

第 3 節 結 果

1. 患者背景

対象となった 71 例の患者背景を急速静注群と点滴静注群の 2 群に分け、Table 3 に示す。点滴静注群は、急速静注群と比較して VCR の平均投与量、RDI、および ARDI が有意に高かった。そして、急速静注群と点滴静注群の 2 群間において年齢、性別、体重および体表面積で有意差はなかった。

Table 3 Patient characteristics

	Rapid group (n = 39)	Drip group (n = 32)	P-value
Age, years (median (min-max))	68 (35–88)	68 (45–84)	0.428 ^a
Gender, n (%)			0.479 ^b
Male	22 (56)	15 (47)	
Female	17 (44)	17 (53)	
Weight, kg	57.0 (36.8–79.3)	56.4 (31.8–76.7)	0.862 ^a
Body surface area, m ²	1.58 (1.21–1.85)	1.57 (1.17–1.95)	0.743 ^a
VCR dose, mg	1.60 (0.80–2.00)	2.00 (1.00–2.00)	<0.01 ^a
ARDI, %	76.4 (45.5–91.1)	98.7 (50.0–100.0)	<0.01 ^a
RDI-VCR, %	75.0 (45.0–100.0)	100.0 (50.0–100.0)	<0.01 ^a
CYP3A4 inhibitor, n (%)			0.746 ^b
Presence	5 (13)	5 (16)	
Absence	34 (87)	27 (84)	
Lymphoma type, n (%)			0.070 ^b
Diffuse large B-cell lymphoma	33 (85)	22 (69)	
Follicular lymphoma	6 (15)	6 (19)	
Others	0	4 (12)	

VCR, vincristine; ARDI, average relative dose intensity; RDI, relative dose intensity.

^a The Mann-Whitney U test. ^b Fisher's exact probability test.

2. 末梢神経障害の発現率および程度

急速静注群と点滴静注群の2群間において、末梢神経障害の発現率に有意差はなかった。両群ともに末梢神経障害の程度は Grade 1 または 2 が多かった。急速静注群においては Grade 3 の末梢神経障害が発現していた (Table 4)。

Table 4 Number, degree, and cycle of express peripheral neuropathy

		Rapid group (n = 39)	Drip group (n = 32)	P-value
Peripheral neuropathy, n (%)		27 (69)	24 (75)	0.791 ^a
Grade, n (%)	1	19 (49)	20 (63)	0.140 ^b
	2	5 (13)	4 (13)	
	3	3 (8)	0	
Cycle, n (%)	1	9 (23)	2 (6)	0.129 ^b
	2	7 (18)	7 (22)	
	3	3 (8)	7 (22)	
	4	2 (5)	4 (13)	
	5	3 (8)	4 (13)	
	6	3 (8)	0	

^a Fisher's exact probability test. ^b The Chi-square test.

3. 末梢神経障害の発現時期

急速静注群において、末梢神経障害の発現時期の中央値（範囲）は2コース目（1-6コース目）であった。また、点滴静注群では、3コース目（2-5コース目）であった。2群間において発現時期に有意差はなかった（Table 4）。

4. VCR の減量または中止が必要となった患者数

急速静注群において、減量が必要となったのは7例、中止が必要となったのは2例であった。点滴静注群において、Grade 1 の末梢神経障害が発現していたが、減量または中止を必要とした患者はいなかった。点滴静注群と比較して急速静注群では、末梢神経障害によってVCRの減量を必要とした患者数は有意に多かった。一方で、2群間において中止を必要とした患者数に有意差はなかった（Table

5)。

Table 5 Number of patients required dose reduction and discontinuation of vincristine

	Rapid group (n = 39)	Drip group (n = 32)	P-value
Dose reduction (%)	7 (18)	0	0.014 ^a
Discontinuation (%)	2 (5)	0	0.498 ^a

VCR, vincristine; Dose reduction, patients required dose reduction of VCR; Discontinuation, patients required discontinuation of VCR.

^a Fisher's exact probability test.

5. CYP3A4 阻害薬併用により末梢神経障害を発現した患者数

本研究では CYP3A4 阻害作用を有するアゾール系抗真菌薬と CYP3A4 の基質である aprepitant を CYP3A4 阻害薬とした。CYP3A4 阻害薬の併用有無で末梢神経障害の発現した患者数を Table 6 に示す。今回、CYP3A4 阻害薬併用の有無による末梢神経障害の発現率に有意差は見られなかった。

Table 6 Number of patients express peripheral neuropathy in the combination vincristine and CYP3A4 inhibitor

	CYP3A4 inhibitor (+)		CYP3A4 inhibitor (-)		P-value
Rapid group Peripheral neuropathy (+), %	100	(5/5)	65	(22/34)	0.299 ^a
Drip group Peripheral neuropathy (+), %	80	(4/5)	74	(20/27)	1.000 ^a

^a Fisher's exact probability test.

第4節 考察

本研究では、VCRの急速静注群および点滴静注群における末梢神経障害の発現について比較し調査した。その結果、投与方法の違いによって末梢神経障害の程度および発現率に違いはみられなかった。VCRの投与量およびARDIは点滴静注群において高かった。非ホジキンリンパ腫において強度を維持した治療の完遂が予後改善につながるため、ARDIが評価指標として重要であり、VCRの点滴静注が有用である可能性がある。これまでVCRの投与方法の違いが末梢神経障害の程度、発現率およびARDIに及ぼす影響に焦点を当てた報告はほとんどなく、本研究の知見は有用であると考ええる。

本研究において、急速静注群と比較して点滴静注群ではVCRの平均投与量が多いにもかかわらず、末梢神経障害の発現に有意な差はみられなかった。VCRの総投与量と治療コース数が末梢神経障害の発現に関与しており、投与量が多いほど発現しやすいという先行研究^{33, 34)}があり、本研究の結果と一致しなかった。急速静注群と比較して点滴静注群においてARDI、VCRの1回投与量およびRDIが高いにもかかわらず、末梢神経障害の発現率および発現時期に違いはみられなかった。Utsuらは、VCRのRDI低下が非ホジキンリンパ腫の治療成績低下を引き起こすと報告している³²⁾。VCRのRDIは、重要な予後因子であることから、VCRの点滴静注が非ホジキンリンパ腫の治療に有用であると考ええる。

先行研究において、VCR が投与された 30-40%の患者で末梢神経障害が発現したと報告されている^{36, 37)}。本研究では、先行研究よりも多い約 70%の患者において VCR の末梢神経障害がみられた。しかし、点滴静注群では VCR を中止した患者はみられなかった。したがって、点滴静注群では VCR の減量または中止を必要とした患者数が少ないことから、VCR の点滴静注は末梢神経障害の重篤化を減少できると示唆された。

VCR は CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 阻害薬の併用が VCR の血中濃度を上昇させ、末梢神経障害を引き起こすと報告されている^{35, 38, 39)}。したがって、VCR による末梢神経障害は血中濃度の影響を受けると予想される。本研究では、CYP3A4 阻害薬併用の有無で末梢神経障害の発現率に違いはみられなかった。しかし、CYP3A4 阻害薬を併用した症例において、血中濃度を測定しておらず、VCR の血中濃度と末梢神経障害の程度の関連性を評価することは難しい。

VCR の点滴静注は、医療安全面においても寄与できる。VCR が投与される患者は、中枢神経病変の予防および治療として他薬剤を髄腔内投与することがある。VCR の添付文書には髄腔内投与が禁忌とされている（オンコビン®注射用 1mg 添付文書、日本化薬株式会社、2015 年 2 月）が、髄腔内に VCR を誤投与する医療事故がいくつも報告されている^{40, 41)}。VCR の投与方法を急速静注から

点滴静注へ変更した場合、混注後にシリンジで払い出さず、輸液バッグでの払い出しとなるため髄腔内へ誤投与することは考えにくい。これより、VCR の点滴静注は末梢神経障害を低減させる可能性だけでなく、髄腔内への誤投与の回避においても有用であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目は VCR の血中濃度を測定していないことが挙げられる。末梢神経障害の発現は、最大血中濃度の違いが大きく影響していると考えられる。本研究では、血中濃度測定を行っていないが、30 分かけて投与する点滴静注は急速静注と比較して最大血中濃度が低いと予想される。これより、点滴静注群において末梢神経障害が重篤化しなかった可能性がある。2つ目は、点滴静注に変更することで、OS および PFS への影響は考慮していない。加えて、血中濃度を測定していないため、薬物動態も検討していない。しかし、VCR を同量で投与した場合、血中濃度時間曲線下面積（area under the blood concentration time curve: AUC）は、投与方法の違いで大きく変わらないと予想され、OS および PFS に大きく影響を与えないと考えられる。3つ目は、後方視的な調査であり、医療者間で末梢神経障害の評価および減量または中止基準が異なる可能性がある。さらに、施設間において、医師の減量または中止基準が異なる可能性がある。したがって、末梢神経障害の評価方法、減量および中止基準を設定した前方視的な調査により因果関係を検証する必要があるが、重篤な末梢

神経障害を回避できる可能性、医療従事者の利便性および髄腔内への誤投与の回避の3点から、VCRの点滴静注は有用であると考えられる。

結論として、VCRの投与方法の違いにより末梢神経障害の発現に有意差は見られなかったものの、点滴静注では末梢神経障害が発現してもVCRの減量および中止が少ないことを明らかにし、VCRの投与量およびRDIの維持、末梢神経障害の重篤化の減少にVCRの点滴静注が有用であることを見出した。

第3章

Bortezomib の残薬破棄による経済的損失と分割調製による薬剤費削減効果の検討

第1節 緒言

近年、抗がん薬治療において、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬などの高価な薬剤の登場により、抗がん薬治療における医療費が増大している。通常、抗がん薬は患者の体表面積または体重で投与量が換算され、残薬が少なくなるように薬剤の規格を選択し、調製を行っている。抗がん薬調製に伴って生じた残薬は廃棄されているのが現状である。日本の医療制度では、薬剤のバイアル内の一部を用いて調製し残薬を廃棄した場合、バイアル単位での保険請求が認められている。そのため、残薬を廃棄しているにもかかわらず、薬剤費を保険請求しており、経済的損失が生じている。調製時に生じる残薬を減少させる方法には、小容量規格バイアルの追加および単回バイアル複数回使用（以下、drug vial optimization: DVO）が挙げられる。海外では、複数患者に分割投与することを目的としたマルチドーズバイアルが販売され、患者ごとに残薬が生じない、または残薬を減少させる製剤が存在し、DVOの導入により投与量に応じた薬剤費の保険請求が可能となる。小容量規格バイアルおよびDVOの活用により調製時の残

薬破棄が減少することで、経済的損失を抑制し国民医療費の削減につながる。

BOR は1バイアル 169,646 円（2015 年当時）と高価な薬剤にもかかわらず、未使用残液は適切に廃棄することと添付文書に記載されており（ベルケイド®注射用 3mg 添付文書、ヤンセンファーマ株式会社、2015 年 6 月）、調製後の残液は廃棄されている。日本病院薬剤師会による「抗がん薬マルチドーズバイアル製剤の必要性に関する検討」において、他の抗がん薬と比較して BOR の廃棄率が 39.5%と高いことが報告されている¹²⁾。近年、BOR は未治療の多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫および原発性マクログロブリン血症などに適応が拡大されており、残薬廃棄による経済的損失はさらに増大すると考えられる。そこで、BOR 調製時に生じる残液廃棄による経済的損失を明らかにし、医療資源の有効活用および国民医療費の削減を目的として、削減可能な薬剤費を試算し検討した。

第 2 節 方 法

1. 対象

小牧市民病院および大垣市民病院において 2012 年 1 月から 2014 年 12 月の 3 年間に BOR を投与された患者を対象とした。

2. 調査項目

BOR が投与された患者数、年齢および性別、BOR 治療の施行数および投与量、調製時に生じる BOR の総使用量、廃棄金額および廃棄率を算出した。同日調製のみ DVO が可能とし、削減可能な薬剤費について調査した。また、BOR の小容量規格バイアル（1 mg および 2 mg 規格バイアル）を仮定した場合の削減可能な薬剤費について調査し検討を行った。

3. 算出方法

総使用量、廃棄金額および廃棄率は、以下の式より算出した。

総使用量 (mg) = 調製に使用した BOR のバイアル数 × 規格 mg 数 (3 mg)

廃棄金額 (円) = 廃棄量 (mg) × 薬価 (169,646 円) / 規格 mg 数 (3 mg)

廃棄率 (%) = 廃棄量 (mg) × 100 / 総使用量 (mg)

なお、2015 年度の BOR の薬価にて算出した。

同日調製分の BOR 使用量と実投与量の差から削減可能なバイアル数を試算し、DVO の導入により削減可能な薬剤費を算出した。添付文書に溶解後 8 時間以内に使用することと記載されており、同日のみ DVO を可能とした。

小容量規格バイアル（1 mg および 2 mg 規格バイアル）が存在した場合に削減可能な薬剤費については、以下の式より算出した。小容量規格バイアルの薬価は、3 mg を基準としてその比で試算した。

小容量規格バイアルにより削減可能な薬剤費 (円) = 3 mg の廃棄金額 (円) -

小容量規格バイアルを仮定した場合の廃棄金額（円）

4. 倫理的配慮

本研究は小牧市民病院（承認番号：151020）および大垣市民病院（承認番号：20150827-04）の倫理委員会による審査を受け、承認を得て実施した。

第3節 結果

1. 患者背景

3年間にBORが投与された患者は102例、施行数は2,172回であった。また、平均投与量は1.72mg、投与量2mg以下が88.2%を占めていた。患者背景をTable 7に示す。

Table 7 Patient characteristics

Total number of patient, n	102
Number of treatment times	2172
Age, years (median (min-max))	72 (19-90)
Gender, n, Male/Female	51/51
Dose distribution, treatment times (%)	
≤ 1.0 mg	35 (1.6)
> 1.0 mg $\sim \leq 1.5$ mg	653 (30.1)
> 1.5 mg $\sim \leq 2.0$ mg	1228 (56.5)
> 2.0 mg	256 (11.8)
Average dose, mg (median (min-max))	1.72 (0.22-2.33)

2. 3年間における総使用量、廃棄金額および廃棄率

総使用量は 6,516 mg、廃棄量は 2,779 mg、廃棄金額は 157,167,627 円、および廃棄率は 42.6%であった。

3. DVO 導入により削減可能な薬剤費のシミュレーション

3 年間で使用した BOR は 2,172 バイアル、そのうち 392 バイアルが削減可能と試算され、その金額は 66,501,232 円であった。

4. 小容量規格バイアルを仮定した場合の廃棄量、廃棄金額、廃棄率および削減可能な薬剤費

1 mg および 2 mg 規格が存在した場合の結果を Table 8 に示す。

Table 8 The Simulation assuming small volume products in 2 facilities and 3 years

	3 mg	2 mg	1 mg
Total wasted dose (mg)	2779.3	863.3	828.3
Cost of wasted drugs (¥)	157,167,627	48,820,160	46,841,217
Rate of wasted drugs (%)	42.6	13.2	12.7
Cost of reduced drugs (¥)	-	108,347,466	110,326,410

第 4 節 考 察

本研究では、BOR 調製時に生じる経済的損失を減らし限りある医療資源の有効利用を目的とし、小容量規格バイアルおよび DVO を活用することで削減可能な薬剤費を試算し検討した。DVO を実施した場合、小容量規格バイアル（1mg、2

mg 規格バイアル) を仮定した場合に、多額の薬剤費が抑制できることがわかった。米国では cisplatin などの数種類の抗がん薬でマルチドーズバイアルが販売され、分割投与が認められている。日本病院薬剤師会の 2012 年度学術委員会学術第 4 小委員会による調査では、1 年間、6 施設における 5 種類の抗がん薬 (cisplatin、carboplatin、paclitaxel (以下、PTX)、docetaxel および BOR) の廃棄金額が 1 億 5,000 万円以上になると報告されている。その中で BOR の廃棄率は 39.5%とされ、今回の調査における廃棄率 42.6%と同程度であった。本検討では、BOR の廃棄金額が 3 年間で 1 億 5,000 万円以上にのぼり、大きな経済的損失が明確となった。1 例あたりの治療期間における平均廃棄金額は 1,540,859 円および 1 回あたりの平均廃棄金額は 72,360 円と損失が大きい。BOR は、2014 年度と比較すると多発性骨髄腫のみならず、マンツル細胞リンパ腫および原発性マクログロブリン血症にも適応拡大され、使用量の増大が予想される。今後さらに、経済的損失が大きくなると考えられる。

調製時に生じた残薬を廃棄せず、DVO を活用することで薬剤費の抑制が可能と考えられる。BOR の添付文書には溶解後 8 時間以内に投与することと記載されているため、本検討では同日内に投与される患者に限り DVO が可能とし検討した。その結果、3 年間で 392 バイアルが削減可能であり、6,500 万円以上の薬剤費が削減可能と試算された。これより、DVO の活用により多額の薬剤費が削

減可能であることが示唆された。BSC 内で抗がん薬を調製した際、環境汚染が検出されただけでなく、調製者の尿中から抗がん薬が検出された報告もある⁴²⁾。また、cisplatin などのバイアル内の溶液中では抗菌効果が認められたものの、5-fluorouracil (以下、5-FU) バイアル内の溶液中で菌が生存できることが報告されている⁴³⁾。CSTD を使用することで調製者の曝露を防ぎ、無菌的条件下で調製・保管することで微生物の混入を防ぐことが可能となる^{43,45)}。DVO により何度もバイアルゴム栓部を穿刺することで調製者への曝露および微生物の混入につながる可能性もあるため、厚生労働省が発出している「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点」を参照し⁴⁴⁾、DVO の活用が求められている。BOR 調製時の DVO の活用は十分検討するに値する。日本の医療制度では、薬剤のバイアル内の一部を用いて調製し、残薬を廃棄した場合、バイアル単位での請求が認められているため、残薬を廃棄しても施設側に損害はない。反対に DVO の実施により、使用量のみを患者請求とした場合、残薬が生じると施設負担が生じる。このように DVO の普及には課題が多いことも確かである⁴⁶⁾。

本検討において、投与量が 2.0 mg 以下の患者が 88.2%を占めていた。日本人の体格および末梢神経障害などの副作用による減量の必要性から 2.0 mg を超えて投与される患者が少ないと考えられる。日本において BOR は 3 mg 規格バイアルのみの販売であるが、2.0 mg 以下の患者が多数であることから、1 mg および

2 mg 規格バイアルが存在した場合に、削減可能な薬剤費について検討を行った。結果、廃棄率がそれぞれ 12.7%、13.2%と 3 mg 規格バイアルの廃棄率 42.6%と比較すると大幅に抑制された。また、1 億 1,000 万円程度の多額な薬剤費が削減可能と試算された。小容量規格バイアルを準備することで廃棄率が抑制され、多額の薬剤費を削減できる可能性が示唆された。小容量規格バイアルの導入については、製薬企業の協力が必須である。規格が増えることによるバイアル取り違いのように医療安全面においても課題となる。

今回、2 施設という限られた施設における検討であり、多施設での検討が必要である。一般的に小容量規格バイアルは薬価が高くなると予想されるため、本検討の削減可能な薬剤費より医療費削減効果は小さくなる可能性が考えられる。施設負担の増加および医療安全面における課題はあるが、BOR 調製への DVO 導入による残薬の有効活用および小容量規格バイアルの導入による残薬廃棄減少が、経済的損失の減少、国民医療費の削減には非常に重要と考える。

結論として、多額の薬剤費の抑制、経済的損失の減少に DVO の実施、BOR の小容量規格バイアルの導入が有効であることを明らかにした。

第4章

抗がん薬への閉鎖式薬物混合システムの導入拡大における医療経済性

第1節 緒言

近年、抗がん薬の曝露は、発がん性、催奇形性および生殖毒性が認められ、健康への影響に関心が高まっている。国内では「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」が作成され、その中で Hazardous Drugs（以下、HD）は、「現状において職業上の曝露によって健康被害をもたらすことが知られているか、あるいは疑われている薬品」と定義されている⁴⁷⁾。抗がん薬は HD に該当しており、HD 曝露による生物学的影響および健康への影響が報告されている^{48,49)}。医療従事者への健康被害に対する配慮が必要であるという声が高まっている。抗がん薬を調製する際に、BSC を用い、適切な手技で調製されたとしても、BSC だけでなく床や作業台からも抗がん薬が検出されており、CSTD を用いることで汚染を有意に防ぐことができるとの報告がある^{50,51)}。医療従事者の健康被害を防ぐため、CSTD を用いた HD 曝露対策を各施設で行っている。

国際がん薬剤学会 (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners : ISOPP) では、外部の汚染物質がシステム内に混入することを防ぐと同時に、液状あるいは

は気化およびエアロゾル化された薬剤がシステム外へ漏出することを防ぐ漏れ防止および気密性の構造を有する器具を CSTD と定義している⁵²⁾。診療報酬上では、バイアル内外の差圧を調節する機構を有することで、薬剤の飛散などを防止する器具を CSTD と定義している。抗がん薬の調製時に CSTD を用いることで、診療報酬による加算を算定できるが、これらのデバイスは高価であるため、その差額を各施設が負担している現状にある。そのため、常温で揮発性の高い薬剤である CPA、ifosfamide および bendamustine の調製のみ CSTD を使用している施設は少なくない。国内ガイドラインにおいてすべての HD 調製時に CSTD の使用が推奨されているが、すべての抗がん薬調製に CSTD を使用することで各施設における費用負担の増加が懸念される。実際、費用負担を原因に CSTD を使用していない施設があることが報告されている⁵³⁾。2016 年度の診療報酬改定において、CSTD を使用した場合に無菌製剤処理料 1 として 180 点を算定できるようになった。現在までに、揮発性の高い薬剤である CPA、ifosfamide および bendamustine の 3 剤以外に CSTD を用いた場合の費用について医療経済効果を評価した報告⁵⁴⁾や CSTD を用いた場合の調製時間の延長の報告⁵⁵⁾はあるが、各社が提供している CSTD における費用比較、調製時間延長による人件費を検討した報告はない。そこで、医療従事者への安全面を第一に考え、CSTD を揮発性の高い薬剤以外の抗がん薬に導入拡大して調製することを見据え、各社の CSTD

を用いた場合の費用、調製時間の延長による人件費について検討した。

第2節 方法

1. 対象

大垣市民病院において2015年11月の1ヵ月間において外来にて投与された点滴抗がん薬を含むレジメン（入院、休日に投与される抗がん薬は除外）を対象とした。

2. 調査項目

1ヵ月間に抗がん薬を調製した件数、レジメン、揮発性の高い薬剤以外にCSTDを拡大して調製した場合の必要デバイス総費用、診療報酬加算額および施設負担額について調査し、12ヵ月間の費用を概算した。「抗がん剤取扱い基準における危険度分類別」⁵⁶⁾の内訳を調査した。この分類において危険度の高い順に危険度IからIIIに分類されている。ただし、複数の薬剤を用いるレジメンにおいて、1剤でも危険度Iの薬剤が含まれている場合、危険度Iのレジメンとして危険度分類別の費用を算出した。CSTDの選択による費用差を検討するため、5社のデバイスについて1ヵ月間の総費用を調査し、12ヵ月間にかかる総費用を概算した。単剤、2剤およびインフューザーポンプを含むレジメンについてCSTD使用の有無による調製時間を測定して比較し、調製時間の増加に伴う人件費についても

概算した。

3. 算出方法

揮発性の高い薬剤以外の抗がん薬に CSTD を拡大して調製した場合の総費用は、各レジメンにおける必要デバイスを想定し算出した。1 件あたりの CSTD の費用は、以下の式より算出した。今回、大垣市民病院で採用している A 社デバイスの製品の定価に基づいて算出し、他社製品は必要デバイスを想定し概算した。参考として体表面積 1.5 m² の患者に CHOP 療法（CPA + DOX + VCR + prednisolone）を施行時に、CPA 500 mg 規格 3 バイアル、DOX 50 mg 規格 1 バイアル、10 mg 規格 3 バイアルおよび VCR 1 mg 規格 2 バイアルを用いて調製した場合の必要な各社デバイス数を Table 9 に示す。1 バイアル内で残液が生じる場合は、等圧機構を有する器具を用い、+1 のように表記した。

$$\begin{aligned} \text{1 件あたりの CSTD 費用 (円)} &= \text{必要バイアル数 (量調節要)} \times \text{バイアル用} \\ &\text{デバイス費用 (等圧機構付き)} + \text{抗がん薬数 (量調節不要)} \times \text{バイアル用デバイ} \\ &\text{ス費用 (等圧機構なし)} + \text{抗がん薬数} \times \text{シリンジ用デバイス費用} + \text{輸液バッグ数} \\ &\times \text{輸液バッグ用デバイス費用} + \text{メインルート用デバイス} \end{aligned}$$

診療報酬加算額は 1 件につき 180 点として算出し、施設負担額は揮発性の高い薬剤以外の抗がん薬に CSTD を使用した際の費用と診療報酬加算額の差として算出した。12 ヶ月間の金額はそれぞれ 1 ヶ月を基準としてその比で概算した。

Table 9 Number of devices required by each company for CHOP therapy

Company		A	B	C	D	E
Cyclophosphamide	Vial access device	2+1	3	3	2+1	3
	Bag access device	1	1	1	1	0
	Syringe device	1	1	1	1	1
	Line access device	0	0	0	0	1
Doxorubicin	Vial access device	3+1	4	4	3+1	4
	Bag access device	1	1	1	1	0
	Syringe device	1	1	1	1	1
	Line access device	0	0	0	0	1
Vincristine	Vial access device	2	2	2	2	2
	Bag access device	0	0	0	0	0
	Syringe device	1	1	1	1	1
	Line access device	0	0	0	0	0
Premedication	Vial access device	0	0	0	0	0
	Bag access device	1	0	1	0	0
	Syringe device	0	0	0	0	0
	Line access device	0	0	0	0	0
Infusion adapter		1	0	1	1	0

調製時間は抗がん薬の無菌調製経験年数が3年以上の薬剤師3名で計測した。

単剤、2剤およびインフューザーポンプを含むレジメンとして、gemcitabine（以下、GEM）療法、paclitaxel+carboplatin（以下、TC）療法および oxaliplatin+5-fluorouracil+leucovorin（以下、FOLFOX）療法を対象に、A社CSTD使用の有無において同一の薬剤師による前投薬を含めた調製時間を計測した。人件費は、厚生労働省が発出している2015年賃金構造基本統計調査⁵⁷⁾における薬剤師の平均

所得額、労働時間を比較し、以下の式より試算した。

人件費（円）＝CSTD を使用した調製による増加時間×調製件数

4. 統計処理

調製時間は CSTD の使用有無および各レジメンにおいて 6 回ずつ測定し、平均値（標準偏差）を算出し、2 群間の比較には Wilcoxon の順位和検定を用いた。

検定は両側検定を用い、統計学的有意差は $P < 0.05$ を有意水準とした。

5. 倫理的配慮

本調査はヒトを対象とした医学系研究には該当しない。

第 3 節 結 果

1. 揮発性の高い薬剤以外の抗がん薬に CSTD を拡大して調製した場合の総費用

1 ヶ月間に抗がん薬を調製した件数は 494 件、その総費用は 2,611,430 円であり、12 ヶ月間の概算は 5,928 件、その総費用は 31,337,160 円と試算された。対象となったレジメン数は 48 種類であり、レジメンごとの調製件数および平均費用を Table 10 に示す。危険度分類別に 1 ヶ月間における調製件数および費用を Table 11 に示す。

Table 10 Number of regimens and cost of closed system drug transfer device

	Regimens	Number of treatment times	Cost of CSTD (¥)
Single drug	Bevacizumab	1	3,715
	Amrubicin	10	3,155
	Irinotecan	7	3,286
	Eribulin	5	3,115
	Carboplatin	1	3,115
	Gemcitabine	33	3,342
	Cisplatin	8	3,715
	Cetuximab	10	4,285
	Docetaxel	11	3,115
	Trastuzumab	25	3,451
	Trastuzumab emtansine	3	3,115
	Nogitecan	6	2,855
	Paclitaxel	25	3,199
	Brentuximab vedotin	1	3,375
	Pemetrexed	11	3,688
	Bortezomib	15	2,815
	Nanoparticle albumin-bound Paclitaxel	3	3,215
Rituximab	21	2,941	
Multiple drugs	ABVD	5	10,110
	CHOP	10	7,858
	Irinotecan + Cisplatin	10	4,403
	Carboplatin + Etoposide	6	3,743
	Carboplatin + Gemcitabine	3	4,971
	Carboplatin + Paclitaxel	6	3,404
	Carboplatin + Paclitaxel (Gynecology)	20	4,569
	Carboplatin + Pemetrexed	4	5,975
	Gemcitabine + Nanoparticle albumin-bound Paclitaxel	19	5,545
	Cisplatin + Etoposide	3	3,893
	Cisplatin + Gemcitabine	2	4,133
	Cisplatin + Trastuzumab	7	4,630
	Cisplatin + Vinorelbine	3	3,533
	Cisplatin + Pemetrexed	4	6,575
	Cetuximab + Irinotecan	4	7,550
	Cetuximab + Paclitaxel	4	6,050
	Doxorubicin + Cyclophosphamide	9	6,250
	Trastuzumab + Eribulin	4	5,870
	Paclitaxel + Trastuzumab	7	4,659
	Bevacizumab + Oxaliplatin	19	3,392
	Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel	2	8,685
	Bevacizumab + Paclitaxel	10	4,816
	Bevacizumab + Pemetrexed	1	5,750
	Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel	10	5,277
	Ramucirumab + Paclitaxel	9	4,060
	Rituximab + Bendamustine	11	3,197
	Cetuximab + FOLFIRI	9	12,093
Cetuximab + FOLFOX	2	9,325	
Bevacizumab + FOLFIRI	25	9,730	
Bevacizumab + FOLFOX	70	8,638	

CSTD: closed system drug transfer device

ABVD : doxorubicin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine

CHOP : cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone

FOLFIRI : irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin

FOLFOX : oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin

Table 11 Cost of closed system drug transfer device by hazard class

	I	II	III
Number of preparations, n (%)	373 (75.5)	81 (16.4)	40 (8.1)
Cost of CSTD (¥)	2,182,270 (83.6)	283,600 (10.8)	145,560 (5.6)

CSTD: closed system drug transfer device

2. CSTD の各社費用

5社のデバイスについて1ヵ月間の総費用を調査し、12ヵ月間にかかる総費用を概算し Table 12 に示す。CSTD の選択により、1ヵ月で約200万円の差があると試算された。

Table 12 Cost difference due to closed system drug transfer device of each company

	A	B	C	D	E
Cost of CSTD for one month (¥)	2,611,430	3,171,900	3,213,020	4,530,260	5,021,020
Cost of CSTD for one year (¥)	31,337,160	38,062,800	38,556,240	54,363,120	60,252,240

CSTD: closed system drug transfer device

3. CSTD を使用した場合の診療報酬加算額と施設負担額

診療報酬加算額および施設負担額はそれぞれ1ヵ月で889,200円および1,722,230円と試算され、12ヵ月では10,670,400円および20,666,760円と試算された。

4. CSTD 使用の有無による平均調製時間

GEM療法、TC療法およびFOLFOX療法の3レジメン調製時、CSTD使用の有無による平均調製時間を Table 13 に示す。3レジメンともCSTDの使用により、

有意に調製時間が延長していた。

Table 13 Preparation time with closed system drug transfer device

	CSTD (-), sec±SD	CSTD (+), sec±SD	P-value
GEM	199 ± 56	368 ± 56	0.004 ^a
TC	483 ± 82	686 ± 93	0.008 ^a
FOLFOX	634 ± 158	1149 ± 228	0.008 ^a

GEM: gemcitabine, TC: paclitaxel + carboplatin,

FOLFOX: oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin

CSTD: closed system drug transfer device, SD: standard deviation

^a Wilcoxon signed-rank test

第4節 考察

本研究では、CSTD を揮発性の高い薬剤以外の抗がん薬に導入拡大した場合に課題となる費用と調製時間について調査した。2014 年度病院薬剤部門の現状調査では、揮発性の高い薬剤のみに CSTD を用いて無菌製剤処理料 1 を算定している施設は、病床数が 300–499 床の施設では 38.3%、500 床以上の施設では 63.9% であり、揮発性の高い薬剤以外にも CSTD を用いて無菌製剤処理料 1 を算定している施設は、それぞれ 7.1%、5.6% と非常に少なく、cisplatin および PTX などの一部抗がん薬のみであると報告されている⁵⁸⁾。曝露対策として CSTD の有用性が報告されており⁵⁰⁾、すべての抗がん薬に CSTD の導入は、医療従事者の安

全面において重要であると考え。しかし、導入による費用増加や調製時間の延長を考慮せず、すべての抗がん薬への CSTD の導入は困難である。今回、1 年間に約 3,000 万円の費用が必要となり、約 1,000 万円の診療報酬加算が得られるとしても、施設負担額は約 2,000 万円と高額になると概算された。本研究では、調製時のみに CSTD を使用した場合の概算であり、投与時に曝露対策として CSTD を用いた場合はさらに施設負担額が増えることが予想される。定価による概算であり、納入価は安いことが予想されるが、施設負担額が高額であることに変わりない。レジメンごとに CSTD の使用数は異なるが、施設負担額をなくすためには診療報酬加算は 500 点程度が必要と試算され、現在の 180 点とはかなり隔たりがある。

CPA のように比較的安価な薬剤では、大容量規格バイアルに統一することで CSTD の使用数を節約できるため、費用削減が可能との報告がある⁵⁹⁾。分子標的薬のように高価な薬剤では、大容量規格バイアルに統一した場合、患者費用負担が増大するだけでなく、廃棄量が多くなるため経済的損失が大きくなると考えられる。一方で、分子標的薬の分割調製により、医療費削減が可能となり、経済的損失を減らすことができると報告されている⁶⁰⁾。分割調製では何度もバイアルのゴム栓を穿刺することによる被曝および微生物の混入が問題となるが、CSTD を使用することでこの問題の克服を期待できる。bevacizumab のみ分割調

製を行うことで年間 1,200 万円程度の医療費削減可能と報告があり⁶⁰⁾、他の分子標的薬も分割調製することで CSTD 使用による施設負担額を上回る費用削減が見込まれる。すべての抗がん薬への CSTD の導入は曝露対策だけでなく、分割調製による多額の経済的損失の抑制にも有用である。この分割調製による医療費削減分を CSTD 導入拡大に対する診療報酬として反映が求められる。

揮発性の高い抗がん薬以外に CSTD を導入拡大する場合、すべての抗がん薬に導入拡大するか、一部の抗がん薬に導入拡大するかが問題となる。抗がん薬取り扱い基準における危険度I、IIおよびIIIのレジメンについてそれぞれの調製件数と CSTD を用いた場合の費用を調査した。危険度Iの cisplatin および PTX などを含むレジメンが 75%を占めていた。危険度IIの irinotecan および gemcitabine などを含むレジメンおよび危険度IIIの bevacizumab および trastuzumab などを含むレジメンは、それぞれ 16%および 8%と少ないことがわかった。危険度Iの薬剤を含むレジメンが多く、CSTD の費用の約 80%を占めていた。各社の CSTD がすべての抗がん薬に適合しているわけではなく、危険度の低い分子標的薬に CSTD を使用するかは議論が必要である。本研究において定価による概算だが各社の CSTD の費用差が大きく、選択する CSTD によっては年間 1,000 万円以上異なっていた。しかし、安全面について検討が必要であり、費用の違いのみで CSTD を選択することはできない。調製時の曝露対策だけでなく、投与時の曝露対策とし

て点滴ルートへ CSTD を導入することが、曝露防止に有用であると報告されている^{50, 61, 62)}。すべての CSTD において投与から廃棄までの曝露対策の検証がされているわけではない。ケモセーフ®、BD Phaseal™ システムでは投与から廃棄まで検討されており、曝露対策に有用と報告されている^{50, 61)}。薬剤師が専門家として費用面だけでなく各社の CSTD の特性について判断し選択していく必要がある。

本研究では、CSTD 使用により調製時間が有意に延長していた。これは患者の待機時間延長に繋がるため、待機時間を維持するには調製人員を確保する人件費も必要になる。2015 年賃金構造基本統計調査における薬剤師の平均所得額および労働時間と比較すると、CSTD の導入により人件費は1 ヶ月あたり 8.2 万円が増大すると推定され、年間約 100 万円程度増加する。このように CSTD の導入拡大には人件費も考慮しなければならない。

本研究にはいくつかの限界がある。1 つ目は単施設におけるデータであることが挙げられる。調製件数が施設ごとに異なるものの、CSTD 導入による調製件数に応じた施設負担額の増加は同様と考えられる。2 つ目は1 ヶ月の使用量による概算であり、過小評価または過大評価している可能性が挙げられる。いずれにせよ、CSTD の導入拡大により、施設負担額が増大すると予想される。今回のデータは定価換算のため、納入価では算出された施設負担額より少なくなると考え

られる。納入価をいかに下げることができるかおよび被曝リスクの高い薬剤に使用を限定するかなどが重要な課題である。無菌製剤処理料のさらなる引き上げを期待するだけでなく、CSTDを使用した分割調製を行うことで経済的損失を削減する必要がある。曝露対策を行い、医療者に対する安全面の向上に薬剤師の専門性を発揮することが重要である。

結論として、抗がん薬調製においてCSTDを導入拡大した場合の費用、施設負担額および人件費について調査し、多額の費用が必要となることを明らかにし、抗がん薬の曝露防止対策の障壁となっていることを見出した。

第5章

抗がん薬調製・投与環境の汚染状況と P-CLEAR による除染効果

第1節 緒言

抗がん薬調製時および投与時に、BSC および PPE を使用することが国内ガイドラインで推奨されている¹⁴⁾。CSTD を使用することで周囲環境の汚染低減が可能と報告されている^{50, 51)}が、使用した場合にも調製者の手袋および作業環境や投与環境への抗がん薬汚染が知られている。BSC、PPE および CSTD を使用しても抗がん薬による曝露をゼロにすることは難しく、BSC 内および周囲環境の清掃方法の検討や調製手技の向上など総合的な対策の必要性が指摘されている。

米国の薬局方 USP General Chapter<800> Hazardous Drugs Handling in Healthcare Settings では、CPA の環境曝露を 1 ng/cm^2 まで減少させることが推奨⁶³⁾され、Kiffmeyer らは 0.1 ng/cm^2 以下を推奨⁶⁴⁾している。Kibby らは 0.01 ng/cm^2 以下であれば、尿中から CPA が検出されなかったと報告している⁶⁵⁾。環境曝露調査を継続的に実施し、作業工程を見直すことで曝露量が低下するため環境曝露調査が重要とされている⁶⁴⁾が、手法が明確ではなく、施設の費用負担が大きいなどの理由により日常的に環境曝露調査を行うことは難しく、日々の作業環境における清掃が必要である。

国内のガイドラインでは、BSC の日常清掃に次亜塩素酸ナトリウム（以下、NaClO）、水酸化ナトリウム（以下、NaOH）およびチオ硫酸ナトリウムのような分解薬の使用が推奨されている⁴⁷⁾。これらの薬剤以外に作業環境および投与環境におけるオゾン水の除染効果について検討されている⁶⁰⁾ものの、P-CLEAR（シオノギファーマ(株)、大阪）の主成分である次亜塩素酸（以下、hypochlorous acid: HClO）を用いた報告はない。P-CLEAR は、HClO の酸化作用を用いた抗がん薬の分解能およびウイルスや細菌の不活化能が確認された次亜塩素酸水であり、皮膚刺激性が少なく、ステンレスに対する腐食性は水道水以下であることが確認されている。対象物に P-CLEAR を噴霧するのみ、および噴霧後に拭き取りを行うことで、分解率に差があるものの CPA および 5-FU などにおいて分解効果が示されており、調製および投与環境の除染が可能と考えられる。小牧市民病院では作業および投与環境の日常清掃は界面活性剤を用いた清拭を行っているが、NaClO などの分解薬は用いていないため、日常清掃に分解薬として P-CLEAR を導入し、CPA、5-FU、および PTX の 3 剤について除染効果を調査した。

第 2 節 方 法

1. P-CLEAR 導入前の抗がん薬検出量の調査

小牧市民病院の抗がん剤調製室内の BSC (A-1)、BSC 前床面 (A-2)、BSC から

離れた場所にある PC エリア内のキーボードおよびマウス表面 (A-3)、エアコンルーバー部 (A-4)、および調製者の手袋および輸液バッグ表面 (A-5) を調査した (Figure 5)。化学療法センター内のプライミング作業台 (B-1)、点滴スタンドおよび脚部 (B-2)、リクライニングチェア (B-3)、トイレ便座 (B-4)、トイレ便座足元周囲 (B-5)、および点滴交換後の手袋表面 (B-6) を調査した (Figure 6)。

それぞれの場所についてアルコールを含んだコットンを用いて拭き取り、検体を採取した (拭き取り試験)。場所 A-5、B-2、および B-6 はそれぞれ 3 セットを 1 検体とした。汚染経路の確認を目的として、場所 A-5 および B-6 における汚染量の調査を行った。P-CLEAR の導入前は、場所 A-1 および A-2 は作業前および作業後に水道水で清拭後、エタノールで清拭を行っていた。場所 A-3、B-1、B-2、B-3、B-4、および B-5 は界面活性剤を用い、日常清掃を行っていた。小牧市民病院では、揮発性の高い薬剤のみに CSTD およびその輸液セットを用いて調製し、投与している。

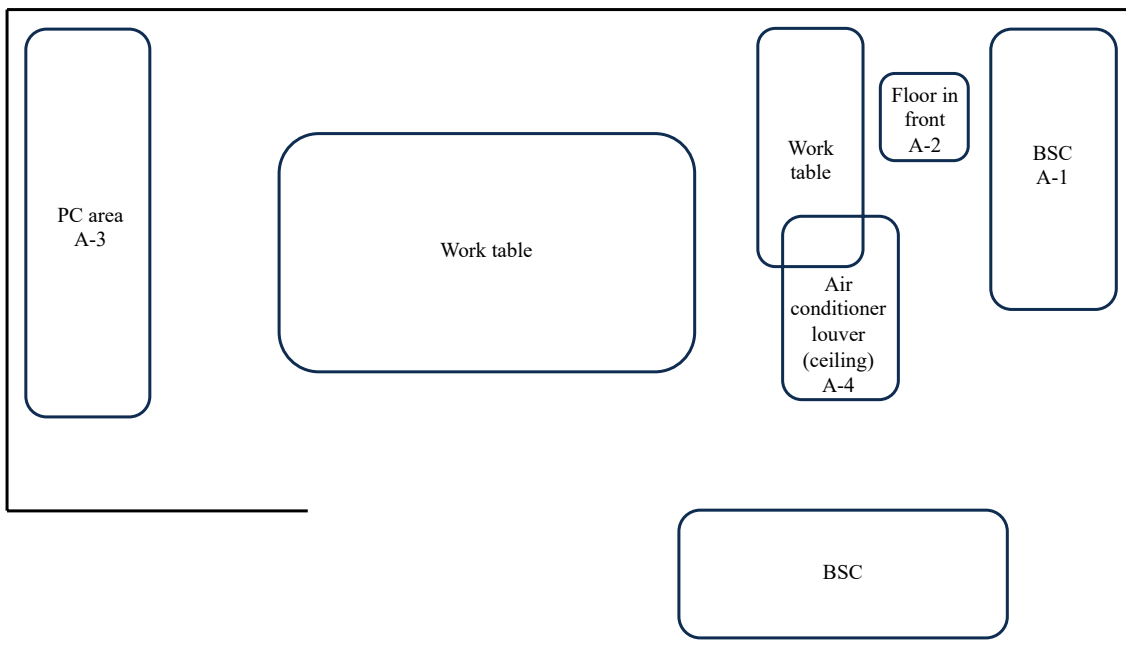


Figure 5 Sites of the wipe test in the anticancer drug preparation room

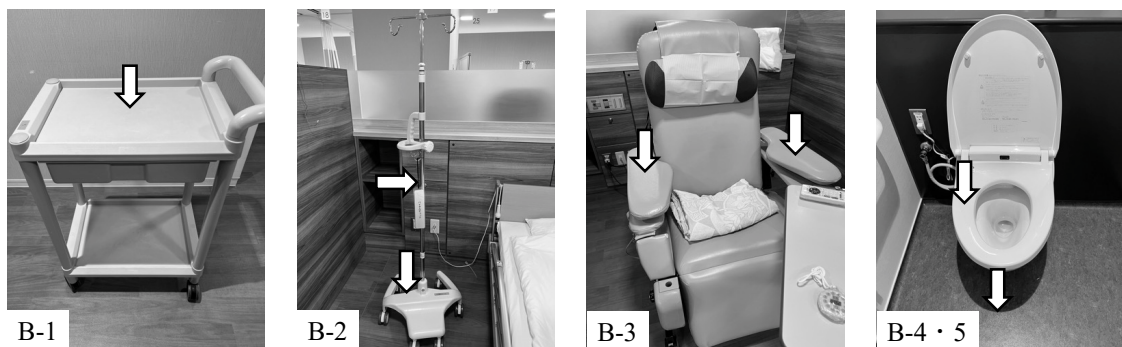


Figure 6 Sites of the wipe test in the chemotherapy center

B-1: worktable, B-2: drip stand, B-3: reclining chair, B-4: toilet seat, B-5: toilet floor

2. CSTD における CPA 検出量の調査

異なる 3 名が用いた CSTD のコネクタ-接着面のオス側およびメス側 (Figure 7) のそれぞれ 3 セットについて拭き取り試験を行った。CSTD は、ケモセーフロックTMシステム (テルモ(株)、東京) を用いた。汚染経路の確認を目的として、

CSTD における CPA 検出量の調査を行った。

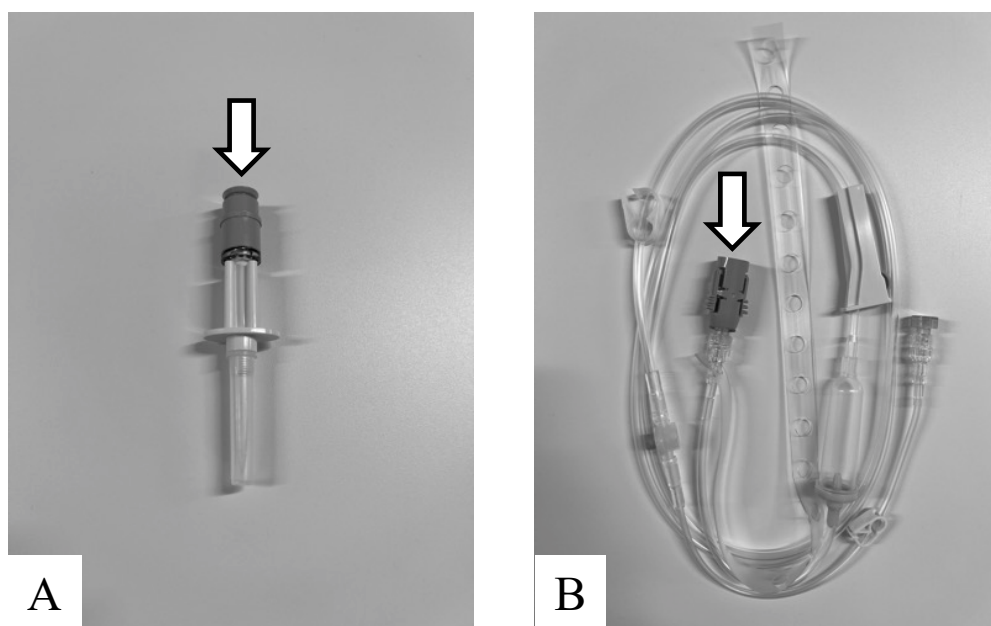


Figure 7 Sites of the wipe test of closed system drug transfer device

A: bag spike, B: administration set

3. P-CLEAR 導入後の抗がん薬検出量の調査

場所 A-1、A-2、A-4、B-1、B-2、B-3、B-4、および B-5 の 8 ヶ所において、P-CLEAR を噴霧後、ペーパータオルで清拭する清掃を業務終了後に 10 日間行った。場所 A-3 において P-CLEAR をペーパータオルに噴霧し清拭を行った。その後、それぞれの部分において、拭き取り試験を行った。水道水、エタノールおよび界面活性剤を用いて日常清掃を行っていた場所 A-1、A-2、A-3、B-1、B-2、B-3、B-4、および B-5 について、P-CLEAR 導入前後を比較した。低減率は、以下の式より算出した。

低減率 (%) = [(P-CLEAR 使用前の抗がん薬検出量 (ng) - 使用後の抗がん薬検出量 (ng)) / P-CLEAR 使用前の抗がん薬検出量 (ng)] × 100

4. 分析

検体に含まれる CPA、5-FU および PTX の 3 剤についてシオノギファーマ(株)に分析を依頼した。検出限界は CPA < 0.2 ng、5-FU < 1.0 ng、および PTX < 1.0 ng であった。

5. 倫理的配慮

本調査は院内の業務改善目的に実施した調査であり、ヒトを対象とした医学系研究には該当しない。

第 3 節 結 果

1. P-CLEAR 導入前の抗がん薬検出量

抗がん剤調製室内の場所 A-1、A-2、A-3、A-4、および A-5 で CPA が検出された。5-FU は場所 A-1、A-2、および A-5 で検出された。PTX は場所 A-5 のみで検出された。それぞれの検出量は Table 14 および Table 15 に示す。

Table 14 Concentrations of anticancer drugs in preparation environment before and after using P-CLEAR

Sites of the wipe test		CPA		
	Area	Before (ng)	After (ng)	Reduction rate (%)
In the anticancer drug preparation room				
BSC	A-1	2.6	ND	100
Floor infront	A-2	7.2	1.9	73
PC area	A-3	13.8	0.6	96
Air conditioner louver (ceiling)	A-4	25.9	5.2	80
Glove and bag surfaces	A-5	36.4	-	-
Sites of the wipe test		5-FU		
	Area	Before (ng)	After (ng)	Reduction rate (%)
In the anticancer drug preparation room				
BSC	A-1	1.3	ND	100
Floor infront	A-2	117	41.3	65
PC area	A-3	ND	ND	-
Air conditioner louver (ceiling)	A-4	ND	ND	-
Glove and bag surfaces	A-5	102000	-	-
Sites of the wipe test		PTX		
	Area	Before (ng)	After (ng)	Reduction rate (%)
In the anticancer drug preparation room				
BSC	A-1	ND	ND	-
Floor infront	A-2	ND	ND	-
PC area	A-3	ND	ND	-
Air conditioner louver (ceiling)	A-4	ND	ND	-
Glove and bag surfaces	A-5	30.3	-	-

CPA: cyclophosphamide, 5-FU: 5-fluorouracil, PTX: paclitaxel, BSC: biological safety cabinet, ND: not detected

Table 15 Concentration of anticancer drugs in administration environment before and after using P-CLEAR

Sites of the wipe test		CPA		
	Area	Before (ng)	After (ng)	Reduction rate (%)
In the chemotherapy center				
Work table	B-1	ND	ND	-
Drip stand	B-2	10.7	2.3	79
Reclining chair	B-3	12.6	15.2	-21
Toilet seat	B-4	1.8	0.7	62
Toilet floor	B-5	661	475	28
Glove surface after work	B-6	ND	-	-
Sites of the wipe test		5-FU		
	Area	Before (ng)	After (ng)	Reduction rate (%)
In the chemotherapy center				
Work table	B-1	ND	ND	-
Drip stand	B-2	ND	ND	-
Reclining chair	B-3	ND	ND	-
Toilet seat	B-4	5	ND	100
Toilet floor	B-5	1180	129	89
Glove surface after work	B-6	ND	-	-
Sites of the wipe test		PTX		
	Area	Before (ng)	After (ng)	Reduction rate (%)
In the chemotherapy center				
Work table	B-1	ND	ND	-
Drip stand	B-2	5.4	ND	100
Reclining chair	B-3	ND	ND	-
Toilet seat	B-4	ND	ND	-
Toilet floor	B-5	42.7	39.8	7
Glove surface after work	B-6	ND	-	-

CPA: cyclophosphamide, 5-FU: fluorouracil, PTX: paclitaxel, ND: not detected

2. CSTD における CPA 検出量

CSTD のオス側接着面およびメス側接着面における CPA の検出量を Table 16 に示す。

Table 16 Concentration of cyclophosphamide in closed system drug transfer device

Number	1	2	3
Cyclophosphamide (ng)			
Bag spike	4.0	7.2	0.5
Administration set	1.3	3.0	0.5

3. P-CLEAR 導入後の抗がん薬検出量

P-CLEAR 使用后、抗がん剤調製室内の場所 A-2、A-3 および A-4 で CPA が検出された。5-FU は場所 A-2 のみで検出された。PTX はすべての場所で検出されなかった。化学療法センター内の場所 B-2、B-3、B-4 および B-5 で CPA が検出された。5-FU、PTX は場所 B-5 のみで検出された。それぞれの検出量を Table 14 および Table 15 に示す。A-1、A-2、A-3、B-1、B-2、B-3、B-4 および B-5 における低減率の中央値は 89% (-21-100%, min-max) であった。

第 4 節 考 察

作業および投与環境における抗がん薬の除染方法を検討した報告は少ない。抗がん薬の曝露を防ぐため、日常業務に導入可能な簡便な除染方法の検討が必要である。今回、P-CLEAR を用いた清掃の導入により、抗がん薬を完全には除去

できないものの、水道水、エタノールおよび界面活性剤を用いた清掃と比較し、曝露量は低減していた。このことから調査を行った CPA、5-FU および PTX の 3 剤については、P-CLEAR による清掃を行うことで曝露量の低減が可能であることが示唆された。作業および投与環境の P-CLEAR による清掃は日常業務における安全な環境の保持に有用であると考えられる。

本検討において、BSC 内だけでなく、床面、PC エリアおよび点滴スタンドなどの作業および投与環境から CPA、5-FU および PTX が検出された。CPA は、場所 B-3 および B-4 において P-CLEAR による清掃による除染効果が少なかったが、多くの場所で低減率が 50% を超え、検出限界まで除染可能な場所もあった。特に水道水および界面活性剤による清拭で一定の除去効果が報告されている⁶⁷⁾にも関わらず、場所 B-3 では汚染量が増加していた。これは表面を清拭していない箇所が存在した可能性が考えられる。5-FU は、すべての場所で低減率が 50% を超え、P-CLEAR による清掃により検出限界まで除染可能な場所もあった。PTX は、場所 B-2 では検出限界まで除染可能であったものの、場所 B-5 では低減率が 7% に留まっていた。P-CLEAR の製品資料において、PTX に対する分解効果を得るためには噴霧して 24 時間放置が必要であり、高濃度の PTX では分解効果が低下するとされている。本検討では、P-CLEAR を噴霧後、速やかに清拭を行ったため PTX に対する分解効果が低下していた可能性がある。今回、P-CLEAR

の噴霧量については調査しておらず、噴霧量の違いにより場所 B-2 および B-5 において低減率が異なった可能性がある。当院において、BSC は水およびエタノールを用い、BSC 以外の作業台および PC エリアなどは界面活性剤のみを用いて日常清掃を行っており、これまで分解薬を用いた清掃は行っていなかった。清拭による物理的な除去により抗がん薬が除染された可能性はあるが、今回検討した多くの場所で汚染量は低下しており、P-CLEAR を用いた日常清掃は、抗がん薬汚染を低減できると考えられる。

抗がん薬が作業環境から検出された原因はさまざまなことが考えられる。今回、輸液バッグから 5-FU および PTX が検出されているが、抗がん剤調製室における環境汚染はみられなかった。当院では手袋を二重にして監査を行い、その他の業務では外側の手袋を外しているため、環境汚染を軽減していると考えられる。5-FU および PTX はシュリンク包装を採用しており、バイアル表面の汚染は少ないと考えられる。抗がん薬のバイアル表面は汚染されていることが知られており、バイアル表面を洗浄することで除染が可能と報告されている⁶⁸⁾が当院は未導入である。5-FU および PTX のバイアル表面の汚染は少ないが、シュリンク包装されていない CPA は、バイアル表面が汚染していた可能性がある。PC エリアなどの BSC から離れた作業環境への CPA の曝露は、薬剤準備時に CPA のバイアル表面へ触れた手袋が原因と考えられた。当院では CSTD を用いて調製して

いるにもかかわらず、さまざまな場所から CPA が検出されている。これは CPA 調製時のシリンジプランジャーから手袋への汚染、CSTD の接続部に触れることによる汚染が指摘されている^{50,69)}。エアコンルーバー部からも CPA が検出されており、CPA の揮発による汚染が考えられる。手袋の汚染に気づかず、触れた汚染箇所から CPA が 20~30°C で気化した可能性があり、日頃から環境曝露を十分低減する必要がある。異なる 3 名が用いた CSTD からの CPA 検出量が異なっており、CSTD を使用した調製手技の習得が不十分であった可能性がある。調製者の手袋から 3 剤とも最大量が検出されているが、手袋の交換頻度が少ないことが原因と考えられる。国内ガイドラインにおいて、手袋は 30 分ごとの交換が推奨されているが、当院では 60 分を超えることがある。そのため、ガイドライン遵守により汚染量を低減する必要がある。化学療法センター内の点滴スタンドやリクライニングチェアから検出された CPA は閉鎖式投与ルート導入以前に累積した汚染を検体採取した可能性がある。CSTD から CPA が検出されており、CSTD の汚染部に投与者が手袋で触れたことで汚染が広がった可能性も考えられる。調製および投与環境における抗がん薬汚染を防ぐには、調製手技習得および手袋の適正使用のため調製者の十分な教育が重要である。本検討では、男性トイレで調査を行ったが、トイレの便座および足元周辺から比較的多く 3 剤とも検出されている。佐藤らは尿中排泄された抗がん薬の飛散性について検討して

おり、洋式便器において立位で排尿を行った際に飛散面積が広く、座位での排尿指導が重要であるとされている⁷⁰⁾。当院では国内ガイドラインで投与環境の清掃として弱く推奨されている界面活性剤を用いてトイレの日常清掃を行っているが、界面活性剤のみでは抗がん薬を除染できていないことが明らかとなった。日々のトイレ清掃に分解薬として P-CLEAR を用いることで抗がん薬を除染できる可能性があるが、他の場所と比較し除染効果は限られていた。特に PTX の低減率は低かったが、P-CLEAR の特性上、噴霧後すぐに清拭するのではなく、一定時間放置することで低減率が高くなる可能性がある。いずれにしてもトイレの日常清掃において分解薬の使用のみでは完全に除去することは難しいため、座位による排尿の徹底および尿を吸着するシートを敷き、定期的に交換するなどの対策を検討する必要がある。

濱らはオゾン水および NaClO の 2 剤を用いて清拭することで抗がん薬による汚染環境の除染が可能と評価している⁶⁶⁾。国内ガイドラインでは BSC の清掃に分解薬の使用が推奨されているが、NaClO は人体への影響が指摘され、ステンレスへの腐食を防ぐためチオ硫酸ナトリウムによる中和が必須である。次亜塩素酸水は皮膚刺激性および塩素ガス発生がなく、ラットでの急性毒性試験において異常がないことが確認されており人体への影響は少ないと考えられる。ステンレスの腐食性も水道水以下とされており、BSC への影響は少ないと考えら

れる。これらのことから、日々の作業環境の保持に P-CLEAR は有用であると示唆された。

P-CLEAR は約 1,800 円/本とランニングコストはかかるが、調製および投与環境の清掃に用いても 1 日あたりに換算すると数百円程度と費用負担は大きくない。1 日あたり数百円程度であるオゾン水を用いた場合⁶⁾と比較しても、費用面において大きな差はない。NaOH、NaClO、およびチオ硫酸ナトリウムがセットになった抗がん薬除去セット EX-500-CIS (4,350 円/3 本) およびトリプルクリン[®] (7,500 円/10 セット) で広範囲の清掃を行うには 1 日あたり数千円程度必要と考えられ、P-CLEAR と比較すると高価である。P-CLEAR を用いた清掃は日常的な抗がん薬曝露対策として医療従事者の安全性を担保する費用として十分に検討できる。

本研究にはいくつかの限界が存在する。1 点目は、除染効果を確認した抗がん薬は CPA、5-FU および PTX の 3 剤のみであることが挙げられる。P-CLEAR の製品資料では、bendamustine および doxorubicin など他の抗がん薬についても分解能力が検証され、今回検討した 3 剤以外にも除染効果があると考えられる。

しかし、P-CLEAR には ifosfamide および docetaxel のような分解しにくい薬剤、除染効果が検証されていない薬剤が存在する。2 点目は、P-CLEAR の清掃のみで抗がん薬をすべて除染することは難しいことが挙げられる。月に 1 回程度は

広範な抗がん薬を除去するために NaOH、NaClO、およびチオ硫酸ナトリウムを用いて清掃するなどの他の抗がん薬曝露対策を組み合わせる必要があると考える。抗がん薬曝露対策として、定期的な環境モニタリング、すべての抗がん薬への CSTD 導入などさまざまな対策による総合的な対策を行う必要がある。分解薬を用いて作業および投与環境の清掃を行った報告は少なく、本研究ではこれまで界面活性剤およびエタノールで清拭を行っていた場所に対して分解薬を用いた清掃による抗がん薬除染について検討した。分解薬として P-CLEAR を用いた抗がん薬の除染は簡便であり、清掃への導入は考慮に値する。

今後、日常清掃において簡便な方法が他の施設でも検討され、医療従事者が安全に作業できるような清掃方法のエビデンスが確立されていくことが望まれる。

結論として、P-CLEAR を用いた清掃が抗がん薬の曝露量を低減させることを明らかにし、作業および投与環境の日常業務における安全な環境の保持に有用であることを見出した。

総 括

薬剤師は、チーム医療に積極的に参加し、「がん薬物療法」に関連したさまざまな課題に対応していく必要がある。近年、副作用の早期発見および早期治療のため、薬剤師はチーム医療の一員として副作用スクリーニングおよび副作用の重篤化回避を担っている。副作用に対する支持療法は十分とはいえず、副作用のコントロールができなければ治療継続が困難となる。また、新規抗がん薬の登場による薬剤費の高騰化および抗がん薬を取り扱う医療スタッフの安全面を含む、「がん薬物療法」における課題への対応が非常に重要である。

本研究では、外来化学療法室業務および抗がん薬調製業務などのさまざまな「がん薬物療法」に関わる業務に携わり、支持療法による副作用対策が十分とはいえない皮膚障害および末梢神経障害が生じることによる QOL 低下、抗がん薬の残薬破棄による経済的損失および抗がん薬による職業性曝露という課題を解決するために、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、小牧市民病院において、2017 年 4 月から 2018 年 5 月に PMB を投与した非小細胞肺癌患者について、irAEs のうち搔痒感を含めた皮膚障害と PMB の有効性との関連性について検証するため調査した。発現した皮膚障害の程度は Grade 1 および 2 であり、Grade 3 以上に至る重篤例はなく、外用ステロイド薬および抗ヒスタミン薬で対応可能であった。皮膚障害非発現群と比較し

て、皮膚障害発現群の PFS が有意に延長しており ($P<0.05$)、非小細胞肺癌において皮膚障害の発現と PMB の有効性は関連があることを明らかにした。

第 2 章では、小牧市民病院および大垣市民病院において、2015 年 1 月から 2016 年 12 月までに R-CHOP 療法を 6 コース以上投与した患者について、VCR の急速静注と点滴静注において末梢神経障害の発現状況について調査した。投与方法の違いによって末梢神経障害の程度および発現率に違いはみられなかったが、点滴静注群では、急速静注群と比較して VCR の平均投与量、RDI、および ARDI が有意に高かった ($P<0.05$)。点滴静注では末梢神経障害が発現しても VCR の減量および中止が少なく、VCR の投与量および RDI の維持、末梢神経障害の重篤化の減少に VCR の点滴静注が有用であることを明らかにした。

第 3 章では、小牧市民病院および大垣市民病院において 2012 年 1 月から 2014 年 12 月の 3 年間に BOR を投与された患者について、BOR の総使用量、調製時に生じる BOR の廃棄金額および廃棄率を算出し、同日調製分のみ DVO が可能とし、削減可能な薬剤費について調査した。また、BOR の小容量規格バイアルを仮定した場合の削減可能な薬剤費について調査した。総使用量は 6,516 mg、廃棄量は 2,779 mg、廃棄金額は 157,167,627 円、および廃棄率は 42.6%と経済的損失が大きかった。また、DVO 導入により 3 年間で 392 バイアルが削減可能であり、その金額は 66,501,232 円と多額の薬剤費が削減可能であることを見出し

た。小容量規格バイアルを準備することで廃棄率が大幅に抑制されており、1億1,000万円程度の多額な薬剤費が削減可能であることを見出した。これより、多額の薬剤費の抑制、経済的損失の減少にDVOの実施、小容量規格バイアル(1mg、2mg規格バイアル)の導入が有効であることを明らかにした。

第4章では、大垣市民病院において2015年11月の1ヵ月間において外来にて投与された点滴抗がん薬を含むレジメンを対象とし、揮発性の高い薬剤以外にCSTDを拡大して調製した場合の必要デバイス総費用、診療報酬加算額および施設負担額について調査し、12ヵ月間の費用を概算した。1ヵ月間に抗がん薬を調製した件数は494件、その総費用は2,611,430円であり、12ヵ月間の概算は5,928件、その総費用は31,337,160円と試算された。また、診療報酬加算額および施設負担額はそれぞれ1ヵ月で889,200円および1,722,230円、12ヵ月では10,670,400円および20,666,760円と試算され、多額の費用が必要となり、抗がん薬の曝露防止対策の障壁となっていることを明らかにした。

第5章では、小牧市民病院の抗がん剤調製室内および化学療法センター内の作業および投与環境の日常清掃に分解薬としてP-CLEARを導入し、CPA、5-FUおよびPTXの3剤について除染効果を調査した。P-CLEARを用いた清掃の導入により、抗がん薬を完全には除去できないものの、水道水、エタノールおよび界面活性剤を用いた清掃と比較し曝露量は低減していた。P-CLEARを用いた清掃が

抗がん薬の曝露量を低減させ、作業および投与環境の日常業務における安全な環境の保持に有用であることを明らかにした。

以上、本研究では、「がん薬物療法」を取り巻く医療現場の問題点である副作用対策、薬剤費の高騰化および抗がん薬曝露対策について重要な知見を明らかにした。これらは薬剤師による安全管理および医療経済性の向上のための有益な知見となりえる。

謝 辞

本研究を行うにあたり、多大なご指導、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 吉村知哲先生に深甚なる謝意を表します。

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 医薬品情報学研究室教授 中村光浩先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座 臨床薬剤学研究室教授 原宏和先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座 薬局薬学研究室教授 井口和弘先生に深く感謝いたします。

本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小牧市民病院薬局長 出口裕子先生、元小牧市民病院薬局長 戸田康裕先生に心より感謝いたします。

本研究にご支援いただいた大垣市民病院薬剤部 宇佐美英績先生、大垣市民病院薬剤部 木村美智男先生をはじめとする大垣市民病院薬剤部諸先生方、小牧市民病院薬局 山本泰大先生をはじめとする小牧市民病院薬局諸先生方に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 国立がんセンター. がんの統計 (2022).

(https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf,
最終アクセス 2022/8/30)
- 2) 厚生労働省. がん対策推進基本計画 (2017). (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196973.pdf>, 最終アクセス
2022/8/30)
- 3) 榎原 克也, 太田 実希, 上野 裕和, 濱 一郎. 外来化学療法における有効性・安全性確保のための薬剤師による処方介入の効果. 医療薬学, **36**, 880–886 (2010).
- 4) 須藤 正朝, 森井 博朗, 阪中 美紀, 野田 哲史, 若杉 吉宣, 福竹 法子, 河合 由紀, 目片 英治, 寺田 智祐. 外来がん化学療法における服薬指導業務の導入とその効果. 医療薬学, **39**, 77–84 (2013).
- 5) 杉 吉宣, 森井 博朗, 須藤 正朝, 阪中 美紀, 野田 哲史, 藪田 直希, 三上 貴子, 園田 文乃, 河合 由紀, 目片 英治, 寺田 智祐. 外来がん化学療法施行患者に対する薬剤師介入による副作用および疼痛改善効果についての定量的評価. 医療薬学, **41**, 173–178 (2015).
- 6) 河添 仁, 矢野 安樹子, 田坂 祐一, 中内 香菜, 田中 守, 田中 亮裕, 薬師神 芳

- 洋, 荒木 博陽. 外来化学療法におけるがん患者指導管理料 3 の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算. *医療薬学*, **42**, 228–236 (2016).
- 7) Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet, Francois H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*, **27**, 559–574 (2016).
- 8) 静岡県立静岡がんセンター. 2013 がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査報告書 (2013). (<https://www.scchr.jp/cms/wp-content/uploads/2016/07/2013taikenkoe.pdf>, 2022/8/30)
- 9) 厚生労働省. 国民医療費の概況 結果の概要 (2020). (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/20/dl/kekka.pdf>, 最終アクセス 2022/11/25)
- 10) Diaby V, Tawk R, Sanogo V, Xiao H, Montero AJ. A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, **151**, 27–40 (2015).
- 11) Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, Harvey RD, El-Rayes

- BF, Flowers CR. Cost effectiveness analysis of pharmacokinetically-guided 5-fluorouracil in FOLFOX chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, **13**, 219–225 (2014).
- 12) 渡辺 亨平, 久保田 康生, 後藤 伸之, 佐々木 忠徳, 濱 宏仁, 政田 幹夫, 松浦 克彦, 山川 雅之, 渡部 一宏. 医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究. *日本病院薬剤師会雑誌*, **49**, 800–802 (2013).
- 13) Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin*, **56**, 354–365 (2006).
- 14) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会. *がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015 年版*. 金原出版, 東京, (2015).
- 15) Witschi H. Some notes on the history of Haber's law. *Toxicol Sci*, **50**, 164–168 (1999).
- 16) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Ranqwala R, Brahmer JR. KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, **375**, 1823–1833 (2016).
- 17) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH,

- Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GN, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010), A randomised controlled trial. *Lancet*, **387**, 1540–1550 (2016).
- 18) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD, Cranmer LD, Blank CU, O'Day SJ, Ascierto PA, Salama AK, Margolin KA, Loquai C, Eigentler TK, Gangadhar TC, Carlino MS, Agarwala SS, Moschos SJ, Sosman JA, Goldinger SM, Shapira-Frommer R, Gonzalez R, Kirkwood JM, Wolchok JD, Eggermont A, Li XN, Zhou W, Zernhelt AM, Lis J, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, **16**, 908–918 (2015).
- 19) Wang M, Ma X, Guo L, Xia F. Safety and efficacy profile of pembrolizumab in solid cancer: pooled reanalysis based on randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*, **11**, 2851–2860 (2017).
- 20) Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up clinical practice guidelines. *Ann Oncol*, **28**,

119–142 (2017).

- 21) Hasan Ali O, Diem S, Markert E, Jochum W, Keri K, French LE, Speiser DE, Fruh M, Flatz L. Characterization of nivolumab-associated skin reactions in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology*, **5**, e1231292 (2016).
- 22) Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, Nagata K, Nakagawa A, Otsuka K, Uehara K, Imai Y, Ishida K, Fukuoka J, Tomii K. Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: a prospective cohort study. *J Thorac Oncol*, **12**, 1798–1805 (2017).
- 23) Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, Tokudome N, Akamatsu K, Koh Y, Ueda H, Nakanishi M, Yamamoto N. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*, **115**, 71–74 (2018).
- 24) Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin. Cancer Res*, **22**, 886–894 (2016).
- 25) Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA,

- Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*, **26**, 2375–2391 (2015).
- 26) Luo W, Wang Z, Tian P, Li W. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol*, **144**, 1851–1859 (2018).
- 27) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452–458 (2013).
- 28) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlbelg S, Oken MM, Grogn TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med*, **328**, 1002–1006 (1993).
- 29) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, **346**, 235–242 (2002).
- 30) Carbone PP, Bono V, Frei E III, Brindley CO. Clinical studies with vincristine. *Blood*, **21**, 640–647 (1963).
- 31) Jackson DV, Sethi VS, Spurr CL, Willard White DR, Richards F, Stuart JJ, Muss

- HB, Cooper MR, Homesley HD, Jobson VW, Castle MC. Intravenous vincristine infusion: phase I trial. *Cancer*, **48**, 2559–2564 (1981).
- 32) Utsu Y, Takaishi K, Inagaki S, Arai H, Yuasa H, Masuda S, Matsuura Y, Aotsuka N, Wakita H. Influence of dose reduction of vincristine in R-CHOP on outcomes of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*, **95**, 41–47 (2016).
- 33) Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer*, **12**, 619–625 (2004).
- 34) Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Taniwaki M. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs*, **21**, 877–881 (2010).
- 35) Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falada-Nwulia O, Jalosinski P, Penzak SR, Walsh JT. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*, **55**, 290–297 (2012).
- 36) Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, **13**, 27–46 (2008).
- 37) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Grunhagen U, Losem C, Kofahi-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser C, Kaiser U, Weidmann E, Durk H,

Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W.

Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, **381**, 1203–1210 (2013).

- 38) Lin MJ, Paul MR, Kuo DJ. Severe neuropathic pain with concomitant administration of vincristine and Posaconazole. *J Pediatr Pharmacol Ther*, **23**, 417–420 (2018).
- 39) Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, Kawazoe K, Minakuchi K. Risk factors for early-onset peripheral neuropathy caused by vincristine in patients with a first administration of R-CHOP or R-CHOP-like chemotherapy. *J Clin Med Res*, **6**, 252–260 (2014).
- 40) D’Addario A, Galuppo J, Navari C, Schultz M, Cuello N, Troncoso JC, Riudavets MA. Accidental intrathecal administration of vincristine. *Am J Forensic Med Pathol*, **31**, 83–84 (2010).
- 41) Hennipman B, Vries E, Bokkerink JPM, Ball LM, Veerman AJP. Intrathecal vincristine: 3 fatal cases and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*, **31**, 816–819 (2009).
- 42) Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination

- with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci*, **14**, 16–22 (1992).
- 43) Mora JS, Cevallos V, Whitcher JP. Risk of microbial contamination with multiple use of 5-fluorouracil vials. *J Glaucoma*, **5**, 371–374 (1996).
- 44) 濱 宏仁, 黒川 学, 片岡 和三郎. 微生物学的見地による抗がん剤バイアル製剤の分割使用の検討と診療報酬算定方法に基づいた薬剤経費削減効果の試算. *医療薬学*, **35**, 57–63 (2009).
- 45) 厚生労働省. 注射用抗がん剤等の複数回使用の要点 (2018).
(https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tokaihokuriku/iryo_hoken/yakka/000064896.pdf,
最終アクセス 2022/9/30)
- 46) 小野 尚志, 新田 悠一郎, 川田 悠貴, 菅谷 香緒里, 小林 直貴, 飯田 慎也, 山下 恭範, 三嶋 一登, 福士 将秀, 田崎 嘉一. 抗がん剤調製における drug vial optimization 導入と評価. *日本病院薬剤師会雑誌*, **56**, 384–388 (2020).
- 47) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会. がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019 年版. 金原出版, 東京, pp13–17 (2019).
- 48) McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ*

Med, **52**, 1028–1034 (2010).

49) Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians.

Scand J Work Environ Health, **20**, 22–26 (1994).

50) 西垣 玲奈, 紺野 英里, 杉安 美紀, 米村 雅人, 大塚 知信, 渡邊 協孝, 軍司

剛宏, 若林 啓二, 遠藤 一司, 山本 弘史. 抗がん薬による被爆防止を目的と

した閉鎖式混合調製器具の有用性の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, **46**, 113–

117 (2010).

51) Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug

transfer device on exposure of environment and healthcare provider to

cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springer Plus*, **2**, 273 (2013).

52) International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee.

ISOPP standards of practice, safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*, **13**,

1–81 (2007).

53) 杉浦 伸一, 谷村 学, 中西 弘和, 橋田 亨, 濱 敏弘, 林 誠, 宮川 真澄, 森

健司. 注射剤の安全使用に関する研究－ガイドラインの拡充と薬剤師の職

業健康被害実態調査－. 日本病院薬剤師会雑誌, **47**, 946–948 (2011).

54) 河添 仁, 中内 香菜, 矢野 安樹子, 白石 沙弥, 薬師神 芳洋, 竹内 茜, 井門

静香, 恒岡 菊江, 松尾 真由美, 中井 昌紀, 田中 守, 田中 亮裕, 荒木 博

- 陽. 外来患者におけるハザードス・ドラッグ調製から投与管理までの閉鎖式薬物移送システム導入の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算. 医療薬学, **42**, 518–528 (2016).
- 55) 柳原 良次, 苫米地 敬, 阿部 敏秀, 折山 豊仁, 片岡 ヤス子, 小見山 智恵子, 中島 克佳, 鈴木 洋史. 抗悪性腫瘍薬の混合調製から投与, 廃棄までを考慮した曝露防止器材 (ケモセーフ®) の評価. 医療薬学, **39**, 117–124 (2013).
- 56) 日本病院薬剤師会. 抗がん薬調製マニュアル 第3版. じほう, 東京, pp 255, (2019).
- 57) 厚生労働省. 平成 27 年賃金構造基本統計調査 (2016). (http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&tclassID=000001058843&cycleCode=0&requestSender=estat, 最終アクセス 2022/11/15)
- 58) 日本病院薬剤師会総務部. 平成 26 年度病院薬剤部門の現状調査集計結果報告. 日本病院薬剤師会雑誌, **51**, 613–683 (2015).
- 59) 池野 洋平, 有井 大介, 中島 博史, 室岡 邦彦, 野島 美知夫, 木所 昭夫. 閉鎖式薬物混合システムを使用したシクロホスファミドの調製時間短縮とコスト節減への検証. 癌と化学療法, **41**, 611–615 (2014).
- 60) 宇佐美 英績, 木村 美智男, 福岡 智宏, 岡田 和智, 吉村 知哲. 分子標的治

療薬調製時の薬剤廃棄による経済的損失と経費削減に向けたシミュレーション. 癌と化学療法, **43**, 743–747 (2016).

61) 上野 昌紀, 河添 仁, 済川 聡美, 中内 香菜, 竹内 茜, 井門 静香, 恒岡 菊江, 樋口 則子, 岡本 千恵, 田中 守, 田中 亮裕, 朝井 洋晶, 薬師神 芳洋, 荒木 博陽. 抗がん剤の調製から投与までの医療従事者に対する抗がん剤曝露対策の評価. 医療薬学, **41**, 811–820 (2015).

62) 濱 宏仁, 平島 正樹, 中西 真也, 田中 詳二, 橋田 亨. 調製から投与までの総合的な抗がん薬曝露対策の導入とその評価. 医療薬学, **39**, 700–710 (2013).

63) The united states pharmacopeial convention, USP general chapter <800> hazardous drugs—handling in settings. (2017). <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf>, 最終アクセス 2022/11/30)

64) Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, Eickmann U. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. *Ann Occup Hyg*, **57**, 444–455 (2013).

65) Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for

- occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*, **14**, 159–174 (2017).
- 66) 濱 宏仁, 田中 詳二, 橋田 亨. オゾン水および次亜塩素酸ナトリウムを用いた抗がん薬汚染環境の除染効果. *医療薬学*, **41**, 740–749 (2017).
- 67) Queruau LT, Nussbaumer S, Décaudin B, Fleury-Souverain S, Goossens JF, Bonnabry P, Odou P. Evaluation of decontamination efficacy of cleaning solutions on stainless steel and glass surfaces contaminated by 10 antineoplastic agents. *Ann Occup Hyg*, **57**, 456–469 (2013).
- 68) Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T, Kataoka K. Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling. *J Oncol Pharm Pract*, **18**, 201–206 (2012).
- 69) 前田 章光, 高橋 新次, 栗原 幸司, 梶田 正樹, 水谷 旭良. シクロホスファミド調製時におけるシリンジプランジャー汚染の検証. *医療薬学*, **41**, 701–704 (2015).
- 70) 佐藤 淳也, 大久保 春香, 佐々木 ゆうき, 横井 誠, 荻野 沙也佳, 工藤 賢三. 尿中排泄された抗がん剤のトイレにおける飛散性に関する実験的検討. *医療薬学*, **43**, 328–335 (2017).

略語

5-FU	5-fluorouracil
ARDI	average relative dose intensity
AUC	area under the blood concentration time curve
BOR	bortezomib
BSC	biological safety cabinet
CI	confidence interval
CPA	cyclophosphamide
CSTD	closed system drug transfer device
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CYP3A4	cytochrome P450 3A4
DI	dose intensity
DOX	doxorubicin
DVO	drug vial optimization
ECOG PS	European Cooperative Oncology Group Performance Status
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFOX	oxaliplatin + 5-fluorouracil + leucovorin
GEM	gemcitabine

HClO	hypochlorous acid
HD	hazardous drugs
ICIs	immune checkpoint inhibitors
irAEs	immune-related adverse events
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
OS	overall survival
PD-1	programmed cell death receptor-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1
PD-L2	programmed cell death-ligand 2
PFS	progression free survival
PMB	pembrolizumab
PPE	personal protective equipment
PTX	paclitaxel
QOL	quality of life
RDI	relative dose intensity
TC	paclitaxel + carboplatin
TPS	tumor proportion score
VCR	vincristine