

				<p>体(筋弛緩、抗不安作用)がある。マイスリー錠は$\omega 1$受容体に選択的に結合するため、転倒しにくい睡眠薬として知られている³⁾。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・入眠障害タイプの不眠に有効¹⁾ ・高血圧患者では入眠障害を訴えることが多く、超短・短時間作用型の睡眠剤を選択⁴⁾ ・心不全患者にはレム睡眠(→心拍数依存的に心拍出量が増加)を減少させない睡眠剤を選択⁴⁾ ・転倒・転落WGより提案
	<p>マイスリー錠 5mg, 10mg (1T 追加可)</p>	<p>ロヒプノール A+ NS or 5%Glu 50ml (60分)、1日 回まで</p>	<p>ロヒプノール注(2mg)1アンブル + 生食 50mL(60分)、1日 回まで</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・睡眠維持障害タイプ(不眠に対する不安が強い患者)の不眠に有効⁴⁾ ・強力な催眠・鎮静作用を有し、入眠障害、熟眠障害、早期覚醒等の不眠症に有効。ニトラゼパムの1/5で同等ないし優位に優れている⁵⁾。 ? 不穏→医師診断(看護) ? 適応→全身麻酔の導入・局麻時の鎮静(薬剤) ? 注射用水で2倍以上に希釈(薬剤)

	以下は各科で選択 <input type="checkbox"/> ロヒプノール A + 生食 50ml(60分)で、1日()まで <input type="checkbox"/> アタP (25) 1A + 生食 50ml (30分)、1日()まで	アタP (25) 1A + NS or 5%Glu 50ml (30分)で、1日 回まで マイスリー錠 5mg、10mg (1T追加可)		
●便秘時	酸化マグネシウム (0.33・0.5・1.0) 包、1日()包まで プルゼニド錠(12) ()T、1日()T まで ラキソベロン液()滴、1日()滴 まで 以下は各科で選択 <input type="checkbox"/> レシカルボン坐薬 1T sp <input type="checkbox"/> 浣腸 (GE: 60ml、150ml)		酸化マグネシウム散(0.5g/包) 1 包/ 回、1日()包まで プルゼニド錠(12mg) ()錠/回、1 日()錠まで ラキソベロン液 ()滴/回、1日 ()滴まで	2) 2) 2)
●下痢時	ビオフェルミン R 3T 3× 開始 ロペミン1C 可 (1日3回まで)		ロペミンカプセル(1mg) 1カプセル/ 回、1日3回まで	2) ビオフェルミン R は、抗生剤との併用が必須 ¹⁾

2006.12.26

- 1) 各添付文書
- 2) 新薬と臨床, 54 (12), 1574-1579 (2005)
- 3) 睡眠障害診療キット—睡眠障害の適切な診療のために—, アステラス製薬
- 4) 治療薬マニュアル, 2006
- 5) がん診療レジデントマニュアル, 第3版

『抗がん剤取扱手順作成』

分担研究者 畠 清彦／癌研究会有明病院 化学療法科

研究要旨

抗がん剤の短期研修を、数施設を全国から希望で選択して行った。職種間のコミュニケーションが課題と考えられたので、チーム医療を形成するために3職種いっしょに来ていただいて行った。今回は大腸癌の標準治療導入にあたる研修とした。

A. 研究目的

抗がん剤のうち大腸癌を中心に標準治療導入に当たっての問題点の発見と解決をアドバイスしていくことである。

B. 研究方法

当院11階東病棟、外来治療センター(ATC)、画像診断部、薬剤部を用いて、患者さんへの抗がん剤治療の文書同意、持続点滴のためのポート挿入、薬剤師による治療および有害事象の説明、看護師による患者へのセルフケア指導、実際の投与などをいっしょに行った。また自己抜針、外来での患者診察および有害事象観察、評価、ATCでの投与を見学研修した。最後に自施設でほかのスタッフを指導でき、患者に導入できるように説明文書作成、研修会のためのPowerpoint作成を行った。もどってから周囲の施設への研修を開催してもらうことになっている。

<倫理面への配慮>

研修中の見学者などの見学を行うにあたって院内の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 200～300床規模または腫瘍内科医が不在の施設では、がんの薬物療法における同意説明文書、服薬指導文書などを作成することに困難を感じているために導入できずにいる、または入院治療可能でも外来治療ができないということから、外来治療を可能とするために行った。
2. 各施設で使用できる文書を作成した。
3. 大腸癌を中心に具体的に FOLFOX4, FOLFIRI, ほかに余裕があれば胃癌、食道がん、乳癌についても標準治療を導入できるように指導した。

がん治療実践研修プログラム					
* スケジュールは変更される場合があります。					
	月曜日(2/19)	火曜日(2/20)	水曜日(2/21)	木曜日(2/22)	金曜日(2/23)
9時	見学スタート	ポート見学	病棟	病棟	乳癌カンファ(8時から)
10時	挨拶と講義:畠	ポート見学	投与第一日目:松田	投与第二日目:松田	患者理解度チェック:11東
11時	ポート&FOLFOXIC:松田	ポートワークショップ			日常生活指導:11東
12時	病棟カンファ		血液カンファ	血液カンファ	
13時	病棟カンファ	乳癌化療回診:伊藤			
14時	回診:水沼	有害事象講義:庄司	大腸癌講義:水沼		薬剤師病棟指導
15時	回診:水沼	チーム医療の講義:庄司	投与に関する講義:末永	薬剤部:ミキシング	書類のチェック:水沼
16時	消化器カンファ			消化器CB	書類のチェック:水沼
17時	ポート講義:松枝先生	ATC見学・実習	頭頸部腫瘍カンファ		
18時			化学療法カンファ(FOLFOX症例中心に)	消化器カンファ:FOLFOX有害事象レビュー	

D. 考察

本邦でがんの化学療法を行うにあたって、約20%しか浸透できていない FOLFOX4 療法を中心に、具体的に導入できるように短期がん化学療法の研修を行った。現在3施設に指導済みで、3月中にあと2施設行う予定である。具体的な研修を行っていないと標準治療が十分に浸透できないこと、具体的に行えば施行できるようになることがわかった。

E. 結論

がん拠点病院は周囲の施設に対して、標準治療の啓蒙、研修を具体的に講義だけではなく、研修で行ってできるだけ早く導入可能とすべきである。そのためにも正しい有害事象に関する研修が重要である。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Osako T, Ito Y, Morimatsu A, Tada K, Sakurai N, Takahashi S, Akiyama F, Iwase T, Hatake K. Flare-up of Dermatomyositis Along with Recurrence of Breast Cancer. *Breast J.* Mar., 13:200-202, 2007
2. Utsubo-Kuniyoshi R, Terui Y, Mishima Y, Rokudai A, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sonoda Y, Kasahara T, Hatake K. MEK-ERK is involved in SUMO-1 foci formation on apoptosis. *Cancer Sci.*, 2007 Jan 31; [Epub ahead of print]
3. Mishima Y, Terui Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Rokudai A, Kuniyoshi R, Hatake K. Continuous treatment of bestatin induces anti-angiogenic property in endothelial cells. *Cancer Sci.*, 98:364-372, 2007
4. Hatake K, Tokudome N, Ito Y. Tanstuzumab treatment for breast cancer. *Intern. Med.*, 46:149-150, 2007
5. Shiba Y, Takahashi M, Yoshioka T, Yajima N, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Hatake K, Motoyoshi K, Ikeda U. M-CSF accelerates neointimal formation in the early phase after vascular injury in mice: the critical role of the SDF-1-CXCR4 system. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:283-289, 2007
6. Yokota A, Kimura S, Masuda S, Ashihara E, Kuroda J, Sato K, Kamitsuji Y, Kawata E, Deguchi Y, Urasaki Y, Terui Y, Ruthardt M, Ueda T, Hatake K, Inui KI, Maekawa T. INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph+ leukemia cells in the central nervous system and cyclosporine A augments its in vivo activity. *Blood*, 109:306-314, 2007
7. Furukawa K, Ito Y, Takahashi S, Sawaki M, Mizunuma N, Horikoshi N, Kasumi F, Akiyama F, Sakamoto G, Furukawa K, Tajiri T, Hatake K. Efficacy and safety of combined trastuzumab and Paclitaxel therapy as a second-line treatment in women with metastatic breast cancer: a single institutional experience. *Breast Cancer*, 13:329-333, 2006
8. Ennishi D, Sezaki N, Senoo T, Terui Y, Hatake K, Hino N. A case of acute promyelocytic leukemia during gefitinib treatment. *Int. J. Hematol.*, 84:284-285, 2006
9. Suenaga M, Oya M, Ueno M, Yamamoto J, Yamaguchi T, Mizunuma N, Hatake K, Kato Y, Muto T. Anal canal carcinoma with pagetoid spread: report of a case. *Surg. Today*, 36:666-669, 2006
10. Sawaki M, Ito Y, Akiyama F, Tokudome M, Horii R, Mizunuma N, Takahashi S, Horikoshi N, Imai T, Nakao A, Kasumi F, Sakamoto G, and Hatake K. High Prevalence of HER-2/neu and p53 Overexpression in

- Inflammatory. Breast Cancer, 13:172-178, 2006
11. Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Nagasaki E, Yokoyama M, Mizunuma N, Takahashi S, Yamada K, Fukunaga T, Yamamoto J, Yamaguchi T, Kato Y, Hatake K. Simultaneously occurring chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib. *Targ. Oncol.*, 168-171, 2006
 12. Hyodo I, Shirao K, Doi T, Hatake K, Arai Y, Yamaguchi K, Tamura T, Takemiya S, Takiuchi H, Nakagawa K, and Mishima H.A Phase II Study of the Global Dose and Schedule of Capecitabine in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 36:410-417, 2006
 13. Terui Y, Sakurai T, Mishima Y, Mishima Y, Sugimura N, Sasaoka C, Kojima K, Yokoyama M, Mizunuma N, Takahashi S, Ito Y, Hatake K. Blockade of bulky lymphoma-associated CD55 expression by RNA interference overcomes resistance to CDC with rituximab. *Cancer Science*, 97:72-79, 2006
 14. Rokudai A, Terui Y, Kuniyoshi R, Mishima Y, Mishima Y, Aizu-Yokota Y, Sonoda Y, Kasahara T, and Hatake K. Differential Regulation of Eotaxin-1/CCL11 and Eotaxin-3/CCL26 Production by the TNF- α and IL-4 stimulated Human Lung Fibroblast. *Biol. Pharm. Bull.*, 29:1102-1109, 2006
 15. 堀内龍也・岩本喜久夫・皇清彦 抗がん剤の効果と毒性について *医科学出版* 5-10, 2006
 16. 明星智洋・皇清彦 がんの外來化学療法と感染症化学療法の領域 50-55, 2006
 17. 皇清彦 臨床腫瘍学と専門医育成のありかた *医学と薬学* 第55巻題4号, 2006
 18. 皇清彦 がんおよびがん治療に伴う貧血のわが国の現状と課題、そして今後の治療展開 *MEDIO* 160, 2006
 19. 皇清彦 治験とCRC医学のあゆみ 189, 2006
 20. 皇清彦 他 慢性骨髄性白血病の併用化学療法 *日本医事新報* 92-93, 2006
 21. 徳留なほみ・伊藤良則・皇清彦 Bevacizumabを用いた乳癌の治療 *医学のあゆみ* 219:No.1 13-16, 2006
 22. 皇清彦 他 がん治療の進歩と現実 21世紀の対がん戦略 5, 2006
 23. 坂尻さくら・皇清彦 エピジェネティクスをターゲットにした抗がん剤：ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 *がん分子標的治療* 4:No.4, 2006
 24. 皇清彦・薄井紀子 造血器腫瘍分野の分子標的治療—最近の進歩 *がん分子標的治療* 4:No.4, 2006
 25. 徳留なほみ・伊藤良則・高橋俊二・菅幸恵・杉原勉・大迫智・森園英智・瀬沼幸司・三浦弘善・渡邊知映・皇清彦 転移・再発乳癌におけるvinorelbineの有効性と認容性の検討 *乳癌の臨床* 21巻6号 547-551, 2006
- ## 2. 学会発表
1. 乳房切除後の局所再発に対する治療成績の検討 杉原勉・伊藤良則・徳留なほみ・高橋俊二・皇清彦・岩瀬拓士・小口正彦・山下孝 第14回日本乳癌学会学術集会 2006/7/6-8 石川
 2. 転移・再発乳癌におけるvinorelbineの有用性と認容性の検討 徳留なほみ・伊藤良則・高橋俊二・奥山直子・岡南裕子・羽生田信子・岩瀬拓士・皇清彦 第14回日本乳癌学会学術集 2006/7/6-8 石川
 3. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫においてChk2のタンパク発現低下は予後不良因子である 明星智洋・遠西大輔・三嶋裕子・横山雅大・五月女隆・照井康仁・高橋俊二・竹内賢吾・皇清彦 第68回日本血液学会 第48回日本臨床血液学会 2006/10/6-8 福岡
 6. 進行期MALTリンパ腫に対するWEEKLY RITUXIMAB±CHOP(COP)療法の後方視的解析 遠西大輔・横山雅大・三嶋裕子・明星智洋・照井康仁・高橋俊二・竹内賢吾・皇清彦 第48回日

本臨床腫瘍学会 2006/10/5-9 福岡

7. 当院で治療を行った Follicular lymphoma 84 例に対する後方的解析 三嶋裕子・遠西大輔・横山雅大・明星智洋・佐野公司・照井康仁・高橋俊二・梶清彦 第 48 回日本臨床腫瘍学会 2006/10/5-9 福岡
8. Diffuse large B-cell lymphoma に対する R-CHOP 療法 GC タイプと Non-GC タイプの比較 横山雅大・遠西大輔・上田響子・公平誠・明星智洋・三嶋裕子・竹内賢吾・五月女隆・陳勁松・照井康仁・水沼信之・高橋俊二・伊藤良則・梶清彦 第 48 回日本臨床腫瘍学会 2006/10/5-9 福岡
9. Rituximab 感受性迅速評価法の確立と耐性機序の解析 三嶋雄二・照井康仁・杉村夏彦・國吉良子・六代顕子・梶清彦 第 65 回日本癌学会学術総会 2006/9/28-30 横浜
10. CD20 の C 末端変異体は B 細胞性リンパ腫のリツキサン誘導性補体依存性細胞傷害活性低下とリツキサン耐性を引き起こす 照井康仁・三嶋雄二・杉村夏彦・小島清嗣・梶清彦・國吉良子・六代顕子 第 65 回日本癌学会学術総会 2006/9/28-30 横浜
11. リツキシマブ誘導 CDC 耐性株の樹立とその評価 杉村夏彦・三嶋雄二・照井康仁・國吉良子・六代顕子・梶清彦 第 65 回日本癌学会学術総会 2006/9/28-30 横浜
12. 癌研究会有明病院における CD5 陽性 Diffuse large B cell lymphoma の後方視的検討 明星智洋・公平誠・上田響子・山田修介・遠西大輔・三嶋裕子・横山雅大・五月女隆・照井康仁・高橋俊二・竹内賢吾・梶清彦 第 68 回日本血液学会 第 48 回日本臨床血液学会 2006/10/6-8 福岡
13. LH-RH アゴニスト併用による化学療法中の卵巣機能保護の可能性について 上田響子・遠西大輔・三嶋裕子・横山雅大・照井康仁・明星智洋・高橋俊二・梶清彦 第 68 回日本血液学会 第 48 回日本臨床血液学会 2006/10/6-8 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
国立がんセンター 薬剤部長 北條泰輔 他、18名	抗がん剤業務 ハンドブック	国立がん センター 薬剤部	抗がん剤業務 ハンドブック	じほう	東京都	2006	全479 ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
徳留 なほみ、 島 清彦、他	転移・再発乳癌における vinorelbine の有用性と認容 性の検討	乳癌の臨床	21	547-551	2006

がん専門薬剤師を目指すための

抗がん剤業務 ハンドブック

国立がんセンター 薬剤部 編

JiO じほう

目次

第1章 抗がん剤の適正使用と薬剤師の役割

1. 抗がん剤の適正使用	3
① 抗がん剤適正使用の必要性	3
1-1 治療域が狭く薬物有害反応が不可避な抗がん剤	3
1-2 複雑・多岐な抗がん剤の治療計画（レジメン）	5
1-3 発展途上にある抗がん剤を用いた薬物療法	5
1-4 医療者の抗がん剤曝露による健康上のリスク	6
② 抗がん剤適正使用の方策	6
2-1 抗がん剤のレジメン登録・管理による処方点検	7
2-2 抗がん剤の曝露防止にも配慮した正確な調製・調剤	9
2-3 患者への薬剤管理指導を通じた薬物有害反応対策	11
2-4 適正使用のための医薬品情報活動	12
2-5 医療事故防止のための薬剤リスクマネジメント活動	13
2. レジメン（抗がん剤治療計画）によるがん薬物療法管理	16
① 抗がん剤の処方監査	16
② レジメンと処方監査	17
③ オーダリングシステム	17
3-1 レジメン入力システムによるチェック	17
3-2 レジメンのシステム登録	19
3-3 チェックの限界	19
④ 手書き処方せん	21
4-1 抗がん剤専用処方せんによる運用	21
4-2 通常の注射処方せんによる運用	22
3. 外来におけるがん薬物療法と薬剤業務	24
① 外来がん薬物療法施行時における薬剤師の役割	26
1-1 内服薬の薬剤管理指導業務	27
1-2 注射薬の薬剤管理指導業務	28
1-3 患者への対応	29
1-4 がんに携わる薬剤師のための教育	30
② 当院における外来がん薬物療法のシステム	31
2-1 通院治療センター概要	31
2-2 外来薬物療法の流れ	31
③ 当院における外来がん薬物療法注射混合調製業務	33
3-1 薬剤部概要	33

3-2	抗がん剤調製室の設備	35
3-3	調製者の汚染防止対策	36
3-4	入力システム	36
3-5	調製支援システム	36
3-6	外来がん薬物療法注射混合調製業務の流れ	37
3-7	取り組み	38

第2章 抗がん剤の調剤業務

1.	注射用抗がん剤の調剤業務	43
①	注射用抗がん剤の取り扱い	43
1-1	レジメン入力システムの特徴的チェック機能	43
1-2	オーダリングシステム以外の処方せん（手書き注射処方せん、適応外使用）の チェック	45
1-3	抗がん剤の取り扱いと管理の実際	46
②	注射用抗がん剤計数調剤の実際	47
2-1	オーダリングシステムによる処方オーダーと計数調剤	47
2-2	計数調剤	48
2-3	手書き注射処方せんによる抗がん剤の計数調剤と処方監査	49
2-4	抗がん剤の適応外使用について	49
2-5	外来薬物療法の抗がん剤無菌調製における計数調剤	49
③	注射用抗がん剤の調剤における留意点	50
3-1	薬剤名	51
3-2	投与量・投与方法・投与期間	51
3-3	投与間隔	51
3-4	投与順序	52
3-5	配合変化	52
2.	抗がん剤の調剤業務（内用・外用）	53
①	抗がん剤の散剤調剤時の注意事項	53
②	管理を含む新規抗がん剤の注意点について	55
2-1	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 （ティーエスワンカプセル）の調剤	55
2-2	ティーエスワンカプセル以外のフッ化ピリミジン系薬剤の調剤	57
2-3	ゲフィチニブ（イレッサ錠250）の調剤	60

第3章 抗がん剤の無菌調製業務

1.	無菌調製時の作業環境	67
----	------------	----

① 抗がん剤調製室の設備	67
1-1 無菌室（クリーンルーム）	67
1-2 安全キャビネットとクリーンベンチ	69
② 抗がん剤調製室の保守管理	73

2. 抗がん剤の無菌調製の実際

① 使用する器具・用具	75
1-1 ガウン	75
1-2 手袋	75
1-3 マスク	76
1-4 ゴーグル	76
1-5 キャップ	76
1-6 注射シリンジ・注射針	77
1-7 作業用シート	77
1-8 廃棄物用容器	77
② 汚染（被曝）事故	78
③ 汚染時の応急処置	78
3-1 手指や皮膚などに付着した場合	78
3-2 目に入った場合	78
3-3 薬液の入った針を刺してしまった場合	78
3-4 薬液を室内にこぼした場合	78
④ 調製業務に入る前に	79
4-1 注射剤	79
4-2 シリンジと注射針の使用について	82
4-3 混注	83
⑤ 手技の実際—アンプル編	83
5-1 アンプル（液剤）からボトルに入れる	83
5-2 アンプル（液剤）のシリンジ調製（ワンショット調製）	84
5-3 フィルター針	84
⑥ 手技の実際—バイアル編	85
6-1 バイアル（液剤）からボトルに入れる	85
6-2 バイアル（水剤）のシリンジ調製（ワンショット調製）	86
6-3 特別なシリンジ選択例として（メトトレキサート調製時）	87
6-4 バイアル（散剤）のシリンジ調製	87
6-5 バイアル（散剤）の連続溶解	90
⑦ 特殊剤形品	92
7-1 シュアフューザー	92
7-2 デルテック	94
⑧ 当院で採用している器具類	98
8-1 注射器	98
8-2 注射針	98

8-3 シュアフューザー	98
8-4 デルテック	99
8-5 マイレクスフィルター	99
3. 抗がん剤の混合調製に関する注意事項	100
① 配合変化	100
1-1 配合変化を考える医療現場での場面	100
1-2 配合変化の考え方	101
1-3 配合変化情報の解釈	102
1-4 配合変化情報の具体的例示	102
② 調製（溶解）後の安定性	105
2-1 安定性の考え方	108
2-2 調製後の安定性についての具体的例示	108
③ 医療器具との相互作用	114
3-1 インラインフィルター	115
3-2 輸液バッグ・輸液ルート（カテーテル・三方活栓）	115
4. 抗がん剤の残薬処理と廃棄	119
① 抗がん剤の有害性	119
1-1 ヒトへの有害性	120
1-2 環境への影響	120
1-3 抗がん剤を取り扱う際の注意度と無毒化	120
② 抗がん剤の廃棄に関する規制	125
2-1 海外での規制	126
2-2 わが国での規制	126
③ 抗がん剤の廃棄	127
3-1 廃棄処理方法	127
3-2 廃棄の実際	127

第4章 がん薬物療法とリスクマネジメント

がん薬物療法とリスクマネジメント	133
① 医療事故の系統的防止策（米国の例）	133
② 適切ながん薬物療法を行うために	134
③ 抗がん剤における処方監査の留意点について	134
3-1 レジメンの処方監査	134
3-2 投与量について	135
3-3 投与間隔と併用薬剤について	135
3-4 抗がん剤のプレメディケーションについて	136
3-5 投与ルートや投与速度、投与順序について	136

3-6	溶解方法や配合変化などの情報提供について	136
3-7	特殊な点滴チューブを使用するべき抗がん剤について	137
3-8	臨床検査値モニタリングによる処方監査について	137
別表1	総投与量の上限が設定されている抗がん剤（抜粋）	139
別表2	投与間隔に注意が必要な抗がん剤の例（抜粋）	140
別表3	投与速度に注意が必要な注射用抗がん剤など（抜粋）	141
別表4	溶解方法、配合変化などに注意が必要な抗がん剤（抜粋）	143
別表5	PVCフリーの点滴チューブが必要な抗がん剤など（抜粋）	147
別表6	臨床検査値の確認が必要な抗がん剤（抜粋）	148

第5章 抗がん剤の治験業務

1.	治験業務の概要	153
①	治験の種類	153
1-1	第Ⅰ相臨床試験（PⅠ：PhaseⅠ Study）	153
1-2	第Ⅱ相臨床試験（PⅡ：PhaseⅡ Study）	154
1-3	第Ⅲ相臨床試験（PⅢ：PhaseⅢ Study）	155
1-4	その他	155
②	抗がん剤治験の特徴	155
③	国立がんセンター中央病院の治験体制	156
3-1	治験実施体制	156
3-2	治験事務局	157
④	治験薬管理	158
4-1	治験開始前の準備	158
4-2	治験薬の払い出しに関する事項	159
⑤	治験コーディネーター（CRC：Clinical Research coordinator）	164
5-1	治験管理室の人員構成	164
5-2	治験開始準備	166
5-3	治験開始	168
⑥	今後の課題	173
2.	プロトコール作成における薬剤師の役割	175
①	プロトコールの概要	176
②	プロトコールと薬剤師の専門性	183
2-1	治験薬管理	183
2-2	血中濃度の採血ポイント	185
2-3	用量－薬物血中濃度の相関性	186
2-4	併用薬剤および食事などの影響	187
2-5	医薬品情報の収集と評価	188
2-6	原資料の特定	189

第6章 がん薬物療法と薬剤管理指導業務

がん薬物療法と薬剤管理指導業務	195
① サテライトファーマシーの考え方	196
② 化学療法科病棟での薬剤師のタイムスケジュール	196
③ レジメン管理	197
3-1 がん薬物療法の実際	197
3-2 がん薬物療法の考え方とレジメンチェック機構としての役割	200
④ がん薬物療法と服薬指導（患者教育）	204
⑤ 支持療法	204
5-1 好中球減少時の発熱に対する薬物療法	204
5-2 吐き気止めの選択	206
5-3 薬物療法時に汎用される薬剤の薬物動態学的視点による投与設計	207
⑥ がん薬物療法と薬物相互作用のマネジメント	208
⑦ リスクマネジメントおよび患者満足度の向上に向けて	209

第7章 抗がん剤の医薬品情報

1. 抗がん剤の薬剤情報管理	215
① 医薬品情報（DI）の調査	215
② 情報の伝達	216
2-1 医薬品集の発行	216
2-2 医薬品情報誌の発行	216
2-3 オンラインでの情報提供	216
2-4 情報の種類	217
③ 薬剤情報提供の具体例（国立がんセンター中央病院）	218
3-1 オーダリングによる処方入力時の情報提供	218
3-2 抗がん剤の情報提供	218
3-3 患者への情報提供	218
3-4 その他の情報のデータベース化	219
3-5 添付文書データベース	220
2. がんに関する情報収集の実際	221
① 書籍・教科書	221
② 学術論文・雑誌	222
③ 製薬会社	224
④ 学会・研究会	226
⑤ インターネット	227
⑥ マスメディア	229
⑦ 医療従事者や患者の意見・知識・経験	230

3. 抗がん剤による薬物有害反応と回避法	231
① 血液毒性	232
1-1 白血球減少	232
1-2 血小板減少	240
② 消化管障害	240
2-1 悪心・嘔吐	241
2-2 口内炎	244
2-3 下痢	245
③ 心毒性	249
④ 腎毒性	249
4-1 腎毒性を起こしやすい抗がん剤	249
4-2 腎機能に基づく抗がん剤投与量の変更	250
4-3 出血性膀胱炎	251
⑤ 肺毒性	252
⑥ 漏出性皮膚障害	252
6-1 抗がん剤による組織侵襲性	252
6-2 抗がん剤による血管外漏出のリスク因子	253
6-3 血管外漏出時の処置と治療	253
6-4 抗がん剤による血管外漏出の予防	253
別表 抗がん剤の組織侵襲性と対策	255

第8章 国内の特殊な薬剤業務と海外の現状

1. 核医学診療と薬剤業務	271
① 核医学診療に関する法的規制	272
② 放射性医薬品	272
2-1 バイアルタイプ	273
2-2 シリンジタイプ	273
2-3 ジェネレータ	274
2-4 標識用キット	274
③ PET検査における院内製造放射性薬剤と管理	275
3-1 PET用診断薬の製造工程と品質試験	275
3-2 PET用診断薬製造における管理体制	278
④ 核医学診療に関する薬剤業務の問題点と今後	280
4-1 放射性医薬品の取り扱い	280
4-2 PET検査	280
2. 造血幹細胞移植病棟における薬剤業務	282
① 造血幹細胞移植の概要	282

1-1	造血幹細胞移植とは	282
1-2	造血幹細胞移植の分類	282
1-3	骨髄非破壊的移植（ミニ移植）	282
②	造血幹細胞移植病棟における薬剤業務	284
2-1	薬剤の適正な管理と医師処方の確認	284
2-2	薬剤関連情報の収集と提供	285
2-3	処方設計への関与	286
2-4	治療薬物モニタリング（TDM：Therapeutic Drug Monitoring）	286
2-5	薬剤管理指導業務	287
3.	海外の現状	289
①	米国における抗がん剤の調剤	289
1-1	内服調剤	289
1-2	注射用抗がん剤の調製	290
1-3	外来抗がん剤投与時の確認体制（MDACC）	291
1-4	抗がん剤の保管	292
②	チーム医療	292
2-1	BMT病棟	293
2-2	乳腺外来	293
2-3	Pre Printed Order	294
2-4	薬剤管理指導	294
③	米国の臨床試験	295
④	薬剤師教育	296
付 録		
付録1	抗がん剤の略号一覧	298
付録2	がん薬物療法における用語一覧	302
付録3	抗がん剤一覧	317

■ 原 著 ■

転移・再発乳癌における vinorelbine の有用性と認容性の
検討

徳留 なほみ 伊藤 良則 高橋 俊二 菅 幸恵
杉原 勉 大迫 智 森園 英智 瀬沼 幸司
三浦 弘善 渡邊 知映 畠 清彦

乳癌の臨床 第21巻 第6号 (2006)

Jpn J Breast Cancer Vol.21 No.6 2006

篠原出版新社

転移・再発乳癌におけるvinorelbineの有用性と認容性の検討

徳留 なほみ*¹ 伊藤 良則*¹ 高橋 俊二*¹ 菅 幸恵*¹
 杉原 勉*¹ 大迫 智*¹ 森園 英智*¹ 瀬沼 幸司*¹
 三浦 弘善*¹ 渡邊 知映*¹ 島 清彦*¹

Efficacy and Safety of Vinorelbine in Women with Metastatic Breast Cancer : Tokudome N*¹, Ito Y*¹, Takahashi S*¹, Suga S*¹, Sugihara T*¹, Ohsako T*¹, Morizono H*¹, Senuma K*¹, Miura H*¹, Watanabe C*¹ and Hatake K*¹ (*¹Department of medical oncology, Cancer Institute Hospital)

We evaluated the efficacy and safety of vinorelbine in women with metastatic breast cancer.

[Patients and Methods] 58 patients who had metastatic breast cancer were started vinorelbine between May, 2005 to January, 2006. The dose of vinorelbine was 25mg/m², and it was administrated intravenously at day1 and 8 of a 3 week cycle.

[Results] 46.6%, 81.0%, 86.2% of patients were pretreated with anthracycline, taxane and capecitabine, respectively. The response rate was 10.3%, and time to treatment failure was 91 days. The major toxicity was superficial phlebitis (60.3%) and grade 3 or 4 neutropenia (29.3%). These events were clinically tolerable.

[Conclusion] Vinorelbine demonstrated reasonable activity in heavily pretreated patients. Early introduction to metastatic breast cancer patients is recommended for better efficacy.

Key words : Vinorelbine, Metastatic breast cancer

Jpn J Breast Cancer 21 (6) : 547~551, 2006

はじめに

Vinorelbineは転移・再発乳癌において、とくにanthracycline系薬剤あるいはtaxane系薬剤の既治療例に対する標準的な治療レジメンとして認められつつある。とくに、近年術前・術後化学療法としてこれらの2剤を使用する症例が増え、そのような症例が再発をきたした場合には第一選択の薬剤となり得る。

Vinorelbineは転移・再発乳癌に対して日本では2005年5月に承認された。当院でのvinorelbine単剤投与につき、その成績を後ろ向きに検討した。

1. 対象と方法

2005年5月30日～2006年1月31日までに当院で

vinorelbine単剤投与を行った58症例。全例に外来通院での治療が行われた。

Vinorelbineは25mg/m²をDay 1, 8に投与し、21日を1サイクルとして繰り返す。病勢の進行がみられるまで、あるいは原病による全身状態の悪化や副作用により中止するまで継続した。

評価項目は奏効率、治療継続期間 (time to treatment failure ; TTF)、毒性とした。有効性については乳癌取扱い規約第15版に基づいて、完全奏効 (Complete Response ; CR)、部分奏効 (Partial Response ; PR)、安定 (Stable Disease ; SD)、進行 (Progressive Disease ; PD) を判定し¹⁾、毒性はNational Cancer Center Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) に基づいて判定した。

*1 癌研究会有明病院化学療法科

表1 患者背景

		V単剤群
症例数		58
年齢	中央値	53.7 (29~79)
	< 50	18 (31.0%)
	≥ 50	40 (69.0%)
進行・再発の別	進行乳癌	6 (10.3%)
	再発乳癌	52 (89.7%)
転移部位	軟部組織	25 (43.1%)
	骨	37 (63.8%)
	内臓	49 (84.5%)
病巣部位数 (臓器)	1	8 (13.8%)
	2	16 (27.6%)
	3	12 (20.7%)
	4	12 (20.7%)
	≥ 5	11 (19.0%)

2. 結果

1) 患者背景

患者背景を表1, 2に示した。

58症例の平均年齢は53.7歳で、50歳以上が40例と、全体の69%を占めた。とくに60歳以上の症例は14例(24.1%)であった。trastuzumabによる心機能障害のためにtrastuzumabの投与が不可能であった1例を除き全例がHER2陰性であった。

転移部位の分類は軟部組織転移(局所の皮膚, 胸壁, 所属リンパ節など), 骨転移, 内臓転移(肝, 肺, 胸膜, 卵巣, 脳, 消化管など)に分類したが, 84.5%の症例に内臓転移が存在した。また35例(60.3%)が3臓器以上に転移を有するなど, 多臓器に転移を有する症例が多くみられた。

さらに, vinorelbineをサルベージ療法としている症例が大半を占めたことを反映して, 表2に示すように前治療歴が濃厚な症例が多く, vinorelbine前に3以上のレジメン(術前・術後化学療法, ホルモン療法を含まない)が投与されている症例は41例(70.7%)を占めた。このうち, 再発・転移に対してanthracyclineを含むレジメンが行われた症例は27例(46.6%)あったが, 再発に対してanthracyclineを含むレジメンを用いていない21症例のうち17例(81.0%)は術前あるいは術後で用いていた。また, 再発・転移に対してpaclitaxelあるいはdocetaxelのいずれかのtaxaneを用いた症例は47例(81.0%)あったが, 用いていなかった11例のうち7例(63.6%)は術前・術後での

表2 患者背景

		V単剤群
		0
		1 (1.7%)
		1
		7 (12.1%)
再発に対する 化療レジメン数		2
		9 (15.5%)
		3
		17 (29.3%)
		4
	12 (20.7%)	
	≥ 5	12 (20.7%)
} 70.7%		
再発に対する anthracycline 治療歴	あり	27 (46.6%)
	なし	21 (36.2%)
再発に対する taxane治療歴	あり	47 (81.0%)
	paclitaxelのみ	12 (20.7%)
	docetaxelのみ	25 (43.1%)
	両剤使用	14 (24.1%)
再発に対する capecitabine 治療歴	あり	50 (86.2%)
	なし	8 (13.8%)

使用歴があった。とくに前治療にpaclitaxel, docetaxelの両方を用いていた症例は14例(24.1%)であった。さらに, capecitabineを用いた症例は50例(86.2%)と, ほとんどの症例ではcapecitabineの使用歴があった。

2) 腫瘍効果

総合効果判定は, CRが0例, PRが6例であり, 奏効率(CR+PR)は10.3%であった。とくに, SDを含めたclinical benefit (CR+PR+SD)は55.2%であった(表3)。

前治療の数別の奏効率を表3に示した。3レジメン以上の前治療歴をもつ41症例でも奏効率は12.2%となり, clinical benefitは53.7%の症例で認められた。

また, 前治療としてanthracyclineを用いた症例での奏効率は10.8%, paclitaxel, docetaxelいずれかのtaxaneの前治療歴のある症例では10.6%であった。とくに, paclitaxel・docetaxel両剤を用いた症例でも7.1%の奏効率が得られた。さらに, anthracycline, taxane両方の前治療歴がある症例は33例(56.9%)であったが, その奏効率は12.1%であった。前治療にcapecitabineを用いた症例の奏効率は12.0%で, とくにanthracycline, taxane, capecitabineの前治療歴のある30例(51.7%)の奏効率は13.3%であった。このように, 濃厚な前治療歴がある症例でも一定の奏効率が認められた。

これらの症例の平均観察期間は233.8日

表3 腫瘍効果 (n=58)

		CR	PR	SD	PD	NE	奏効率
総合効果判定		0	6	26	24	2	10.3%
	0	0	0	0	1	0	0.0%
	1	0	1	2	3	0	16.7%
再発に対する	2	0	0	7	2	1	0.0%
化療レジメン数	3	0	2	7	8	0	11.8%
	4	0	3	4	4	1	25.0%
	≥5	0	0	6	6	0	0.0%
anthracycline	あり	0	4	17	16	0	10.8%
治療歴	なし	0	2	9	8	2	9.5%
	あり	0	5	22	18	2	10.6%
taxane治療歴	paclitaxelのみ	0	2	10	9	1	9.0%
	docetaxelのみ	0	4	15	15	1	11.4%
	両剤使用	0	1	7	6	0	7.1%
capecitabine	あり	0	6	23	20	1	12.0%
治療歴	なし	0	0	4	4	0	0.0%

}12.2%

(19~406日)である。図1に示すようにTTFのKaplan-Meier曲線の中央値は91.0日、約3カ月であった。

3) 毒性

毒性の主なものを表4に示した。最も高率に発現したのは骨髄抑制であり、とくに好中球減少は75.9%の症例に認められたが、そのうちGrade 3(好中球数 $<1000/\text{mm}^3$)以上は29.3%で出現した。発熱性好中球減少症は1例に認められたのみであった。悪心・嘔吐などの消化器毒性は比較的少なく、悪心は全体の25.9%で認めたが、Grade 3以上は3.4%の症例に認めたのみであった。Vinorelbineに特徴的な有害事象として末梢神経障害や表在性静脈炎がある。それぞれの発現率は19.0%、60.3%であったが、重症例は認められなかった。静脈炎に対しては8例(13.8%)の症例でステロイド(dexamethasone 8 mg)の前投薬を行い、5例(8.6%)に鎖骨下静脈へのポート挿入を行った。

3. 考 察

転移・再発乳癌においては、1st lineあるいは2nd lineとしてanthracyclineやtaxaneが用いられてきた。このためvinorelbineはcapecitabineとともに3rd line以降として位置付けられる薬剤であったが、近年術前あるいは術後化学療法にanthracyclineやtaxaneを用いることが一般的になっ

たため、今後再発をきたす症例に対してはcapecitabineあるいはvinorelbineが1st lineになると考えられる。

これまでの報告では、vinorelbineは転移・再発乳癌における1st lineとして奏効率35~50%と報告されている²⁻⁵⁾。さらに、投与量はそれぞれの試験によって20~35mg/m²/週とばらつきがあるものの、2nd~3rd lineとしてはanthracycline, taxane後であっても奏効率は16~36%と良好であり、約12~18週の無増悪期間(Time-To Progression; TTP)あるいはTTFが報告されている⁵⁻⁹⁾。とくに、Toiらが報告したanthracycline, taxaneの前治療歴がある50症例での成績では、今回と同様の投与量・投与方法で奏効率20%、clinical benefitは58%と良好な成績が得られ、TTPも115.0日という結果であった⁹⁾。

以上の結果を踏まえると、今回の症例は3レジメン以上の前治療歴がある症例が70.7%を占め、さらに多臓器転移を有する症例が大部分であったこともあり、奏効率としては10.3%と比較的低めではあったが、clinical benefitは55.2%と、病勢の進行をある程度抑制することは可能であった。

Vinorelbineはtaxaneと同じくtubulinに作用する薬剤ではあるが、これらの結果から部分交差耐性しか持たないものと考えられる。また、毒性が他の薬剤に比較して少なく、単剤でも1st lineでanthracycline, taxaneと遜色ない奏効率が得られ