

学位論文の内容の要旨

学位論文題目 抗がん薬の適正使用を行うために必要な情報に関する検討

指導教員 佐藤 秀紀

学位申請者 菊池 健



がん化学療法の進歩は目覚ましく、殺細胞性抗がん薬や抗体薬である分子標的薬、近年は免疫チェックポイント阻害薬が上市され、各がん種の標準治療となっている。がん化学療法を行ううえで、患者情報の確認や治療中の副作用モニタリングなど、薬剤師が担う部分は大きい。一方で高額な抗がん薬も増加しており、抗がん薬無菌調製時の単回使用注射薬の複数回使用（Drug Vial Optimization：DVO）や新規規格の検討は適正使用に必要な情報となる。DVOでは抗がん薬バイアルの細菌汚染の危険性もあり、抗がん薬の抗菌活性の評価も有益な情報となる。また、適正使用を進めるうえで全身状態は治療に影響するため、栄養の観点から副作用発現のリスクを特定することも大切と考える。そこで本論文では実臨床の使用数量を基にDVO導入と新規規格導入による経済的影響、抗がん薬の抗菌活性の評価、栄養状態による副作用発現と治療期間に影響を与える因子に関する研究について3章にわたり詳述する。

第1章

抗がん薬調製時の閉鎖式薬物移送システム使用条件下における Drug Vial Optimization 導入と新規規格追加による総合的費用削減効果の検討

【目的】

抗がん薬の無菌調製時のDVOについて、DVO導入による薬剤費削減効果や、複数の抗がん薬を対象とした検討が報告されている。これまで閉鎖式薬物移送システム（Closed System Transfer Device：CSTD）の使

用条件下における DVO 導入による総合的な費用削減効果に関する報告はなく、実臨床の状況から検討を行った。また、調製後 1 時間以内の使用が規定されているアザシチジン（Azacitidine : AZA）は DVO に不向きと考えられ、新規規格の追加による調製時の廃棄量削減への影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2015 年 4 月から 2017 年 3 月の期間に勤医協中央病院で無菌調製を行った抗体薬ならびに殺細胞性抗がん薬のうち、液剤および溶解後室温で 24 時間の安定性がある用時溶解製剤の処方件数 7,714 件を対象とした。無菌調製時の使用と廃棄に関する数量を算出し、DVO 実施の場合の削減額と CSTD を用いた DVO 実施による削減額を算出した。

さらに、2018 年 4 月から 2019 年 3 月の期間に札幌市内 3 施設において AZA が投与された患者を対象として投与回数、使用と廃棄に関する数量を調査し、廃棄額および廃棄率を算出した。調製時の残液廃棄を削減する目的で新規規格を設定し検討を行った。

【結果】

無菌調製時の使用本数は DVO 実施により 2,895 本削減され、使用額および廃棄額は、それぞれ 16,922,757 円および 6,404,155 円削減されると試算された（表 1）。CSTD の使用対象を抗悪性腫瘍薬の危険度が I および II に分類される 28 品目とした場合に DVO 実施により使用本数は 2,862 本削減され、使用額および廃棄額は、それぞれ 16,145,024 円および 6,399,990 円削減されると試算された。また、この 28 品目について DVO 実施時の CSTD 使用試算額は、4,525,240 円削減されると試算された（表 2）。

表 1 2 年間ににおける抗体薬ならびに殺細胞性抗がん薬の抗がん薬無菌調製記録より算出した数値、DVO を実施した場合の試算結果

薬品名	抗がん剤無菌調製記録より算出した数値					DVOを実施した場合の試算結果			
	使用本数(本)	使用額(円)	廃棄額(円)	廃棄率(%)	廃棄発生割合(%)	使用本数(本)	使用額(円)	廃棄額(円)	廃棄率(%)
I ベバシズマブ	1,969	145,895,603	9,594,033	6.5	56.6	1,276	132,604,692	6,526,882	4.0
I パクリタキセル(アルブミン懸濁型)	623	33,490,804	7,351,357	21.8	82.4	591	30,550,070	5,731,372	17.6
I エリブリン	194	12,784,794	3,578,424	28.0	100.0	189	12,455,289	3,248,919	26.1
I オキサリプラチン	583	16,633,084	1,545,137	9.3	50.4	568	19,588,358	1,306,179	7.4
I ドセタキセル	553	18,297,784	1,126,554	5.6	62.3	515	18,268,128	1,000,158	5.0
I パクリタキセル	775	9,287,864	759,116	7.9	69.5	1,066	8,850,975	264,331	2.6
I ビンクリスチン	624	1,800,524	482,268	27.0	60.2	595	1,716,846	261,754	15.4
I カルボプラチン	542	6,177,106	274,561	4.1	76.4	449	5,253,757	247,254	3.9
I ドキソルビシン	1,187	3,448,252	228,851	6.5	54.4	828	3,329,978	167,521	4.3
I シクロホスファミド	1,079	1,189,616	156,662	13.3	59.6	913	1,104,244	113,158	10.1
I シタラビン	155	751,096	66,638	9.3	72.6	144	708,481	31,210	4.3
I ビノレリン	134	969,064	58,938	6.1	53.8	138	962,381	55,627	5.8
I フルオロウラシル	3,665	2,624,990	52,720	2.0	53.0	3,085	2,605,516	35,392	1.3
I ミトキサントロン	9	197,136	52,570	26.7	50.0	9	197,136	52,570	26.7
I メトトレキサート	230	2,187,716	51,508	2.6	26.4	220	2,430,097	48,939	2.1
I エピルビン	541	2,904,651	50,940	1.4	30.3	390	3,049,789	150,510	3.8
I シスプラチン	1,129	3,056,924	33,700	1.0	12.5	947	3,100,960	44,636	1.4
I イダルビシン	21	274,059	15,304	5.7	50.0	21	274,059	15,304	5.7
I ダウノルビシン	48	79,320	5,022	6.3	50.0	45	79,320	5,022	6.3
I ビラルビシン	10	125,730	0	0.0	0.0	10	125,730	0	0.0
I ビンデシン	6	77,067	0	0.0	0.0	6	77,067	0	0.0
I マイトマイシンC	83	173,446	0	0.0	0.0	83	173,446	0	0.0
II ニボルマブ	163	58,017,645	2,269,613	3.5	64.6	163	58,017,645	2,269,613	3.5
II エトボシド	802	2,664,283	644,108	24.3	92.4	646	2,131,044	509,966	21.6
II ラムシルマブ	119	13,119,495	621,035	4.7	4.6	103	12,579,670	605,883	4.4
II セツキシマブ	172	6,165,640	535,340	8.4	80.6	172	6,165,640	535,340	8.4
II イリノテカン	1,664	6,917,205	185,304	2.6	26.5	1,296	6,779,655	129,888	1.5
II ノギテカン	40	399,120	135,373	34.1	100.0	40	399,120	135,373	34.1
II ゲムシタビン	1,391	5,956,658	110,398	1.7	23.4	1,141	5,942,559	92,684	1.4
II ベルツズマブ	74	17,648,334	0	0.0	0.0	74	17,648,334	0	0.0
III パニツムマブ	342	30,307,774	1,768,267	5.8	31.8	316	30,244,957	1,764,539	5.7
III モガムリズマブ	60	9,971,610	0	0.0	0.0	60	9,971,610	0	0.0
不明 リツキシマブ	560	89,061,396	197,191	0.2	2.6	553	88,346,480	196,754	0.2
	19,547	502,655,790	31,950,932	8.4	45.4	16,652	485,733,033	25,546,777	7.1
削減可能である試算値						2,895	16,922,757	6,404,155	

※) 薬品名に付した I～III、不明は抗悪性腫瘍薬の危険度分類を示し、危険度分類と廃棄額順に記載

表 2 2 年間ににおける CSTD 使用個数および費用試算と DVO 実施時の CSTD 使用個数、使用額試算

使用実績より算出した数値に基づく試算結果				DVOを実施した場合の試算結果			
BD ファシール™				BD ファシール™			
プロテクタ 使用個数 (個)	インジェクタ 使用個数 (個)	スパイクセット 使用個数 (個)	CSTD費用 (円)	プロテクタ 使用個数 (個)	インジェクタ 使用個数 (個)	スパイクセット 使用個数 (個)	CSTD費用 (円)
18,187	7,083	6,233	35,277,390	15,247	6,540	5,778	30,752,150
CSTD 費用削減額				4,525,240			

CSTD使用対象品目: 抗悪性腫瘍薬の危険度 I および II に分類される薬剤

調査期間内に 3 施設において AZA が投与された患者は 36 名、投与回数は 1,704 回であった。AZA の使用量は 133,900 mg、廃棄量は 37,622 mg、廃棄率は 28.1%であり廃棄額は 19,345,609 円であった(表 3)。新

規規格を追加した場合、いずれの設定においても使用実績と比較して廃棄量は有意に減少した（図 1）。また、小規格追加では 140 mg 規格追加と比較して廃棄量は有意に減少したが、小規格追加の 2 規格と 3 規格の廃棄量には統計学的な差は認められなかった（図 1）。

表 3 1 年間の 3 施設における点滴静注で投与した AZA 使用実績と新規製剤規格追加時の試算

	使用実績 (1規格) (100 mg)	大容量規格追加 (2規格) (140 mg, 100 mg)	小容量規格追加 (2規格) (100 mg, 30 mg)	小容量規格追加 (3規格) (100 mg, 50 mg, 25 mg)
使用量 (mg)	133,900	106,900	103,640	102,950
使用バイアル数 (本)	1,339	889	1,389	1,348
調製1回あたりの 平均使用バイアル本数 (本)	1.51	1	1.56	1.52
廃棄量 (mg)	37,622	10,622	7,362	6,672
廃棄額 (円)	19,345,609	5,461,939	3,785,614	3,430,809
廃棄率 (%)	28.1	9.9	7.1	6.5

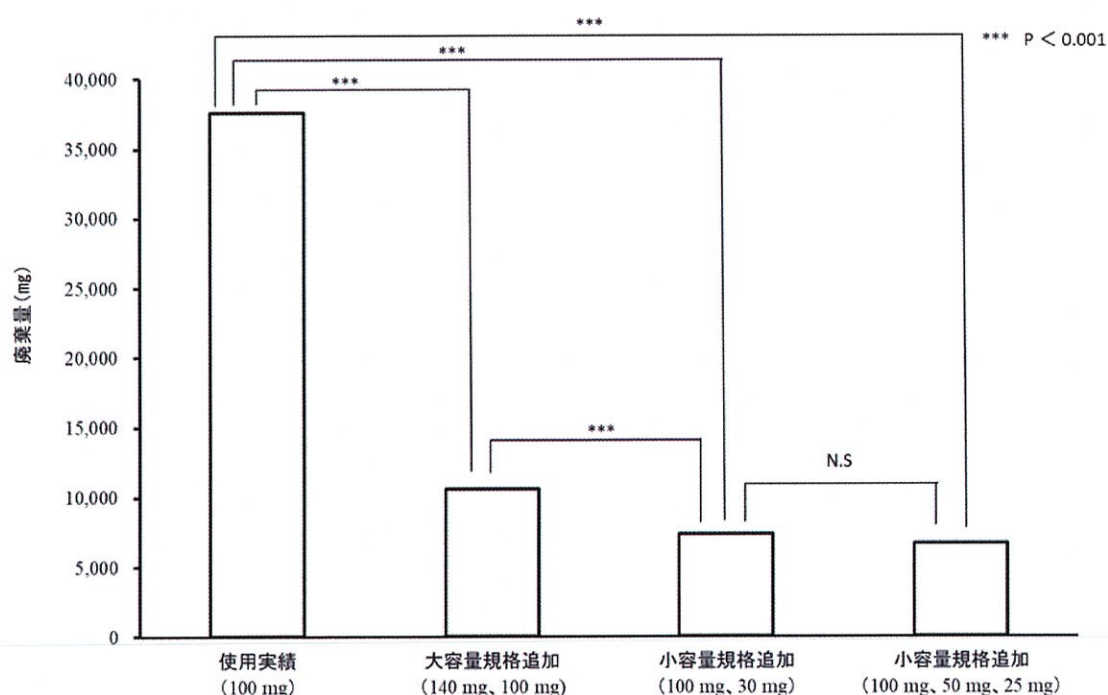


図 1 AZA における新規製剤規格追加時の廃棄量変化

【考察】

DVO 実施により抗がん薬の使用本数および使用額が削減できる試算となり（表 1）、DVO の経済的有効性が示された。複数の規格がある抗がん薬は一般的に割高な薬価である小容量の使用割合が減り、使用額の削減に繋がったと考えられる。さらに DVO 導入により調製時の CSTD の費用が削減可能である試算（表 2）となり、CSTD 使用条件下における DVO 導入は、抗がん薬使用本数の減少による CSTD 使用個数の減少にも繋がり、医療機関の経済的負担、国や患者の医療費負担が軽減され費用削減に有用であることが示された。

また AZA に着目し、新規容量規格を追加することで使用バイアル本数に影響することなく使用量、廃棄量を減少することが可能であることを明らかとした。調製後の使用時間の限られた AZA については小容量規格の追加が廃棄削減に有用である。

第 2 章

残留抗がん薬への細菌添加に関する実験的研究：細菌増殖に及ぼす影響の評価

【目的】

DVO 実施の際にバイアルの細菌汚染が起こり、患者に血流感染を引き起こすことが懸念されている。そこで、DVO を実施する際の細菌混入時の影響を確認する目的で、細菌と抗がん薬を混合してその影響を調査した。本研究では、作用機序の異なる 6 種類の抗がん薬について、代表的な細菌と抗がん薬を混合した場合の影響を検討した。

【方法】

カルボプラチン、パクリタキセル、エトポシド、イリノテカン、メトトレキサート、5-フルオロウラシル（5-Fluorouracil : 5-FU）を黄色ブドウ球菌、腸球菌、セラチア菌、大腸菌と混合した。一定時間後、菌数による抗菌活性測定および最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration : MIC）を測定した。また、0.08～8,000 μ g/mL の範囲で濃度を変化させ、5-FU の濃度依存的な抗菌活性を調べた。

【結果】

5-FU はいずれの細菌に対しても高い抗菌活性を示した（図 2）。また、5-FU は菌種にもよるが、8～80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で最小発育阻止濃度（MIC）を示した（表 4）。5-FU は 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で用量依存的に黄色ブドウ球菌の増殖を阻害した（図 3）。

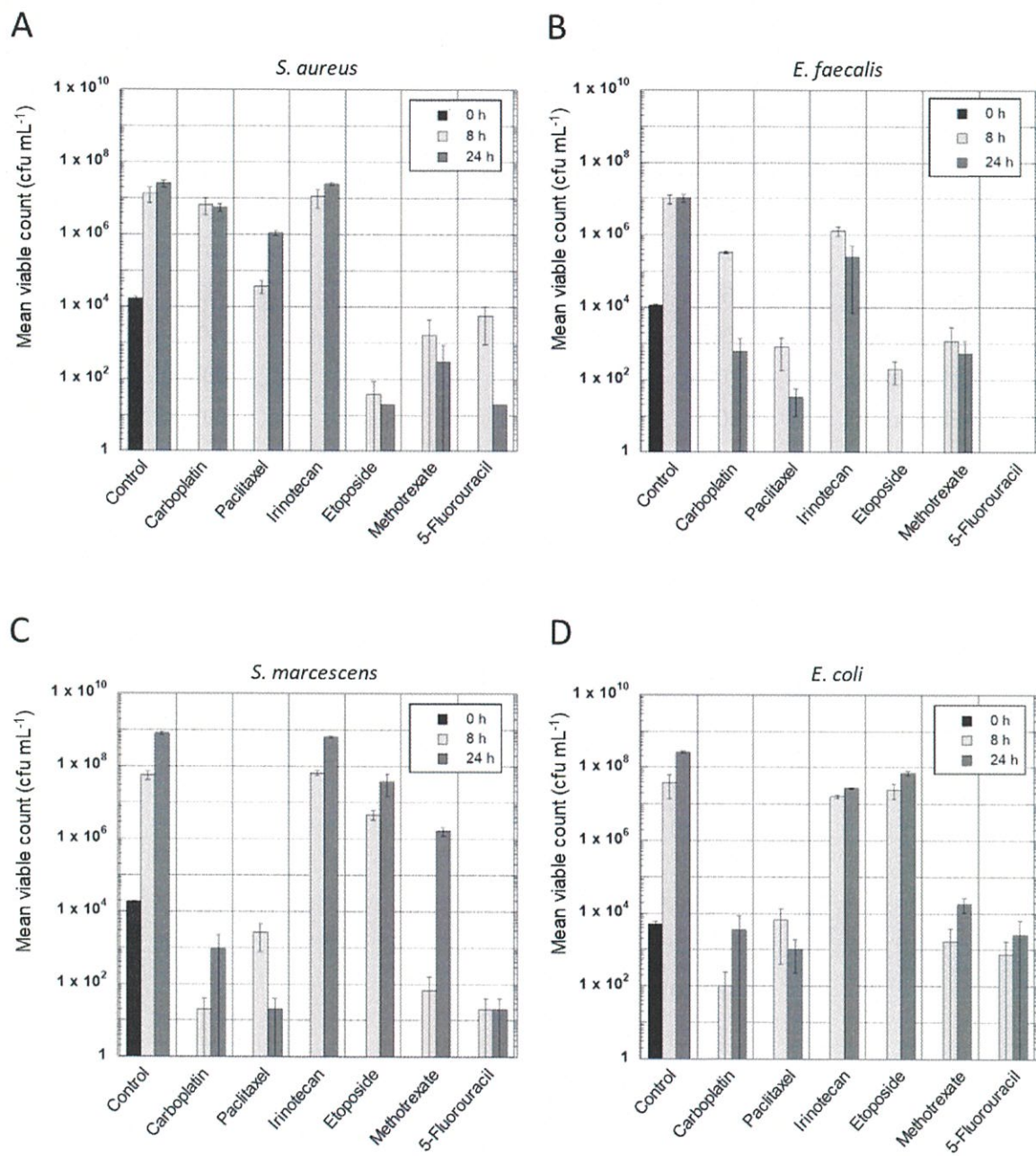


図 2 抗がん薬（カルボプラチン、パクリタキセル、イリノテカン、エトポシド、メトトレキサート、フルオロウラシル）の細菌の増殖に対する影響

A：黄色ブドウ球菌、B：腸球菌、C：セラチア菌、D：大腸菌

表 4 抗がん薬（カルボプラチン、パクリタキセル、イリノテカン、エトポシド、メトトレキサート、フルオロウラシル）の MIC 値

Anti-cancer agent	Dosing conc. ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>E. coli</i>
Carboplatin	2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Paclitaxel	700	700	>700	>700	>700
Irinotecan	500	>500	>500	>500	>500
Etoposide	600	60	60	>600	>600
Methotrexate	7000	>7000	7	7000	700
5-Fluorouracil	8000	8	8	80	80

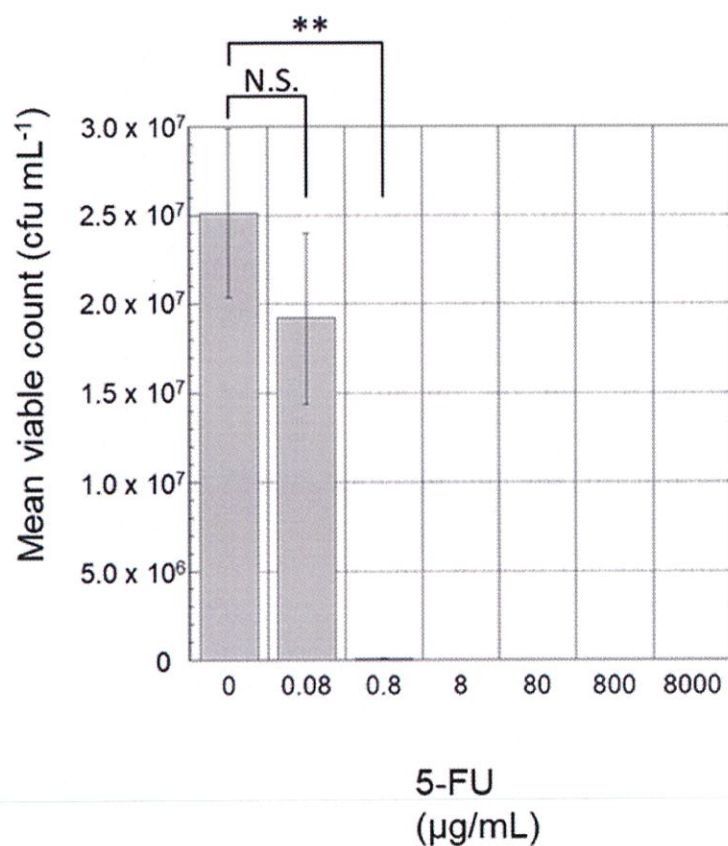


図 3 各 5-FU 濃度に対する黄色ブドウ球菌の菌数

【考察】

検討した 6 種類の抗がん薬のうち、カルボプラチン、メトトレキサート、5-FU は標的化合物や類似の代謝物系を含むため、抗菌活性を有する可能性がある。実際の生菌数試験では、イリノテカンを除いて抗菌活性が検出されたが、これは菌種に依存していた（図 2）。従って、これらの抗がん薬の抗菌活性は、真核生物で報告されたメカニズムとは異なる可能性を示唆している。エトポシド、メトトレキサート、5-FU は、グラム陽性菌である *S. aureus* や *E. faecalis* に対して比較的高い抗菌活性を示した。グラム陰性菌に対しては、パクリタキセル、カルボプラチン、5-FU に抗菌活性が認められた（図 2）。これら抗がん薬の抗菌作用は、細胞壁構造による膜透過性の違いによるものと考えられる。生菌数および MIC 測定に関する検討のいずれにおいても、5-FU は抗菌活性があることを明らかとした。実臨床で抗がん薬を投与する環境条件でのさらなる検討が望まれる。

第 3 章

R-CHOP 療法を施行された悪性リンパ腫患者の Geriatric Nutritional Risk Index と副作用の発現および治療期間に影響を及ぼす因子の検討

【目的】

非ホジキンリンパ腫（Non Hodgkin Lymphoma : NHL）の多くの病型において、R-CHOP 療法が初回治療として選択される。栄養評価指標のひとつである Geriatric Nutritional Risk Index（GNRI）は NHL の予後評価指標となる報告はあるが、治療中の副作用発現との関連を検討した報告はない。そこで R-CHOP 療法開始時の GNRI と副作用発現および治療成功期間（Time to Treatment Failure : TTF）の関連性、TTF に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2016 年 3 月から 2021 年 10 月の期間に、勤医協中央病院で初回 R-CHOP 療法を施行した患者 131 名を調査対象とし、患者背景、副作用発現状況について電子カルテより後方視的調査を実施した。

GNRI 92 以上を High GNRI 群，GNRI 92 未満を Low GNRI 群と分類して副作用発現と TTF について比較検討を行った。

【結果】

調査対象のうち High GNRI 群が 56 名、Low GNRI 群が 75 名であった。High GNRI 群と Low GNRI 群の 2 群間において、FN および貧血、血小板減少は、全グレードおよびグレード 3 以上のいずれも Low GNRI 群が有意に高頻度に認められた ($p<0.05$) (表 5)。TTF は High GNRI 群で有意な延長が認められた ($p=0.045$) (図 4)。

単変量解析では、レジメン開始時の BMI、PS、血清アルブミン値、ヘモグロビン値および GNRI に有意差がみられた。多変量 COX 回帰比例ハザード分析を行った結果、レジメン開始時の PS が 2 以上、血清アルブミン値が 2.8 未満、GNRI 92 未満が TTF の短縮に影響する因子であることが確認された (表 6)。

表 5 High GNRI 群と Low GNRI 群における副作用発現状況

	GNRI \geq 92 (N = 56)		GNRI < 92 (N = 75)		p value	
	All Grade (%)	Grade 3 or higher (%)	All Grade (%)	Grade 3 or higher (%)	All Grade (%)	Grade 3 or higher (%)
Insomnia	25 (44.6)	0 (0)	31 (41.3)	0 (0)	0.705 ^{a)}	
Malaise	47 (83.9)	1 (1.8)	65 (86.7)	3 (4.0)	0.660 ^{a)}	0.440 ^{a)}
Nausea	29 (51.8)	0 (0)	30 (40.0)	1 (1.3)	0.180 ^{a)}	0.508 ^{a)}
Constipation	47 (83.9)	0 (0)	53 (69.3)	1 (1.3)	0.054 ^{a)}	0.525 ^{a)}
Dysgeusia	14 (25.0)	0 (0)	16 (21.3)	0 (0)	0.621 ^{a)}	
Anorexia	33 (58.9)	0 (0)	49 (65.3)	1 (1.3)	0.453 ^{a)}	0.598 ^{a)}
Mucositis oral	20 (35.7)	1 (1.8)	28 (37.3)	0 (0)	0.849 ^{a)}	0.417 ^{a)}
Alopecia	45 (80.4)	0 (0)	53 (70.7)	0 (0)	0.206 ^{a)}	0.589 ^{a)}
Peripheral sensoryneuropathy	38 (67.9)	3 (5.4)	44 (58.7)	3 (4.0)	0.282 ^{a)}	
Febrile neutropenia	12 (21.4)		37 (49.3)		0.001 ^{a)}	
Infusion reaction	18 (32.1)	0 (0)	17 (22.7)	0 (0)	0.225 ^{a)}	
Creatinine increased	43 (76.8)	1 (1.8)	43 (61.3)	18 (24.0)	0.061 ^{a)}	< 0.001 ^{a)}
Aspartate aminotransferase increased	22 (39.3)	4 (7.1)	49 (65.3)	7 (9.3)	0.003 ^{a)}	0.655 ^{a)}
Alanine aminotransferase increased	27 (48.2)	5 (8.9)	41 (54.7)	7 (9.3)	0.465 ^{a)}	0.937 ^{a)}
Alkaline phosphatase increased	53 (94.6)	3 (5.4)	71 (94.3)	19 (25.3)	0.995 ^{a)}	0.002 ^{a)}
Blood bilirubin increased	13 (28.6)	1 (1.8)	24 (32.0)	4 (5.3)	0.673 ^{a)}	0.294 ^{a)}
Hypoalbuminemia	55 (98.2)	0 (0)	75 (100.0)	16 (21.3)	0.245 ^{a)}	< 0.001 ^{a)}
White blood cell decreased	54 (96.4)	40 (71.4)	72 (96.0)	49 (65.3)	0.889 ^{a)}	0.460 ^{a)}
Anemia	52 (92.9)	19 (33.9)	75 (100.0)	56 (74.7)	0.019 ^{a)}	< 0.001 ^{a)}
Lymphocyte count decreased	55 (98.2)	44 (78.6)	74 (98.7)	65 (86.7)	0.835 ^{a)}	0.220 ^{a)}
Neutrophil count decreased	52 (92.9)	42 (75.0)	74 (98.7)	70 (93.3)	0.086 ^{a)}	0.003 ^{a)}
Platelet count decreased	31 (55.4)	11 (19.6)	58 (77.3)	26 (34.7)	0.008 ^{a)}	0.033 ^{a)}

a) t-test

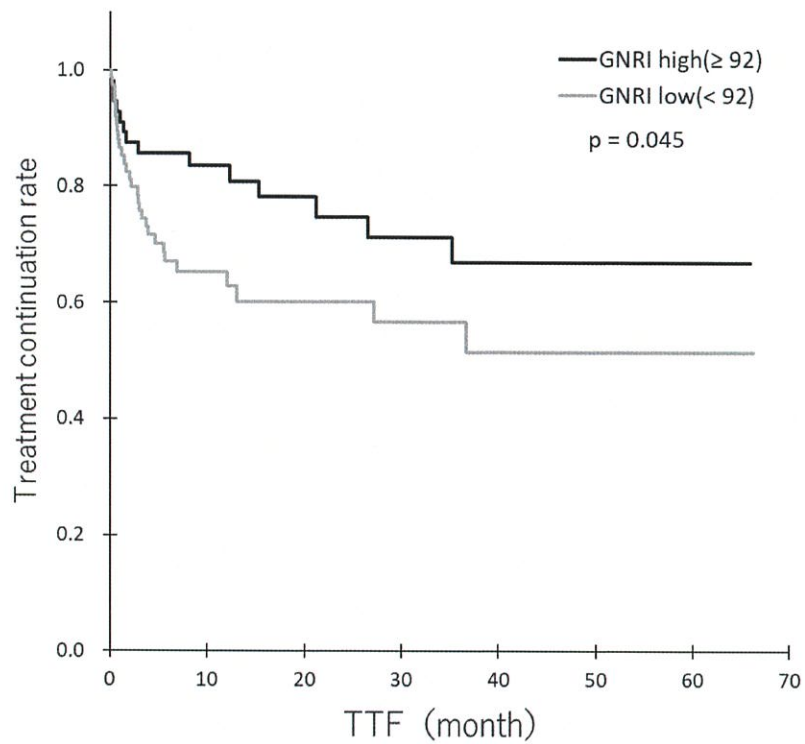


図 4 High GNRI 群と Low GNRI 群の TTF の Kaplan-Meier 曲線の比較

The median (interquartile range) TTF for all patients was 10.1 months (range=3.9–28.7 months). The medians (interquartile ranges) for the high GNRI and low GNRI groups were 16.8 (5.7–36.3) and 6.9 (3.0–20.5) months, respectively, with a significantly longer TTF in the high GNRI group ($p=0.045$).

表 6 初回 R-CHOP 療法を施行した悪性リンパ腫患者の TTF に関する Cox 比例ハザードモデルによる一変量および多変量解析

Variables	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i> -value	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Body Mass Index (kg/m ²)	3.40 (1.61-7.20)	0.001	0.97 (0.88-1.07)	0.596
ECOG performance status (≧2)	2.80 (1.35-5.82)	0.006	2.34 (1.09-5.00)	0.028*
Lactate dehydrogenase (U/L)	1.00 (1.00-1.00)	0.310		
Aspartate aminotransferase (U/L)	0.56 (0.30-1.04)	0.064		
Alkaline phosphatase (JSCC) (U/L)	0.79 (0.46-1.35)	0.385		
Albumin (g/dL)	0.51 (0.27-0.99)	0.049	0.54 (0.31-0.93)	0.029*
C-reactive protein (mg/dL)	0.42 (0.17-1.06)	0.066		
White blood cell count	0.85 (0.50-1.44)	0.541		
Haemoglobin	2.19 (1.25-3.85)	0.006	1.12 (0.90-1.40)	0.284
Neutrophil count	0.72 (0.41-1.28)	0.265		
GNRI (<92)	0.45 (0.22-0.95)	0.035	0.96 (0.93-0.99)	0.007*

【考察】

調査対象の年齢中央値は 77 歳であり、高齢者に多く発症する傾向のあるがん種では GNRI を用いて栄養状態の評価を行い、予後や副作用発現について予測することが有効であると推察される。Low GNRI 群は低アルブミン、低体重であり、さらに FN 発症のリスク因子のうち PS 不良、栄養状態不良の項目が当てはまることより FN が発現しやすいと考えられる。

多変量解析の結果、レジメン開始時の PS が 2 以上、血清アルブミン値が 2.8 未満、GNRI が 92 未満が TTF の短縮に影響する因子であることが確認された。治療開始時の PS や栄養状態が良好なことで治療強度を保つことができ、TTF の延長に繋がると考えられる。

総括

本研究は実臨床の情報をもとに、がん化学療法を進めるうえで抗がん薬の適正使用を行うための必要な情報となる研究結果を報告した。本研究で得られた知見は患者安全や病院経営、国や患者の医療費軽減に与える影響を明らかとしており、今後より精度を高めるため実臨床の情報を基に検証を重ねる必要がある。

倫理的配慮について

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、勤医協中央病院倫理委員会の承認を得て実施した（第 1 章：承認番号 20180509-01、第 2 章：承認番号 2019-54、第 3 章：承認番号 2021-35）。

