

学位論文

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

2024 年 3 月

北海道科学大学大学院
菊池 健

目次

略語 / 略号表	1
図のリスト	5
表のリスト	5
緒言	7
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	12
第 1 節 目的	12
第 2 節 方法	14
2-1 調査対象	14
2-2 調査項目	15
2-2-1 抗がん薬無菌調製時の抗がん薬の使用、投与及び廃棄に関する数量の算出	15
2-2-2 DVO 実施による CSTD 費用の削減効果の検討	16
2-2-3 複数の施設において使用された AZA の使用、投与量および廃棄実績の算出	17
2-3 評価項目	18
2-3-1 DVO 導入による抗がん薬使用額の削減効果の検討	18
2-3-2 CSTD を用いた場合の DVO 実施による削減効果の検討	18
2-3-3 AZA 新規製剤規格追加による使用量、使用バイアル本数、廃棄量および廃棄額の変動シミュレーション	18
2-4 統計解析	20
2-5 倫理的配慮	20
第 3 節 結果	21
3-1 DVO 導入による抗がん薬使用額の削減効果の検討	21
3-2 3 施設における 1 年間の AZA 使用実績	23
3-3 新規製剤規格追加による使用量、使用バイアル本数、廃棄量および廃棄	

額の変動シミュレーション	25
第 4 節 考察	27
第 5 節 小括	34
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	35
第 1 節 目的	35
第 2 節 方法	37
2-1 細菌株および培地と抗菌活性の測定	37
2-2 測定に使用した抗がん薬の濃度	37
2-3 抗菌活性の測定	38
2-4 最小発育阻止濃度（MIC）の測定	39
2-5 統計解析	39
2-6 倫理的配慮	40
第 3 節 結果	40
3-1 コロニー数を指標とした抗菌抗がん薬活性の比較-細菌の増殖に対する抗 がん薬の効果	40
3-2 MIC 値の測定	42
3-3 5-FU の抗菌活性の用量依存性	43
第 4 節 考察	44
第 5 節 小括	47
第 3 章 R-CHOP 療法を受けた悪性リンパ腫患者の Geriatric Nutritional Risk Index と副作用の発現状況および治療期間に影響を及 ぼす因子の検討	48
第 1 節 目的	48
第 2 節 方法	50
2-1 調査対象	50
2-2 調査項目	50
2-3 評価項目	51
2-4 統計解析	51

2-5 倫理的配慮	52
第 3 節 結果	52
3-1 患者背景	52
3-2 副作用の発現状況および TTF	55
3-3 単変量解析および多変量 COX 回帰比例ハザード分析による TTF リスク 因子の分析	57
第 4 節 考察	59
第 5 節 小括	65
第 4 章 本研究の総括	65
謝辞	68
参考文献	69

略語 / 略号表

本文においては以下の略語を用いた（アルファベット順）

5-FU	5-Fluorouracil	5-フルオロウラシル
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランス フェラーゼ
ARDI	Average Relative Dose Intensity	平均相対用量強度
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ
AZA	Azacitidine	アザシチジン
BMI	Body Mass Index	体格指数
BSC	Biological safety cabinet	安全キャビネット
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CI	Confidence interval	信頼区間

CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CSTD	Closed System Transfer Device	閉鎖式薬物移送システム
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
DHFR	Dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞 リンパ腫
DVO	Drug Vial Optimization	薬剤バイアル最適化
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	大腸菌
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	グラム陽性 D 群レンサ球 菌(腸球菌)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グ ループ パフォーマンス ステータス

FN	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
GFP	Green Fluorescent Protein	緑色蛍光タンパク質
GNRI	Geriatric Nutritional Risk Index	老年者栄養リスク指数
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HR	Hezard Ratio	ハザード比
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
NHL	non Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PN	Peripheral neuropathy	末梢神経障害

QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
		フ
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamide+ Doxorubicine+Vincristine+Pred nisone	リツキシマブ+エンドキ サン+ドキソルビシン+オ ンコビン+プレドニゾロ ン
ROC	Receiver Operating Characteristic	受信者動作特性曲線
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>	セラチア菌
SD	Standard deviation	標準偏差
TTF	Time to Treatment Failure	治療成功期間
USP797	United States Pharmacopoeia General Chapter <797>	米国薬局方総則第797 章

図のリスト

図 1 : AZA 投与量の分布

図 2 : AZA における新規製剤規格追加時の廃棄量変化

図 3 : 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

図 4 : 各 5-FU 濃度に対する黄色ブドウ球菌の菌数

図 5 : High GNRI 群と Low GNRI 群の TTF のカプランマイヤー曲線の比較

表のリスト

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

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

表 3：1 年間の 3 施設における AZA 使用実績と新規製剤規格追加時の

試算

表 4：各抗がん薬の作用機序と使用濃度

表 5：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

表 6：患者背景

表 7：High GNRI 群と Low GNRI 群における副作用発現状況

表 8：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

緒言

がん化学療法の進歩は目覚ましく、従来使われてきた殺細胞性抗がん薬に加え 2000 年代には抗体薬である分子標的薬、2014 年以降は免疫チェックポイント阻害薬が相次いで上市され、各がん種の標準治療となっている。新規薬剤の登場により治療成績は向上している一方で、これらの薬剤は高額であることと、薬価収載後の効能効果の追加により使用量が増加し、医療費の割合を増加させる一因となっている^{1,2)}。がん化学療法を行ううえで、抗がん薬を適正に使用するために治療開始時の患者情報の確認や治療中の副作用モニタリング、副作用の軽減や回避を目的とした支持療法の提案など、実臨床で薬剤師が担う部分は大きい。一方で分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬のような高額の抗がん薬も増加しており、抗がん薬無菌調製時における単回使用注射薬の複数回使用（Drug Vial Optimization：DVO）や、無菌調製時の廃棄を減らすために新規規格を検討することも抗がん薬の適正使用に必要な情報となる。また、DVO を実施する際に懸念されるバイアルの複

数回穿刺による細菌汚染の問題があり、抗がん薬の抗菌活性も有益な情報となる。さらに、抗がん薬の適正使用を進めるうえで患者の全身状態は治療に影響があり、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 導入と新規規格追加による経済的影響、抗がん薬の抗菌活性、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 章では実臨床の使用数量を基にした、DVO 導入時の試算および新規規格追加による経済的影響について述べる。抗がん薬の多くは、患者の体表面積や体重により投与量が規定され、患者毎に投与量が決定される。しかし、投与量と既存の製剤規格の不一致により、抗がん薬調製時に残液が発生し、廃棄することがある。この調製時の廃棄を減らす方法の一つとして、DVO がある^{3, 4)}。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⁵⁻⁹⁾。しかし、これまで閉鎖式薬物移送システ

ム（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、アザシチジン（AZA）は調製後 1 時間以内の使用が規定されており DVO に不向きと考えられる。AZA の新規規格追加による廃棄量削減効果のシミュレーションに関する報告はなく、AZA 調製時残液の削減に有用である新規製剤規格の必要性と廃棄量削減効果に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

第 2 章では代表的な院内細菌を用いた、殺細胞性抗がん薬の抗菌活性の検討について述べる。近年新規抗がん薬が相次いで開発され、これらの抗がん薬はがん治療の成績向上に寄与し、生存期間の延長をもたらしている（がん情報サービス：年次推移（国立研究開発法人国立がん研究センター）https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html、2023 年 12 月 6 日参照）。その一方で、高額な薬剤費が医療費全体に占める割合も大きくなり、医療費の高騰が懸念されている¹⁰⁾。特に高価な薬剤については、残薬の利用を検討すべきと考えられており¹¹⁾、DVO などの

有効活用する方法を検討する必要がある。しかし、残薬を使用する場合には細菌汚染のリスクがあり患者に有害事象を引き起こすことが懸念され¹²⁾、DVOが促進されない理由のひとつとなっている¹³⁾。2018年6月に厚生労働省より「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関する手引き」¹⁴⁾が発出されているが、無菌性と安全性について各施設で十分に検証後に実施しなければならず、DVOは普及していない。そこで、残薬の入った抗がん薬の単回使用バイアルに細菌が入り込むことを想定し、細菌と抗がん薬を混合してその影響を調べた。代表的な院内細菌を用い、作用機序の異なる6種類の殺細胞性抗がん薬について混合した場合の影響を明らかにすることを目的とした。

第3章では、がん化学療法を実施するうえで栄養評価指標を用いた副作用発現と治療成功期間の関連について述べる。悪性リンパ腫は本邦では大半が非ホジキンリンパ腫(non Hodgkin lymphoma: NHL)であり、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)がNHLの3割強を占める¹⁵⁾。DLBCLでは、R-CHOP療法が初回治療

として選択される。R-CHOP 療法の副作用では血液毒性に加え悪心・嘔吐、食欲不振が発現しやすい¹⁶⁾。一方で、がん化学療法を受けた悪性リンパ腫患者に栄養障害や体重減少を認めたとの報告がされており^{17, 18)}、副作用に伴う食事摂取量の低下による栄養状態の悪化や体重減少が考えられる。また、がん化学療法開始前・治療中の体重減少は、治療成績と関連することが報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。そのため、化学療法を施行する患者の栄養状態を評価することは、化学療法の安全性・継続性の確保に重要である。栄養評価指標のひとつである Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) は、がん患者の予後予測因子となることが数多く報告されている²⁰⁻²²⁾。しかし、GNRI を用いて化学療法による副作用と治療期間の関連性について検討した報告はない。そこで、R-CHOP 療法を受けた悪性リンパ腫の患者における、治療開始時の GNRI と副作用発現状況および治療成功期間 (Time to Treatment Failure : TTF) の関連性を明らかにすることを目的とした。

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

第 1 節 目的

抗がん薬の多くは、患者の体表面積や体重により投与量が規定され、患者毎に投与量が決定される。しかし、投与量と既存の製剤規格の不一致により、抗がん薬調製時に残液が発生し、廃棄することがある。抗がん薬は、残液を廃棄してもバイアル単位で薬剤費を保険請求することが可能であるため、廃棄分を含めた請求が行われている現状がある²³⁾。

調製時の廃棄を減らす方法の一つとして、Drug Vial Optimization (DVO) がある³⁾。DVO は単回使用で発生する調製時の残液を次回調製時に使用することにより残液を減らし、有効活用することを目的としており、DVO 導入による薬剤費削減効果が報告されている³⁻⁶⁾。2018 年 6 月に厚生労働省より DVO に関する手引き¹⁴⁾が発出された。この手引きの対象は、液体製剤、溶解後安定な用時溶解製剤および凍結乾燥製剤であ

り、複数回使用は最初に針刺しした当日内に使用することが規定されている。しかし、溶解後の安定性が低い凍結乾燥製剤では、複数回使用が出来ない場合があるため、DVOの対象とはならない。一方、抗がん薬調製時の廃棄を減らす方法として、新規製剤規格を追加する方法が報告されている²⁴⁻²⁷⁾。アザシチジン(AZA)は、骨髄異形成症候群(MDS)を適応症とする凍結乾燥製剤である。AZAは高齢で同種造血幹細胞移植の対象とならない高リスクMDSの第一選択薬として使用される。AZAは販売されている製剤規格が100 mg 単一規格のため、投与量が100 mg を越える時に複数バイアル使用することで残液が発生することになる。AZAの投与方法は点滴静脈内投与(点滴静注)と皮下投与がある。点滴静注で投与する場合には安定性が低下するため、調製から1時間以内に投与を終了することとされており、複数回使用は不向きであり廃棄となる場合がある。このように調製後の安定性が低い製剤については、新規製剤規格の追加により医療費を削減できる可能性がある。

これまでに CSTD 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や、AZA の新規規格追加による廃棄量削減効果に関する報告はないため、これらの検討はがん医療を行う医療機関に有益な情報になると考えられる。そこで抗がん薬無菌調製時の CSTD 使用条件下における DVO 導入による抗がん薬使用額と CSTD 使用額の総合的費用削減効果ならびに AZA 調製時残液の削減に有用である新規製剤規格の必要性と廃棄量削減効果に及ぼす影響を検討した。

第 2 節 方法

2-1 調査対象

DVO 導入による抗がん薬使用額と CSTD 使用額の総合的費用削減効果の検討は、勤医協中央病院（以下、当院）において 2015 年 4 月～2017 年 3 月の 2 年間に実施された入院および外来がん化学療法のうち、薬剤部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凍結乾燥製剤（以下、対象品目）の処方件数 7,714 件を対象とし、後方視的調査を

行った。

AZA については、2018 年 4 月から 2019 年 3 月の 1 年間に当院、札幌東徳洲会病院と天使病院の 3 施設において点滴静注で投与された AZA を対象とし、後方視的調査を行った。

2-2 調査項目

2-2-1 抗がん薬無菌調製時の抗がん薬の使用、投与及び廃棄に関する数量の算出

調査期間内の抗がん薬無菌調製記録より、以下に示した各項目において調査および算出を行った。「投与量」は実際に投与された量、「使用本数」は抗がん薬調製に使用したバイアル本数と定義した。それぞれを 1 日毎に複数規格販売されている製剤については、一般的に小容量規格の薬価が割高になるよう設定されており、より安価となるよう大容量から先に使用して小容量で残液となるよう算出した。また平均廃棄率については、対象品目の抗がん薬で算出された廃棄率の平均値とした。使用額および廃棄額は 2017 年 2 月 1 日時点の薬価から求め

た各製剤の規格毎の 1 mg あたりの薬価を基準とし算出した。

使用量 (mg) 使用本数×1 本あたりの薬剤含有量 (mg)

使用額 (円) 使用量 (mg) ×1 mg あたりの薬価 (円)

廃棄量 (mg) 薬剤含有量 (mg) の合計－投与量 (mg)

廃棄額 (円) 廃棄量 (mg) ×1 mg あたりの薬価 (円)

廃棄率 (%) 廃棄量 (mg) ×100 / 使用した薬剤量 (mg)

廃棄発生割合 (%) 廃棄の発生した調製回数×100 / 全調製回数

2-2-2 DVO 実施による CSTD 費用の削減効果の検討

調査対象のうち日本病院薬剤師会の「抗悪性腫瘍薬の院内取り扱い指針 抗がん薬調製マニュアル」²⁸⁾に記載された抗悪性腫瘍薬の危険度がⅠおよびⅡに分類される品目について、無菌調製全てに CSTD を使用すると想定した場合の使用個数および費用を算出した。

CSTD は日本ベクトン・ディッキンソン株式会社製 BD ファシールTM 閉鎖式薬物移送システムを用いて試算した。CSTD は、BD ファシールTM プロテクタ (バイアルに接続、以下プロテクタ)、BD ファシールTM

インジェクタ（シリンジに接続、以下インジェクタ）、BD ファシールTMスパイクセット（輸液バッグに接続、以下スパイクセット）の使用とし、プロテクタの使用個数は使用されるバイアル本数から算出した。インジェクタおよびスパイクセットは、調製ごとの使用個数を集計した。CSTD 費用は、販売額を参考にプロテクタは単価 1,270 円、インジェクタは単価 1,130 円、スパイクセットは単価 670 円として以下の通り算出した。

CSTD 費用 = (バイアル使用本数 × プロテクタ単価) + (調製回数 × インジェクタ単価) + (調製回数 × スパイクセット単価)

2-2-3 複数の施設において使用された AZA の使用、投与量および廃棄実績の算出

2018 年 4 月から 2019 年 3 月の 1 年間に当院、札幌東徳洲会病院と天使病院の 3 施設において使用された AZA の投与回数、使用量、使用バイアル本数、投与量、廃棄量それぞれの実績を調査し、廃棄額および廃棄率を算出した。

1 mg あたりの薬価は 2019 年 4 月時点の 100 mg バイアルの薬価である 51,421 円より算出した。調製 1 回あたりの使用バイアル本数は使用バイアル本数の合計を調製回数で除して算出した。

2-3 評価項目

2-3-1 DVO 導入による抗がん薬使用額の削減効果の検討

DVO は、厚生労働省事務連絡¹⁴⁾に準じて調製当日内（24 時間）の実施および同一のバイアルを 2 回までの使用と定義した。調査期間内に無菌調製を行なった対象品目について DVO 実施の場合の試算を行った。

2-3-2 CSTD を用いた場合の DVO 実施による削減効果の検討

調査対象のうち抗悪性腫瘍薬の危険度が I および II に分類される品目について、DVO を実施して無菌調製全てに CSTD を使用すると想定した場合の使用個数および費用を算出した。DVO 実施の場合に、削減可能である CSTD 費用を検討した。

2-3-3 AZA 新規製剤規格追加による使用量、使用バイアル本数、廃棄

量および廃棄額の変動シミュレーション

調製時の残液廃棄を削減する目的で新規製剤規格を規定し、使用量、使用バイアル本数、廃棄量および廃棄額を試算し、それぞれの変化について検討を行った。AZA の適応症である MDS の発症は、高齢者に多いため厚生統計要覧（令和元年度）²⁹⁾ を参考として 60 歳代以上の日本人の年代別の体表面積を算出した。算出した年代別の体表面積のうち、60～64 歳代の男性が 1.783 m^2 と最も大きく算出され、この場合の AZA の投与量は 133.7 mg となった。本研究における調査対象の最大投与量が 140 mg であることから大容量規格追加の設定は 140 mg とした。小容量規格の設定は 2019 年 3 月時点で複数の規格が市販されている注射用抗がん薬 45 品目について、最大容量規格に対する小容量規格の主成分の容量比を算出する山村らの算出方法²⁴⁾ を参考として容量比を算出した。最大容量規格が 100 mg 、小容量規格が 50 mg の場合、容量比は $50/100 = 0.5$ と算出される。2019 年 3 月時点で複数の規格が市販されている注射用抗がん薬 45 品目の容量比は、最大容量規格に対する小容量規格の

容量比が 2 規格販売の品目で 1 : 0.32、3 規格販売の品目で 1 : 0.52 : 0.25 と算出された。この容量比より小容量規格追加は 100 mg と 30 mg の 2 規格および 100 mg と 50 mg、25 mg の 3 規格と設定した。バイアルの組み合わせは大容量規格から使用し、小容量規格により投与量を調整して算出した。

2-4 統計解析

AZA における 100 mg 単一規格と新規製剤規格追加時の 2 群間における廃棄量の比較には Mann-Whitney の *U* 検定を用い、有意水準 5%未満を統計学的に有意差ありと判断した。統計解析ソフトはエクセル統計 version 3.20（株式会社社会情報サービス）を用いた。

2-5 倫理的配慮

本研究は勤医協中央病院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 20180509-01）。

第 3 節 結果

3-1 DVO 導入による抗がん薬使用額の削減効果の検討

調査期間内に無菌調製を行なった対象品目について使用本数、使用量、使用額、廃棄量、廃棄額および廃棄率と各項目において DVO 実施の場合の試算結果およびそれらの差を抗悪性腫瘍薬の危険度分類と廃棄額順に表 1 に示す。抗がん薬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）。調製した抗がん薬の平均廃棄率は 8.4 %であった。

表1 2年間に於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

薬品名	抗がん剤無菌調製記録より算出した数値				廃棄発生割合 (%)	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(%)		使用本数(本)	使用額(円)	廃棄額(円)	廃棄率(%)
I ベンシズマブ	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 エピルビシン	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 ピラルビシン	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 ベルソズマブ	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

CSTD の使用対象は 28 品目であり、これらについて無菌調製に CSTD を使用した場合の使用個数および費用の試算と、DVO 実施の場合の CSTD の使用個数および費用の試算を表 2 に示した。CSTD の費用は 35,277,390 円、DVO 実施時の CSTD の使用試算額は 30,752,150 円で削減試算額は、4,525,240 円であった（表 2）。

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

3-2 3 施設における 1 年間の AZA 使用実績

2018 年 4 月から 2019 年 3 月の 1 年間に 3 施設において点滴静注で投与された AZA の回数は 889 回であった。調査期間中の AZA の使用量

は 133,900 mg であり、総投与量は 96,278 mg、1 回投与量中央値は 110 mg（範囲、50 -140 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）。1 回投与量の分布は 100 mg 以下が 49.4%であり、100 mg を超えるものが 50.6%を占めていた（図 1）。

表 3 1 年間の 3 施設における AZA 使用実績と新規製剤規格追加時の試算

	使用実績 (2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

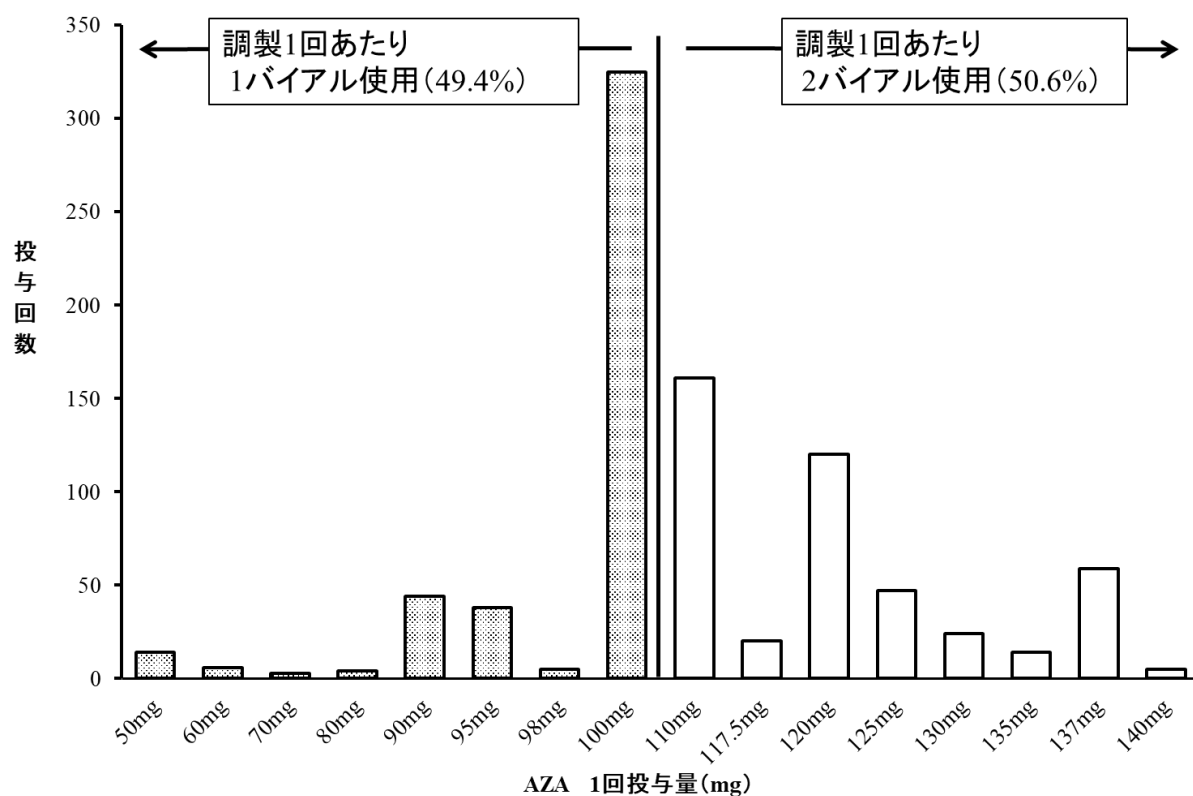


図 1 AZA 投与量の分布

3-3 新規製剤規格追加による使用量、使用バイアル本数、廃棄量および廃棄額の変動シミュレーション

新規製剤規格追加によるシミュレーションの結果を表 3 に示した。使用量は大容量規格追加となる 140 mg 規格の追加で 106,900 mg、小容量 1 規格追加で 103,640 mg、2 規格追加で 102,950 mg と試算され、使用バイアル本数は 140 mg 規格の追加で 889 本、小容量 1 規格追加で 1,389 本、2 規格追加で 1,348 本と試算された。調製 1 回あたりの平均バイア

ル使用本数は 140 mg 規格を設定した場合を 1 本とし、小容量 1 規格追加の場合 1.56 本、2 規格追加の場合 1.52 本と試算された。廃棄量は 140 mg 規格の追加で 10,622 mg、小容量 1 規格追加で 7,362 mg、2 規格追加で 6,672 mg となり、廃棄額はそれぞれ 5,461,939 円、3,785,614 円および 3,430,809 円と試算された。新規製剤規格を追加した場合、いずれ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 2）。また、小容量規格追加では 140 mg 規格追加と比較して廃棄量は有意に減少したが、小容量 1 規格追加と 2 規格追加の廃棄量には統計学的な差は認められなかった（図 2）。

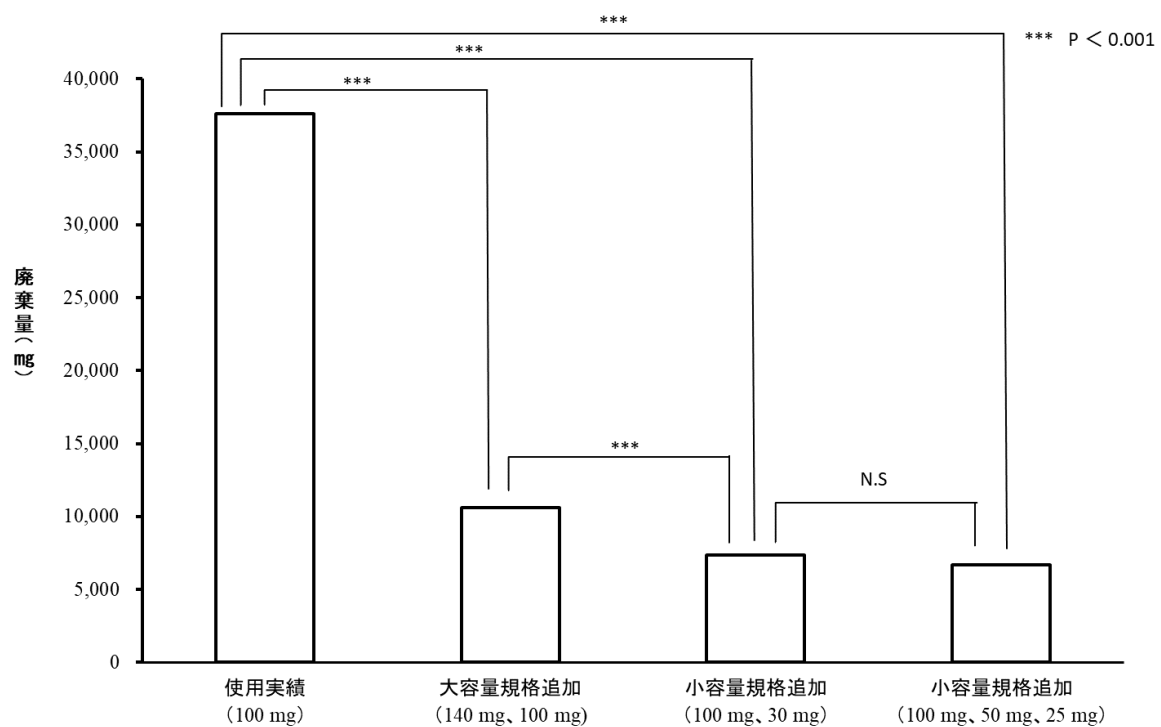


図 2 AZA における新規製剤規格追加時の廃棄量変化

第 4 節 考察

注射用抗がん薬の調製時における廃棄を減らす方策として DVO 導入の有用性が報告されている⁵⁻⁸⁾。本研究では、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凍結乾燥製剤を対象として調査を行ったが、DVO 実施により、2 年間の使用本数として 2,895 本、使用額として 16,922,757 円が削減できる試算と

なり（表 1）、既報⁵⁻⁸⁾と同様に DVO の経済的有効性が示された。DVO 導入による 1 日の使用量ごとの試算を行うことで、複数の規格がある抗がん薬は、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。

ボルテゾミブやベバシズマブ、ペメトレキセド、パクリタキセル（アルブミン懸濁型）において小容量などの新規規格製剤の開発により、薬剤費や廃棄率が削減できる試算が報告されている^{6,8,24,25)}。本研究におけるエリブリンの使用量の中央値は 1.6 mg であり、調製時の廃棄が 100%発生していた。このことが示すように販売規格と使用量の不一致により廃棄発生割合が高くなることが明らかとなった。同様の調査を多施設で行うことで得られる使用量のデータを基にバイアル規格の最適化を行うことで、廃棄される抗がん薬の削減につながると考えられた。

DVO 実施により抗がん薬の使用額が 16,145,024 円削減でき、DVO 導入により調製時の CSTD の費用が 4,525,240 円削減できることから

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が軽減され、費用削減に有用であることが示された。このことから、CSTD 使用を促進する契機となることが期待される。

DVO 実施による抗がん薬使用額削減の検討より、調査対象とした液剤や溶解後の安定性が長時間保たれる凍結乾燥製剤では DVO 導入は有効である。しかし AZA は、点滴静注する場合には調製から 1 時間以内に投与を終了することが規定されており、DVO は不向きである。AZA と同じ凍結乾燥製剤であるベンダムスチン塩酸塩製剤は、安定性低下のため、希釈後 3 時間以内に投与を終了することが規定されている。ベンダムスチン塩酸塩製剤は適切な投与量の設定や残薬廃棄の軽減を目的に、100 mg バイアル市販後に小容量規格の 25 mg バイアルが発売された。点滴静注で投与する場合の AZA のように、調製後の使用時間が限られる抗がん薬では調製時の廃棄を減らすために実際の投与量に基づいた製剤の規格設定や新規製剤規格の追加が望まれる。

今回、3施設においてAZAの投与量、使用バイアル数、廃棄量を調査した。既存の100 mg 1規格では使用量のうち28.1%が調製時の残液として廃棄され、廃棄額は19,345,609円であった。単施設でAZAを含む40成分の注射用抗がん薬を対象とした調査では、1年間の抗がん薬使用額482,308,325円に対して廃棄額は37,968,370円、そのうちAZAの使用額は1,542,630円、廃棄額は565,631円と報告されている²⁴⁾。本研究は3施設による1年間の調査であるが、単一規格製剤であるため廃棄額が高い薬剤である。そのため、新規製剤規格を追加することで廃棄量削減による医療費の低下が期待できる。

本研究における投与量の分布(図1)より、投与回数889回のうち50.6%の投与量については、投与量が100 mgを超えており、1回の調製で複数バイアルを使用している。大容量規格である140 mg規格を設定した場合と、小容量規格である1規格(100 mg、30 mg)および2規格(100 mg、50 mg、25 mg)を追加した場合のいずれも廃棄量の削減は可能であり、このうち小容量規格追加の方が廃棄率を軽減できた。調製1回あ

たりの使用バイアル本数は使用実績で 1.51 本であり、140 mg 規格を設定した場合で 1 本、小容量 1 規格追加の場合で 1.56 本、2 規格追加の場合で 1.52 本と試算された。このことより大容量規格追加では、調製業務の負担軽減につながる。一方で小容量規格追加では現状と同程度の業務負担となることが示された。小容量規格追加によるシミュレーションより AZA の使用量は、1 規格追加とした場合に 103,640 mg、2 規格追加とした場合には 102,950 mg と使用実績の 133,900 mg から減少した（表 3）。廃棄額は、1 規格追加とした場合に 3,785,614 円、2 規格追加とした場合には 3,430,809 円となり、廃棄率は使用実績の 28.1%から 1 規格追加とした場合に 7.1%、2 規格追加とした場合には 6.5%まで減少することが可能となった（表 3）。このことより、AZA の投与量が 100 mg を超える場合に既存の 100 mg バイアル 2 本を使用する組み合わせから 100 mg 規格 1 本と小容量規格 1 本の組み合わせとすることで、廃棄量が減少し医療費軽減につながることを示唆された。これらの小容量規格の追加が、AZA の廃棄量および廃棄額の削減に有用である可能

性が示された。また、小容量規格の追加により廃棄量は有意に減少したが、1 規格追加および 2 規格追加を比較した場合の廃棄量には統計学的な差は認められなかった。規格数を増やすことにより、追加前には生じ得ない計数調剤や調製時の取り扱いリスクの増加、在庫数や金額の管理が煩雑になるなどの問題が生じる。これらの問題に対応するために、複数規格ある製剤の取り扱いは必要最小限の規格数とすることが望ましいと言われており²⁵⁾、安全管理の面から少ない規格数が有用であると言える。米国における調査では注射薬調製時の調剤エラー発生率は 9%であり用量誤りが最も起こりやすいエラーであったことが報告されている³⁰⁾。本研究の結果から安全性を考慮すると、30 mg の追加による 2 規格が望ましいと考える。

本研究の限界として DVO 導入効果の検討は単施設であり診療科目による抗がん薬の偏りがあること。調査後に薬価改定や投与量が体重当たりの量から固定用量になった薬剤があり、現状と使用額・廃棄額が異なること。AZA は調査後に効能効果の追加となり、後発薬が上市され

150 mg 規格が販売されており現状と使用額・廃棄額が異なることが挙げられる。以上のことがあげられるため、現状での調査をすすめることが望まれる。AZA は皮下注射で投与する場合もあり、その場合の調製は、「1 バイアルにつき注射用水 4 mL を注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に混和させる」となっている。小容量規格とすることで調製に必要な液量が少量となり、操作性に影響を及ぼす可能性が考えられ、皮下注射の場合には最適な製剤規格の検討が必要である。また、新規製剤規格追加にかかる製薬企業の開発や流通にかかる費用については検討できていない。

AZA に着目し、既存の規格に新規製剤規格を追加することで調製業務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にした。調製後の使用時間が限られた製剤の新規製剤規格追加の廃棄量変化に及ぼす影響について検討された報告はなく、本研究は AZA の小容量規格の追加が廃棄量削減に有用であることを示した初めての報告である。DVO が不向きとなる製剤では、患者背景を考慮し

たシミュレーションにより投与量に応じた小容量規格を追加することが調製時の廃棄量を削減する方策の一つとなり、医療費の削減に繋がると考えられる。

第 5 節 小括

DVO 導入により、薬価が割高である小容量の使用割合の減少による抗がん薬使用額の削減と、抗がん薬バイアルの使用本数の減少に伴い CSTD 使用額が削減され、医療機関の経済的負担を軽減できる可能性があることを明らかとした。また AZA のような DVO が不向きとなる製剤では、患者背景を考慮したシミュレーションにより投与量に応じた新規規格追加が調製時の廃棄量を削減する方策の一つとなり、医療費の削減に繋がると考えられる。

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

第 1 節 目的

近年、新規抗がん薬が開発され、これらの抗がん薬はがん治療の成績向上に寄与し、その結果、生存期間の延長をもたらしている（がん情報サービス：年次推移（国立研究開発法人国立がん研究センター）
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html、2023 年 12 月 6 日参照）。その一方で、医療費の高騰が懸念されている¹⁰⁾。そのため、医療費負担を少しでも軽減するためには、残薬を廃棄するのではなく、必要な患者に有効活用する DVO などの方法を検討する必要がある。特に高価な薬剤については、残薬の利用を検討すべきと考えられている¹¹⁾。

一方で、米国薬局方第 797 章（USP <797>）では「単回使用バイアルは ISO Class 5 環境下であれば、最初の穿刺後 6 時間まで使用できる」と記載されている。その使用期限を延長して残薬を使用する場合には細菌混入が起こり、患者に有害事象を引き起こすことが懸念されている

¹²⁾。USP <797> 発出後の調査では、回答者の 35 % のみが準拠した設備を持っていることが報告され³¹⁾、設備が整っていないことや細菌汚染の懸念が、単回使用バイアルの複数回使用が促進されない主な理由となっている。2018 年 6 月に厚生労働省より「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関する手引き」¹⁴⁾が発出され、調製環境は「無菌室（ISO Class 5）に設置された安全キャビネット（BSC）の使用が望ましいが、一般注射製剤室等（ISO Class 8）に設置された BSC を使用すること」とされている。病院薬剤部門における無菌調製の実施率は 51.5 %³²⁾ と、調製環境の整備は十分進んでいるとは言えないと考えられる。

また、無菌性と安全性について、各施設で十分に検証後に実施しなければならず、DVO は普及していない。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べた。また、抗がん薬と細菌を混合した場合に標準寒天培地の存在下で細菌が増殖することを確認した。本研究では、院内細菌である *S.aureus*、*E.faecalis*、*S.marcescens*、*E.coli* と抗がん薬を混合した場合の

影響を作用機序の異なる 6 種類の殺細胞性抗がん薬(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-FU)) について検討した。

第 2 節 方法

2-1 細菌株および培地と抗菌活性の測定

細菌株には *S. aureus* (ATCC 12600; ATCC, Manassas, VA, USA)、*E. faecalis* (ATCC 29212; ATCC)、*S. marcescens* (ATCC 13880 由来の 0247 K; Microbiologics, St.Cloud, MN, USA)、および *E. coli* (ATCC 11775 由来の 0681P; Microbiologics) を用いた。細菌培養には標準寒天培地を用いた。菌のコロニー形成単位 (CFU) は事前に測定し、調製した菌液は -80℃で保存した。

2-2 測定に使用した抗がん薬の濃度

抗がん薬の使用濃度は DuBois の式を指標とし、体表面積を 1.5 m^2 と仮定して算出した各抗がん薬が臨床で投与される濃度を参照に規定した (表 4) ³³⁻³⁵⁾。

表 4 各抗がん薬の作用機序と使用濃度

Anti-cancer agent	Functional classification	Action mechanism	Vial conc. (mg/mL)	Range of Dose (mg/mL)
Carboplatin	Platinating agent	DNA cross-linking	10	0.6~2
Paclitaxel	Plant alkaloid	Promotes tubulin polymerization	6	0.4~0.7
Etoposide	Plant alkaloid	Topoisomerase II inhibition	20	0.2~0.6
Irinotecan	Plant alkaloid	Topoisomerase I inhibition	43	0.15~0.5
Methotrexate	Antimetabolic drug	Folic acid antimetabolite	25	3~7
5-Fluorouracil	Antimetabolic drug	Pyrimidine antimetabolite	50	6~8

本研究では、カルボプラチン（2 mg/mL）、パクリタキセル（0.7 mg/mL）、イリノテカン（0.5 mg/mL）、エトポシド（0.6 mg/mL）、メトトレキサート（7 mg/mL）、5-FU（8 mg/mL）を用いた。

2-3 コロニー数を指標とした抗がん薬の抗菌活性の比較

6 種類の抗がん薬のコロニー形成に対する効果を、臨床で使用されている濃度の抗がん薬と細菌を混合して調べた。各ポイントにおける菌数は、*S. aureus*、*E. faecalis*、*S. marcescens*、*E. coli* についてそれぞれ 2×10^5 、 8×10^4 、 2×10^4 、 5×10^4 cells/mL であった。薬剤溶液と細菌溶液を 150 μ L の反応溶液に混合し、37°C で 8 時間および 24 時間培養した。

時間経過後、抗がん薬濃度を下げるために 1mL の TE 緩衝液を加えた。

その後、各菌液を PBS で連続希釈し、50 μ L を標準寒天平板上に塗抹下して翌日コロニー数をカウントした。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。黄色ブドウ球菌と 5-FU を混合し、37℃で 24 時間培養した後、サンプルを希釈し、菌数をカウントした。平均値と標準偏差 (SD) は、4 回の独立した実験の結果から算出した。

2-4 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

抗がん薬の抗菌活性は、細菌の MIC 測定法を用いて測定した。臨床で使用される濃度に抗がん薬を調製し、96 ウェルマイクロプレートに 10 倍連続希釈液を調製した。次に、各ウェルに菌体含有標準寒天溶液を 150 μ L となるように添加した。その後、マイクロプレートを 37℃で 24 時間培養した。MIC は、目に見える細菌の増殖が認められなかった抗がん薬の最低濃度と定義した。

2-5 統計解析

5-FU の抗菌活性について、KaleidaGraph v5 (Synergy Software, Reading,

PA, USA) を用いて、コントロールと 0.08 $\mu\text{g/mL}$ の 5-FU、または 0.8 $\mu\text{g/mL}$ の 5-FU の間で t 検定を行った。

2-6 倫理的配慮

本研究は勤医協中央病院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 2019-54）。

第 3 節 結果

3-1 コロニー数を指標とした抗がん薬の抗菌活性の比較-細菌の増殖に対する抗がん薬の効果

細菌と抗がん薬を混合し、37℃で 8 時間および 24 時間培養した。培養液を希釈し、標準寒天培地に広げ、形成されたコロニー数を数えた。

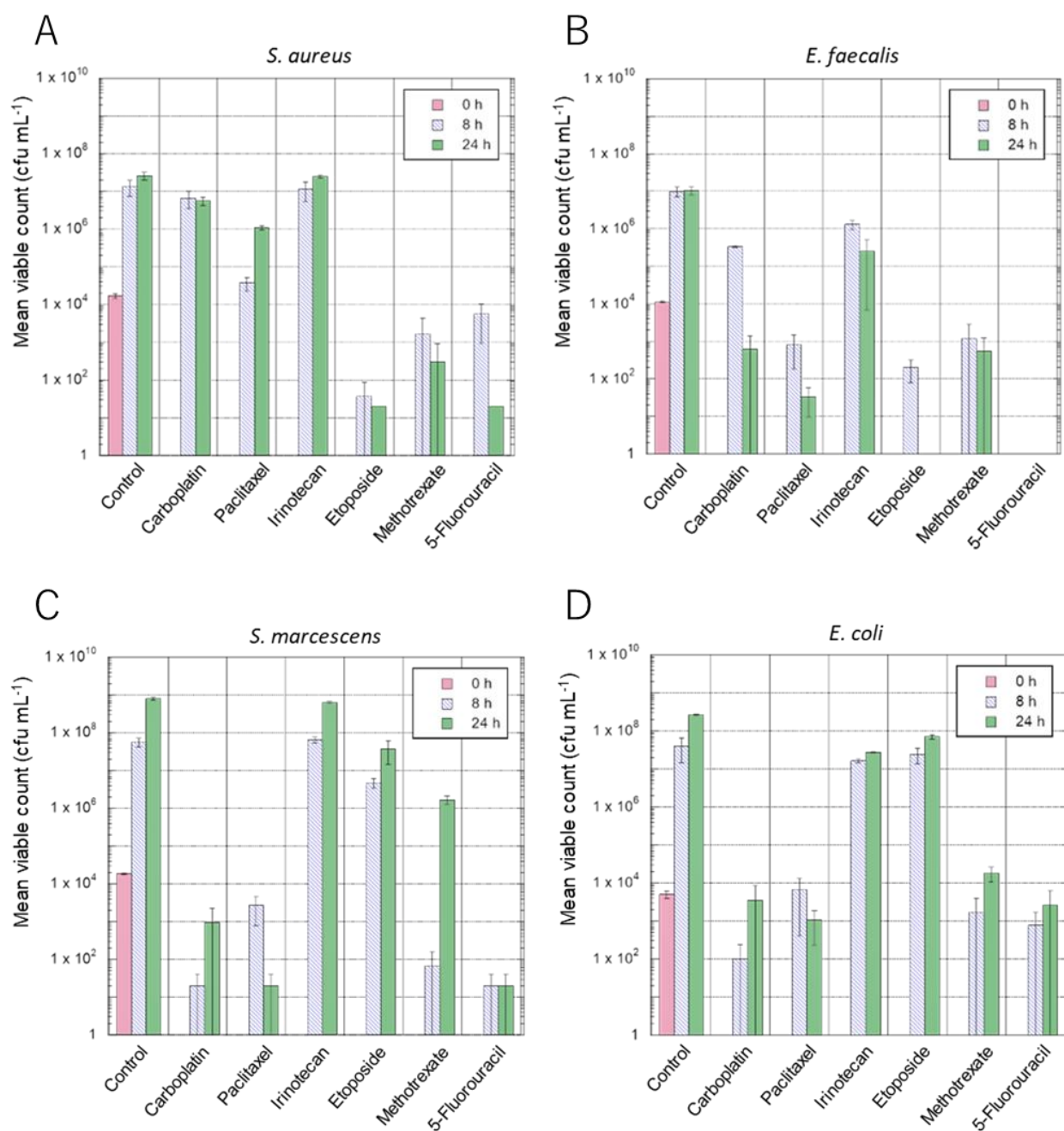


図3 抗がん薬（カルボプラチン、パクリタキセル、イリノテカン、エトポシド、メトトレキサート、フルオロウラシル）の細菌の増殖に対する影響

A：黄色ブドウ球菌、B：腸球菌、C：セラチア菌、D：大腸菌

Antibacterial activity of anticancer agents against various bacteria.

Bacteria and anticancer agents were mixed and cultured at 37°C for 8 and 24 h.

The number of viable bacteria was determined. The mean values and SD were

calculated from four independent experiments. A: *S. aureus*; B: *E. faecalis*; C: *S. marcescens*; D: *E. coli*.

3-2 MIC 値の測定

抗がん薬の抗菌活性は、細菌 MIC 測定法を用いて確認した。カルボプラチン、パクリタキセル、イリノテカンの *S. aureus*、*E. coli*、*S. marcescens* に対する MIC 値は、がん患者の治療に通常用いられる濃度を超えていた(表 5)。エトポシドでは、*S. aureus* と *E. faecalis* に対する MIC 値は、がん治療で通常使用される濃度の 1/10 であった。メトトレキサートは *E. faecalis* に対する MIC 値は 7 µg/mL と非常に低かったが、他の菌種に対する MIC 値は高かった。 *S. aureus*、*E. faecalis*、*S. marcescens*、*E. coli* に対する 5-FU の MIC 値は、それぞれがん治療に用いられる濃度の 1/1000、1/1000、1/100、1/100 であった。5-FU が抗菌活性を有することは、生菌数だけでなく、MIC の測定によっても確認された。

表 5 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 (mg/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

3-3 5-FU の抗菌活性の用量依存性

5-FU は、細菌に対して抗菌活性を有することが確認されたので、詳細に検討し、24 時間後の抗菌活性と 5-FU の濃度依存性を評価した。8,000 から 0.08 $\mu\text{g/mL}$ までの 5-FU 濃度の 10 倍希釈系列を調製し、黄色ブドウ球菌の増殖を測定した。一般的に 5-FU は、抗がん薬として 8,000 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で使用されている。その結果、0.8 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度の 5-FU が黄色ブドウ球菌の増殖を有意に抑制することがわかった（図 4）

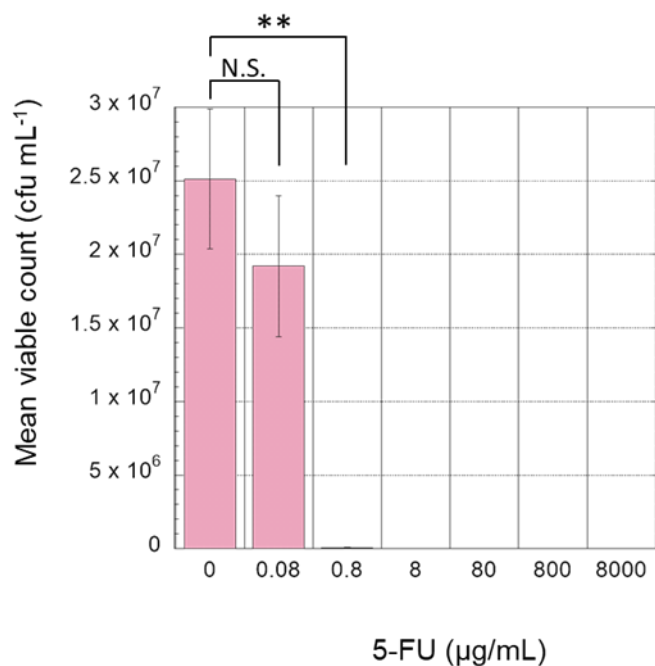


図 4 各 5-FU 濃度に対する黄色ブドウ球菌の菌数

Concentration-dependent antibacterial activity of 5-FU.

Varying concentrations of 5-FU were mixed with *S. aureus* and cultured at 37°C for 24 h. The number of viable bacteria was then counted. The mean values and SD were calculated from four independent experiments. A statistically significant difference was observed between the control and 0.8 µg/mL of 5-FU. (**p < 0.01; N.S.: Not Significant)

第 4 節 考察

DVO を実施する際に懸念される細菌汚染の問題について検討した。今回検討した 6 種類の抗がん薬のうち、パクリタキセル、エトポシド、イリノテカンの標的部位は原核生物には存在しない組織や酵素である。

対照的に、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。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メカニズムの存在を示唆している。一方、エトポシド、メトトレキサート、5-FU は、*S. aureus* や *E. faecalis* などのグラム陽性菌に対して比較的高い抗菌活性を示した（図 4）。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 に共通して抗菌活性が認められた（図 4）。5-FU の抗菌活性は、緑膿菌に対しても報告されている³⁶⁾。これらの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。MIC は、寒天平板希釈法を用いて 10 倍希釈系列で測定した。生菌数および MIC 測定実験のいずれにおいても、5-FU がかなり高い抗菌活性を有することが確認された。5-FU の抗菌活性については、同じバイアル瓶を複数回使用した場合の汚染リスクを評価した過去の報告で述べられている³⁷⁾。

本研究では、*E. faecalis* に対するメトトレキサートの MIC は 7 µg/mL であった（表 5）。一般に、*E. faecalis* は急速に増殖し、約 10 時間で一定レベルに達し、その後生菌数は減少する³⁸⁾。本試験では 24 時間後に生菌数が減少しており（図 4）、正確な結果が得られていない可能性がある。

5-FU は低濃度（生菌数で 0.8 µg/mL、MIC で 8 µg/mL）で極めて強い抗菌活性を示すことから、多剤耐性菌などに対して厳格な管理のもとで抗菌薬として使用される可能性がある。日本では、無菌室に設置された安全キャビネット（ISO Class 5 に相当）内では、同一バイアルの使用回数を 2 回に制限するガイドラインが出されている¹⁴⁾。今後、抗がん薬ごとに検討する必要があるが、仮に細菌が残留薬剤に混入したとしても、抗がん薬により死滅することが示唆される。

本研究の限界として、抗菌活性の測定を実施した 37°C より、抗がん薬が投与される環境の温度（室温）は低く、菌の増殖に影響がある可能性があること。24 時間以上の抗菌活性は未確認であること。MIC 測定の

最高濃度を臨床で使用する濃度としており、その濃度以上のデータは得られていないことがあげられる。

第 5 節 小括

6 種類の抗がん薬について 4 種類の細菌への抗菌活性を調査し、5-FU の抗菌活性とカルボプラチンとパクリタキセルはグラム陰性菌に抗菌活性があることを確認した。抗がん薬に細菌が混入しても、抗がん薬の殺菌作用により増殖しない可能性もある。しかし抗がん薬の DVO を実施する場合は、残留した抗がん薬を汚染しないように慎重に取り扱う必要がある。また、抗がん薬ごとに抗菌活性が異なる結果であり、今後さらなる検討が必要である。

第 3 章 R-CHOP 療法を受けた悪性リンパ腫患者の Geriatric Nutritional Risk Index と副作用の発現状況および治療期間に影響を及ぼす因子の検討

第 1 節 目的

悪性リンパ腫は組織学的にホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma: HL) と非ホジキンリンパ腫 (non Hodgkin lymphoma: NHL) に大別され、本邦では国内では大半が NHL である。男女比は 3:2 と男性に多く、70 歳代が発症のピークである³⁹⁾。国内の全 NHL のうち、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) が 3 割強を占める⁴⁰⁾。DLBCL では、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、リツキシマブを組み合わせた R-CHOP 療法が初回治療として選択される。R-CHOP 療法の副作用では血液毒性に加えて高度催吐性リスクに分類される⁴¹⁾ため、悪心・嘔吐、食欲不振が発現しやすく、悪心・嘔吐 50%、白血球減少 89%、血小板減少 24%、貧血 19%の発現がみられた報告がある⁴²⁾。一方で、がん化学療法を受

けた悪性リンパ腫患者に栄養障害や体重減少を認めたとの報告がされており^{43,44)}、副作用に伴う食事摂取量の低下による栄養状態の悪化や体重減少が考えられる。また、がん化学療法開始前の体重減少は、生存期間の中央値低下と関連し⁴⁵⁾、治療前・治療中の栄養状態が、治療に対する抵抗性や有害事象の発生率や予後に関連することが報告されている⁴³⁻⁴⁵⁾。そのため、化学療法を施行する患者の栄養状態を評価することは、化学療法の安全性・継続性の確保に重要であり、がん患者のQOLおよび予後改善につながる。Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) は、入院中の高齢者を対象として、栄養サポートが提供されない場合に栄養失調と臨床転帰の低下を発症するリスクとして広く定義される「栄養リスク」を「重度栄養リスク」から「栄養リスクなし」の4群に分類する栄養指標であり⁴⁶⁾、がん患者の予後予測因子となることが数多く報告されている²⁰⁻²²⁾。GNRIを悪性リンパ腫治療の予後因子として検討した報告はある⁴⁷⁻⁵¹⁾が、化学療法による副作用と治療期間の関連性について検討した報告はない。悪性リンパ腫の罹患患者は、高齢者

に多いことから、高齢者の栄養指標である GNRI は副作用の発現状況に関連する可能性がある。今回、初回 R-CHOP 療法を受けた悪性リンパ腫の患者における、治療開始時の GNRI と副作用発現状況および治療成功期間（Time to Treatment Failure : TTF）の関連性を検討した。

第 2 節 方法

2-1 調査対象

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 名を調査対象とした。

2-2 調査項目

調査対象の患者背景、副作用発現状況について電子カルテ上の医師、看護師、薬剤師の記録から後方視的調査を実施した。

患者背景として、性別、年齢、Body Mass Index (BMI)、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (PS)、治療レジメン数、Average Relative Dose Intensity (ARDI)、投与日の主要検査値 (LDH、血清クレアチニン値、AST、ALT、ALP、総ビリルビン値、血清アルブミン値、CRP、白血

球数、ヘモグロビン値、リンパ球数、好中球数、血小板数)を調査した。

2-3 評価項目

副作用の調査項目は、血液毒性、不眠、倦怠感、嘔気、便秘、味覚異常、食欲低下、口内炎、脱毛、末梢神経障害 (PN)、発熱性好中球減少症 (FN)、infusion reaction とし、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver5.0 に準じて Grade 評価を行った。なお、各症例の重症度は全コース中、最も高かった Grade を採用した。

調査対象を、栄養評価指標の 1 つである GNRI を用い、Bouillanne ら⁴⁶⁾ の分類を参考とし GNRI 92 以上を High GNRI 群、GNRI 92 未満を Low GNRI 群と分類して比較検討を行った。GNRI は以下の式より算出した。

$$\text{GNRI} = (14.89 \times \text{血清アルブミン値 (g/dl)}) + 41.7 \times (\text{現体重 (kg)} / \text{理想体重 (kg)})$$

TTF はレジメン開始日から治療中止日、投与終了後の増悪または再発の診断日またはあらゆる理由による死亡日までの期間と定義した。

2-4 統計解析

患者背景および副作用の重症度、血液毒性の最低値について 2 群間の

量的データの比較については Mann-Whitney の U 検定を用い、質的データの比較については Fisher の正確確率検定を用いて行った。いずれも有意水準は、5%未満とした。連続変数の因子については Receiver Operatorating Characteristics (ROC) 曲線から算出したカットオフ値を用いた。TTF の解析は Kaplan-Meier 法で検討した。多変量解析は TTF を目的変数として Cox 比例ハザード回帰分析を用いてハザード比、95%信頼区間 (95% confidence interval, 95%CI)、及び p 値を求めた。統計解析にはエクセル統計 ver.3.22 ((株) 社会情報サービス, 東京) を用いた。

2-5 倫理的配慮

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 (承認番号 2021-35)。

第 3 節 結果

3-1 患者背景

患者背景および開始時の臨床検査値を表 6 に示す。調査対象は全体が 131 名で、High GNRI 群が 56 名、Low GNRI 群が 75 名であった。PS3

以上の患者は High GNRI 群で 56 名中 4 名 (7.1 %)、Low GNRI 群 75 名中 24 名 (32 %) であり、PS3 以上で Full dose で治療を行った患者は、High GNRI 群、Low GNRI 群ともにいなかった。血清アルブミン値の中央値は調査対象全体では 3.0 g/dL、High GNRI 群が 3.7 g/dL、Low GNRI 群が 2.5 g/dL であった。High GNRI 群、Low GNRI 群の 2 群間において、治療開始時では、Low GNRI 群が体重、BMI、ARDI、血清アルブミン値、ヘモグロビン値が統計学的に有意に低く ($p < 0.05$)、PS、LDH、AST、ALP、CRP、白血球数、好中球数は有意に高かった ($p < 0.05$)。一方で、性別、年齢、血清クレアチニン値、ALT、総ビリルビン値、リンパ球数、血小板数についてはいずれも有意差は認められなかった。

表6 患者背景

	All Patients N=131	GNRI ≥ 92 N = 56	GNRI < 92 N = 75	p value
Sex : male (%)	61 (46.6)	26 (46.4)	35 (46.7)	0.978 ^{b)}
Age (years)	77 (69-83) ^{a)}	73.5 (67.75-82.25) ^{a)}	79 (70-83) ^{a)}	0.152 ^{b)}
body weight (kg)	54.5 (46.95-65.65) ^{a)}	62.4 (54.18-70.15) ^{a)}	50.6 (44.9-60.25) ^{a)}	<0.01 ^{b)}
Body Mass Index (kg/m ²)	22.8 (20.15-25.2) ^{a)}	24.9 (22.68-27.9) ^{a)}	20.6 (19.35-23.7) ^{a)}	<0.01 ^{b)}
ECOG performance status (0/1/2/3/4)	26/36/41/21/7	21/20/11/4/0	5/16/30/17/7	<0.01 ^{c)}
Number of treatment regimens (1st line/2nd line and later)	131/0	56/0	75/0	
Average Relative Dose Intensity (%)	63.62 (55.16-79.84) ^{a)}	73.18 (56.47-88.92) ^{a)}	61.03 (54.54-73.72) ^{a)}	0.011 ^{b)}
Lactate dehydrogenase (U/L)	315 (216.5-616.5) ^{a)}	244.5 (183.5-514.7) ^{a)}	355 (248.5-657) ^{a)}	<0.01 ^{b)}
Creatinine (mg/dL)	0.74 (0.58-0.98) ^{a)}	0.82 (0.66-1) ^{a)}	0.68 (0.54-0.96) ^{a)}	0.055 ^{b)}
Aspartate aminotransferase (U/L)	24 (18-47) ^{a)}	21 (18-31) ^{a)}	27 (18-60.5) ^{a)}	0.046 ^{b)}
Alanine aminotransferase (U/L)	18 (12-33.5) ^{a)}	16 (12.75-30.5) ^{a)}	21 (10-39.5) ^{a)}	0.985 ^{b)}
Alkaline phosphatase (JSCC) (U/L)	221 (167-352.5) ^{a)}	210.5 (166-270.5) ^{a)}	260 (167.5-434) ^{a)}	0.026 ^{b)}
Bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.5-0.8) ^{a)}	0.6 (0.4-0.7) ^{a)}	0.7 (0.5-1.05) ^{a)}	0.074 ^{b)}
Albumin (g/dL)	3 (2.5-3.6) ^{a)}	3.7 (3.3-4.2) ^{a)}	2.5 (2.25-3) ^{a)}	<0.01 ^{b)}
C-reactive protein (mg/dL)	1.13 (0.215-3.625) ^{a)}	0.26 (0.06-1.01) ^{a)}	2.29 (0.97-6.285) ^{a)}	<0.01 ^{b)}
White blood cell count	6560 (4435-8455) ^{a)}	5895 (4153-7203) ^{a)}	7160 (4810-9015) ^{a)}	0.025 ^{b)}
Haemoglobin	10.2 (9.1-11.5) ^{a)}	11.25 (9.8-12.8) ^{a)}	9.7 (8.5-10.7) ^{a)}	<0.01 ^{b)}
Lymphocyte count	1139 (735.5-1686) ^{a)}	1324 (868.75-1793.25) ^{a)}	980 (653-1561) ^{a)}	0.073 ^{b)}
Neutrophil count	3991 (2629-6133) ^{a)}	3621 (2597-5047) ^{a)}	4680 (2846-6893) ^{a)}	0.039 ^{b)}
Platelet count (10 ⁴ /μL)	21.3 (14.4-29) ^{a)}	21 (16.75-26.4) ^{a)}	22.3 (12.1-33.85) ^{a)}	0.796 ^{b)}

a) median (1st quartile - 3rd quartile) b) Mann-Whitney U test c) Fisher's exact test

3-2 副作用の発現状況および TTF

血液毒性については、Low GNRI 群の方が全 Grade において AST 増加、ヘモグロビン減少、血小板減少が、Grade3 以上においてクレアチニン増加、ALP 増加、アルブミン減少、ヘモグロビン減少、好中球減少、血小板減少が統計学的に有意に高かった ($p<0.05$) (表 7)。血液毒性以外の副作用については FN の発現が Low GNRI 群の方が High GNRI 群よりも統計学的に有意に高かった ($p<0.05$) (表 7)。FN 以外の項目については全 grade、grade3 以上いずれの比較でも 2 群間に統計学的な差はみられなかった (表 7)。

全例における TTF の中央値 (四分位範囲) は、10.1 ヶ月 (3.9 – 28.7 ヶ月) であった。High GNRI 群と Low GNRI 群における中央値 (四分位範囲) はそれぞれ 16.8 ヶ月 (5.7 – 36.3 ヶ月)、6.9 ヶ月 (3.0 – 20.5 ヶ月) であり、High GNRI 群で TTF が有意に長かった ($p=0.045$) (図 5)。

表7 High GNRI群とLow GNRI群における副作用発現状況

	GNRI ≥ 92 (N = 56)			GNRI < 92 (N = 75)			p value	
	All Grade (%)	Grade3 or higher (%)		All Grade (%)	Grade3 or higher (%)		All Grade (%)	Grade3 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

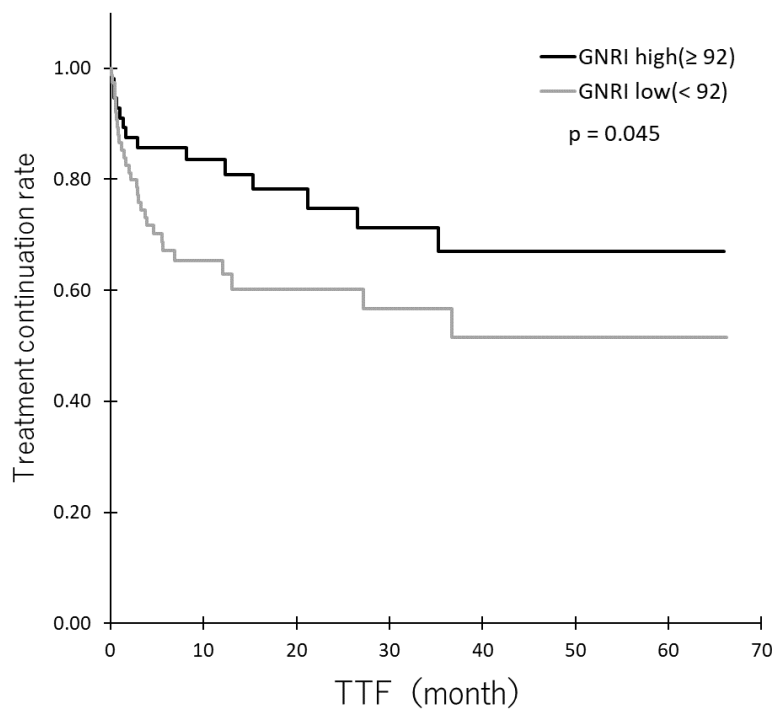


図 5 High GNRI 群と Low GNRI 群の TTF の Kaplan-Meier 曲線の比較

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 ($p=0.045$).

3-3 単変量解析および多変量 COX 回帰比例ハザード分析による TTF リスク因子の分析

単変量解析および多変量 COX 回帰比例ハザード分析による TTF リスク因子の分析結果を表 8 に示す。単変量解析で有意差がみられた BMI、

PS、ARDI、血清アルブミン値、ヘモグロビン値および GNRI それぞれの ROC 曲線下面積は 0.557、0.669、0.639、0.648、0.525 であり、カットオフ値は 21.7 kg/m^2 、2、60.5 %、2.8 g/dl、10.6 g/dl であった。GNRI のカットオフ値は 92 とした。これらをもとに多変量 COX 回帰比例ハザード分析を行った結果、PS (HR: 2.34, 95% CI: 1.09-5.50, $p = 0.028$)、血清アルブミン値 (HR: 0.54, 95% CI: 0.31-0.93, $p = 0.029$)、GNRI (HR: 0.96, 95% CI: 0.93-0.99, $p = 0.007$) に有意差がみられたことから、治療期間に影響を及ぼす因子としてレジメン開始時の PS (≥ 2)、血清アルブミン値、GNRI であることが示された。

表 8 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*
Average Relative Dose Intensity (%)	0.97 (0.95-0.99)	0.004	0.97 (0.95-1.00)	0.072
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*

第 4 節 考察

今回、悪性リンパ腫に罹患し R-CHOP 療法を受けた患者について、GNRI を指標とし副作用発現および TTF との関連性について検討した。GNRI は高齢者を対象として開発されているが、一方で若年者を含む DLBCL 患者を対象とした予後因子を検討した報告^{22,48)}もある。本研究における調査対象の年齢中央値は 77 歳であり、悪性リンパ腫のような高齢者に多く発症する傾向のあるがん種³⁹⁾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。

レジメン開始時の患者背景では、Low GNRI 群は High GNRI 群より PS、LDH および CRP は有意に高く ($p<0.01$)、BMI と ARDI ($p=0.011$) は有意に低かった (表 6)。このことより、Low GNRI 群は High GNRI 群に比較してレジメン開始時に全身状態の悪化や体重の低下があり、レジメンの治療強度が低くなったことが考えられる。

副作用の発現状況は High GNRI 群と Low GNRI 群の比較において、Low GNRI 群が FN の発現が有意に高かった ($p<0.05$)。FN 発症のリスク因子として ASCO や NCCN のガイドラインでは高齢化 (65 歳以上)、Performance Status (PS) 不良または栄養状態不良^{52,53)}などの複数の項目を挙げている。今回の調査では Low GNRI 群は開始時の腎機能、肝機能は正常範囲であったが、年齢の中央値は 79 歳であり PS は High GNRI 群より有意に高かった。Low GNRI 群には FN 発症のリスク因子のうち高齢化、PS 不良、栄養状態不良の項目が当てはまる。また、低体重、

低アルブミン血症であることが複数の化学療法で FN の危険因子であることが報告されている⁵⁴⁻⁵⁹⁾。本研究においても Low GNRI 群は治療開始時の血清アルブミン値、体重が有意に低く（表 6）、FN の発症は有意に多い（表 7）結果であった。Low GNRI 群では、低アルブミン、低体重であり FN が発現しやすいと考えられる。したがって、GNRI < 92 は FN 発現のリスクとなる可能性がある。

血液毒性では High GNRI 群と Low GNRI 群の 2 群間で全 grade、grade3 以上ともにヘモグロビン減少、好中球減少、血小板減少に有意な差が認められた。Low GNRI 群は、治療開始時点で High GNRI 群よりもヘモグロビン値が有意に低く、化学療法による骨髄抑制や溶血の影響を受けることでさらに貧血が重篤になることが考えられる。貧血は、悪性腫瘍の進行や治療抵抗性を引き起こすこと、がん患者の治療効果や生存率を左右する重要な予後因子であることが複数の研究から報告されている⁶⁰⁻⁶²⁾。本研究では Low GNRI 群でヘモグロビン減少が有意に多いことより GNRI は貧血のリスクが高い患者を予測する指標となることが

考えられる。また、好中球減少について grade3 以上で Low GNRI 群の発現が有意に高く、Low GNRI 群で FN の発症が多いことと矛盾しない結果であった。血小板減少は Low GNRI 群で grade3 以上が 34.7 %みられており、DLBCL 患者を対象とした試験の 604 人中 7 %という報告⁶³⁾より高頻度にみられている。R-CHOP レジメンに含むシクロホスファミドやドキシソルビシンは血小板減少を起こす薬剤として知られ、さらに病勢進行により血小板減少がみられる場合もあり、GNRI<92 の場合にはより注意が必要と考えられる。

本研究の結果から、悪性リンパ腫の患者においても Low GNRI 群ではより重篤な血液毒性の副作用が発現しやすいことが示された。

治療期間に影響を及ぼす因子として多変量解析を行った結果、レジメン開始時の PS、血清アルブミン値、GNRI が治療期間に影響を及ぼす因子であることが示された。複数の化学療法プロトコルに登録された患者 3,047 人のデータの解析で、化学療法前の体重減少が生存期間の中央値が体重減少を有する患者の 9 つのプロトコルにおいて有意に短かつ

たこと⁴³⁾が報告されている。体重減少は BMI の減少につながり、治療期間に影響を及ぼす可能性がある。R-CHOP レジメンの予後因子分析で PS は、TTF および OS に有意に影響することが報告されており⁶⁴⁾、治療開始時の PS が良好なことで ARDI を保つ治療が行われ、TTF の延長に繋がると考えられる。3.7 g/dl 未満の低アルブミン血症が DLBCL 患者における生存の独立因子となることや⁶⁵⁾、末梢 T 細胞リンパ腫の治療において、3.2 g/dl 未満の低アルブミン血症が治療成功期間 (TTF) に影響を与えることが報告されている⁶⁶⁾。本研究では High GNRI 群と Low GNRI 群の 2 群間で治療開始時の血清アルブミン値に有意な差がみられた。さらに grade3 以上の低アルブミン血症にも有意な差がみられ、TTF も High GNRI 群で Low GNRI 群に比べ有意に長く、低アルブミン血症が TTF に影響する既報⁶⁶⁾と同様であった。腫瘍に対する全身性炎症反応の一部として、炎症誘発性サイトカインと成長因子が放出される。肝細胞によるアルブミンの産生を調節する IL-6 などのサイトカインの産生が原因でアルブミンの産生が阻害され、血清アルブミン濃度

が低下する可能性がある⁶⁷⁾。低アルブミン血症は炎症に関連することが知られている。肝細胞ではアルブミンの減少または再合成による酸化活性を回復し、炎症の重症度に応じてアルブミンの合成および炎症機能がおきる可能性がある⁶⁸⁾。しかし、アルブミンの分解は炎症状態でも増加し、全身性炎症が低アルブミン血症につながる可能性もある⁶⁸⁾。米国静脈経腸栄養学会 (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition ; ASPEN) は 2020 年 10 月のポジションペーパー⁶⁹⁾で血清アルブミンの低下は、栄養サポートが提供されない場合に栄養失調および/または臨床転帰の低下を発症するリスクとして広く定義される栄養リスクに関連する炎症マーカーであるとしている。本研究の結果より GNRI は悪性リンパ腫の一次治療の TTF に影響を与える予後因子であることが示された。GNRI は算出式に血清アルブミン値を含み⁴⁶⁾、低アルブミン値では GNRI が低く算出され、重度や中等度の栄養リスクと算出されると考えられる。

本研究の限界として、悪性リンパ腫の腫瘍マーカーとして有用である

可溶性 IL-2R が確認できていない症例があることや、単一施設での実施であり、症例数が限られることが挙げられる。そのため薬剤師の介入により腫瘍マーカーの確認を行うことや、症例数を増加させることでより精度の高いデータを抽出し検討することが必要である。

第 5 節 小括

本研究の結果から R-CHOP 療法ではレジメン開始時の GNRI < 92 で FN や血液毒性の発現のリスクが高くなることが示された。また、治療期間に影響を及ぼす因子としてレジメン開始時の PS、アルブミン値、GNRI であることが示された。

第 4 章 本研究の総括

本研究では抗がん薬の適正使用を進めることを目的とし、3 章にわたり実臨床の使用数量を基にした DVO 導入と新規規格追加による経済的影響、抗がん薬の抗菌活性、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ついて検討を行い、以下の結論を得た。

1. DVO を実施した場合、溶解後 24 時間の室温・散光条件下で安定

性のある凍結乾燥製剤と液剤を対象とした試算より、薬品費を削減可能であることが明らかとなった。さらに AZA のような DVO が不向きとなる製剤では、患者背景を考慮し投与量に応じた新規製剤規格を追加することで調製時の廃棄量削減が可能となることを明らかとした。

2. DVO を実施する場合に懸念されるバイアルの細菌汚染について、6 種類の抗がん薬について 4 種類の細菌への抗菌活性を調査し、5-FU の抗菌活性とカルボプラチンとパクリタキセルのグラム陰性菌に抗菌活性があることを確認した。検出された。5-FU についてさらに調査し、 $0.8\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度の 5-FU が黄色ブドウ球菌の増殖を有意に抑制することを明らかとした。
3. R-CHOP 療法ではレジメン開始時の $\text{GNRI} < 92$ で FN や血液毒性の発現のリスクが高くなることを確認した。また、治療成功期間に影響を及ぼす因子はレジメン開始時の PS、アルブミン値、GNRI であることを明らかとした。

新規薬剤によりがん化学療法の治療成績は向上している一方で、高額な薬剤の使用が増加し医療費は増加している。本研究で得られた知見は、抗がん薬の適正使用を通じて医療費の軽減に貢献し、患者背景の一部である栄養状態を考慮して安全に治療を継続するために重要な情報であると考ええる。今後も実臨床のデータから抗がん薬の適正使用につながる調査研究が行われることを期待し、本研究の結果が活かされることを願う。

謝 辞

終わりに臨み、本研究に際して、終始温かい御指導と激励を賜りました北海道科学大学 佐藤秀紀教授に謹んで深甚なる感謝の意を表します。また、本論文をまとめるにあたり、数々の有益な御助言と御指導を賜りました北海道科学大学 小松健一教授、北海道科学大学 齋藤佳敬教授に謹んで感謝いたします。また、本研究の遂行にあたり、温かい御支援、御協力、多くの御理解をいただきました北海道勤労者医療協会 勤医協中央病院の薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

また、臨床情報の提供等多くのご協力を賜りました北海道勤労者医療協会 勤医協中央病院の血液内科の先生方に感謝致します。

最後に、北海道科学大学大学院特別研究生での生活を、多大なる理解を持って陰ながら支えてくれた家族に心から感謝致します。

参考文献

- 1) 白石英晶，後藤悌：Nivolumab の位置づけ，肺癌，**57**, 81-87(2017).
- 2) 中井將人，北本真一，吉川明良，開浩一：アルブミン懸濁型パクリタキセルの投与量を考慮した新規製剤規格の必要性の検討，日本病院薬剤師会雑誌，**54**, 1524-1527(2018).
- 3) Shinya Suzuki, Peter Gilbar, Bo Yu, Chihiro Matsuyama, and Masakazu Yamaguchi : Current status of drug vial optimization use to prevent waste associated with injectable anticancer agents, *J. Oncol. Pharm. Prac.*, **25**, 244-254(2019).
- 4) 岩本隆：抗がん剤の Drug vial optimization (DVO) , *Japan J. Cancer Chemothera.*, **44**, 353-356(2017).
- 5) 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).
- 6) 大久保真貴，鈴木嘉治，中島正人，土岐浩介，本間真人：ベバシ

- ズマブ製剤の drug vial optimization 導入と新容量規格製品に関する検討，日本病院薬剤師会雑誌，**55**，315-321(2019).
- 7) 中村暢彦，楠本正明，中嶋江美，木下里紗，岡田知子，森 田直，谷本祐子，小林政彦，矢野義孝：ベバシズマブ製剤の使用量請求がもたらす経済性の検討，日本病院薬剤師会雑誌，**54**，1251-1257(2018).
- 8) 福岡智宏，宇佐美英績，木村美智男，岡田和智，吉村知 哲，土本大輔，宇都宮純平，戸田康裕，神間康：ボルテゾミブ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，日本病院薬剤師会雑誌，**52**，297-300(2016).
- 9) 日本病院薬剤師会「平成 24 年度学術委員会学術第 4 小委員会報告 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).
- 10) 後藤悌．III．がん薬物療法における費用対効果．日本内科学会雑誌，**106**，1125-1131(2017).

- 11) Fasola, G., Aprile, G., Marini, L., Follador, A., Mansutti, M., & Miscoria, M.: Drug waste minimization as an effective strategy of cost-containment in oncology. BMC Health Services Research, **14**, 1-7(2014).
- 12) Rowe, E. C., Savage, S. W., Rutala, W. A., Weber, D. J., Gergen-Teague, M., & Eckel, S. F. :Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. Journal of oncology practice, **8**, e45-e49(2012).
- 13) Koji Hama : Study on Safety of Reusing the Residual Drug Solution in a Single-dose Vial at the Time of Needle Puncture : Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences),**44**, 449-457(2018).
- 14) 厚生労働省 : 医政局総務課医療安全推進室, 医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点」(2018 年 6 月 22 日). <https://www.mhlw.go.jp/file/06->

Seisakujouhou11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000212883.pdf, 2023

年 12 月 6 日 参照

- 15) The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan : incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int.***50**, 696-702(2000).
- 16) Wolfgang Hiddemann, Michael Kneba, Martin Dreyling, et al : Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone(CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone : results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *BLOOD*, **106**,3725-3732(2005).
- 17) Dewys, William D., et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *American Journal of Medicine*, **69**, 491-497(1980).

- 18) Mateus C, Cacheux W, Lemarie E, et al : Relationship between performance status and malnutrition in non-selected cancer patients : A nation-wide one-day survey . *J Clin Oncol.* **25 Suppl**,9126-9128(2007)
- 19) Xiao DY, Luo S, O'Brian K, et al : Weight change trends and overall survival in United States veterans with follicular lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* .**58**,851-858(2017)
- 20) Ippei Yamada, Shinsuke Takeo, Hideki Shimaoka, Kanefumi Yamashita, Teppei Yamada , Hironari Shiwaku , Tatsuya Hashimoto , Yuichi Yamashita, Suguru Hasegawa : Geriatric Nutritional Risk Index as a prognostic factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma-retrospective cohort study. *Int J Surg*, **56**,44-48(2018).
- 21) Si-Min Peng, Na Yu, Jin-Jin Ren, Jia-Ying Xu, Guo-Chong Chen, Jin-Rong Yang, Zeng-Ning Li, Hong-Zhen Du, Da-Peng Li, Yu-Song Zhang, Li-Qiang Qin : The Geriatric Nutritional Risk Index as a

Prognostic Factor in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nutr Cancer*, **24**,1-10(2020).

- 22) Toshihiro Matsukawa, Keito Suto, Minoru Kanaya, Koh Izumiyama, Koichiro Minauchi, Shota Yoshida, Hisashi Oda, Takuto Miyagishima, Akio Mori, Shuichi Ota, Daigo Hashimoto, Takanori Teshima, North Japan Hematology Study Group(NJHSG) : Validation and comparison of prognostic values of GNRI,PNI,and CONUT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*, **99**,2859-2868(2020).
- 23) 日本病院薬剤師会：平成 28 年度日本病院薬剤師会病院薬局協議会／学術フォーラム「医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究」. <https://www.jshp.or.jp/gaku4-2016.html> 2020 年 5 月 12 日アクセス
- 24) 山村翔，荒木良介，加藤加奈恵，計良貴之，菱沼隆一，田中恒明，山田英紀：注射用抗がん剤の残液廃棄に関する調査と小容量規格製品の追加による薬剤費削減効果の検討，日本病院薬剤師会雑誌，

53,1240-1246(2017).

- 25) 中村暢彦，中嶋江美，森田直，岡田知子，籠本基成，小林政彦，矢野義孝：抗がん薬における注射バイアル規格の妥当性評価手法の検討，日本病院薬剤師会雑誌，**53**，1389-1395(2017).
- 26) 中井將人，北本真一，吉川明良，開浩一：アルブミン懸濁型パクリタキセルの投与量を考慮した新規製剤規格の必要性の検討，日本病院薬剤師会雑誌，**54**，1524-1527(2018).
- 27) 中村暢彦，吉良俊彦，上田佳澄，谷本祐子，谷大輔，辻井佳代，小林政彦，楠本正明，矢野義孝：ニボルマブ製剤における残液廃棄を考慮した注射バイアル規格と薬剤費の検討，日本臨床腫瘍薬学会雑誌，**7**，1-7(2018).
- 28) 日本病院薬剤師会「抗悪性腫瘍薬の院内取り扱い指針 抗がん薬調製マニュアル第4版」，株式会社じほう，東京，2019，pp. 306-307.
- 29) 厚生労働省：厚生統計要覧（令和元年度）第2編保健衛生，第1章 保健 https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_1.html

2021 年 1 月 21 日 参照

- 30) EA Flynn, RE Pearson, KN Barker : Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals, *Am J Health Syst Pharm* , **54** , 904-912(1997).
- 31) Candy TA, Schneider PJ, Pederson CA. Impact of United States Pharmacopeia Chapter 797: Results of a national survey. *Am J Health Syst Pharm*. **63**,1336–1343(2006).
- 32) 令和 4 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, **59**,1005-1040(2023)
- 33) Shinji Atagi, Kiyoyuki Furuse, Masaaki Kawahara, Nagahisa Kodama, Mitsumasa Ogawara, Kaoru Kubota, Kaoru Matsui, Yoko Kusunoki, Noriyuki Masuda, Minoru Takada, Shunichi Negoro, Masahiro Fukuoka: Dose-escalation study of oral etoposide and carboplatin in patients with advanced lung cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, **26**, 316-321(1996).

- 34) Ychou, M., Conroy, T., Seitz, J. F., Gourgou, S., Hua, A., Mery-Mignard, D., & Kramar, A.: An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Annals of oncology*, **14**, 481-489 (2003).
- 35) Tamura, T., Sasaki, Y., Nishiwaki, Y., & Saijo, N. : Phase I study of paclitaxel by three - hour infusion: hypotension just after infusion is one of the major dose - limiting toxicities. *Japanese journal of cancer research*, **86**, 1203-1209 (1995).
- 36) Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. : Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, **6**, 71-79(2016).
- 37) Sato, T., Matsuda, S., & Aoki, W.: Optimizing conditions to construct artificial cells using commercial in vitro transcription-translation system (PUREfrex2. 0). *Journal of bioscience and bioengineering*, **136**,

- 334-339 (2023).
- 38) Kumar, A., & Worobec, E. A.:Cloning, sequencing, and characterization of the SdeAB multidrug efflux pump of *Serratia marcescens*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **49**, 1495-1501 (2005).
 - 39) Omachi K. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma—overview. *Int J Hematol.* **110**,3-10(2019).
 - 40) The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan : incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int.* **50**, 696-702(2000).
 - 41) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)AntiemesisVersion2.2022March23,2022

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
 - 42) Wolfgang Hiddemann, Michael Kneba, Martin Dreyling, et al :

Frontline therapy with rituximab added to the combination of

- cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone(CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone : results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *BLOOD*,**106**,3725-3732(2005).
- 43) Dewys, William D., et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *American Journal of Medicine*,**69**, 491-497 (1980).
- 44) Mateus C, Cacheux W, Lemarie E, et al : Relationship between performance status and malnutrition in non-selected cancer patients : A nation-wide one-day survey. *J Clin Oncol* **25 Suppl**,9126-9128 (2007).
- 45) Xiao DY, Luo S, O' Brian K, et al : Weight change trends and overall survival in United States veterans with follicular lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* **58**,851-858(2017).

- 46) Bouillanne O, Morineau G, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C : Geriatric nutritional risk index : a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*, **82**,777-783(2005).
- 47) Tzer-Ming Chuang, Yi-Chang Liu, Hui-Hua Hsiao, Hui-Ching Wang, Jeng-Shiun Du, Tsung-Jang Yeh, Yuh-Ching Gau, Ya-Lun Ke, Ching-I Yang, Ching-Ping Lee, Chin-Mu Hsu and Shih-Feng Cho : Low Geriatric Nutritional Risk Index Is Associated with Poorer Prognosis in Elderly Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Unfit for Intensive Anthracycline-Containing Therapy : A Real-World Study. *Nutrients*, **13**,3243(2021).
- 48) Yusuke Kanemasa, Tatsu Shimoyama, Yuki Sasaki, Tsunekazu Hishima, Yasushi Omuro, et al. : Geriatric nutritional risk index as a prognostic factor in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*, **97**,999-1007(2018).

- 49) Dongmei Yan, Ziyuan Shen, Shuo Zhang, Lingling Hu, Qian Sun, Kailin Xu, Yingliang Jin, Wei Sang : Prognostic values of geriatric nutritional risk index(GNRI) and prognostic nutritional index(PNI) in elderly patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Cancer*, **12**,7010-7017(2021).
- 50) Shin Lee, Kei Fujita, Tetsuji Morishita, Eiji Negoro, Kana Oiwa, Hikaru Tsukasaki, Osamu Yamamura, Takanori Ueda and Takahiro Yamauchi : Prognostic utility of a geriatric nutritional risk index in combination with a comorbidity index in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, **192**,100-109 (2021).
- 51) Se-Il Go, Hoon-Gu Kim, Myoung Hee Kang, Sungwoo Park and Gyeong-Won Lee : Prognostic model based on the geriatric nutritional risk index and sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer*, **20**,1-10(2020).

- 52) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J : The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology*, **18**,3038-3051(2000).
- 53) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®), Hematopoietic Growth Factors Version 1. 2022
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
- 54) J.Alexandre, M.Gross-Goupil, M.-L.Nguyen, J-M.Gornet, J-L.Misset, F.Goldwasser : Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Annals of Oncology* , **14**,36-41 (2003).

- 55) Arun Ganti, Weijian Liu, Suhong Luo, Kristen M.Sanfilippo, Ryan Roop, Ryan Lynch, Peter Riedell, Katuscia O' Brian, Graham A.Colditz, Kenneth R.Carson : Impact of BMI On Incidence of Febrile Neutropenia and Treatment-Related Mortality in United States Veterans with Diffuse Large B-cell Lymphoma(DLBCL) Receiving R-CHOP. *Br J Haematol*, **167**,699-702(2014).
- 56) Bruno Vincenzi, Giuseppe Badalamenti, Grazia Armento, Marianna Silletta , Mariella Spalato Ceruso , Giovanna Catania , Andrea Napolitano, Giuseppa Maltese, Sergio Valeri, Lorena Incorvaia, Daniele Santini, Giuseppe Tonini : Body Mass Index as a Risk Favior for Toxicities in Patients with Advanced Soft-Tissue Sarcoma Treated with Trabectedin. *Oncology*, **95**,1-7(2018).
- 57) Woo Young Kim, Sang Uk Woo, Jae Hong Seo, Gil Soo Son, Jae Bok Lee, Jeoung Won Bae : Toxicities, dose reduction and delay of docetaxel and paclitaxel chemotherapy in breast cancer without distant

- metastases. *J Cancer Res Ther*, **7**,412-415(2011).
- 58) G.H.Lyman, D.J.Delgado : Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, **98**,2402-2409(2003).
- 59) C.Kloft, J.Wallin, A.Henningsson, E.Chatelut, M.O.Karlsson : Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model for neutropenia with patient subgroup identification : comparison across anticancer drugs. *Clin Cancer Res*, **12**,5481-5490(2006).
- 60) Jens-Uwe Blohmer, Jurgen Dunst, Louis Harrison, Patrick Johnston, David Khayat, Heinz Ludwig, Mary O' Brien, Simon Van Belle, Peter Vaupel : Cancer-related anemia : biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology*, **68**,12-21(2005).
- 61) Kevin Knight, Sally Wada, Lodovico Balducci : Prevalence and outcomes of anemia in cancer : a systematic review of the literature.

Am J Med, **116**,11S-26S(2004)

- 62) Victor Paitan, Cindy Alcarraz, Angela Leonardo, Guillermo Valencia, Raul Mantilla, Zaida Morante, Teodoro J Oscanoa, Luis Mas : Anemia as a prognostic factor in cancer patients. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, **35**,250-258(2018)
- 63) Kühnl, A., et al. : Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP : results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial. *Annals of Oncology*, **28**,1540-1546 (2017).
- 64) Yang Shen, et al. : Prognostic factors analysis for R-CHOP regimen therapy in diffuse large B cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, **29**,252-7(2008).
- 65) Dalia, Samir, et al. : Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab

- era. *Annals of hematology*, **93**,1305-1312 (2014).
- 66) Satoshi Kaito, Yusuke Kanemasa, Yuki Sasaki, Toshihiro Okuya, Tsukasa Yamaguchi, Chikako Funasaka, Tatsu Shimoyama, Yasushi Omuro, Tsunekazu Hishima, Yoshiharu Maeda: A new prognostic score comprising lactate dehydrogenase, albumin and sensitivity to first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphomas. *Int J Hemotol*, **107**,451-459 (2018).
- 67) Gupta Digant, Christopher G. Lis : Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal*, **9**, 1-16 (2010).
- 68) Soeters, Peter B., Robert R. Wolfe, Alan Shenkin : Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **43**,181-193 (2019).
- 69) Evans, David C. et al. : The use of visceral proteins as nutrition markers: an ASPEN position paper. *Nutrition in Clinical Practice*,

36,22-28 (2021).