

効果的で安全ながん薬物療法を実践するための科学的検討

小川 千晶

【目次】

緒言	4
----------	---

第I章 ドセタキセル非アルコール製剤における先発医薬品，後発医薬品の化学的挙動の比較検討—ドセタキセルの希釈用溶媒の考察—

I—1. 略称.....	8
I—2. 目的.....	9
I—3. 方法.....	12
I—4. 結果.....	16
I—5. 考察.....	24
I—6. 結論.....	31

第II章 ドセタキセル非アルコール製剤における先発医薬品，後発医薬品の安全性の比較検討

II—1. 目的.....	32
II—2. 考察.....	34
II—3. 結論.....	39

第III章 抗がん薬調製環境における継続的な曝露調査の有用性

III—1. 目的.....	40
III—2. 考察.....	42
III—3. 結論.....	48

第IV章 「薬剤師外来（抗がん薬）」の運用と有用性の評価

IV—1. 目的.....	49
IV—2. 方法.....	51
IV—3. 結果.....	57
IV—4. 考察.....	64
IV—5. 結論.....	69

総括	70
----------	----

参考文献	74
------------	----

謝辞	84
----------	----

緒言

昨今、がん薬物療法は著しく進歩し、大きな変貌を遂げている。特にここ10年間においては、従来の殺細胞性抗がん薬に加え、新規作用機序を有した殺細胞性抗がん薬や分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の登場などにより、がん治療は複雑多様化しており、がん薬物療法に対する薬剤師の関わり方も変化している。また、これまでの抗がん薬治療は入院を中心として行われていたが、外来治療を可能とする経口抗がん薬の登場や、副作用を軽減する画期的な支持療法薬の登場により、抗がん薬治療の中心は入院から外来へとシフトしてきている。このような状況下、効果的で安全ながん薬物療法を実践する上で、高い専門性と多職種によるチーム医療が必要であり、薬剤師も治療薬の選択や副作用管理など、がん薬物療法に対し積極的に参画していくことが重要である。

本邦において、医療用医薬品の中でも抗がん薬は、とりわけ他領域に比較して高額な薬剤が多いにも関わらず、後発医薬品の普及率は諸外国に比較して低い傾向がある。安価な後発医薬品の使用を促進することは医療経済の観点から重要であると思われる。しかしながら、本邦のみならず世界的に見ても、先発医薬品と後発医薬品の安定性や安全性を前向きに比較した臨床研究のデータは報告されておらず、後発医薬品の安全性情報は十分ではない¹⁻⁴⁾。

現在もなお、国内外のがんの臨床試験において標準治療群として用いられている Docetaxel (DTX) は、乳癌をはじめ非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌など様々な固形癌の治療に汎用されている。DTX 製剤は、添付溶解液（13%エタノール）で溶解して調製する点滴静注用製剤と、溶解操作が不要な点滴静注製剤の2種類がある。前者は添付溶解液で製剤を溶解して調製する

ため、アルコールに過敏な患者に対しての投与が困難となる。そのため、アルコール不耐患者に投与する場合、添付溶解液の代わりに生理食塩液（PSS）または5%ブドウ糖液（5%Glu）で溶解することが可能であるが、調製スキルが必要とされ、時間を費やさざるを得ないなどのデメリットがある。その後、複数の製薬企業から溶解操作が不要な非アルコール製剤の後発医薬品が販売され、これらは、安価、調製が簡便、曝露対策が講じられたシュリンクラップ製剤であることなど、先発医薬品にはない多くの長所を有している。しかしながら、これまでその化学的挙動、生物学的同等性について、先発医薬品と比較した報告はなされていない。そこで第I章では、DTX非アルコール製剤をPSSまたは5%Gluに希釈したあとの安定性について、薬学的視点から、先発医薬品と後発医薬品における比較検討を行った。

次に、後発医薬品の安全性は先発医薬品とほぼ同等であるという報告がある一方で、有害事象の発現状況に差があるとの報告もある⁵⁻⁸⁾。そこで第II章では、乳癌術後患者を対象とし、術後補助療法としてDTX非アルコール製剤投与後の、各製剤間における有害事象の発現状況において、後方視的調査を行い、先発医薬品と後発医薬品における有害事象発生頻度の差異について比較検討を行った。

抗がん薬治療に携わる医療従事者は日々、医療現場における抗がん薬の職業性曝露の危険に曝されている。実際に抗がん薬との因果関係が否定できない医療従事者の健康被害の報告が1990年代より、様々な薬物において国内外から報告されている⁹⁻¹¹⁾。職業性曝露のリスクを軽減すべく、本邦初となる「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」¹²⁾が発刊され、ガウンテクニックの徹底、作業手順の策定、曝露時の対処方法などについて言及されている。また、2016年度の診療報酬改定では、「無菌製剤処理料1」の対象が拡大され、閉鎖式接続器具（closed system drug transfer devices: CSTD）を使用した場合に算定可能となり、CSTDの活用が推進

されている。しかしながら、実臨床においては CSTD の適正使用やガイドラインをコンプライアンスしてもなお、Hazardous drugs (HD)^{12,13)} の曝露を完全に予防することは困難であることが報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。抗がん薬による職業性曝露に対する安全性対策を効果的に進めるためには、抗がん薬調製現場の実態調査と安全対策の評価が必要であると考えられる。そこで第Ⅲ章では、我々医療従事者の Hazardous drugs による職業性曝露を極力低減するための安全対策を効果的に推進していくため、3ヶ年にわたり Cyclophosphamide および 5-Fluorouracil (5-FU) の調製環境における曝露調査を実施し、実態把握と曝露調査結果に鑑みた安全対策を講じその効果を検討した。

さらに、抗がん薬が患者に投与されるまでには、薬剤の注入、輸液ラインのプライミング、三方活栓への接続等、閉鎖系が解除される様々な過程において、抗がん薬に曝露する危険性が存在する。そこで大腸がんの標準治療である FOLFOX/FOLFIRI 療法¹⁷⁾ において、携帯型持続注入ポンプ（注入ポンプ）に 5-FU を充填する際、希釈用溶媒によるプライミング手技により、注入ポンプのチューブ先端から 5-FU が漏出し、それが曝露に繋がる可能性を考え検討を行った。

近年、外来化学療法加算の新設や診療群分類別包括評価（Diagnosis Procedure Combination: DPC）制度の導入、また新規経口抗がん薬や、治療効果の高い支持療法薬などの登場により、がん薬物療法は入院から外来へシフトしている。入院で抗がん薬治療を実施する場合、がん患者の身近には医療従事者がいるため、重篤な副作用が発現しても迅速に対応することができ、経口抗がん薬の服薬コンプライアンスも確保される。その一方、外来にて抗がん薬治療を実施する場合には、重篤な副作用が発現した場合の対策や注意点、服薬アドヒアランスの重要性などについて、患者のみならずその家族に対しても、懇切丁寧に説明し教育を行う必要がある。しか

しながら日々多忙な医師の短い診療時間内において、病状の説明、検査、治療法、抗がん薬の副作用の説明まですべてを行うことは医師の負担が相当に大きい。このような背景の中、これまで抗がん薬治療中の患者に対し薬剤師が介入することの有用性が多施設から報告されている¹⁸⁻²¹⁾。そこで国立病院機構東京医療センターでは、効果的かつ安全ながん薬物療法を実践し、良質ながん治療を患者に提供すること、さらに医師の業務負担軽減を図ることを目的に、「薬剤師外来（抗がん薬）」を開設した。第IV章では、がん薬物療法における専門的知識を有した薬剤師による「薬剤師外来（抗がん薬）」に求められている役割、その意義や有用性について検討した。

このように、がん薬物療法を効果的かつ安全に継続、実践できるようにがん薬物療法全体をマネジメントすることが、がん領域に従事する臨床薬剤師の役割であると考えられる。本研究が実臨床において有用な情報の一助になることを目的とし、各章において検討を行った。

第 I 章

ドセタキセル非アルコール製剤における先発医薬品,

後発医薬品の化学的挙動の比較検討

—ドセタキセルの希釈用溶媒の考察—

I — 1. 略称

Physiological saline solution: PSS

5% Glucose solution: 5%Glu

Docetaxel: DTX

Original Docetaxel: OR-DTX

Original-non alcoholic Docetaxel: OR-non-alc-DTX

Generic-non alcoholic Docetaxel: GE-non-alc-DTX

Standard Docetaxel: STD-DTX

I — 2. 目的

Docetaxel hydrate (以下, DTX) は, ヨーロッパイチイの針葉抽出物である 10-Deacetylbaccatin III (Fig. 1 A) を前駆物質として, 1984 年に半合成されたタキソイド系抗悪性腫瘍薬である。DTX (Fig.1 B) はチューブリンの重合を促進し, 安定な微小管を形成するとともにその脱重合を抑制して, 抗腫瘍効果を発揮する。

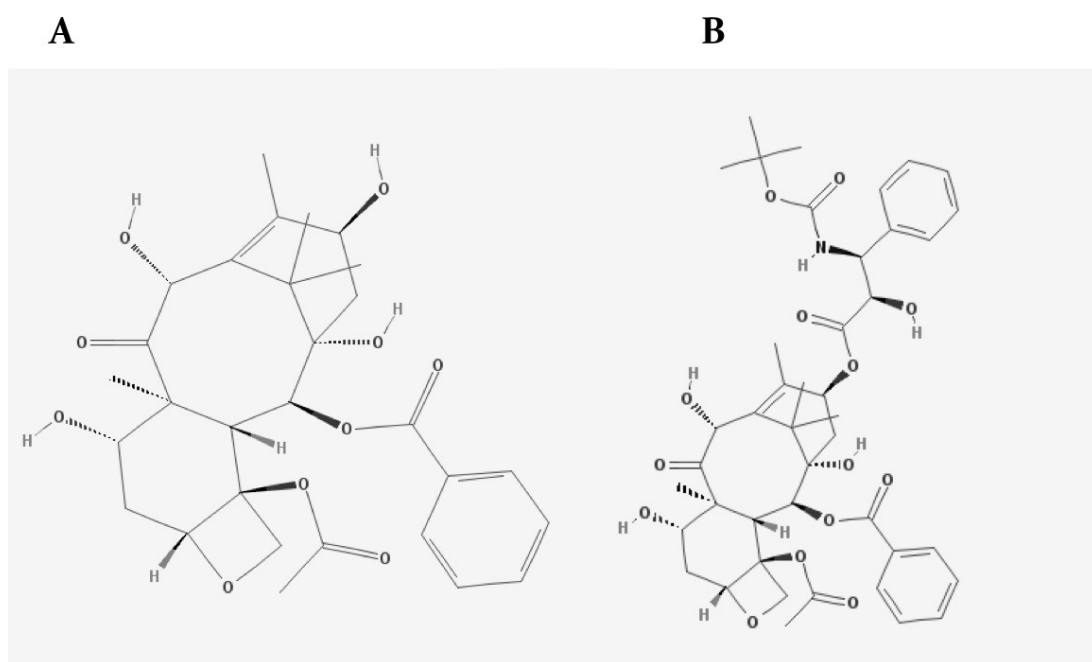


Fig. 1 10-Deacetylbaccatin III (A) and Docetaxel (B)の構造式

日本では1996年に承認され、2017年現在、乳癌をはじめ非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌などの固形癌領域の治療に汎用されている。新たな作用機序に基づく免疫チェックポイント阻害薬が登場してきている。現在もなお、国内外の臨床試験において標準治療群として用いられている²²⁻²⁵⁾。そのDTX製剤は添付溶解液（13%エタノール）で溶解して調製する点滴静注用製剤（以下、OR-DTX）と、溶解操作が不要な点滴静注製剤の2種類がある。前者は添付溶解液で製剤を溶解して調製するため、アルコールに過敏な患者に対しての投与が困難となる。そのため、アルコール不耐患者に投与する場合、添付溶解液の代わりにPSSまたは5% Gluで溶解することが可能であるが、調製スキルが必要とされ、時間を費やさざるを得ないなどのデメリットがある。一方後者は、溶解操作が不要な非エタノール製剤として販売されており、調製が煩雑でないため、作業効率の観点、職業性曝露の観点、さらにはアルコール不耐患者に対しても投与が可能であるなどのメリットがある。

現在、複数の製薬企業から後発医薬品のDTX非アルコール製剤（以下、GE-non-alc-DTX）が販売されており、当院ではドセタキセル点滴静注「ヤクルト」を採用した。Table 1にOR-DTXとGE-non-alc-DTXの特徴を示した。後発医薬品であるGE-non-alc-DTXは、OR-DTXに比較して安価、職業性曝露の対策が講じられたシユリンクラップ製剤、非アルコール製剤であることなど、先発医薬品にはない多くの長所を有している。

Table 1 OR-DTX と GE-non-alc-DTX の特徴

製剤	タキソテール® 点滴静注用 <u>OR-DTX</u>	ドセタキセル点滴静注「ヤクルト」 <u>GE-non-alc-DTX</u>
日局ドセタキセル水和物 (ドセタキセルとして)	ドセタキセル三水和物 21.34 mg (20 mg バイアル) 85.35 mg (80 mg バイアル)	ドセタキセル無水和物 20 mg (20 mg バイアル) 80 mg (80 mg バイアル)
ポリソルベート 80	適量	0.54 g (20 mg) 2.16 g (80 mg)
添加物	日局エタノール 191.1 mg (20 mg バイアル) 764.4 mg (80 mg バイアル)	(-)
	ポリエチレン グリコール 400	(-) 0.541 g (20 mg バイアル) 2.164 g (80 mg バイアル)
	その他	(-) 無水クエン酸 適量
pH	3.0-4.0 (本品の10%w/w水溶液について測定した時)	3.0-4.5 (本品0.25gに水1mLを加えて混和した液について測定した時)
浸透圧比	1 (添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500 mLに混和したとき)	1 (生理食塩液又は5%ブドウ糖液250 mLに混和したとき)

後発医薬品での安全性を確立するための基礎データを検証する必要があるが、この OR-DTX および GE-non-alc-DTX の化学的挙動、生物学的同等性について比較、検討した研究は現在まで行われていない。そこで我々は、OR-DTX インタビューフォーム（改訂第12版）に記載されている分析条件よりさらに分離能を高めた High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 法を確立し、OR-DTX および GE-non-alc-DTX について、PSS 及び 5%Glu に溶解後の DTX の安定性を検討した。

I—3. 方法

1. 対象薬剤

先発医薬品としての OR-DTX (タキソテール®点滴静注用 20 mg, lot No. 6F034A, サノフィ (株), 東京, 日本), 後発医薬品としての GE-non-alc-DTX (ドセタキセル点滴静注「ヤクルト」, lot No. DKAAJA, (株)ヤクルト, 東京, 日本) は, それぞれ市販品を購入して用いた。なお, 当院ではアルコールに過敏な患者に対しても使用可能なよう, 添付溶解液を使用せずに直接希釈用溶媒で溶解して投与する診療科が多いため, 実臨床に則して OR-DTX は直接 PSS あるいは 5% Glu にて所定の濃度 (2 mg/mL) に調製した非エタノール製剤 (以下, OR-non-alc-DTX) とした。

2. 試料および試薬

内標準物質 (IS) として, パラオキシ安息香酸ブチル (lot No. KPM0471, 和光純薬工業 (株), 大阪, 日本) を用いた。アセトニトリル, メタノール, 1,2-ジクロロエタン, 酢酸ナトリウム (lot No. CK1536) は, いずれも HPLC 用および試薬特級を和光純薬工業 (株) から購入した。0.1M 酢酸緩衝液 (pH4.0) の調製には, 氷酢酸 (日興 (株), 岐阜, 日本), 酢酸ナトリウム (和光純薬工業 (株)), 注射用蒸留水 (光 (株), 東京, 日本) を用いた。また標準品として, DTX trihydrate [以下, STD-DTX trihydrate, (lot No. 15070B001, Adooq® Bioscience, Irvine, USA)], DTX anhydrate [以下, STD-DTX anhydrate, (lot No. X54WA-BS, 東京化成工業 (株), 東京, 日本)], 10-Deacetylbaccatin III (lot No. 4U7XH-QG, 東京化

成工業（株））， Polysorbate 80（lot No. 706B4070， 関東化学（株）， 東京， 日本）， Polyethylene glycol 400（lot No. 704B2143， 和光純薬工業（株））を用いた。

3. 試料の調製

OR-non-alc-DTX， GE-non-alc-DTX の各製剤における分離実験では， IS を 100 μ L， 製剤を 100 μ L 採取し， PSS もしくは 5%Glu を 800 μ L 加えた。また， STD-DTX trihydrate， STD-DTX anhydrate はエタノールを添加して溶解し 2 mg/mL の溶液とし， その溶液 900 μ L に IS 100 μ L を加えた。なお IS は， パラオキシ安息香酸ブチル 5 mg をエタノール 5 mL に溶解したものをを用いた。

動的光散乱法（DLS）による粒子径測定には， 各製剤を PSS もしくは 5%Glu に希釈して， 2.0 mg/mL 溶液になるよう調製した。

4. HPLC 条件

HPLC 装置は， ポンプ LC-10AS（（株）島津製作所， 京都， 日本）， 検出器 SPD-M10A VP（島津製作所）， カラム（TSKgel[®] ODS-100Z 3 μ m， 4.6 \times 250， 東ソー（株）， 東京， 日本）から構成され， いずれもネットワーク中継器 CBM-10A（島津製作所）を用いデータを PC に保存し， 波形解析には Class-LC10（島津製作所）を用いた。試料注入には， 7125 バルブ（Rheodyne， California， USA）を用い， 20 μ L を注入した。なお， 測定時間は 0， 4， 12， 24， 48， 72 時間目とした。

我々は OR-DTX のインタビューフォーム（改訂第 12 版）に記載されている移動相の組成を改良し， より分離能の高い組成を作成した。第 1 溶媒として 0.1 M 酢酸緩衝液 pH 4.0：メタノール：アセトニトリル（20：60：20， v/v/v）， 第 2 溶媒として 0.1 M 酢酸緩衝液 pH 4.0：メタノール：アセトニトリル：1,2-ジクロロエタン

(10 : 60 : 20 : 10, v/v/v/v) を用い、DTX ピークが溶出し終えた 16 分に段階的溶離法にて第 2 溶媒に切り替えた。移動相の流速は 1.5 mL/min, カラム温度は 30 °C, 10- Deacetylbaecatin III, IS, DTX, Polysorbate 80 の検出には多波長検出器を用い、主として UV 230 nm を検出波長とした。この条件における DTX の保持時間は約 13 分であり、IS のそれは約 8 分であった。

5. 検量線

定量は内部標準法に基づいて行った。STD-DTX をエタノールで溶解し、2.5 mg/mL 溶液を調製した。これをもとに 2 倍、10 倍、20 倍、100 倍にそれぞれ希釈した溶液を作成した。得られた検量線は良好な直線 ($R^2 = 0.99558$) を示した。

6. ピーク純度検定

HPLC のピーク純度検定には、ふたつのスペクトル (S_1, S_2) に対するベクトルをそれぞれ \vec{S}_1 と \vec{S}_2 とした場合、スペクトル S_1 とスペクトル S_2 が等しく相似形ならば、ベクトル \vec{S}_1 と \vec{S}_2 は同じ方向を向くため、スペクトル S_1 とスペクトル S_2 は同一スペクトルと考える Spectra Contrast 法 (Class-LC10 のアルゴリズム) を用いた。

7. 動的光散乱法による粒子径測定

PSS または 5%Glu で溶解した各製剤中ミセルの粒子径測定は、溶解した各製剤を孔径 0.45 μm フィルターに濾過後、濾液をゼータ電位・粒径・分子量測定システム (ELSZ-2000, 大塚電子, 大阪) を用いて動的光散乱法 (DLS) により行った。

8. 曇点の測定

PSS または 5%Glu に、GE-non-alc-DTX に含有されている濃度と等しい 5.4 % (w/v) となるよう、Polysorbate 80 (lot No. D5JEC, 東京化成工業 (株), 東京, 日本) と Polyethylene glycol 400 (lot No. 704B2143, 和光純薬工業 (株)) を添加し、溶液を作成した。その溶液に濃度が 0 %, 0.1 %, 0.5 %, 1 %, 2 %, 5 % (w/v) となるようにクエン酸を加え、得られた溶液 10 mL をマグネティックスターラーで攪拌しながら加温し、それぞれの溶液が濁り始める温度を測定した。

9. 統計処理

薬物の残存率の統計学的検討は、統計解析ソフトウェア IBM® SPSS® Statistics v24 (日本アイ・ビー・エム (株), 東京, 日本) を用いて、一元配置分散分析 (Tukey's HSD test) を行った。

I — 4. 結果

1. DTX の分離

5%Glu で溶解した OR-non-alc-DTX の典型的な HPLC クロマトグラムを Fig. 2 A に示した。(1) は IS, (2) は DTX, (3) は Polysorbate 80 のクロマトグラムを示しており, Fig. 2B には DTX の吸収スペクトルを, Fig. 2C には DTX のピーク純度曲線を示した。DTX のピーク純度検定から得られたピーク純度はほぼ 1 に近い (Fig. 2C, Table 2), 分離は完全なものであると考えられた。GE-non-alc-DTX と STD-DTX のクロマトグラムは OR-non-alc-DTX と同等であった。

我々の確立した, より分離能の高い移動相溶媒にて, 各物質が重複なく分離できていることが等高線プロットより示唆された。STD-DTX trihydrate と STD-DTX anhydrate は水溶液では同じ DTX になるため, OR-non-alc-DTX と STD-DTX trihydrate, STD-DTX anhydrate 両者のピークが同じ保持時間であったので, 12.8 分に出現したピークは DTX と考えた。次にそのピークは, 230 nm 付近に吸収極大波長を有しており, STD-DTX trihydrate, STD-DTX anhydrate 両者の吸収スペクトルと同じであることから DTX であると考えられた。

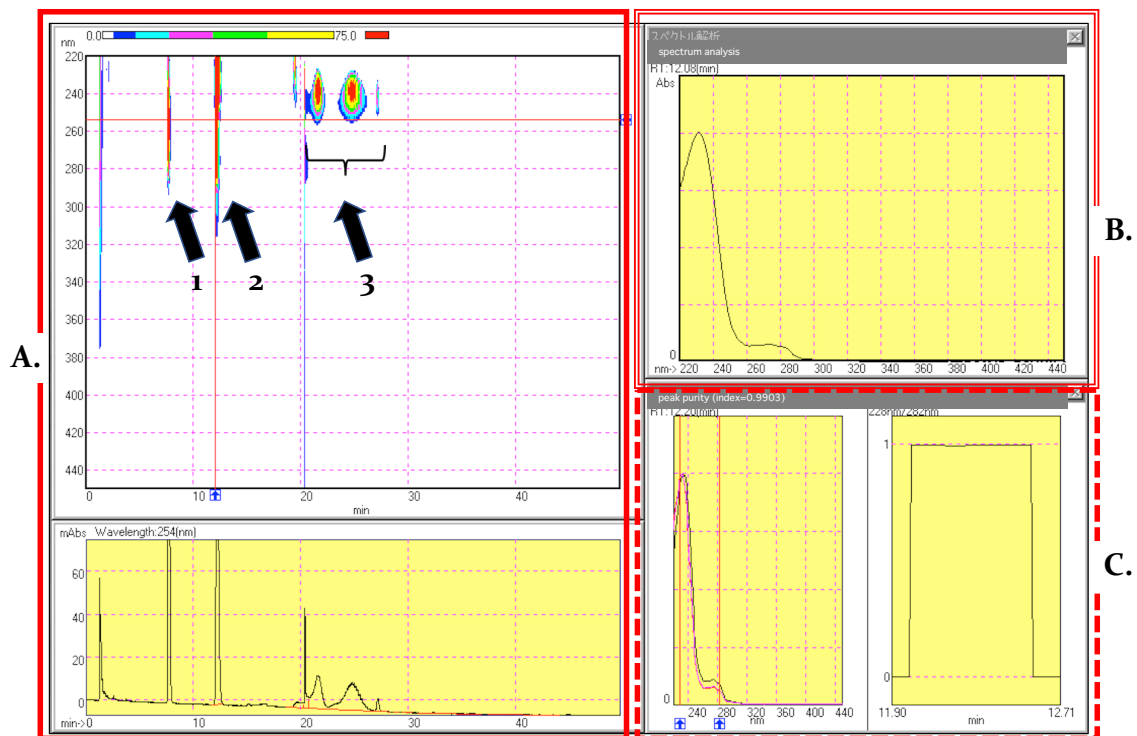


Fig. 2 (A) OR-DTXを 5%Gluに希釈したOR-DTX (2 mg/mL) のクロマトグラム

(1) IS (2) DTX (3) Polysorbate 80

(B) DTXのスペクトル像 (C) DTXのピーク純度

Table 2 には 10-Deacetylbaaccatin III, IS, DTX, Polysorbate 80 の保持時間, カラムに対する親和性, ピーク純度, テーリングファクターを示した。DTX は 10-Deacetylbaaccatin III を前駆物質として半合成されているため, 製剤品の安定性を調べる過程で 10-Deacetylbaaccatin III の出現の可能性が考えられた。しかし, Fig. 2A に示すように 10-Deacetylbaaccatin III のピークは観察されなかった。また, 我々の確立した移動相溶媒では, 疎水性が強い DTX および Polysorbate 80 についてそれぞれピーク純度がほぼ 1 に近かったことや, テーリングファクターから対称性が確認できたため, 確実に分離していることが示唆された。

Table 2 HPLC における各物質の分離能

Component	Retention time (min)	Capacity factor (k')	Peak purity	USP tailing factor
10-Deacetylbaaccatin III	3.42	0.27	0.9637	0.93
Internal standard	7.66	1.23	0.9996	1.23
Docetaxel	12.08	3.36	0.9903	1.34
Polysorbate 80	22.72 26.81	7.10 8.47	0.9855 0.9909	0.65 0.97

1.1. GE-non-alc-DTX の残存率

Fig. 3 には、GE-non-alc-DTX の PSS (×) または 5%Glu (●) 希釈時における DTX の 72 時間にわたる経時的な残存率 (平均値 ± 標準偏差, %) の推移を示した。GE-non-alc-DTX を PSS で希釈した場合、0 時間目の残存率は $100.00 \pm 0.75 \%$ 、4 時間目は $101.30 \pm 0.62 \%$ 、12 時間目は $99.11 \pm 0.70 \%$ 、24 時間目は $99.30 \pm 0.78 \%$ 、48 時間目は $101.66 \pm 14.28 \%$ 、72 時間目は $100.17 \pm 0.57 \%$ であり、72 時間を通じて DTX の残存率に有意差は見られなかった。5%Glu で希釈した場合もまた、0 時間目の残存率は $100 \pm 0.63 \%$ 、4 時間目は $97.86 \pm 0.47 \%$ 、12 時間目は $97.84 \pm 0.43 \%$ 、24 時間目は $98.40 \pm 0.45 \%$ 、48 時間目は $95.39 \pm 1.04 \%$ 、72 時間目は $98.22 \pm 3.14 \%$ であり、72 時間を通じて DTX の残存率に有意差は見られなかった。図に示していないが、Polysorbate 80 もまたその残存率に有意差は見られず、ほぼ 100 % 付近を維持していた。保管していたガラス容器内において、析出や懸濁などの物理化学的変化は肉眼的に観察できなかった。

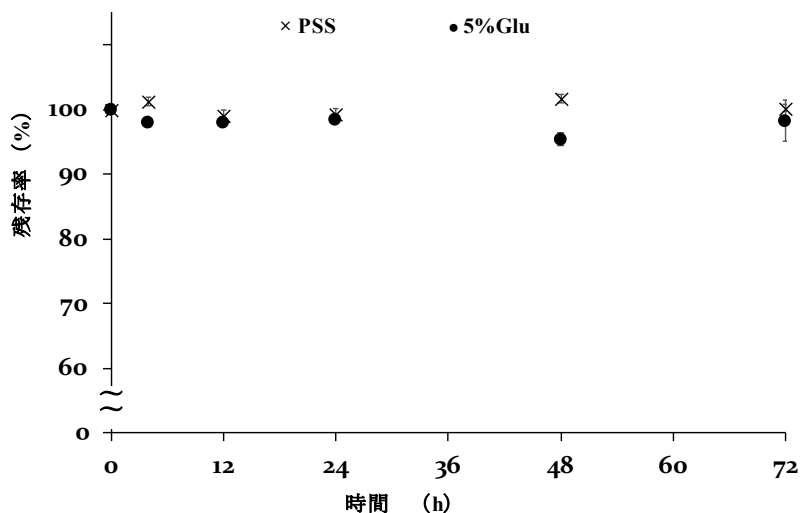


Fig. 3 GE-non-alc-DTX を PSS (×) または 5%Glu (●) に希釈後 (2 mg/mL) の残存率の推移. Results are expressed as mean ± standard deviation, * $p < 0.05$ by Tukey's HSD test, $n = 4$.

1.2. OR-non-alc-DTX の残存率

Fig. 4 には、OR-non-alc-DTX の PSS (×) または 5%Glu (●) 希釈時における DTX の 72 時間にわたる経時的な残存率 (平均値 ± 標準偏差, %) の推移を示した。OR-non-alc-DTX では PSS で溶解した場合、DTX の残存率は徐々に減少し、48 時間目で 90.92 ± 1.31 % と減少が顕著になり、72 時間目では 64.72 ± 0.41 % まで有意な減少を示した。一方、5%Glu で希釈した場合、72 時間目における DTX の残存率は 95.36 ± 3.38 % となり、PSS で希釈したときのような顕著な残存率の減少は見られなかった。また図に示していないが、GE-non-alc-DTX の分離と同様に、Polysorbate 80 の残存率に有意差は見られず、ほぼ 100 % 付近を維持していた。5%Glu で希釈した際は、保管していたガラス容器内での析出や懸濁などの物理化学的变化は肉眼的に観察できなかったが、PSS で希釈した際は希釈後 48 時間目の観察時において、白色の析出物が肉眼的に確認できた。

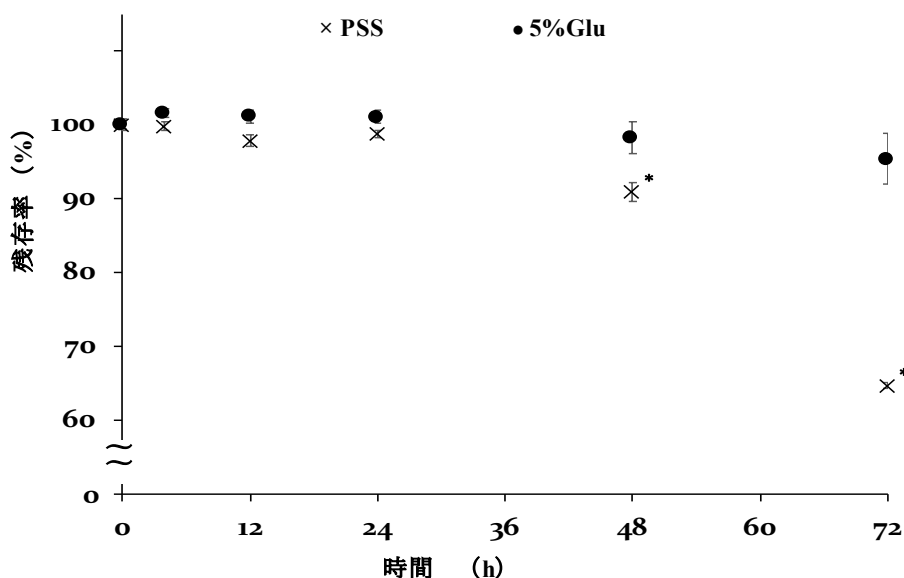


Fig. 4 OR-non-alc-DTX を PSS (×) または 5%Glu (●) に希釈後 (2 mg/mL) の残存率の推移。

Results are expressed as mean ± standard deviation, * $p < 0.05$ by Tukey's HSD test, $n = 4$.

1.3. STD-DTX trihydrate, STD-DTX anhydrate の残存率

DTX trihydrate と DTX anhydrate の安定性を比較するため、Fig. 5 に、STD-DTX trihydrate (×) または STD-DTX anhydrate (●) のエタノール溶解時における DTX の 72 時間にわたる経時的な残存率 (平均値 ± 標準偏差, %) の推移を示した。標品の場合では、72 時間まで STD-DTX trihydrate, STD-DTX anhydrate とともに DTX の残存率に有意差は見られず、ほぼ 100 % 付近を維持していた。また、保管していたガラス容器内において、析出や懸濁などの物理化学的変化は肉眼的に観察できなかった。

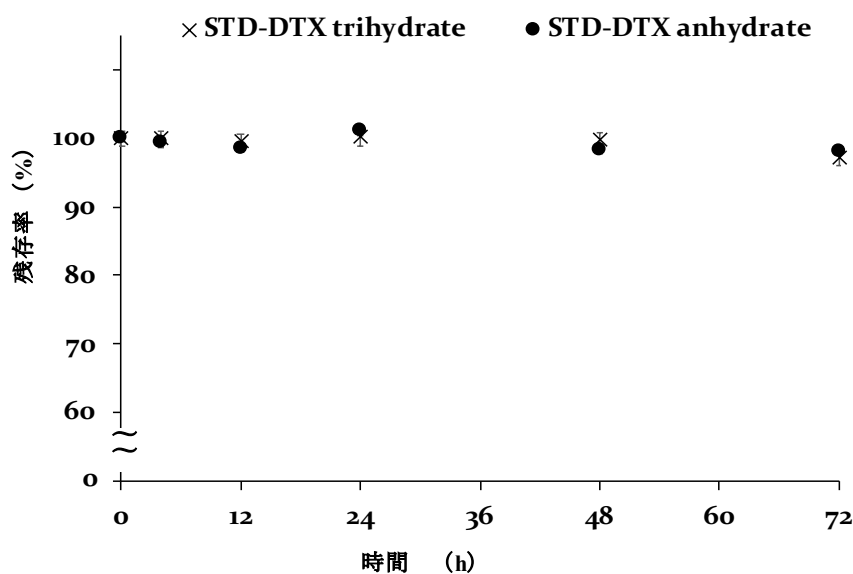


Fig. 5 STD-DTX trihydrateとSTD-DTX anhydrateをエタノールに希釈後 (2 mg/mL)の残存率の推移. Results are expressed as mean ± standard deviation, * $p < 0.05$ by Tukey's HSD test, $n = 4$.

2. 製剤中ミセルの粒子径

ミセルの粒子径に及ぼす希釈用溶媒の影響を検討するため、OR-non-alc-DTX、GE-non-alc-DTX 両者を PSS あるいは 5%Glu に希釈し、その 72 時間後において DLS 測定により得られた粒子径分布を Fig. 6 に示した。Polysorbate 80 の臨界ミセル濃度は $12 \mu\text{mol/L}$ と報告されており²⁶⁾、本研究ではそれよりも十分に高い濃度で実験しているため、溶液中でミセルを形成しているものと考えられる。いずれも 10 nm 付近にピークを有しており、各製剤における Polysorbate 80 の会合したミセルの存在が示唆された。

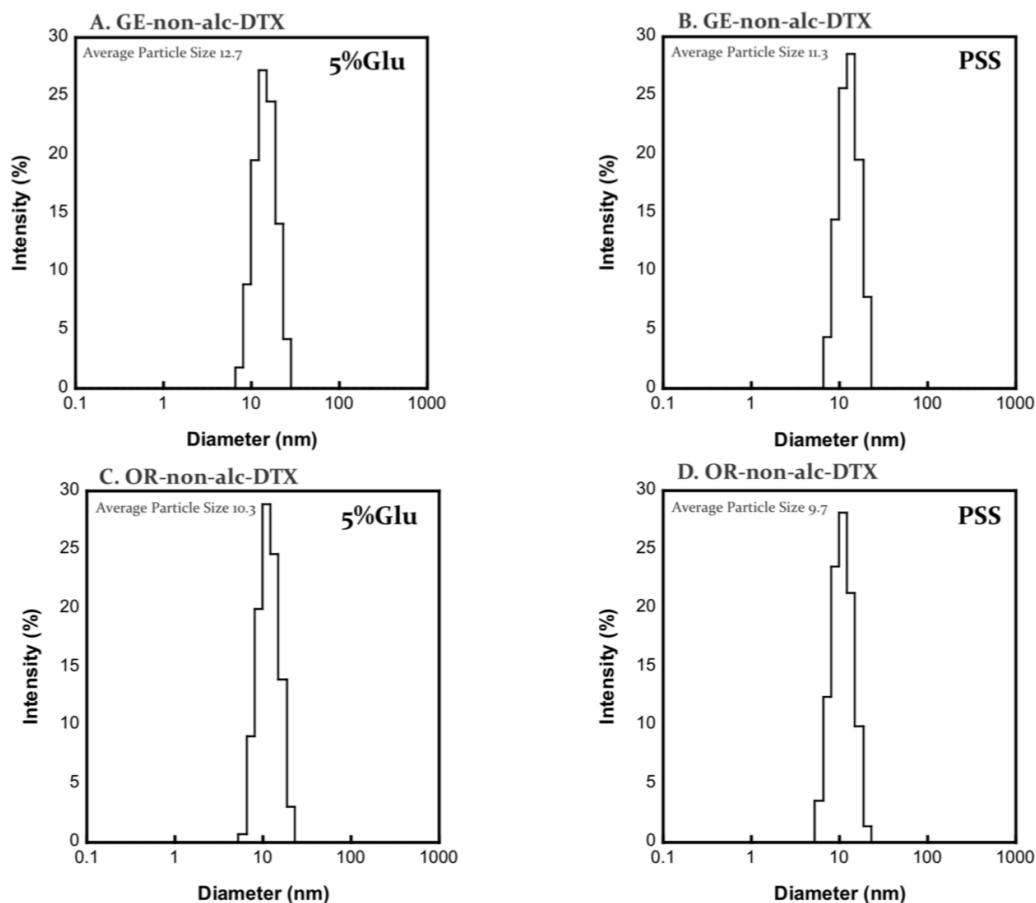


Fig. 6 動的光散乱法による DTX のミセルサイズの分布

A. GE-non-alc-DTX を 5%Glu で希釈 (2 mg/mL) **B.** GE-non-alc-DTX を PSS で希釈 (2 mg/mL)
C. OR-non-alc-DTX を 5%Glu で希釈 (2 mg/mL) **D.** OR-non-alc-DTX を PSS で希釈 (2 mg/mL) .

3. 曇点の測定

希釈溶液におけるミセルの安定性を検討するため、ミセルの水和に関連する曇点を測定した。Polysorbate 80 と Polyethylene glycol 400 を PSS (■) あるいは 5%Glu (▲) に加え、クエン酸濃度を変化させた際の曇点を Fig. 7 に示す。いずれのクエン酸濃度においても、PSS の曇点は 5%Glu のそれと比較して低かった。また既報では²⁷⁾、2% Polysorbate 溶液に NaCl を添加することで曇点が低下し、その傾向は NaCl 濃度が高くなることで減弱したことが報告されており、本研究でもクエン酸を添加することで曇点の低下が予想された。しかしながら、クエン酸を添加することによって、PSS あるいは 5%Glu のいずれも曇点は増加し、その傾向は、クエン酸濃度が高くなるほど弱くなることが示唆された。

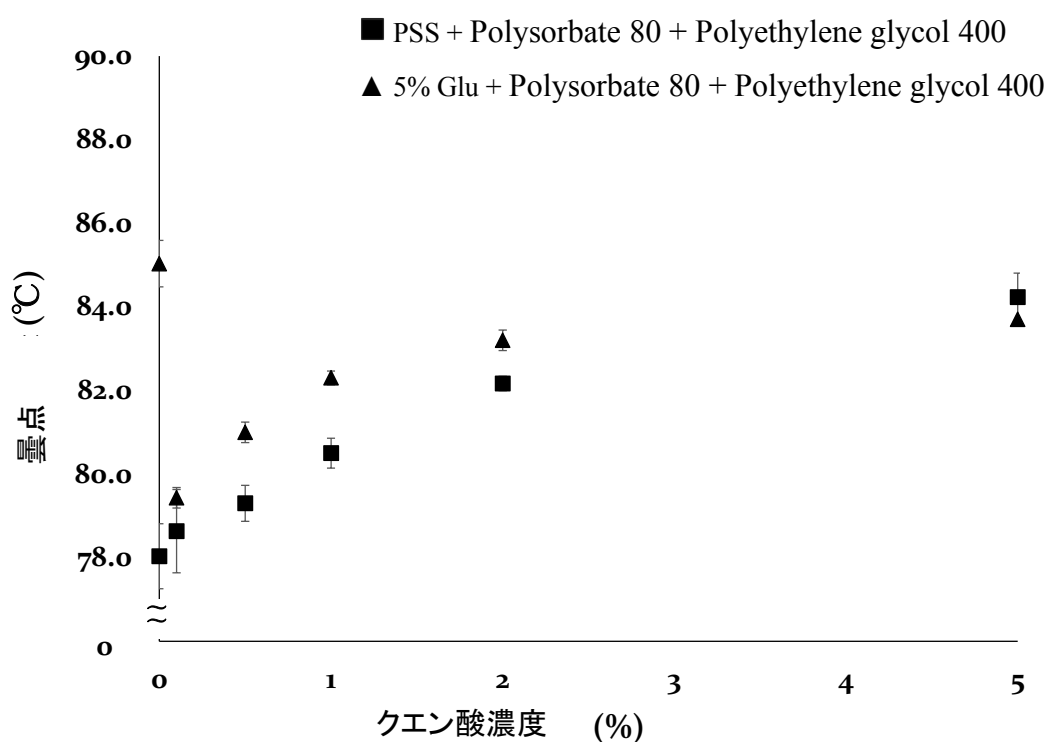


Fig. 7 PSS (■) と5%Glu (▲) における Polysorbate 80 と Polyethylene glycol 400 の曇点に対するクエン酸の影響. Results are expressed as mean \pm standard deviation, $n = 3$.

I — 5. 考察

今回我々が行なった研究では、OR-DTX の改訂前インタビューフォーム（改訂第12版）において記載されていた移動相溶媒を改良して、より分離性能の高い新たな移動相溶媒を検討し、両製剤中に含まれる DTX や夾雑物に関して、改良した HPLC の移動相溶媒を用いて評価した。その結果、各製剤において出現する特有なピーク、分解物のピークは確認できなかった。しかし、OR-non-alc-DTX を PSS で希釈した場合のみ、希釈後24 時間目以降でDTX の顕著な残存率低下が確認された。また、STD-DTX trihydrate, STD-DTX anhydrate 両者をエタノールで溶解した溶液では、20 分付近に主成分の類縁物質である夾雑物と思われるピークが確認できた。

2016年10月改訂前の OR-DTX インタビューフォーム（改訂第12版）では、ODS固定相に対する移動相組成として、水/メタノール/アセトニトリル（21:16:13）が掲載されており、アイソクラティック溶離法（Isocratic elution）を用いていた。改訂後（第13版）では、それらは日本薬局方に準じるとされ、最新の日本薬局方「第十七改正日本薬局方」によれば、グラディエント溶離法（Gradient elution）の記載に変更されている。前者の条件では、単一ピークは確認できるものの、Polysorbate 80 やその他の成分を分離できないことや、より疎水性の強い物質をカラムから溶出することができなかった。実際に改訂前条件にて、DTX の吸収スペクトルのピーク純度曲線を測定したところ、その純度は 1 にはほど遠く、DTX 以外の不純物の混在が示唆された。そこで我々は、1,2-ジクロロエタン を含めた段階的溶離法（Stepwise溶出）を用いることとした。DTX は極めて難溶性薬物であるため、

第一溶媒，第二溶媒両者の移動相溶媒にアセトニトリルを含有させることが不可欠であった。また既報より²⁸⁻³¹⁾，DTX のエステル加水分解を避けるため，有機酸を用いて移動相溶媒を pH 2.5-4.5 に調整した分離条件が提示されており，我々は pH 4.0 酢酸緩衝液を選択した。また，熱負荷による新たな生成物の発生を避けるため，カラム温度は 30 °C の実験条件下で行った。

我々の HPLC実験における各製剤の濃度は，実臨床で使用される濃度（0.4 mg/mL）の約 5 倍で実施している。この理由としては，0.004 mg/mL から 4.0 mg/mL の濃度で検討した結果，ピーク面積をより正確に測定できる濃度が 2.0 mg/mL であり，また，HPLC で得られる経時的変化量が小さくなることを回避したためである。さらに，実臨床では DTX の膀胱内投与において，最終濃度を PSS にて 0.75 mg/mL に調製して投与された報告がある³²⁾。

海外で上市されている GE-DTX の主成分と不純物を OR-DTX と比較した研究によれば，前者は多くの製剤品において主成分の含有量が低く，不純物の含有量が高かったことを報告している³³⁾が，我々の実験結果ではそのようなピークは観察できなかった。おそらく海外で上市されている GE-DTX に比べ，日本の GE-DTX に含まれる不純物の割合が低く純度が高いためであると思われる。

DTX 中に含まれる Polyethylene glycol 400 は特異的な紫外外部吸収を持たないため，使用した移動相溶媒における溶出時間は不明であるが，少なくとも DTX のピーク純度検定から Polyethylene glycol 400 との重複はないものとして考えた。また，DTX は，非イオン型界面活性剤である Polysorbate 80 とミセルを形成して溶解しているのに対し，標準品として用いた STD-DTX trihydrate と STD-DTX anhydrate はエタノールを溶媒としているため，分子状態で溶解しているものとして考えた。今回の分離パターンから，製剤ならびに標準品どちらも同じ保持時間 13 分に溶出し

ていることから、各製剤中でミセル中に存在した DTX は移動相中の有機溶媒によってミセルの崩壊が起こり、DTX と同じ保持時間であるものと推察した。

いずれの製剤も DTX (4.93 µg/mL in water) の溶解度³⁴⁾ を超えており、製剤中に添加剤として含まれる Polysorbate 80 をメインにミセルを形成させ、DTX の可溶化量を向上させていることが推察される。そこで、製剤間でのミセル形態の違いを検討するため、DLS によりミセルの粒子径を測定した。各製剤のミセル粒子径は約 10 nm であったが、Polyethylene glycol 400 と無水クエン酸を含有する GE-non-alc-DTX の方が OR-non-alc-DTX 製剤と比較してやや大きい傾向があった。これは、GE-non-alc-DTX に含有される Polyethylene glycol 400 によって、ミセルのパッキングがルーズになったためと推察される。また、両者において 5%Glu に比較して PSS で溶解した方が大きい傾向が認められたが、総じてミセル形成の大きさに及ぼす影響はさほど大きくないものとして考えた。

クエン酸は、日本医薬品添加剤協会 (<http://www.jpec.gr.jp>) によれば、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤、等張化剤、pH 調節剤、賦形剤、分散剤、防腐剤、保存剤、溶解補助剤、防虫剤など様々な用途が知られており、それらの中でも強い抗酸化作用³⁵⁾ を利用して、現在もなお医薬品の安定化に欠かすことのできない添加剤として使用されている。

GE-non-alc-DTX において、PSS, 5%Glu 両者に 72 時間目までの経時的変化は見られなかった (Fig.3)。これは、クエン酸のカルボキシル基と PSS 中のカチオンとの相互作用、またはクエン酸とカチオンとのキレート形成により、塩濃度が低下することによって塩析効果を下げることができる。さらに、クエン酸のカルボキシル基と Polyethylene glycol 400 の水酸基として働くポリオキシエチレン基との間に生じる相互作用により、ミセルがマイナスチャージを帯びることでその安定性が向上し

たものと推察した。これらより、GE-non-alc-DTX に含有している Polyethylene glycol 400 と無水クエン酸の存在が DTX の安定性を高めているものと考えた。

OR-non-alc-DTX においては、PSS 希釈時に 24 時間目以降で有意な経時的変化を認めた (Fig.4)。これは、親水コロイドとして溶媒中に存在している DTX は、溶媒和しているものの不安定な状態であり、そのため、電解質の存在によって塩析をきたしたものと推察した。さらに、Polyethylene glycol 400 と無水クエン酸を含有しないこともその要因の一つであり、それらの存在が DTX の安定化に寄与している可能性を示唆しているものと考えた。

PSS あるいは 5%Glu に Polysorbate 80 と Polyethylene glycol 400 を加え、それらの曇点を測定した結果、前者の曇点は後者のそれに比較して低かった (Fig. 7)。

PSS は、5%Glu と比較して界面活性剤である Polysorbate 80 の塩析を引き起こしやすく、Polysorbate 80 によるミセルの安定性が低下することが原因と考えられた。すなわち、OR-non-alc-DTX を PSS に溶解した場合、Polysorbate 80 が塩析効果を受けたために Polysorbate 80 の溶解度が低下し、DTX の残存率が低下したものと考えられた。さらに GE-non-alc-DTX のみに含有されるクエン酸の影響を調べた結果、クエン酸の添加に伴い曇点の上昇を認めた。したがって、クエン酸の添加が Polysorbate 80 の塩析効果を受けにくくしていると考えられる。

今回の実験結果から、OR-non-alc-DTX を PSS に希釈した場合、保持時間 13 分の DTX の面積は希釈後 24 時間付近より減少をきたしはじめて、48 時間目には 90.92 %、72 時間目には 64.72 % まで減少し、それと同時に白色の析出物の出現を認め、それは経時的に増加した。現時点において、析出した白色の物質が何であるかは不明であるが、この析出物の出現が、他のピーク面積の減少を認めることなく、また新たなピークも観察できなかつたことから、この析出物が DTX であるこ

とが推察される。したがって、実臨床の現場において、OR-non-alc-DTX を PSS で希釈した場合には、少なくとも 24 時間以内に投与終了する必要があることが実証された。実際に Ana Aragonés Eroles ら³⁶⁾は、PSS で希釈した場合、24 時間以上を経過することで DTX の安定性が低下し、濃度減少をきたしたことを報告しており、今回我々が行なった検討でも同様に PSS で希釈した場合では、24 時間目以降で DTX の安定性が経時的に低下し、残存率低下をきたすことが判明した。その一方で、23 °C の条件下において、PSS で希釈した溶液の安定性が 35 日もの間、95 %以上であった報告³⁷⁾や、Judith Thiesen ら³⁸⁾による Polyethylene glycol 400 と無水クエン酸を含有しない OR-non-alc-DTX を PSS あるいは 5%Glu で希釈した実験状況下において、少なくとも希釈後約 5 日まで DTX の安定性が良好であったとの報告もある。

我々の結果がそれらの報告と異なった理由は明らかでないが、温度や添加物などの違いが安定性に影響を及ぼしている可能性がある。

OR-non-alc-DTX を 5%Glu で希釈した場合、DTX の残存率低下を認めなかった。また、GE-non-alc-DTX を PSS, 5%Glu で希釈した場合、STD-DTX trihydrate, STD-DTX anhydrate 両者をエタノールで希釈した場合も同様であった (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5)。

これらの結果から、OR-non-alc-DTX はコロイド分散しているため、PSS のような電解質の存在下では、そのコロイド状態が不安定となり塩析したためと考えたが、GE-non-alc-DTX では同様な現象が観察されなかったため、別のメカニズムで析出物が析出したためと考えた。

OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX の特徴としての相違点を Table 1 に示した。前者は主成分以外に添加物として Polysorbate 80 を含有しているが、それらの

含有量は適量とされており、具体的な用量は不明である。後者には Polysorbate 80 のほかに Polyethylene glycol 400 と、pH 調整剤として無水クエン酸を含有しており、それらが安定性に变化を及ぼした可能性は否定できない。前述したように、DTX は多癌種におけるキードラッグであるため、先発医薬品と後発医薬品での化学的挙動の差異は治療効果や安全性に大きく影響する可能性が考えられ、それらを検証する必要があった。先発医薬品から後発医薬品へ変更する最大のメリットは医療費の削減であるが、後発医薬品は生物学的同等性試験、溶出試験、安定性試験等のデータにより評価されているが、臨床における使用実態の情報は少ない。レトロゾールにおける生物学的同等性試験では、先発医薬品と複数の後発医薬品を比較し、その有効性と安全性に違いが見られなかったことが報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。その一方で、先発医薬品と後発医薬品の品質比較に関する報告の一つとして、注射用リトドリン塩酸塩製剤における後発医薬品使用時に副作用が散見されたため、HPLCにて品質比較試験を行ったところ、夾雑物とその含有量が先発品よりも多く、後発医薬品のロット間に夾雑物の含有量のばらつきが認められたことを報告している¹⁾。さらに、ナファモスタットメシル酸塩を用いた研究においても同様な報告がなされており²⁾、主成分の類縁物質である夾雑物が副作用の発現を示唆する報告が散見される。本剤のように後発医薬品の中には、先発医薬品に含有されている添加物とは組成が異なる製剤があるため、予期できない副作用を引き起こす可能性がある。そのような事例のひとつとして、シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品による腎機能障害の比較検討では、後発医薬品の方が腎機能障害を惹起したことや、わずかながら重篤な障害が認められたことを報告^{3,4)}している。

医療用医薬品の中でもとりわけ抗がん薬は、他の領域で使用する医薬品に比較して高額であるにも関わらず、後発医薬品の普及率は欧米諸国に比較して低い傾向が

ある^{42,43)}。その理由としては、後発医薬品に対する品質や臨床での同等性の疑問、製品の情報提供の乏しさなどが挙げられる。しかし、有効性、有害事象のみならず quality of life (QOL) に関して差がないことを報告し、コストパフォーマンスの高い治療薬が選択されるべきであるとした報告もある⁴⁴⁾。したがって、後発医薬品の信頼性の確立には、今回我々が行ったような先発医薬品と後発医薬品両製剤の分離能を向上させた移動相組成の新たな確立などをはじめ、臨床における安全性の検討や、純度試験、分解率などの確認を行うことは重要である。我々が行った研究はそれらを検証しており、先発医薬品から後発医薬品に切り替える際の有用な情報源となり、臨床現場に寄与できるものと期待している。

I — 6. 結論

今回我々が行った検討では、OR-non-alc-DTX を PSS で希釈した場合では、24 時間目以降に DTX の経時的な濃度減少を認め、その影響は 48 時間以降で顕著であった。5%Glu では PSS ほどの濃度減少は観察されなかった。その一方で GE-non-alc-DTX は 72 時間まで PSS, 5%Glu のいずれで希釈しても、DTX の経時的な濃度減少を認めることなく安定であった。これらの結果より、DTX は少なくとも 24 時間以内での使用が推奨される。また、その傾向は OR-non-alc-DTX を PSS で希釈した場合においてその影響が大きかったことから、希釈用溶媒による差があることに留意し詳細な機序の解明がなされるまでは、希釈用溶媒として 5%Glu を選択する必要があると考えられる。

第Ⅱ章

ドセタキセル非アルコール製剤における先発医薬品、 後発医薬品の安全性の比較検討

Ⅱ—1. 目的

Docetaxel (DTX) 製剤は添付溶解液 (13% エタノール) で溶解して調製する点滴静注用製剤 (以下, OR-DTX) と, 溶解操作が不要な点滴静注製剤の 2 種類がある。前者は製品に添付されている溶解液で製剤を溶解して調製するため, アルコールに過敏な患者に対する投与が困難な症例に遭遇することがしばしばある。そのため, アルコールに過敏な患者に投与する場合, 添付溶解液の代わりに生理食塩液 (PSS) または 5% ブドウ糖液 (5%Glu) で溶解することが可能であるが, 調製スキルが必要とされ, 時間を費やさざるを得ないなどのデメリットがある。一方後者は, 溶解操作が不要な非エタノール製剤として販売されており, 調製が煩雑でないため, 作業効率の観点, 職業性曝露の観点, さらにアルコールに過敏な患者に対して投与が簡便であるなどのメリットがある。現在, 複数の製薬企業から後発医薬品の DTX 非アルコール製剤 (以下, GE-non-alc-DTX) が販売されている。

国立病院機構東京医療センター (以下, 当院) では, アルコールに過敏な患者に対しても使用できるよう, OR-DTX の調製は添付溶解液 (アルコール含有) を用い

ず直接溶媒にて溶解（以下，OR-non-alc-DTX）して投与することが多かったため，2014年に非アルコール製剤のドセタキセル点滴静注「ヤクルト」を採用した。

Table1にOR-DTXとGE-non-alc-DTXの比較を示した。後発医薬品であるGE-non-alc-DTXは，OR-DTXに比較して安価であること，職業性曝露を予防するための曝露対策が講じられたシュリンクラップ製剤であること，アルコールに過敏な患者においても使用可能な非アルコール製剤であることなど，先発医薬品にはない多くの長所を有している。

しかしながら，後発医薬品の安全性は先発医薬品とほぼ同等であるという報告がある一方で，いくつかの医薬品で有害事象の発現状況に差があるとも報告されている⁵⁻⁸⁾。したがって，GE-non-alc-DTXの安全性を確認する必要があるが，GE-non-alc-DTXの安全性に関して検討された調査は現在まで行われていない。今回，乳癌術後補助療法の標準治療として用いられるDTX療法（以下，DTX alone療法）とDTX + Cyclophosphamide療法（以下，TC療法）施行患者の，各製剤間における有害事象発生頻度の差異について調査した。

II—2. 考察

今回の調査結果より、OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX の各製剤における安全性の比較検討において、有害事象の発生頻度に有意な差は認められなかった。

非血液な有害事象であるアレルギー反応、アナフィラキシー、浮腫（顔面、四肢、体幹）、手掌・足底発赤知覚不全症候群などは、患者の治療コンプライアンス及び抗がん薬治療の用量強度に影響し、そのいずれにおいても治療の有効性を低下させるおそれがある。薬剤誘発性の浮腫（顔面、四肢、体幹）、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発生機序については、それらの状態が投与量に依存するように思われる点を除けば、現在もなおほとんど解明されていない⁴⁵⁾。今回我々が行った調査において、アレルギー反応、アナフィラキシー、浮腫（顔面、四肢、体幹）、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発生頻度は、OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX の両群において大きな差は見られなかった。さらに、治療中止、減量などのイベントについても差は認められなかった。一方、血液学的な有害事象である AST、ALT、総ビリルビン、血清クレアチニン増加の発現頻度について、TC 療法における、AST 増加、ALT 増加の発現頻度が GE-non-alc-DTX で高い傾向が見られたが、血清クレアチニンの増加は OR-non-alc-DTX で高い傾向が見られた。しかしそれらに有意差は認められなかった。また、抗がん薬治療の中断や中止、主薬を減量するなどの発生要因には至らなかった。これらから、GE-non-alc-DTX は OR-non-alc-DTX と安全性は同等と考えられる。

しかしながら、本剤と同じように後発医薬品の中には、先発医薬品とは含有されている添加物の組成や含有量が異なる製剤があるため、予期できない副作用を引き

起こす可能性がある。そのような事例のひとつとして、シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品による腎機能障害を比較検討した報告によれば、後発医薬品の方が腎機能障害を惹起したことや、わずかながら重篤な障害があるとされている^{3,4)}。

調査前の段階では、製剤間における不純物や添加物の組成や含有量の差異などによる影響によって、各製剤の副作用プロファイルに差が認められることを予想した。しかし本調査の結果では、各製剤間において有意差は認められなかったため、GE-non-alc-DTX はOR-non-alc-DTX に対して安全性の面ではほぼ同等であると考えられた。とりわけ抗がん薬は高額であるため、先発医薬品と後発医薬品の安全性が同等であれば、薬価はもちろんのこと、シュリンクラップなどの職業性曝露対策が講じられていることなどを考慮すると、後者は前者にはない長所を多く有している。さらに、GE-non-alc-DTX はアルコールによる溶解操作を必要としないため、調製時間も短縮でき業務を行う上で利便性がよいと考えられる。OR-non-alc-DTX の調製時間は平均約 12 分であるのに対して、GE-non-alc-DTX のそれは平均約 2 分であり、GE-non-alc-DTX の方が明らかに業務を行う上で、また安価であることから利便性が高い。

現在日本では、高齢化社会問題に直面しており、高齢者に対する安全な医療提供とその医療財源を確保することや、医療現場における DPC（診療群分類包括評価）化に伴う後発医薬品への切り替えは、我々医療従事者にとってもはや避けて通ることのできない喫緊の課題である。

先発医薬品から後発医薬品へ変更する最大のメリットは医療費の削減であるが、後発医薬品は生物学的同等性試験、溶出試験、安定性試験等のデータにより評価されているため、臨床における使用実態の情報は少ない。また、通常成人と高齢者を

対象として、後発医薬品と先発医薬品の安全性を比較した報告はほとんどなく、これまでに報告されている大部分の論文は通常成人における検討であった。

日本における先発医薬品と後発医薬品の品質比較に関する報告の一つとして、注射用リトドリン塩酸塩製剤における後発医薬品使用時に副作用が散見されたため、High Performance Liquid Chromatography (HPLC) にて品質比較試験を行ったところ、夾雑物とその含有量が先発品よりも多く、後発医薬品のロット間で夾雑物の含有量にばらつきが認められた¹⁾。さらに、ナファモスタットメシル酸塩を用いた研究においても同様な報告がなされており²⁾、主成分の類縁物質である夾雑物が副作用を惹起している可能性を示唆している。我々と同様な検討が、異なる製薬企業の後発医薬品 DTX でもなされており、血液毒性として白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、好中球数はいずれにおいても有意差を認めず、また非血液毒性として末梢神経障害、脱毛、アレルギー反応においても同様に各製剤の切り替えにおいて大きな変化を認めなかったことが報告されている⁴⁶⁾。

先発医薬品と後発医薬品の比較ではないが、DTX を投与した高齢者の体内動態 (PK) と有害事象が検討された前向き試験においては、PK の指標となるクリアランスは年齢との相関性が認められず、有害事象についても差が認められなかったものの、65 歳以上で有害事象の発現率が高い傾向が認められたことが報告されている⁴⁷⁾。さらに、DTX の集団薬物動態モデル解析において、抗がん薬治療開始前のトランスアミナーゼが Grade 2 および Grade 3 を呈する患者においては、それぞれ約 20 および 40 % の減量を考慮する必要があることを報告しているが⁴⁸⁾、実臨床において DTX の有害事象を低減するために安易に減量して治療を行うことは、DTX の治療強度の低下をきたし、治療効果も減弱し得る可能性を常に考慮し慎重に検討

する必要がある。これらの報告を実臨床に外挿する場合には、先発医薬品と後発医薬品が同等の安全性かつ物性的にも同等の化学的挙動を示すことが大前提である。

後発医薬品は、製剤の品質の安定性と先発医薬品との生物学的同等性試験を実施して、先発医薬品との製剤の品質規格が同等あるいはそれ以上であることが実証されて承認された製剤である。しかしながら、同じ有効成分であっても、有効成分以外は情報公開されないことが多いため、原薬、添加物、製法が先発医薬品と異なるものがある。Table 1 に示したように今回調査対象とした OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX においても同一ではない。我々の実施した調査結果において、有意差は認められなかったが肝機能障害、腎機能障害にわずかながら差が見られたのはそれが原因である可能性が考えられる。

日本では、医療用医薬品の中でもとりわけ抗がん薬は、他の領域で使用する医薬品に比較して高額であるにも関わらず、後発医薬品の普及率は欧米諸国に比較して低い傾向がある^{42,43)}。その理由としては、後発医薬品に対する品質や臨床での同等性の疑問、製品の情報提供の乏しさなどが挙げられる。実際に医療従事者は医薬品に関する情報を添付文書から得ることが多い。しかしながら、後発医薬品の中には重要な情報源となる添付文書に薬物動態を示していないものや薬物動態にばらつきの指標となる標準偏差、標準誤差などの記載がないものが存在する。後発医薬品は先発医薬品との生物学的同等性を試験する必要がある、その品質を評価する上で必要となるデータを医療機関に示す義務がある⁴⁹⁾。したがって、後発医薬品での信頼性の確立には、後発医薬品を製造、販売する企業が先発医薬品と限りなく同等の品質の医薬品を製造し、安定に供給するための企業努力を行い、積極的に情報を開示していく必要があると考える。また、我々が実施した実臨床における先発医薬品と後発医薬品両製剤の安全性を比較検討したレトロスペクティブ調査を行うことも極

めて有用であると考えられる。特に抗がん薬における先発医薬品と後発医薬品について比較検討した報告は少ないことから^{50,51)}、本調査結果はたいへん有意義と考えている。今後、抗がん薬の先発医薬品から後発医薬品への切り替えが臨床現場においてますます促進されていくものと考えられ、このような知見を踏まえて切り替えを行うことが重要である。

今回の検討より、安全性の観点からは、GE-non-alc-DTX は OR-non-alc-DTX と同様に使用できることが示唆された。しかしながら、本調査において対象とした症例は、各製剤を別患者に投与した症例を検討しているため、個体間格差による影響も否定できない。また、有効性に関する検討として、Progression Free Survival (PFS) や Overall Survival (OS) の検討を行っていないが、乳癌術後補助化学療法が適応となる多くの患者は、それらが起こりうるイベントまでの期間が長いため、現在までにそれらの患者のほとんどがイベントフリーで経過されており、それらに関して検討することができなかった。そのため、今後はさらなる症例の集積と追跡期間を延長して行うなど、詳細な比較検討を行っていく必要がある。

II—3. 結論

DTX alone 療法, TC 療法において, 製剤間における有害事象の発生頻度に有意差は認められなかったことから, GE-non-alc-DTX は OR-non-alc-DTX に対して安全性の面ではほぼ同等であると考えられた。また後発医薬品は, 安価であることはもちろんのこと, アルコールに過敏な患者に対しても投与が簡便であることや職業性曝露対策が講じられていること, さらにはアルコールによる溶解操作が不要で, 調製時間も短縮できより効率的な業務が実施可能となる。これらに鑑みれば, 日本で販売されているすべての DTX 非アルコール製剤について検証しているわけではないものの, GE-non-alc-DTX を使用する方が利便性が良く, より有用である可能性が高いと考えられる。

第Ⅲ章

抗がん薬調製環境における継続的な曝露調査の有用性

Ⅲ—1. 目的

医療現場における抗がん薬の職業性曝露は、それを取り扱う医療従事者が意図せず抗がん薬に曝露し健康被害が現れることであり、抗がん薬治療に携わる者は日々その危険に曝されている。実際に抗がん薬との因果関係が否定できない医療従事者の健康被害の報告が1990年代より、Methotrexate, Dacarbazine, Bleomycin, Doxorubicin, Cisplatin, Etoposide, Cyclophosphamide (CPA), Melphalan, Tamoxifen などの薬物に関して国内外から報告されている⁹⁻¹¹⁾。

2014年5月に厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課長通知（基安化発0529第1号）が発出され⁵²⁾、安全キャビネット（Biological Safety Cabinet: BSC）の設置をはじめ、閉鎖式接続器具（以下、CSTD）等の活用、ガウンテクニックの徹底、作業手順の策定、曝露した際の対処方法の策定などが推進された。また、2016年度診療報酬改定で、抗がん薬を注射する一部患者に対して算定できる「無菌製剤処理料¹⁾」の対象を拡大し、新たにCSTDを使用した場合に180点が算定できるようになった。このような背景において、抗がん薬による職業性曝露に対する安全対策をさらに効果的に進めていくには、抗がん薬を調製している現場の環境調査と安全対策の評価が必要と考えられる。そこで今回、国立病院機構ネットワーク共同研究「多施設共同抗がん薬曝露実態調査と医療従事者の安全確保のための

“Hazardous Drugs の安全な取り扱い”の概念構築」に参加し、国立病院機構東京医療センター（以下、当院）において、3 ヶ年にわたる CPA および 5-Fluorouracil (5-FU) の曝露調査を実施し、実態把握と曝露調査結果を鑑みた対策を講じその効果を検討した。また、抗がん薬が患者に投与されるまでには、薬剤のミキシング、輸液ラインのプライミング、三方活栓への接続等、様々な過程において、抗がん薬に曝露する危険性が存在する。そこで大腸がんの標準治療である FOLFOX/FOLFIRI療法⁷⁾において、携帯型持続注入ポンプ（以下、注入ポンプ）に 5-FU を充填する際、希釈用溶媒によるプライミング手技により、注入ポンプのチューブ先端から 5-FU が漏出し、それが曝露に起因する可能性を考え調査を行い、検討した。

Ⅲ—2. 考察

当院では、1 回目の曝露調査結果を踏まえ CSTD について再検討を行った。

CSTD の主要な 3 製品において、機能面は既報の文献を参考とし、運用面は薬剤部員のみならず看護部とともに評価を行うなど 5 項目で比較検討した。その結果を Table 3 に示す。

Table 3 閉鎖式薬物調製器具の比較

デバイス	ファシール®	ケモセーフ®	ネオシールド®
接続表面の液漏れ量 14), 15)	○		
差圧調節機構 12), 16)	○ 機械式	フィルター式	○ 機械式
操作性		○	
輸液ラインとの適合性			○
コスト※	¥4,180	¥3,080	¥2,500

※ 2 バイアルを調製する場合に必要なパーツの個数と標準販売価より試算

当院での比較検討の結果、もっとも利便性が高いと思われるものを ○ で示した。

接続表面の液漏れ量については、ファシール®（日本ベクトン・ディッキンソン（株），東京）の使用により、BSC への薬液の飛散を軽減し、他の CSTD と比較しても曝露防止効果が高いことが報告されている^{14,15}。差圧調節の機能については、気化した抗がん薬がベントフィルターを通過し、バイアル外に拡散する恐れがあるとされた報告があり¹⁶、ガイドラインにおいても機械式が優れる可能性を示している¹²。操作性については、これまでの使用による慣れの影響もあるが、プライミング操作を含め比較的簡便に操作可能であると、ケモセーフ®の評価が高かった。また、院内で採用している輸液ラインが JMS 社で統一されていることから、輸液ラインとの適合性においては、ネオシールド®が看護部の受け入れが最もよかった。コストの算出については、CPA を 2 バイアル調製する場合を想定し、調製に必要なパーツの個数と標準販売価より試算した。これらの比較から、ネオシールド®が機能面においてはエビデンスが十分とは言えないが、学会報告などでは一定の性能評価がされ始めていること、入院への CSTD 使用拡大を鑑みて、一連の操作において連続的に閉鎖系が保たれるよう輸液ラインとの適合性を重視したこと、コスト面など総合的に評価し、ネオシールド®を選択した。2 回目の調査実施までに、従来のケモセーフ®からネオシールド®に変更し、その使用法を周知徹底させることを目的に、抗がん薬別に、当院における調製方法に即した手順書を作成した（Fig. 8A, Fig. 8B）。

A

エンドキサン		ネオシールド		溶解 使用手順		国立病院機構 東京医療センター
<p>1. 準備</p> <p>【開封に必要な材料】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●バイアルカバー ●バッグアダプタ ●トランスファー ●シリンジ ●トランスファー ●シリンジ/薬液/バイアル <p>1 トランスファーにシリンジを接続</p> <p>2 溶解液にバッグアダプタを接続</p> <p>3 バイアルカバーを接続しツメをおさえる</p>						
<p>2. バッグから採液</p> <p>1 トランスファーを操作</p> <p>2 コックをバッグ側に回転</p> <p>3 採液</p> <p>4 コックを水平にして全方向OFF</p>						
<p>3. バイアルに注入</p> <p>1 バイアルを接続</p> <p>2 コックをバイアル側に回転</p> <p>3 注入</p> <p>4 コックを水平にして全方向OFF</p>						
<p>4. バイアル交換</p> <p>1 止まるまでバイアルを引寄せ強く</p> <p>2 リリーススイッチを押す</p> <p>3 バイアルを引寄せ、次のバイアルに交換</p> <p>4 溶解</p>						

B

5-FU		ネオシールド		シュアフェューザー 使用手順		国立病院機構 東京医療センター
<p>1. フライミング</p> <p>【開封に必要な材料】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●バイアルカバー ●NSプラグ ●PNロック ●トランスファー ●シュアフェューザー ●シリンジ/薬液/バイアル <p>1 シュアフェューザーにPNロックを接続してフライミングする</p> <p>2 フライミング済みのシュアフェューザーにNSプラグを接続</p> <p>3 トランスファーにシリンジを接続</p> <p>4 バイアルカバーを接続しツメをおさえる</p>						
<p>2. 採液</p> <p>1 トランスファーにバイアルを接続</p> <p>2 パージボタンを複数回押しながらシリンジを引く</p>						
<p>3. 注入</p> <p>1 トランスファーをシュアフェューザーに接続</p> <p>2 薬液を注入しトランスファーを取り外す</p> <p>注入後、さらに採液を行う場合はシュアフェューザーを取り外し「2. 採液」に戻る</p>						

Fig. 8 CSTD の使用手順書 A CPA B 5-FU

2 回目調査結果では、初回時と比較し CPA と 5-FU 両剤で曝露量の減少が見られたが BSC 外部から 5-FU が検出された。これは、調査時点において入院の調製に CSTD が導入されておらず、調査期間中それらの調製はサンプリングシートを設置していない方の BSC で行ったが、そこでの抗がん薬の飛散が調製者の靴などを介して無菌調製室床下に伝播されたものと推察した。そこで 3 回目調査実施までに看護師らと協働し、入院の調製にもネオシールド®を導入した。

3 回目の調査結果では、CPA の曝露量はほぼ認めなかったが、BSC 内部、さらに保護ガウンやグローブから高濃度の 5-FU が検出された。検出箇所から、5-FU の調製時に BSC 内部に薬液が飛散し、それが調製者に付着した可能性を考えた。2 回目の調査結果から CSTD を使用することによる一定の効果は示されており、ネオシールド®の使用によって CPA の曝露量は減少しているため、5-FU に限定した調製手技の中で何か問題がないか検討した。

大腸がんの標準治療である FOLFOX/FOLFIRI 療法¹⁷⁾において、注入ポンプへの 5-FU 充填時、プライミングを行う際に閉鎖系が解除されるため、そのプライミング手技が 5-FU の曝露に影響する可能性を考え調査した結果、チューブ先端に PN ロックを装着した場合、少なくとも 5-FU 充填開始から 15 分前後で 5-FU がチューブ先端から漏出することが示唆された。これは当院における機器を用いた PDA-FIA 法での実験結果であり、LC/MS/MS を用いて同様な実験を行った場合はさらに検出感度が高くなるため、5-FU スペクトルが確認されるまでの時間はさらに短縮されるものと推察される。

今回我々が行った実験条件以外にも、注入ポンプ充填時の 5-FU 注入速度、5-FU 濃度、希釈用溶媒の種類の違いなどが、5-FU スペクトルが確認されるまでの時間

に影響を及ぼす要因になり得ると予想されるが、BSC 内部の 5-FU 曝露の原因は、注入ポンプ調製時におけるプライミング手技が問題であった可能性が考えられた。

当院では多数の薬剤師が抗がん薬調製に携わるが、必ずしも均等にミキシングスキルを維持するだけの時間が確保されているわけではなく、注入ポンプのプライミング手技も統一されていない状況である。ネオシールド® への変更に伴い、注入ポンプチューブ先端に PN ロックを接続する運用となった。それにより、チューブ先端から希釈用溶媒の滴下が確認されるまでに約 3 分 30 秒を要するため、調製者によっては希釈用溶媒を充填し、滴下が確認できるまでの時間を利用して 5-FU を採取し注入ポンプへの充填を開始していることが判明した。そのような手技ではチューブ先端から薬液が滴下されてからもなお、5-FU の充填がすべて完了するまでクランプを閉じずに調製を行っている可能性があり、チューブ先端からの薬液により曝露する可能性が非常に高い。チューブ先端から希釈用溶媒の滴下が確認できた後、確実にチューブのクランプを閉じ、その後 5-FU の充填を開始するといった調製手技の徹底が重要であると考えられた。

2015 年に日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会の合同で作成された「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」が発刊された¹²⁾。これは適切な个人防护具や CSTD の使用により、抗がん薬による曝露軽減がなされることのみならず、調製時や投与時、廃棄から患者排泄物などを含んだ総合的な対策にまで言及しているため、それに即した運用を行うことが重要である。しかし、抗がん薬の調製から投与までの手技や操作において閉鎖系が解除される部分など、CSTD を正しく使用しても抗がん薬の曝露を完全に予防することは困難である。さらに抗がん薬のバイアル表面の付着について調査を実施した結果、多検体におけるバイアル表面の汚染と、製品によって汚染の傾向が異なっていたことを吉田らが報

告している⁵³⁾。一部の抗がん薬の製造過程においてもすでに表面汚染されていることが明らかになっていることから適切な管理を講じる必要がある。抗がん薬の曝露を最小限にするためには、飛散状況をモニタリングし、その結果に応じて対策を講じていくことが重要であると考える。

今回我々が行った研究は、CSTD 使用下における環境調査を実施し、さらにその実態調査を継続し、その結果から必要に応じて対策を講じることの有用性と意義を示しており、この結果は臨床現場に寄与するものと期待している。

Ⅲ—3. 結論

今回我々は、CPA と 5-FU を対象とし、抗がん薬調製環境下における曝露調査を 3 回実施した。各回の調査結果を鑑み、CSTD の変更および使用拡大や、調製手技の確認、調製マニュアルの整備などを行った。調査の結果、CPA は継時的に曝露量の減少を認めたが、5-FU は対策を講じたにも関わらず、BSC 内部や保護ガウン、グローブなどから高濃度に検出された。我々が行った持続注入ポンプを用いた検証実験の結果、注入ポンプチューブのプライミング手技によって、チューブ先端から 5-FU が漏出してしまいう可能性が明らかとなり、5-FU 曝露の一因となり得ることが示唆された。

抗がん薬の調製から投与までの手技や操作において、閉鎖系が解除される部分など、CSTD を正しく使用しても抗がん薬の曝露を完全に予防することは困難であり、抗がん薬の曝露を最小限にするためには、飛散状況をモニタリングし、その結果を調製者で共有し、調製手技の見直しを図るなど対策を講じていくことが重要であると考えられた。

第IV章

「薬剤師外来（抗がん薬）」の運用と有用性の評価

IV—1. 目的

近年、外来化学療法加算の新設や診療群分類別包括評価（Diagnosis Procedure Combination: DPC）制度の導入などにより、がん薬物療法は入院から外来へシフトしている。また、画期的な分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬をはじめ、新規経口抗がん薬や、治療効果の高い支持療法薬が承認されたことも外来がん薬物療法の促進に拍車をかけている。また、がん患者は複雑な因子を抱えているため、医師の限られた診療時間の中で患者の問題をすべて拾い上げ、きめ細やかな対応を実践するには、実臨床における日常多忙な医師には負担が極めて大きいと思われる。

このような状況の中、質の高いがん薬物療法を提供するためには医師のみならず、看護師、医療ソーシャルワーカーなどの各領域の専門職から構成されるチーム医療が重要であり、我々薬剤師も入院のみならず外来におけるがん薬物療法に対して、積極的かつ主体的に参画していくことが必須と考えている。国立病院機構東京医療センター（以下、当院）では、外来がん薬物療法への関わりとして、外来化学療法室に薬剤師1名が常駐し、注射抗がん薬による治療患者に対して、治療初回導入時における薬剤指導をはじめ、副作用モニタリング、患者教育、医師への処方提案、処方設計支援など多岐にわたる薬学的介入を実践している。しかしながら、経

口抗がん薬のみで治療を行う場合には、病院薬剤師による介入が難しく、患者の服薬状況や副作用などを早期に把握することが困難な状況であった。そこで外来化学療法室における業務に加えて、一部の経口抗がん薬を対象に医師の診療支援と、安全で有効な外来がん薬物療法を実践することを目的として、2013年10月に「薬剤師外来（抗がん薬）」を開設した。

本研究では、「薬剤師外来（抗がん薬）」の開設後3年半の業務実績を調査するとともに、本外来への依頼医師を対象にして、“「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関する調査”と題したアンケート形式による調査を行い、これまでの「薬剤師外来（抗がん薬）」に対する評価と、本外来に求められている役割、その意義、有用性について検討したので報告する。

IV—2. 方法

1. 「薬剤師外来（抗がん薬）」の運用と体制

「薬剤師外来（抗がん薬）」の開設にあたっては円滑で適正な運用が求められるため、まずはその運用方法を定めることから開始した。当院における「薬剤師外来（抗がん薬）」の運用フローチャートを Fig. 9 に示した。

「薬剤師外来（抗がん薬）」の実施場所として、患者のプライバシーに配慮した環境を確保すべく、薬剤部内（調剤室）に薬剤師外来専用ブースを造設した。また、「薬剤師外来（抗がん薬）」の対象は、重篤な副作用の出現頻度が高い経口分子標的薬のレゴラフェニブ水和物（以下、regorafenib）、ソラフェニブトシル酸塩（以下、sorafenib）や煩雑な服用方法である経口抗がん薬のトリフルリジン・チピラシル塩酸塩（以下、TAS-102）を服用している患者とした。「薬剤師外来（抗がん薬）」を担当する薬剤師は、日本医療薬学会認定がん専門薬剤師、日本病院薬剤師会認定がん薬物療法認定薬剤師、日本臨床腫瘍薬学会認定外来がん治療認定薬剤師のいずれかを取得している薬剤師とした。

また、1 枠 30 分として電子カルテ（CIS V300, 日本 IBM, 東京, 日本）上に「薬剤師外来（抗がん薬）」の面談予約枠を作成し、医師の希望に即して、「薬剤師外来（抗がん薬）」に依頼のあった患者に対し、薬学的介入を行うこととした。初回介入時は、原則として医師の診察後に実施しており、各種抗がん薬を製造、販売する製薬企業の患者用説明資料等を利用し、薬剤の用法・用量、治療スケジュール、予想される副作用、日常生活における注意点などに関する説明を行っている。また必要に応じて、タブレット型端末を用い、当院オリジナルの薬剤説明動画

を供覧し、患者の理解度の向上を図っている。その一方で、2回目以降の介入においては医師の診察前に対応している。その際は、服薬アドヒアランス、血液検査結果、バイタルサイン、身体所見を確認し、患者・家族の訴えを傾聴するなどして副作用の早期発見に努めている。さらに、専門的知識を有した薬剤師の視点から、治療に伴う副作用を Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.0.に基づいて Grade 評価し、その評価に応じて支持療法薬の処方、抗がん薬の減量、休薬期間の提案などの処方支援を医師に行っている。

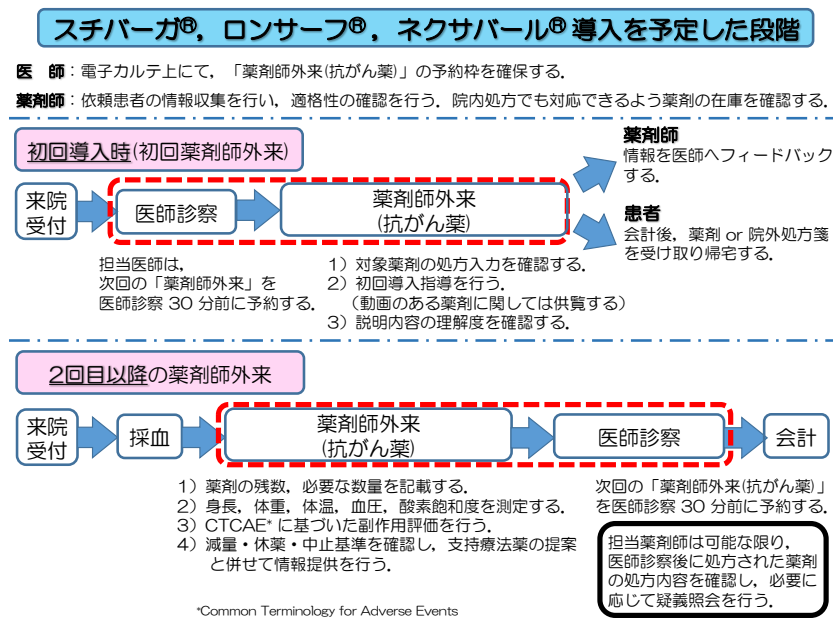


Fig. 9 「薬剤師外来(抗がん薬)」の運用フローチャート

2. 「薬剤師外来(抗がん薬)」の実績調査

2014年1月～2017年6月の3年半において、「薬剤師外来(抗がん薬)」に依頼された外来患者を対象とした。調査内容は、薬剤別の実施件数、薬剤別の所要時間、医師への処方支援とその受け入れ状況、および支持療法薬提案の対象となった有害事象、内服アドヒアランスとした。なお、医師への処方支援とその受け入れ状況、および支持療法薬提案の対象となった有害事象の調査において、我々が行った

処方支援に関し、その投与量、用法、投与日数、あるいは投与回数などの提案内容がすべて採用されたものを「了承」とした。また、処方支援内容の一部が修正され採用されたものを「一部了承」とした。処方支援内容が全く採用されなかったものを「却下」とした。また内服アドヒアランスは、患者が実際に服用した回数を、本来服用すべき回数で除した値を割合として算出した。

3. 「薬剤師外来（抗がん薬）」の役割とその意義、有用性についての調査

2014年1月～2017年6月の3年半において、「薬剤師外来（抗がん薬）」に依頼歴があり、かつ2017年4月現在、当院に常勤している医師12名を対象として、“「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関するアンケート調査”を行った（Fig. 10a, Fig. 10b）。調査方法は、直接医師との対面による聞き取り調査とした。なお、今村ら¹⁸⁾は、医師、看護師を対象として、がん専門薬剤師が外来がん治療全般に対してのマネジメントを支援するサポート外来の有用性をアンケート調査しており、その際に使用されたアンケート内容を参考にして、「薬剤師外来（抗がん薬）」業務とその臨床活動の有用性評価を行った。設問の選択肢は「大変役に立つ」を5点、「役に立つ」を4点、「役に立たない」を2点、「全く役に立たない」を1点、「依頼患者での関与はなかった」は除外して定量的な評価を行った¹⁸⁾。なお、「どちらでもない」を3点とした選択肢は設けずに、3点以上であれば有用性が高いこととし、3点未満であれば有用性が低いこととした。さらに、「薬剤師外来（抗がん薬）」の機能として、期待の大きい業務、医師が考える最も大切な条件の探索と、今後の業務発展のための意見を自由記載で求めた。

4. 統計処理

統計学的検討には、統計解析ソフトウェアの IBM® SPSS® Statistics v24（日本アイ・ビー・エム（株），東京，日本）を用い，2 群間の順位尺度比較には Student t-test を行い， $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

5. 倫理的配慮

本研究は，国立病院機構東京医療センターにおける人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認（受付番号；R17-149，承認日；2017年12月4日）を得て，科学者の行動規範（日本学術会議声明 2013）を遵守して実施した。

「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関する調査

1. 「薬剤師外来（抗がん薬）」にご依頼いただいた患者に対して、がん薬物療法に精通した薬剤師（がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師、外来がん治療認定薬剤師）が関与している以下の業務についての有用性を評価してください。評価は、大変役に立つ=A、役に立つ=B、役に立たない=C、全く役に立たない=D、依頼患者での関与はなかった=X として選択してください。

- | | |
|-----------------------------------|---------------|
| ①全身状態や全身アセスメント | [A・B・C・D・X] |
| ②抗がん薬の服薬状況(アドヒアランス)の確認 | [A・B・C・D・X] |
| ③常用薬の服薬状況(アドヒアランス)の確認 | [A・B・C・D・X] |
| ④患者状態や治療効果に応じた治療方針の提案 | [A・B・C・D・X] |
| ⑤主治医が実施した IC や告知の補足説明 | [A・B・C・D・X] |
| ⑥抗がん薬治療の施行可否の提案 | [A・B・C・D・X] |
| ⑦抗がん薬治療の投与量調整の提案 | [A・B・C・D・X] |
| ⑧副作用等の症状コントロールなど支持療法の提案や検査などの提案 | [A・B・C・D・X] |
| ⑨麻薬を使用した疼痛コントロールなど緩和ケアに関する提案 | [A・B・C・D・X] |
| ⑩リスクマネジメント(相互作用、重複投与、投与量や用法用量の確認) | [A・B・C・D・X] |
| ⑪自宅での生活指導など安全で効果的な治療遂行のための各種患者指導 | [A・B・C・D・X] |
| ⑫患者や家族の悩みや不安に対する精神的ケア | [A・B・C・D・X] |

2. 1.の①～⑫の中で「薬剤師外来（抗がん薬）」の機能として、特に期待の大きい業務を3つお聞かせください。[] 内に番号を記載してください。

[] [] []

3. 「薬剤師外来（抗がん薬）」での薬剤師の臨床活動は、下記に記した4つの役割において有用でしょうか？評価は、大変役に立つ=A、役に立つ=B、役に立たない=C、全く役に立たない=D、依頼患者での関与はなかった=X として選択してください。

- | | |
|--------------------------------------|---------------|
| ⑬医師業務の負担軽減 | [A・B・C・D・X] |
| ⑭医療の質の向上 | [A・B・C・D・X] |
| ⑮医療の安全性の向上(相互作用、重複投与、投与量や用法用量の確認の強化) | [A・B・C・D・X] |
| ⑯患者の治療に対する安心感、満足感の向上 | [A・B・C・D・X] |

Fig. 10 a 「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関する調査（表）

4. 「薬剤師外来（抗がん薬）」に運用に際して、医師が考える最も大切な条件と思うもの1つに○をしてください。

- ・ 詳細な電子カルテ記録がなされていること
- ・ 診療ガイドラインに即した抗がん薬治療を提案できること
- ・ 抗がん薬に精通した薬剤師による診療支援が受けられること
- ・ チーム医療に積極的な姿勢であること
- ・ 真心を持って患者介入できること
- ・ その他 (_____)

5. 「薬剤師外来（抗がん薬）」に対するご意見があればお聞かせください。

(_____)

お忙しい中、調査にご協力くださりましてありがとうございました。
国立病院機構東京医療センター 薬剤部

Fig. 10 b 「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関する調査（裏）

IV—3. 結果

1. 薬剤師外来（抗がん薬）」の運用実績

2014年1月から2017年6月までの薬剤別実施件数について Table 4 に示した。

「薬剤師外来（抗がん薬）」が対象としている TAS-102, regorafenib, sorafenib の「薬剤師外来（抗がん薬）」への依頼割合は、それぞれ 97.3%, 100%, 93.75% であり、実施総件数は 518 件であった。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における三次治療以降で用いられる TAS-102 が 374 件 (72.20%) で最も多かったが、同がん種同治療ラインで用いられる regorafenib は 80 件 (15.44%) であった。

切除不能な肝細胞がんで用いられる sorafenib は、64 件 (12.36%) で最も少なかった。

Table 4 薬剤別の「薬剤師外来（抗がん薬）」実施件数

抗がん薬の名称	件数 (%)	人数 (%)
TAS-102	374 (72.20)	34 (68.00) ※1
regorafenib	80 (15.44)	9 (18.00) ※2
sorafenib	64 (12.36)	7 (14.00)

※1 Regorafenib 使用患者の重複 8 名を含む

※2 TAS-102 使用患者の重複 8 名を含む

薬剤別の「薬剤師外来（抗がん薬）」の所要時間を Fig. 11 に示した。

所要時間の中央値は、TAS-102 が 20 分、regorafenib が 25 分、sorafenib が 30 分であった。実施件数が最も多かった TAS-102 はその他の薬剤に比較して短時間であり、regorafenib、sorafenib は TAS-102 に比較して 5 分間以上長かった。また、各薬剤に共通して、薬剤師外来における患者の対応時間が 30 分を越える症例があった。

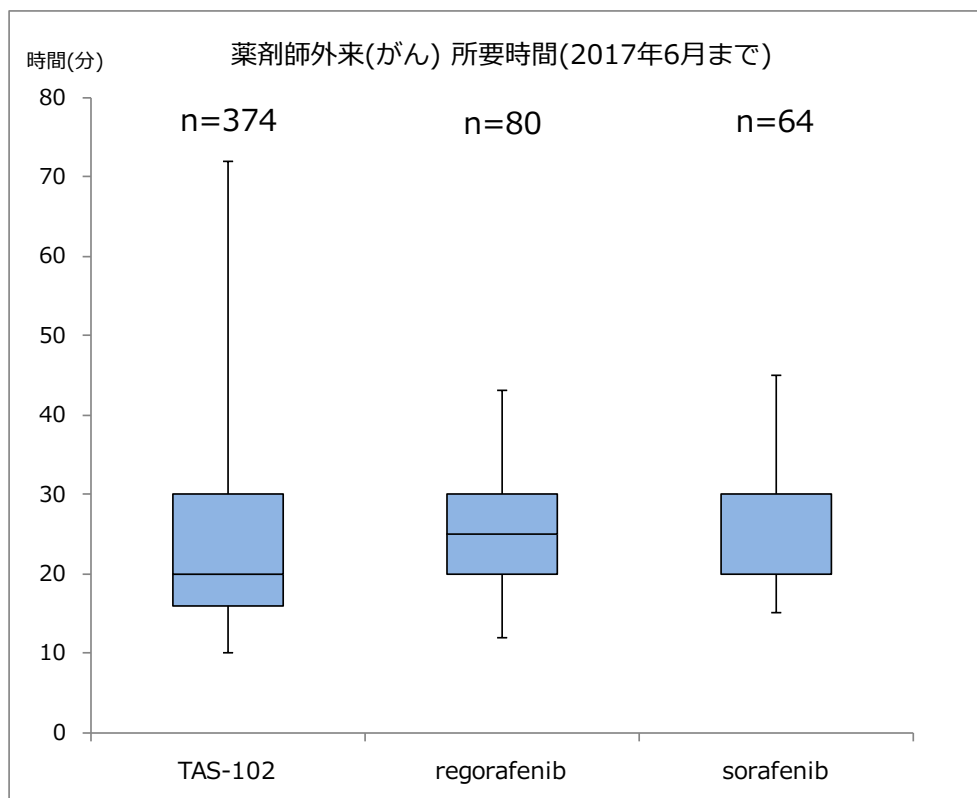


Fig. 11 薬剤別の「薬剤師外来（抗がん薬）」の所要時間

「薬剤師外来（抗がん薬）」における処方提案の内容とその受入れ状況を Fig. 12 に示した。

処方支援は実施総件数の 87% で行われており、その内訳は投与期間、投与量、投与方法の順に多く、それらの処方支援内容は多岐にわたっていた。また、支持療法薬の処方提案は全体の約半数を占めていた。

処方支援として処方提案した全体の 95.5% が医師に了承か一部了承されており、却下はわずか 4.5% であった。

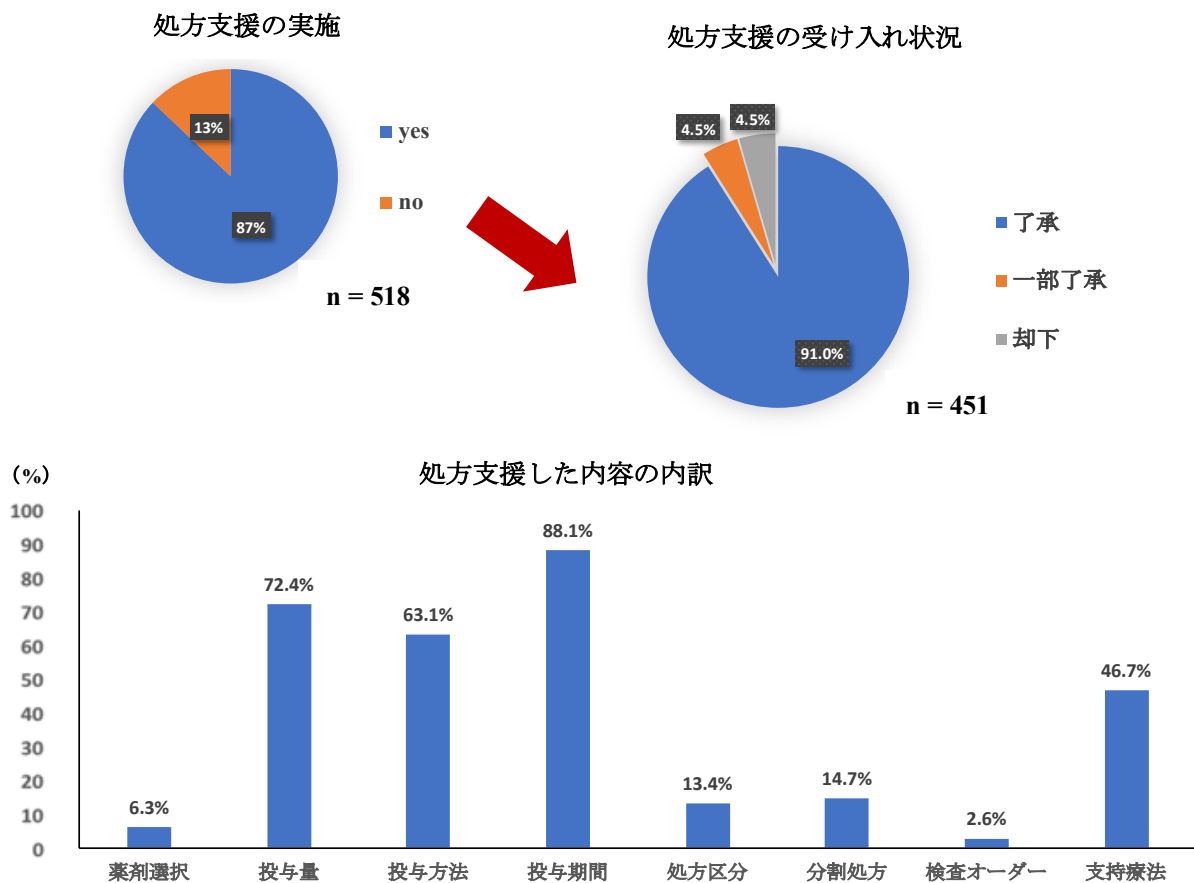


Fig. 12 処方支援した内容とその受け入れ状況

支持療法薬の処方提案の実施状況と受け入れ状況，その提案対象となった有害事象を Fig. 13 に示した。

支持療法薬の処方提案は実施総件数の 46.7% で行われており，その内訳は皮膚障害が最も多く，次いで疼痛，血圧の順に多かった。その一方で，食欲不振や味覚異常に対する処方提案件数は皮膚障害に比して著しく低かった。

支持療法薬の処方提案した全体の 96.3% が医師に了承か一部了承されており，却下はわずか 3.7% であった。

さらに，「薬剤師外来（抗がん薬）」で対応した患者の内服アドヒアランスは 95.2% であり，その患者の 85% は内服アドヒアランス 100% であった。

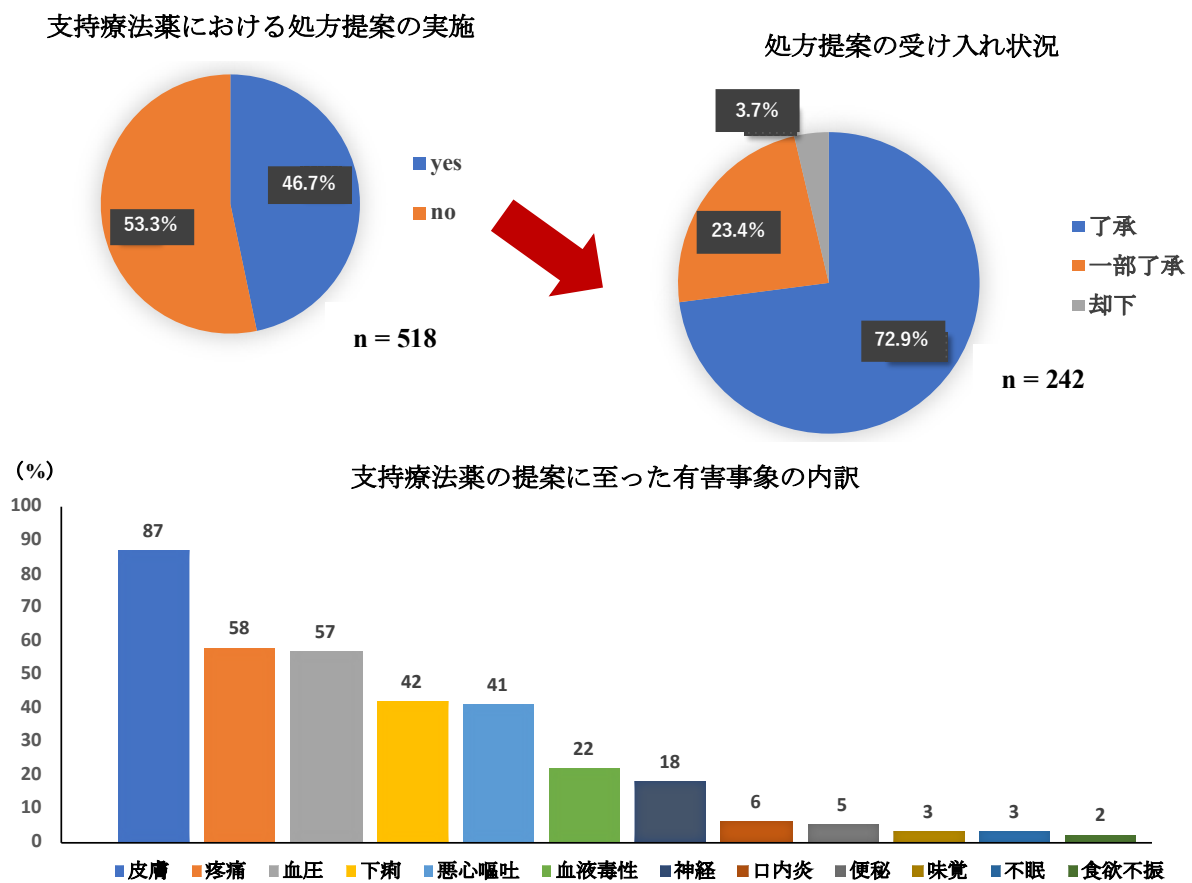


Fig. 13 支持療法薬の処方提案とその対象となった有害事象

2. 「薬剤師外来（抗がん薬）」の役割とその意義，有用性についての調査

“「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関する調査”の結果を Table 5, Table 6, Fig. 14a, Fig. 14b に示した。

「薬剤師外来（抗がん薬）」における代表的な業務内容の有用性評価（Table 5）では、ほとんどの医師が大変役に立つと答えられており，抗がん薬治療の投与量調整の提案，副作用等の症状コントロールなど支持療法の提案や検査などの提案，リスクマネジメント（相互作用，重複投与，投与量や用法用量の確認）についてはすべての医師が「大変役に立つ」と答えられていた。「役に立たない」あるいは「全く役に立たない」と答えられていた医師は一人もいなかった。その臨床活動における役割としての有用性調査（Table 6）では，相互作用，重複投与，投与量や用法用量の確認の強化などの「医療の安全性の向上」において，すべての医師が「大変役に立つ」と答えられていた。続いて，「医療の質の向上」と「医師業務の負担軽減」が同数で評価が高かった。

次に，「薬剤師外来（抗がん薬）」の機能として，医師の期待の大きい業務は，「抗がん薬治療の投与量調整の提案」であり，次いで「副作用等の症状コントロールなど支持療法の提案や検査などの提案」，「抗がん薬治療の施行可否の提案」であった（Fig. 14a）。また，医師が考える最も大切な条件では，「抗がん薬に精通した薬剤師による診療支援が受けられること」が他に比して圧倒的に多かった（Fig. 14b）。

最後に今後の業務発展のための意見を自由記載では，多くの抗がん薬で対応してほしい，C型肝炎治療薬など多領域の薬剤においても対応してほしいなど，ほとんどの医師が「薬剤師外来」の介入拡大を求めている。また，薬剤の話題ではなくても医師からの依頼ニーズに対して臨機応変に応じている点が評価されていた。

Table 5 「薬剤師外来（抗がん薬）」における代表的な業務内容の有用性評価

質問事項	医師の評価	平均値の95% 信頼区間	p value
① 全身状態や全身アセスメント	4.67 ± 0.49	4.35 - 4.98	<0.001
② 抗がん薬の服薬状況(アドヒアランス)の確認	4.83 ± 0.39	4.59 - 5.08	<0.001
③ 常用薬の服薬状況(アドヒアランス)の確認	4.83 ± 0.39	4.59 - 5.08	<0.001
④ 患者状態や治療効果に応じた治療方針の提案	4.83 ± 0.39	4.59 - 5.08	<0.001
⑤ 主治医が実施したICや告知の補足説明	4.67 ± 0.49	4.35 - 4.98	<0.001
⑥ 抗がん薬治療の施行可否の提案	4.83 ± 0.39	4.59 - 5.08	<0.001
⑦ 抗がん薬治療の投与量調整の提案	5.00 ± 0.00	(-)	(-)
⑧ 副作用等の症状コントロールなど支持療法の提案や検査などの提案	5.00 ± 0.00	(-)	(-)
⑨ 麻薬を使用した疼痛コントロールなど緩和ケアに関する提案	4.75 ± 0.45	4.46 - 5.04	<0.001
⑩ リスクマネジメント(相互作用、重複投与、投与量や用法用量の確認)	5.00 ± 0.00	(-)	(-)
⑪ 自宅での生活指導など安全で効果的な治療遂行のための各種患者指導	4.67 ± 0.49	4.35 - 4.98	<0.001
⑫ 患者や家族の悩みや不安に対する精神的ケア	4.67 ± 0.49	4.35 - 4.98	<0.001

医師 (n = 12). mean ± standard deviation で表記した. Student's t-test を行い, p < 0.05 で有意差ありとした.
 大変役に立つ: 5点, 役に立つ: 4点, 役に立たない: 2点, 全く役に立たない: 1点にスコア化し定量的に評価した.

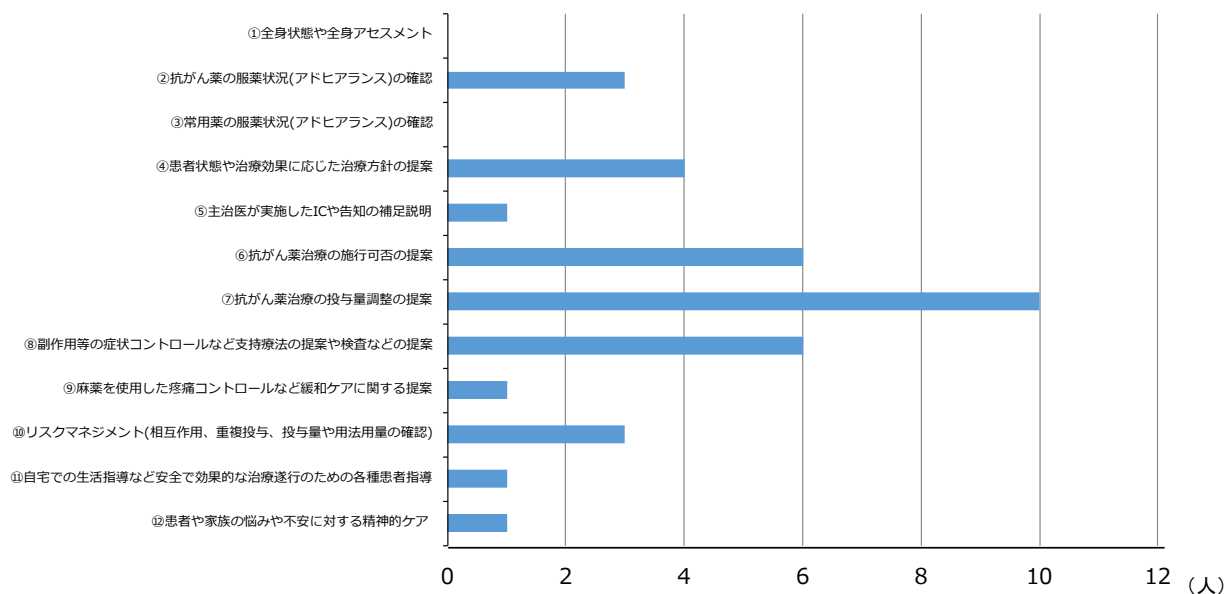


Fig. 14 a 「薬剤師外来（抗がん薬）」の機能として期待の大きい3つの業務

Table 6 「薬剤師外来（抗がん薬）」の臨床活動における有用性評価

質問事項	医師の評価	平均値の95% 信頼区間	p value
⑬ 医師業務の負担軽減	4.92 ± 0.29	4.73 – 5.10	<0.001
⑭ 医療の質の向上	4.92 ± 0.29	4.73 – 5.10	<0.001
⑮ 医療の安全性の向上(相互作用、重複投与、投与量や用法用量の確認の強化)	5.00 ± 0.00	(-)	(-)
⑯ 患者の治療に対する安心感、満足感の向上	4.83 ± 0.39	4.59 – 5.08	<0.001

医師 (n = 12). mean ± standard deviation で表記した. Student's t-test を行い, p<0.05 で有意差ありとした.
大変役に立つ: 5点, 役に立つ: 4点, 役に立たない: 2点, 全く役に立たない: 1点にスコア化し定量的に評価した.

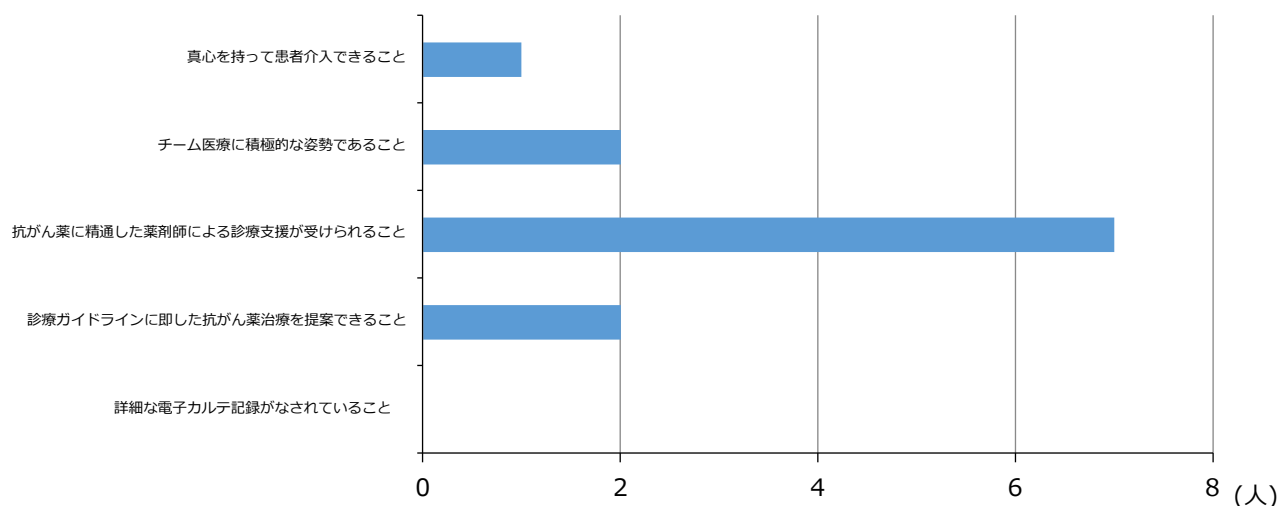


Fig. 14 b 「薬剤師外来（抗がん薬）」に対して医師が考える大切な条件

IV—4. 考察

現在日本は、人口減少と少子高齢化の急速な進展に直面しており、がん医療を取り巻く環境は社会問題化し、実臨床の場においても、医師の日常業務は多忙を極めている。その結果、患者一人当たり提供される医療の質の低下が懸念され、がん患者の QOL 低下や、生存期間さえも短縮させてしまう可能性がある。そのような状況の中、がん患者を対象とした医療専門職によるがん患者支援外来は、看護師による外来看護相談、薬剤師による外来お薬相談、管理栄養士による栄養指導外来など、それぞれの専門性を活かした相談や指導などを主業務とし、各施設や近隣地域とともに社会的ニーズに応じて独自に発展してきている。

「薬剤師外来」を実践している他施設の薬剤師から、薬剤師による処方提案が副作用症状の改善などの有益なアウトカムを生み出し、質の高い薬物療法マネジメントを可能にするという取り組みがすでにいくつも報告されており、外来がん薬物療法における有用性が示されている¹⁸⁻²¹⁾。当院においても、日常多忙な医師の業務負担軽減につながるような役割分担と、その連携方法を確立することで、がん医療の質の向上や、患者の QOL の向上に寄与できると考え、「薬剤師外来（抗がん薬）」を開設する経緯に至った⁵⁴⁾。フローチャート (Fig. 9) に示した通り、当院における「薬剤師外来（抗がん薬）」の運用方法を確立し、主治医の診察との役割分担を明確に示したことで、医師から良好に理解を得ることができ、実臨床において円滑に稼働させることに成功した。

主治医による「薬剤師外来（抗がん薬）」への依頼割合は 90 % 以上であり、このことから薬剤師に対する診療支援への期待が伺えた。「薬剤師外来（抗がん

薬)」に要した時間 (Fig. 11) は TAS-102 に比較して, regorafenib, sorafenib などの重篤な皮膚障害を出現しやすい薬剤において対応時間が長かった。支持療法薬の提案対象となった有害事象 (Fig. 13) をみても皮膚障害の提案件数がもっとも多く, 手足の丁寧な観察, 外用薬の使用法の指導や使用状況の確認, 日常生活における指導, 症状の程度に応じた減量や休薬提案など, 皮膚障害に対する介入のポイントが多岐にわたるためであると考えられた。その一方で, 食欲不振や味覚異常など, 支持療法薬としてのエビデンスが乏しい有害事象や, 客観性に乏しい有害事象については, 処方提案件数が少ない傾向にあるものと考えられた。Ethan Basch ら⁵⁵⁾ は, 医療従事者と患者間には客観性に乏しい有害事象評価において, その評価に大きな差があり, 医療従事者はそれを過小評価していることを報告している。そのため, 客観性に乏しい有害事象については, 支持療法薬の処方提案件数が少なかった可能性がある。

本調査結果では, 我々薬剤師が実施した処方支援の了承率は 90% 以上と高率であったことから, 医師の薬剤師に対する信頼が高いものと推察された。了承されなかった提案の多くは, 抗がん薬の減量, 中止に関する提案であった。薬剤師は, 患者の副作用評価に基づき, ガイドラインや適正使用ガイド, 添付文書に記載されている基準などに遵守して, 減量や休薬などの提案を行っているが, 医師は, 患者からの要望, 患者の全身状態を考慮したうえで, 医学的な視点から, 不測時における対応や外来受診の指示を出し, 治療スケジュールの修飾を行うこともある。このように主治医は医師としての医学的知見を基礎とした上で, 薬剤師からの提案を判断材料に加えて治療継続の有無や処方内容などを検討し, 最終的な治療方針を決定していることが推察された。

中島ら⁵⁶⁾は薬剤師外来での介入において、副作用出現時の対応およびその予防に対する患者理解度が薬剤師外来未介入と比較して著しく改善されたことを示している。これらの報告から、実臨床において日常多忙な医師の診療では、主として病態の診察に主眼をおかざるを得ないため、有害事象や服用状況などを確認するための時間の捻出が困難となり、がん患者と十分にコミュニケーションができない可能性が推察される。このような報告と我々の調査結果から、「薬剤師外来（抗がん薬）」は、医師の診療支援に繋がり、かつ効果的で安全な外来がん薬物療法を実践するための一助となる役割を果たしていると考えられる。また、「薬剤師外来（抗がん薬）」で対応した患者の内服アドヒアランスは平均 95.2% であった。アドヒアランスは、抗がん薬の治療効果に大きく影響し⁵⁷⁻⁵⁹⁾、アドヒアランスの低下は期待した効果が得られないばかりか、予期せぬ副作用の危険性をもはらむ。さらに、本来であれば副作用を軽減する目的で服用する支持療法薬の治療効果が得られず大きな問題になり得るケースや、副作用の重篤度が治療効果の予測因子の一つとなる薬剤があるため、アドヒアランスの低下をきたさないようあらかじめ患者に説明しておくことが肝要である^{60,61)}。「薬剤師外来（抗がん薬）」における薬学的介入を通じて、この点を患者に十分理解してもらうことで、内服アドヒアランスが向上し、治療効果を最大限に発揮することができると考えられる。

次に、“「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関するアンケート調査”の結果から、「薬剤師外来（抗がん薬）」の機能において、期待の大きい3つの業務として、「抗がん薬投与量の調整」、「治療施行可否の提案」、「支持療法薬の提案」を挙げていた。「薬剤師外来（抗がん薬）」における薬剤師の活動は、医療の安全性や質の向上、医師の業務負担軽減、患者の満足度向上に役に立つと評価されていた。また、「薬剤師外来（抗がん薬）」の運用に際して、医師が考える大切な

条件とは？との設問では、「がん薬物療法に精通した薬剤師による診療支援を受けられること」が最も多く、次いで「診療ガイドラインに即した抗がん薬治療を提案できること」と答えられていた。また半数以上の医師が今後、「薬剤師外来（抗がん薬）」の対象薬剤を拡大してほしいとの要望を挙げており、抗がん薬のみならずC型肝炎治療薬など、アドヒアランスや副作用管理が重要となる薬剤に対して薬剤師の介入を期待されていた。

医師は、効果的で安全な薬物療法の実践を望んでおり、薬剤師によるがん医療への積極的な参画姿勢が評価され、治療の質の向上や医師業務の負担軽減につながっているとしてその有用性が高く評価されているものと思われた。また、担当する薬剤師は、その領域に精通する薬剤師であることが重要であり、専門的知識を有した薬剤師による薬学的な介入であるからこそ、この取り組みは有用であり、医師の信頼につながるものと考えている。

2014年度診療報酬改定において、がん患者指導管理料3が新設された。これは、継続的ながん薬物療法を受ける患者に対し、医師または薬剤師による抗がん薬の投薬または注射の必要性などについて、患者の同意を得て文書により説明を行った場合、6回に限り200点が算定できるものであり、当院でも「薬剤師外来（抗がん薬）」の依頼患者を対象に、算定を開始している。がん患者指導管理料3の新設は、がん薬物療法における薬剤師の専門性とこれまでの実績が診療報酬という形で初めて評価された極めて貴重なものであるといえ、今後、本管理料の算定実績だけが注視されるのではなく、その指導内容の質をさらに高め、我々薬剤師が質の高い薬物治療を提供し、多職種からも評価される取り組みを実践していきたいと考えている。特に当院では、限られた医療資源で質の高い医療を効率的に提供することを目指しており、その一例として薬剤師と特定行為研修を修了した看護師、すなわち特

定看護師⁶²⁾のスキルミックスなどにより、それぞれの専門性を最大限発揮できるような薬剤師外来を構想している。

今回の研究を通じて、薬剤師による外来がん薬物療法への介入は、主治医から高くその有益性が評価されていることが判明し、「薬剤師外来（抗がん薬）」に期待されていることも明らかになった。今後、外来がん薬物療法を受ける患者はさらに増加することが予想される。効果的で安全な外来がん薬物療法を提供できるよう

「薬剤師外来（抗がん薬）」の環境整備の拡充を図り、対象診療科や対象薬剤を拡大させたいと考えているが、現在の人員体制では対応困難な場合があり、専門知識を有する薬剤師の育成が急務であると考えている。

今後は、「薬剤師外来（抗がん薬）」を担当する薬剤師全員が普遍的な薬学的介入ができるよう、副作用のモニタリング項目のテンプレート化を行い、副作用ごとに、支持療法薬処方提案マニュアルの作成に着手し、安全で適切な支持療法を提案できるような運用も目指している。

最後に、当院のように臨床腫瘍内科の配置や腫瘍内科医を獲得することが難しい中小病院においては、専門知識を有した「薬剤師外来（抗がん薬）」の有用性は極めて大きいと思われる。

IV—5. 結論

効果的で安全な外来がん薬物療法を実施することを目的として開設した「薬剤師外来（抗がん薬）」の業務実績調査と、本外来の有用性について検討を行った。本調査結果より、「薬剤師外来（抗がん薬）」において我々薬剤師が実施した処方支援の了承率は90%以上と高率であった。また主治医に対して行った「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関するアンケート調査の結果、「薬剤師外来（抗がん薬）」における我々の取り組みは、医療の安全性や質の向上、医師の業務負担軽減、患者の満足度向上に役立つと評価され、薬剤師による外来がん薬物療法への介入は、主治医からその有益性を高く評価されていることが示唆された。

今後外来でがん薬物療法を受ける患者がさらに増加していくことが予想されるため、専門的な知識を有する薬剤師の育成を行い、「薬剤師外来（抗がん薬）」の拡充を図り、効果的で安全な外来がん薬物療法を提供できるような体制や運用を整備していきたいと考える。

総括

本研究では、臨床薬剤師が効果的で安全ながん薬物療法を継続し、実践していくための科学的検討を行った。

現在日本は、医療財源を確保するため、後発医薬品への切り替えは避けて通ることのできない課題であるが、抗がん薬における先発医薬品と後発医薬品について比較検討した報告は少ない。

第 I 章では、基礎薬学的な視点から Docetaxel (DTX) の安定性について、非アルコール溶解した場合の先発医薬品 (OR-non-alc-DTX) と非アルコール製剤の後発医薬品 (GE-non-alc-DTX) を比較検討した。その結果、OR-non-alc-DTX を生理食塩液 (PSS) で希釈した際には、24 時間以降で経時的な残存率の低下が認められたのに対して、GE-non-alc-DTX を PSS で希釈した際には経時的な残存率の低下は見られなかった。一方で、OR-non-alc-DTX、GE-non-alc-DTX のいずれにおいても、5%ブドウ糖溶液 (5%Glu) で希釈した際には経時的な DTX の残存率の低下は見られなかった。

臨床現場において、DTX の先発医薬品をアルコールに過敏な患者に対して投与する場合、添付文書に記載がある通り、添付溶解液の代わりに PSS または 5%Glu で溶解することが可能であるとされており、PSS または 5%Glu のどちらで溶解しても、同等の安定性であると考えられていたが、これらの結果から、5%Glu で希釈した場合においてのみ、OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX をほぼ同等に扱えることが示唆された。すなわち、OR-non-alc-DTX を用いる場合は希釈用溶媒として 5%Glu を選択し、24 時間以内での使用が推奨される必要があると考えられた。

第Ⅱ章では、臨床薬学的な視点から Docetaxel (DTX) の安全性について、OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX を比較検討した。

乳癌術後補助療法の標準治療として DTX が用いられる DTX alone 療法、あるいは DTX + Cyclophosphamide 療法 (TC 療法) を施行した患者を対象とし、治療に伴い出現した有害事象を OR-non-alc-DTX 群と GE-non-alc-DTX 群で後方視的に比較調査した。その結果、DTX alone 療法と TC 療法のどちらにおいても、OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX の両群において、出現した有害事象に大きな差は見られず、さらに中止や減量のイベントについても差は認められなかった。今回の調査では、OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX の溶解、希釈はすべて 5%Glu で行い、第Ⅰ章において、DTX 非アルコール製剤の 5%Glu 希釈時の安定性は確認されたが、OR-non-alc-DTX と GE-non-alc-DTX では、含有されている添加物の組成が異なるため、副作用プロファイルに差が認められることが予想されたが、今回の検討結果より、安全性の面でも GE-non-alc-DTX は OR-non-alc-DTX と同様に使用できることが示唆された。

第Ⅲ章では、職場環境の保全を目的に、抗がん薬調製環境下における抗がん薬の曝露状況の実態把握とその調査結果に鑑みた対策を講じ、その効果を検討した。

抗がん薬を扱う医療従事者は、日々抗がん薬による職業性曝露の危険に曝されており、抗がん薬曝露との因果関係が否定できない健康被害も報告されている。抗がん薬の曝露対策に関するガイドラインが発刊され、閉鎖式接続器具 (CSTD) の使用が推進されるなど、国全体で曝露対策の推進に力が注がれており、当院もそれに即した対策を行ってきたが、その対策について評価する必要があると考え、3ヶ年にわたる Cyclophosphamide (CPA) および 5-Fluorouracil (5-FU) の曝露調査を実施した。

調査期間中、CSTD の見直しや使用拡大などの対策を講じ、CPA は継時的に曝露量の減少を認めたものの、5-FU は安全キャビネット内部や保護ガウン、グローブなどから高濃度に検出された。我々が行った持続注入ポンプを用いた検証実験の結果から、5-FU を持続注入ポンプに充填する際の、希釈用溶媒によるチューブのプライミング手技により、チューブ先端から 5-FU が漏出している可能性があり、これが 5-FU による曝露の一因となり得るものと考えられた。

今回の調査結果から、CSTD を使用するのみでは抗がん薬の曝露対策は不完全であり、抗がん薬による曝露を最小限にするためには、今後も抗がん薬の調製環境の飛散状況をモニタリングし、その結果に応じて対策を講じていくことの重要性が示された。

第IV章では、外来がん薬物療法への参画を目的に開設した「薬剤師外来（抗がん薬）」業務実績調査と、「薬剤師外来（抗がん薬）」による診療支援に関するアンケート調査を通じて、「薬剤師外来（抗がん薬）」の有用性について検討した。

近年、がん薬物療法は入院から外来へシフトしており、我々薬剤師も外来がん薬物療法に対し、積極的に参画することが必須と考えられる。当院では、効果的で安全な外来がん薬物療法を実践するため、「薬剤師外来（抗がん薬）」を開設した。

「薬剤師外来（抗がん薬）」において、専門的知識を有した薬剤師としての視点から、経口抗がん薬の服薬指導のみならず服薬アドヒアランスの確認や、血液検査結果やバイタルサイン、身体所見などから副作用を評価し、支持療法薬の処方依頼や抗がん薬の減量提案などの処方支援を主治医に行っている。「薬剤師外来（抗がん薬）」業務実績調査の結果、我々が実施した処方支援の 90% 以上が主治医に了承されており、医師の薬剤師に対する信頼が伺えた。また主治医への「薬剤師外来（抗がん薬）」に関するアンケート調査の結果から、「薬剤師外来（抗がん薬）」

は、医療の安全性や質の向上、医師の業務負担軽減、患者の満足度向上に寄与していると評価された。今回の検討から、薬剤師による外来がん薬物療法への介入が、効果的で安全な薬物療法の実践する上で極めて有用であり、今後さらに増えることが予想される外来がん薬物療法に対応すべく、専門的な知識を有する薬剤師の育成や体制の整備が急務であると考えられる。

がん薬物療法に携わる臨床薬剤師として、基礎薬学的視点、臨床薬学的視点から、DTX 非アルコール製剤における先発医薬品と後発医薬品との安定性、安全性に関する比較検討、職場環境の保全を目的とした定期的な抗がん薬調製環境の曝露調査、質の高い外来がん薬物療法を実践するために開設した「薬剤師外来（抗がん薬）」の実態調査と有用性の検討を行った。これらの検討で得られた情報と、添付文書やインタビューフォーム、適正使用ガイドなどの情報を総合的に活用し、抗がん薬の特性を十分に理解することで、得られた知識を日々の業務に反映させ、チーム医療の一員として積極的にがん薬物療法に参画していくことが重要である。

本研究で得られた知見が、効果的で安全ながん薬物療法を実践する上で、有用な情報源となり、臨床現場に寄与するものと期待している。

参考文献

- 1) 木村康浩, 柴田ゆうか, 小豆原結佳, 土井穂波, 木平健治, 注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較. *医療薬学*, **32**: 667-672 (2006).
- 2) 丹羽英智, 橋場英二, 大川浩文, 坪 敏仁, 石原弘規, 廣田和美, 持続血液濾過透析施行時における抗凝固薬. メシル酸ナファモスタットの先発医薬品と後発医薬品との薬効効果の相違について. *ICU と CCU*, **33**: 575-579 (2009).
- 3) Sekine I., Kubota K., Tamura T., Innovator and generic cisplatin formulations: Comparison of renal toxicity. *Cancer Sci.*, **102**: 162-165 (2011).
- 4) 口町恵里子, 齋藤雅俊, 伊藤岐代, 増渕幸二, 伊藤千裕, 薄井健介, 柴田壮一, 厚田幸一郎, 松原 肇, シスプラチンの先発医薬品と後発医薬品による腎障害の比較検討. *日本病院薬剤師会雑誌*, **51**: 41-44 (2015).
- 5) 相宮光二, 宮川慶子, 林 誠, 長岡宏一, 阿部康治, 北 俊之, 注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムにおける後発医薬品 (スルバシリン静注用 1.5g) の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討. *医療薬学*, **36**: 469-475 (2010).
- 6) 田辺公一, 竹内都子, 池崎友明, 北澤英徳, 豊本貴嗣, 中林智之, プラバスタチン製剤の後発医薬品 (メバン錠™) への切り替えに伴う治療学的同等性に関するレトロスペクティブ解析. *医療薬学*, **34**: 347-354(2008).
- 7) 吉田昌則, 鈴木 学, 藤本良策, 藤田俊樹, 楠 正隆, 2型糖尿病患者を対象としたボグリボース OD 錠 0.3mg 「サワイ」の有効性及び安全性を検討する群内比較試験. *医学と薬学*, **59**: 213-223 (2008).

- 8) 山本大悟, 坪田 優, 岡 憲子, 横井 崇, 井上健太郎, 大平真須美, 村中達也, パクリタキセル注 NK とタキソール® 注射液の安全性の比較検討. *癌と化学療法*, **40**: 959-961 (2013).
- 9) PJ Sessink., NS Frimèl., RB Anzion., RP Bos., Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int. Arch. Occ. Env.Hea.*, **65**: 401-403 (1994).
- 10) Yoshida J., Kosaka H., Tomioka K., Kumagai S., Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J. Occup. Health*, **48**: 517-522 (2006).
- 11) Sasaki M., Dakeishi M., Hoshi S., Ishii N., Murata K., Assessment of DNA Damage in Japanese Nurses Handling Antineoplastic drugs by the Comet Assay. *J. Occup. Health*, **50**: 7-12 (2008).
- 12) 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編, “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, pp39-61.
- 13) 平成 25 年度学術委員会学術第 7 小委員会報告. 抗がん薬安全取り扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究 (最終報告). *日病薬師会誌*, **50**: 1065-1071 (2014).
- 14) L De Ausen, EF. Defreitas, L Littleton, M Lustik, Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. *Am. J. Health-Syst. Ph.*, **70**: 619-623 (2013).
- 15) 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, 戸塚ゆ加里, 若林敬二, 遠藤一司, 山本弘史, 抗がん薬による被曝防止を目的と

- 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).
- 16) JA Jorgenson, SM Spivey, C Au, D Canann, H Ritter, B Smith, Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs. *Hosp. Pharm.*, **43**: 723-727 (2008).
- 17) Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery- Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A, FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, **22**: 229-237 (2004).
- 18) 今村牧夫, 松井裕典, 片山健太郎, 武本千恵, 上原 孝, がん専門薬剤師が運営する薬剤師外来の機能とニーズの評価. *医療薬学*, **41**: 254-265 (2015).
- 19) 今村牧夫, 名倉弘哲, 武本千恵, 外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性. *医療薬学*, **36**: 85-98 (2010).
- 20) 前勇太郎, 横川貴志, 川上和宜, 八木奈央, 末永光邦, 篠崎英司, 松阪諭, 水沼信之, 濱敏弘, XELOX 療法における薬剤師外来の有用性. *医療薬学*, **37**: 611-615 (2011).
- 21) 四十物由香, 鴨志田敏郎, 坂本莉紗, 根本昌彦, 齋藤祥子, 青山芳文, 丸山常彦, トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠の有効性および安全性の初期評価 -薬剤師外来を含めたチーム医療による安全対策について-. *癌と化学療法*, **42**: 817-820 (2015).
- 22) Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E., Antonia S., Pluzanski A., Vokes E.E., Holgado E., Nivolumab versus docetaxel in

- advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **373**: 123-135 (2015).
- 23) Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **373**: 1627-1639 (2015).
- 24) Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., 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).
- 25) Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leigh N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **372**: 2018-2028 (2015).
- 26) Chou D.K., Krishnamurthy R., Randolph T.W., Carpenter J.F., Manning M.C., Effects of Tween 20[®] and Tween 80[®] on the stability of Albutropin during agitation, *J. Pharm. Sci.*, **94**: 1368-1381 (2005).
- 27) Kerwin B.A., Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: Structure and degradation pathways, *J. Pharm. Sci.*, **97**: 2924-2935 (2008).
- 28) Vasu D.R., Moses B.J., Vyas K., Isolation and characterization of impurities in docetaxel. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.*, **40**: 614-622 (2006).
- 29) Kumar D., Tomar R.S., Deolia S.K., Mitra M., Mukherjee R., Burman A.C., Isolation and characterization of degradation impurities in docetaxel drug substance and its formulation. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.*, **43**: 1228-1235 (2007).

- 30) Rao B.M., Chakraborty A., Srinivasu M.K., Lalitha D.M., Kumar P.R., Chandrasekhar K.B., Srinivasan A.K., Prasad A.S., Ramanatham J., A stability-indicating HPLC assay method for docetaxel. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.*, **41**: 676-681 (2006).
- 31) Sparreboom A., Van Tellingen O., Scherrenburg E.J., Boesen J.J., Huizing M.T., Nooijen W.J., Versluis C., Beijnen J.H., Isolation, purification and biological activity of major docetaxel metabolites from human feces. *Drug Metab. Dispos.*, **24**: 655-658 (1996).
- 32) Barlow L., McKiernan J., Sawczuk I., Mitchell Benson M., A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guérin therapy. *BJU Int.*, **104**: 1098–1102 (2009).
- 33) Vial J., Cohen M., Sassiati P., Thiebaut D., Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. *Curr. Med. Res. Opin.*, **24**: 2019-2033 (2008).
- 34) Gao K., Sun J., Liu K., Liu X., He Z., Preparation and Characterization of a Submicron Lipid Emulsion of Docetaxel: Submicron Lipid Emulsion of Docetaxel. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **34**: 1227-1237 (2008).
- 35) 岡井 (東) 紀代香, 石河暁子, 安友小百合, 岡井康二, 陳皮の抗酸化・ラジカル消去活性におけるアスコルビン酸とクエン酸の補完・協同作用について. *産業医科大学雑誌*, **31**: 311-324 (2009).

- 36) Eroles A.A., Bafalluy I.M., Antoni J., Arnaiz S., Stability of docetaxel diluted to 0.3 or 0.9 mg/mL with 0.9% sodium chloride injection and stored in polyolefin or glass containers. *Am. J. Health-Syst. Ph.*, **66**: 1565-1568 (2009).
- 37) Walker S.E., Charbonneau F., Law S., Stability of Docetaxel solution after Dilution in Alcohol and Storage in Vials and after Dilution in Normal Saline and Storage in Bags. *Can. J. Hosp. Pharm.*, **60**: 231-237 (2007).
- 38) Thiesen J., Kramer I., Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine container. *Pharm. World Sci*, **21**: 137-141 (1999).
- 39) 宮原英夫, 高橋克昌, 税本典子, 半田 淳, 樺澤 隆, 藤原 良, レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」 の生物学的同等性試験. *診療と新薬*, **52**: 127-137 (2015).
- 40) 信岡史将, 春名由佳, 鈴木彩子, レトロゾール錠 2.5mg 「トーワ」 の日本人閉経後健康女性における生物学的同等性. *医学と薬学*, **72**: 695-703 (2015).
- 41) 高野和彦, 大川千明, 浦川有里加, ヒドロクロロチアジド OD 錠 12.5mg 「トーワ」 の健康成人における生物学的同等. *医学と薬学*, **70**: 595-606 (2013).
- 42) 中内崇夫, 竹内恵那, 岡本拓也, 寺元勝弥, 野崎 葵, 世古風子, 弓樹佳曜, 片川純一, 橋本直文, 溶出試験による Pravastatin 先発医薬品と後発医薬品の同等性に関する検討. *YAKUGAKU ZASSHI*, **132**: 939-944 (2012).
- 43) 西川 豊, 梶田貴司, 杵崎正典, 山口和美, 水上喜代光, 黒松 誠, 山川ひろこ, 雪矢良輔, 若松菜摘, 増井裕亮, 小柳 悟, 大戸茂弘, 上田睦明, 中塚英太郎, 先発医薬品パラプラチン® 注射液から後発医薬品カルボプラチン点滴静注液 「NK」 への変更による安全性についての検討. *医療薬学*, **38**: 708-714 (2012).

- 44) Nakamura K., Onikubo T., Nakamura M., Tauchi K., Antiemetic effect of granisetron NK, a generic 5-HT₃ receptor antagonist in comparison with azasetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patient. *Ann. Cancer Res. Ther.*, **20**: 63-67 (2012).
- 45) Kawaguchi K., Ishiguro H., Morita S., Nakamura S., Ohno S., Masuda N., Iwata H., Aogi K., Kuroi K., Toi M., Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H₂ blockers: a multi-institution survey. *Breast Cancer Res. TR.*, **130**: 627-634 (2011).
- 46) 中原良介, 佐藤雄己, 伊東健太郎, 伊東弘樹, ドセタキセル水和物の先発医薬品から後発医薬品への切り替えにおける安全性の比較検討. *日本病院薬剤師会雑誌*, **51**: 220 -224 (2015).
- 47) Matsuda T., Marugame T., Kamo K., Katanoda K., Ajiki W., Sobue T., Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **39**: 850-858 (2009).
- 48) Minami H., Kawada K., Sasaki Y., Tahara M., Igarashi T., Itoh K., Fujii H., Saeki T., Ozawa K., Sato H., Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice. *Cancer Sci.*, **100**: 144-149 (2009).
- 49) 五十嵐信智, 勝田朋子, 伊藤清美, 杉山清, 後発医薬品の普及を阻む問題点に関する実態調査, *医療薬学*, **31**: 906-913 (2005).

- 50) Fujii H., Iihara H., Yasuda K., Matsuura K., Takahashi T., Yoshida K., Itoh Y.,
Evaluation of efficacy and safety of generic levofolinate in patients who received
colorectal cancer chemotherapy. *Med.Oncol.*, **28**: 488-493 (2011).
- 51) 高橋 誠, 別府竜弥, 小森美佳, 松本浩一, 堤 一貴, 有馬千代子, 鶴田美恵
子, 少量シスプラチン連日投与における先発医薬品と後発医薬品の腎障害の
比較. *日本病院薬剤師会雑誌*, **50**: 589-592 (2014).
- 52) 厚生労働省, 発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するば
く露防止対策について. 基安化発 0529 第 1 号, 平成 26 年 5 月 29 日,
[http://tokyo-
roudoukyoku.jsite.mhlw.go.jp/var/rev0/0137/9769/eiseisyuukan_betten4-1-2.pdf](http://tokyo-roudoukyoku.jsite.mhlw.go.jp/var/rev0/0137/9769/eiseisyuukan_betten4-1-2.pdf),
2017 年 8 月 31 日最終アクセス.
- 53) 吉田昭昌, 高見陽一郎, 花田貴恵, 森近俊之, 榎 恒雄, 小倉千奈, 西川大亮,
倉本成一郎, 阿部正博, 田頭尚士, 島田憲一, 江川 孝, 二五田基文, 松久哲
章, 抗がん薬のバイアル表面汚染に関する検討～製薬会社に対するアンケー
ト調査結果も踏まえて～. *医療薬学*, **41**: 163-172 (2015).
- 54) 小川千晶, 薬剤師外来の運用と有用性の評価. *月刊薬事*, **58**: 1732-1735
(2016).
- 55) Ethan Basch, The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. *N. Engl. J.
Med.*, **362**: 865-869 (2010).
- 56) 中島輝一, 真野泰成, 大内かおり, 佐藤大輔, 岩田杏子, 樋口安耶, 江原邦明,
加藤芳徳, 廣澤伊織, 田島正教, 土屋文人, 山田治美, 小瀧 一, 旭満里子, 外
来がん患者に対する薬剤師外来の役割とその評価. *医療薬学*, **38**: 599-608
(2012).

- 57) Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y., Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, **29**: 4387-4393 (2011).
- 58) Amr R. Ibrahim, Lina Eliasson, Jane F. Apperley, Dragana Milojkovic, Marco Bua, Richard Szydlo, Francois Xavier Mahon, Kasia Kozlowski, Christos Paliompeis, Letizia Foroni, Jamshid S. Khorashad, Alex Bazeos, Mathieu Molimard, Alistair Reid, Katayoun Rezvani, Gareth Gerrard, John Goldman, David Marin, Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*, **117**: 3733-3736 (2014).
- 59) Haller DG, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ, Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J. Clin. Oncol.*, **29**: 1465-1471 (2011).
- 60) Bret Wacker, Tina Nagrani, Jacqueline Weinberg, Karsten Witt, Gary Clark, Pablo J. Cagnoni, Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin. Cancer Res.*, **13**: 3913-3921 (2007).
- 61) Derek J. Jonker, Chris J. O'Callaghan, Christos S. Karapetis, John R. Zalcberg, Dongsheng Tu, Heather-Jane Au, Scott R. Berry, Marianne Krahn, Timothy Price, R. John Simes, Niall C. Tebbutt, Guy van Hazel, Rafal Wierzbicki, Christiane Langer, Malcolm J. Moore, Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **20**: 2040-2048 (2007).

62) 日本看護協会, 看護職の役割拡大の推進と人材育成,

https://www.nurse.or.jp/nursing/tokutei_katsuyo/index.html, 2018年4月30日最終
アクセス.

謝辞

本研究を行うにあたり、熱心なご指導と的確なご助言をくださいました国立病院機構東京医療センター 薬剤部長 谷地 豊先生，明治薬科大学 井上元基助教，足立 茂特任教授・名誉教授に心より厚く御礼申し上げます。

「ドセタキセルの非アルコール製剤における先発医薬品，後発医薬品の化学的挙動の比較検討」研究の実施にあたり，DLS 測定をして頂いた大塚電子株式会社 嶺修一氏ならびに笹 一志氏に感謝申し上げます。

抗がん薬曝露調査を実施するにあたり，本研究が円滑に実施できるよう尽力くださいました国立病院機構四国がんセンター 臨床研究推進部長 青儀健二郎先生，国立病院機構東京医療センター 乳腺科医長 松井 哲先生に感謝申し上げます。

これらの研究の趣旨にご賛同いただき多岐にわたりご助言，ご協力くださいました国立病院機構東京医療センター薬剤部の皆様に心より厚く御礼申し上げます。

末尾となりましたが，このような素晴らしい環境の中で本研究を行う場を与えてくださり，また本研究を仕上げるにあたって丁寧なご指導ご鞭撻を賜りました北里大学薬学部 薬剤学研究室 伊藤智夫教授，北里大学薬学部 研究・教育センター 薬物治療学Ⅲ 松原 肇教授に謹んで感謝の意を表し，心より御礼申し上げます。