

抗がん剤の基礎知識

東京医科大学病院薬剤部

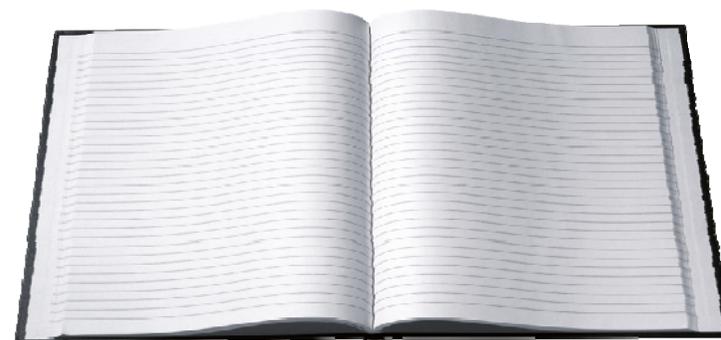
日本医療薬学会認定 がん専門薬剤師

大里 洋一

ある日、手元にプロトコールが届いた...

【本日の目標】

プロトコールを読んで、イメージできるようにするために、何を知るべきかが分かるようになる。



ある日、手元にプロトコールが届いた...



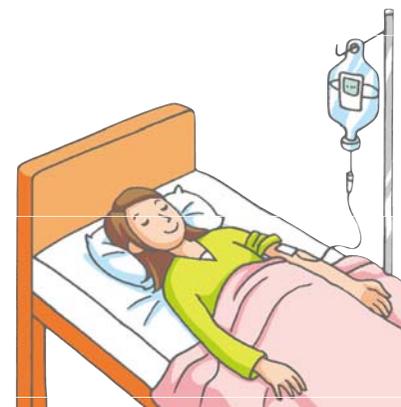
準備



運用



評価



こんな、1行がありました。

例) 「ABC-123 (100 mg/m²) を30分かけて静注する。」

投与量の計算は？


GO/STOP?
投与して良い？

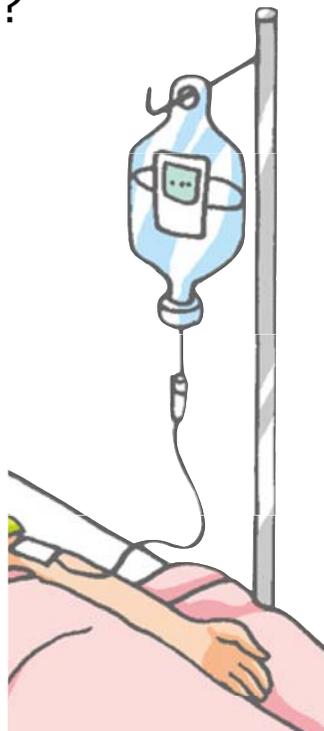
何に溶かす？


評価方法は？


投与方法は？



施設の決まりは？



時間合わせ


誰が作るの？
保存方法は？



ラインの組み立て


始める前にすることは？
副作用が出たら？





実際に投与するには？（問題提起）

「ABC-123 (100 mg/m²) を30分かけて静注する。」

- どのように準備したら良いの？
 - 投与量の計算 (100 mg/m²)
 - 投与時間を守るために (30分)
 - 投与方法 (静注)
 - 調製方法
 - 点滴ラインの素材やつなぎ方
 - 対象薬剤の特徴は？
 - 保存方法・廃棄方法
 - 剤型
- どのように運用したら良いの？
 - いつ始める、やめる、終わる？
 - 副作用対策・支持療法は？
 - 緊急時の対応は？
- どのように評価したら良いの？
 - RESIST
 - 有害事象の測り方

①どのように準備したら良いの？

「ABC-123 (100 mg/m²) を30分かけて静注する。」

1. 投与量の計算 (100 mg/m²とはどんな数字なのか?)
2. 投与時間を守るために (30分で投与する為に何が必要か?)
3. 投与方法 (静脈注射は何が違うの?)
4. 調製方法 (調製方法で守るべきものは?)
5. 対象薬剤の特徴は? (裏方が知っておくべき情報は?)
6. 点滴ラインの素材やつなぎ方 (施設との擦り合わせ)

1. 投与量の計算

–100 mg/m²とはどんな数字なのか？–

【確認】体表面積の定められているか？

$$\begin{aligned} \text{Du Bois 式} &= \text{身長}^{0.725} \times \text{体重}^{0.425} \times 0.007184 \\ \text{藤本式} &= \text{身長}^{0.663} \times \text{体重}^{0.444} \times 0.008883 \end{aligned}$$

体表面積計算式

- 藤本式 (JCOG0407以前)
 - ✓ 日本人の実測値に近い
- Du Bois式 (JCOG0501以降)
 - ✓ 平均的な欧米人成人
- Mosteller式、新谷式、etc

体重の変動の規定はあるか？

- 10%以上の体重変動があった場合、体表面積の再計算を行う。

どのくらい違いができるか？

例) 174cm、70kg、男性

□ 藤本式 1.79 m²

$$100 \text{ mg/m}^2 \times 1.79 \text{ m}^2 = 179 \text{ mg}$$

□ Du Bois式 1.84m²

$$100 \text{ mg/m}^2 \times 1.84 \text{ m}^2 = 184 \text{ mg}$$

体重10%の変動

70 kgの患者が...

□ 77 kg以上

□ 63 kg以下

2. 時間を守るために

–30分で投与する為に何が必要か？–

【確認】点滴速度に関する手技の規定があるか？

- 自然滴下
- 輸液ポンプ使用
- シリンジポンプ使用



【実践】各手技での注意事項

- 自然滴下
 - 患者の姿勢によって流量が変化
- 輸液/シリンジポンプ使用
 - 電力が必要
 - 血管外漏出
 - 流量設定の誤り
 - サイフォニング現象
- 投与速度を途中で変更する薬剤

サイフォニング現象



3. 投与方法と薬物動態

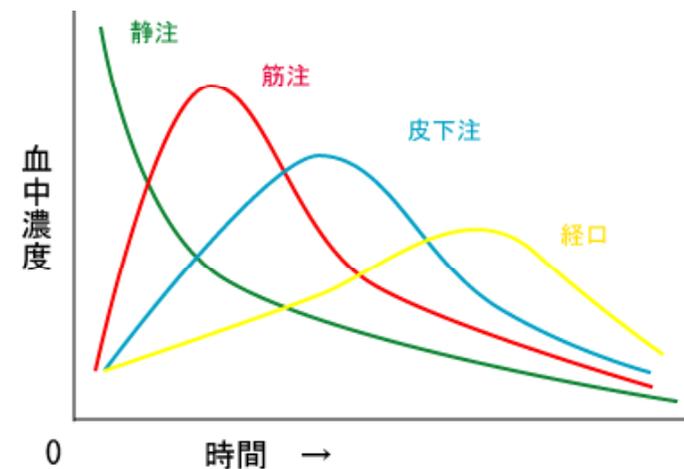
—静脈注射は何が違うの?—

【確認】 静注と言っても種類は豊富！

- 静脈注射
 - 点滴静注
 - 持続静注
 - 緩徐に静注
 - ワンショット静注



【実践】 投与方法と薬物血中濃度



- 投与経路により薬剤の血中濃度に変化が出る。
- 投与部位のダメージも考慮

4. 調製方法

–調製方法で守るべきものは？–

【確認】調製方法に規定はあるか？

- 溶解液・希釈液
- 調製手順
- 点滴ラインの素材
- 投与までの時間

【実践】プロトコール内の記載（例）

- 生食20mLを用いて溶解後、指示量の薬液を抜き取り、250cc生食バッグに注入する。
 - 例) タンパク質の凝集が生じるので、ブドウ糖液と併用しないこと
- 生食20mLを1分以上かけて注入し、5分間静置。2分間気泡が生じないように静かに撹拌。
- ポリエチレンバッグ、または非PVCポリオレフィンバッグ内で希釈...
- 薬液を調製したら直ちに投与する。

※生食 = 生理食塩水

5. 対象薬剤の特徴は？

－裏方が知っておくべき情報は？－

【確認】 製剤の取り扱い
方法に規定はあるか？

- 液体なのか、粉末なのか
- 常温、冷所
- ブラインドはできるのか？
- 廃液の処理



【実践】 施設に合わせた
対応が必要

- 溶解液が必要な場合は、添付されているのか？
- 温度管理が必要な場合、温度記録の管理はどのようにするのか？
- 調製者は患者と会ってはいけない？
- 捨てる前にモニターさんのチェックはいるのか？
 - 廃棄手順書の有無

6. ラインのつなぎ方と専門用語

—施設との擦り合わせ—

【確認】 専門用語の意味
と、施設の決まり

例) ある施設の院内手順
書より (抜粋)



- ベッドサイドで名前バンドを確認し、患者自身に名前を名乗って頂く。
- 抗がん薬のみの静注は行わずに、**静注は必ず点滴からの側管注の形で行う。**
- 投与前に生食、またはヘパリンで静脈からの逆流を確認し
...



実際に投与するには？（問題提起）

「ABC-123 (100 mg/m²) を30分かけて静注する。」

- どのように準備したら良いの？
 - 投与量の計算 (100 mg/m²)
 - 投与時間を守るために (30分)
 - 投与方法 (静注)
 - 調製方法
 - 点滴ラインの素材やつなぎ方
 - 対象薬剤の特徴は？
 - 保存方法・廃棄方法
 - 剤型
- どのように運用したら良いの？
 - いつ始める、やめる、終わる？
 - 副作用対策・支持療法は？
 - 緊急時の対応は？
- どのように評価したら良いの？
 - RESIST
 - 有害事象の測り方

②どのように運用したら良いの？

1. 開始基準・延期 or 中止の基準
2. スケジュール（休薬）の確認
3. 前投薬と緊急時の対応
4. 併用禁忌の意味
5. 副作用対策

1. 開始基準・中止基準

【確認】開始・中止に係る項目の意味

- 臨床検査値
 - 各コース開始前当日もしくは3日以内に開始基準を満たすこと
 - 1つでも満たさない場合は投与を延期。
 - 延期した場合は次コースもその日数分ずらして開始する。
 - 予定日より22日以上経過して、次コースが開始できない場合は中止。

項目	コース開始基準
ヘモグロビン	≥ 8.0 g/dL
好中球数	≥ 1500 /mm ³
血小板数	≥ 75000 /mm ³
総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dL
クレアチン	≤ 1.5 mg/dL
非血液毒性	\leq Grade 2

〈但し書き〉

- 祝祭日の扱い
- 再開する場合の減量基準

※症例報告書に理由を！

【実践】基準は守らないとダメ！

- 「白血球、このくらいなら大丈夫だよ！この人、今この治療しないとダメなんだ！」
※臨床経験でものを言う方もいる
- プロトコール逸脱になる
- 安全性の観点からもNG
- **いつもは〇〇な先生も、プロトコールとなれば従って頂く。**
「もう一回採血してやり直そうよ...」は無い。

2. スケジュールの確認

【確認】薬剤の特徴を理解する

- 特に内服の飲み方・休薬の意味
 - 薬物動態
 - ✓ 吸収、分布、代謝、排泄
 - 副作用
 - ✓ 蓄積毒性
 - ✓ 消化管毒性
- どのくらい遵守しなければならないのか

【実践】どのくらい遵守すべきか？

- 1日1回、朝食前にコップ1杯（約200mL）の水とともに、連日内服する。
- なお、本剤投与後1時間は食事を摂らないこと。
- 朝食前の服用とするが、被験者本人の希望または来院等のため朝食前に服用することが困難であることが予想される場合は、原則として午前中の空腹時（朝食後2時間以降）に服用することを可とし、
- 午前中の服用が出来なかった場合には当該日の服用は行わないこととする。

3. 前投薬と緊急時の対応

【確認】 プロトコールへの記載の有無を確認

【実践】 血管外漏出時の対応（例：院内マニュアル）

□ 前投薬（例）

1. 点滴を止めて医師に連絡

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

□ 気道確保

4
回（1回15～20分）クーリング

□ プロトコール内に記載が無い場合もある。

5. 早めに皮膚科に対診依頼

血管外漏出

—薬剤ごとの対応の変化—

	起炎症性	炎症性	壊死性
薬剤名	<ul style="list-style-type: none">シタラビンメソトレキセートブレオマイシン など	<ul style="list-style-type: none">シスプラチンシクロホスファミドダカルバジンゲムシタビン5-FUイリノテカン など	<p>【アントラサイクリン系】</p> <ul style="list-style-type: none">ドキシルビシンエピルビシンダウノルビシン <p>【ビンカルカロイド系】</p> <ul style="list-style-type: none">ビクリスチンビンデシン <p>【タキサン系】</p> <ul style="list-style-type: none">パクリタキセルドセタキセル
特徴	ほとんど炎症は起こさない	漏出部位に発赤や痛みを生じることがあるが、 <u>潰瘍まで進展することはほとんどない。</u>	少量の漏出でも強い痛みが生じ、腫脹・水泡・壊死などの皮膚障害を起こし、結果として <u>潰瘍形成に至ることがある</u> とされていて、早期の発見と処置が重要となる。

参考：がん情報サービス (ganjoho.jp)

4. 併用禁止薬、禁止療法の意味

【確認】なぜダメなのかを確認

- 効果が評価できなくなる
 - 治験薬 + 抗腫瘍薬
 - 治験薬 + 放射線療法
 - 治験薬 + 民間療法
- 副作用が強くなる
 - 吸収阻害 or 促進
 - 代謝阻害 or 促進
 - 排泄阻害 or 促進

【実践】その薬がダメな理由

- 効果をマスク
 - それは治験薬のせい？
 - それとも〇〇療法のせい？
- 薬物相互作用
 - (例) アゾール系抗真菌薬
薬物代謝酵素を阻害
= 本来、分解される薬剤がなかなか分解されない
= 副作用 (効果) 出現↑の可能性

5. 副作用対策の手順

- まず、出やすい副作用を見て説明
 - （緒言などで機序確認→薬剤師を活用）
- 原因に即した対策
 - プロトコールに定められているもの
 - プロトコールに定められていないもの
- その人に施行出来るかを事前にチェック（アレルギーなど）
- やってみての評価（ダメなら手を変える）
 - （例1）制吐剤とステロイド（施設との擦り合わせ）
 - （例2）下痢時の対応



実際に投与するには？（問題提起）

「ABC-123 (100 mg/m²) を30分かけて静注する。」

- どのように準備したら良いの？
 - 投与量の計算 (100 mg/m²)
 - 投与時間を守るために (30分)
 - 投与方法 (静注)
 - 調製方法
 - 点滴ラインの素材やつなぎ方
 - 対象薬剤の特徴は？
 - 保存方法・廃棄方法
 - 剤型
- どのように運用したら良いの？
 - いつ始める、やめる、終わる？
 - 副作用対策・支持療法は？
 - 緊急時の対応は？
- どのように評価したら良いの？
 - RESIST
 - 有害事象の測り方

③ どのように評価したら良いの？

□ 評価するもの

◆ 効果

- ❖ 生存期間、無増悪期間、腫瘍縮小率 (RECIST)
- ❖ DCR (Disease control rate) : 病勢コントロール率
- ❖ その他 : 各疾患による基準 (寛解率、特定マーカーの減少)
- ❖ ゲノム研究 : 染色体、遺伝子、etc

1. 副作用

- ❖ CTCAE / NCI-CTC

2. 副作用の評価

–例：臨床検査値、神経系障害–

	1	2	3	4	5
血中ビリルビン増加	> ULN – 3.0×ULN	> 3.0×ULN – 5.0×ULN	> 5.0×ULN – 20.0×ULN	> 20.0×ULN	–
例) 実際の値	1.2 – 3.6	3.6 – 6.0	6.0 – 24.0	24.0 以上	

【正常値】 T-Bil: 0.2-1.2 mg/dL 〈参考〉 2.0 mg/dLを超えると黄疸出現

	1	2	3	4	5
末梢性感覚ニューロパチー	症状が無い； 深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

ULN: (施設) 基準値上限



実際に投与するには？（確認）

「ABC-123 (100 mg/m²) を30分かけて静注する。」

- どのように準備したら良いの？
 - 投与量の計算 (100 mg/m²)
 - 投与時間を守るために (30分)
 - 投与方法 (静注)
 - 調製方法
 - 点滴ラインの素材やつなぎ方
 - 対象薬剤の特徴は？
 - 保存方法・廃棄方法
 - 剤型
- どのように運用したら良いの？
 - いつ始める、やめる、終わる？
 - 副作用対策・支持療法は？
 - 緊急時の対応は？
- どのように評価したら良いの？
 - RESIST
 - 有害事象の測り方

例) 「ABC-123 (100 mg/m²) を30分かけて静注する。」

投与量の計算は？


GO/STOP?
投与して良い？

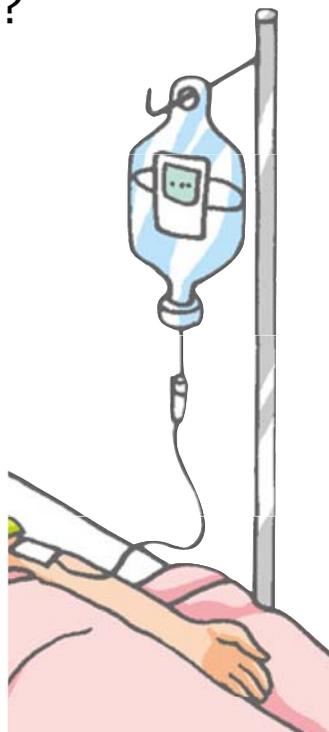
何に溶かす？


評価方法は？


投与方法は？



施設の決まりは？



時間合わせ


誰が作るの？
保存方法は？



ラインの組み立て

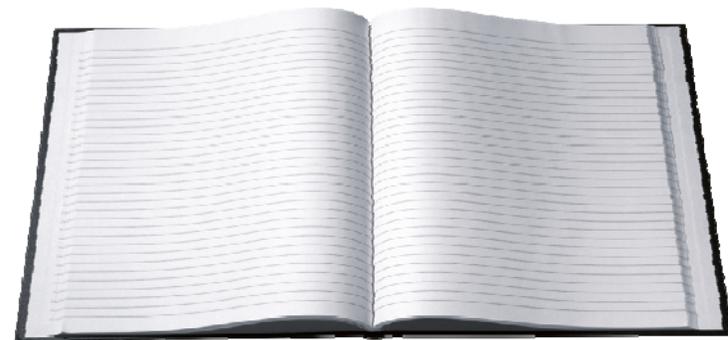

始める前にすることは？
副作用が出たら？



ある日、手元にプロトコールが届いた...

【本日の目標】

プロトコールを読んで、イメージできるようにするために、何を知るべきかが分かるようになる。



まとめ

プロトコールに則ったマネジメントが、
治験（臨床試験）の質を上げ、
治療の恩恵を受けるべき患者さんに、
新たな治療という「希望」を与えます。