

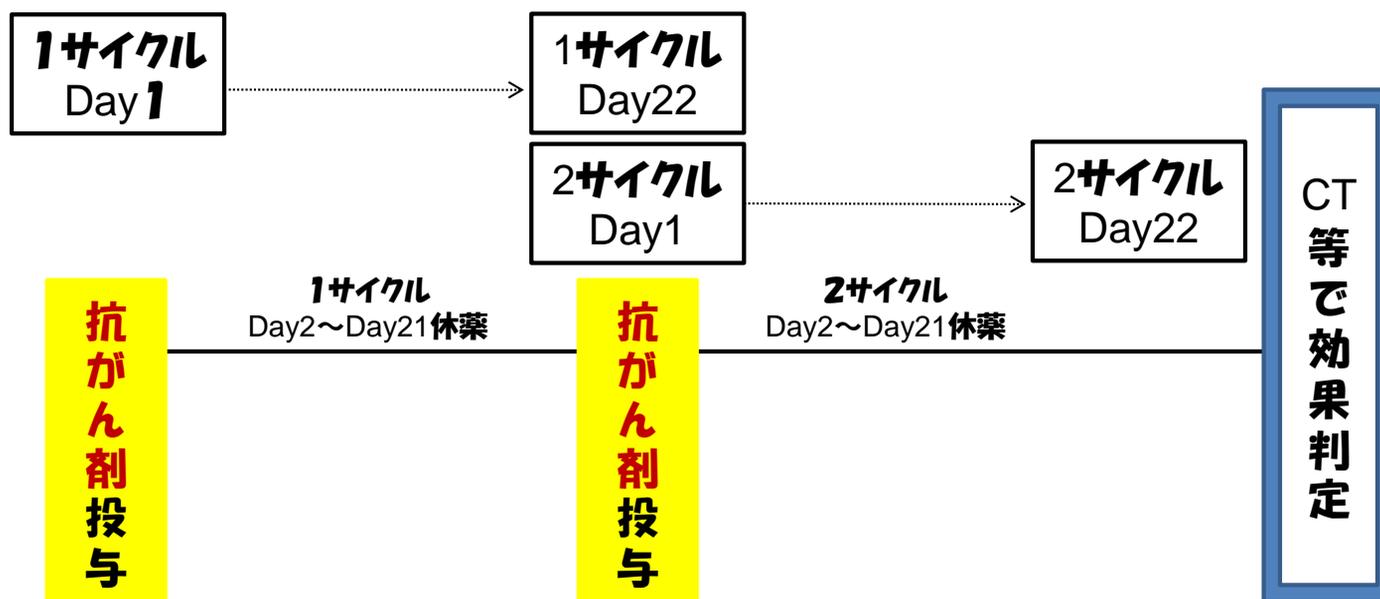
投与規定

東北大学大学院 薬学研究科
堅田 早紀子

第2回CRCのためのがん臨床試験セミナー 2010.3.13

1

治療全体を考える



診察、検査等で安全性確認
投与量減量、投与延期、投与中止 etc

who(誰が), what(何を), when(いつ), where(どこで), why(目的), how(どのように)

本日の内容

1. 投与に関する基準
2. 薬に関する確認事項

投与に関する基準

➤ 投与前確認事項

- **開始基準**
- **減量基準**
- **休薬基準、投与再開基準**
- **投与延期基準**
- **スキップ基準**
- **中止基準**

etc

開始基準

- **好中球数：1200/mm³以上（G-CSF使用翌日5日以上経過後）**
 - **血小板数：75,000/mm³以上（輸血使用翌日2日以上経過後）**
 - **AST(GOT)：各施設の基準値上限の5倍未満**
 - **ALT(GPT)：各施設の基準値上限の5倍未満**
 - **総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満**
 - **グレード3以上の非血液毒性が判定時に持続していない**
- * 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳JCOG版
(略称：CTCAEv3.0-JCOG) に基づき評価する**

開始基準 - 1

- **好中球数** : **1200 /mm³ 以上** (G-CSF使用翌日5日以上経過後)
- **血小板数** : **75,000 /mm³ 以上** (輸血使用翌日2日以上経過後)
- **AST(GOT)** : **各施設の基準値上限の 5倍未満**
- **ALT(GPT)** : **各施設の基準値上限の 5倍未満**



CRCの視点

✓ 検査値 注意点

- **好中球数 (/mm³)**
= **白血球数 (/mm³) × 好中球 [桿状核球st(%) + 分葉核球seg(%)]**
- **GOT,GPT基準値**: **施設によっては男性、女性で基準値が異なる**

✓ **以上 or 未満** の確認

6

開始基準 - 2

- **総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満**
 - **グレード3以上の非血液毒性が判定時に持続していない**
- * CTCAEv3.0-JCOGに基づき評価する**



CRCの視点

- ✓ **血液毒性と非血液毒性の違いを知る**
- ✓ **CTCAEのバージョン確認 (v3.0 or v4.0 ?)**
- ✓ **患者さんの症状、検査値を常に確認**
“CTCAEのどの用語に該当するのか”、“事象の程度(グレード)”

血液毒性と非血液毒性

【血液毒性】

- CTCAE v3.0 では、「血液/骨髄」区分
例) 白血球、ヘモグロビン、血小板 減少 etc

【非血液毒性】

- CTCAE v3.0 では、「血液/骨髄」区分**以外**
例) 口内炎、下痢、皮疹、しゃっくり、体重増加
AST(GOT)・ALT(GPT)・ALP 上昇 etc

採血(血液)結果が、全て血液毒性では
ありませんよ～



先輩方の逸脱防止対策1（プロトコル書込）

(例) : 8/1グラ使用→8/6から投与可能

- 好中球数 : 1200/mm³ 以上 (G-CSF使用翌日5日以上経過後)
男性 95, 女性 75 より小さい
- AST(GOT) : 各施設の基準値上限の 5倍 未満
男性・女性 87.5 より小さい
- ALT(GPT) : 各施設の基準値上限の 5倍 未満
- 総ビリルビン : 2.0 mg/dL 未満



CRCの視点

✓ はっきり数値で示しておきましょう

先輩方の逸脱防止対策 2

- ・ グレード3以上の **非血液毒性** が判定時に持続していない



CRCの視点

- ✓ CTCAEの冊子に、施設基準値上限・下限を書く
- ✓ 頻度が多い有害事象に、施設基準値を入れた自分だけのCTCAE一覧表(ポケットサイズ)を作成し、常に持ち歩く

CTCAE v3.0	Grade			
有害事象	1	2	3	4
血清ナトリウム値低下	< LLN - 130	—	< 130 - 120	< 120
肥満	—	BMI 25 - 29.9 kg/m ²	BMI 30 - 39.9 kg/m ²	BMI ≥ 40 kg/m ²
GGT (γ -グルタミルト ランスペプチダーゼ)	> ULN - 2.5 × ULN	> 2.5 × ULN - 5.0 × ULN	> 5.0 × ULN - 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN

(例)施設基準値上限: 65より大 ~ 162.5

10

減量基準

前サイクル中に、以下いずれかの事象を認めた場合は、次サイクルから投与量を減量とする。

また、投与前には投与開始基準を満たしていること。

- **好中球数 : Grade4 (500/mm³) 未満**
G-CSFを使用しても1週間以上持続
- **血小板数 : Grade4 (25,000/mm³) 未満**
- **グレード3以上の非血液毒性が出現し、治験責任医師又は分担医師が減量を必要と判断した場合**

*** 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳JCOG版
(略称 : CTCAEv3.0-JCOG) に基づき評価する**

減量基準

グレード3以上の**非血液毒性**が出現し、
治験責任医師又は分担医師が減量を必要と判断した場合



CRCの視点

- ✓ あらかじめ医師に、G3の非血液毒性●●●があることを伝え、減量するかどうかの確認
- ✓ 減量になった場合の投与量を、プロトコル等で確認

投与量	用量
初回投与量 (ベースライン)	150 mg/m ²
1回目 減量	100 mg/m ²
2回目 減量	50 mg/m ²

✓ 減量は何段階まで？

✓ 減量後の増量は可能？

✓ 体重±5%だと投与量再計算？

12

減量における注意点

(例) 治験薬

1日2回 朝食後2錠、夕食後2錠 内服

→(減量後) 朝食後2錠、**夕食後1錠** 内服



CRCの視点

- ✓ 減量時、内服量の間違いに注意!!
- ✓ 患者さんにあわせて、きちんと飲めるよう安全対策を考える
 - ・ 一包化(治験によっては不可の場合もある)
 - ・ 内服記録等を患者さんに記載してもらう etc



投与延期基準

延期 or スキップ?

- **1サイクル21日間とする。**
次サイクルのDay1(投与前)までに投与開始基準を満たさない時は、治験薬の投与を7日間(Day28)延期できる

中止基準

- **Day28までに投与開始基準を満たさない場合は、治験中止**



CRCの視点

- ✓ **医師と共に、投与延期基準、中止基準を確認し、中止になった場合の対応を考える**

先輩方の逸脱防止対策 3

開始基準

- 好中球数：1200/mm³以上（G-CSF使用翌日5日以上経過後）
 - 血小板数：75,000/mm³以上（輸血使用翌日2日以上経過後）
 - AST(GOT)：各施設の基準値上限の5倍未満
 - ALT(GPT)：各施設の基準値上限の5倍未満
 - 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満
 - グレード3以上の非血液毒性が判定時に持続していない
- *有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳JCOG版
(略称：CTCAEv3.0-JCOG) に基づき評価する

6

減量基準

前サイクル中に、以下いずれかの事象を認めた場合は、次サイクルから投与量を減量とする。

また、投与前には投与開始基準を満たしていること。

- 好中球数：Grade4(500/mm³) 未満
G-CSFを使用しても1週間以上持続
- 血小板数：Grade4(25,000/mm³) 未満
- グレード3以上の非血液毒性が出現し、治験責任医師又は分担医師が減量を必要と判断した場合

*有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳JCOG版
(略称：CTCAEv3.0-JCOG) に基づき評価する

12

休薬基準・中止基準

投与量 再計算
体重±5% (50~60kg範囲外)

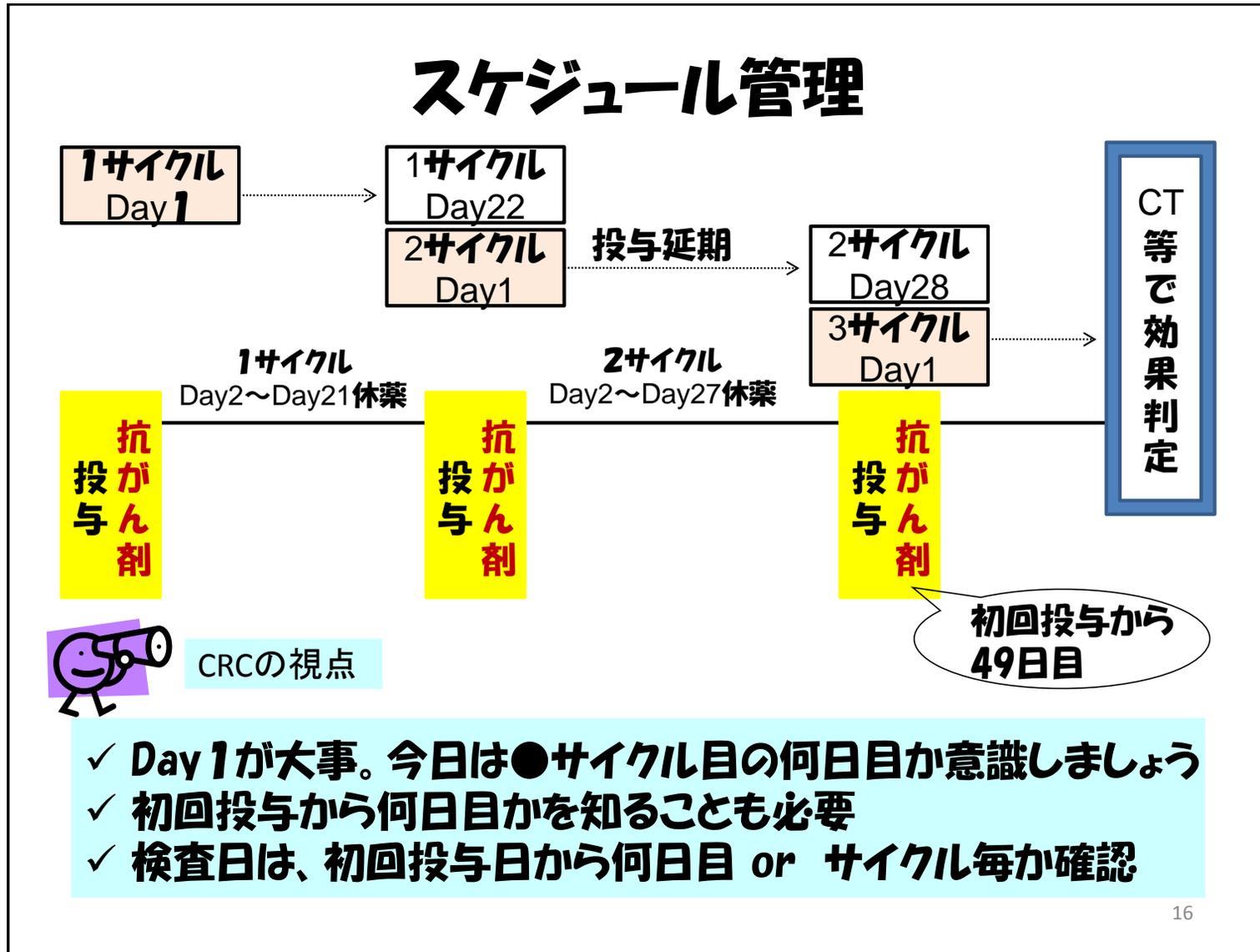


CRCの視点

各基準を1か所にまとめ、違いを確認

15

スケジュール管理



本日の内容

1. 投与に関する基準
2. 薬に関する確認事項

薬に関する確認事項

① 薬の種類、薬理作用

② 保存・管理方法

③ 投与量、投与方法、投与期間

④ 使用器材(輸液ポンプ,輸液ライン,フィルター等)

⑤ 投与上の注意点

⑥ 予想される副作用と対応策

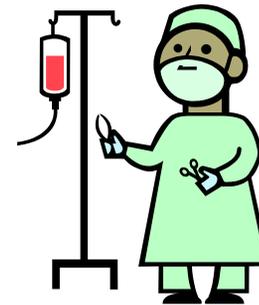
⑦ 患者指導(日常生活における注意点など)

保存・管理方法1



CRCの視点

- ✓ 室温保存?冷蔵保存?
- ✓ 溶解後は?
- ✓ 光に対する安定性?
- ✓ 配合変化? 等々



(例)

- あるお薬は通常は冷所保存。溶解後は室温保存で3時間以内に投与
- ダカルバジンは光による分解物が血管痛の原因となるため、使用時に点滴本体と輸液ラインを遮光する

保存・管理方法2



CRCの視点

- ✓ (注射の場合) 予備の有無、空アンプル・バイアル回収の有無
 - ✓ (内服の場合)
 - 予備はあるか。あるとしたら何日分か
 - 最終投与日はいつか
 - 処方は何日単位か
(フック型の場合は28日単位、ボトル型は1ボトル単位 etc)
 - 飲み忘れた場合の対応 (午前中まで内服可 etc)
 - 空シート、袋等回収の有無
 - お家での管理方法確認
- *患者指導**



20

使用器材



CRCの視点

プロトコルや添付文書で確認

✓ 点滴用セット

PVC(ポリ塩化ビニル) / DEHP(フタル算ジ2-エチルヘキシル)含有の有無

✓ フィルターの有無、通過性

✓ 試験薬以外の提供物品の有無

(例、溶解用生食、点滴用セット etc)

(例) パクリタキセル(タキソール[®]注)添付文書より

本剤の希釈液は、過飽和状態にあるため**パクリタキセル**
が結晶として析出する可能性があるので、本剤投与時には、
0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いた
インラインフィルターを通して投与すること

抗がん剤 の 投与量 計算方法 1

➤ 体重 (mg/Kg) or 体表面積 (mg/m²) etc

– 体表面積 (BSA) の計算方法 : Dubois式、藤本式、新谷式 etc

* 身長160cm, 体重50.3kg, 投与量100mg/m²の場合 **式によりBSAの値が異なる**

Dubois式

BSA ≒ 1.51 投与量151mg

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$$

藤本式

BSA ≒ 1.46 投与量146mg

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.444} \times \text{身長 (cm)}^{0.663} \times 0.008883$$



CRCの視点

- ✓ 投与量: 何を基準に計算するか (体重? 体表面積?)
- ✓ 体表面積: 院内は?、プロトコルは? 確認すべし

22

注射抗がん剤の投与量 計算方法2



CRCの視点

・ 投与量〇〇mg ⇒ 溶解後〇mLか確認

- ◆ 身長 160_{cm}、体重 49.9_{kg} (←いつの体重を使用するか?)
体表面積 Dubois式 1.50_{m²} (←何式? 小数点第何位まで?)

治験薬 THKu-001(粉末乾燥) 1日1回210 mg/m² (体表面積)
治験薬 100mgあたり注射用水10mLで溶解 (10 mg/mLとなる)

- 投与量 210 (mg/m²) × 1.50 (m²) = 315 mg
- 注射用水溶解後の投与量 315 (mg) / 10 (mg/mL) = 31.5 mL

投与量の確認 医師とダブルチェック

(先生、私不安なんで一緒に見て下さい~)

23

投与方法



CRCの視点

- ✓ 投与経路 内服 or 注射(静注 or 点滴静注 or 動注etc)
 - ✓ 投与量、投与回数、休薬期間、サイクル回数
 - ✓ 投与時間・許容範囲 (60分±5分 etc)
 - ✓ 前投薬・併用薬の有無(レジメン)
 - ✓ 投与順序
- × シスフラチン⇒ パクリタキセル
- **パクリタキセル(タキソール[®]注) ⇒ シスフラチン(ランダ[®]注)**
- 理由: シスフラチンをパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
骨髄抑制が増強するおそれがある

投与速度(注射の場合)

- **リツキシマブ (リツキサン[®]注)**
初回: 25 ml/h 開始⇒1時間後 100 ml/h⇒1時間後 200 ml/h
2回目以降: 100 ml/h 開始⇒1時間後 200 ml/h
- **パクリタキセル (タキソール[®]注)**
非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は、表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液等に比べ小さくなる。
滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、**流量を増加させて設定する等の調整が必要**



CRCの視点

・設定速度の確認 ・実際の注入量の確認

例) 治験薬 投与量 250mL (60分±5分)で投与
→ポンプ設定 流量 250 mL/h ?

25

レジメン・投与期間

【レジメン】

抗がん剤、輸液、前投薬、支持療法(制吐剤など)の投与に関する、
時系列的な治療計画

【抗がん剤】

- 投与日の確認(例:day1)
- 休薬期間(day2~day21)⇒1サイクル(クール) 計6サイクル



CRCの視点

- ✓ 患者さんへの説明は、レジメンおよび治療スケジュール等も含めた説明が必要
- ✓ 通常の流れに沿って実施することが、間違いを防ぎ、全ての人達にとってわかりやすい

例) 治験薬(THKu-001)投与レジメン

【Day1】

点滴資材などは、
院内のものを使用

① ルート確保

生食50mL+カイトリル3mg 【15分】

② 治験薬投与開始

THKu-001●●mg+生食=全量250mL
【60分】

③ フラッシュ用生食50mL



CRCの視点

✓ 施設のレジメンになるべく合わせる

✓ 投与終了時刻の確認

(フラッシュ用生食に差し替えた時点 or フラッシュ用生食終了時点)

27

例) 治験薬の流れ

- ・治験薬以外の注射薬
 - …個人セットで病棟に届く（投与前日）
- ・治験薬(抗がん剤)
 - …投与当日薬剤部で投与確定後調製
投与開始時刻にあわせて、病棟に届く



CRCの視点

治験薬が今どこにあるのか
把握しておきましょう

投与当日の流れ

(1サイクル投与初日 Day1) **指示簿確認**

□ 採血、採尿、バイタル、体重測定(朝食前)

□ A医師が投与確定の判断。投与確定後、薬剤部調整開始

□ 投与開始直前 血圧、脈拍、体温測定

□ 10時投与開始予定

10時00分 ~ ① 生食50ml+カイトリル3mg (15分)

10時15分 ~ ② 生食100mL+THKu-001 mg (60分)

11時15分 ~ ③ フラッシュ用生食50mL

* 投与開始・終了時刻(フラッシュ終了時点)を記録

□ 投与終了1時間以内に心電図測定

まとめ

- **情報収集方法**
 - プロトコル、試験概要書
 - 添付文書 (PMDA 医薬品医薬品の添付文書情報)
 - モニターさんに教えてもらう
 - 抗がん剤の本どれでもいいので、1冊読破する etc
- **得られた情報は、投与に関わる医師、看護師、検査技師、薬剤師等全ての人に伝えておくことが大事！**
- **最初は誰でもわからない。わからない時は、その部署の人（看護師や薬剤師等）にいっぱい聞きましょう。
必ず、いいアドバイスがもらえます。**



参考文献

- ◆ 「第2版 外来がん化学療法Q&A -抗がん薬の適正・安全使用と副作用対策」
古河 洋、松山 賢治 監修 他(じほう、2010)
- ◆ 「決定版 がん化学療法のベストケア」Expert Nurse2006・11臨時増刊号
佐々木 常雄 監修 (照林社)
- ◆ 「治療薬マニュアル2009」
高久 史磨、矢崎 義雄 監修 他(医学書院)
- ◆ 「JCOG 体表面積計算」 アクセス日:2010年3月8日
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/calc.html>
- ◆ 「CTCAEv3.0-JCOG」「CTCAEv4.0-JCOG」
- ◆ 「PMDA 医薬品医薬品の添付文書情報」
http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html
・タキソール、ランダ、ダカルバジン 添付文書