



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

抗がん薬破棄件数の減少を目的とした薬剤師による  
抗がん薬投与直前の検査値等の確認プロトコールの  
導入効果に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2023-09-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山田, 紘嗣 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/0002000002">http://hdl.handle.net/20.500.12099/0002000002</a>

抗がん薬破棄件数の減少を目的とした薬剤師による  
抗がん薬投与直前の検査値等の確認プロトコルの  
導入効果に関する研究

Evaluation of standardized pharmacist check of medical orders and  
patients' infection-related condition prior to preparation of anticancer drugs  
to reduce drug wastage

山田 紘嗣

## 目次

略語一覧	P1
序論	P2
第1章 抗がん薬投与直前の検査値チェックによる抗がん薬破棄件数の減少	
第1節 目的	P8
第2節 対象と方法	P9
第3節 結果	P13
第4節 考察	P17
第2章 抗がん薬投与直前の検査値および感染項目とチェックによる抗がん薬破棄件数の減少	
第1節 目的	P19
第2節 対象と方法	P19
第3節 結果	P21
第4節 考察	P25
総括	P27
謝辞	P29
参考文献	P30

## 略語一覽

<b>ALT</b>	<b>Alanine aminotransferase</b>
<b>AST</b>	<b>Aspartate aminotransferase</b>
<b>Bev</b>	<b>Bevacizumab</b>
<b>BRAF</b>	<b>V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</b>
<b>CTCAE</b>	<b>Common terminology criteria for Adverse Events</b>
<b>Cmab</b>	<b>Cetuximab</b>
<b>CRP</b>	<b>C-reactive protein</b>
<b>DVO</b>	<b>Drug vial optimization</b>
<b>EGFR</b>	<b>Epidermal growth factor receptor</b>
<b>5-FU</b>	<b>5-Fluorouracil</b>
<b>GOT</b>	<b>Glutamic oxaloacetic transaminase</b>
<b>GPT</b>	<b>Glutamic pyruvic transaminase</b>
<b>LV</b>	<b>Leucovorin</b>
<b>OS</b>	<b>Overall survival</b>
<b>Pmab</b>	<b>Panitumumab</b>
<b>VEGF</b>	<b>Vascular endothelial growth factor</b>
<b>WBC</b>	<b>White blood cell</b>

## 序論

がんは、1981年から40年間にわたり本邦における死因の第1位である。2021年の厚生労働省人口動態調査によると [1]、死因別にみた死亡率（人口10万人対）の年次推移では、がん（悪性新生物）による死亡率は1947年から顕著に増加し続けており、1981年には脳血管疾患を上回り、その後も増加傾向である（図1）。死因順位別では悪性新生物が38万1497人と最も多く、次いで心疾患が21万4623人、老衰が15万2024人、脳血管疾患が10万4548人となっている。

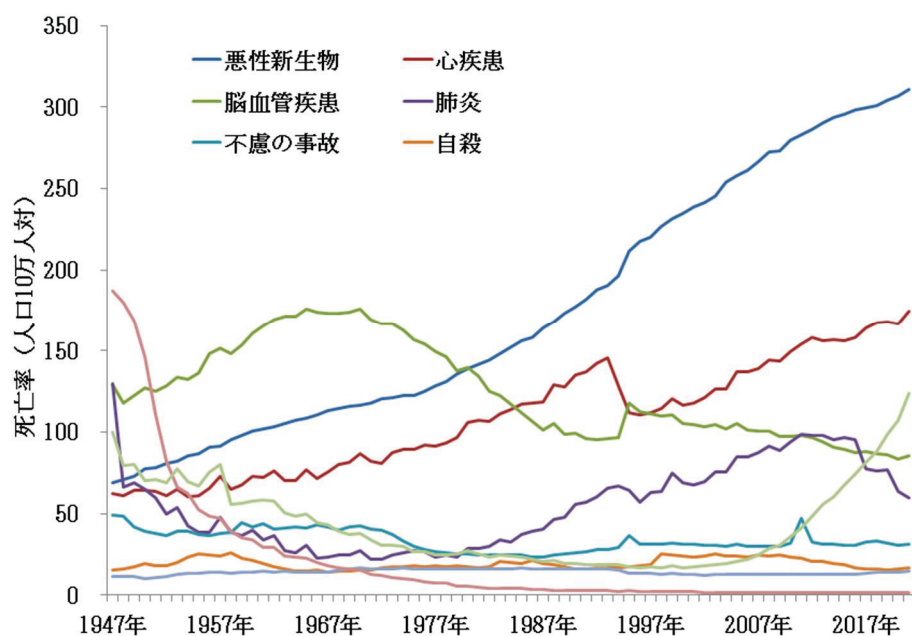


図1. 主な死因別にみた死亡率（人口10万対）の年次推移 文献 [1] より改変

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」において [2]、2019年のデータに基づいた日本人が一生のうちのがんと診断される割合は男性65.5%、女性51.2%であるとされており、2021年のデータに基づいた日本人ががんで死亡する割合は男性26.2%、女性17.7%と報告されている。

一方、手術技術の進歩や新規治療薬の開発等、医療技術の進歩に伴い、多くのがんで治療成績が改善している。図2に主要ながんの5年相対生存率を示す [3]。がんの種類により、改善の割合は異なるものの、いずれのがんで5年生存率が改善している。

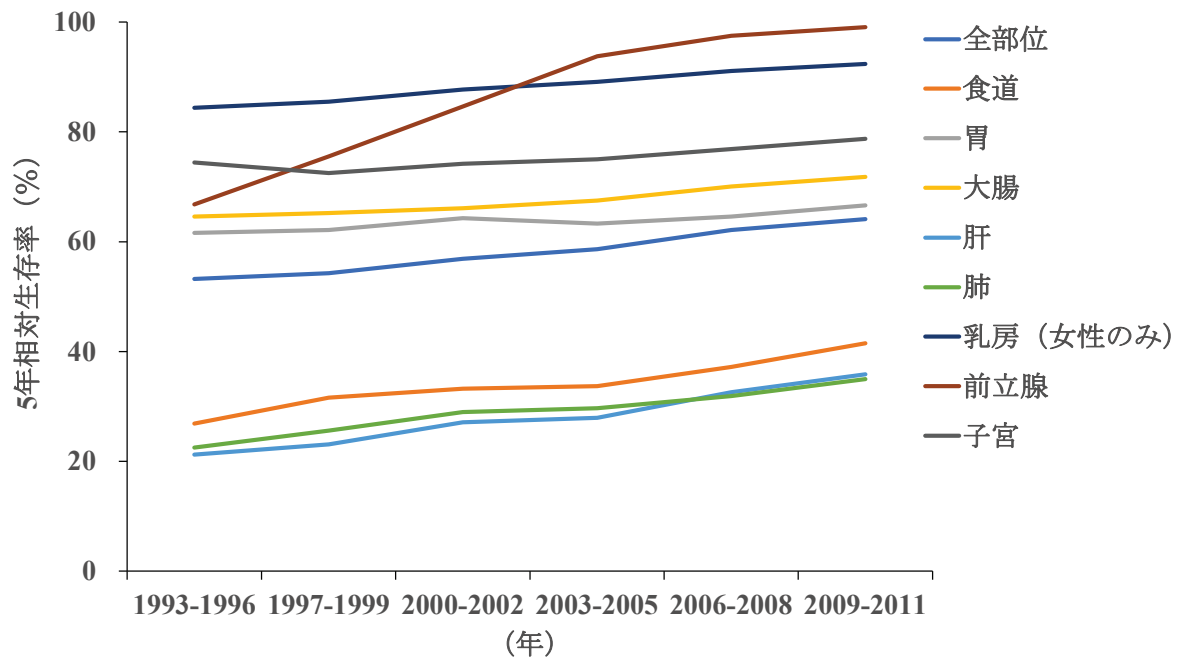


図2. 罹患患者の多いがん種における相対5年生存率の推移 文献 [3]より改変

がん化学療法は、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬等の新規作用機序の薬剤が開発されたことで治療効果が改善するとともに、治療選択肢も広がっている。図3に近年罹患数が増加している大腸がん治療薬の変遷、図4に大腸がんの主な治療法と全生存期間（Overall survival: OS）を示す。大腸がんの治療は1980年代から90年代までは5-フルオロウラシル（5-Fluorouracil: 5-FU）とロイコボリン（Leucovorin: LV）を用いた化学療法が標準療法として行われており、OSは約13ヵ月程度であったが[4]、1990年代以降、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタビンが販売され、2000年代になり、これらの薬剤と5-FUを組み合わせたFOLFIRI療法[5]、FOLFOX療法が開発されたことにより[6]、OSは20ヵ月程度まで飛躍的に延長した。また、これら2つの療法はどちらを先に用いた場合でもOSが同程度であったことから、現在に至るまで、この2つの療法は1次治療または2次治療で用いられている。その後、2000年代以降に開発された抗epidermal growth factor receptor (EGFR) 抗体薬であるセツキシマブ（Cetuximab: Cmab）やパニツムマブ（Panitumumab: Pmab）、抗vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体薬であるベバシズマブ（Bevacizumab: Bev）をFOLFIRI療法やFOLFOX療法と組み合わせて用いることで、さらにOSが延長することが確認されたことから、現在は、これらの抗体製剤を加えた治療が標準治療とされている。

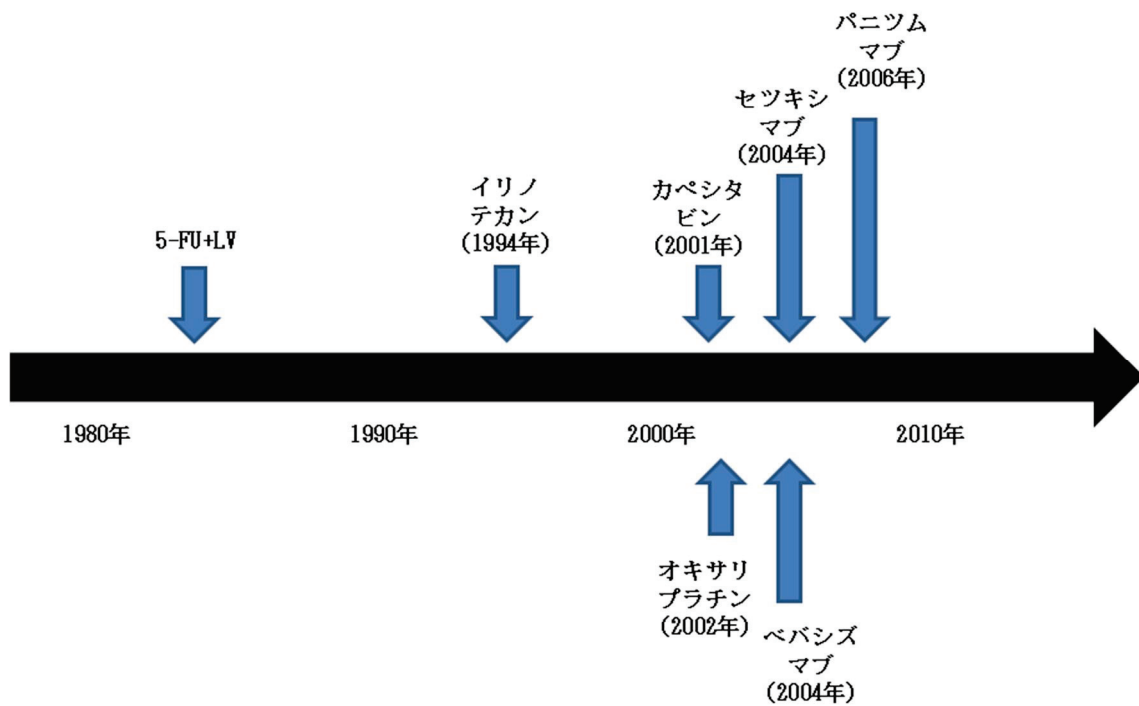


図3. 大腸がん治療薬の変遷  
5-FU, 5-フルオロウラシル; LV, ロイコボリン

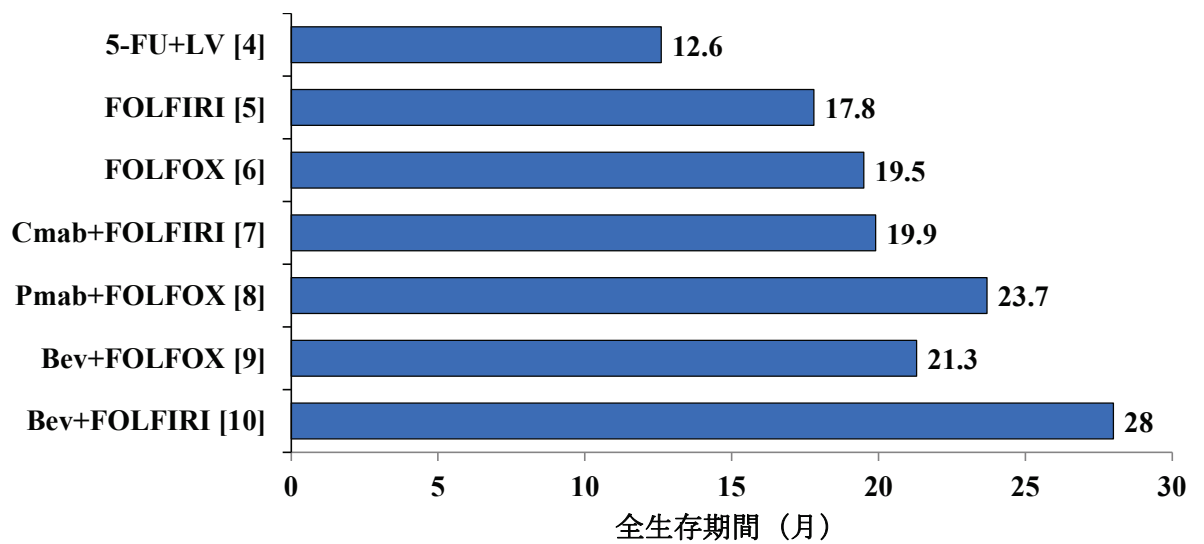


図4. 大腸がんの主な治療法と全生存期間  
5-FU, 5-フルオロウラシル; LV, ロイコボリン; Cmab, セツキシマブ  
Pmab, パニツムマブ; Bev, ベバシズマブ

罹患患者の多いがんのみならず、罹患患者の少ないがんにおいても同様に、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により治療は一変している。悪性黒色腫においては、2011年までの約40年間は、ダカルバジンを中心とした治療が標準治療として用いられていたが [11]、化学療法歴のない V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) V600 変異を有する根治切除不能なIII期/IV期の悪性黒色腫患者を対象とした比較試験において [12]、OS の中央値はダカルバジン群 7.75 カ月に対してベムラフェニブ群 9.23 カ月と延長することが明らかとなり、ベムラフェニブが標準治療とされた。また、未治療の BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者を対象としてダカルバジンと免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブの比較試験が行われ [13]、ダカルバジン投与群の OS の中央値が 10.8 カ月であったのに対し、ニボルマブ投与群では中央値が未到達となり、ニボルマブが標準治療となった。このように近年の新薬の開発により、がん化学療法は目覚ましい進歩を遂げている。

一方で、治療にかかる費用は増大している。薬価は変動するため、治療開発時との比較は困難であるが、体表面積  $1.7\text{ m}^2$  または体重 60 kg をモデルケースとして計算すると、FOLFOX 療法には 1 コース当たり約 13 万円程度が、FOLFIRI 療法には 1 コース当たり約 5 万円程度が薬剤費としてかかる。さらに抗体製剤を加えた場合には、1 コースあたり 20 万円から 30 万円程度の薬剤費が上乗せとなる。また、ニボルマブでは当初の薬価より引き下げられたものの、現在でも悪性黒色腫に対して 1 コース当たり約 37 万円が薬剤費として必要である。

国民医療費の増加は近年、社会問題となっている。この国民医療費の増大には治療にかかる費用の増大が一因であり、薬剤費の増大も大きな問題として考えられている。国民医療費と薬剤費の推移を図 5 に示す [14]。2018 年度には 40 兆円を突破し、推定薬剤費も 9 兆円を超えて、その後も増加傾向が続いている。



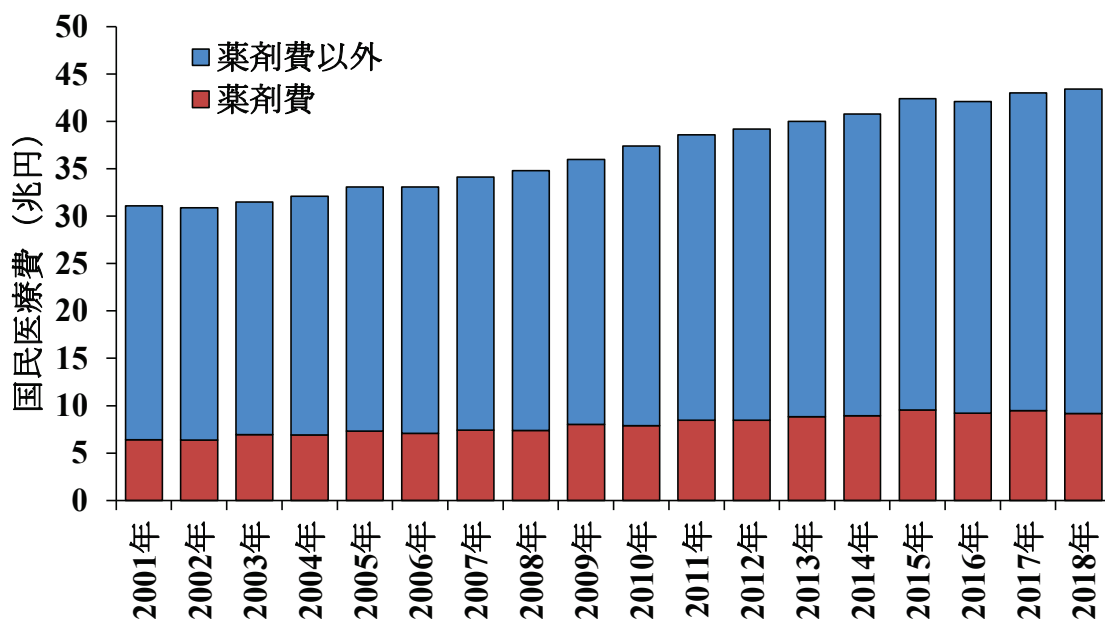


図5. 国民医療費と薬剤費の推移 文献 [14]より改変

薬剤費高騰の一因となっているのが高額な抗がん薬の増加である。薬効分類別医薬品の売上高として、国内外ともに2021年度において抗がん薬は売上の第1位であり [15, 16]、また各薬剤の比較において、海外では、免疫チェックポイント阻害薬のペンブロリズマブが第4位、ニボルマブが第11位であった[15]。また本邦でも、免疫チェックポイント阻害薬のペムブロリズマブ、ニボルマブが売り上げ高の1位、2位を占めている [16]。

Prasad らは、2016年に約13兆円ある世界の抗がん薬市場は、2020年には約19兆円に達すると予測している[17]。抗がん薬の年間支出額の増加は、臨床現場においても同様の傾向があり、イタリアのウディネ大学病院腫瘍科の調査によると、注射抗がん薬の消費金額は年々上昇しており2005年には約3億円であったのに対して、2009年には約4億8700万円に増加したことが報告されており [18]、限られた医療財政の中で医療資源を有効に活用することが求められている。

抗がん薬は免疫チェックポイント阻害薬等の一部の抗体製剤を除いて、基本的には体重あたり、または体表面積あたりの投与量に基づいて、実際の投与量が決定される。一方で、抗がん薬の製品規格は1規格から3規格程度の種類で発売されており、投与量と製品規格が合わない場合には薬剤の一部または大部分が破棄される場合がある。イタリアのウディネ大学病院腫瘍科の調査では、1年間の抗がん薬破棄金額は、約2,000万円であったことが報告されている [18]。また、日本の国立がんセンターの調査によると、国立がんセンターの年間の抗がん薬破棄金額は3億3,862円であり [19]、日本全国の医療機関で考えると410億

円が破棄金額として試算されると報告されている [20]。医療資源の有効利用の観点から、このような抗がん薬の破棄に対して様々な取り組みが行われている。販売側の製薬会社においては、標準的な投与量として用いられる用量規格に合う規格の薬剤が追加で発売される場合もあり、また海外では複数回使用可能なパクリタキセル製剤やおよびトラツムマブ製剤も販売されている。さらに、臨床現場においても、抗がん薬を複数人の患者の調製に使用する Drug vial optimization (DVO) の導入や効果を損なわない範囲内での投与量の調整や規格選択の適正化等が試みられている。小野らは、DVO を導入することによって、年間約 500 万円の薬剤費が節減できたことを報告しており [21]、Patel らは、リツキシマブの製品規格に合わせるため投与量を 5% 範囲以内で調整することで、年間 518 万円の薬剤費が節減できると試算している [22]。また藤本らおよび福島らは [23, 24]、処方時複数規格ある抗がん薬のなかで最も安価とするプログラムを導入し、抗がん薬の規格選択を最適化することで年間 372 万円が節減できたと報告している。

一方で、臨床現場においては、これらとは別の理由で抗がん薬の破棄につながる場合がある。抗がん薬は一般的に投与量の有効域と毒性域が近接しており、安全投与域は比較的狭い場合が多い [25]。そのため、効果が得られる濃度で、副作用も必発であり、治療薬の推奨用量は最大耐性量に基づいて定められている。副作用の発現頻度や発現時期などに個人差が存在するものの、ほぼすべての抗がん薬において副作用の発現は必発であり、投与日に前回コースの副作用が継続して投与が困難な場合がある。また、体調変化等の理由で抗がん薬の投与が困難となる場合があり、投与を中止する場合もある。投与中止決定が、一旦抗がん薬の投与が決定された後に起こった場合には、抗がん薬の混合は終了しているため、混合後の薬剤の破棄につながる。このような混合後に中止となり混合後の薬剤が破棄されることを防ぐ体制の構築が望まれる。

本研究では、抗がん薬の混合後の破棄を減少させる目的で、薬剤師が医師と協働で投与基準を作成し、作成した基準に基づいて、薬剤師が薬剤混合前に患者の検査値等を確認し、必要に応じて医師に疑義照会を行うプロトコルを作成し、その導入効果について検討を行った。第 1 章では、抗がん薬を混合前に医師と協働で作成した投与基準に基づいて検査値を確認するプロトコルの導入とその効果、第 2 章では第 1 章で作成したプロトコル運用後の問題点とその問題を解決するための改定プロトコルの導入とその効果について述べる。

## 第1章 抗がん薬投与直前の検査値チェックによる抗がん薬破棄件数の減少

### 第1節 目的

高価な抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤などの開発により、抗がん薬の薬剤費は大幅に上昇した。これらが一因となる薬剤費の増大は、世界中の患者、医療者、政策決定者にとって共通の大きな問題となっている [17,26]。そのため、がん治療の支出を抑えるための施策が望まれる。

イタリアのウディネ大学病院腫瘍科の報告によると、消費された抗がん薬の薬剤費は1年間で307,045,167円に達しており、このうち8.3%に当たる25,679,368円は薬剤の破棄に起因していた [18]。本邦においても、抗がん薬の総薬剤費は1年間で5,294億円に達しており、そのうちの7.8%に当たる410億円は薬剤の破棄に起因していると報告されている [20]。これらのことから、医療の質に影響を与えずに薬剤破棄を最小化する抗がん薬の薬剤費抑制戦略を考えることは非常に重要である。

序論でも述べたように、多くの抗がん薬は急峻な用量反応関係を有しており、治療有効域が狭いため、投与量のわずかな変動が、人によっては生命を脅かす重篤な毒性につながる可能性がある [25]。そのため、多くのがん化学療法レジメンにおいては、患者の骨髄機能、腎機能、肝機能、前治療での副作用の発現状況などを考慮して、抗がん薬の用量調節や中止を検討する必要がある [25]。一方で、投与を行うことを一旦決定し、薬剤を混合した後に抗がん薬の用量調節や投与中止を決定した場合には、混合後の薬剤は使用することができず、破棄せざるを得ない。

このような薬剤の破棄を減らし、抗がん薬混合前に中止等の指示を確実に実施するために、著者らは、抗がん薬の投与対象、投与開始、減量、中止の基準を設定したプロトコールを設定し、注射用抗がん薬の調製前に、薬剤師がこれらの基準を確認する取り組みを開始した。本研究では、確認プロトコールの取り組み前後の薬剤の破棄件数や破棄額を比較し、プロトコールの有用性を評価した。

## 第2節 対象と方法

### 1. 研究デザイン、調査期間および調査対象

本研究は岐阜大学医学部附属病院にて、単施設のレトロスペクティブな前後比較試験として実施した。調査期間中に入院にてがん化学療法を実施した患者を対象とし、薬剤師が抗がん薬の混合を行わなかった患者は対象から除外した。調査対象期間は、確認プロトコルの導入前を2016年1月～12月、導入後は2018年1月～12月の各1年間とし、この期間に実施されたがん化学療法について、プロトコル導入前後で比較検討を行った。

### 2. 問題の概要および確認プロトコルの策定について

確認プロトコル導入前における抗がん薬の処方入力から投与までの業務の流れを図6に示す。①医師の処方入力後、②薬剤師は処方箋の鑑査と薬剤の取り揃えを行う。この際、問題があれば疑義照会を行い、医師に処方について確認をする。その後、③抗がん薬の混合を行うが、A: 医師の抗がん薬混合待ちの指示がある場合には、混合可能指示があるまで混合を延期する。一方で、B: 医師の抗がん薬混合待ちの指示がない場合にはそのまま混合を行う。

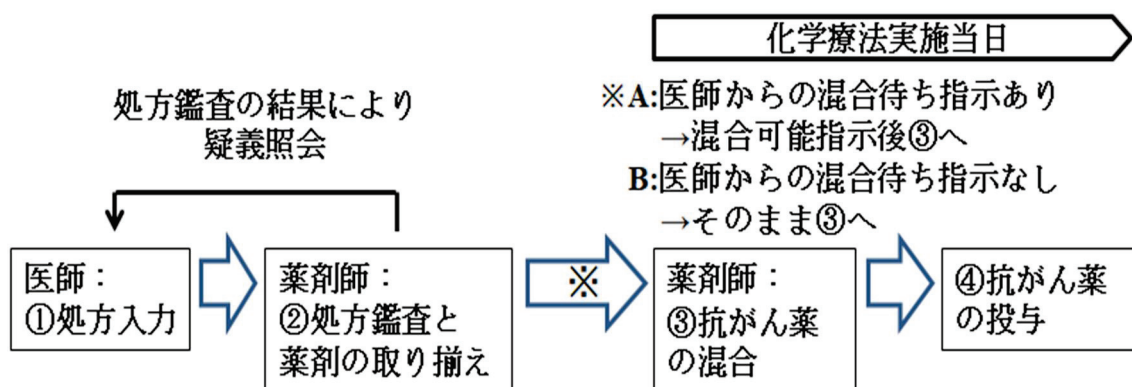


図6. 確認プロトコル導入前の抗がん薬の処方入力から投与までの業務の流れ

次に、抗がん薬投与中止により、抗がん薬破棄が起こる場合を図7に示す。医師は患者の状態変化や検査値異常を発見した際には中止指示を行うが、医師の抗がん薬混合待ちの指示がない場合には、抗がん薬の混合後に、血液検査の異常や患者の状態の変化などが判明し、抗がん薬の減量や中止を余儀なくされる場合があり、このような場合には混合後に中止指示が発生し、混合された抗がん薬は破棄を余儀なくされていた。

医師の抗がん薬の混合まちの指示がない場合

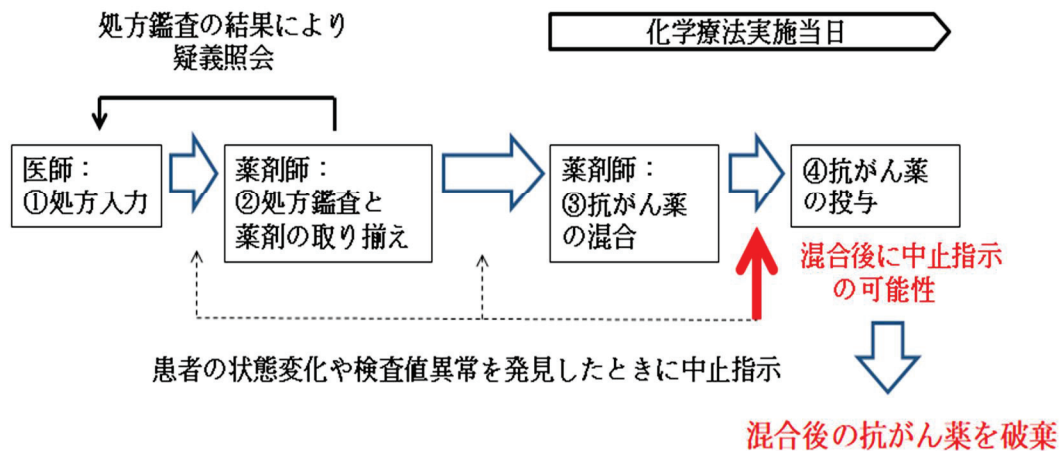


図7. 抗がん薬投与中止により、抗がん薬破棄が起こる場合

そのため、この問題点を解消するために、岐阜大学医学部附属病院ではすべてのがん化学療法レジメンについて医師と薬剤師の間で合意したプロトコールを作成し、院内の電子カルテシステムにて公開し、閲覧できるようにした。このプロトコールは、主に臨床試験の実施基準を参考に、抗がん薬の投与対象、投与開始基準、減量基準、中止基準を設定した。一例として、肺扁平上皮がんに対するネダプラチン (100 mg/m<sup>2</sup>) + ドセタキセル (60 mg/m<sup>2</sup>) レジメンの実施基準を図7に示す。このように抗がん薬の投与対象、投与開始基準、減量基準、中止基準を策定し、院内電子カルテネットワークで共有した。登録されているすべてのレジメンのプロトコールを作成するために、12ヶ月の期間を必要としたため、プロトコール導入の次年度にプロトコールの有効性を評価した。

適格基準	
1) Performance status	0または1
2) 年齢	20-74歳
3) 白血球数	$3.0 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L以上
4) 好中球数	$1.5 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L以上
5) 血小板数	$100 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L以上
6) ヘモグロビン	9.0 mg/dL 以上
7) AST(GOT)	100 IU/L 以下
8) ALT(GPT)	100 IU/L 以下
9) 総ビリルビン	2.0 mg/dL 以下
10) クレアチンクリアランス	60 mL/min以上
11) 酸素飽和度(酸素投与なしの状態)	90 %以上
12) 動脈血酸素分圧	60 mmHg以上
コース開始基準	
1) Performance status	0または1
2) 白血球数	$3.0 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L以上
3) 好中球数	$1.5 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L以上
4) 血小板数	$100 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L以上
5) AST(GOT)	100 IU/L 以下
6) ALT(GPT)	100 IU/L 以下
7) 24時間の腋窩温が38°C未満	
8) 血清クレアチニン値が1.5 mg/dL以下	
9) 非血液毒性は中等症以下まで改善※	
※脱毛、体重低下を除く	
減量基準	
1) 好中球数 $0.5 \times 10^3$ cell/ $\mu$ Lが4日以上持続	
2) 血小板数が $25 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L以下に低下	
3) 発熱性好中球減少の発症	
4) 重症以上の非血液毒性の発症※	
※食欲不振、悪心、嘔吐、低ナトリウム血症、低カリウム血症、体重減少、脱毛は除く	
上記を認めた場合はドセタキセルを10 mg/m <sup>2</sup> ・ネダプラチンを25 mg/m <sup>2</sup> ずつ減量する。	
5) 血清クレアチニン値が1.5-2.0 mg/dL	
上記を認めた場合はネダプラチンを25 mg/m <sup>2</sup> 減量する。	
中止基準	
1) 投与43日経過後も投与基準を満たさない場合	
2) 2段階以上減量が必要な場合	
3) 生命を脅かすまたは緊急処置を要する非血液毒性を発症	
4) 血清クレアチニン値が2.0 mg/dLより高値	
5) 中等症以上の間質性肺疾患を発症	

図 8. 肺扁平上皮がんに対するネダプラチン (100 mg/m<sup>2</sup>) + ドセタキセル (60 mg/m<sup>2</sup>)  
レジメンの適格基準、開始基準、減量基準、中止基準

### 3. 注射用抗がん薬調製前の抗がん薬の投与対象，投与開始，減量，中止基準の確認

確認プロトコール導入後における抗がん薬の処方入力から投与まで業務の流れを図 9 に示す。確認プロトコール導入前と異なり、プロトコール導入後は混合待ち指示の有無に関わらず、薬剤師が実施基準を参考に検査値を確認し、  
**A:** 問題が無い場合、そのまま③へ  
**B:** 実施基準を逸脱している場合には実施可能かどうかを確認し、  
**C:** 実施可能の確認が取れた後に、③抗がん薬混合を行うこととした。実施基準には、抗がん薬投与レジメンを作成する際に、医師と協働で策定した実施基準を用いた。実施基準の一例を図 8 に示す。このように各レジメンで定めた開始基準や減量基準を確認し、当日の検査値に逸脱がある場合には、混合待ち指示の有無に関わらず、混合開始前に疑義照会による確認を行った。

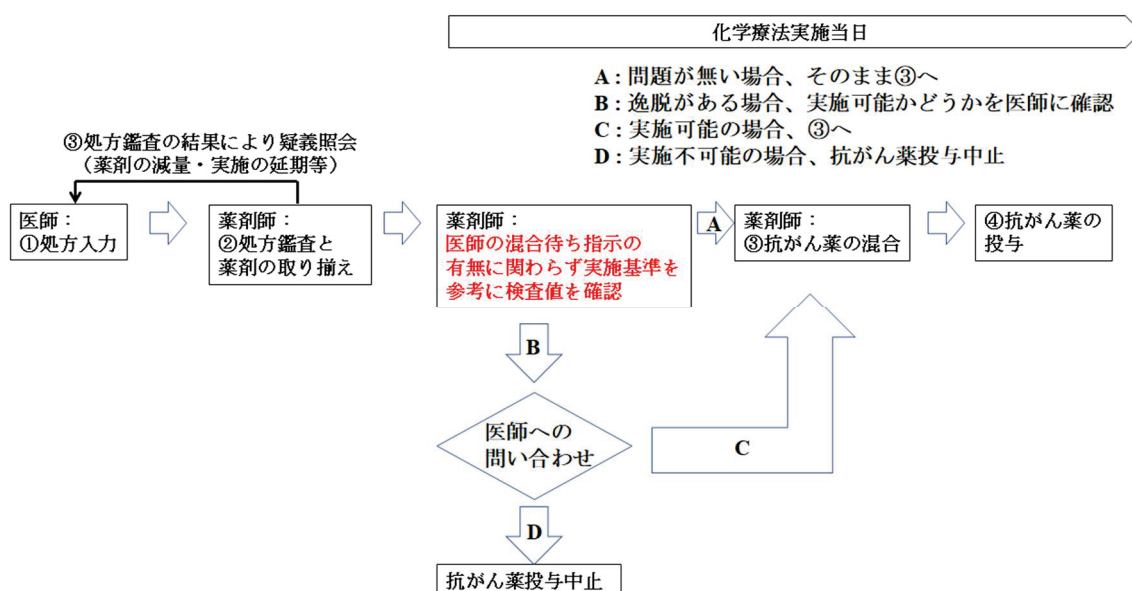


図 9. 確認プロトコール導入後の抗がん薬の処方入力から投与までの業務の流れ

### 4. 調査項目および確認プロトコールに基づく抗がん薬投与の適格性、投与開始、減量、中止基準の薬剤師によるチェックの有用性評価

プロトコール導入前後でがん化学療法が実施された患者の総数、がん化学療法レジメンのサイクル総数、がん化学療法のレジメン総数、がん化学療法の中止理由、抗がん薬破棄数、薬剤師がプロトコールに基づいて抗がん薬調製前に実施した介入項目、抗がん薬の破棄件数、抗がん薬数とその金額について調査を行い、

これらの項目についてプロトコール導入前後の差を比較検討した。破棄された抗がん薬の金額は、破棄時の日本での薬価をもとに算出した。ここで、化学療法サイクルおよび化学療法レジメンの定義は、国立がん研究センターがん用語辞典に基づき、化学療法レジメンとは抗がん薬の投与量、スケジュール、治療期間を定めた治療計画であり、化学療法サイクルとは治療期間と休養期間（無治療）を一定のスケジュールで繰り返したものであるとした [27]。

## 5. データ解析

統計解析は、IBM SPSS バージョン 22（SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いて行った。プロトコール導入前後の患者総数、がん化学療法サイクル総数、がん化学療法レジメン総数および抗がん薬の破棄件数の統計解析には、カイ二乗検定を用いた。P 値が 0.05 未満の場合、有意であるとみなした。

## 6. 倫理的配慮

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た後（承認番号: 2019-023）、厚生労働省発出の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を準拠して行った。本研究はレトロスペクティブな前後比較観察研究であり、被験者に対する同意は必要としなかった。

## 第 3 節 結果

### 1. プロトコール導入前後の患者総数、がん化学療法レジメンのサイクル総数、がん化学療法レジメン総数の比較

確認プロトコール導入前後の患者総数、実施されたがん化学療法レジメンのサイクル総数、がん化学療法レジメン総数を表 1 に示す。確認プロトコールの導入前の 1 年間にがん化学療法が実施された患者数は 1,117 人であったのに対して、プロトコール導入後の 1 年間には、1,235 人の患者にがん化学療法が実施されており、プロトコール導入前と比較してプロトコール導入後で有意に患者数が増加していた（ $P=0.021$ ）。また、がん化学療法レジメンのサイクル総数についても同様に、確認プロトコール導入前の 1 年間の実施サイクル数が 4,909 サイクルであったのに対して、プロトコール導入後の 1 年間には、6,248 サイクルが実施されており、プロトコール導入前と比較してプロトコール導入後で有意に



サイクル数が増加していた ( $P<0.001$ )。一方で、レジメン総数は確認プロトコール導入前が 294 種類、導入後が 306 種類であり、プロトコール導入前後で差はなかった ( $P=0.257$ )。

表 1. プロトコール導入前後の患者総数、化学療法レジメンのサイクル総数、化学療法レジメン総数

がん種	患者総数			化学療法レジメンの サイクル総数			化学療法レジメン 総数		
	前	後	$P$ 値 <sup>†</sup>	前	後	$P$ 値 <sup>†</sup>	前	後	$P$ 値 <sup>†</sup>
血液がん	247	270		1,157	1,334		51	62	
肺および呼吸器がん	200	196		821	794		34	41	
婦人科がん	165	166		670	641		19	23	
大腸がん	99	121		238	291		36	31	
胃がん	47	54		120	101		20	27	
食道がん	60	74		331	1,350		10	14	
肝臓、胆道、膵臓がん	66	72		126	230		13	8	
頭頸部、口腔がん	78	66	0.021	362	217	<0.001	15	23	0.257
小児がん	28	56		353	459		34	22	
骨肉腫および肉腫	15	12		196	172		7	6	
乳がん	12	4		22	5		3	9	
脳腫瘍	12	27		32	121		9	3	
泌尿器がん	47	73		320	408		18	19	
皮膚がん	20	17		90	54		13	11	
その他	21	27		71	71		12	7	
合計	1,117	1,235		4,909	6,248		294	306	

<sup>†</sup>カイ二乗検定

## 2. プロトコール導入前後の抗がん薬の破棄件数と破棄金額の比較

混合後に抗がん薬を破棄した割合は、プロトコール導入前が 0.367% (18 件/4,909 件) であったのに対して、プロトコール導入後は 0.032% (2 件/6,248 件) であり、破棄となった割合はプロトコール導入前と比較して導入後に有意に減少した ( $P < 0.001$ ; 図 10A)。

プロトコール導入前後で破棄となった抗がん薬の名称および数量を表 2 に示す。プロトコール導入前の破棄金額は、2,188,366 円であったのに対して、導入後の破棄金額は 398,414 円となり、1,789,952 円減少した (図 10B)。

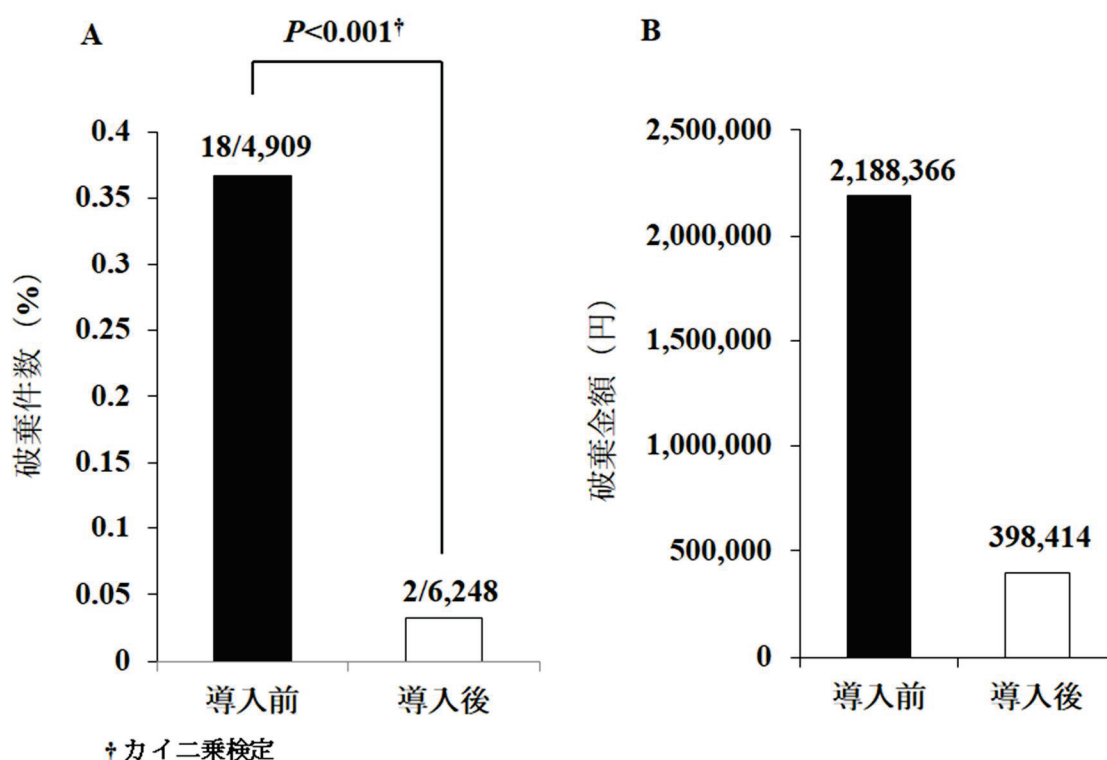


図 10. プロトコール導入前後における破棄件数 (A) と破棄金額 (B) 比較

表 2. プロトコール導入前後の抗がん薬破棄数

導入前		導入後	
薬品名 (規格)	破棄数 (バイアル数)	薬品名 (規格)	破棄数 (バイアル数)
カルボプラチン (150 mg/50 mg)	8/1	メソトレキサート (5 mg)	3
ゲムシタビン (1 g/200 mg)	5/4	シタラビン (20 mg)	2
パクリタキセル (100 mg/30 mg)	5/2	トラベクテジン (1 mg)	2
5-フルオロウラシル (1000 mg/250 mg)	3/5		
ベバシズマブ (400 mg/100 mg)	2/4		
セツキシマブ (100 mg)	4		
レボホリナート (100 mg/25 mg)	1/3		
ニボルママブ (100 mg/20 mg)	1/3		
シスプラチン (50 mg)	3		
ノギテカン (1.1 mg)	3		
オキサリプラチン (100 mg/50 mg)	2/2		
ドセタキセル (20 mg)	2		
イリノテカン (100 mg)	2		
テムシロリムス (25 mg)	1		

### 3. プロトコール導入前後の抗がん薬混合後の中止理由の比較

プロトコール導入前後の抗がん薬混合後の中止理由を表 3 に示す。調製後に破棄となった理由としては、抗がん薬投与前の血液検査で判明した骨髄抑制が最も多く (n=7, 38.9%)、次いで抗がん薬投与前に判明したその他の血液検査結果の異常 (n=4, 22.2%)、抗がん薬投与前の患者状態の変化 (n=2, 11.1%) およびその他 (n=5, 27.8%) であった。プロトコール導入後の調製後の抗がん薬破棄の理由としては、抗がん薬投与前の患者の状態変化 (n=2, 100%) であった。一方、血液検査結果の異常を理由とした抗がん薬破棄はなかった。

表 3. プロトコール導入前後の抗がん薬混合後の中止理由の比較

中止理由	導入前	導入後
骨髄抑制	7 (38.9)	0
血球系以外の検査値異常	4 (22.2)	0
患者の状態変化	2 (11.1)	0
その他	5 (27.8)	2 (100)

件数 (割合: %)

### 4. プロトコール導入後に薬剤師が抗がん薬を混合する前に医師に実施した確認項目

プロトコール導入後に薬剤師から抗がん薬を混合する前に医師に確認を行った項目としては、骨髄抑制が 71 件と最も多く、次いで発熱が 9 件、肝機能悪化が 8 件、腎機能悪化が 5 件、CRP 上昇が 5 件、末梢神経障害が 1 件、皮膚障害が 1 件の順であったであった (表 4)。

表 4. プロトコール導入後に薬剤師が抗がん薬を混合する前に  
医師に実施した確認項目

介入項目	介入件数 (%)
骨髄抑制	71 (71)
発熱	9 (9)
肝機能悪化	8 (8)
腎機能悪化	5 (5)
CRP 上昇	5 (5)
末梢神経障害	1 (1)
皮膚障害	1 (1)

CRP: C-reactive protein

#### 第 4 節 考察

抗がん薬の薬剤費増加は世界的に問題となっている。抗がん薬の薬剤費増加を抑制するために薬剤の破棄を減少させることは、重要な戦略の一つである [28]。抗がん薬のバイアルサイズに近い投与量を設定することや、1 回分のバイアルを複数の患者に使用するバイアル最適化使用も、抗がん薬の破棄を最小限にするための有効な手段である [20,29,30]。

岐阜大学医学部附属病院では本プロトコール導入前の 2016 年には、抗がん薬を混合後に破棄した症例が 18 例（18 名）あり、破棄された抗がん薬の総薬剤費は 2,041,786 円であった。このうち、混合後に血液検査の異常が確認された、または患者の状態変化に伴い実施が困難となったため、抗がん薬の減量や中止を余儀なくされた場合が 72.2%を占めていた。そのため、すべてのがん化学療法レジメンについて、医師と薬剤師が協働で臨床試験の実施基準を中心として、抗がん薬の投与対象、投与開始基準、減量基準、中止基準を設定し、抗がん薬混合前に確認を行うプロトコールを作成した。本研究では作成したプロトコールの有用性を評価した。

本プロトコールの導入後、薬剤師は、抗がん薬調製前にプロトコールに基づいて、抗がん薬の各投与基準を確認し、合計 100 件の介入を実施した。その結果、本プロトコールに基づき、すべての患者において適切な投与量で抗がん薬の投与が実施されただけでなく、抗がん薬が調製後に破棄される割合が導入前に比べて大幅に減少した。また、血液検査の異常を理由とした抗がん薬の破棄は、本プロトコール導入後には発生しなかった。さらに、今回のプロトコール導入によ

り、調製後に破棄された抗がん薬の総薬剤費が 1,789,952 円削減された。一方、プロトコール導入後においても抗がん薬投与当日の患者の容態急変による破棄が発生したが、これらについては現実的に防止することが困難であると思われる。

薬剤師が医師と合意したプロトコールを薬剤師の業務に活用することの有効性はいくつかの研究で報告されている[31-33]。さらに標準化されたプロトコールの導入は投薬過誤防止にも有用であると報告されている [34, 35]。したがって、薬剤師が抗がん薬調製前に医師と協同で作成した実施基準を基に患者の血液検査値を確認することは、抗がん薬の破棄を減少させ、医療経済上重要である。さらに、抗がん薬の誤投与の防止等により医療安全の向上にもつながると考えられる。

以上より、薬剤師が医師と協働で抗がん薬の投与対象、投与開始基準、減量基準、中止基準を設定し、医師の承認の下で抗がん薬混合前に薬剤師が確認するプロトコールは、調製後の抗がん薬の破棄を減少させるために有効であることが示された。

## 第2章 抗がん薬投与直前の検査値および感染項目チェックによる抗がん薬破棄件数の減少

### 第1節 目的

第1章では、注射用抗がん薬の混合前にプロトコールに基づいて、抗がん薬の投与対象、投与開始、減量、中止の基準を薬剤師が確認することは、混合後の抗がん薬の破棄を減少させるために有効であることを明らかにした [36]。

一方で、がん患者は、化学療法や腫瘍の進行などの治療関連要因により、感染症を発症する可能性が高くなっている [37]。実際に Taha らは、化学療法の遅延・中止の原因として、好中球減少に次いで、発熱や感染症が多いことを報告している [38]。したがって、化学療法を実施する患者においては、感染症のモニタリングを行うことが重要であると思われる。

実際、当院においても第1章のプロトコール導入2年目には、感染症を理由に1年間で11件の混合後の抗がん薬が破棄されていたことが判明した。その中止の理由を検証した結果、通常、抗がん薬治療開始時の体温の基準は、過去24時間以内に38°C未満とされており、第1章で策定したプロトコールにおいても、38°C未満を体温の基準値として設定していた [36]。

そこで第2章では、第1章で策定した抗がん薬の破棄防止に関する薬剤師の確認プロトコールにおいて、体温の基準を37.5°C以上に変更するとともに、CRPや白血球数（White blood cell: WBC）のベースラインからの上昇を指標として感染症に関するチェック項目を追加した改定プロトコールを策定し、その有用性を評価した。

### 第2節 対象と方法

#### 1. 研究デザイン、調査期間および調査対象

本研究は、岐阜大学医学部附属病院において、単施設のレトロスペクティブな前後比較観察研究として実施した。調査期間中に入院にてがん化学療法を実施した患者を対象とし、薬剤師が抗がん薬の混合を行わなかった患者は対象から除外した。調査対象期間は、確認プロトコールの改定前は2019年4月1日から2020年3月31日、改定後は2020年4月1日から2021年3月31日1の各1年間とし、この期間に実施されたがん化学療法について、プロトコール改定前後で比較検討を行った。

## 2. 問題の概要および改定プロトコルの策定について

前述のように岐阜大学医学部附属病院では、注射用抗がん薬の混注前に薬剤師が投与対象、投与開始、減量、中止基準を確認するプロトコルを実施し、抗がん薬の混合後の破棄を大幅に減少させることができた。しかし、抗がん薬混注後に体温 38°C未満の患者においても、感染の可能性があるとして医療スタッフが判断し、抗がん薬投与を中止する場合があります、その際は混合した抗がん薬を破棄していた。

このような混合後の不要な抗がん薬破棄を減少させるために、プロトコルを変更することとした。改定プロトコルを図 11 に示す。改定プロトコルでは、体温の基準を 37.5°C以上に変更するとともに、CRP と WBC のベースラインからの上昇をもとに、感染症に関する項目も追加で確認することとした。確認のタイミングは従来のプロトコルと同様に、抗がん薬混合前とした。血液検査の結果が基準を満たさない場合には、薬剤師は改定プロトコルに基づき、抗がん薬の投与量の変更や中止を担当医に勧めた。さらに、体温が 37.5°C以上の場合や CRP や WBC が基準値より上昇している場合には、薬剤師は医師に感染症の評価を提案した

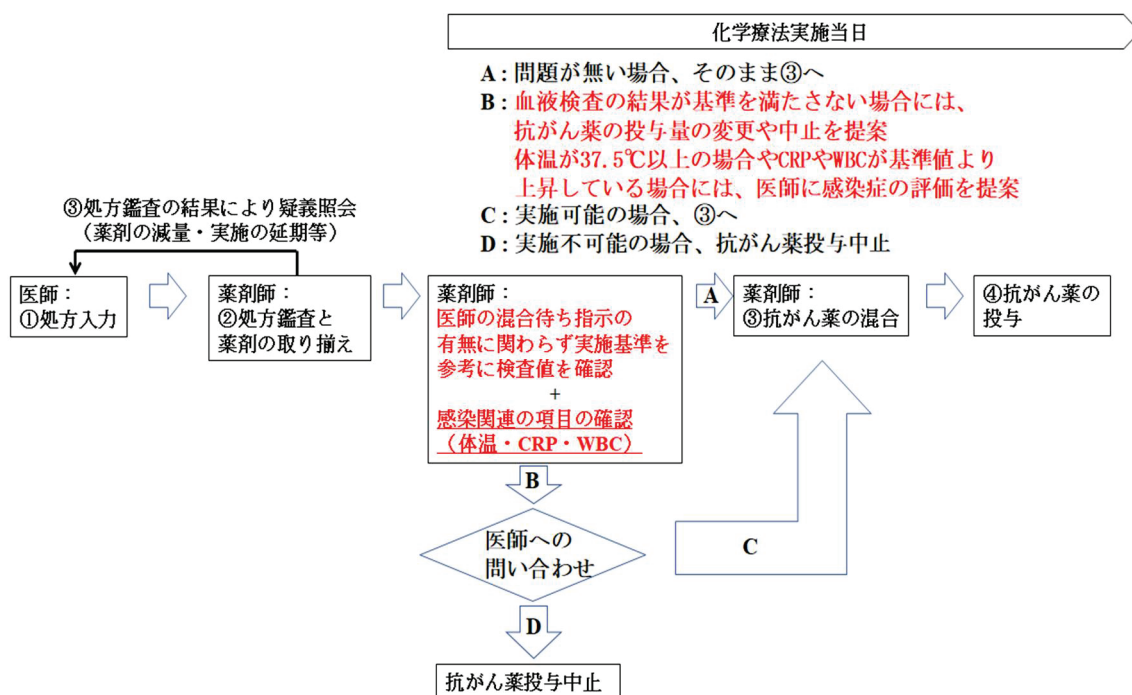


図 11. 改定プロトコル導入後の抗がん薬の処方入力から投与までの業務の流れ



### 3. 調査項目および改定プロトコールに基づく抗がん薬投与の適格性、投与開始、減量、中止基準の薬剤師によるチェックの有用性評価

改定プロトコール導入前後のがん化学療法レジメンのサイクル総数、がん化学療法中止理由、薬剤師がプロトコールに基づいて抗がん薬調製前に実施した介入項目、抗がん薬の破棄件数とその金額について調査を行い、これらの項目についてプロトコール導入前後の差を比較検討した。破棄された抗がん薬の金額は、破棄時の日本での薬価をもとに算出した。化学療法サイクルおよび化学療法レジメンの定義は、国立がん研究センターがん用語辞典に基づき、化学療法レジメンとは抗がん薬の投与量、スケジュール、治療期間を定めた治療計画であり、化学療法サイクルとは治療期間と休養期間（無治療）を一定のスケジュールで繰り返したものであるとした [27]。

### 4. データ解析

統計解析は、第1章 第2節 5.データ解析と同様に行った。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た後（承認番号: 2021-A061）、厚生労働省発出の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を準拠して行った。本研究はレトロスペクティブな前後比較観察研究であり、被験者の同意は必要としなかった。

## 第3節 結果

### 1. 患者背景

表5に研究期間中に実施されたがん化学療法レジメンのサイクル総数を示す。プロトコール改定前は6,253サイクルのがん化学療法が実施され、プロトコール改定後には6,331サイクルのがん化学療法が実施された。実施されたがん化学療法レジメンの種類については、改定前と改定後で有意な差を認め、プロトコール改定後は、改定前に比べ、婦人科がん、大腸がん、胃がん、骨肉腫、肉腫、乳がん、皮膚がんのレジメンが20%以上増加し、肝がん、胆道がん、膵臓がん、脳腫瘍のレジメンが20%以上減少した。

表 5. がん化学療法レジメンのサイクル総数

レジメン	改定前	改定後	P 値†
血液がん	1,400	1,268	
肺および呼吸器がん	812	764	
婦人科がん	543	697	
大腸がん	289	425	
胃がん	66	91	
食道がん	1,441	1,254	
肝臓、胆道、膵臓がん	193	153	
頭頸部、口腔がん	369	399	< 0.001
小児がん	527	535	
骨肉腫および肉腫	189	291	
乳がん	7	13	
脳腫瘍	69	43	
泌尿器がん	306	341	
皮膚がん	22	31	
その他	20	26	

†カイ二乗検定

## 2. プロトコール改定前後の抗がん薬の破棄件数と破棄金額の比較

図 12 に破棄件数および破棄金額を示す。プロトコール改定前は抗がん薬混合後の破棄件数が 18 件であったのに対して、プロトコール改定後は 6 件であった。プロトコール改定前と比較してプロトコール改定後で混合後の破棄の割合は、有意に減少した [0.288% (18/6,253) vs. 0.095% (6/6,331),  $P=0.013$ ; 図 12A]。また破棄となった混合後の抗がん薬の総金額は、プロトコール改定前が 1,567,170 円であったのに対して、プロトコール改定後は、357,720 円へと減少した (図 12B)。

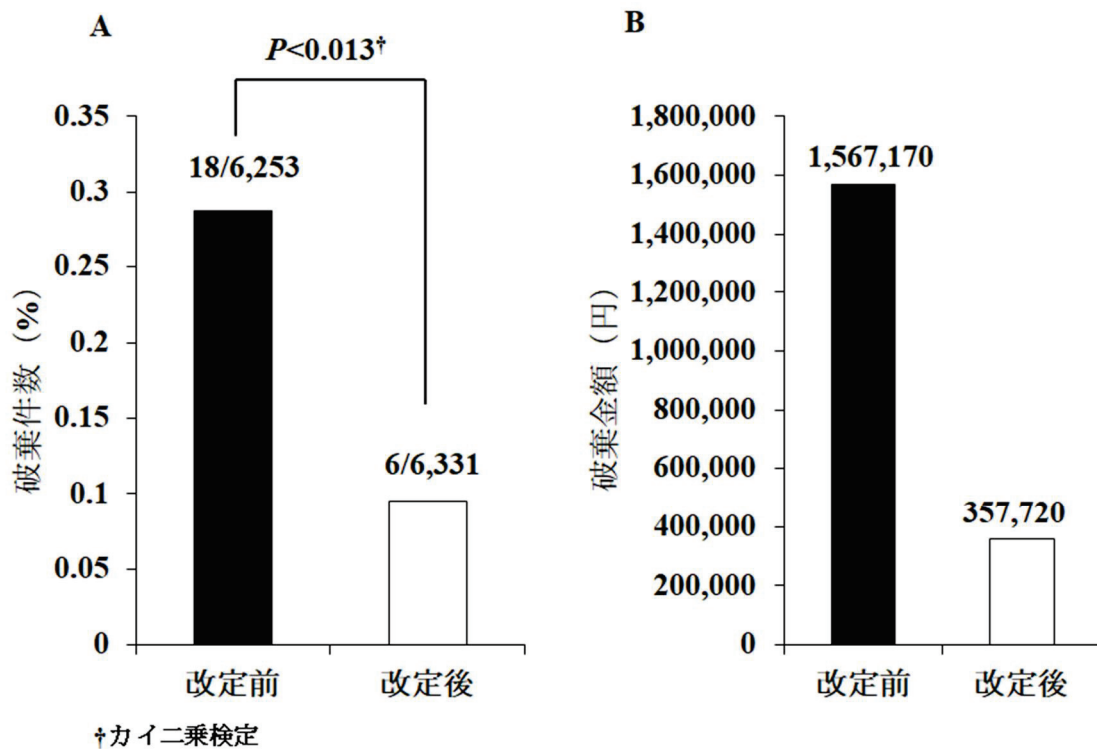


図 12. プロトコル改定前後の破棄件数 (A) と破棄金額 (B) の比較

### 3. プロトコル改定前後の抗がん薬混合後の中止理由の比較

プロトコル改定前の混合抗がん薬の破棄理由は、発熱 (n=8, 44.4%) が最も多く、次いでCRPやWBCの上昇 (n=3, 16.7%)、骨髄抑制 (n=2, 11.1%)、患者の要望 (n=2, 11.1%)、その他患者の血液検査結果の異常 (n=1, 0.6%) であった (表 6)。プロトコル変更後は、CRPやWBCの上昇、骨髄抑制、患者の希望、その他の血液検査値の異常による混合後の抗がん薬の破棄は、それぞれ 1 件までに減少した。特に、導入後に発熱による抗がん薬破棄は認められなかった (表 6)。

表 6. プロトコール導入前後の抗がん薬混合後の中止理由の比較

中止理由	改定前	改定後
患者の感染に関する状態		
発熱 (≥37.5°C)	8 (44.4)	0
CRP および/または WBC 上昇	3 (16.7)	1 (16.6)
患者希望	2 (11.1)	1 (16.6)
骨髄抑制	2 (11.1)	1 (16.6)
その他	3 (16.7)	3 (50.2)
合計	18	6

件数 (割合: %)

4. プロトコール改定前後で薬剤師が抗がん薬を混合する前に実施した確認項目

プロトコール改定前と改定後に薬剤師が抗がん薬を混合する前に医師に確認を実施した項目を表 7 に示す。改定前と改定後に行われた確認件数はそれぞれ 141 件、159 件であった。骨髄抑制は改定前後のどちらにおいても最も多い介入であった (改定前: 116 件 [82.2%] vs. 改定後: 125 件 [78.6%])。一方、発熱、CRP や WBC の上昇に関する確認は、プロトコール改定前と比較して改定後に増加した (発熱: 1 [0.7%] vs. 8 [5.0%]; CRP や WBC の上昇: 2 [1.4%] vs. 8 [5.0%])。

表 7. プロトコール改定前後で薬剤師が抗がん薬を混合する前に実施した確認項目

介入項目	改定前	改定後
患者の感染に関する状態		
発熱 (≥37.5°C)	1 (0.7)	8 (5.0)
CRP および/または WBC 上昇	2 (1.4)	8 (5.0)
骨髄抑制	116 (82.3)	125 (78.6)
腎機能悪化	10 (7.1)	4 (2.5)
肝機能悪化	9 (6.4)	8 (5.0)
電解質異常	3 (2.1)	2 (1.3)
貧血	0	3 (2.0)
末梢神経障害	0	1 (0.6)
合計	141	159

件数 (割合: %)

## 第4節 考察

本章では第 1 章で導入した抗がん薬調製前の確認プロトコールの体温の基準（38°C未満）を 37.5°C以上に変更し、ベースラインからの CRP と WBC 上昇を指標として感染症に関するチェック項目を追加した改定プロトコールを策定し、その有用性を評価した。その結果、感染症を理由に混合後の抗がん薬が破棄された件数は、年間 11 件から 1 件に減少した。また、薬剤師が抗がん薬混合前に感染症関連の項目の逸脱にて医師に確認を行った件数は 3 件から 16 件に増加した。これらより、抗がん薬調製後に破棄した例は、プロトコール改定前の 18 件から 6 件に減少した。さらに、抗がん薬の破棄金額は、改定前の 1,567,170 円から改定後 357,720 円に減少した。

本研究では、体温が 37.5°C以上、ベースラインからの CRP と WBC 上昇していることに基づいて、患者の感染関連の状態を確認した。Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 によると、発熱は 38°Cを超える体温と定義されており、化学療法を受けている患者の死亡率に関連する重大な合併症である発熱性好中球減少症は、口腔内温度 >38.3°C と定義されている [39]。また、欧州臨床腫瘍学会のガイドラインでは、発熱性好中球減少症を 1 時間に 38.0°C以上を 2 回連続して測定することと定義している [40]。これらより、ほぼすべての抗がん薬による治療を開始するための体温の基準は、38°C未満に設定されている。一方で、いくつかの調査研究では、正常な体温を 37.5°C未満と定義しており、感染症の診断には 37.5°C以上の体温を使用している [41,42]。本研究では、発熱の基準を 38°C未満から 37.5°C以下に変えることにより、抗がん薬調製前に体温の基準の逸脱により、薬剤師が医師に確認した件数は 1 件から 8 件に増加し、抗がん薬混合後の発熱による中止件数は、8 件から 0 件に減少した。このことから、38°Cを体温の基準とする場合と比べて、37.5°Cを基準とした場合のほうがより適切であると考えられた。

また、体温に加えてベースラインからの CRP と WBC の上昇についても確認項目に追加した。その結果、抗がん薬調製前にベースラインからの CRP と WBC 上昇により、薬剤師が医師に確認を行った件数は 2 件から 8 件に増加し、ベースラインからの CRP と WBC 上昇による抗がん薬混合後の中止件数は、3 件から 1 件に減少した。CRP と WBC は、感染の初期のバイオマーカーとして使用されているが [43,44]、他の炎症反応、特にがんの発生と進行でもこれらのバイオマーカーの上昇は観察されるため、判断には注意する必要がある [43-45]。したがって、体温 37.5°C以上であること、CRP、WBC の値を 1 点で確認するのではなく、過去の値と比較して上昇していることを確認することで、混合後の抗がん薬の破棄の防止につながられると考えられる。

一方、プロトコール改定後においても、6件の混合後の抗がん薬の破棄が発生した。そのうち3件は投与基準を満たしているが医師の決定による中止であり、残り3件は抗がん薬当日の患者の体調不良であった。これらについては、本プロトコールを用いた場合にも防ぐことは困難であったと思われる。

以上より、医師と協働で作成した抗がん薬の投与基準に加え、患者の感染関連状態を薬剤師が混合前に確認することは、調製後の抗がん薬の破棄を減らすために有効であることが示された。

## 総括

がんは、長年に渡り本邦における死因の第1位であるが、手術や化学療法等、治療技術の進歩により、予後は飛躍的に改善している。一方、抗がん薬は高額化しており、医療費の高騰の一因となっている。限られた医療資源を効果的に利用するためには、無駄な抗がん薬の破棄を最小限にすることが望まれる。本研究では、抗がん薬投与当日の混合後の抗がん薬の破棄を減少させる目的で、医師と協働で、抗がん薬の投与対象、投与開始基準、減量基準、中止基準を設定し、抗がん薬混合前に確認を行うプロトコールを作成し、そのプロトコールの有用性について評価した。

第1章では、薬剤師が医師と協働で抗がん薬の投与対象、投与開始基準、減量基準、中止基準を設定し、医師の承認の下で抗がん薬混合前に薬剤師が確認するプロトコールを作成し、その有用性について薬剤の破棄数量や破棄金額を中心に評価した。その結果、プロトコールの導入により薬剤の破棄件数は有意に減少し、破棄金額も大きく減少したことから、プロトコールの導入は薬剤の破棄減少に有用であることを明らかにした。

第2章では、第1章でプロトコールの導入後に発生した混合後の薬剤破棄の再増加に対して、感染症に関する項目の確認が原因であると考え、体温の基準を38°Cから37.5°Cに変更するとともに、感染に関わるCRP、WBCのベースラインからの上昇を加えた改定プロトコールを作成し、その有用性を評価した。その結果、改定プロトコールの導入により、感染症の項目に基づく混合後の抗がん薬の破棄減少につながることを明らかにした。

厚生労働省医政局通知（医政発0430号第1号）において、薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することは非常に有益であるとされており、薬剤師の担うことが望ましい業務として「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」と明示されている[46]。また、日本医療機能評価機構医療事故情報収集等事業第66回報告書によると、抗がん薬または支持療法の処方に関する医療事故は12件、ヒヤリハット件数は21件報告されており[47]、また検査値や患者の状態の確認不足により、抗がん薬の投与を中止すべき状態の患者に抗がん薬が投与された事例として、検査結果の検討不足5件、患者の状態と検査結果の検討不足2件、患者の状態の未確認1件が報告されている[47]。

薬剤師が医師と協働でプロトコールを作成し、確認することによって、抗がん薬の投与が不適切な患者に対し薬剤の混合を回避することは、医療経済学的に有用であるのみならず、混合後の薬剤の誤投与による患者への悪影響を防ぐことができることから、医療安全的にも効果的な対策であると考えられる。



## 謝辞

本稿を纏めるのに際し、終始御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報専攻生体制御研究領域 教授・岐阜薬科大学生体機能解析学大講座免疫生物学教室 教授 田中宏幸 先生に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり数々のご指導、ご協力をいただくとともに、本論文作成に際して、御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました、岐阜大学医学部附属病院 薬剤部長・岐阜薬科大学先端医療薬学研究室 特任教授 鈴木昭夫 先生、岐阜薬科大学先端医療薬学研究室 講師 小林亮 先生に厚く御礼申し上げます。

本論文審査にあたり有益なご助言を賜りました岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報専攻生体制御研究領域 教授・岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学教室 教授 檜井栄一先生（主査）、岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報専攻生体制御研究領域 教授・岐阜大学高等研究院科学研究基盤センター嫌気性菌研究分野 教授 田中香お里先生（副査）、岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科創薬学専攻システム生命工学研究領域 准教授・岐阜大学工学部化学・生命工学科 准教授 大橋憲太郎先生（副査）に深く感謝いたします。

さらに、本研究の実施に当たり、甚大なるご支援をいただきました岐阜大学病院薬剤部の飯原大稔 先生、藤井宏典 先生、加藤寛子 先生、山田悠人 先生、石田将之 先生、志水真也 先生、下田浩欣 先生をはじめとする薬剤部諸先生方に深謝いたします。

## 参考文献

1. 厚生労働省.“令和3年人口動態統計（確定数）の概況”. 厚生労働省.  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai21/dl/kekka.pdf>,  
2022（参照 2023-2-22）.
2. 国立がん研究センター.“最新がん統計のまとめ”. 国立がん研究センター.  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html), 2022（参照 2023-2-22）.
3. Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, Ioka A, Tsukuma H, Sobue T; Research Group of Population-Based Cancer Registries of Japan: Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 41:40-51, 2011.
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343:905-914, 2000.
5. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000.
6. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30, 2004.
7. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-417, 2009.
8. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28:4697-4705, 2010.
9. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S,

- Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26:2013-2019, 2008.
10. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus intravenous, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 25:4779-4786, 2007.
  11. 日本皮膚科学会, 日本皮膚悪性腫瘍学会編: 科学的根拠に基づく皮膚科悪性腫瘍診療ガイドライン: 第1部. メラノーマ診療ガイドライン, 第3版, 55-57, 金原出版, 2022.
  12. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507-2516, 2011.
  13. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372:320-330, 2015.
  14. 中央社会保険医療協議会: “薬価改定の経緯と薬剤費及び推定乖離率の年次推移について”. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000376813.pdf>, 2018 (参照 2023-2-22) .
  15. Fierce Pharma “The top 20 drugs by worldwide sales in 2021”. Fierce Pharma <https://www.fiercepharma.com/special-reports/top-20-drugs-worldwide-sales-2021>., 2022 (参照 2023-3-08) .
  16. IQVIA ジャパン: “2021 年年間医薬品市場統計売り上げデータ公表”. IQVIA ジャパン. [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/japan/topline-market-data/2021/toplinedata\\_cy\\_2021.pdf](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/japan/topline-market-data/2021/toplinedata_cy_2021.pdf), 2022 (参照 2023-2-22) .
  17. Prasad V, De Jesús K, Mailankody S: The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol* 14:381-390, 2017.

18. 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 Serv Res* 14:57, 2014.
19. 岩本隆「医療費抑制の具体策として DVO (Drug vial optimization) に関する政策提言から政策導入へ」法と経済学会 2018 年度会 (第 16 回) 全国大会便概集, [http://www.jlea.jp/2018zy\\_zr/ZR18-05.pdf](http://www.jlea.jp/2018zy_zr/ZR18-05.pdf), 2018
20. Iwamoto T: Drug vial optimization (DVO) for anti-cancer drugs. *Gan To Kagaku Ryoho* 44:353-356, 2017.
21. 小野尚志, 新田悠一朗, 川田悠貴, 菅谷香緒里, 小林直貴, 飯田慎也, 山下恭範, 三嶋一登, 福土将秀, 田崎嘉一: 抗がん剤調製における drug vial optimization 導入と評価. *日本病院薬剤師会雑誌* 56:384-388, 2020.
22. Patel S, Le A: Rounding rituximab dose to nearest vial size. *J Oncol Pharm Pract* 19:218-212, 2013.
23. 藤本勝博, 勝浦正人, 上田幹子, 竹上学, 大石雅子, 三輪芳弘: 複数規格在庫する注射抗がん剤の安価な組み合わせ処方電子カルテシステム上で可能とするプログラムの開発. *医療薬学* 39: 491-498, 2013.
24. 福嶋浩一, 平畠正樹, 北田徳昭, 濱宏仁, 橋田亨: 複数規格を有する抗がん剤の規格組み合わせ最適化プログラムの新規導入における費用対効果の検討: *日本病院薬剤師会雑誌* 46:804-806, 2010.
25. Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J: Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. *Nat Rev Clin Oncol* 11:272-281, 2014.
26. Shibata S, Matsushita M, Saito Y, Suzuki T: Anticancer Drug Prescription Patterns in Japan: Future Directions in Cancer Therapy. *TherInnov Regul Sci* 52:718-723, 2018.
27. NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. (参照 2023-2-2)
28. Gopisankar MG, Wahlang J, Jagtap V, Sarkar C, Purnima Devi L, Harris C: Cancer chemotherapy drug wastage in a tertiary care hospital in India-A 3-month prospective and 1-year retrospective study. *Br J Clin Pharmacol* 85:2428-2435, 2019.
29. Dooley MJ, Singh S, Michael M: Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size. *Support Care Cancer* 12:653-656, 2004.
30. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, Schnorr GC, Saltz LB: Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ* 352:i788, 2016.

31. Katada Y, Nakagawa S, Minakata K, Odaka M, Taue H, Sato Y, Yonezawa A, Kayano Y, Yano I, Nakatsu T, Sakamoto K, Uehara K, Sakaguchi H, Yamazaki K, Minatoya K, Sakata R, Matsubara K: Efficacy of protocol-based pharmacotherapy management on anticoagulation with warfarin for patients with cardiovascular surgery. *J Clin Pharm Ther* 42:591-597, 2017.
32. Martin JK Jr, Norwood MB: Pharmacist management of antiemetic therapy under protocol in an oncology clinic. *Am J Hosp Pharm* 45:1322-1328, 1988.
33. Horne AL, Dapolite LA: Protocol for pharmacist management of antineoplastic drug-induced adverse effects in outpatients. *Am J Health Syst Pharm* 54:680-683, 1997.
34. Implementation Guide to Reducing Harm from High-Alert Medications. [http://www.ihconline.org/UserDocs/Pages/HRET\\_HEN\\_Change\\_Packages\\_AILMay2012.pdf](http://www.ihconline.org/UserDocs/Pages/HRET_HEN_Change_Packages_AILMay2012.pdf). (参照 2023-2-2)
35. Harada S, Suzuki A, Nishida S, Kobayashi R, Tamai S, Kumada K, Murakami N, Itoh Y: Reduction of medication errors related to sliding scale insulin by the introduction of a standardized order sheet. *J Eval Clin Pract* 23:582-585, 2017.
36. Yamada H, Kobayashi R, Shimizu S, Yamada Y, Ishida M, Shimoda H, Kato-Hayashi H, Fujii H, Iihara H, Tanaka H, Suzuki A: Implementation of a standardised pharmacist check of medical orders prior to preparation of anticancer drugs to reduce drug wastage. *Int J Clin Pract* 74:e13464, 2020.
37. Rolston KV: Infections in cancer patients with solid tumors: a review. *Infect Dis Ther* 66:69-83, 2018.
38. Taha A, Vinograd I, Sakhnini A, Eliakim-Raz N, Farbman L, Baslo R, Stemmer SM, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Paul M: The association between infections and chemotherapy interruptions among cancer patients: prospective cohort study. *J Infect* 70:223-229, 2015.
39. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). (参照 2023-2-2)
40. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee: Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 27 (Suppl5) :v111-118, 2016.
41. Sproston NR, Ashworth JJ: Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 9:754, 2018.

42. Yusa T, Tateda K, Ohara A, Miyazaki S: New possible biomarkers for diagnosis of infections and diagnostic distinction between bacterial and viral infections in children. *J Infect Chemother* 23:96-100, 2017.
43. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA: C-reactive protein and cancer-diagnostic and therapeutic insights. *Front Immunol* 11: 595835, 2020.
44. Mahmoud FA, Rivera NI: The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 4:250-255, 2020.
45. Stikbakke E, Richardsen E, Knutsen T, Wilsgaard T, Giovannucci EL, McTiernan A, Eggen AE, Haugnes HS, Thune I: Inflammatory serum markers and risk and severity of prostate cancer: The PROCA-life study. *Int J Cancer* 147:84-92, 2020.
46. 厚生労働省医政局長.“医療スタッフの協働 ・連携によるチーム医療の推進について”.厚生労働省.<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000017826.pdf>, 2010 （参照 2023-2-22） .
47. 医療機能評価機構. “医療事故情報収集等事業第 66 回報告書”. 医療機能評価機構.[https://www.med-safe.jp/pdf/report\\_66.pdf](https://www.med-safe.jp/pdf/report_66.pdf), 2021 （参照 2023-2-22） .