

薬剤師による有害事象モニタリング業務に基づく

タキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避とその危険因子の探索

2020 年度

博士論文

野口 裕介

本論文は以下の内容を総括したものである。なお、報文の内容の転載許可は、出版社から取得済みである。

- 1) Yusuke Noguchi, Yutaka Kawahara, Kiyotaka Omori, Keiji Matsumoto, Tetsuya Minegaki, Masayuki Tsujimoto, Kohshi Nishiguchi, Yoko Tokuyama. Introduction and evaluation of all adverse effect reporting service provided by pharmacists stationed in the outpatient cancer chemotherapy room (外来化学療法室に常駐する薬剤師による全患者を対象とした副作用モニタリング業務の導入とその評価). *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. [第1章]
- 2) Yusuke Noguchi, Yugo Kawashima, Megumi Maruyama, Hiroko Kawara, Yoko Tokuyama, Kiyoshi Uchiyama, Yoshihiro Shimizu. Risk factors for eye disorders caused by paclitaxel: A retrospective study. *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. [第2章第1節]
- 3) Yusuke Noguchi, Yugo Kawashima, Megumi Maruyama, Hiroko Kawara, Yoko Tokuyama, Kiyoshi Uchiyama, Yoshihiro Shimizu. Current status of eye disorders caused by docetaxel administration every 3 weeks: A case-control study in Japanese patients. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2020**, 26, 655-665. [第2章第2節]

## 目次

序論.....	1
第1章 外来がん化学療法における有害事象モニタリング業務の構築.....	3
1. 緒言.....	3
2. 方法.....	4
2-1. 有害事象モニタリング業務の導入.....	4
2-2. がん化学療法副作用チェックシートの作成.....	4
2-3. 外来化学療法室に常駐する薬剤師の業務内容.....	7
2-4. がん化学療法副作用チェックシートの使用が記録作成に要する時間に及ぼす影響.....	9
2-5. がん化学療法副作用チェックシートを用いた有害事象モニタリング業務の評価.....	9
2-6. 統計学的処理.....	9
2-7. 倫理的配慮.....	9
3. 結果.....	10
3-1. がん化学療法副作用チェックシートの使用が記録作成に要する時間に及ぼす影響.....	10
3-2. がん化学療法副作用チェックシートを用いた有害事象モニタリング業務の評価.....	11
3-2-1. 患者背景.....	11
3-2-2. 薬剤師による有害事象モニタリング業務導入前後の有害事象の検出頻度の比較..	13
3-2-3. 有害事象に対する薬剤師の介入事例.....	15
4. 考察.....	17
5. 小括.....	19
第2章 タキサキセル系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避とその危険因子の探索.....	20
第1節 パクリタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索.....	20
1. 緒言.....	20
2. 方法.....	21
2-1. 対象患者.....	21
2-2. 調査項目.....	21
2-3. 眼障害の定義.....	21
2-4. 統計学的処理.....	21
2-5. 倫理的配慮.....	22
3. 結果.....	23
3-1. 患者背景と眼障害発現との関係.....	23
3-2. パクリタキセル投与開始時の臨床検査値と眼障害発現との関係.....	24
3-3. 併用薬と眼障害発現との関係.....	25
3-4. 眼障害を発現した患者の臨床経過.....	27
3-5. パクリタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の解析.....	30
4. 考察.....	34
第2節 ドセタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索.....	37
1. 緒言.....	37

2. 方法 .....	38
2-1. 対象患者 .....	38
2-2. 調査項目 .....	38
2-3. 眼障害の定義 .....	38
2-4. 統計学的処理 .....	38
2-5. 倫理的配慮 .....	38
3. 結果 .....	39
3-1. 患者適格基準と対象患者 .....	39
3-2. 患者背景と眼障害発現との関係 .....	40
3-3. ドセタキセル投与開始時の臨床検査値と眼障害発現との関係 .....	42
3-4. 併用薬と眼障害発現との関係 .....	43
3-5. 眼障害を発現した患者の臨床経過 .....	45
3-6. ドセタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の解析 .....	47
4. 考察 .....	48
第3節 小括 .....	51
総括 .....	52
謝辞 .....	54
引用文献 .....	55

## 略語集

- ALP : alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
- ALT : alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
- CTCAE : common terminology criteria for adverse events (有害事象共通用語規準)
- CYP : cytochrome P450 (シトクロム P450)
- JCOG : Japan clinical oncology group (日本臨床腫瘍研究グループ)
- QOL : quality of life (生活の質)
- S-1 : tegafur/gimeracil/oteracil potassium (テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム)

## 序論

がん薬物療法は、細胞障害性（殺細胞性）抗がん薬、内分泌療法薬、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬などを用いたがんに対する薬物治療の総称であり [1]、外科手術や放射線治療とともにがん治療の中心的な役割を担っている。がん薬物療法においては、有害事象の発現頻度が高く、かつ重篤な症状も多い。そのため、患者に投与する際には、様々なバイタルサインや臨床検査値を十分に評価することが重要である。

近年、本邦のがん薬物療法は、入院診療から外来診療へと移行してきている。外来診療では、医師は限られた時間内で患者を診察し、治療の可否を決定し、薬剤師や看護師などの他の医療従事者とともに協同して治療に当たる。入院診療と異なり、患者の生活は病院外が中心となるため、医療従事者は、患者に対して日常生活での注意点や有害事象の対処方法などを十分に指導する必要がある。2009年度の厚生労働省がん研究開発費「臨床試験登録症例の安全かつ適正な外来化学療法管理システムに関する研究」 [2] では、全国主要がん拠点病院の外来がん化学療法体制における実態調査が行われた。その結果、薬剤師および看護師の人員不足は深刻であることが明らかとなり、外来診療における薬剤師および看護師の人員配置を整備することが急務であると結論づけている。

がん薬物療法では、多様な治療を有効かつ安全に実施するため、チームで対応することが重要である。Uenoら [3] は、薬剤師の使命は、エビデンスに基づく治療により患者満足の達成を目指すことであるとしている。また、池末 [4] は、薬剤師の介入により、有害事象の種類、程度、発現時期およびその対策もしくは回避について、適時に的確な患者指導を行うことが、がん薬物療法における安全性を確保するだけでなく、患者が抱く不安の軽減にも大きく寄与すると述べている。以上のように、薬剤師はがん薬物療法のチーム医療のなかで様々な役割を担う必要があり、治療効果を中心に考える医師や患者ケアを主眼に置く看護師とは異なった視点で、特に、有害事象を制御することに重要な責務があると考えられる。薬剤師が行った研究として、卵巣がん患者におけるパクリタキセルによる過敏反応 [5] や乳がん患者における制吐薬使用方法 [6] などに関する報告があるものの、これらは特定のがん種や抗がん薬に関する取り組みであり、外来がん化学療法で発現し得る有害事象の全体像を明らかにしたものではない。

一方、がん薬物療法においては、医療従事者の認知が容易でない多くの有害事象が存在している。認知が容易でない理由として、生命を脅かす可能性が低いこと、血液毒性のように臨床検査値による判断が容易でないこと、および患者の外観上の変化が乏しいことが考えられる。また、医療従事者が、患者に過度の不安を与えないために、有害事象の発現頻度が高いもの、発現した場合に生命への危険性が高いものを中心に説明していることもその一因である。患者は、あらかじめ医療従事者から説明されていない有害事象について、その自覚症状を抗がん薬による有害事象と認識できず、自ら訴えないことも十分に考えられる。このような有害事象は、重症化した場合に患者の *quality of life* (QOL) を著しく低下させる場合があるにもかかわらず、その発現頻度さえ不明であることが多く、重症化を検知する方策も確立されていないことは、臨床的にも解決すべき喫緊の課題である。

このような抗がん薬の有害事象への対応に関する問題点を解決するためには、医療専門職のな

かで特定の領域のみならず薬物療法に関して幅広い知識を有する薬剤師が、抗がん薬の有害事象を網羅的にモニタリングし、その対応を統括することが必要である。

そこで、本研究では、外来化学療法室に常駐する薬剤師による全患者を対象とした有害事象モニタリング業務を構築し、これまで医療従事者の関心が低く認知が容易でなかったタキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避に向けた検討を実施した。以下、本研究から得た知見を 2 章にわたって論述する。

## 第1章 外来がん化学療法における有害事象モニタリング業務の構築

### 1. 緒言

近年、がん薬物療法は外来診療が中心となっている。外来診療では、抗がん薬の投与毎に採血や採尿などが行われ、医師は患者を診察し、治療実施の可否を決定する。薬剤師は、医師に対して薬物療法に関する情報を提供し、患者に対して治療計画や有害事象について説明する必要がある。しかし、現状の外来診療においては、担当する患者数に対する薬剤師の人員が不足しており、このようなチーム医療が十分に行えていない [2]。特に、臨床検査値に基づいた評価が困難な有害事象は、患者への問診が重要となるため、見落とされやすい傾向にある。

がん薬物療法では、様々な有害事象が発現する。主な有害事象として、血液毒性（白血球・好中球減少、赤血球減少、血小板減少など）、消化器毒性（悪心・嘔吐、下痢、便秘、口内炎、消化管穿孔など）、神経毒性（中枢神経障害、末梢神経障害、感覚器障害など）、肝障害、腎障害、皮膚障害、血栓・塞栓症、高血圧、アレルギー反応、肺障害、心毒性、眼障害、血管外漏出などがある [1]。血液毒性、肝障害および腎障害のような有害事象は、臨床検査値に基づいて評価することが可能であるが、消化器毒性、末梢神経障害および皮膚障害のような有害事象は、それによる評価は困難であり、正確に把握するためには、患者への問診が最も重要となる。

がん薬物療法において、レジメンとは投与する抗がん薬や支持療法薬の種類、投与量、投与時間、投与方法、投与順、投与日が時系列で記載された処方実施計画書を指す [7]。第二岡本総合病院（現 京都岡本記念病院）では、がん薬物療法の実施にあたり、多職種間で共通のレジメンシートを使用しており、医師、看護師および薬剤師間でそれぞれのレジメンにおける投与計画や投与量、実施時間などの情報を共有している。薬剤師はこのレジメンシートを用いて、抗がん薬を無菌調製し、患者に対して投与計画を説明することにより、安全ながん薬物療法の実施に貢献してきた [8]。しかし、外来がん化学療法において発現する有害事象が、どの程度把握され、見落とすことなく検出できているかは不明であった。そこで、2009年7月から外来化学療法室に常駐する薬剤師が、全患者を対象に有害事象をモニタリングする業務を導入した。

本章では、外来化学療法室に常駐する薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性を明らかにする目的で、本業務が外来がん化学療法実施患者における有害事象の検出および重症化回避に及ぼす影響について検討した。



## 2. 方法

### 2-1. 有害事象モニタリング業務の導入

2009年7月から、外来化学療法室に常駐する薬剤師による全患者を対象とした有害事象モニタリング業務を導入した。

有害事象は、前回の外来がん化学療法実施日の患者帰宅後から、当日の抗がん薬投与終了後までの期間について、外来がん化学療法の実施日ごとに評価した。一定の基準で有害事象を評価するための指標として、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 Japan clinical oncology group (JCOG) /Japan society of clinical oncology (JSCO) 版—2007年3月8日 (common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0) を使用した。有害事象の重症度は、CTCAE v3.0 におけるそれぞれの有害事象の説明をもとに、Grade 1 (軽度)、2 (中等度)、3 (高度)、4 (生命を脅かすまたは活動不能とする) および 5 (死亡) の 5 段階で評価した。評価する有害事象は、CTCAE v3.0 に記載された項目のなかで、日常診療で検出される頻度が高いと考えられる 28 項目を必須項目として選択した。血液毒性および非血液毒性の分類は、CTCAE v3.0 を参照した。すなわち、血液毒性は 3 項目 (ヘモグロビン減少、白血球減少および血小板減少) を、非血液毒性は 25 項目 (疲労、食欲不振、悪心、脱毛、神経障害 (感覚性)、疼痛、便秘、下痢、味覚変化、爪の変化、高血圧、嘔吐、皮膚乾燥、口内炎、ざ瘡、皮疹、掻痒症、体重減少、アレルギー反応、浮腫 (四肢)、鼻出血、注射部位の反応、手足の皮膚反応、発熱および発熱性好中球減少症) を必須項目とした。これら 28 項目以外の有害事象は、発現時にその都度、評価することとした。

### 2-2. がん化学療法副作用チェックシートの作成

2009年12月から、外来化学療法室で実施するすべてのレジメンに対応した「がん化学療法副作用チェックシート」(以下、チェックシートと表記)を作成し、有害事象モニタリング業務で使用した。チェックシートの作成は、市販のソフトウェアである Microsoft® Excel 2003 を用いた。

図 1-1 には、チェックシートの操作画面を示す。チェックシートは、Grade 評価を行う「題目」シート (図 1-1 a) と、その結果を保存する「データ」シート (図 1-1 b) の 2 枚のシートにより構成した。「題目」シートでは、評価する有害事象を一行ずつ表記し、それぞれの有害事象に対して、CTCAE v3.0 で定義されている Grade をすべて表示した。各 Grade の番号付近にカーソルを移動すると、それぞれの Grade の具体的な評価基準が参照されるため、患者の症状に最も近い Grade を記録した。この評価基準は、CTCAE v3.0 の基準を忠実に反映させるため、日本語訳の表現をそのまま転記した (図 1-1 a)。また、Microsoft® Excel 2003 のマクロ機能を用いて、以下の作業を自動化するように設定した。すなわち、「題目」シートにおいて必須の有害事象をすべて Grade 評価し、保存すると (図 1-1 a)、「データ」シートに自動的に列が加わり、Grade 評価結果が転記され (図 1-1 b)、連続して、「題目」シートの必要箇所が自動的にコピーされるように設定した (図 1-1 a)。最後にコピーされた「題目」シートを外来化学療法記録の末尾に挿入することにより、カルテの入力が完了するように運用を取り決めた (図 1-1 c、d)。

a) 題目シート

Microsoft Excel - がん化学療法 副作用チェックシート

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(O) ツール(T) データ(D) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)

V23 fx

がん化学療法 副作用チェックシート (CTCAEv3.0)

1				
2				
3	ID	123456789	生年月日	昭和23年1月1日
4	患者名	テスト患者	性別	男
5				
6	項目	日付	2009/12/1	
7	アレルギー反応/過敏症	: Grade	0	1 2 3 4 5
8	ヘモグロビン	: Grade	0	1 2 3 4 5
9	白血球	: Grade	1	0 1 2 3 4 5
10	血小板	: Grade	0	0 1 2 3 4 5
11	高血圧	: Grade	0	0 1 2 3 4 5
12	疲労	: Grade	1	0 1 2 3 4 5
13	発熱	: Grade	0	0 1 2 3 4 5
14	体重減少	: Grade	0	0 1 2 3
15	皮膚乾燥	: Grade	0	0 1 2 3

ベースラインに比して軽度の疲労の増強

b) データシート

Microsoft Excel - がん化学療法 副作用チェックシート

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(O) ツール(T) データ(D) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)

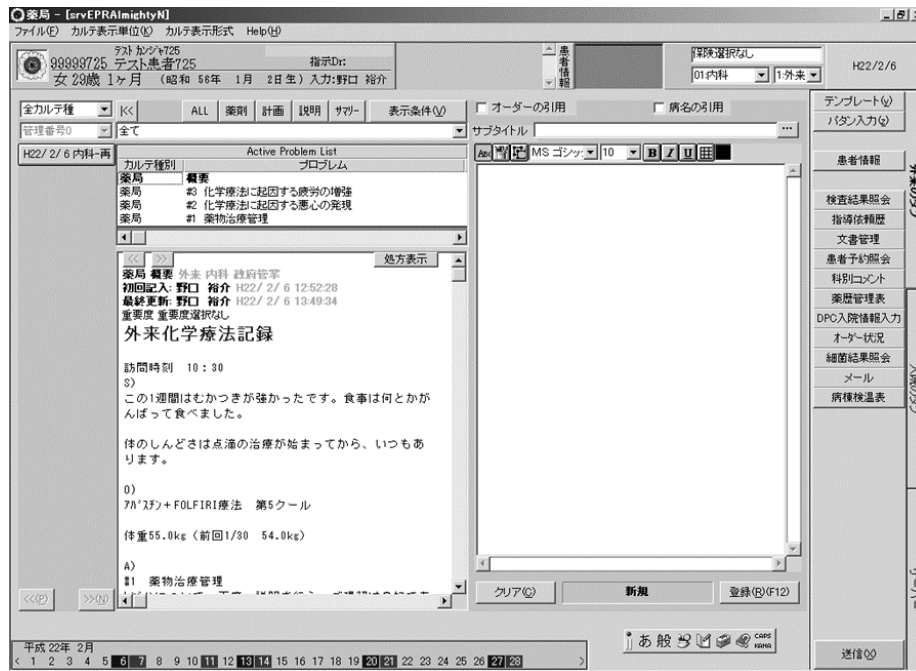
H20 fx

1					
2	項目		2009/12/1	2009/11/24	2009/11/17
3	アレルギー反応/過敏症	: Grade	0	0	0
4	ヘモグロビン	: Grade	0	0	0
5	白血球	: Grade	1	1	0
6	血小板	: Grade	0	0	0
7	高血圧	: Grade	0	0	0
8	疲労	: Grade	1	1	0
9	発熱	: Grade	0	0	0
10	体重減少	: Grade	0	0	0
11	皮膚乾燥	: Grade	0	0	0
12	脱毛	: Grade	0	0	0
13	注射部位の反応/血管外漏出	: Grade	0	0	0

図 1-1. がん化学療法副作用チェックシートの使用法

Noguchi Y., et al., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. 図 2

c) 外来化学療法記録



d) 外来化学療法記録 (Grade 評価結果挿入後)

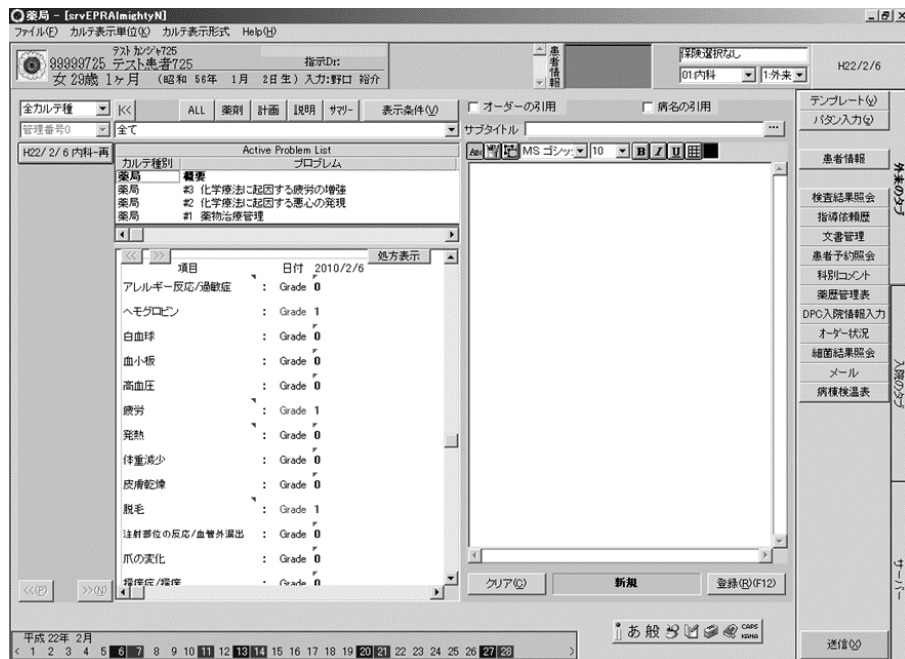


図 1-1. がん化学療法副作用チェックシートの使用法 (前頁からの続き)

Noguchi Y., et al., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. 図 2

### 2-3. 外来化学療法室に常駐する薬剤師の業務内容

図 1-2 には、外来化学療法室に常駐する薬剤師による業務内容のフローチャートを示す。

常駐薬剤師は、ベッドサイドにおいて患者と面談し、有害事象の発現状況、疼痛の有無および服薬アドヒアランスを確認した。有害事象は、チェックシートを使用して **Grade** 評価し、緊急を要する有害事象の発現時は、速やかに外来化学療法担当医または主治医に連絡した。また、患者の有害事象の発現状況に合わせて、投与量の減量、支持療法の追加、または抗がん薬の投与自体の可否について提案した。医師は診察を行い、薬剤師の意見に基づき、抗がん薬の投与の可否を決定した。抗がん薬投与の決定後、無菌調製を担当する薬剤師が、抗がん薬（前投薬を含む）の無菌調製を行った。常駐薬剤師は、患者に抗がん薬が投与されるまでの時間、または投与開始後から終了するまでの時間を利用して、患者のベッドサイドでレジメンの内容や有害事象の対処方法などを説明した。患者の疑問や不安についても十分な時間をかけて聴取し、内服薬や外用薬の処方が必要な場合には、抗がん薬の投与が終了するまでに、外来化学療法担当医または主治医に処方提案した。また、並行して点滴開始時ならびに点滴ボトルの付け替え時には、看護師とともに輸液ポンプの流量設定を確認した。常駐薬剤師は、患者への説明が終了した後、抗がん薬の投与中に発現する可能性のあるアレルギー反応や免疫学的機序が関与しない注入に伴う反応（インフュージョンリアクション）、急性の悪心・嘔吐などの有害事象に速やかに対応するため、すべての患者の抗がん薬の投与が終了するまで引き続き外来化学療法室で患者をモニタリングした。また、常駐薬剤師は、抗がん薬の投与が終了した患者の外来化学療法記録を順次、作成した。記録は SOAP（subjective、objective、assessment、plan）形式に則って作成し、有害事象の **Grade** 評価結果を記録の末尾に貼り付けた（図 1-1）。薬剤師が作成した外来化学療法記録は、他職種からも容易に閲覧できるため、その記録に基づき、週 1 回の多職種カンファレンス（医師、看護師および薬剤師が参加）において、患者の治療内容の向上や有害事象の対応について検討した。

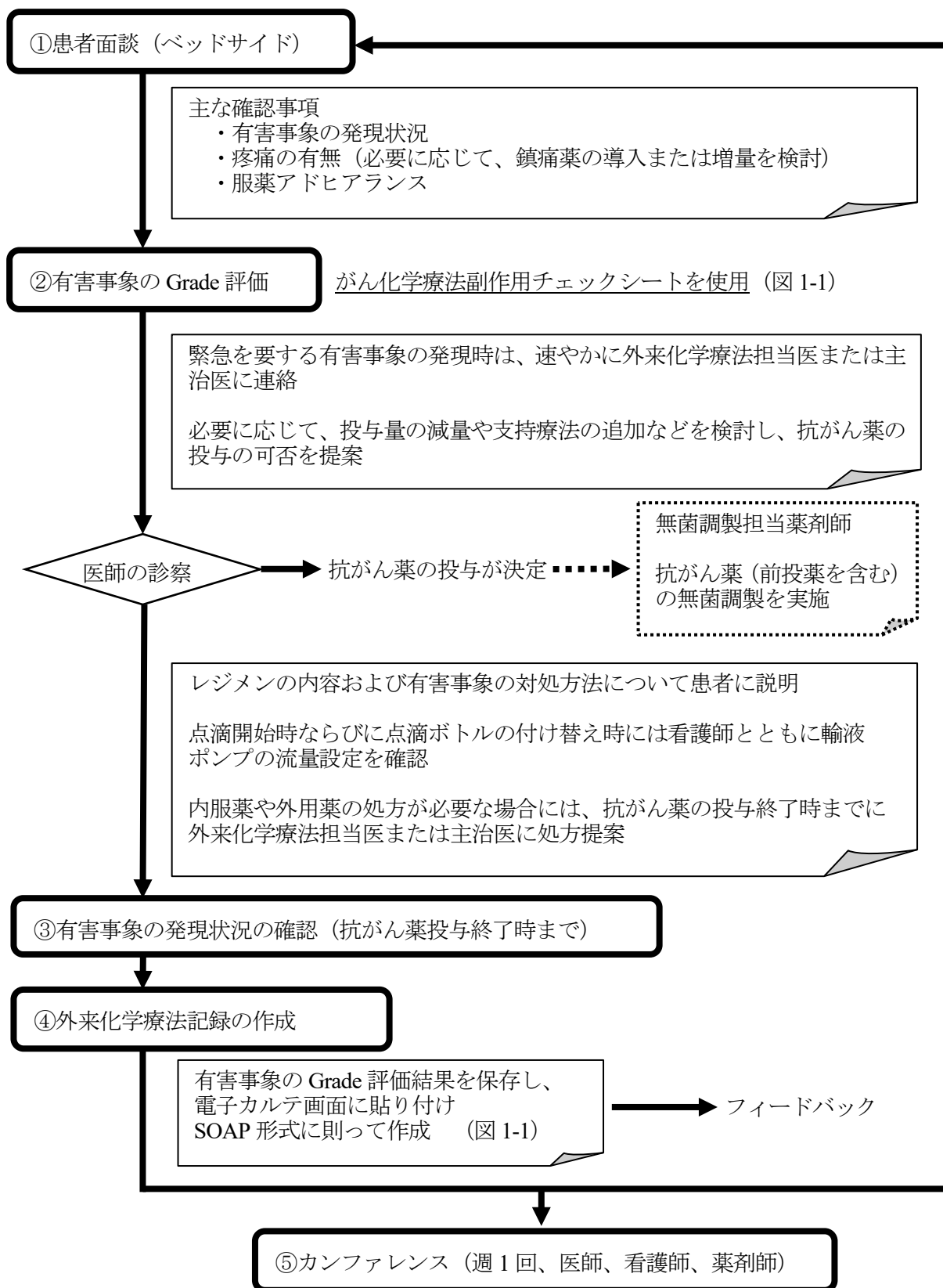


図 1-2. 外来化学療法室に常駐する薬剤師による業務内容のフローチャート

#### 2-4. がん化学療法副作用チェックシートの使用が記録作成に要する時間に及ぼす影響

チェックシート導入が記録作成に要する時間に及ぼす影響を評価するため、導入前後において薬剤師が外来化学療法記録の作成に要した時間を比較した。すなわち、チェックシート導入前の作成時間は、SOAP 記録と有害事象の評価結果を記載するのに要した時間とし、導入後の作成時間は、SOAP 記録を記載することに加え、有害事象の評価結果をチェックシートに入力し、SOAP 記録の末尾に挿入するまでの時間とした。外来がん化学療法を実施した患者 1 名あたりの外来化学療法記録作成時間は、チェックシート導入前後それぞれ 8 日間において調査し、導入前、導入後初回および導入後 2 回目以降の 3 群間で比較した。

#### 2-5. がん化学療法副作用チェックシートを用いた有害事象モニタリング業務の評価

チェックシートを用いた有害事象モニタリング業務導入後の薬剤師の介入事例を把握するために、2010 年 1 月 1 日から 2 月 28 日の 2 ヶ月間のカルテを遡及的に調査した。また、業務導入前後の有害事象の検出頻度を比較するために、有害事象モニタリング業務導入前である 2009 年 1 月 1 日から 2 月 28 日を対照群として選択し、それぞれ調査した。

有害事象の発現状況は項目ごとに調査し、期間内に一度でも有害事象を発現した場合を有害事象ありと定義した。また、Grade 評価は、発現した最も重篤な Grade を採用した。

#### 2-6. 統計学的処理

名義変数の比較は、Fisher's exact probability test または Chi-square test を用いた。2 群間の比較は、Student's *t*-test を用いた。3 群間の比較は、Kruskal-Wallis test で分散分析を行った後、Steel Dwass test で多重比較を行った。すべての統計学的処理は、EZR (自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉) [9] を用いて行った。なお、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

#### 2-7. 倫理的配慮

本研究は、第二岡本総合病院 (現 京都岡本記念病院) において、倫理委員会の承認を得た (承認日 2010 年 4 月 1 日)。

### 3. 結果

#### 3-1. がん化学療法副作用チェックシートの使用が記録作成に要する時間に及ぼす影響

図 1-3 には、チェックシート導入前後において薬剤師の外来化学療法記録の作成に要した時間を調査した結果について示す。分散分析の結果 ( $H=13.889, p=0.001$ ) に基づき群間で比較したところ、導入後初回の記録作成時間 ( $18.38 \pm 5.98$  分) は、導入前 ( $16.05 \pm 6.00$  分) と比較し、延長傾向であった ( $t=1.225, p=0.439$ )。しかし、導入後 2 回目以降 ( $9.73 \pm 4.34$  分) は、導入後初回と比較して有意に短縮し ( $t=3.491, p=0.001$ )、導入前との比較においても有意に短縮した ( $t=2.956, p=0.009$ )。

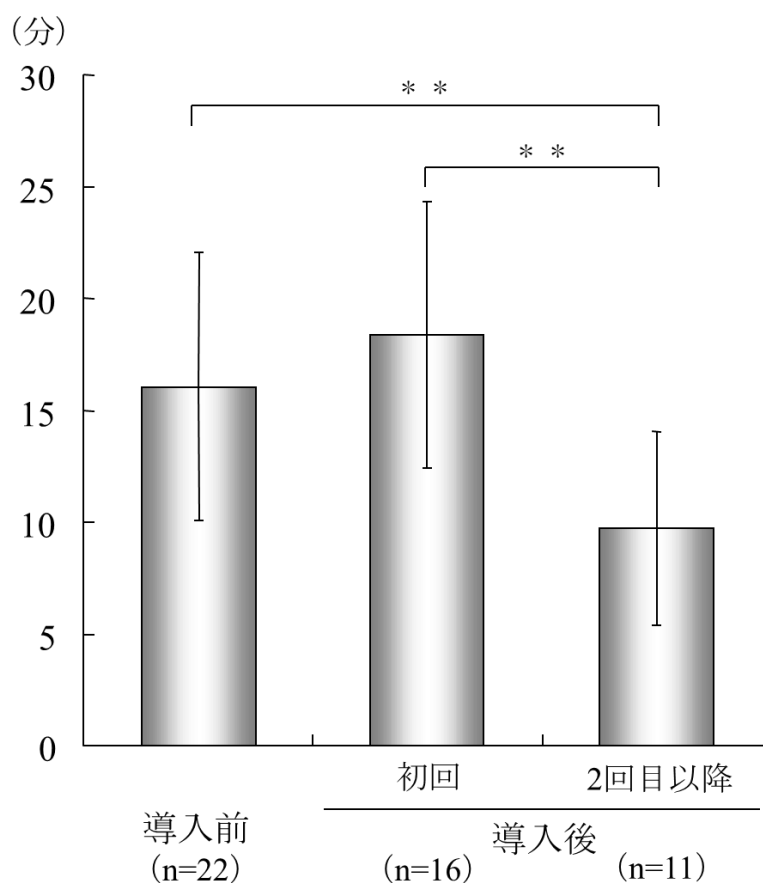


図 1-3. がん化学療法副作用チェックシート導入前後において薬剤師の外来化学療法記録の作成に要した時間の比較

\*\*\* :  $p < 0.01$ , Kruskal-Wallis test followed by Steel Dwass test

それぞれの群において、患者 1 名あたりの記録作成時間を平均値±標準偏差で示した。

Noguchi Y., et al., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. 図 3

### 3-2. がん化学療法副作用チェックシートを用いた有害事象モニタリング業務の評価

#### 3-2-1. 患者背景

表 1-1 には患者背景を示す。有害事象モニタリング業務導入前後で性別、年齢およびがん種に有意な差はなかった。そのため、以降の解析を実施した。

表 1-1. 患者背景

	薬剤師による有害事象モニタリング業務		p 値
	導入前 (n=18)	導入後 (n=19)	
性別 (男性/女性)	9/9	10/9	1.000 <sup>a)</sup>
年齢 (平均値±標準偏差)	65.4±7.7	64.2±8.6	0.636 <sup>b)</sup>
がん種			0.518 <sup>c)</sup>
大腸がん	9	9	
乳がん	5	4	
膵がん	1	4	
胆管がん	1	0	
卵巣がん	1	2	
子宮体がん	1	0	

a) Fisher's exact probability test; b) Student's *t*-test; c) Chi-square test.

Noguchi Y., et al., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. 表 1

表 1-2 には実施されたレジメン、表 1-3 には使用された抗がん薬を示す。両期間で共通して使用されていた抗がん薬は 10 種類 (イリノテカン塩酸塩水和物、オキサリプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン塩酸塩、ドセタキセル水和物、トラスツズマブ、パクリタキセル、フルオロウラシル、ベバシズマブ、およびレボホリナートカルシウム水和物) であった。

また、導入前に使用されており、導入後に使用されていなかった抗がん薬は 3 種類 (S-1 (テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム)、エピルビシン塩酸塩およびシクロホスファミド水和物) であった一方で、導入前には使用されていなかったが、導入後に使用されていた抗がん薬は 3 種類 (カペシタビン、セツキシマブおよびビノレルビン酒石酸塩) であった。



表 1-2. 実施レジメン

がん種	実施レジメン (実施回数)	
	導入前	導入後
大腸がん	FOLFIRI (12)	セツキシマブ+イリノテカン (19)
	ベバシズマブ+sLV5FU2 (4)	セツキシマブ (9)
	mFOLFOX6 (4)	ベバシズマブ+XELOX (4)
	ベバシズマブ+FOLFIRI (3)	mFOLFOX6 (4)
	S-1+イリノテカン (1)	XELOX (3)
		FOLFIRI (2)
乳がん	FEC (7)	トラスツズマブ+ビノレルビン (7)
	トラスツズマブ+ドセタキセル (6)	ビノレルビン (4)
	トラスツズマブ+パクリタキセル (3)	ドセタキセル (2)
	ドセタキセル (1)	トラスツズマブ+ドセタキセル (1)
膵がん	ゲムシタビン (6)	ゲムシタビン (18)
胆管がん	ゲムシタビン (4)	
卵巣がん	パクリタキセル+カルボプラチン (6)	ドセタキセル+ゲムシタビン (6)
		パクリタキセル+カルボプラチン (3)
子宮体がん	ドセタキセル+ゲムシタビン (2)	
総実施回数	59	82

FEC：フルオロウラシル、エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物併用療法

FOLFIRI：フルオロウラシル（急速・持続静注）、レボホリナートカルシウム水和物、イリノテカン塩酸塩水和物併用療法

mFOLFOX6：フルオロウラシル（急速・持続静注）、レボホリナートカルシウム水和物、オキサリプラチン併用療法

S-1：テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム

sLV5FU2：フルオロウラシル（急速・持続静注）、レボホリナートカルシウム水和物併用療法

XELOX：カペシタビン、オキサリプラチン併用療法

Noguchi Y., et al., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. 表 1

表 1-3. 使用された抗がん薬

薬剤師による有害事象モニタリング業務
導入前および導入後で使用された抗がん薬
イリノテカン塩酸塩水和物
オキサリプラチン
カルボプラチン
ゲムシタビン塩酸塩
ドセタキセル水和物
トラスツズマブ
パクリタキセル
フルオロウラシル
ベバシズマブ
レボホリナートカルシウム水和物
導入前のみに使用された抗がん薬
S-1 (テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム)
エピルビシン塩酸塩
シクロホスファミド水和物
導入後のみに使用された抗がん薬
カペシタビン
セツキシマブ
ビノレルビン酒石酸塩

### 3-2-2. 薬剤師による有害事象モニタリング業務導入前後の有害事象の検出頻度の比較

表 1-4 には、薬剤師による有害事象モニタリング業務導入前後における有害事象の検出頻度を比較した結果について示す。必須項目に設定した 28 項目の有害事象のうち、導入後の検出頻度は、導入前の検出頻度と比較して、24 項目で高値であった。特に、10 項目（疲労、食欲不振、脱毛、神経障害、便秘、下痢、爪の変化、高血圧、皮膚乾燥およびざ瘡）における導入後の検出頻度は、導入前と比較して、20%以上高かった。また、必須項目のうち、発熱および発熱性好中球減少症は、導入前後のいずれの期間においても検出されなかった。

一方、必須項目ではない有害事象については、導入前には腹部膨満、導入後には咳、心悸亢進および眼瞼機能障害が検出された。

業務導入後に実施した Grade 評価結果の総件数は、Grade 1、2 および 3 でそれぞれ 89 件 (55.6%)、63 件 (39.4%) および 8 件 (5.0%) であった。Grade 3 を呈した有害事象は、白血球減少、疲労、神経障害、下痢、高血圧、皮膚乾燥および掻痒症の 7 項目であった。

表 1-4. 薬剤師による有害事象モニタリング業務導入前後の有害事象の検出頻度の比較

	導入前	導入後	
実施患者数	18	19	
Grade 評価	なし	あり	
血液毒性 (必須項目)	患者数 (検出頻度)	患者数 (検出頻度)	Grade 1/2/3
ヘモグロビン減少	16 (88.9%)	17 (89.5%)	12/5/0
白血球減少	8 (44.4%)	9 (47.4%)	4/4/1
血小板減少	5 (27.8%)	7 (36.8%)	6/1/0
非血液毒性 (必須項目)	患者数 (検出頻度)	患者数 (検出頻度)	Grade 1/2/3
疲労	8 (44.4%)	14 (73.7%)	9/4/1
食欲不振	8 (44.4%)	13 (68.4%)	7/6/0
悪心	7 (38.9%)	10 (52.6%)	6/4/0
脱毛	2 (11.1%)	9 (47.4%)	9/0/-
神経障害：感覚性	4 (22.2%)	9 (47.4%)	0/7/2
疼痛	6 (33.3%)	9 (47.4%)	2/7/0
便秘	2 (11.1%)	8 (42.1%)	4/4/0
下痢	3 (16.7%)	7 (36.8%)	4/2/1
味覚変化	3 (16.7%)	5 (26.3%)	5/0/-
爪の変化	-	5 (26.3%)	3/2/0
高血圧	1 (5.6%)	5 (26.3%)	4/0/1
嘔吐	2 (11.1%)	4 (21.1%)	3/1/0
皮膚乾燥	-	4 (21.1%)	0/3/1
口内炎	2 (11.1%)	4 (21.1%)	4/0/0
ざ瘡	-	4 (21.1%)	0/4/0
皮疹	2 (11.1%)	3 (15.8%)	0/3/0
掻痒症	2 (11.1%)	3 (15.8%)	2/0/1
体重減少	1 (5.6%)	2 (10.5%)	2/0/0
アレルギー反応	-	2 (10.5%)	2/0/0
浮腫：四肢	2 (11.1%)	1 (5.3%)	0/1/0
鼻出血	5 (27.8%)	1 (5.3%)	1/-/0
注射部位の反応	-	1 (5.3%)	0/1/0
手足の皮膚反応	-	1 (5.3%)	0/1/0
発熱	-	-	-
発熱性好中球減少症	-	-	-
非血液毒性 (必須項目ではない)	患者数 (検出頻度)	患者数 (検出頻度)	Grade 1/2/3
咳	-	1 (5.3%)	0/1/0
心悸亢進	-	1 (5.3%)	0/1/0
眼瞼機能障害	-	1 (5.3%)	0/1/0
腹部膨満	1 (5.6%)	-	-

Grade 評価は CTCAE v3.0 を使用した。

### 3-2-3. 有害事象に対する薬剤師の介入事例

表 1-5 には、業務導入後の有害事象に対する薬剤師の介入事例（7 件）を示す。薬剤師は、Grade 2 以上の有害事象に対して、抗がん薬の減量や休薬、支持療法薬の処方追加を提案した。いずれの患者においても、薬剤師の介入により、症状の重症化が防止できた。

表 1-5. 有害事象に対する薬剤師の介入事例

患者 No.	レジメン	有害事象	薬学的介入内容	経過
1	ベパシズマブ +XELOX	神経障害 (Grade 2)	mFOLFOX6 の投与歴がある患者において、オキサリプラチンによると考えられる Grade 2 の末梢神経障害が発現した。主治医と相談の結果、末梢神経障害の増悪を懸念し、次回、オキサリプラチンを休薬することとなった。	以降の患者面談により、末梢神経障害の増悪がないことを確認した。
2	トラスツズマブ +ビノレルビン	嘔吐 (Grade 2)	Grade 2 の嘔吐が発現した。担当医と相談の結果、デキサメタゾン内服を開始することとなった。	次の患者面談により、嘔吐が消失していることを確認した。
3	セツキシマブ +イリノテカン	下痢 (Grade 3)	イリノテカン塩酸塩水和物によると考えられる Grade 3 の下痢が発現した。すでに半夏瀉心湯が処方されていたため、ロペラミド塩酸塩の追加を主治医に提案した。両薬剤でコントロールしていくこととなった。	次の患者面談により、下痢が Grade 1 まで軽減していることを確認した。
4	XELOX	神経障害 (Grade 3)	オキサリプラチンによると考えられる Grade 3 の末梢神経障害が発現した。担当医と相談の結果、オキサリプラチンを減量基準に基づき 1 段階減量（130 mg/m <sup>2</sup> →100 mg/m <sup>2</sup> ）して、投与を実施した。	次の患者面談により、末梢神経障害が Grade 2 まで軽減していることを確認した。

mFOLFOX6：フルオロウラシル（急速・持続静注）、レボホリナートカルシウム水和物、オキサリプラチン併用療法

XELOX：カペシタビン、オキサリプラチン併用療法

Grade 評価は CTCAE v3.0 を使用した。

次頁に続く

Noguchi Y., et al., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. 表 3

表 1-5. 有害事象に対する薬剤師の介入事例（前頁からの続き）

患者 No.	レジメン	有害事象	薬学的介入内容	経過
5	セツキシマブ +イリノテカン	皮膚乾燥 掻痒症 (Grade 3)	セツキシマブによると考えられる Grade 3 の皮膚乾燥および掻痒症が発現した。主治医と相談の結果、抗がん薬投与終了後に当院皮膚科を紹介受診することとなった。	次回の患者面談で、皮膚科処方用の外用薬塗布により、症状が Grade 1 にまで軽減していることを確認した。
6	FOLFIRI	悪心 (Grade 2)	以前から Grade 2 の悪心が発現しており、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムおよびアザセトロン塩酸塩にて対応をしていた。しかし、悪心を改善したいとの患者の強い希望があり、主治医と相談の結果、上記薬剤に加えてアプレピタントを併用することとなった。	悪心症状が軽減していることを確認した。引き続き、アプレピタントを併用していくこととなった。
7	ベバシズマブ +XELOX	血小板減少 (Grade 2)	以前にも Grade 2 の血小板減少が発現しており、オキサリプラチンはすでに 1 段階減量 (130 mg/m <sup>2</sup> →100 mg/m <sup>2</sup> ) されていた。主治医と相談の結果、さらなる増悪を懸念して、カペシタビンも 1 段階減量 (3600 mg/day→3000 mg/day) することとなった。	その後も血小板減少は発現していたが、Grade 2 を超えて重症化することはなかった。

FOLFIRI：フルオロウラシル（急速・持続静注）、レボホリナートカルシウム水和物、イリノテカン塩酸塩水和物併用療法

XELOX：カペシタビン、オキサリプラチン併用療法

Grade 評価は CTCAE v3.0 を使用した。

Noguchi Y., et al., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2010**, 46, 1273-1277. 表 3

#### 4. 考察

本研究で確立した有害事象モニタリング業務遂行の臨床的意義は、これまでの対象レジメンを限定した過去の報告 [10-13] とは異なり、薬剤師が外来化学療法室に常駐し、外来がん化学療法を実施した全患者に対して、薬剤師が患者への面談を基に有害事象についてモニタリングし、それにより発現頻度が高い有害事象の検出頻度をさらに高め、かつ認知が容易でない有害事象の検出を可能としたことである。これは、薬剤師が、特定のレジメンのみではなく、全患者を対象として、外来がん化学療法の実施日に毎回患者面談を実施したことによる。つまり、これにより患者が薬剤師の質問する有害事象を普段から気に留めるようになり、薬剤師の面談時に体調の変化などを積極的に申し出た結果、有害事象の検出頻度が高まったと考えられる。また、患者が有害事象に関する認識を高めたことで、患者自身が身体症状の変化とがん化学療法との因果関係を考えるようになり、薬剤師がモニタリング項目として設定していなかった心悸亢進や眼瞼機能障害などの認知が容易でない有害事象も検出することができた。これらは、いずれも薬剤師による継続的な患者教育がもたらした成果である。本研究では、外来患者のみを対象としたが、外来および入院の診療体制に差異があるものの、がん薬物療法において実施すべき業務には共通点が多い。そのため、本業務は入院診療においても十分に応用可能であると考えられる。

非血液毒性のなかで、疲労、食欲不振および便秘は多くの抗がん薬に共通する有害事象である。また、末梢神経障害はオキサリプラチン [14] やパクリタキセル [15] 投与患者に高い頻度で発現する。下痢も多くの抗がん薬の投与により発現する有害事象であるが、イリノテカン塩酸塩水和物（以下、イリノテカンと表記）では特にその発現頻度が高い [16]。これらの有害事象は業務導入前にも有害事象として認識されていたが、業務導入後にその検出頻度は上昇した。いずれも発現状況を正確に把握するためには、事前に患者に対して十分な説明を行った上で、患者から具体的な症状を聴取することが重要であり、本業務の利点が十分に活用された事例である。したがって、外来化学療法室に常駐する薬剤師による有害事象モニタリング業務は、日常診療で発現頻度が高いと考えられている有害事象を容易に検出できることが明らかとなった。特に、非血液毒性の検出は、本業務の特性を活かしやすいことが示された。

必須項目ではない有害事象については、業務導入後に咳、心悸亢進および眼瞼機能障害が検出された。これらは、モニタリングの必須項目ではないため、薬剤師が質問したのではなく、患者が自発的に申し出た有害事象である。特に、心悸亢進や眼瞼機能障害は、観察だけでは判断できないため、患者から申し出てもらう必要がある。これらは、薬剤師が必須項目を聴取した後に、「体調の変化はありますか？」などの開放型の質問によって、患者の体調全般の変化について確認することで明らかとなった有害事象である。眼瞼機能障害は、カペシタビンとオキサリプラチンを併用した患者において発現し、患者からはオキサリプラチン投与後に症状が発現するとの訴えがあった。なお、著者 [17] は、オキサリプラチン投与患者の眼障害に関して発現頻度を調査した結果、9.1%の患者に眼瞼下垂が発現することを報告している。このように、外来化学療法室に常駐する薬剤師による有害事象モニタリング業務は、これらの認知が容易でない有害事象の検出にも有用であった。薬剤師が十分な時間を費やして症状を聞き取り、また患者が日常生活において症状の変化に注目するようになった結果であると推察される。

本業務は、単に有害事象の検出のみでなく、有害事象の重症化を防止することにも有用であっ

た（表 1-5）。有害事象事例 7 例中 6 例は非血液毒性であった。そのなかでも観察により評価可能な皮膚乾燥を除いて、患者本人からの聞き取りが症状の重症度を判断する上で極めて重要であり、特に、神経障害（患者 1 および 4）は、患者からの申し出がなければ日常生活に対する支障の程度を把握することは難しい。オキサリプラチンによる末梢神経障害は、治療終了後 4 年でも 15.4%（Grade1：11.9%、Grade2：2.8%、Grade3：0.7%）の患者で残存することが報告されており [14]、抗腫瘍効果と QOL のバランスを勘案することが重要である。イリノテカンによる下痢に対しては、半夏瀉心湯、ロペラミド塩酸塩などが用いられる [16]。重症化した際に、薬剤師が速やかに処方提案することにより、イリノテカンを継続しながら症状を緩和できた（患者 3）。

本研究では、有害事象モニタリング業務にチェックシートを活用した（図 1-1）。その結果、チェックシート導入 2 回目以降に外来化学療法記録の作成時間が有意に短縮したことから（図 1-3）、今回作成したチェックシートが、有害事象モニタリング業務を効率化することが示唆された。なお、チェックシート導入後初回の記録作成時間は、導入前と比較し、わずかながら延長傾向を示した。これは、初回入力時における従来のシステムからの移行に伴う入力操作の一時的な増加に起因しており、全体の作業効率を抑制するものではない。

## 5. 小括

本章では、外来化学療法室に常駐する薬剤師による有害事象モニタリング業務が、外来がん化学療法実施患者の有害事象の検出および重症化の回避に及ぼす影響について検討した。その結果、以下の知見を得た。

1. がん化学療法副作用チェックシートの使用は、外来化学療法室に常駐する薬剤師による有害事象モニタリング業務の効率的な運用に寄与した。
2. 本業務は、疲労や食欲不振などの発現頻度が高い有害事象の検出頻度を顕著に高めた。
3. 本業務は、心悸亢進や眼瞼機能障害などの医療従事者の認知が容易でない有害事象の検出にも有用である可能性が示された。
4. 本業務を介した薬剤師の介入は、有害事象の重症化回避に有用である可能性が示唆された。

以上のことから、外来化学療法室に常駐する薬剤師による有害事象モニタリング業務は、がん化学療法による有害事象の制御において有用である可能性が示された。



## 第2章 タキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避とその危険因子の探索

第1章での有害事象モニタリング業務の評価は、限定した期間における少数の患者を対象としたものであったため、その有用性を担保するには限界があった。そこで第2章では、タキサン系抗がん薬であるパクリタキセル製剤（パクリタキセルまたはアルブミン懸濁型パクリタキセル、以下、パクリタキセルと表記）およびドセタキセル製剤（ドセタキセル水和物、以下、ドセタキセルと表記）による有害事象としての眼障害に着目し、その重症化回避に必要な情報を明らかにするとともに、これらの検討を通して薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性について検証した。

### 第1節 パクリタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索

#### 1. 緒言

近年、がん薬物療法における有害事象に対する症状緩和や対処方法に関する取り組みが精力的になされ、制吐薬適正使用ガイドライン（2010年）[18]や発熱性好中球減少症診療ガイドライン（2012年）[19]などが作成され、患者QOLの維持向上に貢献している。その一方で、未だ医療従事者の認知が容易でない多くの有害事象が存在しており、その一つとして眼障害が挙げられる。

フッ化ピリミジン系抗がん薬であるS-1が、流涙や涙道閉塞などの眼障害を引き起こすことは広く認識されている[20-23]。これに対し、第1章において検出された眼瞼機能障害などの他の抗がん薬による眼障害は、医療従事者の認知が容易でないため、重症に至るまで処置等がなされない可能性が高い。抗がん薬による眼障害は、抗がん薬の投与中止により軽快することがあるものの、不可逆的変化を生じることもあり、その早期での対応が重要である[24]。そのためには、発現時期や危険因子などをあらかじめ把握した上で、日常診療において注意深くモニタリングする必要がある。

著者は、本業務の対象を外来患者だけではなく入院患者も含めた院内の全患者に拡大し、長期間にわたって業務を実施するなかで、カペシタビンによる鼻涙管閉塞を早期に発見し、眼科医師の診察につなげた症例[25]や、多くの固形がんの治療に使用されているタキサン系抗がん薬であるパクリタキセルによる視力低下を発現した症例[26]について報告してきた。パクリタキセルによる眼障害として視神経障害[27-30]、鼻涙管閉塞[31]、角膜障害[32-33]、嚢胞様黄斑浮腫[34-37]などが報告されているが、いずれも症例として報告されているのみであり、発現の危険性が高い患者集団などに関する情報は認められない。また、これらの多くが眼科医師からの報告であるために眼科領域からの考察はなされているものの、薬学的考察がなされた報告は皆無である。

そこで本節では、パクリタキセルによる有害事象としての眼障害に着目し、現状を把握するとともに、患者背景や臨床検査値、併用薬などが、その発現にどのような影響を及ぼすのかを検討した。

## 2. 方法

### 2-1. 対象患者

2012年4月1日から2017年3月31日に京都岡本記念病院において、パクリタキセルが新規に投与された患者を対象とした。過去にパクリタキセルの投与歴がある患者、または初回投与時にアレルギー反応が発現し、パクリタキセルの投与を中止した患者は除外した。

### 2-2. 調査項目

以下のデータは、電子カルテから後方視的に収集した。年齢、性別、体表面積、eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS)、眼疾患の合併の有無、がん化学療法実施歴、がん種、血清総蛋白値、血清アルブミン値、血清総ビリルビン値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値、乳酸デヒドロゲナーゼ値、アルカリホスファターゼ (ALP) 値、血清クレアチニン値、白血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数および好中球数はパクリタキセルの初回投与時の値を採用した。

パクリタキセルの投与量および投与回数、併用薬、眼障害の発現状況、末梢神経障害の発現状況は、各患者の初回投与時から最終投与時までを調査した。眼障害および末梢神経障害は有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) を用いて Grade 評価した。

### 2-3. 眼障害の定義

本研究における眼障害の発現は、薬剤師の患者面談時に症状に関する訴えがあり、かつ眼科医師の診断があった場合と定義した。すべての患者に対して、パクリタキセルの投与ごとに1名あたり10~15分間かけて有害事象について聴取した。まず、患者から一般的な有害事象の発現状況についてそれら症状の有無を「はい」「いいえ」の二択で質問し、重症度を Grade 評価した。さらにその他の有害事象については、「体調の変化はありますか？」などの開放型の質問で確認した。患者が眼障害を訴えた場合は、症状と発現時期などの詳細を聴取した。得られた情報を主治医に報告して、眼科受診を依頼する、もしくは患者に眼科を受診するように促すこととした。その後、眼科医師が眼障害と診断した場合を眼障害の発現を「あり」とした。

### 2-4. 統計学的処理

名義変数の比較は Fisher's exact probability test を用いた。連続変数は、Kolmogorov-Smirnov test、Shapiro-Wilk test およびヒストグラムにより正規性を判定し、正規分布に従う場合は平均値±標準偏差で表し、正規分布に従わない場合は中央値と範囲で表した。2群間の比較においては、正規分布に従う場合は Student's *t*-test を使用し、正規分布に従わない場合は Mann-Whitney *U*-test を用いた。

危険因子は、眼障害の発現を従属変数として、患者背景、臨床検査値および併用薬から41項目の独立変数を選択し、解析した。すべての連続変数は母集団全体の中央値に基づいて二区分化した。多変量ロジスティック回帰分析は、抑制効果を十分に加味するため、単変量解析で  $p < 0.2$  であった因子について、変数減少法（後進ステップワイズ選択）を用いて解析した。モデル全体の有意性は、尤度比検定により評価した。

すべての統計学的処理は、EZR（自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉）[9] を用いて

行った。なお、有意水準は $p < 0.05$ とした。

#### 2-5. 倫理的配慮

本研究は個人を特定することができない情報を用いて行った観察研究である。実施にあたり京都岡本記念病院倫理委員会の承認を得た（許可番号 2017-03）。また、当倫理委員会での審議の結果、本研究は遡及的な調査であるため、個々の患者に対するインフォームド・コンセントは不要と判断された。本研究は文部科学省および厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施した。

### 3. 結果

#### 3-1. 患者背景と眼障害発現との関係

表 2-1 に対象患者の背景と眼障害発現との関係を示す。対象患者は 128 名であり、がん種の内訳は、乳がん 56 名 (43.8%)、胃がん 25 名 (19.5%)、肺がん 24 名 (18.8%)、膵がん 13 名 (10.2%)、食道がん 5 名 (3.9%)、卵巣がん 4 名 (3.1%) および子宮頸がん 1 名 (0.8%) であった。眼障害を発現した患者は 13 名 (10.2%) であった。眼障害を発現した患者の総投与量は、発現しなかった患者の場合と比較して、有意に高値であった (1028.7 vs. 798.2 mg/m<sup>2</sup>,  $U=365$ ,  $p=0.003$ )。また、眼障害を発現した患者における Grade 2 以上の末梢神経障害の発現頻度は、眼障害を発現しなかった患者の場合と比較して、有意に大きかった (46.2 vs. 18.3%,  $p=0.030$ )。その他の項目に有意な差はなかったため、以降の解析を実施した。

表 2-1. 患者背景

		全患者 (n=128)	眼障害		p 値
			あり (n=13)	なし (n=115)	
年齢	中央値 (範囲)	65 (28-87)	66 (47-82)	65 (28-87)	0.950 <sup>a)</sup>
性別	男性/女性	51/77	5/8	46/69	1.000 <sup>b)</sup>
体表面積 (m <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差	1.55±0.14	1.55±0.10	1.55±0.15	0.934 <sup>c)</sup>
ECOG PS	0/≥1	83/45	8/5	75/40	0.769 <sup>b)</sup>
眼疾患の合併	あり/なし	20/108	2/11	18/97	1.000 <sup>b)</sup>
がん化学療法実施歴	あり/なし	63/65	6/7	57/58	1.000 <sup>b)</sup>
パクリタキセル	PTX/nab-PTX	70/58	6/7	64/51	0.566 <sup>b)</sup>
Dose intensity (mg/m <sup>2</sup> /week)	平均値±標準偏差	61.5±18.2	60.0±19.3	61.7±18.1	0.748 <sup>c)</sup>
総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	中央値 (範囲)	819.3 (43.3-4461.1)	1028.7 (483.3-4461.1)	798.2 (43.3-2588.2)	0.003 <sup>a)</sup>
末梢神経障害	Grade 0-1/≥2	101/27	7/6	94/21	0.030 <sup>b)</sup>
がん種					
乳がん		56	6	50	
胃がん		25	2	23	
肺がん		24	2	22	
膵がん		13	2	11	
食道がん		5	1	4	
卵巣がん		4	0	4	
子宮頸がん		1	0	1	

ECOG: eastern cooperative oncology group; PS: performance status; PTX: パクリタキセル; nab-PTX: アルブミン懸濁型パクリタキセル。

a) Mann-Whitney  $U$ -test; b) Fisher's exact probability test; c) Student's  $t$ -test.

Grade 評価は CTCAE v4.0-JCOG を使用した。

### 3-2. パクリタキセル投与開始時の臨床検査値と眼障害発現との関係

表 2-2 にパクリタキセル投与開始時の臨床検査値と眼障害発現との関係を示す。臨床検査値のいずれの項目についても、眼障害を発現した患者と発現しなかった患者との間に有意な差はなかった。しかし、眼障害を発現した患者の ALP 値 (309 vs. 251 U/L) および ALT 値 (18 vs. 14 U/L) は、眼障害を発現しなかった患者の場合と比較して、高値となる傾向にあった。

表 2-2. 臨床検査値

		全患者 (n=128)	眼障害		p 値
			あり (n=13)	なし (n=115)	
TP (g/dL)	平均値±標準偏差	6.7±0.7	6.5±0.7	6.7±0.7	0.264 <sup>a)</sup>
Alb (g/dL)	中央値 (範囲)	3.8 (1.9-4.9)	3.7 (3.1-4.5)	3.8 (1.9-4.9)	0.749 <sup>b)</sup>
T-bil (mg/dL)	中央値 (範囲)	0.5 (0.2-2.9)	0.6 (0.2-2.9)	0.5 (0.2-2.0)	0.647 <sup>b)</sup>
AST (U/L)	中央値 (範囲)	20 (11-321)	23 (12-139)	20 (11-321)	0.520 <sup>b)</sup>
ALT (U/L)	中央値 (範囲)	15 (5-276)	18 (10-82)	14 (5-276)	0.100 <sup>b)</sup>
LDH (U/L)	中央値 (範囲)	195 (123-7666)	184 (124-2000)	196 (123-7666)	0.947 <sup>b)</sup>
ALP (U/L)	中央値 (範囲)	256 (93-2978)	309 (208-2943)	251 (93-2978)	0.059 <sup>b)</sup>
SCr (mg/dL)	中央値 (範囲)	0.68 (0.40-7.16)	0.62 (0.47-1.49)	0.68 (0.40-7.16)	0.850 <sup>b)</sup>
WBC (/μL)	中央値 (範囲)	5670 (2200-21330)	5590 (3070-10790)	5700 (2200-21330)	0.925 <sup>b)</sup>
Hb (g/dL)	平均値±標準偏差	11.7±1.7	11.7±2.0	11.7±1.7	0.957 <sup>a)</sup>
Plt (×10 <sup>4</sup> /μL)	中央値 (範囲)	25.0 (8.1-61.1)	24.8 (15.5-43.9)	25.4 (8.1-61.1)	0.991 <sup>b)</sup>
Neutr (/μL)	中央値 (範囲)	3774 (790-19624)	3636 (1881-8200)	3806 (790-19624)	0.981 <sup>b)</sup>

TP: 血清総蛋白; Alb: 血清アルブミン; T-bil: 血清総ビリルビン; AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ; LDH: 乳酸デヒドロゲナーゼ; ALP: アルカリホスファターゼ; SCr: 血清クレアチニン; WBC: 白血球; Hb: ヘモグロビン; Plt: 血小板; Neutr: 好中球.

a) Student's *t*-test; b) Mann-Whitney *U*-test.

### 3-3. 併用薬と眼障害発現との関係

本研究において、全体の37.5%がパクリタキセル単独療法であり、62.5%は他の抗がん薬と併用されていた。表2-3には併用薬として使用された抗がん薬と眼障害発現との関係を示す。パクリタキセルと併用されていた抗がん薬は、ラムシルマブ、トラスツズマブ、ペバシズマブ、カルボプラチンおよびゲムシタビン塩酸塩（以下、ゲムシタビンと表記）の5種類であった。これら抗がん薬の使用頻度において、眼障害を発現した患者と発現しなかった患者との間に有意な差はなかった。

表2-3. 併用薬（抗がん薬）

		全患者 (n=128)	眼障害		p 値 <sup>a)</sup>
			あり (n=13)	なし (n=115)	
ラムシルマブ	あり/なし	11/117 (8.6%)	2/11 (15.4%)	9/106 (7.8%)	0.309
トラスツズマブ	あり/なし	21/107 (16.4%)	2/11 (15.4%)	19/96 (16.5%)	1.000
ペバシズマブ	あり/なし	9/119 (7.0%)	1/12 (7.7%)	8/107 (7.0%)	1.000
カルボプラチン	あり/なし	29/99 (22.7%)	2/11 (15.4%)	27/88 (23.5%)	0.731
ゲムシタビン	あり/なし	13/115 (10.2%)	2/11 (15.4%)	11/104 (9.6%)	0.621

a) Fisher's exact probability test.

Noguchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. Table 3

表2-4には、抗がん薬以外の併用薬と眼障害との関係を示す。眼障害を発現した患者のアセトアミノフェンの使用頻度は、眼障害を発現しなかった患者の場合と比較して高値となる傾向にあった（38.5 vs. 15.7%）。また、眼障害を発現した患者の漢方薬の使用頻度は、発現しなかった患者の場合と比較して有意に高値であった（76.9 vs. 44.3%、 $p=0.038$ ）。その他の併用薬については、有意な差はなかった。

表 2-4. 併用薬 (抗がん薬以外)

		全患者 (n=128)	眼障害		p 値 <sup>a)</sup>
			あり (n=13)	なし (n=115)	
デキサメタゾン (前投薬)	あり/なし	107/21 (83.6%)	10/3 (76.9%)	97/18 (84.3%)	0.447
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	あり/なし	42/86 (32.8%)	4/9 (30.8%)	38/77 (33.0%)	1.000
アプレピタント	あり/なし	22/106 (17.2%)	3/10 (23.1%)	19/96 (16.5%)	0.697
NSAIDs	あり/なし	73/55 (57.0%)	8/5 (61.5%)	65/50 (56.5%)	0.777
アセトアミノフェン	あり/なし	23/105 (18.0%)	5/8 (38.5%)	18/97 (15.7%)	0.057
オピオイド受容体作動薬	あり/なし	39/89 (30.5%)	5/8 (38.5%)	34/81 (29.6%)	0.534
ベンゾジアゼピン受容体作動薬	あり/なし	41/87 (32.0%)	6/7 (46.2%)	35/80 (30.4%)	0.346
抗ヒスタミン薬	あり/なし	29/99 (22.7%)	3/10 (23.1%)	26/89 (22.6%)	1.000
ステロイド	あり/なし	24/104 (18.8%)	4/9 (30.8%)	20/95 (17.4%)	0.264
漢方薬	あり/なし	61/67 (47.7%)	10/3 (76.9%)	51/64 (44.3%)	0.038
プレガバリン	あり/なし	12/116 (9.4%)	1/12 (7.7%)	11/104 (9.6%)	1.000
プロトンポンプ阻害薬	あり/なし	43/85 (33.6%)	4/9 (30.8%)	39/76 (33.9%)	1.000
降圧薬	あり/なし	44/84 (34.4%)	5/8 (38.5%)	39/76 (33.9%)	0.764
糖尿病用薬	あり/なし	20/108 (15.6%)	1/12 (7.7%)	19/96 (16.5%)	0.690

5-HT: 5-ヒドロキシトリプタミン; NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬.

a) Fisher's exact probability test.

Noguchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. Table 3

### 3-4. 眼障害を発現した患者の臨床経過

表 2-5 には眼障害を発現した患者（13 名）の臨床経過を示す。発現した症状は、結膜炎または結膜下出血が 4 名（3.1%）、視力低下が 3 名（2.3%）、霧視が 2 名（1.6%）、眼痛が 2 名（1.6%）、ならびに眼脂、眼瞼炎、麦粒腫、流涙、光視症および飛蚊症がそれぞれ 1 名（0.8%）であった。症状の程度は Grade 1 および 2 がそれぞれ 5 および 8 名であり、Grade 3 以上の重篤な有害事象を示した患者はなかった。眼障害発現時のパクリタキセルの投与回数および総投与量の中央値（範囲）は、それぞれ 7 回（1-17 回）および 513 mg/m<sup>2</sup>（74.5-1225.9 mg/m<sup>2</sup>）であった。眼障害発現後、すべての患者においてパクリタキセルの投与は継続された。結膜炎、結膜下出血、眼脂、眼瞼炎、麦粒腫、流涙および光視症は可逆的であった。すなわち、4 名（患者 2、5、6、7）は点眼薬または眼軟膏の使用で症状が改善し、4 名（患者 3、10、11、12）は経過観察のみで症状が改善した。しかしながら、視力低下、霧視および飛蚊症は不可逆的であった。視力低下が認められた 3 名（患者 4、8、9）のうち、1 名（患者 9）では症状が増悪した。眼痛が認められた 2 名（患者 1、2）のうち、1 名（患者 1）はアルブミン懸濁型パクリタキセルの投与期間中に一時的に症状は改善したが、その後、再燃した。

表 2-5. 眼障害を発現した患者の臨床経過

患者 No.	眼障害	眼障害発現時		臨床経過
		総投与 回数	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	
1	眼痛 Grade 1 (不可逆的)	2	170.0	右眼の眼痛の訴えあり。眼科医師により異常所見なしと診断された。眼圧は正常で、視力は右眼 0.2、左眼 0.2 であった。アルブミン懸濁型パクリタキセルの投与は継続された。眼痛は一旦改善したが、その後、再燃した。
2	結膜炎 眼痛 Grade 2 (可逆的)	1	177.6	充血と眼痛の訴えあり。眼科医師により充血と眼脂を伴う両眼の結膜炎と診断された。0.3%ガチフロキサシン水和物点眼液と 0.1%フルオロメトロン点眼液の使用により症状は改善した。
3	結膜下出血 Grade 1 (可逆的)	3	288.0	左眼の充血あり。眼科医師により左眼の結膜下出血と診断された。その後、症状は、薬剤の使用なしで改善した。

次頁に続く

Grade 評価は CTCAE v4.0-JCOG を使用した。



表 2-5. 眼障害を発現した患者の臨床経過 (前頁からの続き)

患者 No.	眼障害	眼障害発現時		臨床経過
		総投与 回数	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	
4	視力低下 霧視 Grade 2 (不可逆的)	7	731.1	視力低下と霧視の訴えあり。眼科受診の結果、視力は右眼 0.4、左眼 0.4 であった。アルブミン懸濁型パクリタキセルの投与は継続された。その後も症状は継続していたが、顕著な増悪は認められなかった。
5	結膜下出血 Grade 2 (可逆的)	2	513.1	右眼の充血あり。眼科医師により右眼の結膜下出血と診断された。0.1%プラノプロフェン点眼液の使用により症状は改善した。
6	眼脂 眼瞼炎 Grade 2 (可逆的)	7	627.9	眼脂の訴えあり。眼科医師により眼瞼炎と診断された。0.3%オフロキサシン眼軟膏と 0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の使用により症状は改善した。
7	麦粒腫 Grade 2 (可逆的)	3	287.7	右上眼瞼の腫脹あり。眼科医師により麦粒腫と診断された。1.5%レボフロキサシン水和物点眼液の使用により症状は改善した。
8	視力低下 Grade 2 (不可逆的)	17	1225.9	視力低下の訴えあり。眼科受診の結果、視力は右眼 0.5、左眼 0.8 であった。異常所見は認められなかった。パクリタキセルの投与は継続された。その後も症状は継続していたが、顕著な増悪は認められなかった。

次頁に続く

Grade 評価は CTCAE v4.0-JCOG を使用した。

Noguchi Y., *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. Table 4

表 2-5. 眼障害を発現した患者の臨床経過 (前頁からの続き)

患者 No.	眼障害	眼障害発現時		臨床経過
		総投与 回数	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	
9	視力低下 霧視 Grade 2 (不可逆的)	7	486.0	視力低下と霧視の訴えあり。眼科受診の結果、視力は右眼 0.5、左眼 0.6 であった。パクリタキセルの投与は継続された。6 ヶ月後、視力は右眼 0.4、左眼 0.4 に低下した。さらにその 2 ヶ月後、視力は右眼 0.15、左眼 0.4 に低下した。がんの進行によりパクリタキセルの投与は中止となった。
10	流涙 Grade 1 (可逆的)	8	630.7	流涙の訴えあり。眼科医師により涙道閉塞の所見はないと診断された。その後、症状は、薬剤の使用なしで改善した。
11	結膜下出血 Grade 2 (可逆的)	11	902.6	左眼の充血あり。眼科医師により左眼の結膜下出血と診断された。その後、症状は、薬剤の使用なしで改善した。
12	光視症 Grade 1 (可逆的)	1	74.5	光視症の訴えあり。眼科受診の結果、異常所見は認められなかった。その後、症状は、薬剤の使用なしで改善した。
13	飛蚊症 Grade 1 (不可逆的)	11	873.7	視野の違和感の訴えあり。眼科医師により飛蚊症と診断された。パクリタキセルの投与は完遂した(計 12 回)。その後、症状の顕著な増悪は認められなかった。

Grade 評価は CTCAE v4.0-JCOG を使用した。

### 3-5. パクリタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の解析

患者背景（表 2-6）、臨床検査値（表 2-7）および併用薬（表 2-8）における計 41 項目の因子を用いた単変量解析の結果を示す。単変量解析では、それぞれの因子と眼障害の発現との関連性を明らかにするために、調整しないオッズ比（粗オッズ比）と 95%信頼区間を算出した。 $p < 0.2$ であった因子は、総投与量  $819 \text{ mg/m}^2$  以上（オッズ比: 3.77、95%信頼区間: 0.99-14.40、 $p=0.053$ ）、Grade 2 以上の末梢神経障害の発現（オッズ比: 3.84、95%信頼区間: 1.17-12.60、 $p=0.027$ ）、開始時の ALT 15 U/L 以上（オッズ比: 2.29、95%信頼区間: 0.67-7.86、 $p=0.188$ ）および ALP 256 U/L 以上（オッズ比: 2.45、95%信頼区間: 0.72-8.43、 $p=0.154$ ）、アセトアミノフェンの併用（オッズ比: 3.37、95%信頼区間: 0.99-11.50、 $p=0.052$ ）および漢方薬の併用（オッズ比: 4.18、95%信頼区間: 1.09-16.00、 $p=0.037$ ）であった。

表 2-6. 単変量解析による眼障害発現の危険因子（患者背景）

変数	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢 $\geq 65$ 歳	1.00	0.32-3.15	0.996
性別：男性（vs. 女性）	0.94	0.29-3.04	0.914
体表面積 $\geq 1.5 \text{ m}^2$	2.14	0.56-8.21	0.266
ECOG PS $\geq 1$	1.17	0.36-3.82	0.792
眼疾患の合併	0.98	0.20-4.80	0.980
がん化学療法実施歴	0.87	0.28-2.75	0.816
PTX（vs. nab-PTX）	0.68	0.22-2.16	0.516
Dose intensity $\geq 63 \text{ mg/m}^2/\text{week}$	1.15	0.36-3.62	0.816
総投与量 $\geq 819 \text{ mg/m}^2$	3.77	0.99-14.40	0.053
末梢神経障害 $\geq$ Grade 2	3.84	1.17-12.60	0.027

ECOG: eastern cooperative oncology group; PS: performance status; PTX: パクリタキセル; nab-PTX: アルブミン懸濁型パクリタキセル.

Noguchi Y., *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. Table 5

表 2-7. 単変量解析による眼障害発現の危険因子 (臨床検査値)

変数	オッズ比	95%信頼区間	p 値
TP $\geq$ 6.8 g/dL	0.53	0.17-1.73	0.296
Alb $\geq$ 3.8 g/dL	0.84	0.27-2.66	0.770
T-bil $\geq$ 0.5 mg/dL	1.50	0.44-5.16	0.520
AST $\geq$ 20 U/L	1.11	0.35-3.50	0.862
ALT $\geq$ 15 U/L	2.29	0.67-7.86	0.188
LDH $\geq$ 195 U/L	0.59	0.18-1.92	0.384
ALP $\geq$ 256 U/L	2.45	0.72-8.43	0.154
SCr $\geq$ 0.68 mg/dL	0.81	0.26-2.57	0.725
WBC $\geq$ 5670/ $\mu$ L	0.84	0.27-2.66	0.770
Hb $\geq$ 11.6 g/dL	1.52	0.47-4.92	0.486
Plt $\geq$ 25.0 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	0.59	0.18-1.92	0.384
Neutr $\geq$ 3774/ $\mu$ L	0.84	0.27-2.66	0.770

TP: 血清総蛋白; Alb: 血清アルブミン; T-bil: 血清総ビリルビン; AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ; LDH: 乳酸デヒドロゲナーゼ; ALP: アルカリホスファターゼ; SCr: 血清クレアチニン; WBC: 白血球; Hb: ヘモグロビン; Plt: 血小板; Neutr: 好中球.

Noguchi Y., *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. Table 5

表 2-8. 単変量解析による眼障害発現の危険因子 (併用薬)

変数	オッズ比	95%信頼区間	p 値
ラムシルマブ	2.14	0.41-11.20	0.367
トラスツズマブ	0.92	0.19-4.48	0.916
ベバシズマブ	1.11	0.13-9.69	0.922
カルボプラチン	0.59	0.12-2.84	0.513
ゲムシタビン	1.72	0.34-8.77	0.515
デキサメタゾン (前投薬)	0.62	0.16-2.47	0.497
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	0.90	0.26-3.11	0.869
アプレピタント	1.52	0.38-6.03	0.555
NSAIDs	1.23	0.38-3.99	0.729
アセトアミノフェン	3.37	0.99-11.50	0.052
オピオイド受容体作動薬	1.49	0.45-4.88	0.511
ベンゾジアゼピン受容体作動薬	1.96	0.61-6.25	0.256
抗ヒスタミン薬	1.03	0.26-4.01	0.970
ステロイド	2.11	0.59-7.54	0.250
漢方薬	4.18	1.09-16.00	0.037
プレガバリン	0.79	0.09-6.65	0.827
プロトンポンプ阻害薬	0.87	0.25-2.99	0.820
降圧薬	1.22	0.37-3.97	0.744
糖尿病用薬	0.42	0.05-3.43	0.419

5-HT: 5-ヒドロキシトリプトタミン; NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬.

Noguchi Y., *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. Table 5

次に、上記6因子（総投与量 819 mg/m<sup>2</sup>以上、Grade 2以上の末梢神経障害の発現、開始時のALT 15 U/L以上およびALP 256 U/L以上、アセトアミノフェンの併用および漢方薬の併用）を用いて変数減少法（後進ステップワイズ選択）により多変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表2-9に示す。ここでは、他の因子と調整したオッズ比と95%信頼区間を算出した。尤度比検定を実施した結果は有意であり（ $p=0.023$ ）、総投与量 819 mg/m<sup>2</sup>以上および開始時のALP 256 U/L以上が、眼障害発現に関連する有意な危険因子であることが明らかとなった。

**表 2-9. 多変量ロジスティック回帰分析による眼障害発現の危険因子**

変数	オッズ比	95%信頼区間	<i>p</i> 値
総投与量 $\geq$ 819 mg/m <sup>2</sup>	5.34	1.32-21.60	0.019
ALP $\geq$ 256 U/L	3.74	1.02-13.70	0.046

ALP: アルカリホスファターゼ.

Noguchi Y., *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 1694-1700. Table 6

#### 4. 考察

パクリタキセルが投与された128名の患者を対象とした本研究において、眼障害が13名(10.2%)に認められた。通常、眼障害はまれであると考えられているが、すべての患者で眼科医師の診断があったことを踏まえると、薬剤師が眼障害を過剰に評価した可能性は否定できる。

多変量ロジスティック回帰分析において、眼障害発現に関連する有意な危険因子としてパクリタキセルの総投与量  $819 \text{ mg/m}^2$  以上 (オッズ比: 5.34、95%信頼区間: 1.32-21.60、 $p=0.019$ ) が示された (表 2-9)。これは、本研究の対象となった全患者 (128 名) の治療開始から終了時までの総投与量に基づいて、眼障害の危険因子を解析した結果である。すなわち、投与が継続され、総投与量が増加すると眼障害を発現する危険性が高まることが示された。本研究における眼障害を発現した患者 (13 名) の眼障害発現時の総投与量の中央値は  $513 \text{ mg/m}^2$  であった (表 2-5)。このうち、不可逆的な症状を呈した患者 (計 5 名: 視力低下、霧視、飛蚊症および眼痛) の中央値 ( $731 \text{ mg/m}^2$ ) は、可逆的な症状を呈した患者 (計 8 名: 結膜炎、結膜下出血、眼脂、眼瞼炎、麦粒腫、流涙、光視症および眼痛) の中央値 ( $401 \text{ mg/m}^2$ ) に比較して高値であった。すなわち、重症度の高い眼障害は、投与量の増加に伴い発現する可能性が高いと考察される。実際、パクリタキセルによる重篤な眼障害の 1 つである嚢胞様黄斑浮腫は、初期症状として視力低下や霧視を訴えることが多い。また、嚢胞様黄斑浮腫を発現した多くの患者において、その症状発現時のパクリタキセルの総投与量が  $875 \text{ mg/m}^2$  以上であったことも報告されている [38-41]。以上より、パクリタキセルの眼障害は、投与量の増加に伴い、重篤な症状を発現する可能性が示唆された。

単変量解析により、Grade 2 以上の末梢神経障害の発現 (オッズ比: 3.84、95%信頼区間: 1.17-12.60、 $p=0.027$ ) および漢方薬の併用 (オッズ比: 4.18、95%信頼区間: 1.09-16.00、 $p=0.037$ ) が、眼障害発現に関連する有意な危険因子であることが示された (表 2-6、2-8)。しかし、多変量ロジスティック回帰分析において、これら両因子は眼障害発現に関連する有意な危険因子として同定されなかった。本研究における漢方薬併用患者 61 名 (47.7%) のうち、86.9% (53 名/61 名) がパクリタキセル誘発性の末梢神経障害の軽減目的である牛車腎気丸の併用であった。パクリタキセル誘発性の末梢神経障害は、パクリタキセルの 1 回投与量および総投与量の増加により症状発現の危険性が高まると考えられている [15]。すなわち、パクリタキセルの総投与量が増加することに伴い、末梢神経障害の発現頻度が増加し、そのため、漢方薬を併用する頻度も増加したものと考えられる。

多変量ロジスティック回帰分析により、開始時 ALP 高値 ( $\geq 256 \text{ U/L}$ ) は、眼障害発現に関連する有意な危険因子であることが示された (オッズ比: 3.74、95%信頼区間: 1.02-13.70、 $p=0.046$ ) (表 2-9)。ALP は、アルカリ性でリン酸モノエステルを加水分解する酵素であり、肝臓、胆道、骨芽細胞、小腸、胎盤、腎臓など多くの臓器に分布している。パクリタキセルは、ヒト肝ミクロソームに存在するシトクロム P450 (CYP) 2C8 および 3A4 により、主にタキサン環 6 位の水酸化体および 3'位フェニル基の水酸化体に代謝される [42]。また、パクリタキセルおよび主代謝物は、主として胆汁を経由し、大半が消化管へ排泄され、尿中排泄は投与量の 10%未満である [42]。ALT や ALP などは、肝障害や胆管障害などで高値となるが、その原因は病態や薬物など様々である。そこで、詳細を把握するために、薬物性肝障害診断基準 [43] を用いた。この診断基準では、肝障害は ALT および ALP 値により肝細胞障害型、胆汁うっ滞型および混合型に分類される。すなわち、

両検査値を比較し、ALT が優位な場合は肝細胞障害型、ALP が優位な場合は胆汁うっ滞型となる。この診断基準を用いると、本研究の対象患者（128名）では、34名（26.6%）が胆汁うっ滞型の肝障害と分類された。また、眼障害を発現した患者（5名/13名、38.5%）では、眼障害を発現しなかった患者（29名/115名、25.2%）と比較し、その頻度が高かった。これら ALT および ALP 値は、パクリタキセル開始時の値であるため、この肝障害はパクリタキセルではなく、患者の病態を表すと考えられる。すなわち、胃がんの肝転移や進行膵がんなどが原因で肝内や肝外の胆管が傷害された結果、ALP が胆管壁から循環血中に逸脱していたと推察される。したがって、がんの進行などが原因となり胆汁が胆管閉塞に起因してうっ滞することにより、パクリタキセルの胆汁排泄の割合が低下した結果、眼部に分布する割合が増加し、眼障害が誘発されたと考察される。実際、パクリタキセルの代表的な眼障害である嚢胞様黄斑浮腫においても、肝転移を有する患者 [36, 44, 45] や進行膵がん患者 [46-48] の報告が認められる。以上より、開始時 ALP 高値 ( $\geq 256$  U/L) が、眼障害発現に関連する有意な危険因子であると判断される。

パクリタキセルと併用された抗がん薬はラムシルマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、カルボプラチンおよびゲムシタビンであった。一般に抗がん薬の併用は、抗腫瘍効果の相加または相乗効果を期待して行われるが、併用による有害事象の増悪もしばしば認められる。今回の多変量ロジスティック回帰分析の結果、いずれの併用薬もパクリタキセルの眼障害に関連する有意な危険因子ではなかったことから、パクリタキセルと併用された抗がん薬によって眼障害の危険性が増大しないものと考えられる。一方、抗がん薬以外の併用薬については、多変量ロジスティック回帰分析では有意ではなかったものの、単変量解析においてアセトアミノフェンの併用（オッズ比: 3.37、95%信頼区間: 0.99-11.50、 $p=0.052$ ）のオッズ比が高い傾向にあった（表 2-8）。アセトアミノフェンの有害事象として肝障害が知られている。このこととパクリタキセルが主に肝臓で代謝され、胆汁排泄される抗がん薬であることを考え併せると [42]、パクリタキセルの肝代謝過程がアセトアミノフェンの併用により抑制されたため、眼組織へのその分布量が増大し眼障害が誘発された可能性が推測される。

パクリタキセルによる視神経障害は、1990 年代にいくつか報告されている [27-29]。Scaiola ら [30] は、2006 年にパクリタキセルの使用により引き起こされる視覚症状および電気生理学的変化は、網膜の血管調節異常または視神経を含む虚血性機序に起因すると報告している。近年、問題となっているタキサン系抗がん薬による嚢胞様黄斑浮腫は、2003 年にドセタキセル [49]、2007 年にパクリタキセル [34] においてそれぞれ報告されているが、パクリタキセルに関する報告数が圧倒的に多い。初期症状は、視力低下 [34-36] や霧視 [38, 50, 51] などの視力や視野に関する症状が大半を占める。タキサン系抗がん薬による嚢胞様黄斑浮腫の発症機序については、Müller 細胞への毒性により正常な血液網膜柵が破綻した結果、細胞内液が蓄積することが原因であるとする説 [34] や、微小管機能への影響によって引き起こされる網膜色素上皮の機能不全が原因であるとする説 [37] がある。症状改善に対しては、炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミド [36-38] またはメタゾラミド [52] の服薬、同じく炭酸脱水酵素阻害薬のドルゾラミドの点眼 [53, 54]、トリアムシノロンのテノン嚢下注射 [55] あるいはベバシズマブの硝子体内注射 [39, 53] などの報告がある。しかし、これら薬剤の治療効果は限定的であり、いずれの報告においてもパクリタキセルの投与中止により症状が改善している。すなわち、パクリタキセルの投与を継続しながら嚢胞様



黄斑浮腫を改善させることは困難であり、重症化の回避には、早期に初期症状を発見し、原因薬剤の投与を速やかに中止した上で、症状改善の治療を行うことが最善であると考えられる。

結膜炎や結膜下出血のような前眼部の症状は可逆的であり、点眼薬や眼軟膏の使用で改善した。しかしながら、視力低下、霧視および飛蚊症では、その症状は不可逆的であった（表 2-5）。視力低下や霧視は視神経障害や嚢胞様黄斑浮腫の初期症状と類似しているため、パクリタキセル投与期間中は、薬剤師による有害事象モニタリングが不可欠であることを示唆している。

本節では、薬剤師による有害事象モニタリング業務により検出されたパクリタキセルによる眼障害の症例データを後方視的に解析した。その結果、パクリタキセルによる治療が長期化した場合や胆管障害を有する患者において眼障害発現の危険性が高まることが示唆され、特に視力や視野に関する症状は放置すると重症化する可能性が高いため、本モニタリング業務の遂行などによりその兆候を早期発見することが重要であると考えられる。

## 第2節 ドセタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索

### 1. 緒言

第1節では、第1章で確立した薬剤師による有害事象モニタリング業務を発展させ、医療従事者に認知が容易でないパクリタキセルによる眼障害の現状を調査し、その危険因子として、パクリタキセルの総投与量と投与開始時のALP高値を明らかにした。

著者は、これまでに同じタキサン系抗がん薬であるカバジタキセル製剤（カバジタキセルアセトン付加物、以下、カバジタキセルと表記）では視神経症が疑われる症例を経験し [56]、ドセタキセルでは、48名の乳がん患者のうち6名（12.5%）に流涙が発現したことも報告している [57]。なかでも、前立腺がんのみで保険適応を有するカバジタキセルと異なり、ドセタキセルは、乳がん、前立腺がん、肺がん、胃がん、食道がんなど多数のがん種で使用されており、パクリタキセルと同様、臨床での使用頻度が高いため、その危険因子を見いだすことは眼障害の対応を適切に行うために重要である。

ドセタキセルの眼障害については、羞明、視力異常、視覚障害、流涙、結膜炎、涙道閉塞、黄斑浮腫などが医薬品インタビューフォーム [58] に記載されている。同じタキサン系抗がん薬であるが、パクリタキセルでは視力低下や嚢胞様黄斑浮腫に関する報告が多いのに対して、ドセタキセルでは流涙や涙道閉塞に関する報告が多い [59-64]。また乳がん患者において、ドセタキセルの3週ごとの投与法に比較し、毎週投与法では流涙の発現頻度が高くなることも指摘されている [65-67]。流涙や涙道閉塞はQOLを著しく低下させ、重症化すると涙点の切開や [60]、シリコンチューブを挿入する必要性が生じる [60, 67]。また、症状が不可逆的となる場合もあり [64]、ドセタキセルの眼障害においても重症化を回避することは極めて重要である。ドセタキセルによる他の眼障害として、嚢胞様黄斑浮腫 [49, 68, 69] や視神経症 [70, 71]、霰粒腫 [72]、網膜症 [73] が報告されているものの、いずれも症例報告されているに過ぎず、眼障害を発現する患者が有する危険因子については検討されていない。これらのことから、パクリタキセルとドセタキセルの眼障害発症機序は異なり、それら眼障害の危険因子が異なる可能性が考えられる。

本節では、ドセタキセルの眼障害重症化回避のための危険因子を、有害事象モニタリング業務を遂行することにより検証した。

## 2. 方法

### 2-1. 対象患者

2015年7月1日から2018年6月30日に京都岡本記念病院において、3週間ごとにドセタキセルが新規に投与された患者を対象とした。過去にドセタキセルの投与歴がある患者、または初回投与時にアレルギー反応が発現し、ドセタキセルの投与を中止した患者は除外した。

### 2-2. 調査項目

データは電子カルテから後方視的に収集した。調査項目は、前節と同様の項目ならびにドセタキセルの代表的な有害事象である浮腫の発現状況とした。有害事象の評価は、前節と同様の手法を用いた。

### 2-3. 眼障害の定義

眼障害は前節と同様の定義とした。

### 2-4. 統計学的処理

名義変数および連続変数の解析は、前節と同様の手法を用いた。

危険因子は、眼障害の発現を従属変数とし、患者背景、臨床検査値および併用薬から44項目の独立変数を選択して、単変量解析で $p < 0.05$ であった因子を用いて、多変量ロジスティック回帰分析により解析した。モデル全体の有意性は、尤度比検定により評価した。

すべての統計学的処理は、EZR（自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉）[9]を用いて行った。なお、有意水準は $p < 0.05$ とした。

### 2-5. 倫理的配慮

本研究は個人を特定することができない情報を用いて行った観察研究である。実施にあたり京都岡本記念病院倫理委員会の承認を得た（許可番号 2018-16）。また、当倫理委員会での審議の結果、本研究は遡及的な調査であるため、個々の患者に対するインフォームド・コンセントは不要と判断された。本研究は文部科学省および厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施した。

### 3. 結果

#### 3-1. 患者適格基準と対象患者

図 2-1 には患者適格基準を示す。対象となった患者は 93 名であった。薬剤師は 93 名の患者すべてに面談を実施した。93 名の患者のうち、11 名に眼障害の症状に関する訴えがあった。眼障害の症状に関する訴えがあった 11 名の患者のうち、4 名の患者は眼科医師の診察を受けていなかった。以上より、本研究では、眼科医師の診断を受けた 7 名の患者を眼障害ありと定義し、82 名の患者を眼障害なしと定義し、検討を進めることとした。

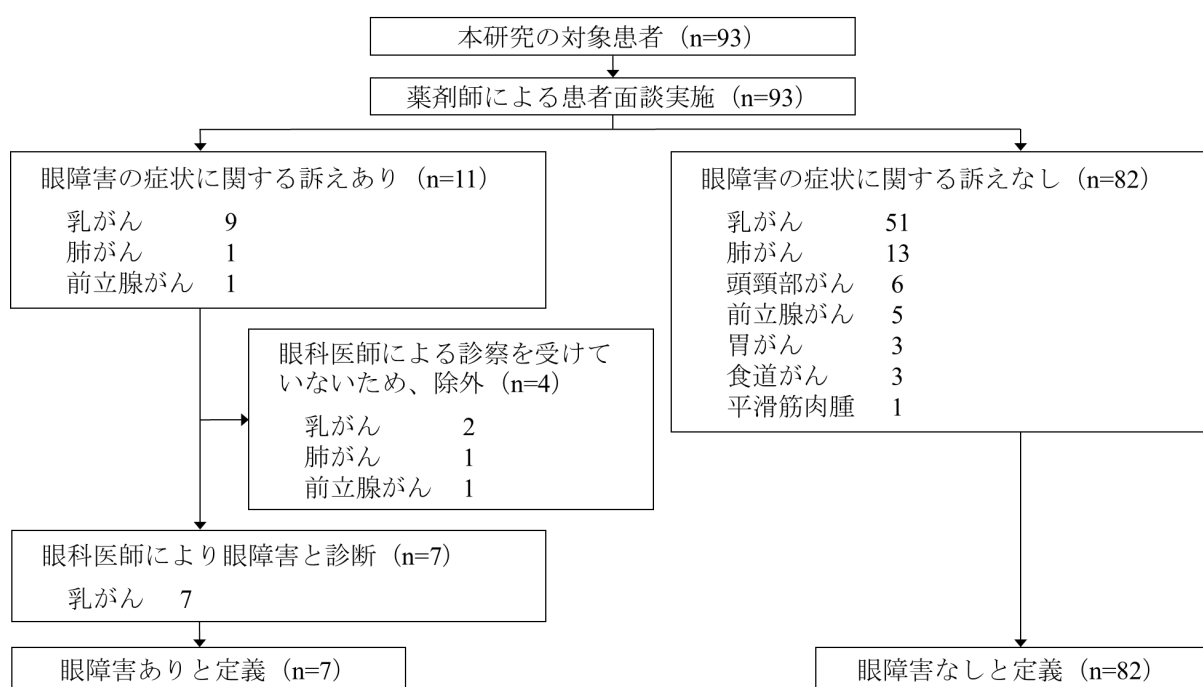


図 2-1. 患者適格基準

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Figure 1

### 3-2. 患者背景と眼障害発現との関係

表 2-10 に対象患者の背景と眼障害発現との関係を示す。89 名の対象患者のうち、眼障害を発現した患者は 7 名 (7.9%) であった。眼障害を発現した患者の総投与量は、発現しなかった患者の場合と比較して、有意に高値であった (296.4 vs. 288.8 mg/m<sup>2</sup>,  $U=137$ ,  $p=0.023$ )。その他の項目に有意な差はなかったため、以降の解析を実施した。

**表 2-10. 患者背景**

		全患者 (n=89)	眼障害		p 値
			あり (n=7)	なし (n=82)	
年齢	中央値 (範囲)	61 (26-78)	56 (38-70)	61 (26-78)	0.348 <sup>a)</sup>
性別	男性/女性	25/64	0/7	25/57	0.184 <sup>b)</sup>
体表面積 (m <sup>2</sup> )	中央値 (範囲)	1.54 (1.30-1.93)	1.48 (1.41-1.67)	1.55 (1.30-1.93)	0.256 <sup>a)</sup>
ECOG PS	0/≥1	65/24	7/0	58/24	0.183 <sup>b)</sup>
眼疾患の合併	あり/なし	11/78	1/6	10/72	1.000 <sup>b)</sup>
がん化学療法実施歴	あり/なし	43/46	2/5	41/41	0.436 <sup>b)</sup>
Dose intensity (mg/m <sup>2</sup> /week)	中央値 (範囲)	24.2 (7.1-25.8)	23.9 (22.4-25.8)	24.2 (7.1-25.1)	0.209 <sup>a)</sup>
総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	中央値 (範囲)	291.0 (42.3-937.4)	296.4 (272.3-429.7)	288.8 (42.3-937.4)	0.023 <sup>a)</sup>
浮腫	Grade 0-1/≥2	66/23	4/3	62/20	0.369 <sup>b)</sup>
末梢神経障害	Grade 0-1/≥2	84/5	7/0	77/5	1.000 <sup>b)</sup>

ECOG: eastern cooperative oncology group; PS: performance status.

a) Mann-Whitney  $U$ -test; b) Fisher's exact probability test.

Grade 評価は CTCAE v4.0-JCOG を使用した。

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Table 1

表 2-11 には対象患者のがん種と実施レジメンを示す。がん種の内訳は、乳がん 58 名 (65.2%)、肺がん 13 名 (14.6%)、頭頸部がん 6 名 (6.7%)、前立腺がん 5 名 (5.6%)、胃がん 3 名 (3.4%)、食道がん 3 名 (3.4%) および平滑筋肉腫 1 名 (1.1%) であった。実施レジメンの内訳は、ドセタキセル単独療法 33 名 (37.1%)、ドセタキセル、シクロホスファミド水和物 (以下、シクロホスファミドと表記) 併用療法 (TC 療法) 16 名 (18.0%)、トラスツズマブ+TC 療法 14 名 (15.7%) の順であった。全体の 37.1%がドセタキセル単独療法であり、残りの 62.9%は他の抗がん薬と併用されており、シクロホスファミド 30 名 (33.7%)、トラスツズマブ 20 名 (22.5%)、ラムシルマブ 13 名 (14.6%) の順で高頻度であった。

表 2-11. 対象患者のがん種と実施レジメン

がん種	全患者 (n=89)	眼障害	
		あり (n=7)	なし (n=82)
がん種			
乳がん	58 (65.2%)	7	51
肺がん	13 (14.6%)	0	13
頭頸部がん	6 (6.7%)	0	6
前立腺がん	5 (5.6%)	0	5
胃がん	3 (3.4%)	0	3
食道がん	3 (3.4%)	0	3
平滑筋肉腫	1 (1.1%)	0	1
レジメン			
ドセタキセル	33 (37.1%)	0	33
TC	16 (18.0%)	3	13
トラスツズマブ+TC	14 (15.7%)	2	12
ラムシルマブ+ドセタキセル	13 (14.6%)	0	13
TPF	6 (6.7%)	0	6
ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル	4 (4.5%)	1	3
トラスツズマブ+ドセタキセル	2 (2.2%)	1	1
ドセタキセル+ゲムシタビン	1 (1.1%)	0	1

TC: ドセタキセル、シクロホスファミド併用療法; TPF: ドセタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル併用療法.

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Table 1

### 3-3. ドセタキセル投与開始時の臨床検査値と眼障害発現との関係

表 2-12 にドセタキセル投与開始時の臨床検査値と眼障害発現との関係を示す。臨床検査値のいずれの項目についても、眼障害を発現した患者と発現しなかった患者との間に有意な差はなかった。

表 2-12. 臨床検査値

		全患者 (n=89)	眼障害		p 値
			あり (n=7)	なし (n=82)	
TP (g/dL)	中央値 (範囲)	6.9 (5.7-8.8)	6.4 (6.1-8.8)	6.9 (5.7-8.3)	0.783 <sup>a)</sup>
Alb (g/dL)	中央値 (範囲)	3.9 (2.5-5.0)	4.0 (3.4-5.0)	3.9 (2.5-5.0)	0.945 <sup>a)</sup>
T-bil (mg/dL)	中央値 (範囲)	0.4 (0.2-1.9)	0.4 (0.2-1.5)	0.4 (0.2-1.9)	0.612 <sup>a)</sup>
AST (U/L)	中央値 (範囲)	20 (12-82)	16 (14-25)	20 (12-82)	0.086 <sup>a)</sup>
ALT (U/L)	中央値 (範囲)	14 (8-77)	11 (9-17)	15 (8-77)	0.093 <sup>a)</sup>
LDH (U/L)	中央値 (範囲)	196 (121-859)	198 (123-242)	195 (121-859)	0.692 <sup>a)</sup>
ALP (U/L)	中央値 (範囲)	236 (122-1531)	194 (175-409)	244 (122-1531)	0.311 <sup>a)</sup>
SCr (mg/dL)	中央値 (範囲)	0.63 (0.34-6.85)	0.62 (0.34-0.88)	0.63 (0.38-6.85)	0.356 <sup>a)</sup>
WBC (/ $\mu$ L)	中央値 (範囲)	5450 (2590-15210)	4920 (3050-8430)	5495 (2590-15210)	0.235 <sup>a)</sup>
Hb (g/dL)	中央値 (範囲)	12.3 (8.5-15.3)	12.9 (8.7-14.7)	12.3 (8.5-15.3)	0.626 <sup>a)</sup>
Plt ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	平均値 $\pm$ 標準偏差	26.8 $\pm$ 8.9	22.0 $\pm$ 8.7	27.2 $\pm$ 8.9	0.147 <sup>b)</sup>
Neutr (/ $\mu$ L)	中央値 (範囲)	3595 (1347-13719)	2859 (1769-7730)	3602 (1347-13719)	0.406 <sup>a)</sup>

TP: 血清総蛋白; Alb: 血清アルブミン; T-bil: 血清総ビリルビン; AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ; LDH: 乳酸デヒドロゲナーゼ; ALP: アルカリホスファターゼ; SCr: 血清クレアチニン; WBC: 白血球; Hb: ヘモグロビン; Plt: 血小板; Neutr: 好中球.

a) Mann-Whitney *U*-test; b) Student's *t*-test.

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Table 2

### 3-4. 併用薬と眼障害発現との関係

表 2-13 に併用薬として使用された抗がん薬と眼障害発現との関係を示す。本研究において、ドセタキセルと併用されていた抗がん薬は、ペルツズマブ、トラスツズマブ、シクロホスファミド、ラムシルマブ、シスプラチン、フルオロウラシルおよびゲムシタビンの 7 種類であった。眼障害を発現した患者のトラスツズマブの使用頻度は、発現しなかった患者の場合と比較して、有意に高値であった (57.1% vs. 19.5%、 $p=0.043$ )。また、眼障害を発現した患者のシクロホスファミドの使用頻度も、発現しなかった患者の場合と比較して、有意に高値であった (71.4% vs. 30.5%、 $p=0.041$ )。

表 2-13. 併用薬 (抗がん薬)

		全患者 (n=89)	眼障害		p 値 <sup>a)</sup>
			あり (n=7)	なし (n=82)	
ペルツズマブ	あり/なし	4/85 (4.5%)	1/6 (14.3%)	3/79 (3.7%)	0.284
トラスツズマブ	あり/なし	20/69 (22.5%)	4/3 (57.1%)	16/66 (19.5%)	0.043
シクロホスファミド	あり/なし	30/59 (33.7%)	5/2 (71.4%)	25/57 (30.5%)	0.041
ラムシルマブ	あり/なし	13/76 (14.6%)	0/7 (0%)	13/69 (15.9%)	0.588
シスプラチン	あり/なし	6/83 (6.7%)	0/7 (0%)	6/76 (7.3%)	1.000
フルオロウラシル	あり/なし	6/83 (6.7%)	0/7 (0%)	6/76 (7.3%)	1.000
ゲムシタビン	あり/なし	1/88 (1.1%)	0/7 (0%)	1/81 (1.2%)	1.000

a) Fisher's exact probability test.

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Table 3

表 2-14 には、抗がん薬以外の併用薬と眼障害との関係を示す。これら薬剤の使用頻度において、眼障害を発現した患者と発現しなかった患者との間に有意な差はなかった。



表 2-14. 併用薬 (抗がん薬以外)

		全患者 (n=89)	眼障害		p 値 <sup>a)</sup>
			あり (n=7)	なし (n=82)	
アプレピタント	あり/なし	9/80 (10.1%)	0/7 (0%)	9/73 (11.0%)	1.000
デノスマブ	あり/なし	7/82 (7.9%)	1/6 (14.3%)	6/76 (7.3%)	0.448
G-CSF	あり/なし	81/8 (91.0%)	7/0 (100%)	74/8 (90.2%)	1.000
NSAIDs	あり/なし	66/23 (74.2%)	6/1 (85.7%)	60/22 (73.2%)	0.672
アセトアミノフェン	あり/なし	23/66 (25.8%)	2/5 (28.6%)	21/61 (25.6%)	1.000
オピオイド受容体作動薬	あり/なし	6/83 (6.7%)	0/7 (0%)	6/76 (7.3%)	1.000
ベンゾジアゼピン受容体作動薬	あり/なし	23/66 (25.8%)	0/7 (0%)	23/59 (28.0%)	0.183
抗ヒスタミン薬	あり/なし	58/31 (65.2%)	7/0 (100%)	51/31 (62.2%)	0.091
ステロイド (前投薬除く)	あり/なし	34/55 (38.2%)	4/3 (57.1%)	30/52 (36.6%)	0.421
ループ利尿薬	あり/なし	23/66 (25.8%)	2/5 (28.6%)	21/61 (25.6%)	1.000
プロトンポンプ阻害薬	あり/なし	25/64 (28.1%)	3/4 (42.9%)	22/60 (26.8%)	0.396
降圧薬	あり/なし	23/66 (25.8%)	2/5 (28.6%)	21/61 (25.6%)	1.000
糖尿病用薬	あり/なし	5/84 (5.6%)	0/7 (0%)	5/77 (6.1%)	1.000
漢方薬	あり/なし	11/78 (12.4%)	0/7 (0%)	11/71 (13.4%)	0.590
プレガバリン	あり/なし	3/86 (3.4%)	0/7 (0%)	3/79 (3.7%)	1.000

G-CSF: 顆粒球コロニー刺激因子; NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬.

a) Fisher's exact probability test.

### 3-5. 眼障害を発現した患者の臨床経過

表 2-15 には眼障害を発現した患者 (7 名) の臨床経過を示す。発現した症状は、流涙が 7 名 (7.9%)、麦粒腫が 2 名 (2.2%)、眼脂が 2 名 (2.2%)、ならびに視力低下、眼瞼浮腫および角結膜障害がそれぞれ 1 名 (1.1%) であった。症状の程度は Grade 1 および 2 がそれぞれ 1 および 6 名であり、Grade 3 以上の重篤な有害事象を示した患者はなかった。眼障害発現時のドセタキセルの投与回数および総投与量の中央値 (範囲) は、それぞれ 2 回 (1-3 回) および 150 mg/m<sup>2</sup> (67.9-229.0 mg/m<sup>2</sup>) であった。眼障害発現後、すべての患者においてドセタキセルの投与は継続された。ドセタキセルの総投与回数は 4~6 回であった。眼障害を発現したすべての患者において、流涙が認められた。流涙は、薬剤の使用や経過観察のみで改善した。流涙発現から改善までの日数は 11~106 日であった。患者 1 は、流涙が軽度であったため、薬剤を使用せずに改善した。患者 3 は、流涙と眼脂を呈したが、患者自身の判断で購入、使用した市販の点眼薬 (成分不明) の使用により改善した。流涙、眼脂、または角結膜障害を呈した 3 名 (患者 2、5、7) は、人工涙液、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム、0.1%フルオロメトロン、または 0.5%レボフロキサシン水和物点眼液の使用で症状が改善した。また、麦粒腫を呈した 2 名 (患者 4、6) は、セフカペンピボキシール塩酸塩水和物の服薬により症状が改善した。しかしながら、患者 5 は、不可逆的な視力低下を呈した。

表 2-15. 眼障害を発現した患者の臨床経過

患者 No.	眼障害	眼障害発現時		臨床経過 (症状発現から改善までの日数)
		総投与回数	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	
1	流涙 Grade 1 (可逆的)	2	150.1	流涙の訴えあり。ドセタキセルの投与は継続された。4 回目のドセタキセル投与後に眼科受診となった。涙道閉塞の所見は認められなかった。その後、薬剤を使用せずに、症状は改善した。(98 日)
2	流涙 Grade 2 (可逆的)	1	67.9	流涙の訴えあり。ドセタキセルの投与は継続された。3 回目のドセタキセル投与後に眼科受診となった。0.1%フルオロメトロン点眼液と 0.5%レボフロキサシン水和物点眼液の使用により、症状は改善した。(106 日)

次頁に続く

Grade 評価は CTCAE v4.0-JCOG を使用した。

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Table 4

表 2-15. 眼障害を発現した患者の臨床経過 (前頁からの続き)

患者 No.	眼障害	眼障害発現時		臨床経過 (症状発現から改善までの日数)
		総投与 回数	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	
3	流涙、眼脂 Grade 2 (可逆的)	2	149.9	流涙と眼脂の訴えあり。3 回目のドセタキセル投与後に眼科受診となった。市販の点眼薬 (成分不明) の使用により、症状は改善した。(34 日)
4	流涙、麦粒腫 Grade 2 (可逆的)	3	217.5	流涙の訴えあり。4 回目のドセタキセル投与後に眼科受診となった。眼科医師により麦粒腫と診断された。セフカペンピボキシシル塩酸塩水和物の服薬により、症状は改善した。(63 日)
5	流涙、眼脂 Grade 2 (可逆的) 視力低下 Grade 2 (不可逆的)	3	229.0	流涙、眼脂、視力低下の訴えあり。4 回目のドセタキセル投与後に眼科受診となった。視力は右眼 0.3、左眼 0.15 であった。21 日後の再診では視力は右眼 0.2、左眼 0.3 であった。その後、流涙と眼脂は、人工涙液の使用により改善したが、視力は改善しなかった。(84 日)
6	流涙、麦粒腫、 眼瞼浮腫 Grade 2 (可逆的)	1	74.3	流涙と眼瞼浮腫の訴えあり。初回のドセタキセル投与後に眼科受診となった。眼科医師により、麦粒腫と診断された。セフカペンピボキシシル塩酸塩水和物の服薬により、症状は改善した。(11 日)
7	流涙、 角結膜障害 Grade 2 (可逆的)	2	148.5	流涙の訴えあり。2 回目のドセタキセル投与後に眼科受診となった。眼科医師により角結膜障害と診断された。ドセタキセルの投与は継続された。0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液と人工涙液の使用により、症状は改善した。(63 日)

Grade 評価は CTCAE v4.0-JCOG を使用した。

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Table 4

### 3-6. ドセタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の解析

患者背景、臨床検査値および併用薬において、眼障害が認められた患者と眼障害が認められなかった患者の両群間で有意差があった項目は、ドセタキセルの総投与量 ( $p=0.023$ )、トラスツズマブの併用 ( $p=0.043$ )、およびシクロホスファミドの併用 ( $p=0.041$ ) の3項目であった (表 2-10、2-13)。これら単変量解析で  $p<0.05$  を示した因子を用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行った。解析にあたり、連続変数であるドセタキセルの総投与量は二区分化した。カットオフ値は標準治療として広く用いられている  $75 \text{ mg/m}^2$  を3週間ごとに4回繰り返すレジメンに基づいて、 $300 \text{ mg/m}^2$  と設定した [74]。そして、これら3項目を用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

表 2-16 には多変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。尤度比検定を実施した結果は有意であり ( $p=0.007$ )、ドセタキセルの総投与量  $300 \text{ mg/m}^2$  以上 ( $p=0.027$ ) およびシクロホスファミドの併用 ( $p=0.039$ ) が眼障害発現に関連する有意な危険因子として検出された。

表 2-16. 多変量ロジスティック回帰分析による眼障害発現の危険因子

変数	オッズ比	95%信頼区間	p 値
総投与量 $\geq 300 \text{ mg/m}^2$	15.50	1.37-175.00	0.027
トラスツズマブ	2.04	0.36-11.60	0.419
シクロホスファミド	13.20	1.13-153.00	0.039

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 655-665. Table 5

#### 4. 考察

ドセタキセルを投与された 89 名の患者を対象とした本研究において、7 名 (7.9%) に眼障害が認められた。これは、著者の先行研究 [57] である乳がん患者におけるドセタキセルの流涙の発現頻度 (12.5%) と近似していた。医薬品インタビューフォーム [58] では、ドセタキセルの有害事象として、羞明、視力異常、視覚障害、流涙または結膜炎の発現頻度が 5%未満、涙道閉塞または黄斑浮腫が頻度不明と記載されている。本研究結果は、医薬品インタビューフォームと比較し、やや高値であったが、この発現頻度は、前節の場合と同様、いずれにおいても眼科医師によって診断されていることから、薬剤師が十分な時間を費やして有害事象モニタリングを行った結果、従来、見落とされていた眼障害を検出できたためであると考えられる。

本研究では、多変量ロジスティック回帰分析により、シクロホスファミドの併用 (オッズ比: 13.20、95%信頼区間: 1.13-153.00、 $p=0.039$ ) が、眼障害発現に関連する有意な危険因子であることを示した (表 2-16)。シクロホスファミドが、ドセタキセルによる眼障害の発現頻度を上昇させるという報告は認められないものの、ドセタキセルとシクロホスファミドを併用することで、ドセタキセルによる皮膚障害の発現頻度は上昇することが報告されている [75, 76]。シクロホスファミドは、生体内で 4-ヒドロキシシクロホスファミド (活性代謝物、約 90%) および 2-デクロロエチルシクロホスファミド (不活性代謝物、約 10%) に代謝される [77]。4-ヒドロキシシクロホスファミドの代謝には CYP2B6 (45%)、CYP3A4 (25%)、CYP2C9 (12%)、CYP1A1、CYP2A6 および CYP2C8 が関与しており、2-デクロロエチルシクロホスファミドの代謝は CYP3A4 を介するとされている [77]。一方、ドセタキセルは、体内で CYP3A4 のみにより不活性な代謝物へと変換される [58]。これまで、両薬剤の代謝過程における相互作用を基礎的に検討した報告は認められないが、ドセタキセルの CYP3A4 を介した代謝がシクロホスファミドにより阻害されたために、活性のあるドセタキセル未変化体の血中濃度が上昇し、眼組織濃度も高くなった結果、眼障害も発現しやすくなった可能性が考えられる。このことは、ドセタキセルと併用する薬剤に関して、CYP3A4 による代謝への影響に留意することが、その有害事象の予防に繋がることを示唆している。

本研究では、ドセタキセルの総投与量  $300 \text{ mg/m}^2$  以上 (オッズ比: 15.50、95%信頼区間: 1.37-175.00、 $p=0.027$ ) が、眼障害発現に関連する有意な危険因子であり (表 2-16)、さらに眼障害が認められたすべての患者 (7 名) が流涙を呈することが示された。流涙の発症機序は、点滴静注されたドセタキセルが血漿中から涙液へ移行し [78]、そのドセタキセルを含有した涙液が涙道の扁平上皮の肥厚と間質の線維化を惹起し [79]、その結果、涙道の狭窄を来すことが原因と考えられている。表 2-17 には 3 週間ごとのドセタキセル投与によって引き起こされた流涙における本研究と過去の報告とを比較した。加藤ら [60] の報告では、涙点の切開とシリコンチューブの挿入を必要とした患者の流涙発現時の総投与量は  $760 \text{ mg/body}$  であり、本研究結果 ( $236 \text{ mg/body}$ ) より高値であった。Esmaeli ら [67] の前方視的な研究における流涙の発現頻度 (39%) は、本研究の流涙の発現頻度 (7.9%) と比較して高値であり、シリコンチューブの留置などの眼科的な処置を必要とする重症患者も存在していた。ドセタキセルの代謝酵素である CYP3A4 には人種差があるため [80]、単純な比較は困難であるが、流涙発現時の総投与量 ( $420 \text{ mg/body}$ ) は、本研究の場合 ( $236 \text{ mg/body}$ ) と比較して、高値であった。また、Yamagishi ら [64] の流涙発現時のドセタキセルの総投与量 ( $520$

～720 mg/m<sup>2</sup>) は、本研究の場合 (150 mg/m<sup>2</sup>) と比較して高値であった。これらの知見は、ドセタキセルの総投与量が、流涙の発現頻度上昇や重症化の危険因子であるとした本研究の結果を強く支持するものである。

表 2-17.3 週間ごとのドセタキセル投与によって引き起こされた流涙の過去の報告との比較

文献報告	流涙発現時の ドセタキセルの 総投与量	使用薬剤 (括弧内は症例数)
本研究 (症例対照研究) 発現頻度：7.9%	中央値 150 mg/m <sup>2</sup> (236 mg/body)	点眼薬： フルオロメトロン+レボフロキサシン水和物 (1) 人工涙液 (1) ヒアルロン酸ナトリウム+人工涙液 (1) 市販の点眼薬 (成分不明) (1)  内服薬： セフカペンピボキシシル塩酸塩水和物 (2) 薬剤の使用なし (1) (可逆的症状)
加藤ら [60] (症例報告)	760 mg/body	涙点の切開とシリコンチューブの挿入 (可逆的症状)
Esmaeli ら [67] (前方視的研究) 発現頻度：39%	中央値 420 mg/body	トブラマイシン+デキサメタゾン点眼薬 (9) トブラマイシン+デキサメタゾン点眼薬および一時的なシリコンチューブの留置 (2) (可逆的症状)
Yamagishi ら [64] (症例報告)	症例 1: 520 mg/m <sup>2</sup> 症例 2: 720 mg/m <sup>2</sup> 症例 3: 720 mg/m <sup>2</sup>	症例 1: プローブによる洗浄 (可逆的症状) 症例 2: 薬剤の使用なし (ドセタキセル中止 5 ヶ月後でも流涙は改善せず) 症例 3: 人工涙液、ヒアルロン酸ナトリウム (可逆的症状)

Noguchi Y., et al., *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2020**, 26, 655-665. Table 6

本研究では、2名 (患者 4、6) に麦粒腫が認められた (表 2-15)。両患者ともにセフカペンピボキシシル塩酸塩水和物の内服により症状は改善した。麦粒腫は、一般に細菌感染によって引き起こされる [81]。タキサン系抗がん薬では脱毛が高頻度で発現し [42, 58]、頭髮のみならず睫毛でも発現する。そのため、睫毛が消失したことにより前眼部の防御能が低下し、細菌感染を受けやすくなった可能性も考えられる。また、ドセタキセルの投与により霰粒腫が発現した報告 [72] もあることから、眼部に分布したドセタキセルが麦粒腫の形成に直接的な影響を及ぼした可能性も否定できない。

ドセタキセルの眼障害は、パクリタキセルの場合と異なり、多くの症状が改善した。眼障害を認めた 7 名の患者のうち、症状が不変であった患者 (患者 5) は 1 名 (14%) のみであり、他の 6

名（86%）の症状は改善した。ドセタキセルの投与期間中に症状が改善した患者（患者6）も存在したが、他の患者ではドセタキセルの治療期間終了後に症状が改善した。これは、本研究の対象患者に術後補助化学療法などの投与期間を限定して実施する患者が多く含まれていたことにも起因する。本研究で眼障害を発現した患者（7名）における眼障害発現時の総投与量の中央値は150 mg/m<sup>2</sup>であった（表 2-15）。前述のように総投与量の増加は、ドセタキセルの眼障害の発現頻度を上昇させ重症化させる可能性が高いが、本研究の対象患者のように150 mg/m<sup>2</sup>程度で発現した眼障害については、その後300 mg/m<sup>2</sup>程度まで投与を継続しても最終的に眼障害は改善する可能性が高いと推察される。むしろ治療の有効性を考慮すると、眼障害が発現しても患者に対しては改善可能な症状であることを十分に説明し、抗がん薬の用量強度を安易に下げないことが重要であり、これは本研究の成果の一つでもある。

今回のドセタキセルの眼障害に関する研究において、パクリタキセルの場合と異なり、視力低下を発現した患者は1名のみであった。この患者（患者5）の視力低下は不可逆的であったが、嚢胞様黄斑浮腫の所見は認められず、ドセタキセルの投与は終了していたため、症状のさらなる増悪は認められなかった。パクリタキセルの場合と比較して、ドセタキセルの嚢胞様黄斑浮腫に関する報告は少ないが、視力や視野に関する症状には十分な注意が必要である。また、タキサン系抗がん薬による黄斑の肥厚は、患者の自覚症状が伴わない場合もあることが報告されている [82]。そのため、タキサン系抗がん薬を投与中の患者に対しては、視力や視野に関する自覚症状をより注意して聴取するとともに、眼障害が疑われる場合には速やかに眼科受診を勧める必要がある。

本節では、薬剤師による有害事象モニタリング業務により検出されたドセタキセルによる眼障害の症例を後方視的に解析した結果、ドセタキセルの総投与量、ならびにシクロホスファミドの併用がドセタキセルによる眼障害発現の危険因子であることを示した。さらに、眼障害を発現した患者の臨床経過の追跡により、ドセタキセルによる流涙は可逆的であるが、視力低下は不可逆的症状であることが示された。これらの知見は、ドセタキセルによる治療が長期化した場合やシクロホスファミドを併用する患者において眼障害発現の危険性が高まることを示唆するものと考えられる。

### 第3節 小括

本章では、パクリタキセルおよびドセタキセルによる眼障害に関して、以下の知見を得た。

1. パクリタキセルの眼障害は、対象患者の10.2%に認められた。
2. パクリタキセルの眼障害は、投与量の増加に伴い重症化する可能性が示唆され、特に視力低下、霧視および飛蚊症は、不可逆的な症状であるため、早期発見が重要と考えられた。
3. 胆管障害を有する患者（肝転移や進行膵がんなど）では、パクリタキセルによる眼障害発現の危険性が高まる可能性が示された。
4. ドセタキセルの眼障害は、対象患者の7.9%に認められた。
5. ドセタキセルの眼障害は、流涙が最も多く認められ、視力低下は不可逆的な症状であった。
6. シクロホスファミドの併用は、ドセタキセルによる眼障害発現の危険性を高める可能性が示唆された。

以上のことから、パクリタキセルおよびドセタキセルによる眼障害の存在に加えて、その発現に関する危険因子が明らかとなり、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性が明確となった。



## 総括

本研究では、外来化学療法室に常駐する薬剤師による全患者を対象とした有害事象モニタリング業務を構築し、これまで医療従事者の関心が低く認知が容易でなかったタキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避に向けた検討を実施した。

### 第1章 外来がん化学療法における有害事象モニタリング業務の構築

外来化学療法室に常駐する薬剤師による全患者を対象とした有害事象モニタリング業務を構築し、業務効率化のために有害事象チェックシートを導入した。本章では、有害事象モニタリング業務の有用性を明らかにする目的で、有害事象モニタリング業務導入前後に対象となった患者（37例）のカルテを遡及的に調査し、有害事象の検出頻度を比較検討した。チェックシートを用いることで外来化学療法記録の作成時間は有意に短縮した。血液毒性などの臨床検査値を用いて評価可能な有害事象の検出頻度は、業務導入前後でほぼ同等であったものの、疲労や食欲不振などの検出頻度は、業務導入前の値を20%以上顕著に上回った。また、これまで認知が容易でなかった有害事象（心悸亢進や眼瞼機能障害など）の検出にも有効であった。さらに、オキサリプラチンによる末梢神経障害やイリノテカンによる下痢などの有害事象の重症化回避に有用であった症例（7例）も存在した。したがって、薬剤師による有害事象モニタリング業務が、認知が容易でない有害事象の検出のみならず、重症化の回避についても有用である可能性が示唆された。

### 第2章 タキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避とその危険因子の探索

第1章では、限定した期間に少数の患者を対象とした検討であったため、有害事象モニタリング業務の有用性を担保するには限界があった。一方、本業務の対象を外来患者だけではなく入院患者も含めた院内の全患者に拡大し、長期間にわたって業務を実施するなかで、タキサン系抗がん薬を投与中の患者において、眼障害を発現する症例が散見された。すでに、タキサン系抗がん薬の有害事象として眼障害の存在は報告されていたものの、併用薬の影響や発現の危険性が高い患者集団の特徴などは明らかにされていなかった。そこで本章では、タキサン系抗がん薬であるパクリタキセルおよびドセタキセルによる有害事象としての眼障害に着目し、その重症化回避に必要な情報を明らかにするとともに、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性について検証した。

#### 第1節 パクリタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索

患者背景、臨床検査値、併用薬などのデータを電子カルテから後方視的に収集し、パクリタキセルの眼障害発現に関連する危険因子について検討した。眼障害は、パクリタキセル投与患者の10.2%（128名中13名）に認められた。41項目の独立変数のなかから眼障害発現の危険因子を探索した結果、多変量ロジスティック回帰分析により、パクリタキセルの総投与量（819 mg/m<sup>2</sup>以上）、

ならびにパクリタキセル投与開始時の ALP 高値 (256 U/L 以上) が、パクリタキセルによる眼障害発現の危険因子であることが示された。そこで眼障害を発現した患者 (13 名) の臨床経過を追跡した結果、視力低下、霧視などの眼障害が不可逆的であること、ならびにパクリタキセルの投与量増加が眼障害の重症化を引き起こす要因である可能性が示唆された。また、ALP の高値は胆管障害に起因することから、それによるパクリタキセルの胆汁排泄の減少がその眼部への分布を増大させ、眼障害発現を誘発したと考えられる。

## 第 2 節 ドセタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索

流涙や涙道閉塞などの眼障害が報告されているドセタキセルの眼障害発現に関連する危険因子について、前節と同様に解析に用いるデータを電子カルテから後方視的に収集し、検討した。その結果、眼障害は、ドセタキセル投与患者の 7.9% (89 名中 7 名) に認められた。44 項目の独立変数のなかから眼障害発現の危険因子を多変量ロジスティック回帰分析により探索したところ、ドセタキセルの総投与量 (300 mg/m<sup>2</sup> 以上)、ならびにシクロホスファミドの併用が、ドセタキセルによる眼障害発現の危険因子であることが示された。眼障害を発現した患者 (7 名) の臨床経過の追跡調査により、ドセタキセルによる流涙は可逆的であるが、視力低下は不可逆的であることが示唆された。また、ドセタキセルは主に CYP3A4 によって代謝されるが、同様にそれによって代謝されるシクロホスファミドが併用された結果、ドセタキセルの血中濃度が上昇し、眼組織などへの分布量が増大したため、眼障害発現の危険性が高くなったことが推察される。

本研究では、薬剤師による患者面談の実施が、患者自身に身体症状の変化と抗がん薬との因果関係を認識させ、これまで認知が容易でなかったタキサン系抗がん薬による眼障害の存在を明らかにすることが示された。これは薬剤師による積極的な患者への働きかけが患者教育に繋がり、信頼関係が築けたことによるものであり、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性を明確に示す根拠であると考えられる。

## 謝辞

本論文を作成するにあたり、終始御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました京都薬科大学 臨床薬学分野 西口工司教授に深甚なる感謝の意を表します。本論文の作成にあたり、ご助言とご高閲を賜りました京都薬科大学 衛生化学分野 長澤一樹教授、ならびに臨床薬学教育研究センター 矢野義孝教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の作成に関して、多くの御協力、御助言を賜りました京都薬科大学 臨床薬学分野 辻本雅之講師、ならびに峯垣哲也助教に多大なる感謝の意を表します。

本研究の実施にあたり、終始御指導をいただきました社会医療法人岡本病院（財団）京都岡本記念病院 薬剤部 徳山洋子部長に心より感謝いたします。併せて、本研究の実施にあたり、種々の検討に御協力をいただきました社会医療法人岡本病院（財団）京都岡本記念病院 薬剤部 松本圭司課長、瓦比呂子主任、川島悠吾主任、ならびに丸山恵未氏に御礼申し上げます。

本研究の実施にあたり、種々の検討に御協力をいただきました洛和会音羽病院 薬剤部 大森清孝課長、ならびに社会福祉法人恩賜財団 大阪府済生会茨木医療福祉センター 大阪府済生会茨木病院 薬剤科 川原裕係長に御礼申し上げます。

本研究の実施において、医学的側面から御指導をいただきました社会医療法人岡本病院（財団）京都岡本記念病院 副院長 清水義博博士、ならびに洛和会丸太町病院 消化器センター外科部長 内山清博士に御礼申し上げます。

本論文を作成するにあたり、あらゆる面で御協力、御助言を賜りました日本赤十字社 京都第二赤十字病院 薬剤部 部長 友金幹視博士に深く御礼申し上げます。

ここで記載させていただいた以外にも社会医療法人岡本病院（財団）京都岡本記念病院 薬剤部、ならびに日本赤十字社 京都第二赤十字病院 薬剤部の諸氏には多大なるご協力およびご支援をいただきました。ご協力をいただきました皆様に深く感謝いたします。

末筆ながら、これまで私の研究活動を支援してくれた妻、長女、長男、そして両親に心から感謝の意を表します。

## 引用文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. 新臨床腫瘍学 (改訂第 5 版) —がん薬物療法専門医のために—. 南江堂 **2018**.
- 2) 後藤 功一. 臨床試験登録症例の安全かつ適正な外来化学療法管理システムに関する研究. 厚生労働省がん研究開発費 **2009**.
- 3) Naoto T. Ueno, T. David Ito, R. Kevin Grigsby, Melanie V. Black, Janis Apted. ABC conceptual model of effective multidisciplinary cancer care. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2010**, 7, 544-547.
- 4) Hiroaki Ikesue. Development of work sheets to provide efficient pharmaceutical care during cancer chemotherapy and their evaluation (がん化学療法ワークシートの開発と評価に関する研究). *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* **2006**, 32, 1-12.
- 5) Toshiaki Sendo, Naoko Sakai, Yoshinori Itoh, Hiroaki Ikesue, Hiroaki Kobayashi, Toshio Hirakawa, Hitoo Nakano, Ryozo Oishi. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, 56, 91-96.
- 6) Keiko Taguchi, Hirotooshi Iihara, Masashi Ishihara, Yoshifumi Komori, Katsumi Tanizawa, Katsuhiko Matsuura, Yoshinori Itoh. Comparison of antiemetic efficacy between single and repeated treatments with a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist in breast cancer patients with high-risk emetogenic chemotherapy. *Anticancer Res.* **2009**, 29, 1721-1725.
- 7) 日本臨床腫瘍薬学会. 改訂第 6 版 がん化学療法レジメンハンドブック. 羊土社 **2019**.
- 8) Yusuke Noguchi, Yutaka Kawahara, Tsukasa Sugimoto, Kiyotaka Omori, Keiji Matsumoto, Yoriko Hori, Yoko Tokuyama, Wataru Inoue, Shigehiro Motoi, Yoshihiro Shimizu. Development of “Cancer Chemotherapy Regimen Sheet” for common use among medical staff and its use in electronic medical recording system (職種間共通のがん化学療法レジメンシートの開発と電子カルテにおけるその運用). *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* **2007**, 33, 768-774.
- 9) Yoshinobu Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **2013**, 48, 452-458.
- 10) Chiyo Imamura, Naomi Goda, Soichiro Tsuda, Yusuke Tanigawara. Preparation of the form for adverse reaction monitoring and grading for chemotherapy regimens based on their adverse reaction profiles reported from clinical trials (がん化学療法レジメンのエビデンスとなる臨床論文の副作用特性に基づいた「副作用グレード評価シート」の作成). *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2007**, 43, 796-799.
- 11) Michio Kimura, Tomoaki Yoshimura, Tadashi Yasuda, Hirofumi Morimae, Keitarou Kamei. Monitoring of adverse effects associated with chemotherapy (FOLFOX4) for colon cancer using self-check sheets (副作用セルフチェックシートを用いた大腸がん化学療法 (FOLFOX4) の副作用対策). *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2007**, 43, 532-535.
- 12) Minako Higuchi, Koichi Matsuo, Yuko Ureshino, Kentaro Ogata, Koujiro Futagami, Kaoru Kitamura, Hiroaki Nishino. Pharmaceutical services for patients receiving AC chemotherapy (乳がん AC 療法における薬学的管理). *Gan to Kagaku Ryoho* **2009**, 36, 241-245.
- 13) Izumi Nabeta, Kimiko Asakura, Midori Kimura, Tatsuichiro Sakamoto, Yoshinori Kawarasaki. Collection and evaluation of adverse events reported in patients receiving outpatient chemotherapy for

- breast cancer (乳腺外科領域の外来がん化学療法における有害事象情報収集と評価). *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* **2009**, 45, 230-234.
- 14) Thierry André, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, Aimery de Gramont. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.* **2009**, 27, 3109-3116.
  - 15) Stephan Mielke, Alex Sparreboom, Seth M. Steinberg, Hans Gelderblom, Clemens Unger, Dirk Behringer, Klaus Mross. Association of paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* **2005**, 11, 4843-4850.
  - 16) Liu Tang, Xiaolei Li, Liping Wan, Yao Xiao, Xin Zeng, Hong Ding. Herbal medicines for irinotecan-induced diarrhea. *Front. Pharmacol.* **2019**, 10, 182.
  - 17) Yusuke Noguchi, Yugo Kawashima, Hiroko Kawara, Yoko Tokuyama, Yoshiko Tamura, Kiyoshi Uchiyama, Yoshihiro Shimizu. A retrospective analysis of eye disorders due to oxaliplatin (Oxaliplatin による眼障害に関する後方視的検討). *Gan to Kagaku Ryoho* **2015**, 42, 1401-1405.
  - 18) 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン. 金原出版株式会社 **2010**.
  - 19) 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 南江堂 **2012**.
  - 20) Bitá Esmaeli, Dominick Golio, Linda Lubecki, Jaffer Ajani. Canalicular and nasolacrimal duct blockage: an ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1. *Am. J. Ophthalmol.* **2005**, 140, 325-327.
  - 21) N. Kim, C. Park, D. J. Park, H.-H. Kim, S. Kim, Y. J. Kim, J. H. Kim, J. S. Lee, Y.-J. Bang, S. I. Khwarg, H. Choung, M. J. Lee, K.-W. Lee. Lacrimal drainage obstruction in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy. *Ann. Oncol.* **2012**, 23, 2065-2071.
  - 22) Hiroyuki Tabuse, Hiroya Kashiwagi, Satoshi Hamauchi, Takahiro Tsushima, Akiko Todaka, Tomoya Yokota, Nozomu Machida, Kentaro Yamazaki, Akira Fukutomi, Yusuke Onozawa, Keita Mori, Narikazu Boku, Masao Ichinose, Hirofumi Yasui. Excessive watering eyes in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer* **2016**, 19, 894-901.
  - 23) Reiko Kuriki, Tsuyoshi Hata, Kinuyo Nakayama, Yuichi Ito, Kazunari Misawa, Seiji Ito, Michiko Tatematsu, Norio Kaneda. Changes in tear volume and ocular symptoms of patients receiving oral anticancer drug S-1. *J. Pharm. Health Care Sci.* **2018**, 4, 3.
  - 24) Hiroya Kashiwagi. Ocular disorders of anticancer drugs—ocular side effects (抗がん剤による眼障害—眼部副作用—). *Gan to Kagaku Ryoho* **2010**, 37, 1639-1644.
  - 25) Yusuke Noguchi, Takuya Mitani, Hiroko Kawara, Yoko Tokuyama, Yoshiko Tamura, Kiyoshi Uchiyama, Yoshihiro Shimizu. A case of lacrimal duct obstruction caused by capecitabine (Capecitabine により涙道障害が認められた1例). *Gan to Kagaku Ryoho* **2015**, 42, 123-125.
  - 26) Yusuke Noguchi, Rie Nishimura, Hiroko Kawara, Kiyotaka Omori, Keiji Matsumoto, Yoko Tokuyama, Kiyoshi Uchiyama, Yoshihiro Shimizu. Survey of current status of adverse ocular reactions to paclitaxel and a retrospective analysis for aiding in early detection of adverse reactions (Paclitaxel による眼部の有害事象に関する現状調査と早期発見のための後方視的検討). *Gan to Kagaku Ryoho* **2013**, 40, 819-822.

- 27) G. Capri, E. Munzone, E. Tarenzi, F. Fulfaro, L. Gianni, A. Caraceni, C. Martini, V. Scaioli. Optic nerve disturbances: a new form of paclitaxel neurotoxicity. *J. Natl. Cancer Inst.* **1994**, 86, 1099-1101.
- 28) A. D. Seidman, S. Barrett, S. Canezo. Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup>. *J. Clin. Oncol.* **1994**, 12, 1741-1742.
- 29) L. S. Hofstra, E. G. de Vries, P. H. Willemsse. Ophthalmic toxicity following paclitaxel infusion. *Ann. Oncol.* **1997**, 8, 1053.
- 30) V. Scaioli, A. Caraceni, C. Martini, S. Curzi, G. Capri, G. Luca. Electrophysiological evaluation of visual pathways in paclitaxel-treated patients. *J. Neuro-Oncol.* **2006**, 77, 79-87.
- 31) Emily McCartney, Shailaja Valluri, Dan Rushing, Richard Burgett. Upper and lower system nasolacrimal duct stenosis secondary to paclitaxel. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* **2007**, 23, 170-171.
- 32) Yuka Hosotani, Takanobu Morimatsu, Masashi Takata, Osamu Mimura. A case of a corneal disorder after breast cancer treatment with nab-paclitaxel (乳癌に対する nab-paclitaxel 投与が原因と考えられた角膜障害の 1 例). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **2016**, 120, 449-453.
- 33) Hyo Seok Lee, Jun Young Ha, Won Choi, Kyung Chul Yoon. Bilateral corneal epithelial lesions associated with paclitaxel. *Optom. Vis. Sci.* **2016**, 93, 1333-1336.
- 34) Mandar M. Joshi, Bruce R. Garretson. Paclitaxel maculopathy. *Arch. Ophthalmol.* **2007**, 125, 709-710.
- 35) Stacy V. Smith, Matthew S. Benz, David M. Brown. Cystoid macular edema secondary to albumin-bound paclitaxel therapy. *Arch. Ophthalmol.* **2008**, 126, 1605-1606.
- 36) Sei Ito, Masatoshi Okuda. A case of cystic maculopathy during paclitaxel therapy (抗癌剤パクリタキセル使用中に嚢胞様の黄班症を呈した 1 例). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **2010**, 114, 23-27.
- 37) Tatiana I. Kuznetcova, Petr Cech, Carl P. Herbort. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int. Ophthalmol.* **2012**, 32, 299-304.
- 38) Constantine D. Georgakopoulos, Olga E. Makri, Panagiotis Vasilakis, Artemis Exarchou. Angiographically silent cystoid macular oedema secondary to paclitaxel therapy. *Clin. Exp. Optom.* **2012**, 95, 233-236.
- 39) Dong Sik Ham, Joo Eun Lee, Hyun Woong Kim, Il Han Yun. A case of cystoid macular edema associated with paclitaxel chemotherapy. *Korean J. Ophthalmol.* **2012**, 26, 388-390.
- 40) Yuko Tanaka, Hiroko Bando, Hisato Hara, Yasuaki Ito, Yoshifumi Okamoto. Cystoid macular edema induced by nab-paclitaxel. *Breast Cancer* **2015**, 22, 324-326.
- 41) Elizabeth Park, Naomi R. Goldberg, Sylvia Adams. Nab-paclitaxel-induced cystoid macular edema in a patient with pre-existing optic neuropathy. *Anticancer Drugs* **2016**, 27, 580-584.
- 42) タキソール®注射液インタビューフォーム (第 10 版) . ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 **2018**.
- 43) 滝川 一, 恩地 森一, 高森 頼雪, 村田 洋介, 谷口 英明, 伊藤 正, 渡辺 真彰, 綾田 穰, 前田 直人, 野本 実, 村田 浩之, 大森 茂, 久持 顕子, 炭田 知宜. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. *肝臓* **2005**, 46, 85-90.
- 44) Emma Bassi, Vera Loizzi, Claudio Furino, Rosa Martino, Giovanni Alessio, Cicinelli Ettore, Gennaro Cormio. Cystoid macular edema secondary to paclitaxel therapy for ovarian cancer: A case report. *Mol. Clin. Oncol.* **2017**, 7, 285-287.

- 45) Nanami Nomi, Manami Ota, Miho Fukumura, Yoshihisa Nuno, Makoto Hatano, Makiko Wakuta, Ryoji Yanai, Kazuhiro Kimura. Indocyanine green angiography findings of cystoid macular edema secondary to paclitaxel therapy. *Jpn. J. Ophthalmol.* **2018**, 62, 163-167.
- 46) Tadao Ito, Katsuya Deguchi, Kazuhiro Yoshii, Mariko Kashii. A case of cystoid macular edema secondary to albumin-bound paclitaxel therapy (アルブミン懸濁型パクリタキセルで発症した嚢胞様黄斑浮腫の1例). *Gan to Kagaku Ryoho* **2017**, 44, 599-602.
- 47) Junhyuck Lee, Ho Ra, Jiwon Baek. Ultra-widefield angiographic imaging of albumin-bound paclitaxel-induced cystoid macular edema. *Indian J. Ophthalmol.* **2019**, 67, 2058-2059.
- 48) Barbara Burgos-Blasco, Samuel Hernandez-Ruiz, Lorenzo Lopez-Guajardo, Juan Donate-Lopez. Dexamethasone intravitreal implant in cystoid macular edema secondary to paclitaxel therapy. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* **2020**, 18, 100653.
- 49) Bruce A. Teitelbaum, David J. Tresley. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optom. Vis. Sci.* **2003**, 80, 277-279.
- 50) Shintaro Nakao, Yasuhiro Ikeda, Yasunori Emi, Tatsuro Ishibashi. Possibility of Müller cell dysfunction as the pathogenesis of paclitaxel maculopathy. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* **2016**, 47, 81-84.
- 51) Takamichi Yokoe, Ippei Fukada, Kokoro Kobayashi, Tomoko Shibayama, Yumi Miyagi, Atsushi Yoshida, Takuji Iwase, Shinji Ohno, Yoshinori Ito. Cystoid macular edema during treatment with paclitaxel and bevacizumab in a patient with metastatic breast cancer: A case report and literature review. *Case Rep. Oncol.* **2017**, 10, 605-612.
- 52) Nam Kyun Koo, Yu Cheol Kim. A case of paclitaxel-induced maculopathy treated with methazolamide. *Korean J. Ophthalmol.* **2012**, 26, 394-397.
- 53) Mark M. Hassall, Nicholas Howard Andrew. Single-eye trial of a topical carbonic anhydrase inhibitor versus intravitreal bevacizumab for the treatment of taxane drug-induced cystoid macula oedema. *BMJ Case Rep.* **2016**, 10.1136/bcr-2015-212733.
- 54) Ehlers J. P., Rayess H., Steinle N. Topical dorzolamide therapy for taxane-related macular oedema. *Eye (London, U. K.)* **2013**, 27, 102-104.
- 55) Naoki Matsuoka, Hiruma Hasebe, Tetsuji Mayama, Takeo Fukuchi. Sub-tenon injections of triamcinolone acetonide had limited effect on cystoid macular edema secondary to nanoparticle albumin-bound-paclitaxel (Abraxane). *Case Rep. Ophthalmol. Med.* **2015**, 2015, 181269.
- 56) Yusuke Noguchi, Yugo Kawashima, Hiroko Kawara, Masatomo Kaneko, Hiroo Nakauchi, Yoko Tokuyama. An undeniable case of optic neuropathy due to cabazitaxel (Cabazitaxel による視神経症が否定できなかった1例). *Gan to Kagaku Ryoho* **2016**, 43, 777-779.
- 57) Yusuke Noguchi, Yugo Kawashima, Hiroko Kawara, Yoko Tokuyama, Yoshiko Tamura, Kiyoshi Uchiyama, Yoshihiro Shimizu. A retrospective analysis of epiphora due to docetaxel (Docetaxel による流涙に関する後方視的検討). *Gan to Kagaku Ryoho* **2016**, 43, 737-741.
- 58) タキソテール®点滴静注用インタビューフォーム (第14版) . サノフィ株式会社 **2018**.
- 59) Bitá Esmali, Vicente Valero, M. Amir Ahmadi, Daniel Booser. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology* **2001**, 108, 994-995.

- 60) Hideki Kato, Satoshi Omoto, Hiroyuki Kubo, Yoshiteru Nishio, Yasuo Ueoka, Kenji Kitahara, Tadashi Kobayashi. Three cases of occlusion of lacrimal passage following systemic docetaxel (ドセタキセルによって涙道閉塞をきたした3例). *Rinsho Ganka* **2004**, 58, 1463-1466.
- 61) Medy Tsalic, Michael Gilboa, Bela Visel, Benjamin Miller, Nissim Haim. Epiphora (excessive tearing) and other ocular manifestations related to weekly docetaxel: underestimated dose-limiting toxicity. *Med. Oncol.* **2006**, 23, 57-61.
- 62) B. Leyssens, H. Wildiers, J. P. Lobelle, A. Gillis, R. Paridaens, I. Mombaerts. A double-blind randomized phase II study on the efficacy of topical eye treatment in the prevention of docetaxel-induced dacryostenosis. *Ann. Oncol.* **2010**, 21, 419-423.
- 63) Arlene Chan, Charles Su, Richard H. de Boer, Adam Gajdatsy. Prevalence of excessive tearing in women with early breast cancer receiving adjuvant docetaxel-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **2013**, 31, 2123-2127.
- 64) Tomoko Yamagishi, Nobuaki Ochi, Hiromichi Yamane, Satoshi Hasebe, Nagio Takigawa. Epiphora in lung cancer patients receiving docetaxel: a case series. *BMC Res. Notes* **2014**, 7, 322.
- 65) Bitá Esmaeli, Gabriel N. Hortobagyi, Francisco J. Esteva, Daniel Booser, M. Amir Ahmadi, Edgardo Rivera, Rebecca Arbuckle, Ebrahim Delpassand, Laura Guerra, Vicente Valero. Canalicular stenosis secondary to weekly versus every-3-weeks docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ophthalmology* **2002**, 109, 1188-1191.
- 66) Bitá Esmaeli, Lillie Hidaji, Rosnie B. Adinin, Misha Faustina, Carol Coats, Rebecca Arbuckle, Edgardo Rivera, Vicente Valero, Shi-Ming Tu, M. Amir Ahmadi. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy. *Cancer* **2003**, 98, 504-507.
- 67) Bitá Esmaeli, Sapna Amin, Vicente Valero, Rosnie Adinin, Rebecca Arbuckle, Roberto Banay, Kim-Anh Do, Edgardo Rivera. Prospective study of incidence and severity of epiphora and canalicular stenosis in patients with metastatic breast cancer receiving docetaxel. *J. Clin. Oncol.* **2006**, 24, 3619-3622.
- 68) David G. Telander, David Sarraf. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin. Ophthalmol.* **2007**, 22, 151-153.
- 69) Anna Enzsoly, Kinga Kammerer, Janos Nemeth, Miklos Schneider. Bilateral cystoid macular edema following docetaxel chemotherapy in a patient with retinitis pigmentosa: a case report. *BMC Ophthalmol.* **2015**, 15, 32.
- 70) Thomas P. Moloney, Wen Xu, Kristopher Rallah-Baker, Niara Oliveira, Natasha Woodward, Jonathon J. Farrah. Toxic optic neuropathy in the setting of docetaxel chemotherapy: a case report. *BMC Ophthalmol.* **2014**, 14, 18.
- 71) Kirthi Kumar Naidu Sugnanam, Natalie H. Turner, Stephen O'Hagan. Docetaxel-related toxic optic neuropathy in management of prostate adenocarcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer* **2017**, 15, e115-e118.
- 72) S. Gupta, C. G. Silliman, D. L. Trump. Docetaxel-induced Meibomian duct inflammation and blockage leading to chalazion formation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2007**, 10, 396-397.
- 73) Sylvia Nghiem-Buffet, Salomon Yves Cohen, Audrey Giocanti-Auregan. Docetaxel retinopathy: A case report. *Case Rep. Ophthalmol.* **2017**, 8, 21-25.



- 74) Stephen Jones, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, Joanne L. Blum, Svetislava J. Vukelja, Kristi J. McIntyre, John E. Pippin, James H. Bordelon, Robert L. Kirby, John Sandbach, William J. Hyman, Donald A. Richards, Robert G. Mennel, Kristi A. Boehm, Wally G. Meyer, Lina Asmar, Daniel Mackey, Stefan Riedel, Hyman Muss, Michael A. Savin. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J. Clin. Oncol.* **2009**, 27, 1177-1183.
- 75) Daisuke Takabatake, Naruto Taira, Fumikata Hara, Tadahiko Sien, Sachiko Kiyoto, Seiki Takashima, Kenjiro Aogi, Shozo Ohsumi, Hiroyoshi Doihara, Shigemitsu Takashima. Feasibility study of docetaxel with cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for Japanese breast cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2009**, 39, 478-483.
- 76) K. Kawaguchi, H. Ishiguro, S. Morita, S. Nakamura, S. Ohno, N. Masuda, H. Iwata, K. Aogi, K. Kuroi, M. Toi. Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H<sub>2</sub> blockers: a multi-institution survey. *Breast Cancer Res. Treat.* **2011**, 130, 627-634.
- 77) Le Yang, Chenyang Yan, Feng Zhang, Bo Jiang, Shouhong Gao, Youtian Liang, Lifeng Huang, Wansheng Chen. Effects of ketoconazole on cyclophosphamide metabolism: evaluation of CYP3A4 inhibition effect using the in vitro and in vivo models. *Exp. Anim.* **2018**, 67, 71-82.
- 78) Bitá Esmaeli, M. Amir Ahmadi, Edgardo Rivera, Vicente Valero, Toni Hutto, Denise M. Jackson, Robert A. Newman. Docetaxel secretion in tears: association with lacrimal drainage obstruction. *Arch. Ophthalmol.* **2002**, 120, 1180-1182.
- 79) Bitá Esmaeli, Michael A. Burnstine, M. Amir Ahmadi, Victor G. Prieto. Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* **2003**, 19, 305-308.
- 80) Jatinder K. Lamba, Yvonne S. Lin, Erin G. Schuetz, Kenneth E. Thummel. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 1271-1294.
- 81) 渡邊 郁緒, 新美 勝彦. イラスト眼科 第7版. 文光堂 **2013**.
- 82) Elias Chelala, Nicolas Arej, Joelle Antoun, Hampig Raphael Kourie, Karen Zaarour, Fady Ghassan Haddad, Fadi Farhat, Fadi El Karak, Joseph Kattan. Central macular thickness monitoring after a taxane-based therapy in visually asymptomatic patients. *Chemotherapy (Basel, Switz.)* **2017**, 62, 199-204.