

がん化学療法における薬学的安全管理に関する研究

持永 早希子

福岡大学薬学部医薬品情報学分野

Pharmaceutical Safety Management for Cancer Chemotherapy

Sakiko Mochinaga

序論

「有害事象」の削減は、「効果的な薬物療法」を実現してゆくうえで重要な鍵となる。特にがん化学療法においては、有害事象は骨髄抑制、腎・肝・肺・心機能障害、消化器障害、末梢神経障害、脱毛、皮膚障害など全身に及び、患者の生活の質（Quality of Life :QOL）や治療方針、医療経済に大きく影響し、時として致命的となる。そして、有害事象により抗悪性腫瘍薬の減量や中止などで十分な治療効果が発揮できなければ、がんの進行という意味において致命的となる。それゆえに、がん化学療法は、期待される抗腫瘍効果と、有害事象のリスクとのバランスをとることへの命がけの挑戦であり、有害事象をいかに未然に防いでゆけるかということが、成功の要となると考えられる。そこで、本研究において「有害事象の削減」を目的とし、「医療過誤の予防」、「投与量の最適化」、「支持療法の最適化」、「有害事象の予測」という4つの戦略を通して、より安全で、より効果的ながん化学療法の実践を目指す（Fig. 1）。

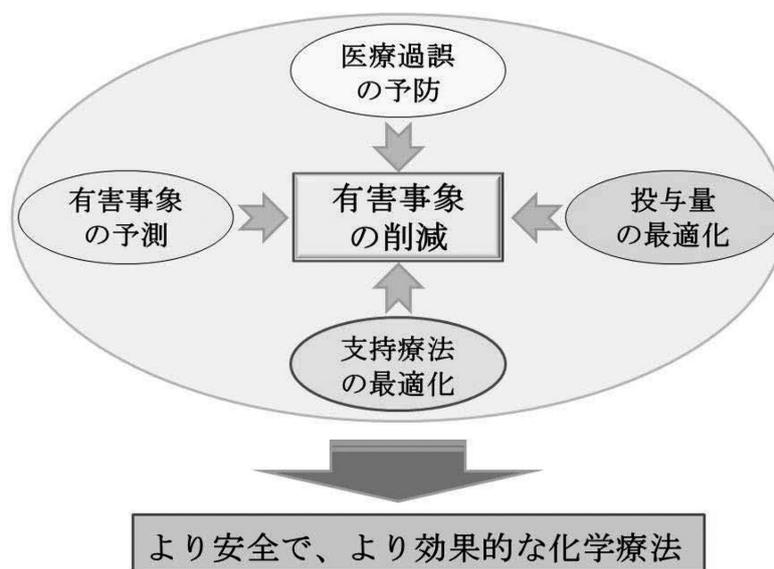


Fig. 1 本研究のコンセプト

第1章では、「医療過誤の予防」のために、Failure Mode and Effects Analysisという予見的で前向きな危機管理手法をがん化学療法のレジメン登録から処方、抗悪性腫瘍薬の調製、交付までの過程に応用することを試みた。抗悪性腫瘍薬をがん患者に誤投与すれば、重篤な経過をたどる危険性が極めて高い。近年の医療システムは、分業化が徹底的に進み、それぞれが複雑に絡み合っているため、医療

が提供される際に、どの部分からも見落とされてしまう隙間ができる。医療の現場はいつも理想的な状態が保たれているわけではない。過誤は思いもかけない時に発生し、「人は誰でも間違える」ということを認識し、過誤発生を可能な限り未然に防いでゆかなければならない。そこで、システムで発生する過誤を予見するための新たな危機管理手法について研究を行った。

第2章では、「投与量の最適化」のために、Dose Intensityが治療効果に及ぼす影響について検討した。Dose Intensityとは、単位時間あたりの投与量として、 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ で表される。Dose Intensityを用いることにより、同じ時間軸で用量強度を数値化することが可能となる。がん化学療法は、治癒が目標とする治療か否かによって、その位置づけは大きく異なる。治癒を目指すことのできる血液がんなどでは、大量化学療法などによる造血幹細胞移植を行う場合もある。固形がんでは、手術が最も治癒を目指す治療法であることが多い。中でも、乳がんや卵巣がん、小細胞肺癌などにおいては、手術や放射線療法などと化学療法を組み合わせることで、多くの症例で十分な延命が期待でき、Dose Intensityの低下は治療成績を低下させることが報告されている。一方で、治癒を目指すことが困難な進行・再発・転移がんに対する化学療法の目的は、腫瘍増大を遅延させて症状のコントロールを行うことと延命である。切除不能の進行・再発・転移がんに対する化学療法において、実臨床では、血液毒性や消化器障害、神経障害などの様々な有害事象により、抗悪性腫瘍薬の減量や投与の延期がしばしば行われており、治療効果が減弱することが懸念されるが、Dose Intensityの低下がおよぼす影響については、未だ明らかにされていない。そこで、有害事象に応じたDose Intensityの低下が進行・再発大腸癌におけるmFOLFOX6療法の治療成功期間と、全生存期間に及ぼす影響について研究を行った。

第3章では、「支持療法の最適化」のために、ニューロキニン1 (NK1) 受容体拮抗薬であるアプレピタントの日本人に対する実臨床での有効性について検証した。がん化学療法における有害事象の中で、悪心・嘔吐は発現頻度が高く、患者にとって最も辛い症状のひとつである。悪心・嘔吐の持続は、脱水、電解質異常、低栄養を惹起し、治療意欲を減退させることもある。QOLおよび全身状態を維持し、治療を継続するためには、悪心・嘔吐のコントロールが必須である。2009年12月、日本においてもNK1受容体拮抗薬のアプレピタントが承認され、高度催吐性化学療法および一部の中等度催吐性化学療法による悪心・嘔吐に対しては、アプレピタントとセロトニン (5-HT₃) 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤併用療法が推奨されている。しかし、日本人を対象とした実臨床におけるアプレピタントの有効性についての報告は未だ少ない。そこで、アプレピタントの悪心・嘔吐抑制効果およびQOLへの影響についての研究を行った。

第4章では、「有害事象の予測」のため、Quenching Probe法を応用した遺伝子多型の検出という新たな技術開発について報告する。薬物の反応には個体差があり、個体間の差は、がんの発生にかかわる要因や薬物動態要因、薬力学要因などの遺伝的個体差などに依存している。イリノテカンの代謝酵素であるUGT1A1の遺伝子多型においては、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38の排泄が遅延するため、重篤な下痢や好球減少に十分な注意が必要であり、2009年3月からUGT1A1遺伝子多型の測定は保険承認されている。しかし、従来の検出法は時間と労力、高い技術と費用を要することもあり、UGT1A1遺伝子多型の測定は、未だ実地医療においては普及されていない。そこで、操作が簡便で迅速に遺伝子多型を検出できるQuenching Probe法を応用して、UGT1A1の遺伝子多型が簡便に検出できる方法の確立に取り組んだ。

第1章 医療過誤の予防

がん化学療法における医療過誤予防への Failure Mode and Effects Analysis の応用

1-1 緒言

近年、医療における患者の安全確保が極めて重要な問題となっており、医療事故への対策は世界共通の課題となっている。しかしながら、事故の報告は後を絶たず、その原因のひとつとして医療過誤に関する科学的な分析、明確な目標設定、根拠に基づく安全対策の実施など、具体的な対応と結果に対する評価が不十分であることが挙げられる。

医療事故の中でも医薬品が関連する事故は発生頻度が高く^{1,2)}、特に抗がん剤に関しては新薬の開発や新規レジメンの臨床試験に伴って、投与量や投与間隔、併用薬剤の設定が複雑化しており、細胞毒性を有する抗がん剤を全身状態の低下したがん患者に誤投与すれば、重篤な経過をたどる危険性が極めて高い。したがって、がん化学療法の危機管理においては、事前に起こりうる過誤を可能な限り予測し、未然に防止する対策を積極的に立ててゆくことが重要である。

今回、著者らは、危機管理の手法の一つである Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) をがん化学療法における医療過誤の予防に応用することを試みた。FMEA とは、事前に予想されるあらゆる故障や失敗の起こり方を列挙し、その中から周囲への影響度の高いものを抽出して対策を講じようとする予見的で前向きな手法である^{3,4)}。FMEA は1960年代半ばに米国の航空機産業で導入されて以来、原子力・自動車・食品メーカーを始めとする多くの産業や企業で、製品設計や工程設計での潜在的故障、不良モードの早期発見と未然防止のために幅広く利用されている。そして、1990年代からは医療にも導入され始め、2000年代からはがん化学療法における投薬やオーダーリングシステムなどにも適応され始められた⁵⁻⁷⁾。FMEA は工学系において「故障モード影響解析法」と訳されているが、医療施設では機械や工場とは異なり、人である患者を焦点にさまざまな医療関係者が直接関与してサービスを提供しているため、「故障モード」という呼び方は馴染まないということから、「失敗様式」とも呼ばれている³⁾。著者らも従来の FMEA での「故障モード」を「失敗様式」とし、FMEA をそのまま利用するのではなく、より医療の現場で利用し易い形式に改変して、佐賀大学医学部附属病院（以下、当院）のがん化学療法の危機管理に適用した。

がん化学療法において、薬剤師が医師に行う疑義照会は医療事故発生の前段階と考えることができるため、その疑義照会事例に関連付けて、今後起こり得る過誤を抽出し「失敗様式」とした。また、FMEA で利用されている計算式³⁾を基に、失敗様式に対する危険度を数値化した。さらに、それらの危険度の評価因子を座標にとり、危険度の要素と分布を視覚化した「危険度マップ」を作成することにより、がん化学療法に潜在するシステムの危険を顕在化させることを試みた。

1-2 方法

1-2-1 過程の図式化

当院では、診療科は「診療科プロトコル」、抗がん剤を処方する医師は「患者プロトコル」を提出し、薬剤師が抗がん剤を調製している。診療科プロトコルとは、各診療科が行うがん化学療法について投与量、投与間隔、投与が可能となる判断基準の検査値等を一枚の共通のフォーマットに統一させたプロトコルのことであり、診療科から提出された雛形と参考文献を基に薬剤部で作成している（Fig. 1-1）。また、患者プロトコルとは、抗がん剤を処方する医師が診療科プロトコルに実際に抗がん剤を投与する患者の情報を書き込んだもので、抗がん剤の処方はこの患者プロトコルに基づいてなされ、その処方を基に薬剤師が抗がん剤を調製している。

呼吸器内科化学療法科 医師名:

診療科長名:

非小細胞肺癌の化学療法 (局所進展型)

登録日: 年 月 日

指導医師名:

呼吸器-5

カルボプラチン+クリタキセル+放射線療法

ID:

1回投与予定量: **カルボプラチン**

(70mg/日 週2回 あり・なし)

年齢: 才 身長: cm

性別: K

体重: kg

体表面積: m²

24h-CCR: L/Day

1回投与予定量: **カルボプラチン**

mg

CCR: ml/min → GBDCA相量計算式に代入

腫瘍時の検査項目 (注: 70歳以下, PS: 0~1)
下記の条件を満たさない時は、問い合わせて行う。()内の時は、投与をしない。

(*プロトコルの変更時には薬剤師製剤室(内3167)まで必ずご連絡下さい。)

検査項目	*投与予定日 (医師記入欄)		1コース		2コース		3コース		4コース		5コース		6コース		7コース		8コース		9コース		10コース	
	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日	月	日
WBC	3000/mm ³ 以上(1000/mm ³ 以下)	Y-N	Y-N	Y-N																		
Hb	7.5g/dl以上(5.0g/dl以下)	Y-N	Y-N	Y-N																		
PLT	(70g/dl以上)	Y-N	Y-N	Y-N																		
T-Bil	2 mg/dl以下(3.0mg/dl以上)	Y-N	Y-N	Y-N																		
AST/ALT	(200IU/l以上)	Y-N	Y-N	Y-N																		
Cr	1.5 mg/dl以下(2.0mg/dl以上)	Y-N	Y-N	Y-N																		

投与プロトコール

70歳以下

●主薬 500ml (ルーチン用)

①タキソール(タクリタキセル): 45 mg/m² (Week6)

タリドミダ 500ml に溶解し 250 ml/日で点滴

②パクリタキセル(OBDCA): AUC(2) × (Cr⁺ + 25) (Week6)

タリドミダ 200 ml に溶解し 200 ml/日で点滴

以上を1回として、10回繰り返す

前処置

注射: ナゼブ+チカドロン+ゲンタシン

内服: セタミン

備考

薬物の投与方法 (薬剤師記入欄)

薬剤: 監査: 確認

コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
1コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
2コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
3コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
4コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
5コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
6コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
7コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
8コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
9コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg
10コース	月	日	タクリタキセル	mg	カルボプラチン	mg

プロトコール受付監査印 (薬剤師)

佐賀大学医学部附属病院

Fig. 1-1 診療科プロトコール

システムの危険度を評価する対象は、がん化学療法において当院の薬剤師が行っている診療科プロトコルの登録から調製した抗がん剤の交付までの過程とした。それら全ての過程を把握して危険度を評価するために、過程を5段階に分け、図式化した (Fig. 1-2)。

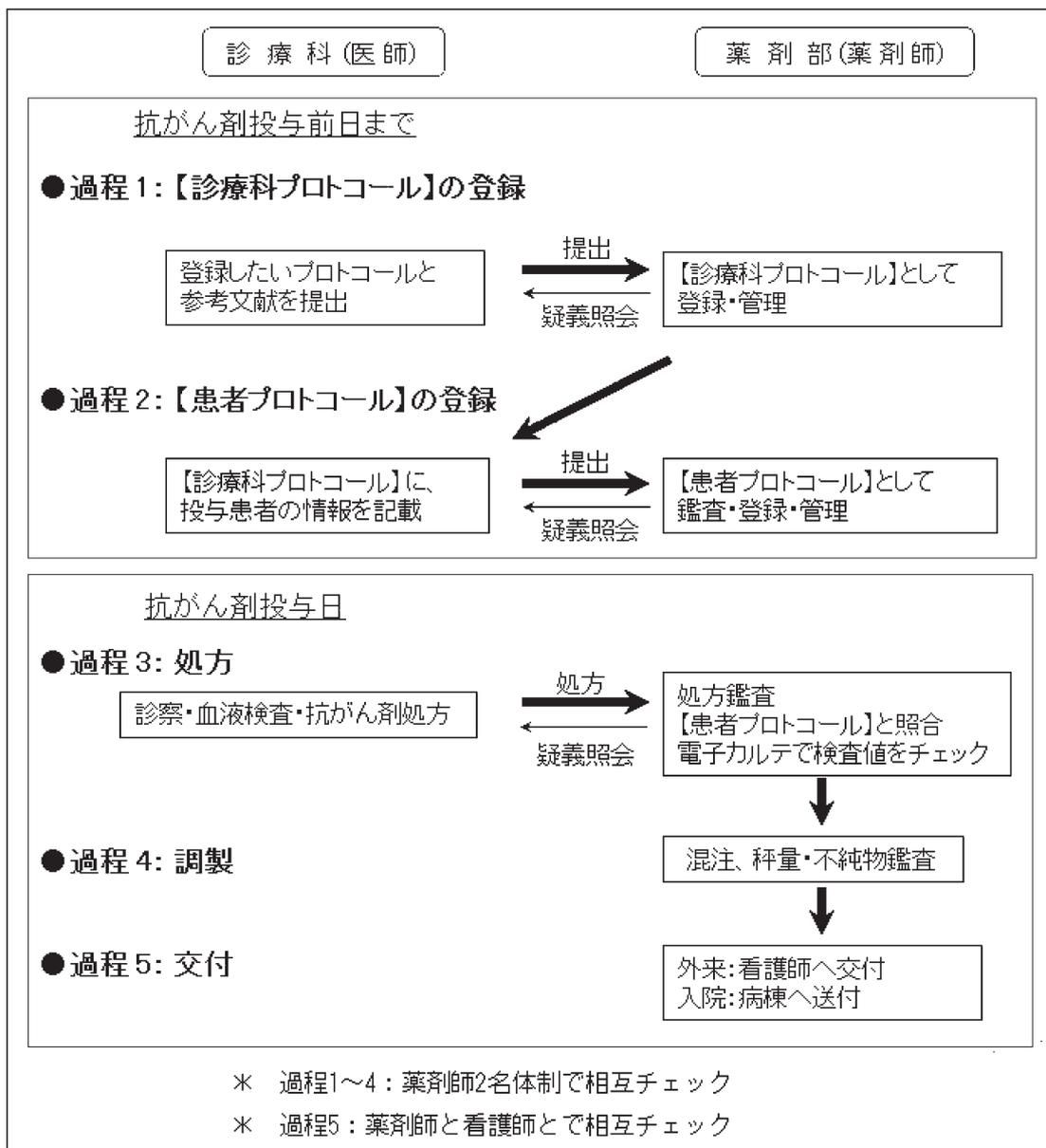


Fig. 1-2 診療科プロトコル登録から抗がん剤交付までの流れ

1-2-2 失敗様式の列挙

失敗様式とは、想定される失敗や過誤の起こり方である。従来のFMEAでは、FMEAのチームを結成し、チームでの話し合いにより失敗様式を列挙してゆくが^{3,4)}、著者らはまず2005年1月から6月までの6ヶ月間、診療科プロトコル登録から調製した抗がん剤の交付までの一連の過程で、薬剤師が行った全ての疑義照会事例を収集し、これらの疑義照会事例を基に疑義の内容を分類し、過程ごとに起こり得ると考えられるすべての過誤を列挙して「失敗様式」とした。列挙した失敗様式の中には、6ヶ月間の調査期間において実際には発生しなかったが、今後起こり得ると考えられるものも含む。

1-2-3 失敗様式に対する危険度の評価

失敗様式に対する危険度を評価するための基準を設定した。失敗様式について、過誤を発見できずにそのまま患者に投与されたと想定した場合に患者に及ぼす影響を「想定影響度」、過誤の見つけ易さを「検知難易度」とし、2005年1月から6月までに実際に発生した疑義照会事例の件数に基づいた「発生頻度」と共にそれぞれ1点～3点の3段階で配点した(Table 1-1)。それらの配点基準に従い、がん化学療法スタッフ20名(医師7名、看護師6名、薬剤師7名)に対して、「がん化学療法危険度評価シート」(Table 1-2)を用いて、各過程の失敗様式について想定影響度と検知難易度の配点をアンケート形式で調査した。

Table 1-1 危険度評価の配点表

配点	想定影響度 ^a	検知難易度 ^b	発生頻度 ^c
1点	影響なし～軽度 (患者の治療を要しない)	容易に見検できる	0回
2点	中程度 (患者に傷害を与え、治療を要する)	発見までに時間を要する	1～5回
3点	重度 (患者に重大な障害や致命傷を与える)	発見が困難	6回以上

a: 過誤を発見できず、そのまま患者に投与されたと想定した場合に、患者に及ぼす影響度。

b: 過誤の見つけ易さ。

c: 2005年1月から6月までに発生した疑義照会事例件数。

1-2-4 失敗様式に対する危険度の数値化

FMEA手法に従い、失敗様式に対する危険度(Risk Priority Number : RPN)を、想定影響度、検知難易度、および発生頻度の積から算出した³⁾。

$$\text{危険度 (RPN)} = \text{想定影響度} \times \text{検知難易度} \times \text{発生頻度}$$

算出された危険度の値について、化学療法スタッフ全職種(20名)、医師(7名)、看護師(6名)、薬剤師(7名)それぞれの平均値および標準偏差を求めた。

1-2-5 過程ごとの危険度の数値化

FMEA手法では、失敗様式の影響について危険度を計算し、それらを全部足し合わせるにより重大性値を求めることがある³⁾。過程ごとに抽出された失敗様式の数異なるが、失敗様式の多い過程はそれだけ危険度が高いといえるため、我々は過程ごとに失敗様式の危険度の合計を求めた。

Table 1-2 がん化学療法 危険度評価シート

* 以下の事例について、危険度評価の配点表に従って採点してください。

過程	失敗様式の項目	失敗様式：過誤が起きたと仮定した事例	想定影響度	検知難易度
診療科プロトコル登録時	薬品名	抗がん剤薬品名の選択を間違える。		
	投与量	抗がん剤投与量の設定を間違える。		
	投与間隔	休薬期間設定を間違える。		
	開始基準：検査値	開始基準：検査値の設定を間違える。		
	開始基準：PS	開始基準：PSの設定を間違える。		
患者プロトコル登録時	開始基準：年齢	開始基準：年齢の設定を間違える。		
	プロトコル	プロトコルの選択を間違える。		
	投与量	抗がん剤投与量の記載を間違える。		
	投与間隔	休薬期間の記載を間違える。		
	累積投与量	累積投与量の記載を間違える。(アントラサイクリン系等)		
	検査値	投与量決定に必要な検査値(DD等)の記載を間違える。		
処方時	年齢	年齢の記載を間違える。		
	投与禁忌	投与禁忌対象患者へ登録する。(アントラサイクリン系等)		
	薬品名	抗がん剤の薬品名の処方を間違える。		
	投与量	抗がん剤の投与量の処方を間違える。		
	投与間隔	休薬期間を間違える。		
	累積投与量	累積投与量を超過する。(アントラサイクリン系等)		
	配合変化	配合変化を起こす薬剤を処方する。		
調製時	溶解濃度	溶解・副作用防止に不十分な濃度で処方する。		
	検査値	開始基準を満たさない検査結果で処方する。		
	投与禁忌	投与禁忌対象患者へ処方する。(アントラサイクリン系等)		
	薬品名	抗がん剤を取り違えて、処方と異なる抗がん剤を調製する。		
	投与量	秤量計算の誤りにより調製量を間違える。		
	溶解濃度	結晶が残ったまま温注する。		
交付時	異物混入	アンプル片やゴム片が調製液へ混入する。		
	微生物汚染	微生物が調製液へ混入する。		
	薬物汚染	別の抗がん剤を重り取ったシリンジ・針等を使用する。		
交付時	抗がん剤の重複	オーダリングの不完全な修正、返却ミス、指示不足等により、一人の患者に重複した抗がん剤が存在する。		
	患者取り換え	別の患者の抗がん剤を交付する。		

佐賀大学医学部附属病院

1-2-6 職種ごとの危険度の数値化

全ての失敗様式に対する危険度の合計点を職種ごとに求めることによって、職種間での危険度の評価を比較した。

1-2-7 危険度マップの作成

システムに潜む危険について、従来のFMEA手法である数値化からの優先順位の決定だけでなく、想定影響度や検知難易度、発生頻度を細部にわたって考察するために、FMEAによって得られた結果を2次元展開し、著者らは新たに「危険度マップ」を作成した。

失敗様式に対する危険度の評価因子である想定影響度を横軸に、検知難易度を縦軸に座標をとり、発生頻度を円の大きさで表し、それぞれの失敗様式を配点された点数で座標にプロットした。また、失敗様式の危険度順位を円の側に数字で表記した。この座標上で、想定影響度2以上を「高影響度領域」、2未満を「低影響度領域」、また検知難易度2以上を「難検知領域」、2未満を「易検知領域」と定義し、座標を、(I)低影響度・易検知領域、(II)低影響度・難検知領域、(III)高影響度・易検知領域、(IV)高影響度・難検知領域の4つの領域に区分した。

1-2-8 統計解析

得られた値は平均値 ± 標準偏差で示した。職種間での危険度の評価比較においては、一元配置の分散分析（ANOVA）を行った後に、多重比較検定（Student-Newman-Keuls検定）を行った。統計学的有意水準は $P < 0.05$ とした。なお解析は、市販の統計プログラム（ystat 2006）を用いて行った。

1-3 結果

1-3-1 疑義照会事例の収集結果

2005年の1月から6月までに受付けた患者プロトコルは187枚、抗がん剤注射処方せんは788枚であった。患者プロトコル登録時、抗がん剤処方時の疑義発生率はそれぞれ23.5%、11.7%であり、処方時よりも患者プロトコル登録時の方が高い値を示した。疑義照会事例の内訳を Fig. 1-3 に示す。

これらの結果に基づいて失敗様式を列挙したところ、実際には発生していないが今後起こり得ると考えられることも含め、29項目の失敗様式が列挙された。

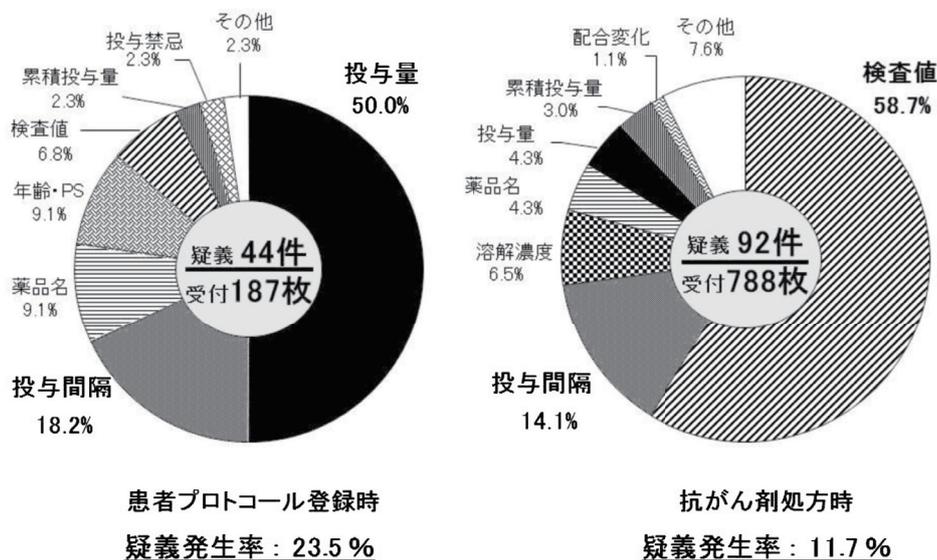


Fig. 1-3 疑義照会事例の内訳

1-3-2 失敗様式に対する危険度の数値化

失敗様式に対する危険度の解析結果を Table 1-3 に示す。化学療法スタッフ全職種の結果から危険度が最も高いと算出された失敗様式は、「患者プロトコル登録時に投与量の記載を間違える」(RPN = 15.9 ± 6.68)であった。次いで、「診療科プロトコル登録時に投与量の設定を間違える」(RPN = 10.9 ± 3.64), 「患者プロトコル登録時に投与禁忌患者に投与禁忌薬剤を登録する」(RPN = 10.9 ± 4.18), 「処方時に累積投与量を超過して処方する」(RPN = 10.8 ± 4.27), 「処方時に開始基準を満たさない検査結果で処方する」(RPN = 10.8 ± 6.41), 「患者プロトコル登録時に累積投与量を超過する」(RPN = 10.7 ± 4.87), 「処方時に投与量を間違える」(RPN = 9.9 ± 4.75) 等が危険度の上位を占めた。また、「診療科プロトコル登録時に投与量を間違える」, 「患者プロトコル登録時に投与量を間違える」, 「処方時に投与量を間違える」, 「調製時に投与量を間違える」のように、いずれの過程においても、投与量に関する失敗様式の危険度が高値を示した。

化学療法スタッフ全職種の失敗様式の危険度を過程ごとに合計した結果、最も危険度が高かった過程

は、患者プロトコル登録時 (RPN = 68.3 ± 21.21) で、以下、処方時 (RPN = 65.5 ± 24.29)、診療科プロトコル登録時 (RPN = 39.2 ± 11.29)、調製時 (RPN = 32.2 ± 9.20)、交付時 (RPN = 10.3 ± 4.62) の順であった。

Table 1-3 がん化学療法における失敗様式に対する危険度の解析結果

過程	失敗様式の項目	化学療法スタッフ(医師・看護師・薬剤師 :n=20)					職種別の危険度		
		想定影響度	検知難易度	発生頻度	危険度	危険度順位	医師(n=7)	看護師(n=6)	薬剤師(n=7)
診療科 プロトコル 作成時	薬品名	2.6±0.50	1.7±0.52	1	4.1±1.41	22位	3.3±0.76	4.5±1.76	4.6±1.40
	投与量	2.8±0.32	2.0±0.38	2	10.9±3.64	2位	10.9±4.60	12.0±3.79	10.0±2.58
	投与間隔	2.7±0.46	1.8±0.45	2	9.1±2.86	8位	7.1±2.54	10.3±2.66	10.0±2.58
	開始基準:検査値	2.3±0.42	1.8±0.53	2	8.2±3.83	13位	7.4±3.60	10.0±5.06	7.4±2.76
	開始基準:PS	2.2±0.51	1.7±0.63	1	3.6±1.79	24位	3.4±1.90	4.2±2.14	3.3±1.50
	開始基準:年齢	2.1±0.36	1.6±0.60	1	3.3±1.49	26位	2.9±1.07	3.7±1.86	3.4±1.62
	過程の危険度 合計				39.2 ±11.29		35.0 ±12.11	44.7 ±12.74	38.7 ±8.44
患者 プロトコル 登録時	プロトコル	2.5±0.55	1.7±0.59	2	8.1±4.02	14位	4.9±1.57	9.0±5.18	10.6±2.51
	投与量	2.9±0.18	1.8±0.56	3	15.9±6.68	1位	13.7±7.52	19.5±6.77	15.0±5.20
	投与間隔	2.6±0.50	1.8±0.45	2	8.9±3.46	10位	6.9±2.79	11.3±4.13	8.9±2.27
	累積投与量	2.7±0.46	2.0±0.48	2	10.7±4.87	6位	7.4±3.60	13.0±4.52	12.0±5.03
	検査値	2.4±0.48	1.8±0.45	2	8.4±3.08	11位	7.7±3.35	10.3±2.66	7.4±2.76
	年齢	1.9±0.54	1.4±0.46	2	5.4±3.44	21位	5.4±2.51	8.0±4.56	3.1±1.07
	投与禁忌	2.7±0.45	2.0±0.30	2	10.9±4.18	3位	8.6±3.41	12.7±5.16	11.7±3.35
過程の危険度 合計				68.3 ±21.21		54.6 ±17.86	83.8 ±23.04	68.7 ±14.20	
処方時	薬品名	2.7±0.46	1.5±0.50	2	8.0±3.24	15位	6.3±2.93	9.7±2.66	8.3±3.55
	投与量	2.9±0.26	1.7±0.63	2	9.9±4.75	7位	7.4±3.21	13.0±4.52	9.7±5.22
	投与間隔	2.5±0.55	1.6±0.50	2	7.6±3.28	17位	5.1±1.57	10.3±2.66	7.7±3.35
	累積投与量	2.7±0.45	2.0±0.40	2	10.8±4.27	4位	8.3±3.73	13.0±4.52	11.4±3.78
	配合変化	1.9±0.36	2.1±0.45	2	8.3±4.37	12位	6.0±3.46	12.0±4.90	7.4±2.76
	溶解濃度	2.1±0.29	1.9±0.45	1	4.0±1.92	23位	2.7±1.70	5.8±1.83	3.7±0.76
	検査値	2.4±0.52	1.5±0.65	3	10.8±6.41	5位	6.9±1.46	18.0±5.69	8.6±5.03
	投与禁忌	2.9±0.26	2.1±0.63	1	6.1±2.57	20位	3.6±1.72	7.0±1.55	7.9±2.04
過程の危険度 合計				65.5 ±24.29		46.3 ±14.07	88.8 ±21.78	64.7 ±17.30	
調製時	薬品名	2.7±0.39	1.2±0.27	1	3.2±1.12	27位	3.5±1.38	3.2±1.47	2.9±0.38
	投与量	2.7±0.47	1.6±0.60	2	8.9±4.54	9位	9.7±2.66	11.0±5.90	6.6±3.95
	溶解濃度	1.6±0.60	1.6±0.60	1	2.6±1.54	29位	1.7±0.52	3.3±1.51	2.9±1.86
	異物混入	1.9±0.40	1.6±0.60	1	3.2±1.71	28位	2.5±1.76	4.0±2.19	3.0±1.00
	微生物汚染	2.3±0.43	2.8±0.33	1	6.5±1.90	19位	5.3±1.03	9.0±0.00	5.4±0.98
	薬物汚染	1.7±0.50	2.2±0.83	2	7.8±4.61	16位	3.7±1.97	10.7±5.01	8.6±3.63
	過程の危険度 合計				32.2 ±9.20		26.3 ±3.39	41.2 ±10.67	29.6 ±5.19
交付 (受け取り)時	抗がん剤の重複	2.5±0.66	1.4±0.50	2	6.9±4.08	18位	5.3±3.72	6.3±3.44	8.9±4.60
	患者取り違い	2.8±0.27	1.2±0.35	1	3.4±1.21	25位	3.5±1.22	3.3±1.37	3.3±1.25
	過程の危険度 合計				10.3 ±4.62		8.8 ±4.83	9.7 ±3.67	12.1 ±5.18

想定影響度、検知難易度、危険度、過程の危険度合計の値は、それぞれ平均値±標準偏差を示す。

全ての過程における失敗様式の危険度の合計点は、看護師 (RPN=268.2 ± 38.81), 薬剤師 (RPN=213.9 ± 37.96), 医師 (RPN=166.0 ± 42.81) の順に高く、危険度の評価には職種間で有意差が見られた (Fig. 4)。

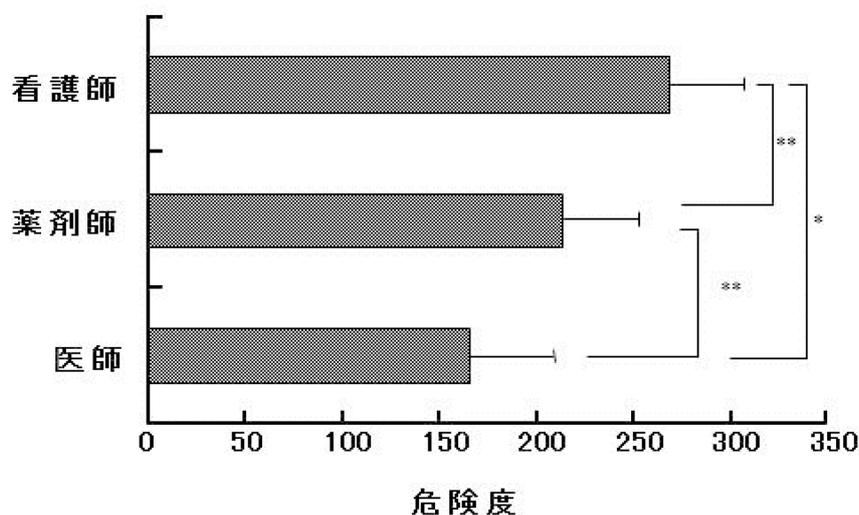


Fig. 1-4 職種別の危険度評価

がん化学療法における診療科プロトコール登録時から交付時までのすべての失敗様式に対する危険度の合計点。値は平均値と標準偏差。

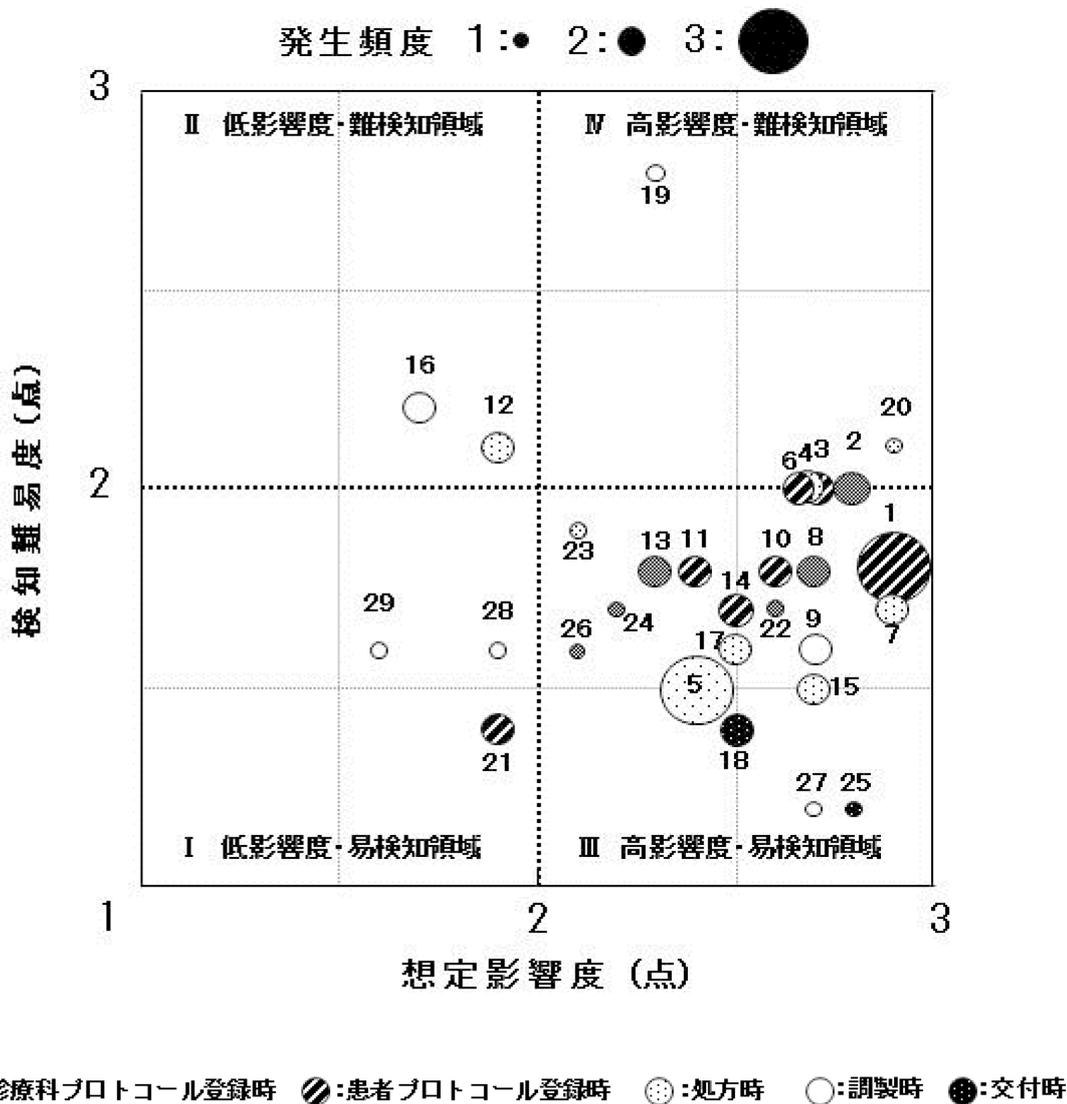
ANOVA, Student-Newman-Keuls 検定 * P < 0.01, ** P < 0.05

1-3-3 危険度の視覚化

失敗様式に対する危険度の解析結果 (Table 1-3) から得られた想定影響度, 検知難易度, 発生頻度, 危険度順位に基づいて, がん化学療法システムの「危険度マップ」を作成したところ Fig. 1-5 に示すような図が得られた。

危険度マップにおいて, (IV) 高影響度・難検知領域にプロットされた失敗様式は6件で, 全失敗様式の20.7%を占めた。その中には, 「処方時に投与禁忌対象患者へ投与禁忌薬剤を処方する」(危険度順位: 20位) や「調製時に微生物が調製液へ混入する」(危険度順位: 19位) のように, 危険度順位としては下位の失敗様式も含まれていた。

(III) 高影響度・易検知領域で18件の失敗様式がプロットされ, 全失敗様式の62.1%を占めた。また, (II) 低影響度・難検知領域には2件の失敗様式がプロットされ, 全失敗様式の6.9%を占め, (I) 低影響度・易検知領域には3件の失敗様式がプロットされ, 全失敗様式の10.3%を占めた。



- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1 患者プロトコル登録時に投与量の記載を間違える 2 診療科プロトコル登録時に投与量の設定を間違える 3 患者プロトコル登録時に投与禁忌対象患者へ登録する 4 処方時に累積投与量を超過する 5 処方時に開始基準を満たさない検査結果で処方する 6 患者プロトコル登録時に累積投与量の記載を間違える 7 処方時に投与量を間違える 8 診療科プロトコル登録時に休業期間設定を間違える 9 調製時に投与量を間違える 10 患者プロトコル登録時に休業期間の記載を間違える 11 患者プロトコル登録時に投与量決定に必要な検査値の記載を間違える 12 処方時に配合変化を起こす薬剤を処方する 13 診療科プロトコル登録時に開始基準・検査値の設定を間違える 14 患者プロトコル登録時にプロトコルの選択を間違える 15 処方時に薬品名を間違える | <ul style="list-style-type: none"> 16 調製時に別の抗がん剤を量り取ったシリンジ・針等を使用する 17 処方時に休業期間を間違える 18 交付時に一人の患者に重複して抗がん剤を交付する 19 調製時に微生物が調製液へ混入する 20 処方時に投与禁忌対象患者へ処方する 21 患者プロトコル登録時に年齢の記載を間違える 22 診療科プロトコル登録時に薬品名の選択を間違える 23 処方時に溶解・副作用防止に不十分な濃度で処方する 24 診療科プロトコル登録時に開始基準・PSの設定を間違える 25 交付時に別の患者の抗がん剤を交付する 26 診療科プロトコル登録時に開始基準・年齢の設定を間違える 27 調製時に抗がん剤を取り間違え処方と異なる抗がん剤を調製する 28 調製時にアンプル片へゴム片が調製液へ混入する 29 調製時に結晶が残ったまま混注する |
|--|--|

Fig. 1-5 がん化学療法システムの危険度マップ

1-4 考察および小括

今回行った解析が従来のFMEA手法と大きく異なる点は、失敗様式を実際に発生した疑義照会事例の収集結果に関連付けて列挙し発生頻度の配点を求めたこと、失敗様式に対する想定影響度と検知難易度の配点はがん化学療法の医療スタッフによるアンケート形式で行ったこと、そして、危険度の評価によって得られた数値から「危険度マップ」を作成し危険度を視覚化させたことである。

解析の結果、当院のがん化学療法における診療科プロトコルの登録から調製した抗がん剤の交付までの過程で、最も危険度が高い失敗様式は、患者プロトコル登録時の投与量の間違いであった。またその他、診療科プロトコル登録時や処方時の投与量、患者プロトコル登録時の投与禁忌疾患、処方時の投与開始基準検査値、患者プロトコル登録時の累積投与量等に関することが危険度の上位を占めた。したがって、これらの点について優先的に過誤の発生しない、そして例え過誤が発生しても容易に発見できるようなシステムを構築してゆくことの必要性が示唆された。また、過程ごとの失敗様式の危険度の合計は、患者プロトコル登録時が最も高く、次いで処方時、診療科プロトコル登録時、調製時、交付時の順であり、この結果は、危機管理の優先順位の重要な指標となると考えられる。すなわち、これらの結果から、がん化学療法の危機管理において患者プロトコル登録時と処方時の鑑査の重要性が示唆され、更には、患者プロトコルは診療科プロトコルに基づき、抗がん剤の処方患者プロトコルに基づいていることから、特に診療科プロトコル登録時と患者プロトコル登録時において、その下流の過程が円滑に機能するための基盤となる体制作りが重要であることが示唆された。

失敗様式の危険度に対しては、職種間で有意差がみられた。がん化学療法の診療科プロトコルの登録から調製した抗がん剤の交付までの全ての失敗様式に対する危険度の合計で、最も危険度を高く評価したのは看護師であり、次いで薬剤師、医師の順であった。このような職種間での危険度に対する評価に格差を生じさせた原因のひとつとして、それぞれの職種が持ち合わせているがん化学療法に必要な情報量に差があることが考えられる。抗がん剤の投与スケジュールは他の薬剤に比べて投与量や投与間隔の設定が複雑で、治療の途中で変更になる頻度も高い。また、体重や検査値の変動等が投与量や投与スケジュールに直接影響してくる。このように、がん化学療法に必要な情報は、患者の病態、身体機能、副作用発現の程度、治療や予後に対する患者の意志、そして各種抗がん剤の医薬品情報等、多岐に及び、その多くは時間の経過とともに変化してゆく。それらの情報の収集・評価・加工・伝達には高い専門性が要求されるが、医療スタッフ間、および患者との情報の伝授がいかに迅速かつ確実に行えるかということが、がん化学療法の危機管理の鍵になると考えられる。

FMEAの問題点として、危険度が高い失敗様式は注意が向けられるが、一方で影響度の高い失敗様式でも危険度が低ければ、その失敗様式は追求の対象から外されてしまうということが指摘されている⁸⁾。また、今回の解析では、想定影響度と検知難易度、発生頻度をすべて3段階の同じ重みで評価したが、このような場合、失敗様式の優先順位が必ずしも適切でないと懸念されることがある³⁾。

がん化学療法の危機管理においては、想定影響度の高い失敗様式は患者の安全を脅かす可能性を持っているため、検知難易度や発生頻度に関わらず注意が向けられるべきである。著者らが作成した危険度マップは、危険度の点数のみから示される優先順位とは異なり、危険度を評価した想定影響度、検知難易度、発生頻度の3項目と危険度順位との総合的な視点からシステム全体を見ることができ、従来のFMEAの弱点を補う意味でも有用であると考えられる。

過誤が発生した場合に患者に及ぼす影響度が高い失敗様式で、その過誤の発見が難しいことは、システム上の重要な問題であると言える。すなわち、危険度マップでは、失敗様式が座標の右上に多くプロットされるほどそのシステムは危険であると言える。今回の解析で、危険度マップの(Ⅳ)高影響度・難検

知領域において、危険度の順位としては20位である「処方時に投与禁忌対象疾患に投与禁忌薬剤を処方する」という失敗様式が、最も想定影響度が高い位置にプロットされた。この失敗様式に関する疑義照会事例はまだ当院では発生していないために、発生頻度には1点が配点され、危険度としてはRPN = 6.1で危険優先順位は20位になっている。しかし、このような患者に及ぼす影響度の高い失敗様式は、危険度の優先順位に関わらず対策を講じてゆく必要がある。例えば、アントラサイクリン類の抗がん剤は心機能異常患者には禁忌であるため、心不全の患者にアントラサイクリン類の抗がん剤が処方された場合、薬剤師は処方医に疑義照会をしなければならない。現在当院では、処方が出た時点で患者に心疾患がないかを確認するには、電子カルテを開いて病名やカルテの記載を見なければならないので、確認までの過程が複雑で時間を要する。この対策として、コンピューター上でアントラサイクリン類の薬剤を処方入力する際に心機能異常患者には通常の方法では処方できないような制限をプログラムして過誤発生を回避することや、注射せずに病名を表示させ鑑査を容易にする等を考えてゆくことができる。このように危険度マップを利用することにより、従来のFMEAで求める危険度の優先順位だけでは見落とされてしまうような失敗様式を視覚的に顕在化させ、システムの不備をより詳細に解析にすることで、更に厳密な危機管理が可能となると考えられる。

危険度マップに定義した領域ごとの失敗様式の占有率は、講じた対策を評価するうえでも有用であると考えられる。すなわち、対策を講じた後に再び危険度評価を行った際、失敗様式のプロットの占有率が易検知領域に多くなるほど、その対策は有効であったと判断できる。また、高影響度領域の失敗様式の移行ほど、危機管理上重要な意味をもつと考えられる。

FMEAを応用し、がん化学療法システムに潜在する危険を疑義照会事例に関連付けて数値化と視覚化により顕在化させることで、医療過誤が発生する前段階で様々な問題点が抽出でき、過誤予防のための対策を見出すことが可能となった。医療の高度化と専門分化が進む中、その安全性は以前に増してシステムに依存するところが大きくなってきている。システムの危機管理を行う上で、今後もこのような解析方法を構築していくことが医療安全に繋がると期待される。

第2章 投与量の最適化

Dose Intensityの低下が進行再発大腸癌におけるmFOLFOX6療法に及ぼす影響

2-1 緒言

がん化学療法の目標は、悪性腫瘍細胞に対する細胞傷害を、最小限の有害事象で達成することである。また、多剤併用療法を行う最も重要な理論的根拠は、腫瘍細胞の変異を克服することと、薬剤耐性のリスクを軽減させることである⁹⁻¹¹⁾。投与量・投与スケジュールを遵守しなければ期待される効果や安全性が担保できないが、しかし、実際の臨床では、予定通りの投与スケジュールで施行できないことが多い。Bonadonnaらは乳がん術後の補助化学療法において、相対用量強度(Relative Dose Intensity : RDI)が85%以下に低下した群で、無再発生存期間および全生存期間が短くなったと報告している¹²⁾。したがって、進行再発大腸癌の化学療法においてもDose Intensity (DI)の低下による治療効果の減弱が懸念される。そこで著者らは、modified FOLFOX6療法(mFOLFOX6)において、有害事象に応じたDIの低下が治療成功期間(Time to Treatment Failure :TTF)、および全生存期間(Overall Survival :OS)に及ぼす影響について調べた。

2-2 方法

2-2-1 対象患者

2006年1月から2010年5月までに当院で、進行再発大腸癌に対するmFOLFOX6療法が施行された患者について、電子カルテからレトロスペクティブに調査した。mFOLFOX6療法中に外科的切除や放射線療法などの化学療法以外の治療を併用した患者、調査の途中で転院した患者、および調査項目に関する電子カルテの記載が不明であった患者は調査の対象から除外した。

2-2-2 治療

mFOLFOX6療法の標準レジメンは、oxaliplatin (L-OHP) 85 mg/m²とl-leucovorin (l-LV) 200 mg/m²を2時間で点滴静注し、5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m²を急速静注した後、5-FU 2400 mg/m²を46時間で持続静注し、1コースの期間は2週間である。当院のレジメン審査委員会では、治療開始基準と減量基準を登録している。治療開始基準は、白血球3,000 /mm³以上、好中球数 1,000 /mm³以上、血小板100,000 /mm³以上、ヘモグロビン9.0g /dL以上、血清クレアチニン値1.5 mg/dL以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 100 IU/L以下、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 100 IU/L以下、総ビリルビン値2.0 mg/dL以下である。減量基準は、白血球1,000 /mm³未満、好中球500 /mm³未満または1000 /mm³未満で発熱を伴う場合、あるいは血小板50,000 /mm³未満、Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合には、L-OHPを65 mg/m²に減量、5-FUを20%減量し、Grade 3以上の神経障害が発現した場合には、L-OHPを中止するとしている。

2-2-3 Dose Intensityの計算方法

Dose Dntensity (DI) とは、単位時間当たりの薬剤投与量で、「mg/m²/week」で表わされる。Relative Dose Intensity (RDI) は、標準投与量に対する実際の投与量の割合で、Average Relative Dose Intensity (ARDI) は、併用化学療法時の各薬剤のRDIの平均値である。DI, RDI, ARDIは、Hrynuikらの方法に従って、次式で求めた^{13,14)}。

$$DI \text{ (mg/m}^2\text{/week)} = \text{Total actual dose (mg/m}^2\text{)} / \text{Total time to complete therapy (week)}$$

$$RDI \text{ (\%)} = (\text{DI in actual regimen} / \text{DI in standard regimen}) \times 100$$

$$ARDI \text{ (\%)} = \text{Sum of RDI in actual regimen (\%)} / \text{Number of drugs in standard regimen}$$

2-2-4 研究デザインと評価方法

mFOLFOX6療法の全治療期間のARDIが85%以上の患者を「ARDI保持群」、85%未満の患者を「ARDI低下群」とし、2群間を比較した。主要評価項目は治療成功期間、副次評価項目は、全生存期間と有害事象とした。治療成功期間は、mFOLFOX6療法が開始された日からtreatment failureの事象が確認された時点までの期間とした。なお、treatment failureとは、あらゆる原因による患者の死亡、治療中のがんの増悪 (Progressive Disease :PD)、もしくは臨床症状の悪化 (clinical PD)、それ以外の理由による治療中止のうち、初めて発現した事象とした。また、いずれのtreatment failureも認められなかった場合は、最終腫瘍評価日をもってTTFとした。全生存期間は、mFOLFOX6療法の初回投与日から起算して、全死因死亡または最終追跡調査日 (データ打ち切り日) までの期間とした。有害事象は有害事象共通用語基準 version 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Event : CTCAE Ver.4) に基づいて評価した。

2-2-5 統計解析

患者背景や有害事象の発現頻度の比較には、Mann-Whitney's U test, および Fisher の正確検定を用いた。治療成功期間および全生存期間は Kaplan-Meier 法で推定し、Log-rank 検定を用いて2群間で比較した。有意水準は $P < 0.05$ とした。なお、統計解析ソフトは、PASW Statistic (version 18.0 SPSS) を使用した。

2-2-5 倫理的配慮

すべての患者データは、患者個人が特定されないように匿名化して解析を行った。本研究は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究の倫理指針に則って実施した。

2-3 結果

調査期間中に当院で mFOLFOX6 療法が施行された進行再発大腸癌症例は 61 例であった。そのうち 6 例は途中で転院、3 例は外科的切除や放射線療法などの化学療法以外の治療が併用され、3 例はカルテ記載が不十分であったため調査の対象から除外し、49 例が調査の対象となった。mFOLFOX6 療法の全治療期間における ARDI が 85% 以上の ARDI 保持群は 12 例 (24.5%)、ARDI が 85% 未満の ARDI 低下群は 37 例 (75.5%) であった。(Table 2-1)

Table 2-1 患者背景

Characteristics	Number of Patient (%)		p-value
	ARDI \geq 85% N = 12	ARDI < 85% N = 37	
Age – year	61.1 \pm 11.8	63.9 \pm 9.2	0.577
Sex			
Male	4 (33.3)	21 (56.8)	0.196
Female	8 (66.7)	16 (43.2)	
Body surface area – m ²	1.520 \pm 0.223	1.561 \pm 0.125	0.217
Site of primary cancer			
Colon	5 (41.7)	18 (48.6)	0.748
Rectum	7 (58.3)	19 (51.4)	
Metastatic sites			
Liver	5 (41.7)	20 (54.1)	0.520
Lung	3 (25.0)	15 (40.5)	0.494
Peritoneal cavity	3 (25.0)	6 (16.2)	0.669
Others	2 (16.7)	10 (27.0)	0.703
Number of metastatic sites			
1	11 (91.7)	25 (67.6)	0.142
\geq 2	1 (8.3)	12 (32.4)	
Line number of mFOLFOX6			
First line	6 (50.0)	18 (48.6)	1.000
Second line	6 (50.0)	19 (51.4)	

Age and body surface area are expressed as mean \pm standard deviation.

ARDI保持群とARDI低下群の初回、最終コースにおけるARDIと各薬剤のRDIを**Table 2-2**に示す。ARDI低下群における全治療期間のARDIの中央値は69.5% (47.2~83.6)、初回コースのARDIの中央値は97.2% (59.5~103.4)、最終コースのARDIの中央値は83.1% (47.6~101.2)であった。

Table 2-2 mFOLFOX6 の Dose Intensity

Variable	ARDI \geq 85 %		ARDI < 85 %	
	N = 12		N = 37	
	Median	(Range)	Median	(Range)
The first course of RDI				
L-OHP	96.5	(76.3- 100.0)	95.2	(57.5- 100.6)
5-FU bolus	98.0	(76.3- 101.2)	97.3	(60.2- 104.9)
5-FU infusion	99.4	(76.3- 104.8)	98.7	(60.2- 106.3)
The first course of ARDI	97.8	(76.3- 100.8)	97.2	(59.5- 103.4)
The last course of RDI				
L-OHP	91.8	(74.0- 100.0)	80.9	(0.0 - 100.4)
5-FU bolus	96.2	(78.7- 101.2)	82.2	(0.0 - 103.4)
5-FU infusion	97.5	(78.7- 104.8)	85.2	(16.4- 100.6)
The last course of ARDI	96.7	(80.6- 100.8)	83.1	(47.6- 101.2)
Total course of RDI				
L-OHP	87.1	(83.0- 98.2)	66.2	(18.0- 85.1)
5-FU bolus	89.1	(83.8- 100.0)	69.7	(20.3- 84.5)
5-FU infusion	92.7	(84.2- 100.0)	73.6	(49.1- 96.3)
Total course of ARDI	90.2	(85.1 - 97.2)	69.5	(47.2- 83.6)
Total course	9.5	(4.0 - 22.0)	10.0	(2.0 -31.0)

DI = Dose Intensity; RDI = Relative Dose Intensity; ARDI = Average Relative Dose Intensity;

L-OHP = L-Oxaliplatin; 5-FU = 5-Fluorouracil.

* The first and the last course RDI was calculated by dividing two-week.

対象となった症例の mFOLFOX6療法の延期と減量の発現率と発現理由を **Table 2-3**に示す。ARDI保持群では12例の治療実施総116コースに対して、延期が4件（3.4%）、減量が3件（2.6%）に発現した。ARDI低下群では37例の治療実施総402コースに対して、延期が104件（25.9%）、減量が33件（8.2%）に発現し、延期の方が減量より発現率が有意に高かった（ $p<0.001$ ）。また、延期の発現理由は、血液毒性が15.4%、神経毒性が2.0%、消化器毒性が1.2%であった。減量の発現理由は血液毒性が6.5%、神経毒性が0.5%、消化器毒性が0.5%で、延期と減量のいずれにおいても血液毒性が主な理由であった。

Table 2-3 延期と減量の発現率とその理由

Variable	Number of treatment delays and dose reductions (%)							
	ARDI \geq 85 %				ARDI < 85 %			
	N = 12				N = 37			
	116 courses				402 courses			
	Treatment Delay		Dose Reduction		Treatment Delay		Dose Reduction	
Hematological Toxicity	1	(0.8)	2	(1.7)	62	(15.4)	26	(6.5)
Neurotoxicity	1	(0.8)	0	(0.0)	8	(2.0)	2	(0.5)
Gastrointestinal Toxicity	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.2)	2	(0.5)
Infection (Including Herpes Zoster)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
Allergic Reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)
Fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
Patient's wish	2	(1.7)	0	(0.0)	11	(2.7)	0	(0.0)
Others	0	(0.0)	1	(0.8)	11	(2.7)	2	(0.5)
Total	4	(3.4)	3	(2.6)	104	(25.9)	33	(8.2)
p-value	1.000				<0.001			

ARDI = Average Relative Dose Intensity

ARDI別の血液毒性の発現率を **Table 2-4** に示す。好中球減少の発現率は、ARDI保持群で50.0%、ARDI低下群で75.7%であった。また、Grade 3以上の好中球減少の発現率においても、ARDI保持群で25.0%、ARDI低下群で56.8%であった。好中球減少に対するG-CSF製剤の投与は、ARDI低下群の32.4%に実施され、ARDI保持群では投与されていなかった (P=0.024)。血小板減少の発現率は、ARDI保持群で50.0%、ARDI低下群で91.9%であり、ARDI低下群の方が有意に高かった (P=0.004)。

Table 2-4 血液毒性の発現率

Hematological Toxicity	Number of Patient (%)								p-value	
	ARDI \geq 85 % N = 12				ARDI < 85 % N = 37				All Grade	Grade 3/4
	Grade				Grade					
	1	2	3	4	1	2	3	4		
Leucopenia	4 (33.3)	2 (16.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (5.4)	15 (40.5)	8 (21.6)	0 (0.0)	0.729	0.420
Neutropenia	1 (8.3)	2 (16.6)	2 (16.6)	1 (8.3)	2 (5.4)	5 (13.5)	16 (43.2)	5 (13.5)	0.148	0.095
Anemia	2 (16.6)	3 (24.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (37.8)	6 (16.2)	2 (5.4)	0 (0.0)	0.331	1.000
Thrombocytopenia	5 (41.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (54.1)	13 (35.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	0.004	1.000

ARDI = Average Relative Dose Intensity

ARDI-reduced groupの37名のうち、21名に減量が発現し、16名には減量の発現はなく延期のみ発現していた。減量が発現した21名の初回の減量日を境にした減量直前のコースと減量直後のコースでの有害事象と治療延期の発現率を **Table 2-5** に示す。初回の減量が発現したコースの中央値は5コース (範囲: 2 - 16 コース) であった。白血球減少と好中球減少の発現率は全GradeおよびGrade3以上ともに、減量直前のコースと比較して減量直後のコースにおいて減少し、好中球減少については有意な差がみられた。また、延期の発現率も減量の直前と比較して減量直後のコースにおいて有意に減少していた。しかし、その他の血液毒性においては、減量による発現率の抑制は確認できなかった。また、神経毒性、吐き気や食欲不振、口内炎、下痢などの消化器毒性についても、減量による発現の抑制は確認できなかった。

Table 2-5 ARDI低下群における初回の減量前後での有害事象と延期の発現率

Variable	Number of Patient (%)					
	ARDI < 85% N=21					
	All Grade			Grade 3/4		
	dose reduction		p	dose reduction		p
	Before	After		Before	After	
Leucopenia	15 (71.4)	10 (47.6)	0.208	2 (9.5)	0 (0.0)	0.488
Neutropenia	16 (76.2)	7 (33.3)	0.012	9 (42.9)	0 (0.0)	0.001
Anemia	7 (33.3)	7 (33.3)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Thrombocytopenia	15 (71.4)	16 (76.2)	1.000	1 (4.8)	0 (0.0)	1.000
Treatment Delay	13 (61.9)	4 (19.0)	0.011			

ARDI = Average Relative Dose Intensity

mFOLFOX6療法の初回投与開始日を起点とした追跡期間の中央値は27.5ヵ月(8.4~59.3ヵ月)であった。治療成功期間の中央値は、ARDI保持群で5.2ヶ月(1次治療群:6.3ヶ月, 2次治療群:2.7ヶ月), ARDI低下群で5.8ヶ月(1次治療群:5.9ヶ月, 2次治療群:5.5ヶ月)であり, 両群間に有意差は認められなかった。(Fig. 2-1) また, 全生存期間の中央値は, ARDI保持群で15.5ヶ月(1次治療群:15.5ヶ月, 2次治療群:12.6ヶ月), ARDI低下群で33.9ヶ月(1次治療群:34.5ヶ月, 2次治療群:31.9ヶ月)であり, 両群間に有意差は認められなかった。(Fig. 2-2)

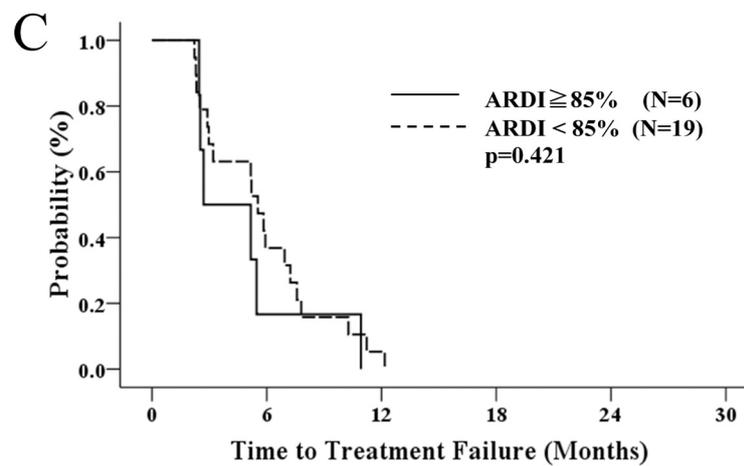
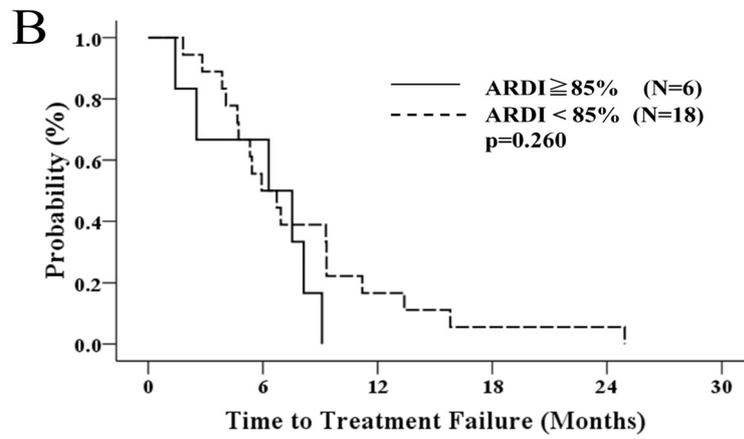
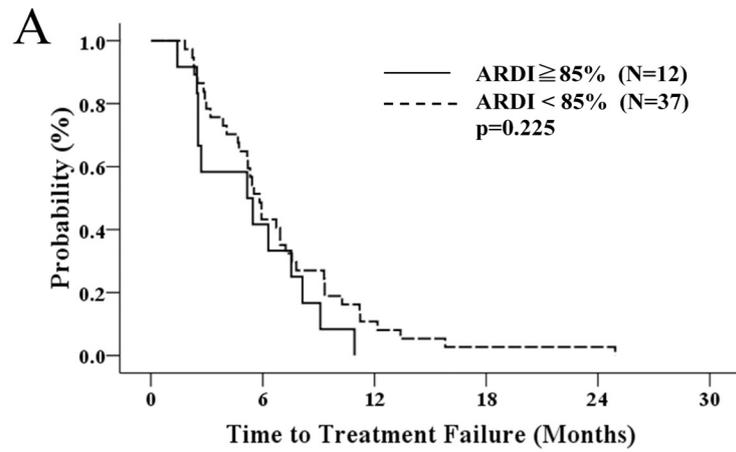


Fig. 2-1 mFOLFOX6療法を施行した患者の治療成功期間 (TTF)

A : 全患者の TTF

B : mFOLFOX6療法を1次治療として施行した患者の TTF

C : mFOLFOX6療法を2次治療として施行した患者の TTF

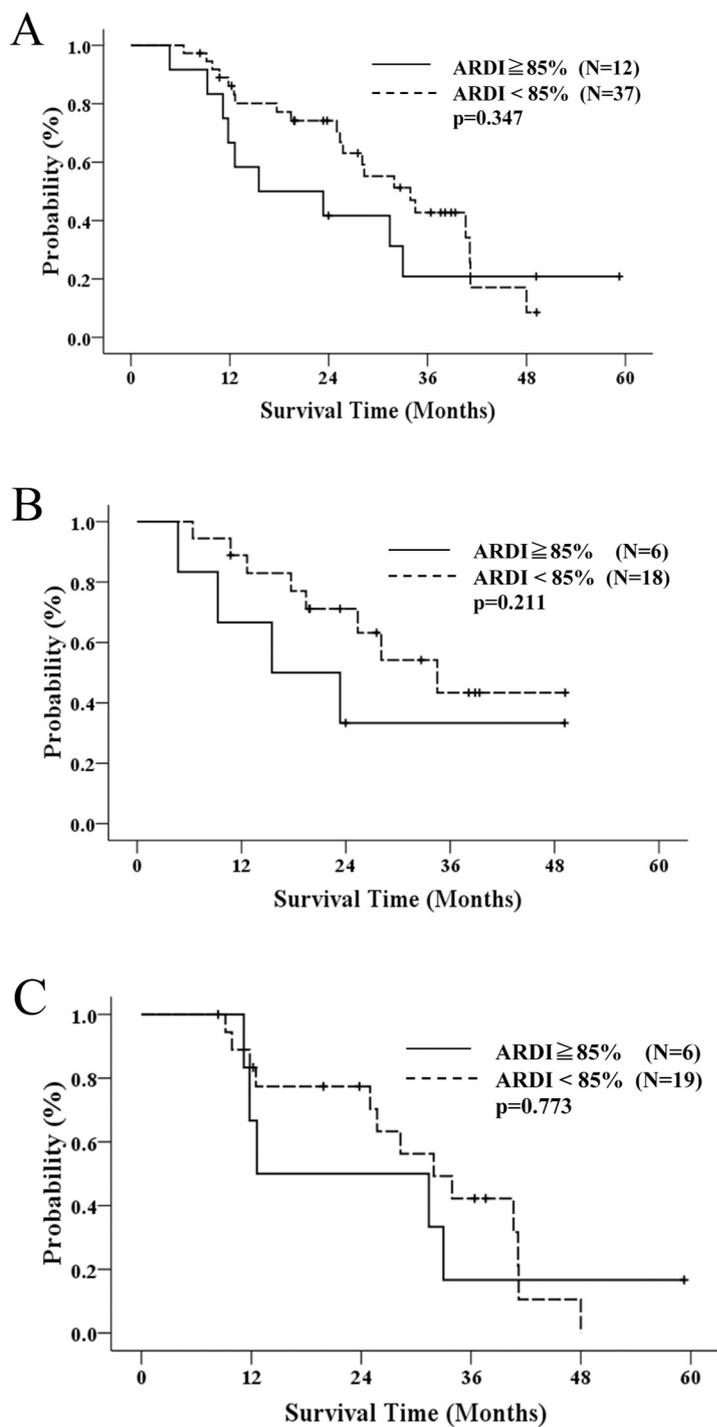


Fig. 2-2 mFOLFOX6療法を施行した患者の全生存期間 (OS)
 A : 全患者の OS
 B : mFOLFOX6療法を1次治療として施行した患者の OS
 C : mFOLFOX6療法を2次治療として施行した患者の OS
 縦線は打ち切りを示す。

2-4 考察および小括

Dose Intensityを保つことで期待される抗腫瘍効果と、有害事象のリスクとのバランスをとることは、化学療法を成功させる上で重要な挑戦となる¹⁶⁾。今回の研究において、進行再発大腸癌に対してmFOLFOX6療法が施行された症例の75.5%で、ARDIが85%未満に低下していた。ARDIを低下させる要因には、抗がん剤投与の延期と減量がある。ARDI低下群におけるARDIの中央値は69.5%であったが、最終コースのARDIの中央値は83.1%であり、各薬剤の投与量自体は中央値で80%以上に保たれていた。また、ARDI低下群における延期と減量の発現頻度は延期の方が有意に高かった。これらのことからARDIの低下には延期が大きく寄与していることが示唆された。

延期や減量の原因としては、血液毒性が最も多かった。ARDI低下群における血液毒性の発現率において、好中球減少や血小板減少がARDI保持群と比較して発現率が高かったことから、延期や減量はこれらの血液毒性の重症化を回避するために行われたと考えられる。特に、Grade 3以上の好中球減少はARDI低下群で56.8%に発現しており、その32.4%にG-CSFが投与されていた。重篤な好中球減少は、発熱性好中球減少症や敗血症、播種性血管内凝固など、2次的、3次的な有害事象を引き起こす恐れがある。

減量が行われたARDI低下群において、初回減量直後のコースで好中球減少の発現が抑制されおり、更に延期の発現も抑制されていた。これらの結果から、減量により好中球減少の重篤化を抑制でき、結果的に延期の発現を抑制したと考えられる。減量はARDIを低下させるが、減量により有害事象の重篤化と治療延期を予防でき、安全で効果的に化学療法を施行することに寄与する可能性が示唆された。末梢神経障害や消化器毒性においては、減量による発現抑制効果は確認できなかった。これらの有害事象の対策としては、原因薬剤の中止や支持療法の追加などを検討していく必要があると考えられる。

進行再発大腸癌に対する化学療法の目的は、腫瘍増大を遅延させて延命と症状のコントロールを行い、QOLを維持させることである¹⁵⁾。特に、進行・再発大腸癌に対するがん化学療法においては、key drugである5-FU、L-OHP、CPT-11を使用することが生存期間の延長に寄与することが示されている¹⁷⁾。化学療法を行う際には現行の化学療法での影響が次のレジメンの選択肢を狭めることのないよう、臓器機能を保っていく必要がある。今回の研究の結果からも、臨床において有害事象の対策として延期や減量がなされていることが確認された。

進行再発大腸癌に対するmFOLFOX6療法において、ARDIが85%未満に低下していた群のTTFの中央値は5.8ヶ月、OSの中央値は33.9ヶ月であり、ARDIが85%以上保持できた群と比較しても有意な差は認められなかった。MeloskyらはFOLFOXを行った転移性大腸癌患者58名の後ろ向き試験の結果から、総コース数の中央値が9.4コース、TTFの中央値が3.4ヶ月、OSの中央値が17カ月であったと報告している¹⁸⁾。また、Tournigandらはthe French Multidisciplinary Clinical Research Group in Oncology: GERCOR試験によりFOLFOX6療法とFOLFIRI療法を用いて1次治療と2次治療を行った場合、投与順序に関わらずOSの中央値が20～21ヶ月となることを示している¹⁹⁾。Three Regimens of Eloxatin Evaluation (TREE)-1試験においては、mFOLFOX6療法がfirst lineとして施行された49症例のTTFの中央値は6.5ヶ月、OSの中央値は19.2ヶ月であった²⁰⁾。TREE試験でも、mFOLFOX6群の81%に延期が発現しており、RDIの中央値はL-OHPが82%、5FUの中央値が81%であった。これらの結果と今回の研究結果を比較しても、ARDIが85%に低下した群の治療成功期間や全生存期間に遜色はなかった。

臨床における患者の背景は様々である。今回の研究においては、母集団の数も少なく、治療効果や有害事象に関与する因子として血中濃度や組織学的因子、遺伝学的因子などの検討は行えておらず、今後の課題である。

本研究の結果から、進行再発大腸癌に対するmFOLFOX6療法において、有害事象に応じた適切な延期や減量によるARDIの低下は、必ずしも治療成功期間や全生存期間を短縮させないことが示唆された。

第3章 支持療法の最適化

がん化学療法におけるアプレピタントの制吐効果およびQOLへの影響

3-1 緒言

がん化学療法に伴う悪心・嘔吐（Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting；CINV）は最も苦痛を感じる副作用の一つである²¹⁾。CINVの持続は脱水，電解質異常や低栄養を引き起こし，患者の身体的および精神的状態の悪化を招くことから，がん化学療法の継続に支障をきたすことも少なくなく^{22,23)}，CINVの予防はがん治療を継続する上で極めて重要である。制吐療法ガイドラインでは，抗悪性腫瘍薬の催吐性リスクに応じて適切な制吐療法を予防的に行うことが推奨されている。嘔吐の発現頻度が90%以上の高度催吐性がん化学療法（Highly Emetogenic Chemotherapy: HEC）に対しては，ガイドラインにおいて，5-HT₃受容体拮抗薬，デキサメタゾンとニューロキニン1（NK1）受容体拮抗薬であるアプレピタントの3剤併用療法が推奨されている^{24~27)}。しかし，嘔吐の発現頻度が30~90%の中等度催吐性がん化学療法（Moderately Emetogenic Chemotherapy: MEC）に対しては，アプレピタントを使用するか否かについて個々のガイドラインが推奨する制吐療法に相違がある。

近年，がん化学療法は安全性の高い新規レジメンや有効な支持療法の開発により，外来で施行することが可能となってきた。外来で化学療法を行う利点はQOLの向上である。すなわち，入院で行う化学療法とは異なり，仕事や趣味，娯楽などの社会生活に継続性が生まれることである。その一方で，患者はCINVなどの副作用も日常生活の中で経験することになる。MECは主に外来で施行されることから，CINVが患者の日常生活に直接影響する為，制吐療法によるQOLの向上が期待される。

2009年12月，日本においてもNK1受容体拮抗薬のアプレピタントが承認された。

しかし，日本人を対象とした実臨床におけるアプレピタントの有効性についての報告は未だ少ない。そこで，アプレピタントの悪心・嘔吐抑制効果，およびQOLへの影響についての研究を行った。

3-2 方法

3-2-1 対象

2010年2~7月に当院に入院し，高用量シスプラチン（ $\geq 50\text{mg/m}^2$ ）を投与した患者に対して調査を行い，アプレピタント導入前（2010年2~4月）20例を対照群，アプレピタント導入後（2010年5~7月）20例をアプレピタント群とした。

また，2010年2~9月に当院の外来化学療法室でMECに分類されるカルボプラチン，オキサリプラチン，イリノテカン，ドキソルピシンを施行した患者に対して調査を行い，アプレピタント導入前（2010年2~4月）の14例を対照群，アプレピタント導入後（2010年5~9月）30例をアプレピタント群とした。

3-2-2 方法

対照群の患者には，がん化学療法の施行当日に5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾン（6.6-13.2mg/body）を1回静脈内投与した。アプレピタント群の患者にはがん化学療法の施行当日に5-HT₃受容体拮抗薬，およびデキサメタゾン（6.6-9.9mg/body）を1回静脈内投与するとともに，当日にアプレピタント125mgを，2~3日目に80mgを経口投与した。

化学療法実施日からの時期としては，高用量シスプラチン療法を施行した入院患者に対しては，シスプラチン投与後5日後までを全期間，同1日後までを急性期，同2~5日後の期間を遅発期とした。また，MECを施行した外来患者に対しては，がん化学療法投与後4日後までを全期間，同1日後までを急性期，

同2～4日後の期間を遅発期とした。なお、外来の調査期間については、国内の制吐療法ガイドライン²⁷⁾において「中等度催吐性の化学療法では3日間悪心・嘔吐が持続する」とされていることから、3日間の評価を確実に行うために、がん化学療法投与後4日後までを全期間と設定した。

アプレピタント群、および対照群ともに、患者背景、消化器症状(悪心・嘔吐・食欲不振)を調査した。また、外来患者に対しては、Functional Living Index-Emesis (FLIE) 問診票日本語版²⁸⁾を用いたQOLの調査を24時間毎に行った。QOL調査は、FLIE問診票を外来化学療法の当日に患者に交付し、化学療法実施日から5日間、前日の患者自身の状態のうち悪心、嘔吐によって最も辛かった事象について自宅で記入し、次回来院時に持参するよう依頼した。

3-2-3 評価項目

主評価項目は全期間における「嘔吐なし」の患者割合とした。また、副次的評価項目は、急性期、遅発期における「嘔吐なし」、「悪心なし」、「食欲不振なし」の患者割合、およびQOLとした。QOLの評価項目として、FLIE問診票日本語版 (Fig. 3-1) の全18項目から、全期間における各質問項目、悪心ドメイン、嘔吐ドメインのスコアを解析した。FLIE問診票日本語版では、「昨日の」悪心・嘔吐が日常生活に及ぼす影響を7段階のスコアで評価する。本検討では各症例における調査期間中の最大スコアを解析に採用し、スコア1～2の場合を「影響なし」とした。

3-2-4 統計解析

実数値に関しては平均値および標準偏差値 (S.D.) を求め、t-testによる2群間検定を行った。頻度に関してはFisher's exact testを、程度に関してはMann-Whitney U-testを用いて2群間検定を行った。いずれも有意水準は両側5%とした。

3-2-5 倫理的配慮

本研究は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究の倫理指針に則って実施した。

悪心ドメイン	嘔吐ドメイン
1. 吐き気の程度	10. 嘔吐の程度
2. いつもの趣味や余暇活動	11. いつもの趣味や余暇活動
3. 炊事、家事、軽い仕事	12. 炊事、家事、軽い仕事
4. 食欲	13. 食欲
5. 飲酒・喫茶による気分転換	14. 飲酒・喫茶による気分転換
6. 家族や友人と会って過ごしたい気持ち	15. 家族や友人と会って過ごしたい気持ち
7. 日常生活上の行為	16. 日常生活上の行為
8. 患者自身の辛さ	17. 患者自身の辛さ
9. 身近な人の辛さ	18. 身近な人の辛さ

例: 昨日、吐き気が「あなたの日常生活上の行為」に影響しましたか?

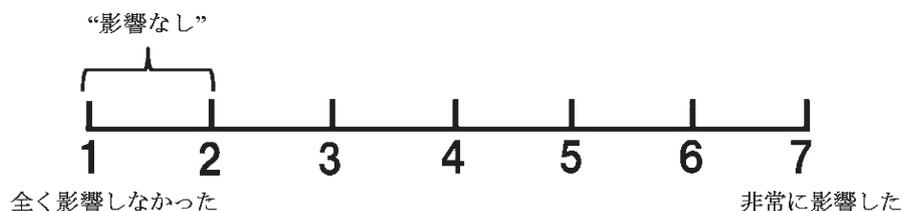


Fig. 3-1 FLIE 問診票日本語版²⁸⁾

3-3 結果

入院で高用量シスプラチン療法を施行した患者40名, および外来でMECを施行した患者44名において, 性別, 年齢, レジメンの分布等の患者背景に有意な差はなかった (Table 3-1)。

Table 3-1 患者背景

		対照群 (n=34)	アプレピタント群 (n=50)	p value
男性 / 女性	入院	12 / 8	12 / 8	1.000 #
	外来	4 / 10	11 / 19	0.738 #
年齢 (平均 ± S.D.)	入院	62.7 ± 10.6	66.4 ± 11.2	0.291 \$
	外来	58.2 ± 11.6	60.9 ± 10.5	0.449 \$
高用量Cisplatin 療法		20	20	
Cisplatin 投与量 (mg, 平均 ± S.D.)		89.0 ± 23.5	86.6 ± 20.2	0.737 \$
Cisplatin 投与量 (mg, 範囲)		50 – 140	50 – 120	
中等度催吐リスク レジメン		14	30	
mFOLFOX6 ± Bevacizumab		4 (28.6%)	3 (10.0%)	
FOLFIRI ± Bevacizumab (or Cetuximab)		3 (21.4%)	4 (13.3%)	
Carboplatin+ Docetaxel		4 (28.6%)	7 (23.3%)	
Carboplatin + Pemetrexed ± Bevacizumab		2 (14.2%)	7 (23.3%)	
Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab		1 (7.1%)	7 (23.3%)	
Carboplatin + Gemcitabine		0	2 (6.7%)	

S.D.: standard deviation #: Fisher's exact test \$: t-test

mFOLFOX6: Oxaliplatin, Levofolinate, Fluorouracil

FOLFIRI: Irinotecan, Levofolinate, Fluorouracil

入院で高用量シスプラチン療法を施行した患者において, 主評価項目である全期間における「嘔吐なし」の割合は, アプレピタント群では100%であり, 対照群の75.0%に比べ有意に高かった。(p=0.0471) (Fig. 3-2)。急性期および遅発期でもアプレピタント群の「嘔吐なし」の割合は100%であり, 対照群の85.0%, 80.0%に比べて高かった (p=0.2308, p=0.1060)。「悪心なし」の割合はアプレピタント群で対照群に比べ, 全期間, 急性期, 遅発期ともに, 有意な差はないものの高い傾向を認めた (順に p=0.0889, p=0.0956, p=0.0889) (Fig. 3-3)。

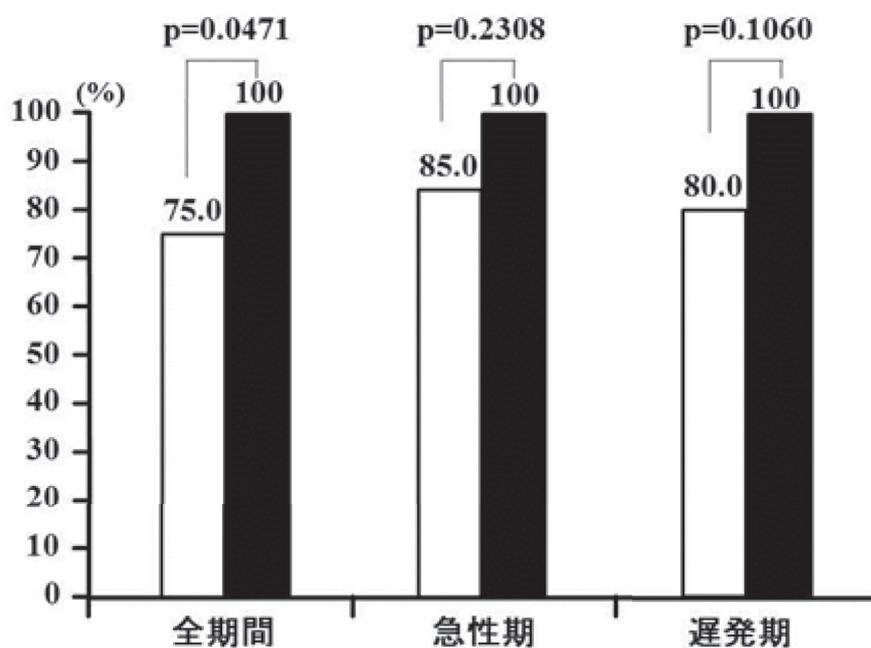


Fig. 3-2 嘔吐なしの割合

入院にて高用量シスプラチン療法を施行した患者の嘔吐なしの割合。

□ 対照群 (n=20) ■ アプレピタント群 (n=20) P : Fisher's exact test

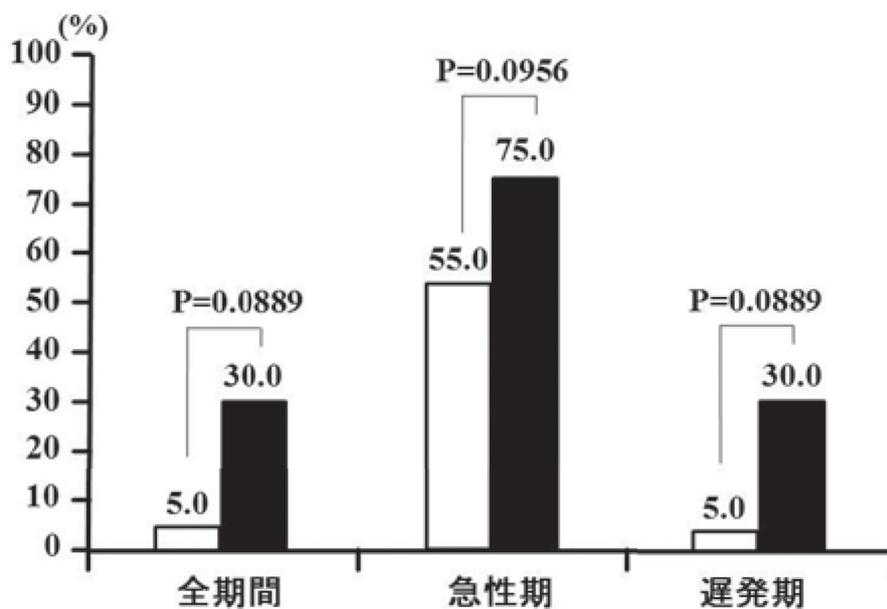


Fig. 3-3 悪心なしの割合

入院にて高用量シスプラチン療法を施行した患者の悪心なしの割合。

□ 対照群 (n=20) ■ アプレピタント群 (n=20) P : Fisher's exact test

また、外来でMECを施行した患者において、「嘔吐なし」の患者割合は、アプレピタント群の方が対照群と比べて、全期間(93.3% vs 42.9%, $p < 0.001$), 急性期(96.7% vs 71.4%, $p = 0.030$)および遅発期(93.3% vs 42.9%, $p < 0.001$)で有意に高かった(Fig. 3-4)。「悪心なし」の患者の割合も、アプレピタント群の方が対照群に比べて、全期間(56.7% vs 0.0%, $p < 0.001$), 急性期(70.0% vs 35.7%, $p = 0.049$), 遅発期(56.7% vs 0.0%, $p < 0.001$)ともに有意に高かった(Fig. 3-5)。さらに「食欲不振なし」の患者の割合も、全期間および遅発期で有意に高かった(36.7%および0.0%, 両期間とも, $p = 0.009$) (Fig. 3-6)。

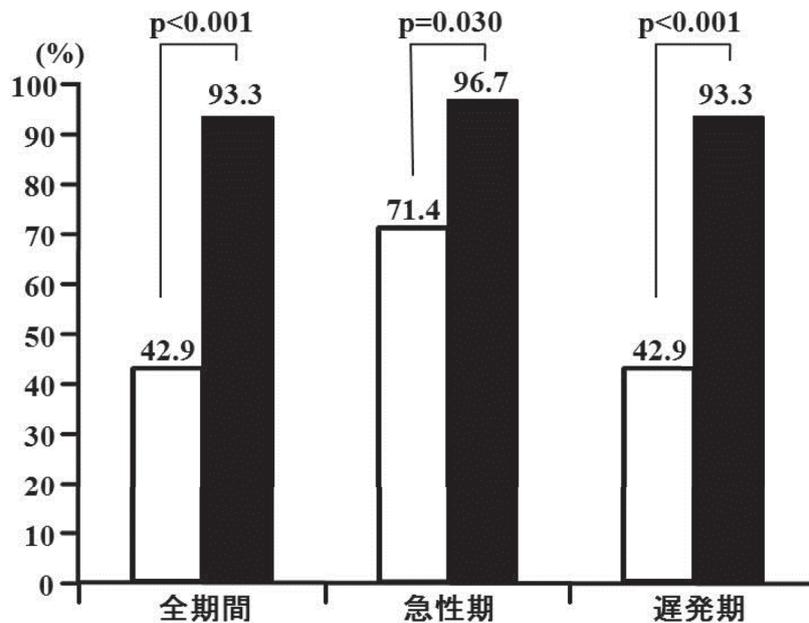


Fig. 3-4 「嘔吐なし」の割合

外来にて中等度催吐性がん化学療法を施行した患者の嘔吐なしの割合。

□ 対照群 (n=14) ■ アプレピタント群 (n=30) P: Fisher's exact test

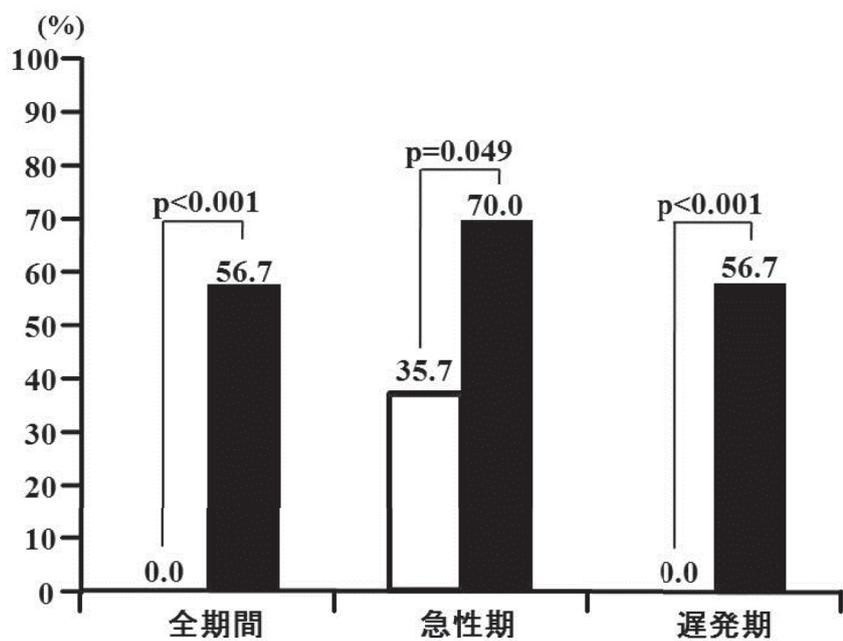


Fig. 3-5 「悪心なし」の割合

外来にて中等度催吐性がん化学療法を施行した患者の悪心なしの割合。

□ 対照群 (n=14) ■ アプレピタント群 (n=30) P : Fisher's exact test

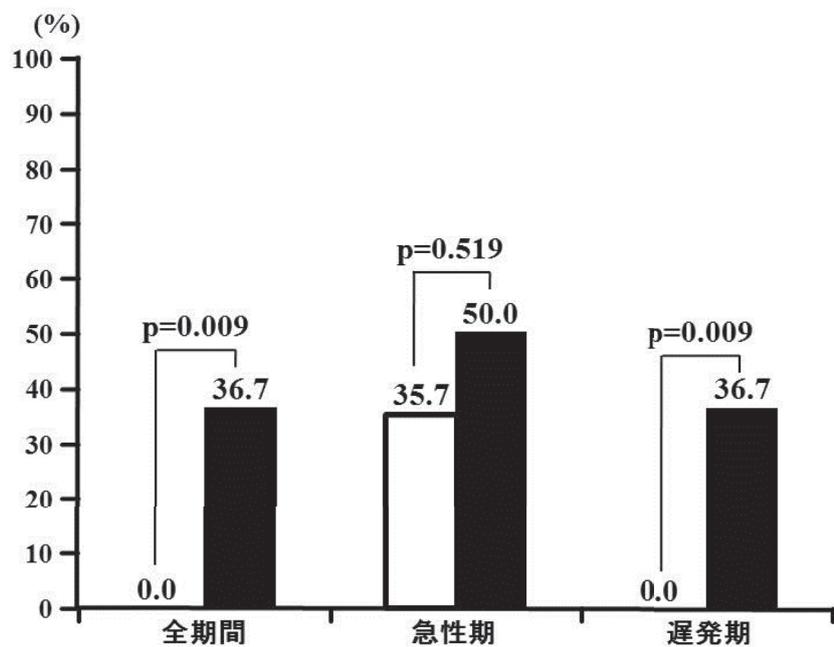


Fig. 3-6 「食欲不振なし」の割合

外来にて中等度催吐性がん化学療法を施行した患者の食欲不振なしの割合。

□ 対照群 (n=14) ■ アプレピタント群 (n=30) P : Fisher's exact test

FLIE問診票日本語版を用いたQOL評価の結果、アプレピタント群で対照群に比べ「影響なし」の患者割合が悪心ドメイン（60.0% vs 7.1%, $p=0.001$ ）、嘔吐ドメイン（93.3% vs 57.1%, $p=0.008$ ）ともに有意に増加し、患者のQOLの改善効果が示された（Fig. 3-7）。また、悪心ドメインの方が嘔吐ドメインよりQOL障害をうけており、全質問項目において「影響なし」の割合はアプレピタント群で有意に増加していた（Fig. 3-8, 3-9）。

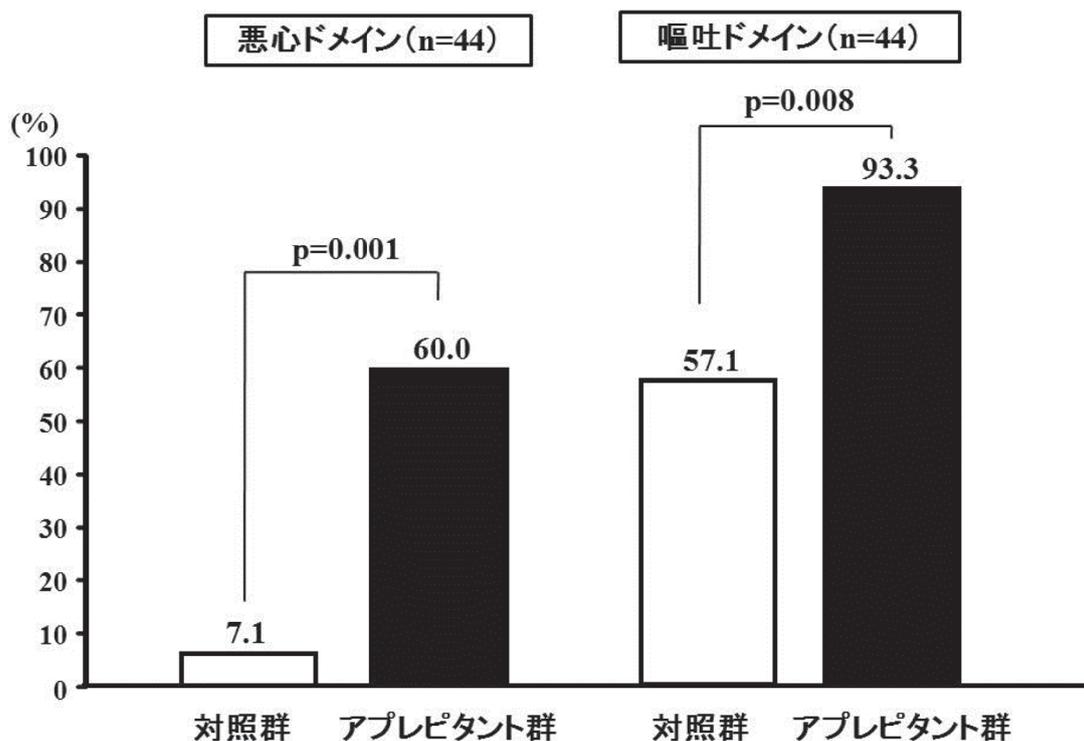


Fig. 3-7 FLIE問診票におけるドメイン毎の「影響なし」患者の割合

外来にて中等度催吐性がん化学療法を施行した患者のQOLに対する影響。

□ 対照群 (n=14) ■ アプレピタント群 (n=30) P: Fisher's exact test

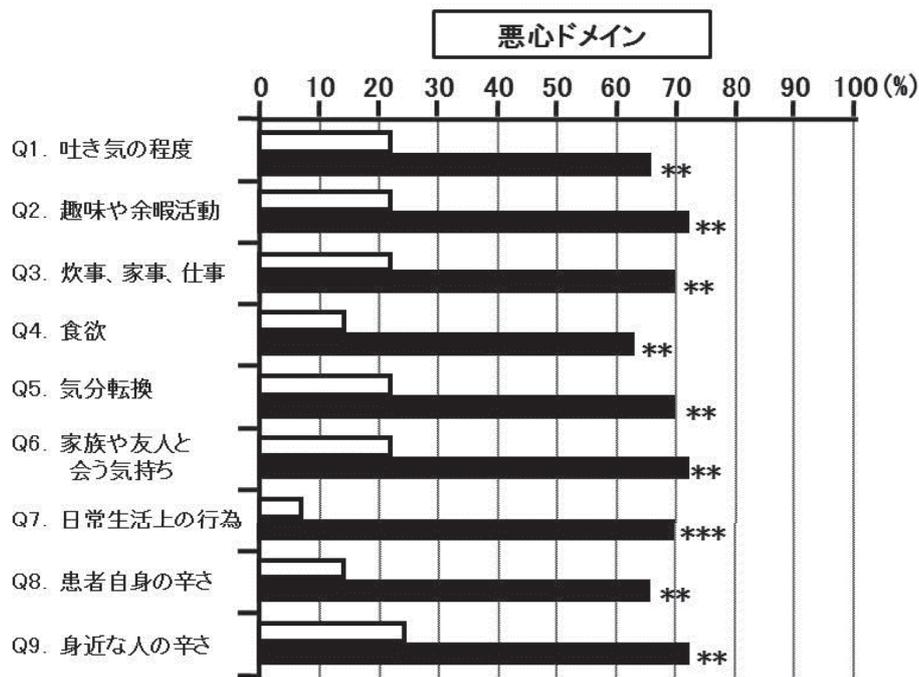


Fig. 3-8 FLIE問診票における悪心ドメインの項目別「影響なし」患者の割合
外来にて中等度催吐性がん化学療法を施行した患者のQOLに対する影響。

□ 対照群 (n=14) ■ アプレピタント群 (n=30) P: Fisher's exact test * p<0.05 ** p<0.01



Fig. 3-9 FLIE問診票における嘔吐ドメインの項目別「影響なし」患者の割合
外来にて中等度催吐性がん化学療法を施行した患者のQOLに対する影響。

□ 対照群 (n=14) ■ アプレピタント群 (n=30) P: Fisher's exact test * p<0.05 ** p<0.01

さらに、QOLの全調査期間を通してFLIEスコアが最大になった時のスコア分布は、アプレピタント群の方が対照群に比べ、各ドメインとも有意に低下していた (Fig. 3-10)。また、44症例全例において、悪心ドメインのFLIEスコアの最大値は、嘔吐ドメインの最大値より高値もしくは同等であった。

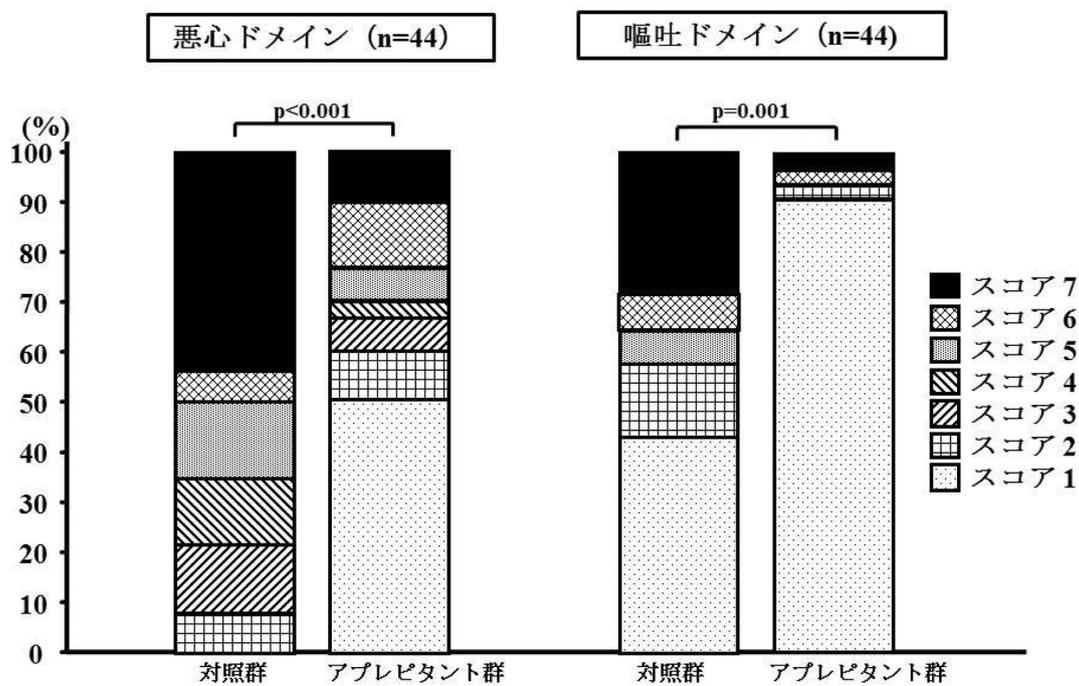


Fig. 3-10 FLIE問診票における調査期間中の最大QOL障害スコア分布
外来にて中等度催吐性がん化学療法を施行した患者のQOLに対する影響。

P : Mann-Whitney U-test

3-4 考察および小括

シスプラチンは固形癌の化学療法レジメンにおいて多くの腫瘍に対して有効な薬剤であるが投与後数日にわたり悪心、嘔吐、食欲不振等の症状が持続することが多く、制吐療法は必須である²⁹⁾。日本癌治療学会の制吐剤適正使用ガイドライン、そしてNCCNやASCO、MASCCなどの海外の制吐療法ガイドラインにおいてもシスプラチンは高度催吐性の薬剤として位置付けられ、制吐薬を使用しなかった場合には90%以上の患者がCINVを発症することから、シスプラチンを投与する際は5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾンだけでなく、アプレピタントを加えた3剤併用療法を推奨している^{24~27)}。アプレピタントは中枢神経系のNK1受容体に対し拮抗作用を示すことで制吐作用を示す薬剤であり、急性期のみならず遅発期においても著明なCINV軽減効果が確認されており、がん患者のQOLの向上に寄与することが期待される^{23,30,31)}。本研究においても、アプレピタント群では嘔吐が完全に抑制されており、主評価項目とした全期間の「嘔吐なし」の頻度は対照群に比べ有意に高かった。また、全期間および遅発期で抑制されており、遅発期におけるアプレピタントの効果が確認された。

MECの定義は、嘔吐の発現率が30~90%と幅が広いので、多くのレジメンがMECに分類される。本研究の結果からアプレピタント導入前の対照群において、高頻度に悪心や食欲不振、QOL障害が発現していたことが明らかとなり、MECにおいても患者の症状を適切に把握し制吐療法を実施することの重要性が示唆された。アプレピタント群は対照群に比べて全期間、急性期、遅発期の嘔吐・悪心を有意に

抑制し、全期間および遅発期の食欲不振も有意に抑制していた。また、QOLに関しては、全ての調査項目においてアプレピタント群が対照群と比較してQOL障害を有意に改善していた。悪心のQOL障害の程度は嘔吐に比較して高度であり、持続する悪心の多彩な症状が、食事や家事、仕事などの日常生活や、自覚する辛さなどへ影響した結果、QOLを障害しているものと推察された。同様の結果は、HECおよびMECを受けた患者298症例のQOLをFLIEで評価したDaumらの多施設前向き臨床研究によっても報告されている³²⁾。彼らの研究ではNK1受容体拮抗薬は用いられていなかったが、今回のアプレピタントを用いた研究結果から、外来でMECを受ける患者の悪心・嘔吐をより積極的な制吐療法によって抑制していくことが患者のQOL改善へ寄与する可能性が示唆された。アプレピタントを併用することによる薬物相互作用や費用対効果については未だ十分な検証がなされておらず、今後、実臨床の場において慎重に検討されるべき課題と考える。

以上、今回の研究は例数が少ないため、十分な検出力のある結果とはいえませんが、高用量シスプラチン療法が施行される患者に対し、アプレピタントを含めた制吐療法は有用であることが示された。また、外来でMECを受ける患者において、悪心・嘔吐・食欲不振に起因するQOL障害が潜在しており、アプレピタントを含む3剤併用療法が、これらの症状を軽減し、QOL改善効果を有する可能性が示唆された。

第4章 有害事象の予測

Quenching Probe法による *UGT1A1* 遺伝子多型の全自動検出システムの構築

4-1 緒言

イリノテカン塩酸塩水和物は、カンプトテシン誘導体であり、DNAの複製に関与するトポイソメラーゼIの作用を抑制することにより強い抗腫瘍作用を示すことから、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、有棘細胞癌、悪性リンパ腫など多くの悪性腫瘍の治療薬として用いられている。しかし一方で、用量規制因子でもある好中球減少や下痢は、時として致命的となり、また副作用による治療の中断やレジメンの変更を余儀なくさせるという意味においても、臨床上の重大な問題となっている。

イリノテカンは、肝で、carboxyl esteraseにより活性代謝物SN-38となり、UDPグルクロン酸転移酵素（Uridine Diphosphate Glucuronosyl Transferase: UGT）の分子種の1つであるUridine Diphosphate - Glucuronosyl Transferase 1A1 (UGT1A1)により、グルクロン酸抱合を受けて不活化される³³⁾ (Fig. 4-1)。SN-38は抗腫瘍活性を示すとともに、下痢や好中球減少などの重篤な副作用を引き起こすことが知られており、それらの副作用との関連で最も重要な分子は、SN-38の解毒代謝を行うUGT1A1である。

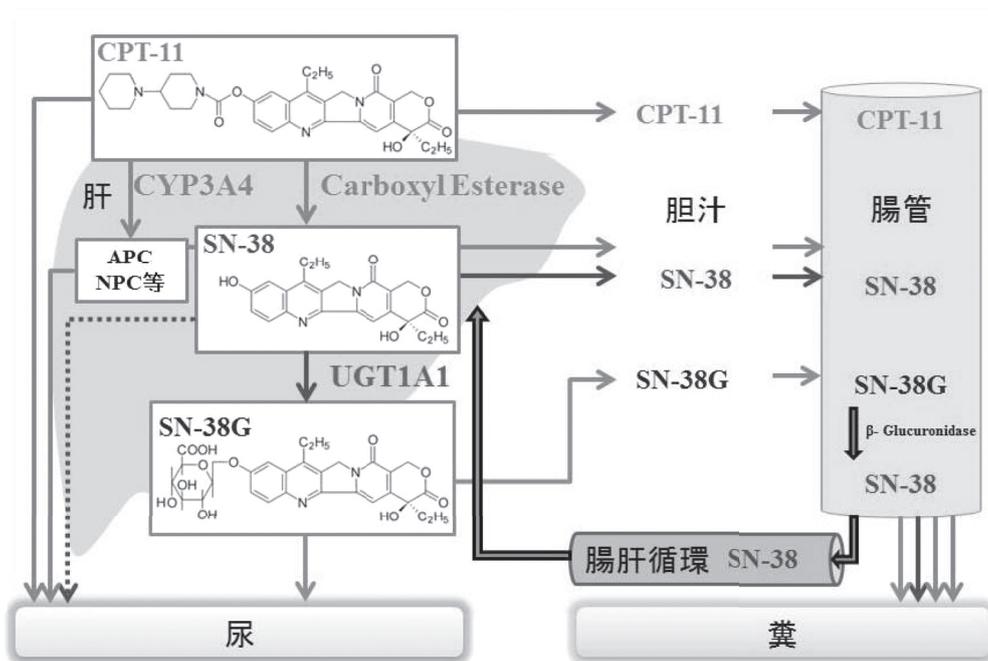


Fig. 4-1 イリノテカンの代謝経路³³⁾

UGT1A1遺伝子複合体の各遺伝子は、Chromosome 2q37上に存在している。*UGT1A1*28*は、プロモーター領域にある通常6回のTA繰り返し配列(TATA box)が2塩基(TA)挿入により7回の繰り返しとなる多型であり、酵素タンパク質の発現量が約1/2に低下する³⁴⁾。*UGT1A1*6*は、エキソン1に存在する遺伝子多型であり(211G>A: Gly71 Arg)、酵素タンパク質のアミノ酸置換が生じ、酵素タンパク質あたりのUGT活性が約1/2に減少する^{35,36,37)}(Fig. 4-2)。

白人を対象としたプロスペクティブな研究において、*UGT1A1*28*をホモ接合体として持つ患者は、野生型またはヘテロ接合体に比べてgrade 4の好中球減少の発現リスクが9倍高くなることが報告されている³⁸⁾。白人においては、*UGT1A1*6*は稀であり、*UGT1A1*28*の検出がより重要である。一方で、日本人を含むアジア人においては、*UGT1A1*6*の対立遺伝子が20~30%にみられるため、*UGT1A1*28*だけでなく*UGT1A1*6*の判定も必要である³⁹⁾。日本人を対象とした研究では、*6と*28の複合ヘテロ接合体患者にも、grade3または4の好中球減少が高い頻度で発現すると報告されている⁴⁰⁾。*UGT1A1*6*および*28については、2008年6月にイリノテカン添付文書上に記載され、10月にはUDPグルクロン酸転移酵素遺伝子多型検査が保険適用となった。

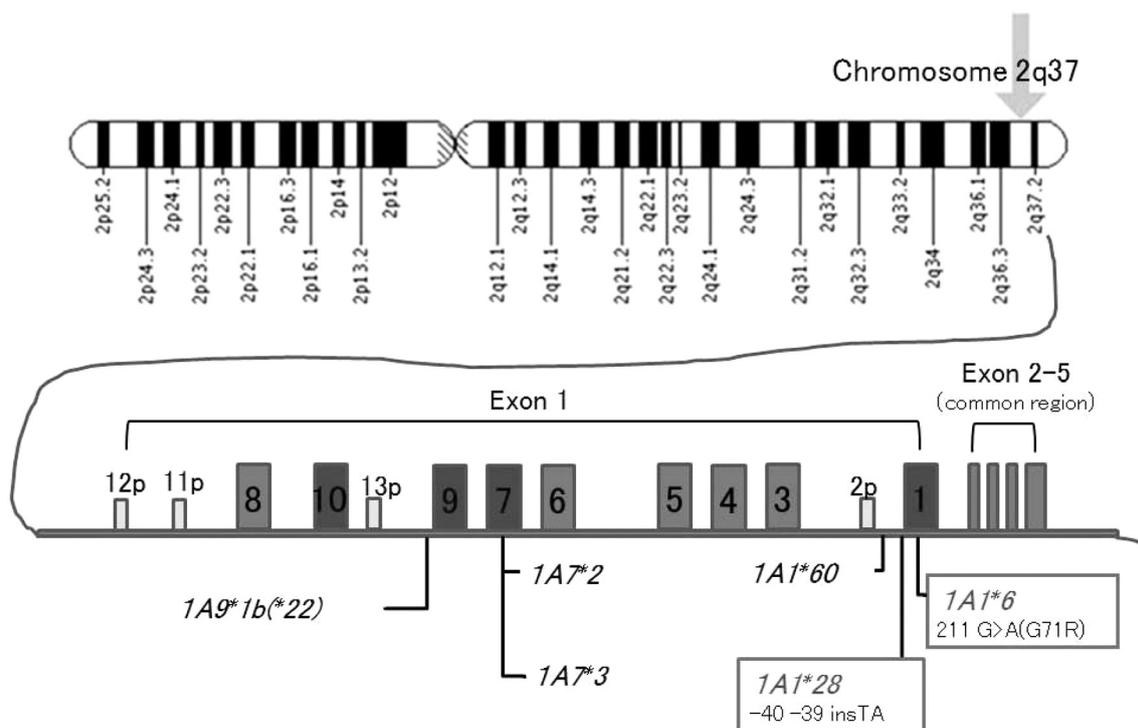


Fig. 4-2 ヒトUGT1A1遺伝子構成³⁷⁾

従来、遺伝子変異の検出にはDirect Sequencing法（DS法）などが用いられてきたが、煩雑で時間やコストを要する。その問題点を克服する手法として、遺伝子変異を簡便に、短時間、低コストで検出可能な方法であるQuenching Probe法（QP法）が開発された⁴¹⁾。Quenching Probeとは蛍光標識したシトシン塩基を末端にもつProbeで、DNA断片のグアニン塩基と結合することにより蛍光が減少し、解離すると発光する。QP法はこの性質を応用して、解離し蛍光を発する際の温度の違いを検出することで遺伝子多型の判定を行う（Fig. 4-3）。

QP法は、慢性骨髄増殖性疾患の原因遺伝子であるJAK2V617Fや慢性骨髄性白血病治療薬イマチニブの耐性に関与するBCR-ABL、大腸癌や肺癌などの治療に関与するEGFRやKRASに関連する遺伝子変異検出に適用され、効果的な方法であることが報告されている（Fig. 4-4）^{42~45)}。そこで、UGT1A1遺伝子多型の検出へのQP法の適応を開発するために、UGT1A1*6とUGT1A1*28の検出において、QP法の信頼性および有用性をDS法と比較した。

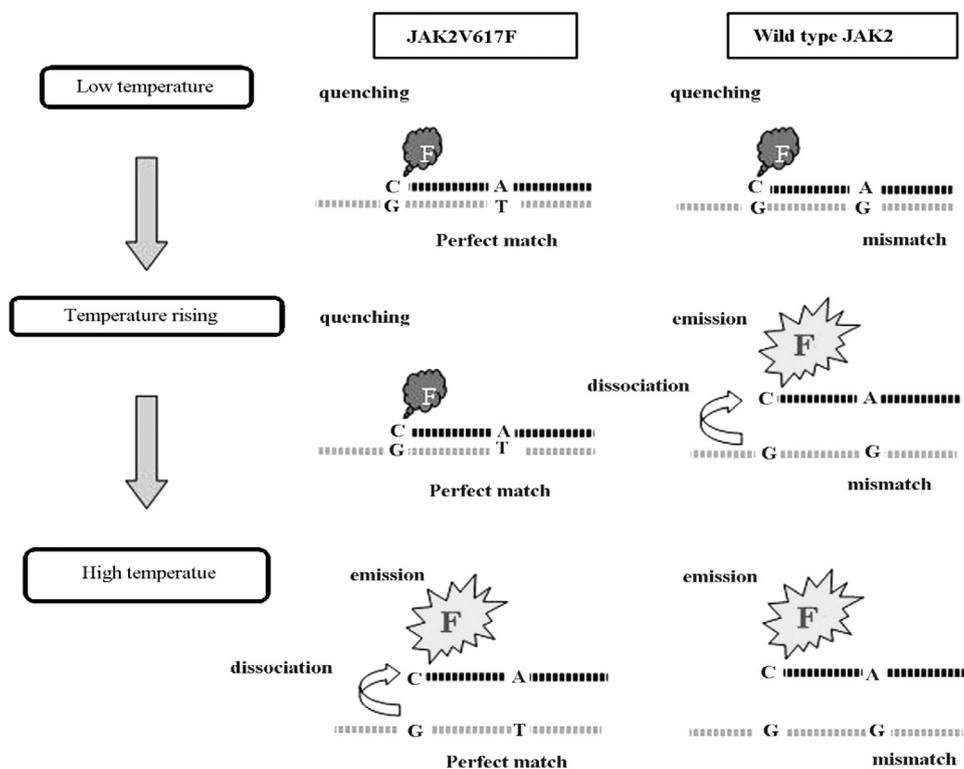


Fig. 4-3 Quenching Probe (QP) 法の原理⁴²⁾

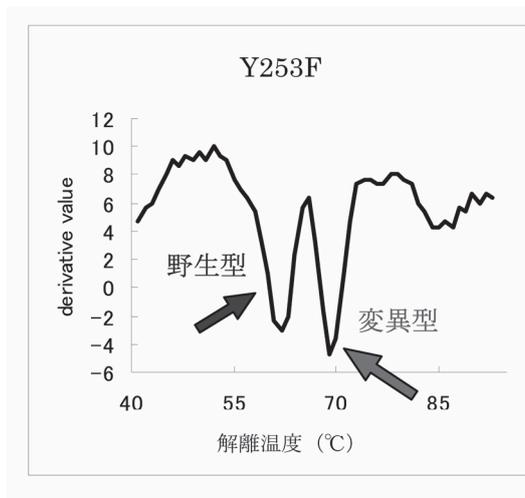


Fig.4-4 QP法による ABL/Y253F の検出例⁴³⁾

4-2 方法

4-2-1 対象・操作

日本人の健常ボランティア109名の *UGT1A1**6, *UGT1A1**28 を全自動遺伝子型解析システム i-densy[®] (ARKRAY, Inc. Kyoto, Japan) により測定した。i-densy[®] システムの概要を Fig. 4-5 に示す。試験を開始する前に、必要な数のチップと反応チューブ、試薬パック、そして全血を所定の場所にセットした。

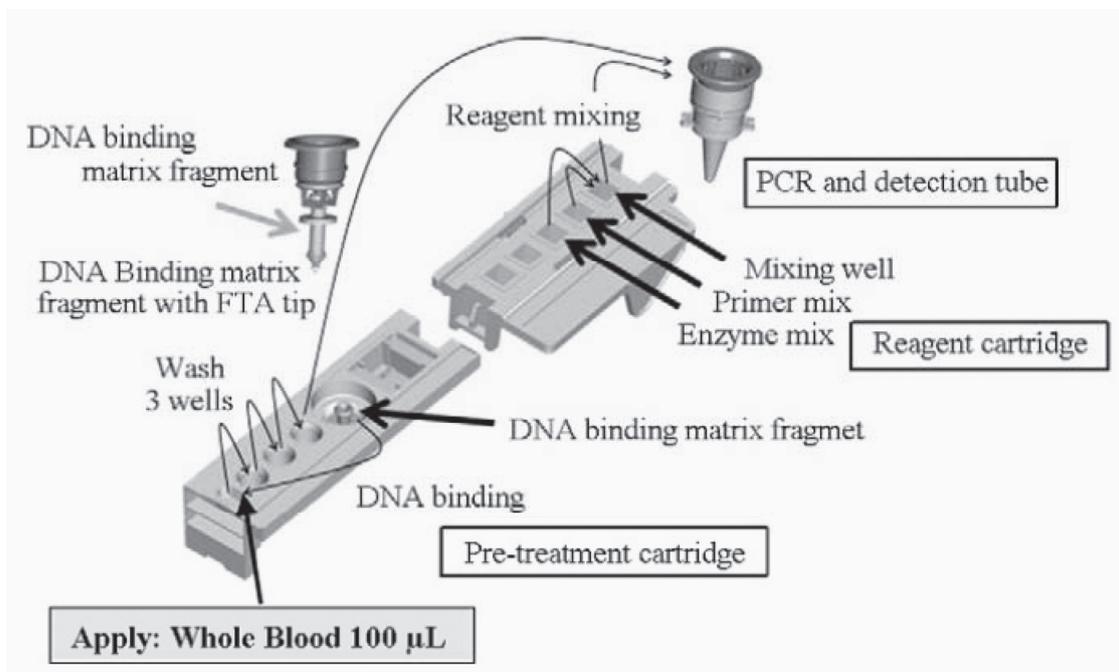


Fig. 4-5 i-densy[®] 検出システムの概要⁴²⁾

*UGT1A1*には*UGT1A2P*、*UGT1A3*などの配列が類似した遺伝子がある。そのためforward および Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) primerは、*UGT1A1*のみを増幅する配列を用いた。さらに*UGT1A1**6と*28の領域を同時に増幅できるように、それぞれのprimer配列を以下のように設定した。

*UGT1A1**6増幅用 primer : Forward: 5'-tgaatagtgtcctagcacctgacgc-3'
Reverse: 5'-caaaagactctttcacatcctcccttgg-3'

*UGT1A1**28増幅用 primer : Forward: 5'-agcttttatag tcacgtgacacagtcaaac-3'
Reverse: 5'-cgcctttgctcctgccagag-3'

QProbe (J-Bio21, Tokyo, Japan) については、原理上、末端部のシトシン (C) に蛍光標識する必要がある。さらに、解離温度 (T_m) 解析時のシグナル強度が高く、野生型と変異型のシグナルが判別しやすく、かつ、増幅反応を阻害せず増幅中にターゲット配列にQProbeが結合しないようにQProbeの配列を以下のように設定した。

*UGT1A1**6検出用 QProbe: 5'-gagacagagcattttacac-(TAMRA)-3'

*UGT1A1**28検出用 QProbe: 5'-(BODIPYFL)-ccatatatatatatataagtaggagag-P-3'

PCRは以下の条件で行った。

Initial denaturation : 95°C, 1分間
denaturation : 95°C, 1秒間
annealing : 59°C, 15秒間
extension : 72°C, 30秒間

} 50サイクル

ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR; Polymerase Chain Reaction) 完了後、QProbeが自動的に添加され、野生型と変異型解離温度 (Melting Temperature; T_m 値) の違いを測定し、遺伝子多型を検出した。

検体はQP法のみならずDS法でも同時に測定し、遺伝子多型の有無を比較検討した。

4-2-2 倫理的配慮

すべての患者データは、患者個人が特定されないように匿名化して解析を行った。本研究は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究の倫理指針に則って実施した。

4-3 結果

QP法とDS法を用いて、日本人ボランティア109名の*UGT1A1**6、*UGT1A1**28の遺伝子型を同定した。QP法により得られた結果は、従来のDS法と完全に一致していた（Fig. 4-6）。*UGT1A1**6、*UGT1A1**28の対立遺伝子頻度はそれぞれ0.142、0.110であった。これらの頻度は、日本人を対象としたその他の報告とほぼ同等であった⁴⁴⁾。



Fig. 4-6 *UGT1A1* 遺伝子多型検出結果
 同一段のブロックが同一の検体を示す。
 (A) *UGT1A1**6 遺伝子 (B) *UGT1A1**28 遺伝子
 QP: Quenching probe 法 DS: Direct Sequencing 法
 □ 野生型 □ ヘテロ接合体 ■ ホモ接合体

4-4 考察および小括

QP法から得られた結果はDS法の結果と完全に一致しており、QP法の精度の信頼性が確認された(Fig. 4-5)。さらに、QP法にi-densy[®]を適応することにより、全血をアプライしスタートボタンを押すだけで90分以内に結果が出せるようになった。DS法においては、DNAのサンプルからの抽出、抽出したDNAの標的部位の増幅、そして増幅物からの標的となる遺伝子の塩基配列の決定という3工程を経るため、結果が出るまでに約1週間かかる⁴⁴⁾。したがって、QP法はUGT1A1の遺伝子多型の検出において、精度はDS法と同等で便宜性やコストの面では優れていることが確認された。

UGT1A1の遺伝子多型の診断の意義は、従来の患者の臨床的背景にもとづく評価に遺伝的要因を加えて副作用リスクの予測精度を向上させ、リスクに応じて適切な対応が可能となることにある。投与前にUGT1A1*28またはUGT1A1*6をホモ接合体で持つと判明した場合、まずは初回投与量の減量について検討が可能となる。米国の添付文書では、UGT1A1*28をホモ接合体で持つ場合は少なくとも1レベル、たとえば180 mg / m²であれば150 mg / m²への減量を推奨している。減量以外にも、進行再発大腸癌に対してイリノテカンを併用するFOLFIRI療法とオキサリプラチンを併用するFOLFOX療法のように、同等の治療効果が期待できる他の治療法が存在すれば、レジメンの変更も選択肢となる。このように、UGT1A1の遺伝子多型の検出が簡便で迅速に行えることは、がん化学療法の有害事象を事前に予測し、回避することに繋がり、安全性や有効性を担保し、治療方針を決定していく上でも極めて有用なことである。簡便で迅速なQP法により、イリノテカンで治療を受けている患者の検査部内でのpoint-of-care testingや個別化治療が可能となると考えられる。

遺伝子多型の検出には、denaturing high-performance liquid chromatography法、DS法、real-time PCR法、TaqMan PCR single nucleotide polymorphism genotyping法、pyrosequencing and allele-specific PCR法などが駆使されてきた。しかしながら、これらの手法はQP法と比較して、時間や測定者個々の高レベルの技術や経験を要する。QP法は理論的には、PCRのプライマーとそれぞれの変異に特異的なQProbeを含む試薬カートリッジを交換するだけで、多くの変異に適応が可能である。分子標的治療の領域へゲノム情報に基づく個別化医療が臨床応用されていく上でも、QP法は極めて有用な手法となり得る可能性を併せ持っている。QP法が独自のPCR primersとQProbeにより、その他多くの遺伝子多型に適応されることにより、個別化治療が強く推し進められ広く普及されるための原動力となり得ることが期待される。

総括

がん化学療法を成功させるためには、薬剤による有害事象を可能な限り抑え、薬効を発揮させることが肝要である。そこで、がん化学療法において、「医療過誤の予防」、「投与量の最適化」、「支持療法の最適化」、「有害事象の予測」を効果的に行うための新たな知見および手法を模索した。

第1章では、医療過誤を予防するために、システム事故の予見的解析法であるFMEAをがん化学療法のレジメン登録から抗悪性腫瘍薬の調製、交付までの過程に応用し、各過程で起こり得る過誤様式に対する危険度を数値化した。危険度は、「想定影響度」、「検知難易度」、「頻度」の積から求めた。「頻度」は、がん化学療法において薬剤師が実施している「疑義照会」を「過誤」の「前段階」と位置づけ、実際に佐賀大学医学部附属病院で発生している頻度を指標とした。FMEAの結果、最も危険度が高いと算出された過誤様式は、「患者プロトコール登録時に投与量を間違える」であり、危険度の上位には投与量に関する項目が多く位置づけられた。また、危険度の評価には職種間で違いがみられ、最も危険度を高く評価したのは看護師、次いで薬剤師、医師の順であった。さらに、本研究においては、FMEAで得られた危険度の算出項目を2次元展開し、新たに「危険度マップ」を作成した。「危険度マップ」においては、

FMEAによる危険度の算出結果では、20位に位置づけられていた「処方時に投与禁忌患者へ処方する」という過誤様式が、検知難易度が高く想定影響度が高い領域にプロットされ、FMEAによる危険度算出結果だけでは見落とされてしまう過誤様式を抽出することが可能となった。以上のことから、FMEAを応用することで、がん化学療法システムに潜在する危険を数値化、視覚化させ、問題点を予見的に把握することが可能となった。医療の高度化と専門分化が進む中、その安全性は以前に増してシステムに寄与する傾向にある。システムの危機管理を行う上で、今後もこのような解析方法を用いて対策を講じていくことが、有害事象の削減に繋がると考えられる。

第2章では、投与量の最適化を行うために、Dose Intensityの低下が進行再発大腸癌におけるmFOLFOX6療法の治療成功期間と全生存率におよぼす影響について研究した。mFOLFOX6療法全治療期間においてARDIが85%以上に保たれた群を「ARDI保持群」、85未満に低下した群を「ARDI低下群」として、2群間で比較した。ARDI低下群では、延期の方が減量より発現率が有意に高かった。また、延期と減量のいずれにおいても血液毒性が主な理由であった。さらに、ARDI低下群において減量直後のコースでの好中球減少および延期の発現率が、減量直前のコースと比較して有意に減少していた。治療成功期間は、ARDI保持群とARDI低下群で有意な差は認められなかった。また、全生存期間も、両群間に有意な差は認められなかった。以上のことから、進行再発大腸癌に対するmFOLFOX6療法において、有害事象に応じた延期や減量によるARDIの低下は、必ずしも治療成功期間や全生存期間を短縮させず、化学療法が安全に継続できることが示唆された。本研究は、症例数が少ない後ろ向き研究であるため、今後は前向き研究やPK/PD研究などによる更なる検討が必要と考えられる。

第3章では、支持療法の最適化を行うために、NK1受容体拮抗薬アプレピタントの制吐効果およびQOLへの影響について研究した。高度催吐性がん化学療法を入院で施行した患者と、中等度催吐性がん化学療法を外来で施行した患者を対象とし、アプレピタント導入前を対照群、アプレピタント導入後アプレピタント群とした。アプレピタント群は対照群に比べ、全期間、急性期および遅発期の「嘔吐なし」、「悪心なし」の患者割合を有意に増加させた。また、発現率は悪心の方が嘔吐より高く、遅発期の方が急性期より高いという結果であった。Functional Living Index-Emesis問診票を用いたQOL評価でも、全期間の悪心・嘔吐による「日常生活に影響なし」患者を有意に増加させ、障害の程度も有意に軽減していた。また、QOL障害においても、悪心の方が嘔吐よりも障害の程度は深刻であった。以上の結果から、日本人の実臨床においてもアプレピタントを含む3剤併用療法により悪心・嘔吐の抑制とQOL改善効果が得られることが示された。

第4章では、有害事象の予測のため、Quenching Probe法を応用したUGT1A1遺伝子多型の全自動検出システムの構築を行った。Quenching Probe法は、グアニン消光性プローブを応用して全自動検出機が開発されており、これまで慢性骨髄増殖性疾患におけるJAK2V617F変異の迅速測定法などが確立されている。本研究においては、Quenching Probe法とDirect Sequencing法を用いて、日本人ボランティアのUGT1A1*6、UGT1A1*28の遺伝子型を同定した。Quenching Probe法により得られた結果は、Direct Sequencing法と完全に一致していた。また、UGT1A1*6、UGT1A1*28の対立遺伝子頻度はそれぞれ0.142、0.110であり、日本人を対象とした他の報告とほぼ同等であった。以上のことからQuenching Probe法は、UGT1A1遺伝子多型の検出においても適応可能であることが見出された。簡便で迅速な遺伝子多型の検出は、臨床検査室でのpoint-of-care testingを可能とし、いち早く有害事象を予測することで有害事象の重篤化や治療中断を回避できることは、臨床上的重要な意味を持つ。今後は、他の遺伝子へ応用することにより、遺伝子多型検出の普及そして、個別化医療の実現に繋がると考えられる。

以上、がん化学療法における「有害事象の削減」を目的として、「医療過誤の予防」、「投与量の最適化」、

「支持療法の最適化」, 「有害事象の予測」という4つの戦略で研究を行った。その結果, 「FMEAはがん化学療法の危機管理に有用である」, 「ARDIの低下は必ずしも予後を悪化させない」, 「アプレピタントは日本の実臨床においても悪心, 嘔吐, QOLを改善させる」, 「QP法はUGT1A1遺伝子多型の検出に有用である」ということを新たに見出した。がん化学療法は今後ますます多様化し, 高度に細分化されながら発展してゆくことが予測される。本研究の成果によって, 臨床の現場でがん化学療法における「有害事象の削減」が推進され, より安全で, より効果的な化学療法の実践に寄与できることが期待される。

参考文献

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, To err is human; building a safer health system, *Committee on Quality of Health Care in America*, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington D.C., (2000).
2. 相馬孝博, 入院患者に対する誤薬予防システム構築, *J.Natl.Inst.Public.Health*, **51**(4), 194-197 (2002).
3. 久繁哲徳, 車谷典男 監訳, 医療事故の予見的対策-医療用FMEA実践ガイド-, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations 編, じほう, 東京, (2004).
4. 田中健次, トラブルの未然防止に有効な方法:FMEAとは, *J.Natl.Inst.Public.Health*, **51**(3), 150-153 (2002).
5. 飯田修平, 医療の質向上活動(MQI)におけるFMEAの適用, *日病薬誌*, **38**, 829-834 (2002).
6. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N, Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care*, **18**(1), 9-16 (2005).
7. Kozakiewicz JM, Benis LJ, Fisher SM, Marseglia JB, Safe chemotherapy administration: using failure mode and effects analysis in computerized prescriber order entry. *Am J Health-Syst Pharm.*, **62**(17), 1813-1816 (2005).
8. Harpster RA, How to get more out of your FMEAs. *Quality Digest*, **19**, 40-42 (1999).
9. Frei E 3rd, Elias A, Wheeler C, Richardson P, Hryniuk W, The relationship between high-dose treatment and combination chemotherapy: the concept of summation dose intensity. *Clin Cancer Res.* **4**(9), 2027-2037 (1998).
10. Skipper HE, Dose intensity versus total dose of chemotherapy. *Important Adv in Oncol*, 43-64 (1990).
11. Gurney H, Dodwell D, Thatcher N, Tattersall MH, Escalating drug delivery in cancer chemotherapy. A review of concepts and practice - Part I. *Ann Oncol.* **4**, 23-34 (1993).
12. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C, Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* **332**(14), 901-906, (1995).
13. Hryniuk WM, The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy: In DeVita VT Jr, Hellman S, Roseanberg SA, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia: *Lippincott*, 121-141 (1988).
14. Hryniuk WM, Goodyear M, The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol*, **8**, 1935-1937 (1990).
15. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR): JSCCR Guidelines 2010 for the Treatment of Colorectal Cancer. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.: 25-29 (2010).
16. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, André T, Carola E, Gilles V, Lotz JP, Tournigand C, Mabro M, Molitor JL, Artru P, Izrael V, Krulik M, Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). *Ann Oncol*, **11**(11), 1477-1483 (2000).
17. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM., Schmoll HJ, Survival of patients with advanced colorectal cancer

- improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, **22**, 1209-1214 (2004).
18. Melosky B, Lohrisch C, Kollmannsberger C, Gill S, Kennecke H, Bernstein V, Fitzgerald C, Yun, J, Shah A, FOLFIRI vs FOLFOX in the general practice for metastatic colorectal carcinoma (MCRC)- Impact of 1st-line or 2nd-line treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol*, **23**, 16S:Abstr 3680; 2005.
 19. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A, FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, **22**, 229-237 (2004).
 20. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E, Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, **26**, 3523-3529 (2008).
 21. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J, Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer*, **76**(8), 1055-1061 (1997).
 22. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H, Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer*, **15**(5), 497-503 (2007).
 23. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C, Cai B, Chawla SP, Grunberg SM, Functional relevance of antiemetic control :experience using the FLIE questionnaire in a randomized study of the NK1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer*, **39**(10), 1395-1341 (2003).
 24. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM, American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol*, **24**(18), 2932-2947 (2006).
 25. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Moranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warv D, Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia multinational consensus conference. *Ann Oncol*, Suppl 5, v 228-v 239 (2010).
 26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Antiemesis Version 2. (2010).
 27. 制吐薬適正使用ガイドライン, 2010年5月(第1版)一般社団法人, 日本癌治療学会編
 28. 佐藤温, 山崎瑞樹, 忽滑谷直孝, 中町正俊, 嶋田顕, 松川正明, 栗原稔, FLIE調査票日本語 Version の開発, *癌と化学療法* **29**(2), 281-291 (2002).
 29. 酒井洋, *Cisplatin*の外来治療, *腫瘍内科* **5**(3), 347-352 (2010).
 30. Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K, Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer Sci*, **101**(11), 2455-2461 (2010).
 31. Curran MP, Robinson DM, Aprepitant: A review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs*, **69**(13), 1853-1878 (2009).
 32. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J, Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic

- treatment. *J Clin Oncol*, **24**(27), 4472-4478 (2006).
33. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, Cathcart KS, Verburg MT, Pearson LK, Compton LD, Miller LL, Baker DS, Pesheck CV, Lord RS 3rd. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. *Drug Metab Dispos*. **28**(4), 423-33 (2000).
 34. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*, **60**(24), 6921-6926 (2000).
 35. Gagné JF, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol*, **62**(3), 608-617 (2002).
 36. Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N, Saeki M, Ishida S, Nishimura T, Ando M, Saito Y, Ozawa S, Sawada J. Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos*, **31**(1), 108-113 (2003).
 37. 佐井君江, 澤田純一, 南博信, 日本人がん患者のイリノテカン個別化治療実現に向けて: UGT1A1 遺伝子多型 (*28 および *6) の意義について, *薬学雑誌*, **128**(4), 575-584 (2008).
 38. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramírez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ, Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*, **22**(8), 1382-1388 (2004).
 39. Ando Y, Fujita K, Sasaki Y, Hasegawa Y, UGT1A1*6 and UGT1A1*27 for individualized irinotecan chemotherapy. *Curr Opin Mol Ther*, **9**, 258-262 (2007).
 40. Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N, Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet. Genomics*, **17**(7), 497-504 (2007).
 41. Matsumoto N, Kakihara F, Kimura S, Kurebayashi Y, Hirai M, Yohda M, Hasegawa S, Single nucleotide polymorphism genotyping of CYP2C19 using a new automated system. *Anal. Biochem*, **370**, 121-123 (2007).
 42. Tanaka R, Kuroda J, Stevenson W, Ashihara E, Ishikawa T, Taki T, Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kawata E, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Hirai M, Majima S, Taniwaki M, Maekawa T, Kimura S, Fully automated and super-rapid system for the detection of JAK2V617F mutation. *Leuk Res*, **32**, 1462-1467 (2008).
 43. Tanaka R, Kimura S, Ashihara E, Yoshimura M, Takahashi N, Wakita H, Itoh K, Nishiwaki K, Suzuki K, Nagao R, Yao H, Hayashi Y, Satake S, Hirai H, Sawada K, Ottmann OG, Melo JV, Maekawa T. Rapid automated detection of ABL kinase domain mutations in imatinib-resistant patients. *Cancer Lett*, **312**(2), 228-234 (2011).
 44. Ureshino N, Sueoka-Aragane N, Nakamura T, Sato A, Komiya K, Iwanaga K, Mitsuoka M, Takeda Y, Hayashi S, Sueoka E, Kimura S. A fully integrated, automated and rapid detection system for KRAS mutations. *Oncol Rep*, **26**(3), 609-613 (2011).
 45. Nakamura T, Sueoka-Aragane N, Iwanaga K, Sato A, Komiya K, Abe T, Ureshino N, Hayashi S, Hosomi T, Hirai M, Sueoka E, Kimura S. A noninvasive system for monitoring resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors with plasma DNA. *J Thorac Oncol*, **6**(10), 1639-48 (2011).