

がん領域における医薬品適正使用に関する研究

林 稔展

臨床疾患薬理学教室

Proper use of medicines in cancer care

Toshinobu Hayashi

Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences

Abstract

The purpose of this study is to contribute to practice of effective, safe and economical pharmacotherapy by promoting proper use of medicines in cancer care.

1. Optimal condition to label radioisotope in the antibody in ibritumomab tiuxetan (Zevalin) therapy : A positive correlation is found in temperature and a labeling rate. Also, we were able to confirm safety for the radiation exposure. These information is thought to drive steady supply of Zevalin therapy.
2. A survey analysis of side effects caused by Zevalin : Grade 4 thrombocytopenia was occurred in 66.7 % patients given Zevalin therapy, and it was significantly high frequency as compared with previous reports. As for the patients 70 years or older, a side effect tended to become severe. By the patient education utilized these data, the serious bleeding event did not occur, and it was thought that we contributed to the safety management of the patients.
3. Established rat model to estimate anorexia caused by TS-1, an oral fluorinated pyrimidine : Weight gain suppression was found in the TS-1 dose of 15 mg/kg group. It was thought that there was not the effect of the malaise and sugar absorption abnormality as an anorectic factor. The skin reaction was not found, too. We found that we could evaluate anorexia by this model, and 15 mg/kg was a recommended dose. We want to connect it with supportive care development in future.
4. Risk factor causing dose reduction or treatment cancellation of erlotinib therapy : There were few patients who were able to maintain standard dose in erlotinib therapy. This study suggested that we need more careful observation about side effects such as skin rash for the patients 65 years or older. The reexamination of the optimal dose of erlotinib for the patients 65 years or older may be required.
5. Economic evaluation of the antiemetic therapy for the low emetic risk chemotherapy : The purpose of this study was to evaluate the effect of implementation of institutional guidelines for low emetic risk chemotherapy with docetaxel, and estimate the cost saving for all low emetic risk chemotherapies. The present results suggest that DEX alone is equally effective for preventing nausea and vomiting and less expensive compared with a 5-HT₃ receptor antagonist plus DEX in low emetic risk chemotherapy with docetaxel.

We extract the problems in clinical settings and want to improve clinical outcomes of cancer patients by promoting proper use of medicines and pharmaceutical care.

Key words : proper use of medicine, cancer chemotherapy, pharmaceutical care, pharmacoeconomics, supportive care

【緒言】

本研究では、がん領域における医薬品適正使用を推進するため、①がん薬物療法の安定供給と安全管理、②患者の Quality of Life (QOL) の維持並びに向上のための副作用管理、③経済性も含めたがん化学療法における支持療法の標準化、④医薬品適正使用のための情報提供、の4つの項目について医療薬学的見地から検討し、より安全で効果的かつ経済的ながん薬物療法の実践に貢献することを目的とした。

イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)による放射免疫療法における標識調製条件の最適化

放射免疫療法薬であるイブリツモマブチウキセタン(ibrutinomab tiuxetan : 以下、IT)は、再発・難治性の低悪性度B細胞リンパ腫、またはマントル細胞リンパ腫に対し、欧米で高い有効性と安全性が確認され期待されている^{1,2)}。ITは、放射性同位元素を抗体に標識する作業を院内で行う必要がある。そのため、RIの管理や患者管理を含めて従来の治療には必要でなかった専門知識や注意点多くある³⁾。ITは、標識不良で使用不可能となった場合は、そのまま患者の治療計画の遅延につながることや極めて高価であり調製失敗時の薬剤費負担が問題となることなどから、従来の化学療法と比較してより慎重な調製が求められる。また、実際の被曝状況についての情報はほとんどない。本研究では、現状の評価と最適な標識調製の条件について検討した。

方法

当院にてITによる放射免疫療法を受けた患者27例を対象とした。最適な標識調製の条件を把握するため、標識調製の所要時間、標識時の温度、標識率を調査した。標識時のバイアルの温度は、標識操作直前に放射温度計(AD-5613A : A&D Company Limited)を用いてバイアルのラベル面との距離を1cm、測定時間は3秒として測定した。被曝状況は、ガラスバッジJL型(千代田テクノル)を頭部と胸部に常時装着、またガラスリングFS型(千代田テクノル)を放射線管理区域の標識調製室への入室から退室までの間、左手中指(右利きの場合)に装着し測定した。また、標識調製に要する全体の時間と遮蔽板内での作業時間を計測した。

結果

標識率と温度の相関性をFig 1に示す。ITの標識率と温度の間に正の相関が認められた。標識率と標識調製時間の間には有意な相関は認められなかった。標識調製者の被曝状況について2例分の¹¹¹In- ITおよび⁹⁰Y- ITの標識調製全般に渡り、頭部と胸部の被曝線量は0mSvであった。また、作業を遮蔽板内で行う手指の部分については、2例分の¹¹¹In- ITおよび⁹⁰Y- ITの調製で被曝線量は平均2.7mSv/月であった。作業時間が長くなるほど被曝線量も増加した。

考察

欧州では約0.5%の頻度で標識不良が発生しているとされている⁴⁾。国内への搬入量は制限があり、実地で標識調製を経験する機会は少ないため、より安定した標識調製ができる条件を把握することは重要であると考えられる。標識調製の条件として、本調査において温度と標識率の間に有意な正の相関が認められたことから、15~25℃の範囲で可能な限り高めに設定した方が良好な標識率が得られることが示唆された。標識率と温度の相関性については、一般に温度が高い方がキレートとの結合が安定することから、

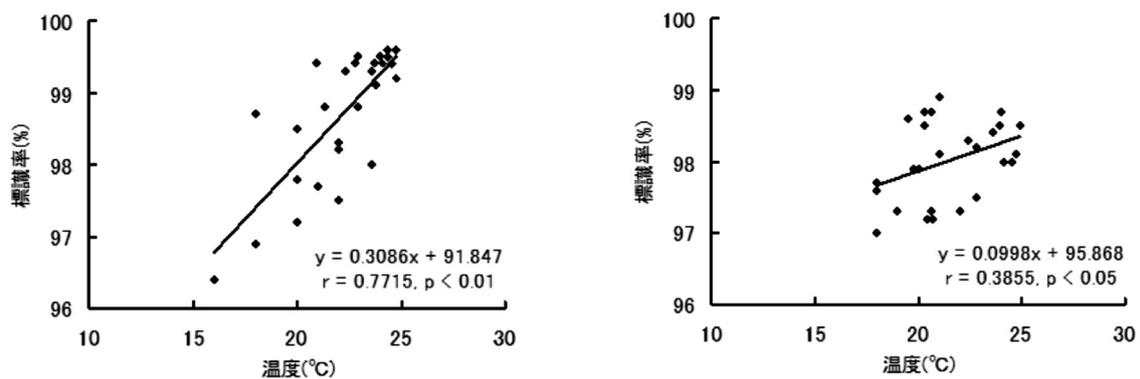


Fig 1. Correlation between labeling rate and temperature

キレート剤のチウキセタンの結合性が温度と相関している可能性が考えられるが、機序については明らかではない。本結果から、当院では標識調製時の温度設定を20～25℃とした。標識率の経時変化については、検定日に近づくにつれて標識率が減少しており、検定日の2日前を投与日とするスケジュールが最適であると考えられる。検定日における投与も十分に可能であると考えられる。安全性について、調製を1人ですべて行っても32.4mSvであり、年間の被曝線量限度を大きく下回ることがわかった。ITによる免疫放射線療法のチーム医療において、標識調製を担当するだけでなく、その条件を最適化することや安全性の確保も薬剤師の重要な役割の1つであると考えられる。

イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン)による放射免疫療法の副作用解析

⁹⁰Y-ITの主な毒性は血液毒性であり、その特徴は従来の化学療法と異なる^{5,6)}。また、自覚症状を伴う毒性は非常に少ない^{5,7)}。そのため、投与後は早期に退院となり、以後は外来での経過観察となるため、入院中に薬剤管理指導等を通して、患者に副作用の特徴や対策について十分に理解してもらう必要があるが、副作用についての詳細な情報はほとんどない。本研究では、⁹⁰Y-ITによる放射免疫療法の副作用を調査するとともに、国内第二相試験⁷⁾と比較することでその特徴について検討した。

方法

2008年10月～2009年11月の間に九州がんセンター(以下、当院)にて、⁹⁰Y-IT療法を受けた患者のうち、投与後当院にて3ヵ月以上経過フォローされた18例を対象とした。オーダーリングシステム、クリニカルパス、診療録より患者背景、血液毒性、非血液毒性および支持療法の施行状況をレトロスペクティブに調査した。毒性の評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0日本語訳JCOG版に基づいて行った。患者背景と血液毒性を国内第二相試験と比較し、副作用の特徴と重篤化に影響する因子について検討した。

結果

血液毒性の発現率については、Grade 4の血小板減少の発現率は66.6%と国内第二相試験の5.0%と比較して有意に高かった($p < 0.001$)。その他の血球系の重篤度とnadirの時期は国内第二相試験と同等であった。血小板減少は、投与後2～3週目からと他の血球系より比較的早期に減少し始め、約6週間でnadirに達していた。また、投与前血小板数低値群では投与量が減じられているにもかかわらず6例中5例(83.3%)がGrade 4であった。

血球減少と先行レジメン数あるいは年齢との関係を Fig 2 に示す。血小板減少の重篤度と先行レジメン数に有意な相関が認められた。70歳以上は全例 Grade 3 以上であり、6 例中 5 例 (83.3%) が Grade 4 であった。非血液毒性は、Grade 1 の悪心 5 例 (31.2%)、発熱性好中球減少 1 例 (6.2%)、肺炎 1 例 (6.2%) であった。

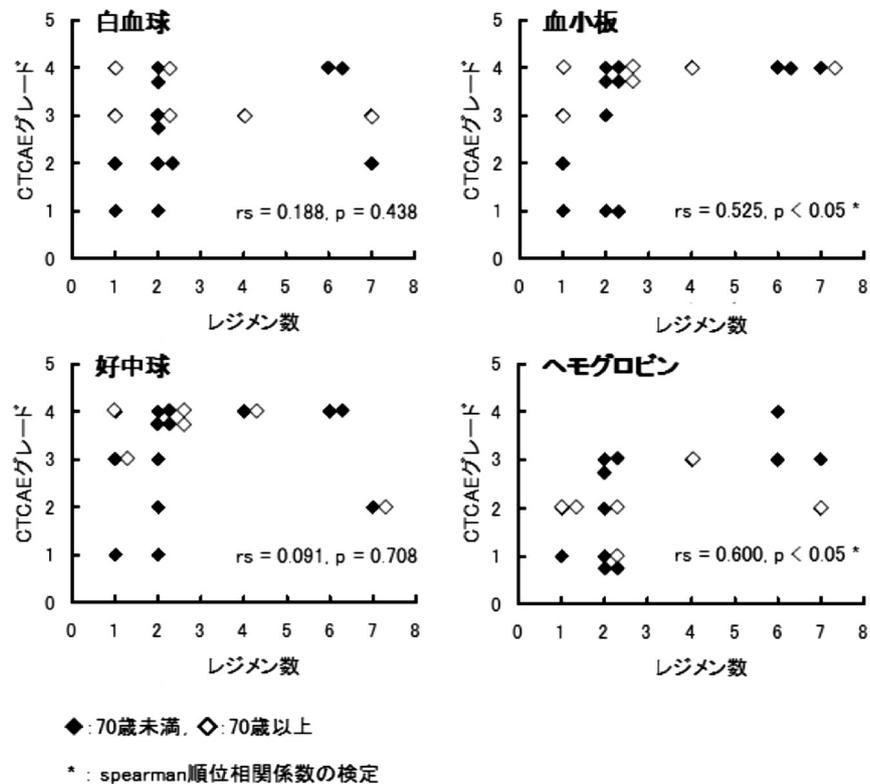


Fig 2. Correlation between cytopenia and age, or the number of previous chemotherapy

考察

本研究では、⁹⁰Y-ITの副作用について調査した。また、その特徴を把握するため国内第二相試験と比較検討した。

血液毒性について、Grade 4の血小板減少が国内第二相試験と比べ有意に多かった(p < 0.001)。白血球減少、好中球減少およびヘモグロビン減少については、Grade 3および4の発現頻度と nadirの時期ともに国内第二相試験と同等であった。⁹⁰Y-ITによる骨髄抑制は、化学療法歴や骨髄浸潤の程度と関連があるとされている^{8,9}。本調査においても血小板減少と先行レジメン数に有意な相関が認められた(rs=0.525, p<0.05)。また、⁹⁰Y-IT投与前の血小板数が骨髄予備能の指標の一つであり、投与後の血小板減少と関連するとされている⁸。当院症例では、投与前血小板数低値群では投与量が減じられているにもかかわらず6例中5例(83.3%)がGrade 4であったが、一方で国内第二相試験ではGrade 4は0%であった⁷。当院症例と国内第二相試験ともに投与前血小板数低値群では、先行レジメン数が多い傾向は同様であった。当院症例では投与前血小板数低値群に70歳以上の高齢者が3例(50%)含まれており、何れも国内第二相試験には含まれない73歳以上であった。以上より、先行レジメン数が血小板減少の重篤化に関連し、このことが当院と国内第二相試験のデータの相違の一因であると考えられる。しかし、当院と国内第二相試験の投与前血小板数低値群における血小板減少の重篤度の相違や患者背景で当院症例の年齢層が高い傾向があったことから、年齢との関連も示唆される。日本人においては化学療法歴以外に年齢も血小板

減少の重篤化に関連している可能性が考えられるが、今後多数例での確認が必要である。

血液毒性は、遅発的に発現するため退院後に nadir となる。輸血などの支持療法を要する場合も多いため、入院中に質の高い患者教育を行い、血球減少のリスクや発熱時の対応、輸血などの支持療法について十分に患者の理解と認識を高めておくことが重要である。本調査で新たに得られた情報は薬剤管理指導や副作用モニタリングの質的向上につながり、⁹⁰Y-IT による放射免疫療法における患者の安全管理に寄与するものと考えられる。

ティーエスワン®による食欲不振に対する新規支持療法の探索

フッ化ピリミジン系抗がん剤であるティーエスワン®(TS-1)による副作用の中で、食欲不振は治療継続を困難にする大きな要因となっている。治癒切除した stage II / III の胃癌患者を対象とした ACTS-GC 試験¹⁰⁾では、非血液毒性は食欲不振が61%と最も多く、Grade 3が5.8%、Grade 4も0.2%で認められている。必ずしも悪心嘔吐や胃腸障害がなくとも、高頻度に食欲不振が発現している。ACTS-GC 試験において服薬コンプライアンスを実投与量と計画投与量の比(RP比)で比較すると、RP比が70%以上の患者に比べ、70%未満の患者で生存率が低かったと報告されている¹¹⁾。さらに休薬や減量を行いながらもプロトコルどおりの12か月の服用を行えた患者が最も生存率が高かったとされている¹¹⁾。食欲不振については現時点で有効な対策は確立していない。

S-1などフッ化ピリミジン系抗がん剤は継続的服用が重要であり、治療効果の減弱やQOLの低下にもつながる食欲不振のメカニズムとその対策について検討する必要がある。そこで、本研究では、TS-1による明らかな消化管障害がみられない食欲不振モデルを作製し、最終的には、TS-1による食欲不振モデルを用いて、それに対する支持療法を探索することを目的とした。

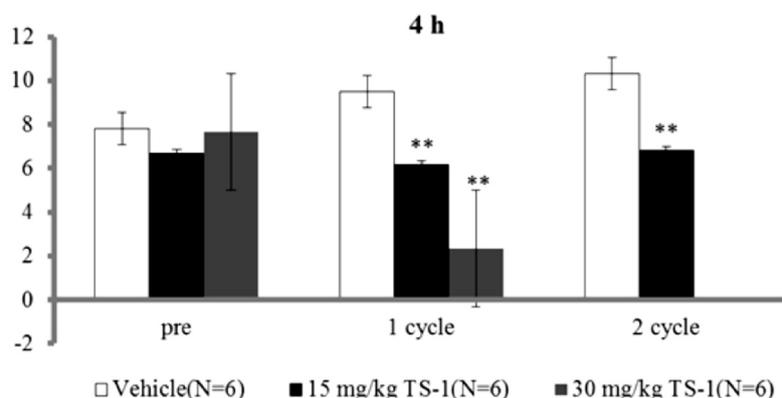
方法

使用動物は、8週齢Sprague-Dawley系雄性ラット(280-314g, 九動, 佐賀)を用いた。実験スケジュールは、Day 0にTS-1投与前の体重、摂食量の測定を行った。Day 1-7の7日間TS-1を連日経口投与した。投与量は、Vehicle群、15mg/kg、30mg/kgとした。Day 6から24時間絶食を行った後、Day 7に普通食の摂食量の測定を行い、これを1サイクルとして2サイクル行った。食欲不振の評価として、普通食摂食量並びに飲水量測定を行った。また、TS-1投与以外の要因を検討するため以下の検討を行った。食事による糖吸収へ及ぼす影響を調べるため、糖負荷試験を行った。悪心嘔吐の影響を評価するため、高脂肪食ならびにカオリン摂食量の測定を行った。Von Frey test と Acetone test にて末梢神経障害の評価を行った。

結果

ラットの体重変化について、TS-1 15mg/kg 投与群では体重の増加が抑制された。また、30mg/kg 投与群では体重の減少が認められた。摂食量については、TS-1 投与群では、15mg/kg 群および30mg/kg 群の何れにおいても1サイクル目から有意な摂食量の減少($p<0.05$)が認められた(Fig 3)。運動量については、TS-1 投与群とコントロール群の間に差は見られなかった。また、TS-1 15mg/kg 投与群において、2サイクル目に飲水量が有意に減少した($p<0.05$)

TS-1 投与群とコントロール群の間に血糖値に差は認められなかった。高脂肪食とカオリンの何れにおいてもTS-1 投与群とコントロール群の間に摂食量に差は認められなかった。TS-1 30mg/kg 投与群において、コントロール群と比較して、手および足底に赤みが強い傾向が認められた。また、鼻周囲に出血が認められた。15mg/kg 投与群では、大きな変化は認められなかった。



* p<0.05, ** p<0.01 vs.vehicle, ## p<0.01 vs. oxa
(ANOVA followed Dunnett's test)

Fig 3. Change of the food consumption

考察

明らかな消化管障害がない状況での食欲不振の発現を評価するため、TS-1 15mg/kg および 30mg/kg を7日間連日経口投与することにより評価した。その結果、1サイクル目から15mg/kg投与群では体重の増加の抑制が、30mg/kg投与群では体重減少が認められた。しかしながら、30mg/kgでは最終的に全例が死亡したことから、投与量が過剰であると考えられた。

食欲不振の要因を検討するため、運動量と糖負荷試験を行ったところ、TS-1投与により運動量が減少しなかったことから、倦怠感による食欲不振の可能性は低いものと考えられた。また、血糖値に変化が見られなかったことから、糖吸収と体重減少に関連がある可能性は低いと考えられた。また、皮膚障害の評価として足の皮膚の状態と鼻周囲の状態を視覚的に観察したところ、TS-1 15mg/kg投与群では、コントロール群と比べ皮膚の硬化や乾燥が見られたが、軽微であった。本検討の結果より、ラットを用いたTS-1による食用不振モデルにおいて、TS-1の投与量は15mg/kgが有力な候補の一つとなることが示唆された。

軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法の院内統一による臨床効果の検証及び経済評価

質の高いがん薬物療法を提供するため、化学療法レジメンの標準化は重要である。標準化によってインシデントや医療過誤の未然回避だけでなく、在庫管理やコスト削減にもつながり、患者のQOLの向上も期待できる。制吐療法についてはガイドラインが公表されているが、軽度催吐リスク(LEC)の制吐療法については、エビデンスが乏しく慣習的な処方も多かった。当院では海外の制吐療法ガイドライン^{12,13,14)}を参考にLECの制吐療法をデキサメタゾン単剤推奨とした。しかし、効果と安全性を懸念する意見があったことから、効果と安全性の検証と経済評価を行った。

方法

2008年5月～2009年4月の間に乳がんの術前または術後補助化学療法としてドセタキセル(DTX)単独療法を受けた患者97名(制吐療法変更前41名および変更後56名)を対象とした。院内における制吐療法を、オンダンセトロン(OND) 4mgとリン酸デキサメタゾン(DEX) 8mgの併用からDEX 12mg単剤へと変更し、変更による効果を評価するため、後方視的に医療者の視点から費用最小化分析を行った。

結果

変更前後の悪心、嘔吐、便秘および不眠の発現頻度は有意差は認めなかった。化学療法1コースあたりの薬剤費は5,895円削減された。一方、人件費は41,955円であった。これにより導入後1年間のコスト削減効果は7,690,424円と推定された。

Table 1. Costs of antiemetic medications for patients with low emetic risk chemotherapy before and after implementation of the institutional antiemetic guidelines.

Antiemetic treatment	Unit cost (\$)	Before		After	
		No. of courses	Cost (\$)	No. of courses	Cost (\$)
AZA 10 mg + DEX 8 mg	67.8	58	3,932.1	26	1,762.7
OND 4 mg + DEX 8 mg	68.0	822	55,862.3	0	0
OND 4 mg + DEX 4 mg	65.7	288	18,921.6	336	22,075.2
GRA 3 mg	65.3	11	718.3	13	848.9
DEX 12 mg	7.5	297	2,226.7	824	6,177.9
Total	-	1,476	81,661.0	1,198	30,864.7
Cost per treatment (\$)			55.3		25.8

考察

LECにおける制吐療法として、DEX単独療法はOND+DEX併用療法と効果および安全性は同等であり、患者ケアの質を低下させることなくコスト削減につながることを示唆された。

エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査

エルロチニブは、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)の一つであり、二次治療以降の非小細胞肺癌患者において生存期間の延長が証明された¹⁵⁾。エルロチニブは生存期間の延長のみならず、咳、呼吸困難感、疼痛などの症状を改善し、患者のquality of life(以下、QOL)を向上させる¹⁶⁾ことも報告されており、服用を長期に継続することが重要と考えられる。エルロチニブの標準量は、欧米同様に150mgとされている。しかしながら、実地診療において日本人における副作用の発現頻度は欧米人より高いことが臨床上指摘されている。そのため、標準量で治療継続困難な症例も少なくなく、副作用発現に応じた用量調節が行われている。また、エルロチニブは生存期間の延長のみならず、患者のQOLを改善することも報告されており、服用継続が重要である。そこで、エルロチニブにおける投与量および適正使用に関する実態調査を行った。

方法

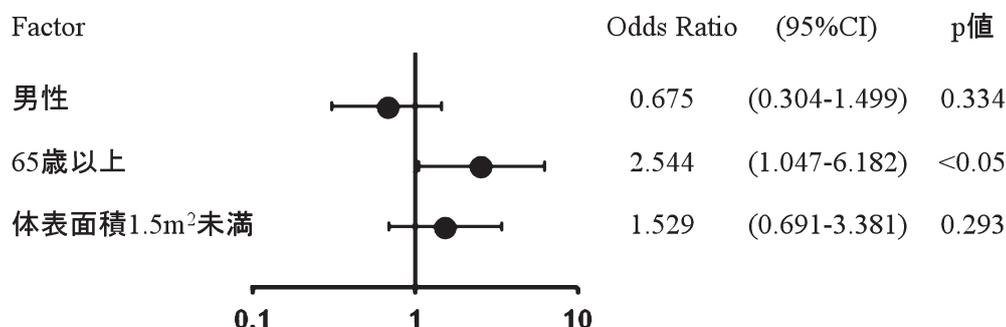
調査期間中に服用を開始し服用が3カ月以下の症例を初回投与例、服用継続中の症例を維持投与例とした。

結果

初回投与例について、標準投与量150mgを維持していた症例は73例(57.0%)であった。減量を要したのは31例(24.2%)、中止例は24例(18.6%)であった。一方、維持投与例については、標準投与量150mgを維持していた症例は43例(28.8%)であった。減量を要したのは77例(50.9%)、中止例は31例(20.5%)であった。以上より、多くの患者において標準投与量が維持できていないことが明らかとなった。次に減量や中止に影響を与える背景因子について検討した。その結果、初回投与例と維持投与例ともに減量

中止となった症例の年齢が標準投与量を維持していた症例と比べ有意に高く、年齢65歳以上で減量中止が有意に多かった。また、体表面積が小さい方が、減量中止が多い傾向がみられた (Fig 4)。

a) Duration of drug exposure within three months



b) Duration of drug exposure over three months

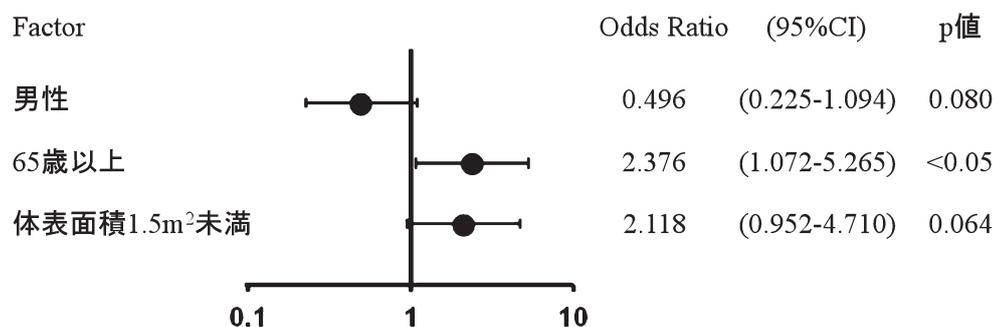


Fig4. Risk factors of dose reduction or treatment cancelation of erlotinib therapy

考察

本研究では、減量・中止を要した症例の平均年齢が標準量を維持した症例と比べ有意に高く、また年齢65歳以上が減量・中止に影響する有意な因子であることが示唆された。三露らは、年齢65歳以上とアルブミン値3.8g/dL以下が、エルロチニブの服用継続に影響する有意な因子¹⁷⁾と報告している。高齢者では生理機能が低下していること、エルロチニブの投与量は体格によらず一定であるため、相対的に薬剤曝露量が大きくなることが一因と考えられた。エルロチニブは空腹時投与とされているが、本検討では不適切な用法指示が9.0%に認められた。減量、中止への明らかな関連は認められなかったが、食事の影響でAUCが増加し副作用増強の可能性も懸念されるため、適正使用への積極的な介入が必要であると考えられた。治療効果向上のためには、服薬アドヒアランスや副作用のマネジメントとともに、特に65歳以上ではより慎重なモニタリングが必要である。

【総括】

高度化するがん医療の進歩に伴い、薬剤師の専門性を活かしたより良質かつ安全な医療を提供するという社会的要請の応えるため、がん薬物療法等について高度な知識・技術と臨床経験を備える薬剤師を養成し、国民の医療・健康・福祉に貢献することを目的として、がん専門薬剤師認定制度が制定された。

がん専門薬剤師の役割は多岐に渡るが、がん薬物療法の安全性確保、がん薬物療法の最適化、教育と情報提供、臨床薬学的研究の推進に集約される。

本研究では、安全管理と安定供給、副作用管理、医療経済、処方実態調査による情報提供に関して医薬品適正使用につながる新知見を得た。がん医療においては、依然として多くの解決すべき課題が残されており、がん専門薬剤師は、安全、安心、効果的ながん薬物療法を実践するために一層の貢献が求められている。そのためには、臨床における問題点を抽出し、薬学的な視点から研究を行い、エビデンスを構築していくことが必要である。医療・研究・教育をバランスよく展開し、患者中心の医療の発展に貢献したいと考える。

【参考文献】

- 1) T. E. Witzig, L. I. Gordon, et al. (2002) Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 20, 2453-2463.
- 2) T. E. Witzig, I. W. Flinn et al. (2002) Treatment with ibritumomab tiuxetan Radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 20, 3262-3269.
- 3) 遠藤啓吾, 油野民雄 ほか: “イットリウム-90 標識抗CD20抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル2009年9月第2版”, イットリウム-90 標識抗CD20抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル作成アイソトープ内用療法専門委員会, 日本アイソトープ協会, 東京, 2009, pp.1-83.
- 4) 絹谷正剛 (2009): 核医学的観点からゼヴァリン®実施医師にお伝えしたいこと, *血液フロンティア*, 19, 1941-1948.
- 5) T. E. Witzig, L. I. Gordon et al. (2002) Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 20, 2453-2463.
- 6) T. E. Witzig, C. A. White et al. (2003) Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 21, 1263-1270.
- 7) K. Tobinai, T. Watanabe et al.: (2009) Japanese phase II study of 90 Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma, *Cancer Sci.*, 100, 158-164.
- 8) J. Y. Blay, A. L. Cesne et al. (1998) A Risk Model for Thrombocytopenia Requiring Platelet Transfusion After Cytotoxic Chemotherapy, *Blood.*, 92, 405-410.
- 9) Nakagawa, M., et al. (2012). “Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma.” *Jpn J Radiol* 30 (8): 642-647.
- 10) Sakuramoto, S., et al. (2007). “Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine.” *N Engl J Med* 357 (18): 1810-1820.
- 11) Sasako, M., et al. (2011). “Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer.” *J Clin Oncol* 29 (33): 4387-4393.
- 12) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al (1999) Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 17: 2971-2994
- 13) The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (2006) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 17: 20-28

- 14) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. V.2. 2010.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf. Accessed 17 June 2010
- 15) F.A.Shepherd, J.R.Pereira et al. (2005). Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer, N. Eng. J. Med., 353, 123-132.
- 16) A.Bezjak, D.Tu et al. (2006). Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the national cancer institute of Canada clinical trials group study BR.21, J. Clin. Oncol., 24, 383-3837.
- 17) 三露久生, 尾上雅英ほか (2010) エルロチニブ服用継続に影響を及ぼす因子の探索, 日本病院薬剤師会雑誌, 46, 1653-1656.