

肺癌内科 診療マニュアル

EBMと静岡がんセンターの臨床から

山本 信之 監修

宿谷 威仁 編

三浦 理

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器グループ 著

⑧ 医薬ジャーナル社

経口抗癌剤（PPAR- γ agonist 作用を主な薬効発現機序とする薬剤）の第 I 相臨床試験における薬剤師の関わり

- ・当院において、PPAR- γ agonist 作用による抗腫瘍作用を期待して精製された新規抗癌剤（仮に A 剤とする）第 I 相試験が実施された。
- ・A 剤はインスリン抵抗性改善薬として市販されているピオグリタゾンと同一の薬理作用を持つ薬剤で、*in vitro* の研究結果より、ピオグリタゾンと比較して標的に対する薬理作用が数倍強力であることが明らかとなっている。
- ・すなわち、A 剤投与によりピオグリタゾンで起こる浮腫や体重増加といった既知の有害事象がより高頻度かつ重篤に出る可能性が考えられ、実際先行していた海外における第 I 相試験では、浮腫や体重増加による用量制限毒性(dose limiting toxicity: DLT)が出現していた。
- ・当院ですでに投与を開始された数例の患者において、通常の浮腫対策（ループ利尿剤先行の薬物治療）では十分にコントロールできない症例が経験され、適切な対症療法の確立が大きな課題となった。
- ・薬剤師治験担当の薬剤師に、治験担当医師より利尿剤の処方に関する相談があり、これまでのピオグリタゾンでの体液貯留事象のメカニズムとその対処を参考にしつつ、関連する論文等を根拠に当院採用の利尿剤を駆使してどのような対処が可能であるかを検討した^{1,2)}。
- ・担当薬剤師は、それまでの症例で実施されていたループ利尿剤先行の薬物治療から、抗アルドステロン薬先行の治療へと推移することを提案し、複数診療科にまたがる第 I 相試験カンファレンスにおいて、治験責任医師および分担医師間での有害事象対策のコンセンサス作りのための案を作成した。

III 治験薬による有害事象に対する薬剤師の提案

- ① 治験薬投与開始後、体重増加 Gr 1（ベースラインより 5% 増加）程度となった時点でスピロラクトン(50 mg)を開始。スピロラクトン継続時に副作用（女性化乳房等）が気になるようならエプレレノンへの変更の余地もある。
- ② さらに、体液貯留関連事象が進行するようであれば、電解質推移（K 値等）に注意しつつループ利尿剤等を適宜追加する。
- ③ 個々の症例の併用薬や電解質の推移等に従って、薬剤師に適宜相談していただき、最適な薬剤使用について協議する。

- ・提案した内容はほぼ採用され、それに基づいた対処を行った結果、その後の症例も経口利尿剤のみで概ね浮腫、体重増加がマネジメントされ、対策案提示後に実際に薬剤師が利尿剤選択に関して介入した症例を図に提示する。 内の薬剤の種類や投与量の選択は、医師と薬剤師の協議のもと、決定された。

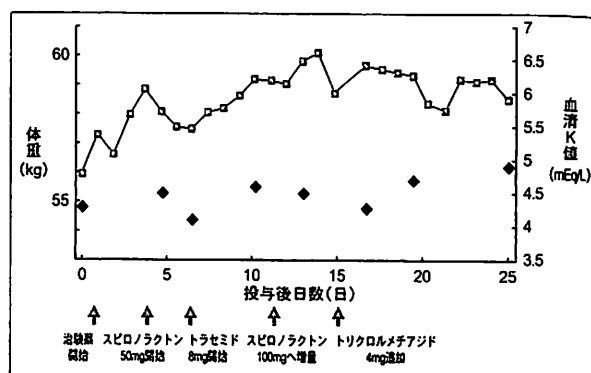


図 4 症例提示：治験薬投与後の体重およびK値の推移と利尿剤投与

(※ 375～376 頁の内容は、治験依頼者の許可を得て掲載しました)

おわりに

- ・新規薬剤の第 I 相試験においては、可能な限り薬理作用から有害事象を予想し、適切な対応法をチームで検討し円滑に試験を遂行することが肝要である。
- ・今後、分子標的治療薬の開発が進み、従来の抗癌剤とは異なる薬理作用を通して抗腫瘍効果を発揮する薬剤がますます増えるものと予想され、診療チームの一員としての薬剤師の存在意義はさらに増すと考えられる。

参考文献

- 1) Karalliedde J, et al : J Am Soc Nephrol 17 : 3482-3490, 2006
- 2) 麻生好正 ほか：薬局 60 : 279-282, 2009

Ⅲ. 治験での注意点

2. 薬剤師の視点から

【大橋 賢賢・三浦 理】

治験薬とは「治験において被験薬若しくは対照薬として用いられる有効成分を含む製剤（承認の有無は問わない）又はプラセボ」と定義されている。基本的には製薬会社からの受託試験用に搬入された薬剤であり、医薬品の臨床試験の実施基準（good clinical practice：GCP）に則った上での厳密な管理が要求される。

これまでのわが国における新規抗癌剤の治験は、海外の実地臨床で使用実績のある薬剤を導入するために、わが国で独自に第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施し、日本人における有効性と安全性の評価を検証した後に承認申請するというパターンが多かった。最近では、海外で同時期に第Ⅰ相試験が実施されている薬剤や、ヒトへの投与が初めての薬剤（first in human 試験）の第Ⅰ相試験も増えてきている。そのため、予想される有害事象や治験薬の安定性をはじめとした事前情報が少なく、温度管理や投与方法（適合品以外の投与ルート禁止など）に関して薬剤師も注意を要する。

治験薬調剤、薬剤管理時の注意点

- ・複数のがん種や治験で使用されている治験薬の中には、外観や名称が同一もしくは酷似しているものが多く、ロット確認などを通して当該試験用の薬剤であるか否かなどの確認が必須となる。
- ・市販されている薬剤を re-labeling して白箱提供されてくる治験薬もある。調製時にバイアル単体になると市販薬と外観で区別できない場合もあり、治験薬として識別できるような工夫（当院では、個々の試験に特化した識別用のシールの貼付などを実施している）や払い出し方法の検討が必要である。

Ⅳ. 治験での注意点

② 治験薬混合調製（ミキシング）時の注意点

- ・治験薬が注射剤の場合、輸液製剤への溶解後の安定性を考慮し、あらかじめ調製手順や、調製後から被験者への投与までの時間的制約が設定されている試験がある。治験実施計画書や治験依頼者から指示されている調製法を遵守し、臨床試験コーディネーター（clinical research coordinator：CRC）との連携を密にして、患者の待ち時間短縮と逸脱防止に努める必要がある。
- ・抗体製剤を除く注射抗癌剤の治験薬の場合、無菌調製室で調製する薬剤師の被曝防止の観点から、事前に治験薬概要書の製剤特性の記載を眺む、もしくは依頼者への疑義にて治験薬の揮発しやすさなどの薬剤特性を調査しておく必要がある。

③ 治験薬投与患者への薬剤管理指導業務時の注意点

- ・治験薬投与患者では、既往歴や併用薬剤および健康食品等のチェックの際に、治験実施計画書に規定されている併用禁止療法や制限療法の確認も担当薬剤師の重要な責務である。
- ・すでに市販されている薬剤が治験薬の併用薬として使用される場合、相互作用の解釈が添付文書上の記載と異なる場合がある。そのため併用薬剤に関しては、添付文書のみならず治験実施計画書にある併用薬剤に関する規定をその都度確認し、逸脱を防ぐ必要がある（例：カベシタピンを含む治験において、添付文書上は併用注意であるワルファリンカリウムが治験実施計画書上は併用禁忌である場合など）。
- ・当院では、海外での投与実績の少ない第Ⅰ相試験の抗癌剤の治験の受託が増えている。当然、有害事象に関しても情報が乏しく、通常第Ⅰ相試験よりも慎重な観察・対応が必要となる。このような場合、担当薬剤師が想定される作用機序や類薬の有害事象の報告などから、統一した対症療法の提案を事前に行うことが、適切な試験遂行に非常に有用となる。
- ・当院で経験した第Ⅰ相試験において、薬剤師の介入が成功した事例について次項に紹介する。

557 P.

肺癌内科診療マニュアル

～ EBM と静岡がんセンターの臨床から ～

定価 8,190 円 (本体 7,800 円 + 税 5%)

2011年10月10日初版発行

監修 山本 信之

編者 宿谷 威仁

三浦 理

発行者 岩見 昌和

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN978-4-7532-2511-8 C3047 ¥7800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構(**JCOPY**)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム(**JCLS**)に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979)の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。株式会社 医薬ジャーナル社