

肺がん患者における塩酸アムルビシン化学療法による 副作用の解析：化学療法ワークシート作成の試み

堀 雄史^{*1,2}, 窪田佳代子³, 三村泰彦³, 足立伊佐雄³, 川上純一¹

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部¹

浜松医科大学がん教育研究センター²

富山大学附属病院薬剤部³

Analysis of Adverse Drug Reactions due to Amrubicin Chemotherapy in Lung Cancer Patients

Katsuhito Hori^{*1,2}, Kayoko Kubota³, Yasuhiko Mimura³,

Isao Adachi³ and Junichi Kawakami¹

Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine¹

Cancer Education and Research Center, Hamamatsu University School of Medicine²

Department of Pharmacy, Toyama University Hospital, University of Toyama³

{ Received August 6, 2007
Accepted November 28, 2007 }

To investigate the safety profile of amrubicin hydrochloride (AMR), we conducted a review of adverse drug reactions (ADRs) due to AMR in records of patients treated at Toyama University Hospital. Using the results, we designed a new AMR chemotherapy worksheet for lung cancer. The design of the new worksheet was based on that of existing reports. In 13 inpatients treated with a total of 30 courses of AMR chemotherapy during the period of the review, though the AMR dose was lower than the recommended dose, neutropenia and thrombopenia of grade 4 in the Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) occurred in half of them. While non-hematological toxicities of grade 4 were not observed, some patients had persistent nausea, anorexia, and general malaise. Antiemetic 5-HT₃ antagonists were administered to most of the patients, and 3 courses of concomitantly administered dexamethasone achieved perfect remission of nausea and vomiting. In the new worksheet, AMR dose-limiting toxicities, history of taking anthracyclines, and previous hematological toxicities are recorded for checking prescriptions. It also includes a table of possible ADRs, their symptoms and time of occurrence for monitoring purposes, as well as a notice to patients to pay attention to nonproductive cough and dyspnea, the initial symptoms of interstitial pneumonia.

Key words — lung cancer, chemotherapy, amrubicin, adverse drug reactions, work sheet

緒 言

悪性新生物は、近年のわが国における死亡原因の第1位であり、その死亡数は約33万人(2005年)に達している¹⁾。なかでも、肺がんによる死亡数は、6.2万人で増加中であり、部位別での死亡率でも1位にある^{1,2)}。肺がんの治療薬として、1980年代に登場した白金製剤に加えて、1990年代からは新規抗悪性腫瘍薬が順次発売されたことにより、その治療成績は向上しつつある³⁾。一方、抗悪性腫瘍薬が持つ副作用の克服は肺がんの化学療法に

おける一つの大きな課題となっている³⁾。

最近、がん化学療法のレジメンごとに発現しやすい副作用とその発現時期を予測し、効率的にモニタリングするためのがん化学療法ワークシートが作成されて広く用いられている^{4,5)}。がん化学療法ワークシートの有用性は高く評価されているが⁵⁾、各レジメンや各施設での実施状況に応じて作成する必要がある。

塩酸アムルビシン(カルセド[®], 日本化薬(株), AMR)は、わが国で全合成されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬である⁶⁾。本薬剤は2002年12月より発売され、現在では主に肺がん再発時に単独使用されている^{6,7)}。

* 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1; 1-20-1, Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka, 431-3192 Japan

AMR は未治療進展型小細胞肺癌に対して行われたシスプラチンとの併用投与による第 I ~ II 相試験で高い奏効率を示したことから世界的にも注目を浴び、今後は使用機会の上昇が見込まれている⁸⁾。しかし、本薬剤は発売開始からこれまでの期間は短く、その副作用の強度や持続期間などの報告も少ないため、事前の注意喚起や副作用発現の予測が困難であった。

そのため本薬剤の副作用を調査し、この結果より本薬剤を投与する際に用いるがん化学療法ワークシートを作成した。本研究では肺癌患者における AMR による副作用を集計して患者背景や治療内容に基づいて解析することを目的とした。そして、本調査における副作用解析を臨床開発時の企業報告のデータと比較した。さらにこれらの結果を用いて、肺癌治療における AMR 使用時の新たなワークシートの作成を試みた。

方 法

1. 副作用調査

1) 対象

富山大学附属病院において 2004 年 1 月から 2005 年 9 月までに AMR の投与を受けた患者の診療録・看護記録・薬剤管理指導記録より患者背景および副作用をレトロスペクティブに調査した。なお、本研究は富山大学倫理委員会の承認を得て実施した。

2) 調査項目

年齢、性別、身長、体重、体表面積、がん種および病期分類⁹⁾と、過去の化学療法歴、AMR 投与量および同時に使用された制吐療法薬を調査した。副作用については、診療録・看護記録・薬剤管理指導記録に記載された有害事象を網羅的に解析し、そのうち発現頻度や症状から AMR 単独療法時に注意が必要であると予想される副作用を抽出した。その結果、血液毒性として白血球数、好中球数、血小板数ならびにヘモグロビン、血液毒性以外のものとして悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、熱発、下痢、全身倦怠感、味覚障害、口内炎および注射時の違和感を調査対象とした。これらの症状の発現時期、発現期間、重症度を調査した。重症度分類は、有害事象共通用語規準 v 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版の基準に従った¹⁰⁾。

2. 企業報告との比較

「1. 副作用調査」にて集計した副作用症状の発現頻度と重症度について、新医薬品の「使用上の注意」の解説¹¹⁾に記載された臨床開発時のデータのうち、非小細胞肺癌ならびに小細胞肺癌に 3 日間連続投与された 181 例と比較した。また白血球数、好中球数および血小板数の減少については症状の最重症日を、悪心・嘔吐および食欲不振は症状の発現時期と持続期間について企業報告と

比較した。

3. ワークシート作成の試み

副作用調査の結果および企業報告^{6,7,11)}からがん化学療法ワークシートを作成した。記載様式として、池末らの報告における書式に準じた^{4,5)}。横軸に時間軸、縦軸に抗悪性腫瘍薬の投与スケジュール、処方薬、自覚所見、他覚所見、投与前チェック事項および指導内容を記載した。

結 果

1. 副作用調査および企業報告との比較

対象患者の背景を表 1 に示す。患者は全 13 名であり、のべ 30 コースについて解析を行った。対象患者の 13 名中 11 名が男性であり、平均年齢は 66.8 歳であった。がん種については、腺がん和小細胞がんが、それぞれ 7 名と 6 名であった。

AMR はすべてセカンドライン以降で使用されており、AMR 投与以前の化学療法歴は平均 3.23 レジメンであった。AMR 投与量は平均 36.1 mg/m²であり、1 コースあたりの日数は 26.8 日であった。AMR 単独療法のプロトコル例を図 1 に示す。以下「投与〇日目」は AMR 投与初日からの日数として記した。

表 1. 患者背景(全 13 名, のべ 30 コース分)

	平均(範囲) または人
性別	男性 11、女性 2
年齢〔歳〕	66.8 (49-78)
体表面積〔m ² 〕	1.52 (1.23-1.81)
化学療法歴〔レジメン数〕	3.23 (1-5)
がん種	腺がん 7 stage IV:4、IIIb:2、IIb:1 小細胞がん 6 ED:4、LD:2
アムルピシン投与量〔mg/m ² 〕	36.1 (30-45)
投与クール数	2.31 (1-4)
1コースあたり日数〔日〕	26.8 (21-35)

Day 1, 2, 3

1. ソルデム®3A注 200 mL 1 本
持続静注 9:00開始
本体 3hr
化学療法終了後に抜去

2. 生理食塩注 100 mL 1 本
カイトリル®注 3 mg/3 mL 1 本
持続静注 9:10開始
側管 0.5 hr

3. 生理食塩注 20 mL 1 本
カルセド®注射用 mg
静注 9:40開始
側管 5 min

Day 4-28 休薬

(好中球減少時、G-CSF製剤を使用)

図 1. 塩酸アムルピシン単独療法のプロトコル例

表2. 血液毒性についての副作用発現率と最重症日

	調査結果			企業報告		
	副作用発現率 [%]		最重症日 [日]	副作用発現率 [%]		最重症日 [日]
	総数	うちgrade4		総数	うちgrade4	
白血球数減少	100	13.3	13 (5-21)	93.9	16.0	14 (8-20)
好中球数減少	73.3	16.7	15 (9-21)	95.0	48.1	15 (5-22)
血小板数減少	66.7	3.3 *	15 (12-16)	47.0	10.5 *	14 (6-33)
ヘモグロビン減少	92.3	0		81.2	2.8	

*:判定基準が異なる 本調査では 25×10^4 /mL未満に対し、企業報告は 29×10^4 /mL以下を集計

血液毒性についての副作用発現率および最重症日を表2に示す。grade 4の好中球数減少と血小板減少がそれぞれ16.7%と3.3%に発現した。ヘモグロビン減少については、その半減期を勘案して、コースごとではなく患者ごとに集計したが、grade 4を示す症例はなかった。白血球、好中球および血小板減少については、最重症日の中央値が投与2週間後であり、5日後から21日後にすべての症例が最重症日を迎えた。企業報告と比較すると、grade 4の好中球数減少が本調査では低頻度であった。その他の症状の発現頻度および最重症日は企業報告と大きな違いがみられなかった。

血液毒性以外の副作用発現率を表3に示す。すべての症状について、grade 4は観察されなかった。grade 3は食欲不振が1コースにおいて観察された。企業報告と比較して発現頻度が高かった副作用症状は全身倦怠感および味覚障害であった。一方、悪心・嘔吐および脱毛は企業報告と比較して発現頻度が低かった。

悪心・嘔吐、食欲不振および全身倦怠感について、その発現時期と持続期間を集計した(表4)。悪心・嘔吐は投与当日より1週間で発現し、その持続期間の中央値は2週間であった。食欲不振と全身倦怠感の発現時期は投与当日より2週間程度であり、それらの持続期間の中央値は1週間程度であった。本調査では、悪心・嘔吐の持

続期間の中央値は企業報告に比較して長かった。全身倦怠感の発現時期と持続期間は、企業報告には記載されていないなかった。

使用された制吐療法薬と悪心・嘔吐の発現を表5に示す。ほとんどの症例においてデキサメタゾンが併用されず、5-HT₃受容体拮抗薬が単独で使用されていた。5-HT₃受容体拮抗薬にデキサメタゾンが併用投与された症例は3コース(1名)と少数であるが、悪心・嘔吐の発現はみられなかった。

2. がん化学療法ワークシート作成の試み

副作用調査により得られた発現症状と発現・持続期間に基づいて、肺がんに対するAMR単独療法のがん化学療法ワークシートを作成した。作成したがん化学療法ワークシートを図2に示した。その記載事項として1)処方監査におけるチェック事項、2)モニターする副作用項目の選択、3)副作用の発現時期の予測、4)服薬指導内容とした^{4,9)}。

1)処方監査におけるチェック事項

ワークシート左上部に患者情報の記入欄と投与スケジュールの凡例を記した。本調査ではほとんどの症例で添付文書上の投与量より減量されていたことから、その

表3. 血液毒性以外の副作用発現率 [%]

	調査結果		企業報告	
	総数	うちgrade3	総数	うちgrade3-4
悪心・嘔吐	16.7	0	58.6	2.8
食欲不振	66.7	3.3	65.7	3.9
脱毛	10.0 ^{*1}	0	70.4	1.7
熱発	16.7	0	29.8	0.6
下痢	20.0	0	16.0	0.6
全身倦怠感	43.3	0		1.7
味覚障害	20.0	0		項目なし
口内炎	6.0 ^{*2}	-		12.7
注射時違和感	20.0 ^{*2}	-		注射部反応 0.6 静脈炎 4.4

*:本調査ではgrade4の副作用は観察されなかった。

*1:前回の化学療法により投与前から脱毛している患者を除く

*2:「症状あり」を集計

表4. 悪心・嘔吐、食欲不振および全身倦怠感の発現時期と持続期間 [日] および中央値(範囲)

	調査結果		企業報告	
	発現時期	持続期間	発現時期	持続期間
悪心・嘔吐	6 (1-8)	14 (1-20)	3 (1-22)	6 (1-49)
食欲不振	4 (1-16)	6 (1-23)	3 (1-15)	7 (1-49)
全身倦怠感	6 (1-11)	9.5 (1-22)		項目なし

表5. 使用された制吐療法薬と悪心・嘔吐の発現頻度

使用した制吐療法薬	悪心・嘔吐 [%]
5-HT ₃ 受容体拮抗薬単独	18.0
ラモセトロン (7コース)	14.0
グラニセトロン (15コース)	20.0
オンダンセトロン (5コース)	20.0
5-HT ₃ 受容体拮抗薬 + デキサメタゾン (3コース)	0

アムルピシン単独療法 () クール目

ID: - -			
			年齢 (歳)
身長 (cm)		体重 (kg)	体表面積 (m ²)

プロトコル

薬剤名・用法および用量	Day 1	Day 2	Day 3
カルセド 45mg/m ² 静注 (5分)	●	●	●

※減量の場合が多い

経過日数 (Day)	前日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
日付	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
処方薬 (用法用量)															
カルセド mg		●	●	●											
自覚所見	★は用量規制毒性														
★悪心・嘔吐															
食欲不振															
脱毛															
下痢															
口内炎															
全身倦怠感															
味覚障害															
注射時の違和感															
血管外漏出															
その他															
他覚所見 (検査値)															
骨髄抑制	★ WBC /mm ³														
	★ NEUT /mm ³														
	Hb g/dL														
	PLT 10 ⁴ /mm ³														
肝障害	AST(GOT) IU/L														
	ALT(GPT) IU/L														
	LDH IU/L														
	ALP IU/L														
	総ビリルビン mg/dL														
γ-GTP IU/L															
腎障害	BUN mg/dL														
	Cre mg/dL														
感染症	CRP mg/dL														
	発熱 °C														
その他															
投与前チェック	①アムラサイクリン系薬剤使用歴 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 * 有の場合、添付文書等で限界量に達していないことを確認 ②骨髄機能 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 WBC > 4000, < 12000/mm ³ PLT > 10 × 10 ⁴ /mm ³ Hb < 10g/dL ③前クール時副作用 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 WBC < 1000 or PLT < 2.5 × 10 ⁴ であった場合は減量														
	指導内容その他 <input type="checkbox"/> 制吐薬の投与を確認 <input type="checkbox"/> 溶解液が生食か糖液であることを確認 <input type="checkbox"/> 低pHにより注射部に違和感を生じやすいので、点滴漏れとの鑑別に注意するよう知らせる <input type="checkbox"/> 排泄により尿が赤くなることもあるが問題がないことを知らせる <input type="checkbox"/> 空咳、呼吸困難感(間質性肺炎の初期症状)があればすぐに報告するよう伝える <input type="checkbox"/> 感染予防対策を確認 <input type="checkbox"/> G-CSF製剤投与時はその作用と副作用を説明														

図 2-1. 塩酸アムルピシン単独療法のワークシート

WBC：白血球数, NEUT：好中球数, Hb：ヘモグロビン値, PLT：血小板数

アムルピシン単独療法 () クール目

ID: - -	
	年齢 (歳)
身長 (cm)	体重 (kg) 体表面積 (m ²)

経過日数 (Day)	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
日付	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
処方薬 (用法用量)														
自覚所見	★は用量規制毒性													
★ 悪心嘔吐														
食欲不振														
脱毛														
下痢														
口内炎														
全身倦怠感														
味覚障害														
その他														
他覚所見 (検査値)														
骨髄抑制	★ WBC /mm ³													
	★ NEUT /mm ³													
	Hb g/dL													
	PLT 10 ⁴ /mm ³													
肝障害	AST(GOT) IU/L													
	ALT(GPT) IU/L													
	LDH IU/L													
	ALP IU/L													
	総ビリルビン mg/dL													
腎障害	γ-GTP IU/L													
	BUN mg/dL													
感染症	Cre mg/dL													
	CRP mg/dL													
その他	発熱 °C													
指導内容その他														
<input type="checkbox"/> 好中球回復時には感染リスクの低下を説明														

図 2-2. 塩酸アムルピシン単独療法のワークシート

旨を記載し処方監査時に役立てることとした。副作用欄では、AMRの用量規制因子である悪心・嘔吐、白血球数および好中球数に印を付した。AMRはアントラサイクリン系薬であることから、類薬の使用が限界量に達していないことを確認することが必要である。そのため、投与前チェック欄にその項目を設けたが、現在の肺がん治療にアントラサイクリン系薬がほとんど使用されないことから、その限界量については添付文書を参照することとした。また、投与前に白血球数などの回復状態と前コース時の副作用強度を確認する項目を設けたが、内容は現時点で推奨できる基準が存在しないためAMR単独投与による非小細胞肺癌および小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験の規定⁹⁾を使用した。

2) モニターする副作用項目の選択

モニターする副作用項目は、本調査と企業報告^{6,7,11)}において20%以上の発現頻度を示すものとした。また、類薬で局所壊死が報告され、起壊死性抗腫瘍薬と分類できる¹²⁾ため、血管外漏出を注意すべき項目として記載した。

3) 副作用の発現時期の予測

副作用の発現時期について集計した項目について精査し、その発現が予想されるものについて注意が必要な時期を濃淡を付けて示した。白血球、好中球ならびに血小板の減少は、投与4日目から21日目にすべての症例が最重症日を迎えたため、4日目から21日目を重点的な観察期間とした。血小板減少については企業報告において32日目に最低値に到達した症例があると記されているため、22日目以降より次コース開始日までを注意すべき期間とし、重点的な観察期間と区別できるよう濃淡を付けてワークシートに示した。

悪心・嘔吐は、投与1週間以内でほとんどの症例が発現し、持続期間の中央値が2週間程度であったことから、投与1週間を重点的な観察期間、その後3週間までを注意すべき期間とした。それぞれ食欲不振および全身倦怠感については、ほとんどの症例の症状発現時期が投与2週間以内で、持続期間の中央値が1週間程度であるため、投与2週間を重点的な観察期間、その後3週間までを注意すべき期間とした。

4) 服薬指導内容

服薬指導および処方監査のポイントとして、投与前日に以下の項目を記載した：①溶解後の安定性を考慮し、溶解液が生理食塩液か糖液であることを確認する②注射時の違和感の原因は本薬剤の溶解後のpHが低いことにあり、その症状の回避は難しいため、血管外漏出との鑑別に注意するよう情報提供する③尿中排泄により赤色尿がみられる④間質性肺炎が発現する可能性があるため、その初期症状である乾性咳嗽や呼吸困難感を感じた際は遠慮なく報告するよう説明する。また、好中球が減少する時期に①感染予防対策を行うように働きかけること②

G-CSF製剤投与時にその作用と副作用を説明することを記載した。

考 察

本研究では、肺がんに対するAMR単独療法の副作用を調査し、その調査結果を企業報告にある臨床開発時のデータと比較した。

AMRの投与量について、本調査のほとんどの症例において添付文書上の投与量である45 mg/m²よりも減量され、平均36.1 mg/m²であることがわかった。その理由として、企業報告^{6,7,11)}および市販後の治療成績報告¹³⁻¹⁶⁾の中で血液毒性が顕著に現れることが指摘されている。これらの情報をふまえて投与量を減量した可能性が考えられる。

以上の状況にもかかわらず、本調査においてgrade 4の好中球および血小板の減少がみられた。また、悪心・嘔吐や食欲不振、ならびに全身倦怠感についても、そのグレードは低いものの、長期間にわたってそれらの症状を示す症例も存在した。そのため、AMRの投与時に副作用モニタリングを行うことは極めて有用であると考えられる。

今回の調査結果を企業報告と比較すると、本調査では低頻度であった副作用症状としてはgrade 4の好中球数減少、悪心・嘔吐および脱毛が挙げられる。これらの原因として、まず好中球減少については、本調査でG-CSF製剤が25コースに使用されているが、G-CSF製剤投与開始の際の好中球数は1220±590 (mean±SD)/mm³であり、ほとんどの症例がgrade 4 (500/mm³未満)に到達する前にG-CSF製剤が投与された。また、悪心・嘔吐および脱毛については臨床試験において制吐剤の予防投与が認められなかったことと、今回の調査対象患者において前回の化学療法からの間隔が短く、脱毛から完全に回復していなかったことが推測された。また、企業報告と比較して発現頻度が高かった副作用症状は全身倦怠感および味覚障害であった。また、悪心・嘔吐の持続期間の中央値は企業報告に比較して長かった。この原因には企業報告における安全性評価症例は全例が初発であるのに対し、本研究において調査を実施した患者はすべて再発症例であったことが推測される。以上のような本調査と企業報告の副作用発現頻度の違いは、先に述べた要因とともに投与量や投与以前の化学療法歴も関与し、非常に複雑である。しかしAMRは、セカンドライン以降で選択されるという現在の治療方針を考えると、本調査の方が現状により近い状況であると考えられる。

しかし、本調査では診療録などに記載されている情報に基づいているため、いくつかの問題点が考えられる。第一に、副作用強度の問題である。口内炎と注射時の違

和感については、記載内容から副作用強度が評価できなかったため、症状ありと記録された症例を集計した。また、「注射時の違和感」に対応する企業の副作用報告における項目は「注射部反応」および「静脈炎」であり、本調査ではおもに患者の訴えが評価対象であるが、企業報告では他覚的所見によるものであり、直接的な比較ができない。しかし、患者側に立った副作用の注意喚起が本ワークシートの作成目的であるとし、自覚的な訴えを集計することとした。

第二の問題として、副作用の継続期間である。診療記録などにおいて、定型的に副作用症状を記録する様式が取られていないため、副作用症状が日々連続して記録されていないことが散見された。そのため、記録がない期間は前日の副作用症状が持続していると仮定し、「症状なし」と記録されている日までを症状ありとして集計した。そのため、本来の症状持続期間より長く集計されている可能性がある。以上の問題点を解決するためには、診療録などとは独立し、常にすべての症状をその強度を含めて記録できるような形式の副作用調査録の作成や患者自身に副作用症状を記録してもらう治療日記を用いた集計が必要であると思われる。

本研究では、調査した AMR の副作用解析に基づいてがん化学療法ワークシートの作成を試みた。一般的にがん化学療法ワークシートは、レジメンに基づいた処方チェックと副作用モニタリングを可能にするものであり、その記載事項として1)処方監査におけるチェック事項、2)モニターする副作用項目の選択、3)副作用の発現時期の予測、4)服薬指導内容が挙げられる^{4,5)}。本研究においてもこれらの事項を網羅するワークシートを作成した。

当院の呼吸器内科病棟における肺がん化学療法に対する薬剤管理指導は、抗癌剤が投与された後に副作用チェックを行うという事後的な行動がほとんどであった。その理由として肺がんの進行の速さから、治療方針決定後すぐに抗癌剤の投与を行うため薬剤師が事前指導を実施する時間的余裕がないことや、病棟薬剤師が毎日病棟に向かうことができず、病棟とのコミュニケーションが不足し、日々開始されるがん化学療法を把握できないことが挙げられる。そこで薬剤師が前もって作成したがん化学療法ワークシートを病棟内で共有することにより、治療スケジュールや頻発する副作用の発現時期などの事前情報をどの業種からも患者に提供できる基盤を整備することで、多忙な日常業務内でがん化学療法を支援できる。それにより薬剤師による患者インタビューの際に実施する副作用チェックも充実できると考える。

以上、本研究において、AMR 単独療法における副作用を調査・解析し、企業報告と比較した。それらの調査結果よりがん化学療法ワークシートを作成した。AMR

は、重篤な血液毒性や長期にわたる自覚的副作用症状を示す可能性がある。そのため、投与の際に本研究で示したようなワークシートを用いた副作用モニタリングが有用であると考えられる。

引用文献

- 1) 平成 17 年人口動態統計(確定数)の概況, 厚生労働省, 14-15 (2006).
- 2) 永田泰自, 本邦における肺癌の現状と将来予測, 内科, **95**, 2-5 (2005).
- 3) 祝千佳子, 乾賢一, 肺がんの概要と化学療法, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 1037-1041 (2006).
- 4) 池末裕明, 平川雅章, 川重誠, 吉川学, 中尾泰史, 伊藤善規, 大石了三, 癌化学療法における薬剤管理指導業務-副作用の発現予測における質的向上並びに効率化-, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 869-872 (2002).
- 5) 池末裕明, がん化学療法ワークシートの開発と評価に関する研究, 医療薬学, **32**, 1-12 (2006).
- 6) カルセド®インタビューフォーム, 日本化薬, 2006 年 6 月改訂.
- 7) カルセド®添付文書, 日本化薬, 2005 年 10 月改訂.
- 8) Y. Ohe, S. Negoro, K. Matsui, K. Nakagawa, T. Sugiura, Y. Takada, Y. Nishiwaki, S. Yokota, M. Kawahara, N. Saijo, M. Fukuoka, Y. Ariyoshi, On behalf of the Amrubicin SCLC Study Group, Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer, *Ann. Oncol.*, **16**, 430-436 (2005).
- 9) “臨床・病理 肺癌取り扱い規約”, 日本肺癌学会編, 金原出版, 東京, 2003, pp.41-46.
- 10) 有害事象共通用語規準 v 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版, 日本癌治療学会誌, **9**, 1-82 (2004).
- 11) カルセド®新医薬品の「使用上の注意」の解説, 日本化薬, 2005 年 5 月作成.
- 12) 佐々木純, 加藤淳, 抗癌剤の血管外漏出, *Medicina*, **38**, 1516-1519 (2001).
- 13) 山本倫子, 矢那瀬信雄, 矢内原智子, 小野田清香, 石井佳緒里, 羽切慎太郎, 龍華慎一郎, 和田真由子, 加藤恵美, 益田典幸, High risk 小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシン(カルセド)単剤使用経験, 肺癌, **45**, 329-333 (2005).
- 14) 長谷川喜一, 武田晃司, 菓子井達彦, 川野祐, 片山博文, 住谷充弘, 瀧藤伸英, 根来俊一, 再発小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシン(カルセド)単剤療法の検討, 肺癌, **45**, 811-815 (2005).
- 15) T. Sawa, T. Yana, M. Takada, T. Sugiura, S. Kudoh, T. Kamei, T. Isobe, H. Yamamoto, S. Yokota, N. Katakami, Y. Tohda, A. Kawakami, Y. Nakanishi, Y. Ariyoshi, Multicenter phase II study of amrubicin, 9-amino-anthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer (Study 1): West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) trial, *Invest. New Drugs*, **24**,

- 151-158 (2006).
- 16) S. Onoda, N. Masuda, T. Seto, K. Eguchi, Y. Takiguchi, H. Isobe, H. Okamoto, T. Ogura, A. Yokoyama, N. Seki, Y. Asaka-Amano, M. Harada, A. Tagawa, H. Kunikane, M. Yokoba, K. Uematsu, T. Kuriyama, Y. Kuroiwa, K. Watanabe, Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer : Thoracic Oncology Research Group Study 0301, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 5448-5453 (2006).