

鳴尾血液勉強会～2014.7.12～

## 造血幹細胞移植病棟における 薬剤師業務

名古屋第一赤十字病院  
薬剤部 向山 直樹

 名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 当院薬剤部

薬剤師32名 パート薬剤師3名 事務・助手3名 医薬品管理SPD8名

組織

調剤課 / 病棟薬剤業務課 / 安全管理情報課 / 教育研修課

外来

処方せん枚数 908枚/日 (院内161枚/日 院外747枚/日)  
外来注射せん枚数 200枚/日 院外処方発行率 82.2%

入院

処方せん枚数 698枚/日 入院注射せん枚数 1380枚/日

薬局調製

製剤件数 130件/月 TPN無菌調製件数 1,615件/月  
抗悪性腫瘍薬調製件数(入院770件/月 外来789件/月)

病棟

薬剤管理指導件数 1833件/月(実施率52.3%)  
病棟薬剤業務実施加算 100点:2984件 包括除く:346件

TDM件数 579件/月 治験件数 17件/年

平成26年4月1日現在

 名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 移植病棟では

### <造血幹細胞移植>

- ・骨髄移植
- ・末梢血幹細胞移植
- ・臍帯血移植

### <免疫抑制療法>

- 再生不良性貧血  
etc.

### <化学療法>

- 急性白血病
  - ・寛解導入療法
  - ・地固め療法
- 慢性骨髄性白血病  
TKI導入
- 悪性リンパ腫  
初回治療導入  
再発難治例 etc.

 名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 病棟薬剤師の仕事とは？

医薬品管理

医薬品情報収集・情報提供

医薬品事故・過誤防止

患者さんへの説明

薬物治療の効果の評価

副作用モニタリング

患者さんの内服管理方法の検討

TDM

適正な薬剤の選択・用量設計への関与

治療内容計画への参画

持参薬鑑査

退院指導

看護師への医薬品に対する教育

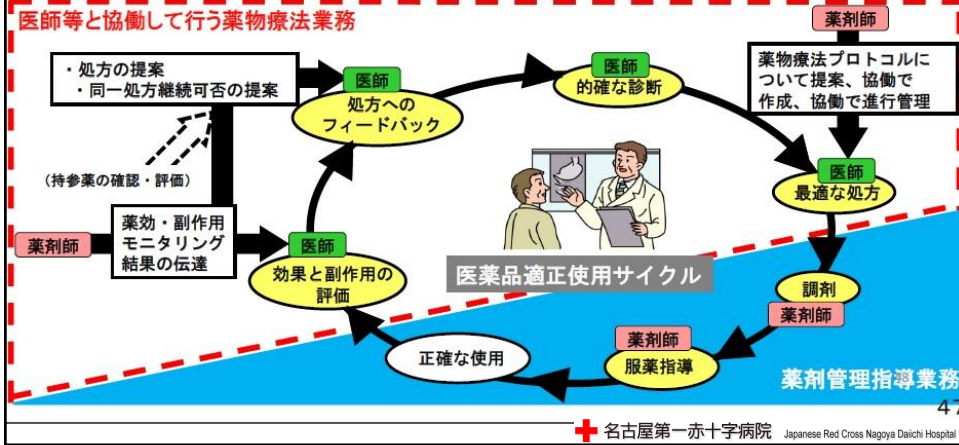
その他

 名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 薬物療法における医師と薬剤師の協働(イメージ)

安心と希望の医療確保ビジョン(抜粋)(平成20年6月厚生労働省)

医療機関に勤務する薬剤師がチーム医療の担い手として活動するために、病棟等での薬剤管理や、医師・看護師と患者・家族の間に立ち服薬指導を行うなどの業務の普及に努める。また、医薬品の安全性確保や質の高い薬物療法への参画を通じ医師等の負担軽減に貢献する観点から、チーム医療における協働を進めるとともに、資質向上策の充実も図る。



## H24年度薬剤関連の診療報酬改定

### 薬剤師の病棟における業務に対する評価①

#### 病棟薬剤業務実施加算の算定要件等

(1) 薬剤師が勤務医等の負担軽減等に資する業務を病棟で一定以上実施している場合に対する評価を新設し、勤務医の負担軽減等を図る。

(新) **病棟薬剤業務実施加算 100点(週1回)**

[算定要件]

薬剤師が病棟において病院勤務医等の負担軽減及び薬物療法の有効性、安全性の向上に資する薬剤関連業務(病棟薬剤業務)を実施している場合に、週1回に限り所定点数に加算する。ただし、療養病棟又は精神病棟に入院している患者については、入院した日から起算して4週間を限度とする。

#### 病棟薬剤業務

- ・ 当該保険医療機関における医薬品の投薬・注射状況の把握
- ・ 当該保険医療機関で使用している医薬品の医薬品安全性情報等の把握及び周知並びに医療従事者からの相談応需
- ・ 入院時の持参薬の確認及び服薬計画の提案
- ・ 2種以上(注射薬及び内用薬を1種以上含む。)の薬剤を同時に投与する場合における投与前の相互作用の確認
- ・ 患者等に対するハイリスク薬等に係る投与前の詳細な説明
- ・ 薬剤の投与にあたり、流量又は投与量の計算等の実施
- ・ その他、必要に応じ、医政局通知(平成22年4月30日医政発0430第1号)で定める業務(③、⑥及び⑧を除く)

## 薬剤師業務の紹介

---

- 看護師対象
- 医師対象
- 患者対象

## ダブルチェック

---

投与前確認を薬剤師と看護師で行っている

- ✓ 抗がん剤
- ✓ タクロリムス

より安全な治療への貢献

## 調製後の安定性に注意が必要な抗がん剤

薬剤	注意内容（添付文書）
メルファラン	1.5時間以内に投与終了
アザシチジン	点滴静注: 1時間以内に投与終了 皮下注射(懸濁液): 冷所で8時間以内
ベンダムスチン	3時間以内に投与終了
ブスルファン	8時間以内に投与終了
エトポシド	溶解時の濃度により結晶が析出することがあるので 0.4mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に 溶解して投与すること

その都度連絡、確認

## 点滴時間に注意が必要

シタラビン大量療法 <3時間点滴>

投与時間より長い



骨髄抑制増強

投与時間より短い



中枢神経毒性増強

## 血管外漏出リスク因子

- 高齢者(血管の弾力性や血流量の低下)
- 栄養不良患者
- 糖尿病患者
- 肥満患者
- 血管が細くもろい患者
- 化学療法を繰り返している患者
- 多剤併用化学療法中の患者
- 抗がん剤の反復投与に使われている血管
- 同一血管に対する穿刺のやり直し例
- 関節運動の影響を受け易い血管への穿刺例

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 血管外漏出時の組織侵襲に基づく抗がん剤の分類

壊死性 (vesicant) 水疱・潰瘍・組織壊死	炎症性 (irritant) 疼痛・炎症・発赤	非壊死性 (non-vesicant) 傷害の可能性は低い
ダウノルビシン	メルファラン	L-アスパラギナーゼ
ドキシソルビシン	ダカルバジン	シタラビン
エピルビシン	イホスファミド	メトレキサート
イダルビシン	ブレオマイシン	エノシタビン
マイトマイシンC	カルボプラチン	ブレンツキシマブ ベドチン
ビンブラスチン	シスプラチン	
ビンクリスチン	エトポシド	
ビンデシン	イリノテカン	
ビノレルビン	ベンダムスチン	
パクリタキセル	ゲムシタビン	
ドセタキセル		

投与する薬剤がどれに  
該当するか連絡  
新薬の場合情報収集・  
連絡

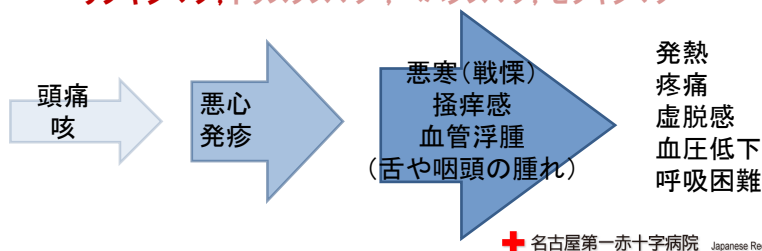
名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## Infusion reaction

薬剤投与中または投与開始後24時間以内に現れる症状の総称

- ・軽症～中等症の場合、発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、咳、めまい、発疹など
- ・重症の場合、アナフィラキシー様症状、肺障害、呼吸困難、低酸素症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎など）、心障害、低血圧、頻脈、顔面浮腫、血管浮腫、心筋梗塞、心室細動、心原性ショックなど、死亡に至る例も

リツキシマブ、トラスツズマブ、ヘバシズマブ、セツキシマブ



名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## アナフィラキシー

極めて短い時間のうちに全身性に  
アレルギー症状が出る過敏反応

- ✓ L-アスパラギナーゼ
- ✓ 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

試験投与を必ず行う！

手順の確認 テスト液調製

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 催吐性リスク(注射剤)

制吐薬  
適正使用ガイドライン  
2010年5月(第1版) [NCCO-0801]  
一般社団法人 日本緩和病学会 / 編

癌治療学会分類	薬剤
高度 (>90%)	シスプラチン
	シクロホスファミド (>1500mg/m <sup>2</sup> )
	ダカルバジン
中等度 (30~90%)	ブスルファン(>4mg/day)
	メルファラン(≥50mg/m <sup>2</sup> )
	シクロホスファミド (≤1500mg/m <sup>2</sup> )
	シラタビン(>200mg/m <sup>2</sup> )
	ダウノルビシン
	ドキシソルビシン
	イダルビシン
	メトレキサート(250~ 1000mg/m <sup>2</sup> )

癌治療学会分類	薬剤
軽度 (10~30%)	シタラビン(100~ 200mg/m <sup>2</sup> )
	エトポシド
	ゲムシタビン
	メトレキサート(50~ 250mg/m <sup>2</sup> )
最小度 (<10%)	ミトキサントロン
	L-アスパラギナーゼ
	ボルテゾミブ
	シタラビン(<100mg/m <sup>2</sup> )
	フルダラビン
	リツキサン
	ビンクリスチン

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 催吐性リスク(経口剤)

制吐薬  
適正使用ガイドライン  
2010年5月(第1版) [NCCO-0801]  
一般社団法人 日本緩和病学会 / 編

癌治療学会分類	薬剤
高度 (>90%)	プロカルバジン
中等度 (30~90%)	シクロホスファミド
	エトポシド
	イマチニブ
軽度 (10~30%)	ニロチニブ
	メルカプトプリン
最小度 (<10%)	ダサチニブ
	フルダラビン
	メルファラン
	メトレキサート

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital



## 催吐性リスク(regimen別)



癌治療学会分類	regimen
高度 (>90%)	ABVd
	HyperCVAD/MA
	DNR+Ara-C
	IDR+Ara-C
	CHOP
	EPOCH
	ICE
DeVIC	

癌治療学会分類	regimen
中等度 (30 ~90%)	ATO
	VAD
	Imatinib
軽度 (10~ 30%)	MP
	CAG
最小度 (<10%)	RTX
	GO

催吐リスクの確認、連絡

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 抗がん剤に伴う悪心・嘔吐

- 患者が嫌う最も不快な副作用とされている
- 悪心・嘔吐により水分摂取が困難⇒脱水, 腎障害  
腎排泄型薬剤の排泄障害→副作用の重篤化、腎障害の助長
- 食事摂取量低下⇒栄養障害, 副作用の重篤化

抗がん治療の延期・中止, 抗がん剤の減量・延期  
闘病意欲の低下

がんの治癒率の低下

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 副作用の苦痛度ランキング

順位	男性 264人	女性 374人
1	全身疼痛	頭髮の脱毛
2	吐き気	吐き気
3	発熱	痺れ
4	口内炎	全身疼痛
5	痺れ	便秘
6	便秘	まつ毛の脱毛
7	下痢	だるさ
8	頭痛	まゆ毛の脱毛
9	だるさ	足の爪のはがれ
10	足のむくみ	味覚障害

抗がん剤治療による副作用の苦痛度ランキング（2009年国立がん研究センター）

 名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 悪心・嘔吐の危険因子

- 女性
- 若年者
- 飲酒量の少ない人
- 嘔吐の経験
  - 妊娠悪阻「つわり」の経験
  - 化学療法経験者
  - 乗り物酔いの強い人

一人ひとりの患者さんのリスクを考えて対応する必要がある

 名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 悪心・嘔吐

---

- 急性嘔吐  
医療者の予想＝患者の嘔吐
- 遅発性嘔吐  
医療者の予想＜患者の嘔吐  
約2倍とも言われる

医療者と患者の意識の相違

## 薬剤師業務

---

- 看護師対象
- 医師対象
- 患者対象

## がん治療への薬剤師の関与

### • 従来



### • 近年



薬剤師がより上流で関与することが求められてきている

## VCR



対症療法薬剤の  
選択・調整  
相互作用確認

- 神経細胞の微小管の障害を起こすため、自律神経機能異常を介して腸管の運動抑制を起こす。また神経の伝達障害により末梢神経障害を来す  
⇒末梢神経障害(頻度不明)  
⇒イレウス(頻度不明)便秘(5%以上又は頻度不明)
- 相互作用の確認

# MTX

- 尿細管でMTXが結晶化することによる腎毒性 ⇒大量投与時は大量補液, 尿のアルカリ化(尿が酸性に傾くと結晶化が促進されるため), MTX投与時の利尿剤はフロセミドを避け(尿が酸性化するため), アセタゾラミドを使用
- 血中濃度測定⇒ロイコボリンrescue(MTXの粘膜毒性を軽減)
- 相互作用

血中濃度評価  
Rescue確認  
相互作用確認

薬剤	理由(添付文書)
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
ST合剤	両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ピペラシリン	併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
PPI	機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

# Ara-C

## Ara-C大量

- シタラビン症候群0.2%\*(発熱, 筋肉痛, 骨痛, ときに斑状丘疹性皮疹, 胸痛, 結膜炎及び倦怠感)  
⇒投与後6~12時間に発症
- 治療はステロイドを使用. \*添付文書
- 結膜炎(1~10%未満\*)の予防にはフルオメソロン点眼薬

処方の確認

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

# ATO

## ATO(三酸化ヒ素)

添付文書「警告」に記載

- 「投与開始前には12誘導心電図を実施し、血清電解質(カリウム、カルシウム、マグネシウム)及びクレアチニンについて検査すること。電解質異常が認められている場合には是正し、QT延長をきたす併用薬剤の投与を避けること。本剤投与中は12誘導心電図を最低週2回実施し、更に心電図モニター等による監視も考慮すること。」

検査オーダーの確認  
QT延長をきたす併用薬  
の有無確認

## 造血細胞移植健康手帳<第2版>



・患者が自分の移植についての情報を持つこと、他の医療機関受診時に情報を共有できることを目的に2011年2月に発行。

・移植日、前処置の種類、移植のドナーソースや血液型、GVHDの有無などについて記載。

・移植前の抗がん剤の量や放射線の詳しい情報を記載。

Anthracycline系抗腫瘍剤  
の投与量

# がん化学療法レジメン鑑査

## 疑義照会事例

内容	詳細
パラメータ	体重が直近のもの異なる(Ns入力ミス含む)
腎障害時投与量	シクロフォスファミド フルダラビン etc.
肝障害時投与量	シクロフォスファミド アドリアマイシン ダウノルビシン ビンクリスチン etc.
相互作用	アロプリノール+メルカプトプリン ビンクリスチン+イトラコナゾール etc.
処方確認	大量シタラビン投与 → ステロイド点眼 大量メトトレキサート投与 → ST合剤休薬 リツキサン → 前投薬
日数確認	AML 寛解導入療法 6days(システムエラー)

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 生着(Engraftment)

移植した造血幹細胞が患者の骨髄中で造血を確実にできるようになる事。

- 白血球1000/ $\mu$ l、好中球500/ $\mu$ lとなった時点を生着とする場合が多い。

- ①末梢血幹細胞移植: day12前後
- ②骨髄移植: day14前後
- ③臍帯血移植: day21前後

### 生着症候群 Engraftment syndrome (ES)

- 生着前後に起こる合併症。
- 生着に伴い炎症性サイトカインが過剰に産生される事が原因で毛細血管透過性亢進による一連の症候群
  - ①発熱
  - ②皮疹
  - ③非心原性肺水腫
  - ④他に肝障害、腎障害、体重増加、一過性脳症

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 薬剤師業務

- 看護師対象
- 医師対象
- 患者対象

## 化学療法感受性

### 治癒を期待できる

急性骨髄性白血病  
急性リンパ性白血病  
ホジキン病  
非ホジキンリンパ腫(中・高悪性度)  
胚細胞腫瘍  
絨毛がん **奏効率80%以上**

### 症状緩和が期待できる

軟部組織腫瘍 頭頸部がん  
食道がん 子宮がん  
非小細胞肺がん 胃がん  
膀胱がん 前立腺がん 膵がん  
腎がん 脳腫瘍

**奏効率30～60%**

### 延命が期待できる

乳がん 卵巣がん 小細胞肺がん  
多発性骨髄腫  
非ホジキンリンパ腫(低悪性度)  
慢性骨髄性白血病  
骨肉腫  
大腸がん **奏効率60～80%**

### 効果の期待が少ない

悪性黒色腫 肝がん 甲状腺がん

**奏効率30%以下**



## 患者さんへの説明

### 急性白血病の治療概念

#### “ Total cell kill ”

白血病発症時は骨髄の大部分が白血病細胞に占められている。  
抗がん剤による強力な寛解導入療法を行い、  
骨髄中の白血病細胞を死滅させる。

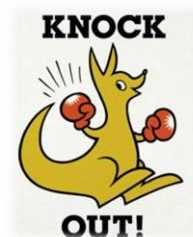
↓  
全ての白血病細胞を死滅させるまで  
治療をしなければならないという治療理念

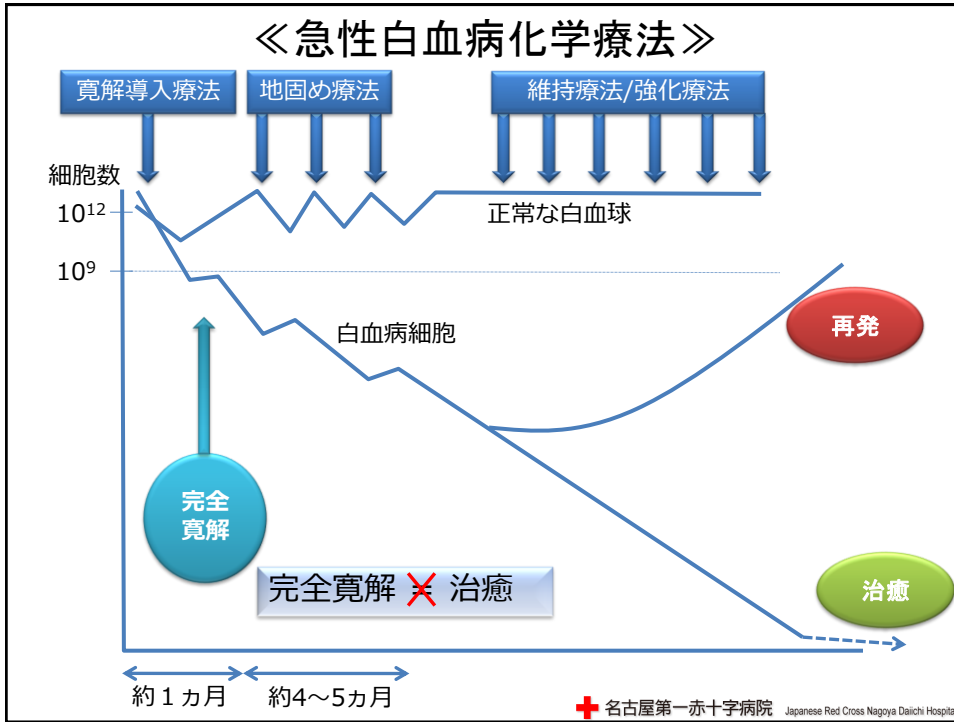
## 患者さんへの説明

白血病の治療: total cell kill

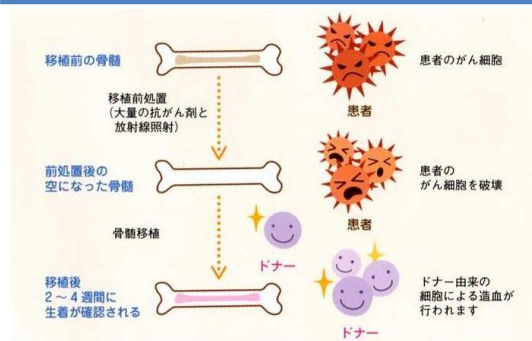
そのためにまず、白血病細胞が  
ほとんど残っていない状態を目指す  
= 骨髄の芽球 < 5%

完全寛解 (complete remission; CR)





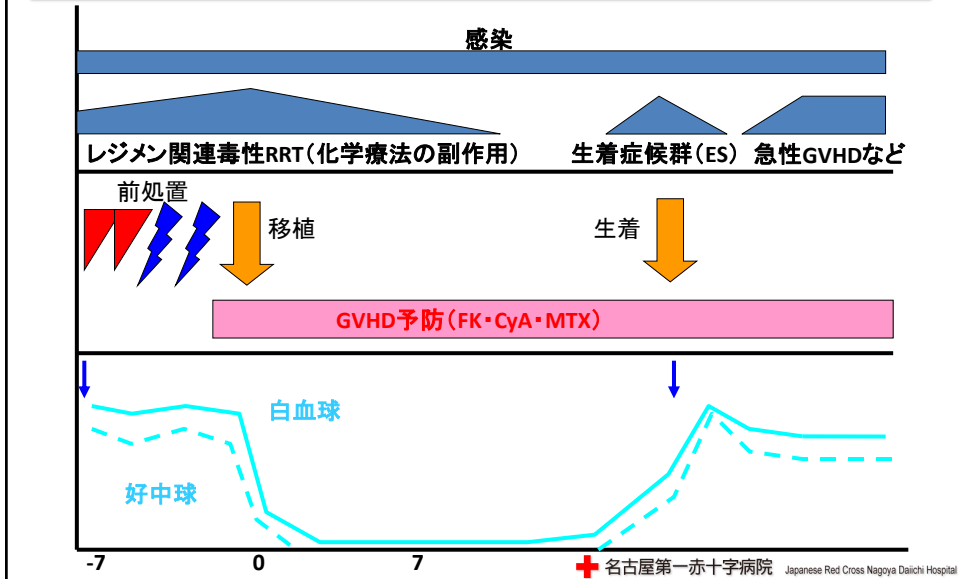
## 造血幹細胞移植のイメージ



抗腫瘍効果をもつためにより強力な化学療法を行うと、強い骨髄抑制が起こり正常な血球が回復しなくなってしまう。

造血幹細胞移植は、大量の抗がん剤や全身放射線照射を用いた強力な治療（移植前処置）により骨髄を空っぽの状態にし、その後、正常な造血幹細胞を移植することで造血能を補う治療法。  
⇒より強力な治療が可能となる

## 造血細胞移植の流れ



## 移植幹細胞の種類

	骨髄移植 (BMT)	末梢血幹細胞移植 (PBSCT)	臍帯血移植 (CBT)
造血回復 (生着)	ふつう (day14±)	やや早い (day12±)	遅い (day21±)
拒絶	少ない	少ない	多い
採取・保存	当日	冷凍保存	冷凍保存
GVHD	ふつう	やや多い	少ない
準備期間	遅い バンク:3-6ヶ月 同胞:約1ヶ月 (自己血採取等の 準備が必要)	早い バンク:3-6ヶ月 同胞:1週間 (G-CSF投与が必要)	いつでも可
成績	ほぼ同等?(様々な研究が進行中)		

## 前処置

---

- 前処置＝「畑作り」
  - ① **抗腫瘍効果** ＝ 骨髄中の腫瘍細胞を根絶(減少)させる。
  - ② **骨髄スペースの確保** ＝ 患者さん側の未分化な造血幹細胞を排除(減少)する。
  - ③ **免疫抑制作用** ＝ 患者さん側の免疫担当細胞を減弱させ拒絶を防ぐ。

## 前処置

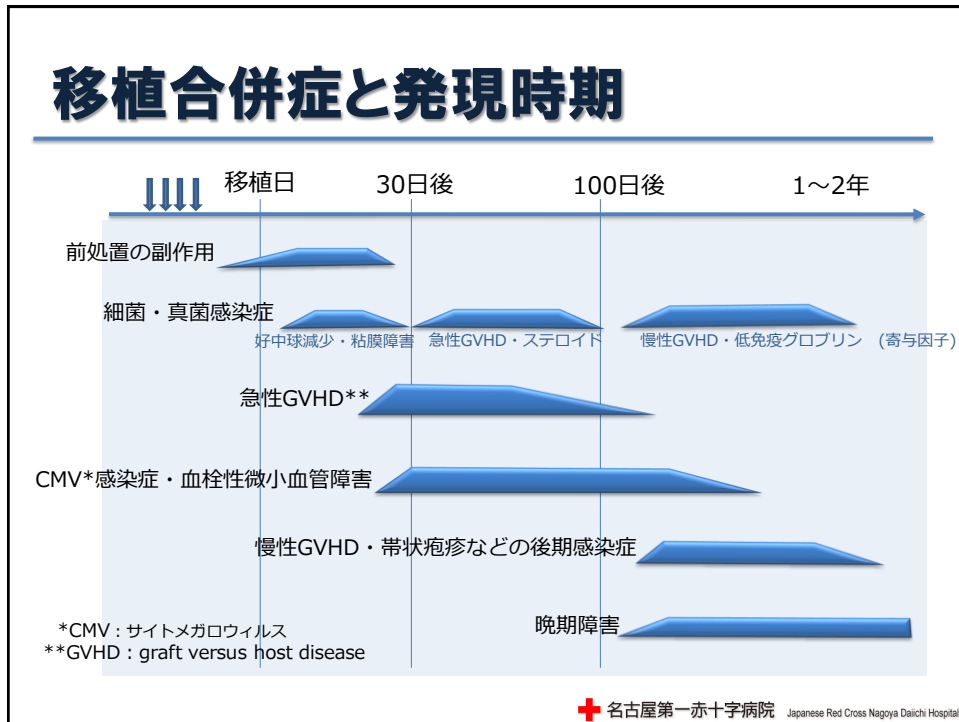
---

- **骨髄破壊的レジメン** Myeloablative conditioning regimen (MAC)  
 CY+TBI 12Gy, CA+CY+TBI 12Gy, VP16+CY+TBI 12Gy, ivBU+CY  
Conventional stem cell transplantation (CST)
- **前処置減弱レジメン** Reduced-intensity conditioning regimen (RIC)  
 → 高齢者、合併症を持っている若年者が対象  
 Flu+Mel, Flu+CY±TBI 2~4Gy, Flu+ivBU  
Reduced-intensity stem cell transplantation (RIST)

※ **再生不良性貧血に対する前処置** (免疫抑制を強化)

CY+ATG, CY+TLI, CY+TBI+TLI etc・・・

## 移植合併症と発現時期



## 生着(Engraftment)

移植した造血幹細胞が患者の骨髄中で造血を確実にできるようになる事。

- 白血球1000/ $\mu$ l、好中球500/ $\mu$ lとなった時点を生着とする場合が多い。

- ①末梢血幹細胞移植: day12前後
- ②骨髄移植: day14前後
- ③臍帯血移植: day21前後

### 生着症候群 Engraftment syndrome (ES)

- 生着前後に起こる合併症。
- 生着に伴い炎症性サイトカインが過剰に産生される事が原因で毛細血管透過性亢進による一連の症候群
  - ①発熱
  - ②皮疹
  - ③非心原性肺水腫
  - ④他に肝障害、腎障害、体重増加、一過性脳症

## GVHD予防

### 1. FK + short term MTX・・・主に非血縁者間移植で使用

- FK (タクロリムス、プロGRAF®)  
移植day-1から投与開始  
点滴: 24時間持続静注、内服: 12時間毎
- MTX (メソトレキセート®) Day1、day3、day6に静注

### 2. CsA + short term MTX・・・主に血縁者間移植で使用

- CsA (シクロスポリン、サンディミュン®・ネオーラル®)  
移植day-1から投与開始  
点滴: 1日2回4時間(3時間)投与方法、24時間持続静注法、内服: 12時間毎
- MTX (メソトレキセート®) Day1、day3、day6に静注

**腎障害、血糖値の上昇、血圧の上昇、カリウム値の上昇、マグネシウム値の低下など副作用に注意が必要**

その他に、PSL、MMF、ATG、Campath1-H等を組み合わせた方法など様々ある。

名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## まとめ～病棟での薬剤師の役割～

- 医師・看護師への情報提供
- 免疫抑制剤・抗生剤など薬剤の投与量設計・確認
- 副作用軽減への貢献
- 支持療法薬の管理・提案
- 薬剤血中濃度評価
- 安心・安全な薬物療法の提供



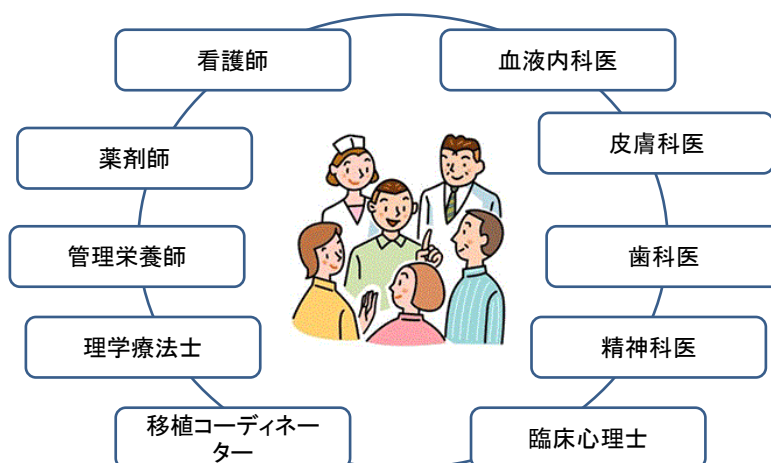
名古屋第一赤十字病院 Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

## 病棟薬剤業務のOutcome

### Pharmaceutical Care

薬物治療の安全性・有効性を確保し、  
患者QOLを改善するという目的のために  
責任をもって薬物療法を提供すること

## 多職種との連携



ご清聴ありがとうございました