

## [原著論文]

## 化学療法システムの導入によるゾレドロン酸の適正使用の検討

高瀬美咲枝 高橋美由喜 浦上 裕美

小谷 浩 柴田 和彦

厚生連高岡病院総合的がん診療センター

(2014年8月25日受理)

**【要旨】** ビスホスホネート製剤は、腎機能に応じた用量での定期投与が望ましい。我々はすべての化学療法レジメンを電子カルテに登録し、レジメンごとに支持療法、投与基準、投与順序を記載した計画書を作成している。化学療法オーダーは、医師がカルテ上でレジメン機能を用いて入力し、患者情報を入力した計画書を実施部署と薬剤部に提出して完結する。このシステムのゾレドロン酸投与への適用における適正使用に関して、システム導入前後で後方視的に比較した。対象は2010年1月から2年間にゾレドロン酸を開始した通院中の肺がん患者44人で、投与量、腎機能の推移、併用薬、顎骨壊死、低カルシウム血症の発現を調査した。適切な用量での開始は、システム導入前63%から導入後91%と改善傾向を認めた。適切な用量で開始された群と不適切用量群との比較では、腎機能の低下に差はなかった。化学療法システムの導入は、少なくとも用量設定の見地から、ゾレドロン酸の適正使用に有用と考えられた。

キーワード：ゾレドロン酸、レジメン、腎機能障害、肺がん

## 緒 言

最近のがん治療においては、生命予後の改善だけでなく、患者の生活の質 (Quality of Life; QOL) を維持することも重要視されている<sup>1,2)</sup>。がん患者のQOLを損なう病変の一つとして、骨転移があり、骨関連事象 (Skeletal related events; SRE) が生じないように、早期からの介入が重要である。その骨転移における症状管理の一つとして、ビスホスホネート (Bisphosphonate; BP) が破骨細胞を標的にしてSREの頻度を低下させることが確認されており、米国腫瘍学会のガイドラインにおいてもその使用が推奨されている<sup>3)</sup>。BPの一つとして、ゾレドロン酸が一般的に使用されているが、腎機能障害例に対しても適切な減量がなされていないなど、必ずしも適正使用がなされているとはいえない。抗悪性腫瘍剤による化学療法においては、適切な用量設定のため、レジメンごとに化学療法計画書<sup>4)</sup>を作成し、その内容を電子カルテのレジメン専用オーダーシステムに登録している。そこで、この化学療法システムをゾレドロン酸に対しても作成・使用し、腎機能に応じた用量設定が確実にできるよう改善をはかった。今回、骨転移の頻度が高く、予後も厳しい肺がん患者を対象とした<sup>1,2)</sup>。対象患者において、化学療法システム導入前後のゾレドロン酸の用量、投与間隔を比較することでシステム導入の有用性を検討した。また、腎機能に応じて投与され

なかった不適切な群と適切に投与された群の間で、その後の腎機能障害の頻度や低カルシウム血症および2年間の調査期間における顎骨壊死の件数も調査し、システム導入の効果を考察した。

## 方 法

## 1. 対 象

2010年1月～2011年12月の2年間に、ゾレドロン酸を投与した厚生連高岡病院外来通院の肺がん患者。

## 2. 評価項目

ゾレドロン酸の用量、投与間隔、ゾレドロン酸開始時のクレアチニン・クリアランス (Creatinine Clearance; CCr) と変動、一般的にCCrの変動に影響を及ぼしやすい併用薬としてシスプラチンおよび非ステロイド抗炎症剤 (Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs; NSAIDs) の有無、投与開始時の疼痛の有無、血清カルシウム値の変動、骨転移診断からゾレドロン酸開始までの日数 (30日以内を早期とする)、顎骨壊死の件数とした。

## 3. 評価方法

ゾレドロン酸開始時をシステム導入前後で区分し、評価項目を後方視的に診療録より調査した。なお、3～4週間隔で投与された群を定期投薬された群とした。また、診療録に基づく研究であるので「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に順じ、診療録に記載されている患者情報や医師・薬剤師・看護師個々の記録から個人情報が識別されないように留意した。

4. 計画書と化学療法システムの運用

ゾレドロン酸の計画書を図1に示す。治療法名、点滴時間、投与間隔、CCr値に応じたゾレドロン酸の推奨投与量<sup>4,5)</sup>を盛り込んだ形式で、医師が、患者情報として年齢、性別、体重、血清クレアチニン値を入力することでCCrがCockcroft-Gault法により自動計算されるようにしたものである。

ゾレドロン酸投与の流れを図2に示す。システム導入前は、医師が直接、注射オーダーを電子カルテ上で外来注射として入力し、看護師が指示受けをして投与をしており、薬剤師は、薬剤の払い出しのみの関与であった。化学療法システムの導入後は、医師が患者ごとに図1に示す計画書を作成して、その内容に基づいて電子カルテ上のレジメン機能を用いた注射オーダーを行い、2枚の計画書を実施部署および薬剤部に1枚ずつ、治療コースごとに提出する。薬剤師は、注射オーダーを受け付け、計画書と照

らし合わせて監査。問題があれば疑義照会をしたうえで、秤取量を注射箋に記入して薬剤とともに払い出す。看護師は、実施当日に、指示量を確認して投与するという形で運用している。

5. 統計解析

統計解析には、Microsoft ExcelのアドインソフトウェアStatMateIVを用いた。百分率の比較には $\chi^2$ 検定を、連続変数であるCCrの2群間比較には、等分散を確認のうえt検定を用いた。有意水準は、5%未満とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。システム導入前、後にゾレドロン酸を開始した患者はおのおの32人、12人で、全体の年齢平均値は70歳（範囲：50～91歳）であった。骨転移診断からゾレドロン酸投与開始までの期間は、レジメン

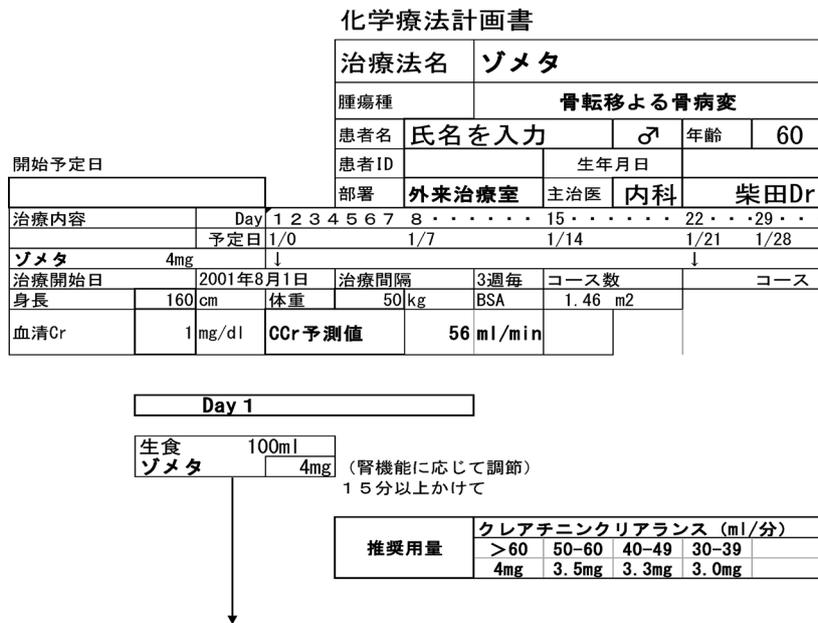


図1 ゾレドロン酸計画書。

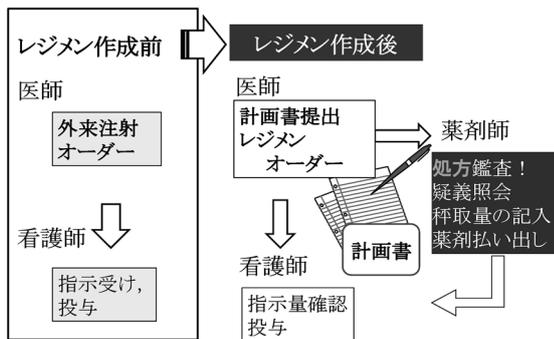


図2 ゾレドロン酸投与までの過程。

表1 患者背景

	レジメン非導入群	レジメン導入群
人数 (人)	32	12
平均年齢中央値 (範囲)	71 (50～91)	63 (61～83)
骨転移診断後30日以内にゾレドロン酸を開始した人数 (%)	75	50
ゾレドロン酸開始量	3.98 ± 0.02	3.84 ± 0.02
ゾレドロン酸平均投与回数	4.1 ± 0.48	3.2 ± 0.60
シスプラチン併用人数 (%)	6.3	8.3
NSAIDs併用人数 (%)	25	25
平均CCr	68.7 ± 4.75	71.0 ± 6.97

非導入群 75%, 導入群 50%の患者が 30 日以内であった。シスプラチンの併用率はレジメン非導入群 6.3%, 導入群は 8.3% NSAIDsの併用率は導入前後ともに 25%と、大きな差はなかった。

2. 投与間隔

ゾレドロン酸の投与間隔を表 2 に示す。定期的に投与が行われた患者の割合は、システム導入前、後でおおの 59.3%, 50.0%と、差を認めなかった。

3. システム導入前後のゾレドロン酸開始量

投与開始時の CCr と実際のゾレドロン酸投与開始量の相関を図 3 に示す。システム導入前には、本来減量して投与すべき CCr 60 ml/min 未満の患者 13 人のうち、適切に減量された患者は 1 人のみであった。一方、レジメン作成後では、1 人を除き CCr 値に応じた用量で投与が開始されていた。適切な用量で開始された患者の割合は、システム導入前 63% に対して導入後には 91% と、導入後に改善する傾向を認めた ( $\chi^2$  検定,  $p = 0.059$ )。

4. ゾレドロン酸開始量による CCr の変動

CCr に応じた適切な用量で開始されていた群 (適切群) 31 人 (レジメン導入前 20 人, 導入後 11 人) と、不適切

な用量で開始されていた群 (不適切群) 13 人 (導入前 12 人, 導入後 1 人) の CCr の推移を図 4 に示す。CCr 低下率の平均値は、適切群 10.1%, 不適切群 4.2% で、両群間に明らかな差はみられなかった ( $t$  検定,  $p = 0.23$ )。

腎機能低下をきたす併用薬として、シスプラチンまたは NSAIDs を使用している患者は、適切群 42%, 不適切群 15% で適切群にやや多かったが、統計学的には有意差を認めなかった ( $\chi^2$  検定,  $p = 0.23$ )。

5. 低カルシウム血症発現状況

低カルシウム血症は表 3 に示すように 6/44 人, 14% で観察された。6 症例ともに、ゾレドロン酸の投与開始量は適切な用量であった。米国癌研究所有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) v4 によるグレード 1 が 5 人, グレード 2 が 1 人で、臨床症状は認めなかった。低カルシウム血症発現までのゾレドロン酸の投与回数はすべて 3 回以内であった。

6. 顎骨壊死の発現状況

調査期間中に、顎骨壊死の発現は認められなかった。

考 察

今回の検討では、ゾレドロン酸の投与にあたって化学療法と同様のシステムを用いることにより、ゾレドロン酸の適正使用にどのような影響があるかについて、システム導

表 2 ゾレドロン酸の投与間隔 (n = 44)

	レジメン作成	
	前	後
1 回のみ	3	3
定期	19	6
不定期*	10	3
定期的な投与割合 %	59.3%	50.0%

\* 不定期: 3 ~ 4 週間以外の間隔で実施した例を示す。

CCr 値 用量	レジメン(無)					レジメン(有)				
	≥60	50-60	40-50	30-40	30 未満	≥60	50-60	40-50	30-40	30 未満
4mg	19	3	7	1	1	8	1			
3.5mg		1					1			
3.3mg								2		
3mg										

図 3 ゾレドロン酸開始量。

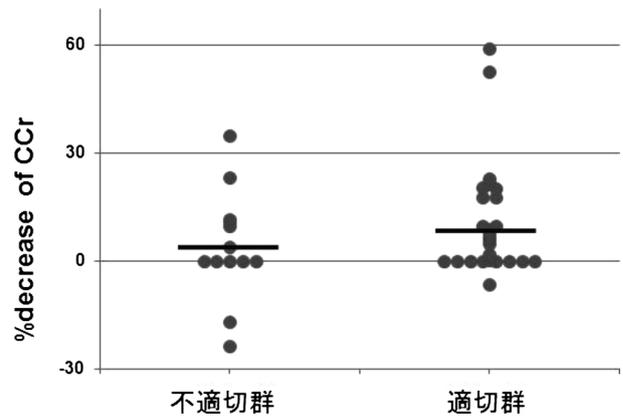


図 4 適切な用量で開始された群と不適切な用量で開始された群におけるクレアチニン・クリアランス低下率の比較。

表 3 低カルシウム血症を発現した患者一覧

	開始 CCr 値 ml/min	ゾレドロン酸 投与量 mg	Ca 補正值	CTCAE ver.4	発現までの 投与回数
1	143.1	4	8.4	G1	1
2	85.2	4	7.7	G2	2
3	116.8	4	8.3	G1	2
4	84.4	4	8.4	G1	2
5	103.1	4	8.3	G1	2
6	57	3.5	8.4	G1	3

入前後で比較した。その結果、腎機能に応じた減量が適切に行われるようになり、より適正な使用がもたらされたことが判明した。システム導入によるこの良好な変化の要因として、計画書に減量基準が明記されていたために医師のオーダーの段階で適正な用量の参照が容易になったこと、オーダー後に薬剤師による監査が加わり、不適切な用量でのオーダーには疑義照会を行うことが可能になったこと、投与時にも、計画書を参照して看護師が最終確認できたこと、などが考えられる。

一方、適正使用が推奨されたにもかかわらず、有害事象の軽減は今回の検討では明らかにならなかった。もとより、ゾレドロン酸による腎機能障害については、4 mg と 8 mg の比較において 8 mg 投与に 2% のグレード 4 の報告はあるが、グレード 3 の報告に差はなく<sup>6)</sup>、多少の血中濃度の変化では腎障害の発現に差が出にくいことも考えられる。さらに、適切な用量で投与がなされた患者群で、腎機能障害を生じる薬剤の使用頻度が高い傾向にあったことも、差を生じにくくさせた原因であった可能性がある。後ろ向きの検討で患者背景にばらつきがあること、症例数が低頻度の有害事象を検出するには十分とはいえなかったこと、なども要因と考えられる。

今回の検討で、ゾレドロン酸投与にあたって化学療法同様のシステムを導入することにより、有害事象の軽減は明らかにならなかったものの、用量設定の見地からは適正使用が推進された。一方、同効薬のデノスマブの投与は

CCr 30 ml/min 以下では禁忌という情報と、カルシウム剤の補給については、薬剤部より院内に LAN システムを利用して適正使用を推進している。化学療法と同様なレジメンシステムの利用は、今後の課題である。今回の結果より、リスクを伴う薬剤に関しては、薬剤師を含むチームアプローチが有効であると考えられた。

## 文 献

- 1) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trials. *Cancer* 2004; 6: 2613-2621.
- 2) Hirsh V, Tchekmedyan NS, Rosen LS, et al. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: Analysis based on history of skeletal complications. *Clin. Lung Cancer* 2004; 6: 170-174.
- 3) Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2293.
- 4) ゾメタ<sup>®</sup>点滴静注インタビューフォーム (2012年11月改定).
- 5) Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 558-567.

## A Study of the Influence on the Proper Use of Zoledronate by Utilizing a Chemotherapy Management System

Misae TAKASE, Miyuki TAKAHASHI, Hiromi URAKAMI,  
Hiroshi KOTANI, and Kazuhiko SHIBATA

Kouseiren Takaoka Hospital Comprehensive Cancer Center,  
5-10, Eiraku-cho, Takaoka, Toyama 933-8555, Japan

**Abstract:** Regular administration of bisphosphonates at an appropriate dose adjusted with creatinine clearance is desired. We register all available information on the chemotherapy regimen in the regimen management function of the electronic medical record system, and prepare the order template including supportive medication, administration criteria, and flow chart corresponding to each regimen. The doctor's order for chemotherapy is completed by imputing the order using the regimen management function and submitting a fully filled in and printed-out order template to the treatment site and the pharmacy department. We conducted a retrospective study of the effect on the proper use of zoledronate by utilizing this chemotherapy system. The subjects were 44 outpatients with lung cancer who had been receiving zoledronate from January 2010 to December 2011. The data of these patients about the initial dose of zoledronate, changes in creatinine clearance, concomitant medication, and emergence of osteonecrosis or hypocalcemia were extracted from the electronic medical records. The rate of appropriate initial dosing of the agent showed tendency to improve in from 63% to 91% of patients after introduction of the system. However, a decrease in creatinine clearance did not show difference between the appropriate dose group and the inappropriate dose group. The introduction of the chemotherapy system for the administration of zoledronate is effective at least in view of administering the proper dose.

**Key words:** zoledronate, regimen, renal failure, lung cancer