

<薬剤部>

①薬剤部倉庫における医薬品在庫適正化に向けた取り組み

②西倉 教子

③西原 昌幸、森川 記道、内海 敦志、安原 昌宏、原田 靖子

④日本病院薬剤師会雑誌

⑤第53巻1号、P 52-56、2017年

薬剤部倉庫における医薬品在庫適正化に向けた取り組み

西倉教子[†], 西原昌幸, 森川記道, 内海敦志, 安原昌宏, 原田靖子

マツダ株式会社マツダ病院薬剤部[†]

Effort to Promote Proper Stock of Drugs in the Pharmaceutical Department Warehouse

Kyoko Nishikura[†], Masayuki Nishihara, Norimichi Morikawa, Atsushi Utsumi, Masahiro Yasuhara, Yasuko Harada

Department of Pharmaceutical Services, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd[†]

〔受付：2016年6月15日 受理：2016年9月20日〕

医療システムの著しい変化や医療の高度化に伴う高額医薬品の登場により医薬品費を抑えることは病院経営にとって特に重要な課題となっている。

そこで、薬剤部倉庫における医薬品の在庫適正化を目的とし(1)不動在庫および低回転率の在庫解消に向けた小分け購入方式の導入、(2)外来部門における高額医薬品の予約使用分供給ラウンドの実施、(3)これらの施策および在庫回転率を取り入れた医薬品管理フローの作成と在庫管理の見直しを行った。取り組み後、小分け購入では期限切れによる廃棄金額をシミュレーション上69.7%削減した。予約使用分供給ラウンドでは13品目を対象に在庫金額を70.0%削減した。在庫回転率は237品目を対象に見直し、回転率の中央値を1.1から1.5へ上昇させ、在庫金額を33.4%削減した。これらの結果、医薬品管理フローは誰でも在庫管理を適正かつ合理的に行うことができる有用なツールであることが示唆された。

キーワード 小分け購入, 高額医薬品供給ラウンド, 在庫回転率, 医薬品管理フロー

・ 緒 言 ・

近年、医療分業の進展により、多くの施設で外来中心の調剤業務から入院業務へと比重がシフトしている。入院においては診断群分類包括評価制度を導入している施設も少なくなく、医薬品費を抑制することは、病院経営において重要な課題となっている^{1,2)}。

また、近年医療の高度化に伴い、分子標的薬や抗ウイルス薬といった多くの高額な医薬品が次々と開発、上市されている。これらの医薬品はこれからの医療において、欠かすことのできない重要な医薬品である。しかし一方で、薬剤部倉庫における在庫金額を押し上げる要因の1つとなっており、数量の調整を含めた在庫管理の見直しが新たな課題となっている。

マツダ(株)マツダ病院(以下、当院)は、18診療科、健診センター、救急センター、病床数270床を有する一

般急性期病院であり、薬剤部の人員配置は、薬剤師21名、薬剤助手3名である(2014年度末)。

当院では、医薬品の請求、発注、納品、払い出しまでの業務は、(株)ソフトウェア・サービスの電子カルテシステムを用いている。薬剤部倉庫に在庫を置く医薬品は、購入単位を原則最小包装とし、月～金曜日の週5日、発注点に基づく定点発注方式で管理を行っている。

このような状況のなか、1日当たりの平均使用量と担当者の経験による欠品を起こさない安全域を加味した定点発注方式による在庫管理だけでは、不動在庫や外来と薬剤部倉庫の在庫割合といった現実を反映できていなかった。そこで、「ムリ・ムダ・ムラ」を見直し、合理的に在庫管理を進めるために、まず不動在庫および低回転率の在庫解消に向けた小分け購入方式を導入した。次に外来部門における高額医薬品の在庫適正化に向けた予約使用分供給ラウンド(以下、高額医薬品供給ラウンド)

[†] 広島県安芸郡府中町青崎南2-15; 2-15, Aosaki-Minami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima, 735-8585 Japan

を開始した。さらに、定数とした在庫量が1カ月に何回入れ替わったかを示すことができる在庫回転率を新たに取り入れた医薬品管理フローを作成し、在庫管理全体の見直しを図ったので報告する。

・方法・

1. 薬剤部倉庫の人員配置

薬剤師1名(兼務)と薬剤助手3名を配置している。薬剤師は欠品を起こさないよう発注データの管理を行う。薬剤助手は医薬品の納品、払い出しを支援する。

2. 対策の検討と実施

在庫を適正にするための対策は、方策展開型系統図(図1)を用いて検討した。そのなかで効果、実現性、所要時間の点から以下に示す対策を3年計画で順次実施した。

(1) 保険薬局からの小分け購入の導入

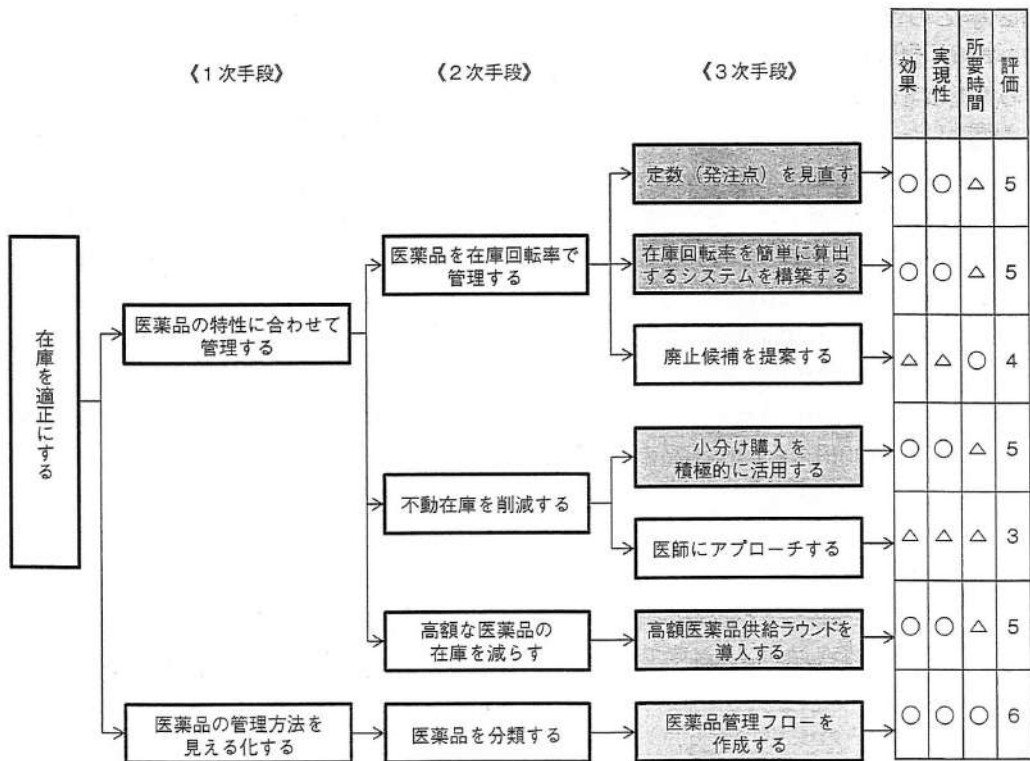
現「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、医薬品医療機器等法)³⁾」の第36条の3第2項には薬局開設者が医薬品を販売、授与できる対象者として病院、診療所などの開設者が記載されている。当院では、2011年1月から医薬品医療機器等法に基づき近隣の保険薬局3店舗との間で小分け購入を行う契約を締結し、薬価ベースでの購入を開始し

た。小分け購入の対象は、①院外処方せん発行により使用頻度が低くなった内服薬、外用薬、②使用頻度から購入の際の最小包装単位では使い切ることができず、期限切れが発生する可能性の高い医薬品とした。小分け購入は、通常期限切れが発生する月の月末に、緊急時や夜間休日対応を考慮し、添付文書から3日分の在庫量を目安に必要な最少量を購入することとした。

(2) 外来部門における高額医薬品供給ラウンドの開始

外来部門のなかで、在庫金額の多い泌尿器科、整形外科について、在庫金額を押し上げている高額医薬品の調査を行った。高額医薬品は、包装薬価がおおむね10,000円以上の医薬品とした。次に使用予定日の把握が可能な高額医薬品は、①薬剤助手1名が外来診療予約一覧から予約2日前に使用状況を把握した後、予約使用分を薬剤師が発注すること、②薬剤助手は平日ラウンド対象の予約使用分を当該部署に供給するだけでなく、使用中止となった医薬品数量を把握し、薬剤師が発注数量の調整を行うこととした。さらに、対象となる高額医薬品の在庫については、原則①外来は予約使用患者分のみ、②薬剤部倉庫は原則1人分となるように設定した(2012年10月から開始)。

(3) 在庫回転率を指標とした医薬品管理フローの導入



【効果】 ○：効果大いにあり △：効果あり
 【所要時間】 ○：5時間未満/年 △：5時間以上/年
 【実現性】 ○：薬剤部主導でできる △：薬剤部以外の要因あり
 【評価】 ○：2点 △：1点

図1 方策展開型系統図

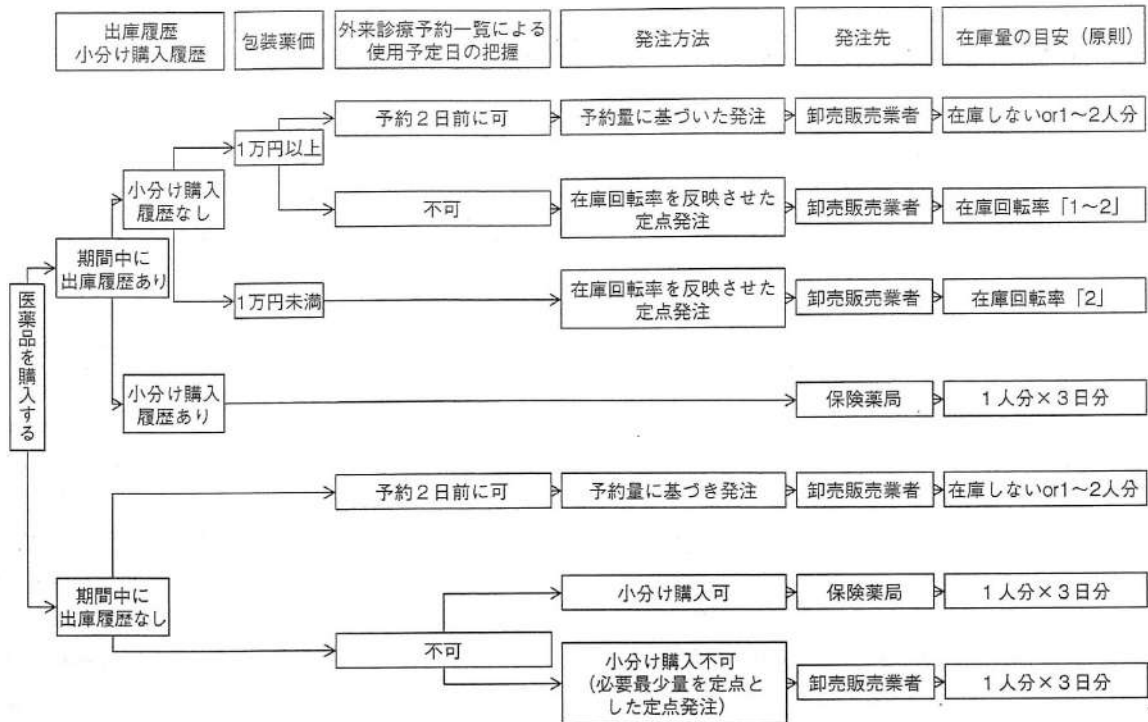


図2 医薬品管理フロー

これらの施策とともに、新たに医薬品の使用頻度を在庫管理に反映させることができる在庫回転率を取り入れた医薬品管理フローを作成し、2013年7月から運用を開始した(図2)。この管理フローには、出庫履歴・小分け購入履歴の有無、包装薬価、外来診療予約一覧による使用予定日の把握の可否により、発注方法および在庫量の目安を定め明記した。

在庫回転率は、Windows®環境下、Microsoft® Access®を用いて算出するシステムを構築した(在庫回転率=期間中の出庫数/期間/定数)。

定数見直しでは、2012年7月~2013年6月のデータから在庫回転率を算出した後、医薬品管理フローに従い期間中に在庫履歴があり①包装薬価10,000円以上、外来診療予約一覧による使用予定日の把握ができない医薬品、および②包装薬価10,000円未満の医薬品のうち回転率2未満の品目に着目し、在庫回転率2を目標に見直しを行った。

3. 効果の確認

小分け購入および高額医薬品供給ラウンドの効果は医薬品管理フローの運用が安定した2014年度で確認を行った。在庫回転率は見直し前(2012年7月~2013年6月)と見直し後(2013年7月~2014年6月)の中央値を比較検討した。廃棄金額のシミュレーション、高額医薬品の在庫金額、回転率見直し前後の定数在庫金額、棚卸金額は、いずれも2014年度末の薬価に換算して算

出した。また、定数見直しを行った品目のうち、調査期間中にジェネリック医薬品に変更となった品目については変更前の医薬品に連動させて効果の確認を行った。

4. 統計解析

順序関係のある分割表はMann-WhitneyのU検定を用い、有意水準を0.05として有意差を求めた。

・結果・

2014年度末の採用医薬品数は1,338品目(内服薬668品目、外用薬225品目、注射薬445品目)、そのうち包装薬価が10,000円以上の医薬品数は318品目(内服薬155品目、外用薬24品目、注射薬139品目)、薬剤部倉庫の年度末棚卸金額は約2,412万円であった。

1. 保険薬局からの小分け購入による効果

2014年度、医薬品管理フローに従い、保険薬局から小分け購入を行った医薬品は64品目(内服薬40品目、外用薬24品目)であった。仮に卸売販売業者から最小包装単位で購入した該当医薬品が全く使用されず廃棄になるシミュレーションをした場合、約46万円の廃棄となるが、添付文書から3日分の在庫量を目安とした小分け購入では約14万円の廃棄となり、廃棄金額は最大で約32万円(69.3%)削減できる見込みとなった。

2. 高額医薬品供給ラウンドによる効果

供給ラウンドでは、泌尿器科8品目、整形外科5品目について介入を行い、薬剤部倉庫における該当医薬品の

表 高額医薬品の予約使用分供給ラウンドの実施による在庫削減効果

診療科	薬品名	薬価(円)	変更前		変更後		削減金額(円)
			定数	在庫金額(円)	定数	在庫金額(円)	
泌尿器科	ゴセリン酢酸塩キット 3.6 mg	38,888	3筒	116,664	2筒	77,776	38,888
	ゴセリン酢酸塩キット 10.8 mg	68,203	6筒	409,218	1筒	68,203	341,015
	リュープロレリン酢酸塩キット 3.75 mg	40,975	5筒	204,875	1筒	40,975	163,900
	リュープロレリン酢酸塩キット 11.25 mg	72,978	6筒	437,868	1筒	72,978	364,890
	乾燥BCG膀胱内用 40 mg	9,218.6	2瓶	18,437.2	1瓶	9,218.6	9,218.6
	デガレリクス酢酸塩注射用 80 mg	24,370	1瓶	24,370	1瓶	24,370	0
	ピラルピシン塩酸塩注射用 20 mg	12,573	3瓶	37,719	1瓶	12,573	25,146
	デノスマブ注射用 120 mg	46,445	5瓶	232,225	2瓶	92,890	139,335
小計				1,481,376.2		398,983.6	1,082,392.6
整形外科	エポエチンベータキット24,000単位	22,903	3筒	68,709	2筒	45,806	22,903
	ヒアルロン酸Na架橋処理ポリマー・ヒアルロン酸Na架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体キット 16 mg	9,924	3筒	29,772	1筒	9,924	19,848
	デノスマブキット 60 mg	29,296	2筒	58,592	1筒	29,296	29,296
	テリバラチド酢酸塩注射用 56.5μg	13,342	2瓶	26,684	1瓶	13,342	13,342
	アレンドロン酸Na水和物キット 900μg	4,627	2袋	9,254	1袋	4,627	4,627
	小計				193,011		102,995
合計				1,674,387.2		501,978.6	1,172,408.6

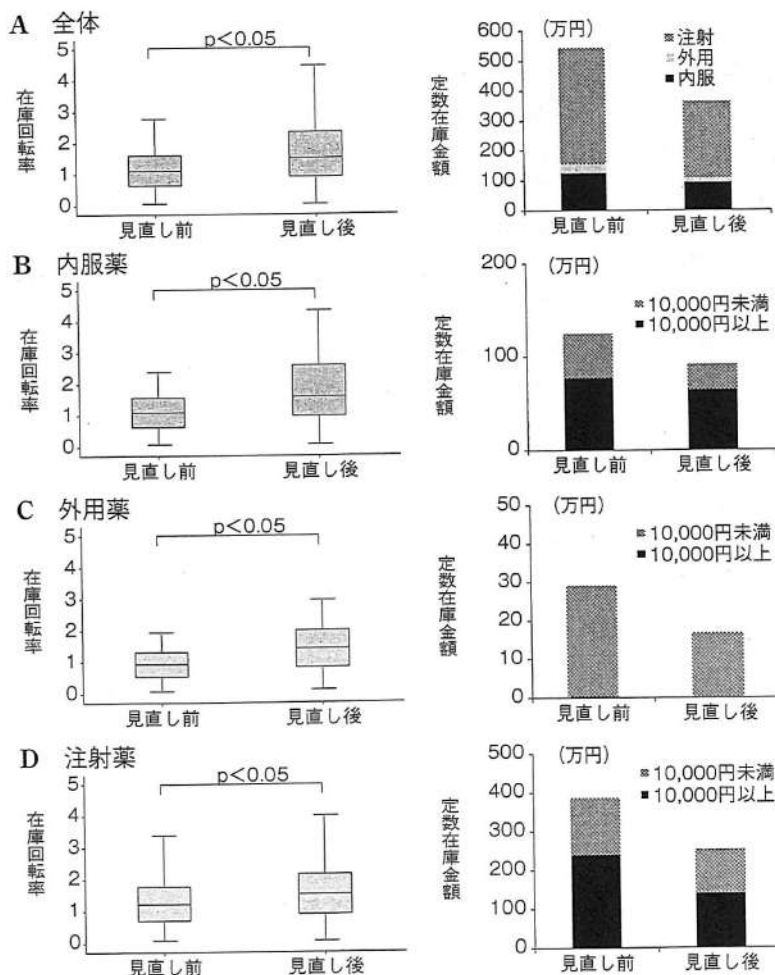
定数在庫を1~2人分に削減することができた。定数総額は変更前の約167万円から約50万円へ約117万円(70.0%)削減された(表)。

3. 在庫回転率に基づいた定数見直しによる効果

回転率が0~2であった医薬品は479品目あった。しかし、回転率が低くても定数在庫がすでに最少量に設定されているものや緊急性があるため在庫を減らすことが不可能な医薬品を除くと、定数見直しが行える品目は237品目(内服薬91品目, 外用薬38品目, 注射薬108品目)であった。見直し前と見直し後との在庫回転率を比較すると見直し後で有意に回転率が上昇していた。全体の在庫回転率の中央値は改善前1.1→改善後1.5, 内服薬では1.1→1.6, 外用薬0.9→1.4, 注射薬1.2→1.5であった(図3)。また、見直し前後の定数在庫の総金額は約542万円→約361万円と181万円(33.4%)削減されていた。

4. 対象品目の年度末棚卸金額の推移(図4)

2011年度末に約764万円あった棚卸金額は2014年度末では約424万円まで削減されていた。



在庫回転率見直し前後で、内服薬、外用薬、注射薬すべてにおいて、回転率は有意に上昇し、定数在庫金額は削減された。

図3 在庫回転率見直し品目の剤形別在庫回転率および定数在庫金額

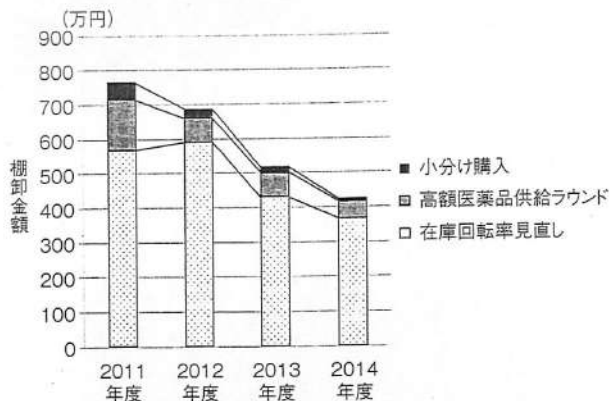


図4 効果の確認において対象とした品目の対策別年度末棚卸金額

・考察・

当院の2014年度院内処方せん枚数は月平均4,183枚、院内注射処方せん枚数は月平均3,795枚、院外処方せん発行率は94.4%となっており、院内で使用される医薬品の使用頻度はある程度限定されているのが現状である。また、従来用いていた定点発注方式による在庫管理では外来部門における医薬品の使用頻度や薬剤部倉庫における不動態の把握などきめ細かい在庫管理をするうえで限界があり、不動態発生リスクや期限切れによる廃棄、高額医薬品の在庫増加などが問題となっていた。そこで、使用頻度の低い医薬品を保険薬局から必要最小量だけ購入する小分け購入方式を導入した。その結果、廃棄金額は最大で約32万円(69.3%)削減することができた。このことは、購入したい包装単位が小さすぎるため従来の流通ルートに乗らないという現状を打破し、大幅な廃棄の削減につなげるという新しい着想からの有効な対策であると考えられる。

様々な高額医薬品が上市される現在、外来部門と薬剤部倉庫との二重在庫は適正在庫を推進するうえで大きな問題である。その状況下、高額医薬品の適正在庫に着目し、薬剤部主体の積極的な外来適正在庫を実現するために高額医薬品供給ラウンドを取り入れた。この取り組みにより薬剤部倉庫における該当高額医薬品の在庫金額を約117万円(70.0%)削減することができた。この取り組みは当初泌尿器科外来の8品目から開始した。その際、「在庫が不足するのではないか」との看護師の不安に対して、予約に基づいた丁寧な在庫管理を積み重ねた結果、信頼を得ることができ、この取り組みを整形外科5品目

に広げる自信にもつながった。医薬品在庫適正化においても、多職種連携、すなわちチーム医療が非常に重要であることがわかった。当院採用注射薬のうち包装薬価が10,000円以上の医薬品数は31.2%あるが、高額医薬品供給ラウンドを導入できた医薬品数は13品目であり、10,000円以上の注射薬の9.4%に導入したに過ぎない。今後は、この予約に基づき発注する品目を拡大することでさらなる適正在庫に寄与していきたいと考えている。

今回、使用頻度を反映させることができる在庫回転率を指標に取り入れるとともに、小分け購入や高額医薬品供給ラウンドを反映させた医薬品管理フローを導入した。これにより、従来「ムリ」のあった発注方法および在庫量の目安を明確化することができ、在庫管理における「ムラ」を改善することができた。在庫回転率に基づいた定数の見直しでは、回転率の中央値を1.1→1.5へと有意に上昇させることができた。また、従来定数と定めていた数量を見直したことで「ムダ」な在庫を33.4%削減することにもつながった。医薬品の使用頻度がある程度限定される現状では、使用頻度を目安とした発注方法の導入は有効であることが示唆された。

医療の進歩および医療システムの変化は著しく、柔軟に対応できる在庫管理体制が求められている。本フローには、出庫履歴→包装薬価→使用予定日の把握の順にそれぞれの基準が明記されており、発注方法、発注先、在庫量の目安が容易に判断できることから、誰でも在庫管理を適正かつ合理的に行うことができる有用なツールであることが示唆されたと考えられる。

・利益相反・

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 中村貴子, 野口 昇ほか: 当院における医薬品管理システムの構築と評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 36, 603-607 (2000).
- 2) 大久保正人, 増田和司ほか: 医薬品数量管理システム構築と医薬品購入費および業務効率に対する効果, 日本病院薬剤師会雑誌, 44, 233-236 (2008).
- 3) 厚生労働省: 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律.
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/dl/140825_0-1.pdf, 2016年6月5日アクセス

<薬剤部>

①一般病棟における多職種協働サーベイランス体制の構築とCLABSI低減に向けたCDCガイドラインの実施と効果

②安原 昌宏

③原田 靖子、滝 雪歩、山田 富美子、勝谷 和馬、森川 記道、村田 織江、矢野 有美、西原 昌幸

④日本病院薬剤師会雑誌

⑤第53巻2号、P171-175、2017年

一般病棟における多職種協働サーベイランス体制の構築とCLABSI低減に向けたCDCガイドラインの実施と効果

安原昌宏¹, 原田靖子¹, 滝 雪歩¹, 山田富美子¹, 勝谷和馬¹
森川記道¹, 村田織江², 矢野有美³, 西原昌幸¹
マツダ株式会社マツダ病院 薬剤部¹, 看護部², 臨床病理検査室³

Surveillance System in Collaboration with Hospital Staff in General Wards and Effectiveness of the CDC Guidelines for Reducing CLABSI

Masahiro Yasuhara¹, Yasuko Harada¹, Yukiho Taki¹, Tomiko Yamada¹, Kazuma Katsutani¹,
Norimichi Morikawa¹, Oriie Murata², Yumi Yano³, Masayuki Nishihara¹

Department of Pharmaceutical Services¹, Department of Nursing², Department of Clinical Pathology Laboratory³,
Mazda Corp. Mazda Hospital

(受付：2016年6月9日 受理：2016年11月7日)

中心ライン関連血流感染 (central-line associated bloodstream infection: 以下, CLABSI) の防止は, 医療機関において重要な院内感染対策の柱である。今回, 院内感染制御チーム (infection control team: 以下, ICT) コアメンバーが個々の専門性を生かしたサーベイランス体制を構築し, CLABSI低減に向けて米国疾病予防管理センター (centers for disease control and prevention: 以下, CDC) の「血管内留置カテーテル由来感染の予防のためのガイドライン (以下, CDCガイドライン2011)」に準じた感染対策を実施した。その結果, CLABSI発生率は, 2014年度の $6.3 \pm 3.1\%$ から2015年度の $4.0 \pm 1.4\%$ と有意な低下を認めた (t 検定, $p < 0.05$)。多職種協働によるサーベイランス体制の構築は, 多面的な視点で情報の収集が可能となり, CLABSI患者への早期介入が期待できる。また, CDCガイドライン2011に準じたICTの介入は, 不要な中心静脈カテーテル (central venous catheter: 以下, CVC) 抜去と適切なCVC管理を推進し, CLABSI低下に有用であることが示唆された。

キーワード—中心ライン関連血流感染 (CLABSI), 多職種協働, サーベイランス, 敗血症, 血液培養

・緒言・

中心ライン関連血流感染 (central-line associated bloodstream infection: 以下, CLABSI) は, 在院期間の延長や医療費の増大を引き起こし, 死亡のリスクが高い感染であると言われている¹⁾。米国疾病予防管理センター (centers for disease control and prevention: 以下, CDC) の報告では, 米国において年間25万件のCLABSIが発生し, 死亡率は12~25%と推測されている²⁾。CLABSIを正確かつ早期に発見し, 中心静脈カテーテル (central venous catheter: 以下, CVC) を適切に取り扱

うことによって新たなCLABSIを防止することは, 院内感染対策において非常に重要である。

マツダ株式会社マツダ病院 (以下, 当院) は, 2000年から全病棟を対象にCLABSIのサーベイランスを開始した。当初は, 主治医が血流感染を判断し, 医師自らが入力する運用としていたが, 入力忘れや医師の主観によって発生率が大きく左右されることから精度の低いサーベイランス体制となっていた。その後, 抗菌薬の使用状況から薬剤師がCLABSI患者を抽出するサーベイランス体制へと変更した。しかし, 抗菌薬情報のみではCLABSI患者を見落とす可能性があるため, 視点を広げ

てサーベイランスの質を向上させる必要があった。一方、薬剤師のみでサーベイランスを行った2013年度のCLABSI発生率は、8.2%となり減少はしなかった。この結果は、全米医療安全ネットワーク（National Healthcare Safety Network：以下、NHSN）が公開している2012年のデバイス関連の集計データ³⁾（以下、NHSNデータ）と比較して高い感染率であることが判明した。

今回我々は、一般病棟において見落としが少なく正確なCLABSI患者を抽出できる多職種協働のCLABSIサーベイランス体制を構築した。また、CDCの「血管内留置カテーテル由来感染の予防のためのガイドライン（以下、CDCガイドライン2011）」⁴⁾に準じた院内感染制御チーム（infection control team：以下、ICT）の介入が、院内のCLABSI低減に有用であるか検討したので報告する。

・方法・

1. 対象と調査期間

中心ライン関連の調査は、全病棟を対象に行った。調査期間は、2014年4月～2016年3月の2年間とし、2014年度と2015年度を比較した。

2. CLABSIサーベイランス

感染の定義は、NHSNの感染症判定基準⁵⁾を使用し、検査確認された血流感染（laboratory-confirmed bloodstream infection：以下、LCBI）並びに、本邦の医療環境を鑑み、臨床的敗血症（clinical sepsis：以下、CSEP）の定義も使用した（表1）。なお、CLABSIは、感染の発生前48時間以内に使用されたCVCに関連する感染とした。

サーベイランスは、毎朝看護師がCVC挿入中で発熱(>38℃)を呈する患者を抽出し、臨床検査技師と薬剤師へ報告することが始点となる。臨床検査技師は、血液培養検査の実施状況を確認し、検出された微生物から皮膚汚染菌を除外する。薬剤師は、抗菌薬の使用状況から敗血症に対する治療が行われていないか確認する。最後に、医師がほかの部位に明らかな感染がないことを確認し、判定基準に従い多職種でCLABSIの可能性について協議した。なお、CLABSI疑い患者に対しては、適切な検査を実施するようICTから主治医に提案を行った（図1）。CLABSI発生率は、以下の計算式で算出した。

$$\text{CLABSI患者数} \div \text{延べCVC使用日数} \times 1000 (\%)$$

分母である延べ入院患者数および延べCVC使用日数は、毎日16時に各病棟の看護師が入力した。

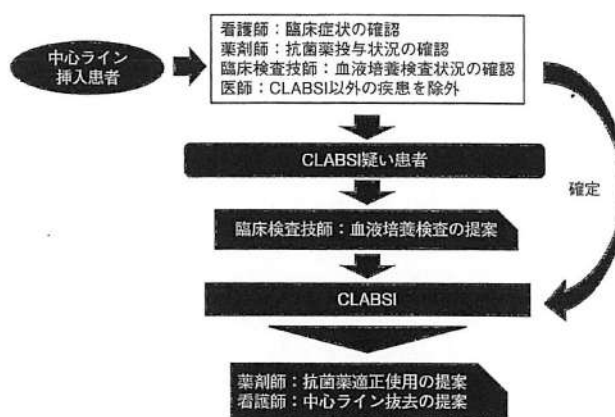


図1 CLABSIサーベイランス

表1 中心ライン関連血流感染（CLABSI）の判定基準

1. 検査確認された血流感染（LCBI：laboratory-confirmed bloodstream infection）
LCBIは以下の2つの判定基準のうち、1つを満たさなければならない。
基準1（以下の2つを全て満たすこと）
1回以上の血液培養から「認定された病原体」が分離される。
血液培養から検出された微生物は他の部位の感染に関係がない。
基準2（以下の3つを全て満たすこと）
患者が次の徴候や症状を少なくとも1つ有している。：発熱（>38℃）、悪寒戦慄、血圧低下
これらの徴候や症状が他の部位の感染に関係がない。
一般の皮膚汚染菌（類ジフテリア [Corynebacterium属, C. diphtheriaeは除く]、バシラス属 [B. anthracisは除く]、Propionibacterium属, coagulase-negative staphylococci [S. epidermidisを含む]、viridans群連鎖球菌, Aerococcus属, Micrococci属）が別々の機会に採取された2回以上の血液培養から分離される。
2. 臨床的敗血症（CSEP：clinical sepsis）
CSEPは以下の2つの判定基準のうち、1つを満たさなければならない。
基準1（以下の4つを全て満たすこと）
他に確認された原因がなく、以下の徴候や症状を少なくとも1つ有している。：発熱（>38℃）、低血圧（収縮期血圧≤90 mmHg）、尿量減少（<20 cc/時間）
血液培養がなされていない、あるいは血液中に微生物が検出されない。
他の部位に明らかな感染がない。
医師が敗血症に対する治療を開始する。

3. ICT介入内容

ICTは、CDCガイドライン2011で実施を強く勧告されている下記のカテゴリーIAについて介入を行った。

(1) CVCに関する勧告

不要になったCVCは、速やかに抜去する。介入の効果を示すCVC使用比は、以下の計算式で算出した。

$$\text{延べCVC使用日数} \div \text{延べ入院患者数} \\ (\text{central line utilization ratio})$$

(2) CVCの管理

CVC挿入前とドレッシング交換時に、1.0%クロルヘキシジングルコン酸塩エタノールで皮膚を前処置する。CVC挿入の際は、滅菌手袋の着用を遵守する。カテーテル部位を覆うために、滅菌透明ドレッシング材を使用する。プロポフォルの投与に使用する点滴ラインは、12時間ごとに交換する。また、血液、血液製剤、脂肪乳剤の投与を受けていない患者で継続使用されている点滴セットは、7日ごとに交換する。さらに、点滴ラインと点滴セットは、交換忘れ防止のため交換日を記載させた。これらについては、院内の感染対策マニュアルに明記し、ICTからスタッフへ展開した。

(3) 教育

CLABSIが発生した場合、毎週木曜日の13時から実施するICTラウンドで医師・看護師・薬剤師・検査技師の4人が該当病棟へ必ず赴き、CVC挿入中の患者全員の管理状況を①CVC挿入部位の観察、②ドレッシング材の交換、③輸液セットの交換の3つの視点で病棟看護師と一緒に評価を行った。CVC挿入部の状態は目視で確認し、CVC挿入の目的やマニュアルの遵守状況などは口頭で確認した。また、不適切なCVC管理を発見した場合は、スタッフを直接指導した。

4. 統計解析

統計解析は、マイクロソフト社のMicrosoft® Excel® 2010の分析ツールを用いた。年度ごとの男女比は、カイ2乗検定、LCBIとCSEPの割合は、フィッシャーの正確確率検定、年度ごとの年齢、中心ライン使用比、CLABSI発生率の比較は、分散が等しくないと仮定した2標本によるt検定により解析を行った。p<0.05で有意差ありと判定した。

5. 倫理的配慮について

本報告は、当院の倫理委員会の承認を得て、個人情報の保護に十分配慮して行った。

・結果・

1. 患者背景 (表2)

年齢、性別に有意な差を認めなかった。CSEPと判定

表2 患者背景

項目	2014年度	2015年度	p値
患者数 (人)	37	17	
年齢 (歳)	77±14.2	77±8.9	p=0.802
性別 (男/女)	21/16	12/5	p=0.333
LCBI/CSEP (件)	26/11	11/6	p=0.757
LCBI患者からの検出菌内訳 (件)			
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> biotype <i>Iwoffii</i>	1	0	
<i>Candida albicans</i>	1	1	
<i>Candida, species unspecified</i>	0	1	
<i>Candida parapsilosis</i>	0	1	
<i>Candida tropicalis</i>	1	0	
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	
<i>Escherichia coli</i>	2	0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	0	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	
<i>Serratia, species unspecified</i>	1	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1	
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0	
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	4	2	
<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>	3	0	

された患者のなかで、血液培養が実施されていない患者が年度ごとに2件ずつ認められたが、いずれも血液採取が困難な患者であった。CLABSIに占めるCSEPの割合は、2014年度29.7% (11件)、2015年度35.3% (6件)となり、有意な差を認めなかった (p=0.683)。LCBI患者からの検出菌は、*Staphylococcus*属が10件と最も多く、次いで*Candida*属5件、*Klebsiella*属3件の順で多かった。また、耐性株も9件検出された。

2. CVC使用比 (図2)

月ごとに集計した使用比の平均は、2014年度0.07±0.01 (central line utilization ratio) に対し2015年度0.05±0.01 (central line utilization ratio) となり、有意に減少した (p=0.003)。また、2015年度の使用比は、NHSNデータの25パーセンタイル値0.08 (central line utilization ratio) を下回っていた。

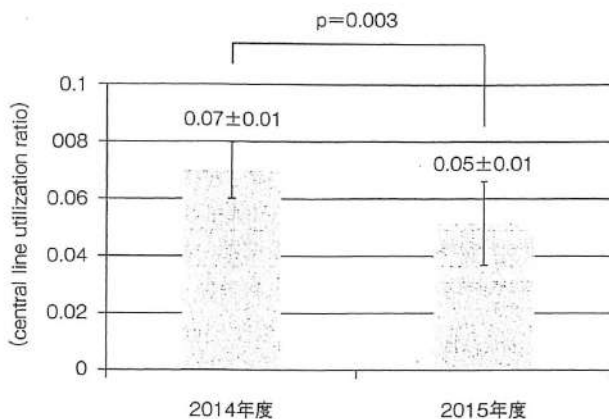


図2 年度ごとの平均中心ライン使用比の比較

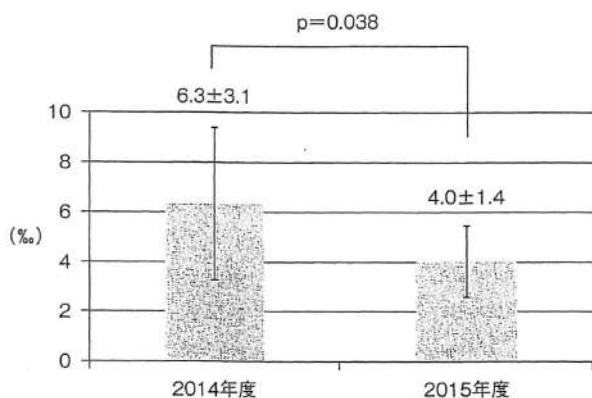


図3 年度ごとの平均CLABSI発生率の比較

3. CLABSI発生率 (図3)

2014年度と2015年度の2年間に発見されたCLABSIは54件、そのうち薬剤師のみでの発見は38件、多職種協働は16件であった。月ごとに集計した発生率の平均は、2014年度6.3±3.1%に対し2015年度4.0±1.4%となり、有意に減少した (p=0.038)。しかし、2015年度の結果は、依然としてNHSNデータの90パーセンタイル値2.2%を超えていた。

・考察・

サーベイランスは、収集・分析されたデータを現場の感染対策に活用することが重要である。2012年度の診療報酬改定で新設された感染防止対策加算1では、医師・看護師・薬剤師・臨床検査技師が明記され、院内のサーベイランスデータを活用し、効率的な感染対策に役立てることが求められている。このことから、多職種が個々の専門性を生かしCLABSIをサーベイランスする体制は、

チーム医療のあるべき姿であると考え。当院は、CVC挿入患者が38℃以上の発熱または敗血症を疑う症状を呈した場合、看護師が血液培養の実施について主治医へ必ず確認する体制としている。この体制により54名のCLABSI患者のうち50名の患者は、適切なタイミングで血液培養が実施されたと考える。これまで、薬剤師が抗菌薬の使用状況からCLABSI患者を抽出してきたが、看護師が毎日CVC挿入患者の体温を確認することによってCLABSI疑い患者をすべて抽出できるようになった。また、臨床検査技師や薬剤師はそれぞれの立場から情報提供を行い、医師はその他の感染症や疾患を除外し、CLABSIを確定させる。この多職種協働体制が、従来では見落とされていた可能性のある16名のCLABSI患者の早期発見に寄与したと考える。

CLABSI患者に対しては、ICTの介入を積極的に行う必要がある。多くは、CVCの抜去によって症状が改善するため、主治医にはできる限り抜去することを推奨している。このような医師へのアプローチがCVC使用比減少に繋がっているものと考えられるが、CVCが治療に必要な場合も多く、留置場所を変更するなど患者の状態に合わせた介入も必要となる。また、今回検出された微生物のなかに耐性菌が含まれていた。治療のターゲットが耐性菌であれば、薬剤師が抗菌薬の選択や投与量の設定など最適な抗菌薬療法に関与することも重要であると考え。

一般病棟においては、CVC挿入患者で入院期間が長くなるケースも多くみられる。こうした現状のなか、当院では、NHSNデータとの比較が契機となりICTの介入を開始した。CLABSI発生率を低下させるためには、ガイドラインの院内展開だけでなく、遵守率を向上させる取り組みも重要となる。今回CLABSIが発生した際、我々が必ず該当病棟に出向く取り組みは、効果的な監視体制に繋がったと考える。次に、医師が消毒薬を選択する際、証拠と根拠を用いて説明したことは、適正使用を推進するうえで効果的であったと考える。さらに、看護師のCVC管理において、点滴ラインに直接交換日を記載する運用を取り入れたことは、交換忘れ防止に繋がったと考える。このように、ICTによる具体的な改善策の実施が、ガイドライン遵守率の向上に寄与したと考える。ICT介入後、当院のCLABSI発生率は、有意な減少を認めたが、NHSNデータとの比較では90パーセンタイル値を超えていた。しかし、日本環境感染学会が集計した2015年4月からの一般病棟のCLABSI発生率[※]との比較では、75

※：日本環境感染学会：医療器具関連感染サーベイランス部門、2015年4月～2015年9月データサマリー—一般病棟。
http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=6、2016年5月23日参照。

パーセンタイル値を下回っていた。このことから我々が介入効果を評価する際は、医療環境が同様な本邦のベンチマークを参考にする必要があると考えます。

これまでにCLABSI発生率を調査した報告⁶⁾はあるが、我々のようにCLABSIサーベイランスとCVC挿入患者に多職種協働で関与し、CLABSI発生率の減少を認めた報告はない。薬剤師は、ガイドライン遵守を推進するなかで、医薬品の適正使用へ積極的に貢献していかなければならないと考える。また、サーベイランスの実施は、時間と労力を必要とするため、継続的に活動していくためには、電子媒体からサーベイランスに必要なデータを抽出するシステムの構築も必要であると考えます。

・利益相反・

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) I. Nakamura, S. Fukushima *et al.* : The additional costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units, *Am. J. Infect. Control.*, 43, 1046-1049 (2015).
- 2) D.S. Yokoe, D. Classen : Improving patient safety through infection control : A New Healthcare Imperative. *Infection Control Hospital Epidemiology, Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 29, 3-11 (2008).
- 3) A. Margaret, M. Lindsey *et al.* : National healthcare safety network report, data summary for 2012, Device-associated module, *Am. J. Infect. Control.*, 41, 1148-1166 (2013).
- 4) 満田年宏 : "血管内留置カテーテル由来感染の予防のためのガイドライン2011", ヴァンメディカル, 大阪, 2011.
- 5) 森兼啓太 : "サーベイランスのためのCDCガイドライン", 改訂5版, メディカ出版, 大阪, 2012, pp. 31-36.
- 6) 茅島顕治, 松下恭子ほか : 中心静脈カテーテル関連血流感染に関する2年間の前向き調査, *日本環境感染学会誌*, 27, 269-272 (2012).

<薬剤部>

①Factors Influencing the Appearance of Oxaliplatin-induced Allergy

②Masayuki Nishihara

③Kyoko Nishikura, Norimichi Morikawa, and Shota Yokoyama

④Biological & Pharmaceutical Bulletin

⑤Vol.40,No12(2017)2105-2109

Factors Influencing the Appearance of Oxaliplatin-Induced Allergy

Masayuki Nishihara, Kyoko Nishikura, Norimichi Morikawa, and Shota Yokoyama*

Department of Pharmacy, Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation; 2-15 Aosakiminami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima 735-8585, Japan.

Received May 14, 2017; accepted September 4, 2017

Several studies reported that the administration of oxaliplatin often induced allergy, but few studies have analyzed the pathogenesis. In this study, we examined the relationship between the incidence of allergy and status of oxaliplatin administration, patient background, laboratory data, or combined drugs. The subjects were 144 patients with colorectal or gastric cancer in whom oxaliplatin administration was started and completed between 2010 and 2016. They were divided into 2 groups: allergy and non-allergy groups. We extracted important factors influencing its appearance using multivariate analysis, and analyzed items of which the influence was suggested, using receiver operating characteristic (ROC) analysis. In 11 patients (7.6%), allergy appeared. The median frequency of appearance was 9 times (range: 5–13), being similar to that previously reported. On multivariate analysis, albumin (Alb) was extracted as an important factor. The cut-off value of Alb for the risk of allergy was 4.1 g/dL. An increase in the number of protein conjugates may have increased the risk of functioning as a hapten. Furthermore, the results suggested that the more frequency of oxaliplatin administration might increase the incidence of allergy, although it was not extracted as an important factor. In addition to young and female patients, as previously indicated, careful follow-up may be necessary for those with an Alb level of ≥ 4.1 g/dL especially after the 6th course.

Key words oxaliplatin; allergy; risk factor; retrospective study; albumin; hapten

Oxaliplatin is a third-generation, platinum complex antitumor agent. Blockage of DNA synthesis through cross-linking with the DNA base may be involved in the action mechanism of this agent, as reported for other platinum complex antitumor agents. Structurally, this agent has the 1,2-diaminocyclohexane group as a carrier ligand, as well as the oxalate group as a leaving group, differing from other platinum complex antitumor agents. It exhibits a potent antitumor activity against colorectal cancer cell strains, and is used as a primary drug for colonic/rectal cancer. Recently, its indication for pancreatic/gastric cancer was approved.^{1,2)} Main adverse reactions include peripheral neuropathy, bone marrow suppression, digestive symptoms, and allergy. According to an international systematic review, the incidences of allergy in oxaliplatin-, cisplatin-, and carboplatin-treated patients were 10 to 18.9, 5 to 20, and 1 to 44%, respectively.³⁾ The percentage in the oxaliplatin group was relatively higher than those in the other groups, possibly because the molecular weight of oxaliplatin is higher than those of the other platinum complex antitumor agents (oxaliplatin: 397.29, cisplatin: 300.05, and carboplatin: 371.25).⁴⁾ In clinical practice, the regimen is frequently changed due to allergy. However, few studies have examined the detailed mechanism involving laboratory data *etc.* In this study, we investigated the relationship between the incidence of allergy and status of oxaliplatin administration, patient background, laboratory data, or combined drugs, and analyzed factors involved in the appearance of allergy.

METHODS

Participants All patients with colorectal or gastric cancer in whom oxaliplatin (ELPLAT[®], Yakult Honsha Co., Ltd., Tokyo, Japan) administration was started and completed at Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation (Hiroshima, Japan) between 2010 and 2016.

Inclusion Criteria Patients who received the following registered regimens:

1. mFOLFOX6 (dose of oxaliplatin: 85 mg/m²)
2. XELOX (dose of oxaliplatin: 130 mg/m²)
3. SOX (dose of oxaliplatin: 130 mg/m²)

Exclusion Criteria No exclusion criterion was established.

Survey Items The following items were retrospectively investigated using electronic medical records.

Patient background and laboratory data were investigated on the first administration day.

Combined drugs were investigated at the time of appearance of allergy or on the final administration day.

1. Incidence of Allergy

The appearance of allergy was evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

2. Status of Oxaliplatin Administration

Frequency of administration, cumulative dose.

3. Patient Background

Age, sex, height, body weight, performance status (PS) (ECOG), presence or absence of allergy predispositions, presence or absence of previous chemotherapy, carcinoma.

4. Laboratory Data

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (T-Bil), creatinine (CRE), albumin (Alb).

5. Combined Drugs

Molecular target drug, steroid, histamine H1 or H2 receptor antagonists, aprepitant.

Statistical Analyses The results were calculated as the mean \pm standard deviation (S.D.). To compare the frequency of oxaliplatin administration and cumulative dose between the allergy and non-allergy groups, Mann-Whitney's *U*-test was used. To compare the patient background, Student's *t*-test or Fisher's direct probability test was conducted. The laboratory data were compared using Student's *t*-test or Mann-Whitney's

*To whom correspondence should be addressed. e-mail: yokoyama.shota@mazda.co.jp

U-test. For the comparison of combined drugs, Mann–Whitney’s *U*-test or Fisher’s direct probability test was performed. To extract important factors influencing the appearance of allergy, multivariate analysis (two-value logistic regression analysis) was conducted using the presence or absence of its appearance as an objective variable, and the frequency of oxaliplatin administration and the Alb level ($p < 0.1$ on univariate analysis) as explanatory variables. In addition, we performed receiver operating characteristic (ROC) analysis regarding the

Alb level, of which the influence on the appearance of allergy was suggested on multivariate analysis, and calculated a cut-off value for the risk of allergy. For cut-off calculation, the way to choose the closest point to the left top corner of the graph was used. All statistical analyses were performed with EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), which is a graphical user interface for R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). More precisely, it is a modified version of R commander designed to add statistical functions frequently used in biostatistics.⁵⁾ A *p*-value of 0.05 was regarded as significant.

Ethical Approval This study was approved by the Medical Ethics Committee of Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation.

RESULTS

The subjects were 144 patients. Of these, allergy appeared in 11 (7.6%): Grade 2 allergic reactions in 5 (3.5%) and Grade 3 anaphylaxis in 6 (4.2%).

The median frequency of oxaliplatin administration was 9 times (range: 5–13) in the allergy group and 7 times (range: 1–22) in the non-allergy group; there was significant difference ($p = 0.049$). The median cumulative doses of oxaliplatin were 915 mg (range: 500–2070) in the allergy group and 900 mg (range: 100–2540) in the non-allergy group, showing no significant difference ($p = 0.609$). The incidence of allergy with respect to the cumulative frequency of administration is shown in Fig. 1.

Concerning the patient background, there was no significant difference in any item between the two groups (Table 1).

Concerning the laboratory data, there was a significant dif-

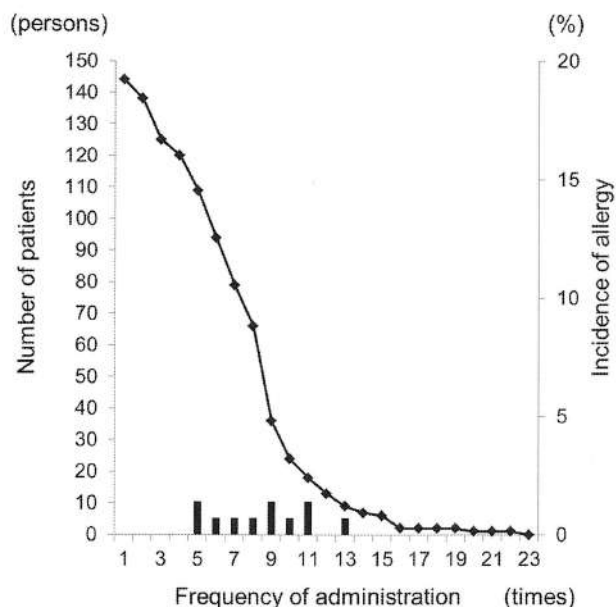


Fig. 1. Incidence of Allergy with Respect to the Cumulative Frequency of Oxaliplatin Administration

Table 1. Comparison of the Patient Background

	Allergy group (n=11)	Non-allergy group (n=133)	<i>p</i> -Value
Age (years)	64.5±11.2	68.2±9.1	0.203* ¹
Sex: Male/female (persons)	6/5	96/48	0.873* ²
Males only (%)	6.3	93.7	—
Females only (%)	10.4	89.6	—
Height (cm)	160.2±8.7	161.1±9.3	0.768* ¹
Body weight (kg)	58.4±17.1	57.0±12.5	0.723* ¹
Body surface area (m ²)	1.55±0.23	1.55±0.19	0.921* ¹
BMI (kg/m ²)	22.6±5.5	21.8±3.7	0.536* ¹
PS (ECOG)	All patients: 0 or 1	All patients: 0 or 1	—
Allergy predisposition: Present/absent (persons)	6/5	42/91	0.113* ²
Previous chemotherapy: Present/absent (persons)	5/6	38/95	0.199* ²
Carcinoma: Colorectal cancer/gastric cancer (persons)	11/0	117/16	—

Data are presented as the mean±standard deviation, *n*, or score. *¹ Student’s *t*-test. *² Fisher’s exact test. BMI, body mass index; PS, Performance Status.

Table 2. Comparison of the Laboratory Data

	Allergy group (n=11)	Non-allergy group (n=133)	<i>p</i> -Value
AST (IU/L)	28.8±15.1	26.3±18.6	0.585* ¹
ALT (IU/L)	39.2±36.1	26.1±22.5	0.280* ¹
T-Bil (mg/dL)	0.53±0.15	0.58±0.26	0.836* ¹
CRE (mg/dL)	0.66±0.16	0.78±0.27	0.168* ²
Alb (g/dL)	4.2±0.4	3.7±0.6	0.011* ²

Data are presented as the mean±standard deviation. *¹ Mann–Whitney’s *U*-test. *² Student’s *t*-test. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; CRE, creatinine; Alb, albumin.

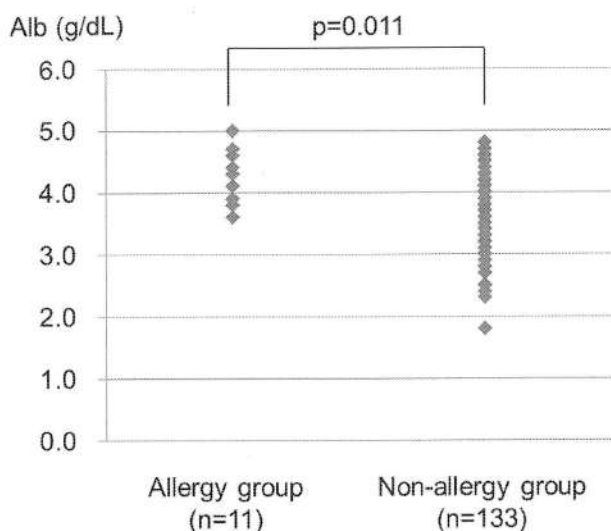


Fig. 2. Comparison of Alb with Respect to the Presence or Absence of Allergy

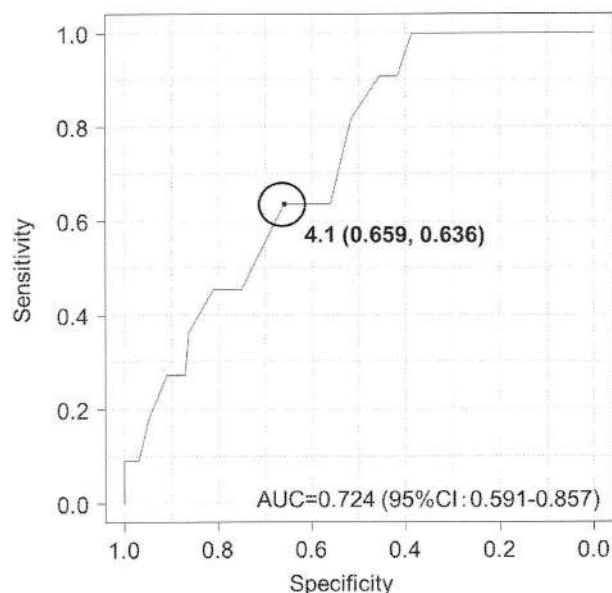


Fig. 3. ROC Analysis of Alb Influencing the Appearance of Allergy

Table 3. Comparison of Combined Drugs

	Allergy group (n=11)	Non-allergy group (n=133)	p-Value
Molecule-targeting drugs: Present/absent (persons)	5/6	50/83	0.416 ^{*3}
Breakdown			
Cetuximab	1	9	
Trastuzumab	0	1	
Panitumumab	0	3	
Bevacizumab	4	37	
Dose of a steroid (mg) ^{*1}	300.0±144.2	323.6±164.4	0.755 ^{*4}
The influence of an aprepitant was considered ^{*2}			
Dose of a steroid (mg) ^{*1}	180.0±49.7	205.6±70.8	0.227 ^{*4}
The influence of an aprepitant was not considered			
Histamine H1 receptor antagonists: Present/absent (persons)	1/10	34/99	0.200 ^{*3}
Histamine H2 receptor antagonists: Present/absent (persons)	2/9	37/96	0.385 ^{*3}
Aprepitants: Present/absent (persons)	7/4	74/59	0.427 ^{*3}

Data are presented as the mean±standard deviation or n. ^{*1}Converted to hydrocortisone. ^{*2}Steroid dose ×2. ^{*3}Fisher's exact test. ^{*4}Mann-Whitney's U-test.

Table 4. Multivariate Analysis (Two-Value Logistic Regression Analysis)

	Odds ratio	95% confidence interval	p-Value
Alb	5.23	1.32–20.81	0.019
Frequency of oxaliplatin administration	1.11	0.94–1.31	0.206

Alb, albumin.

ference in the Alb level between the two groups ($p=0.011$) (Table 2).

The Alb level was examined with respect to the presence or absence of allergy, as shown in Fig. 2.

Concerning combined drugs, there was no significant difference in any item between the two groups (Table 3).

Multivariate analysis (two-value logistic regression analysis) was conducted using the presence or absence of allergy appearance as an objective variable, and the frequency of oxaliplatin administration and the Alb level ($p<0.1$ on univariate analysis) as explanatory variables. The results suggested the influence of Alb on the appearance of allergy (odds ratio: 5.23, 95% confidence interval: 1.32–20.81, $p=0.019$) (Table 4).

ROC analysis regarding Alb, of which the influence on allergy appearance was suggested on multivariate analysis (two-value logistic regression analysis), was performed. The results showed that an Alb level of ≥ 4.1 g/dL was a risk factor (area under curve (AUC)=0.724, 95% confidence interval: 0.591–0.857) (Fig. 3).

The incidence of allergy was 13.5% in patients with Alb level above 4.1 g/dL, whereas 4.4% in patients with Alb level less than 4.1 g/dL. From subanalysis between the allergy and non-allergy groups with Alb level above 4.1 g/dL, there was no significant difference in any item (data not shown).

DISCUSSION

Oxaliplatin-induced allergy may be primarily associated with the mechanism of type I allergy.^{3,6)} Urticaria, hot flushes, mucosal edema, or a reduction in the blood pressure occurs within a few minutes after exposure to a causative substance; therefore, type I is termed immediate allergy. This reaction is induced by immunoglobulin E (IgE) antibody. When this antibody adhered onto the surfaces of mast cells or basophils is again exposed to an antigen, inter-IgE-antibody cross-linking occurs, and intracellular granules are released (degranulation). As intracellular granules contain a large amount of inflammatory mediators, such as histamine, serotonin, and heparin, degranulation induces rapid vasodilation or enhances the vascular permeability, leading to edema or a reduction in the blood pressure through the extravascular leakage of plasma components.⁷⁾

In this survey, the appearance of immediate allergy was noted in 7.6% of the patients. We compared the incidence of allergy with that in previous studies. According to a systematic review, it ranged from 10 to 18.9%,³⁾ and Kim *et al.* indicated that it was 11.7%.⁸⁾ Honda *et al.* reported that the incidence was 17.9%⁹⁾; the percentage of our study was slightly lower than other reports. Furthermore, the incidence of serious allergy was 4.2%, but it was 1.6, 1.6, and 5.3%, respectively, according to the systematic review, Kim *et al.*, and Honda *et al.*^{3,8,9)}; in Japan, the incidence was slightly higher than in other countries. The dosage and administration were similar between Japan and other countries, and the possibility of race difference-related allergy must be reviewed in the future.

At the time of appearance, the median frequency of oxaliplatin administration was 9 times (range: 5–13). It was ≥ 6 times according to the systematic review,³⁾ 7 times (range: 1–11) according to Kim *et al.*,⁸⁾ and 9 times (range: 2–23) according to Honda *et al.*⁹⁾; the results were similar. Therefore, the 6th course or later must be administered, considering the appearance of allergy.

Concerning the patient background, previous studies reported that risk factors included a young age and female gender.^{3,8)} In this survey, the mean age in the allergy group was slightly younger than in the non-allergy group, and the rate of females was slightly higher, although there were no significant differences.

Concerning the laboratory data, there was a significant difference in the Alb level. Antigen-presenting cells present a hapten (an immunogenicity-free antigen with reactogenicity, which acquires immunogenicity by binding to a macromolecular carrier protein. In the case of drug allergy, a drug functions as a hapten), that is, a drug or its metabolites plus proteins or peptides, to naïve T cells (T cells without a history of antigen exposure). The antigen-specific T cells proliferate, infiltrating the skin, releasing cytokines, chemokines, and pro-inflammatory mediators, contributing to drug rash.^{4,10–14)} Oxaliplatin may also act as a hapten, binding to macromolecular carrier proteins, such as albumin and γ -globulin, at a rate of $\geq 90\%$ ¹⁾ and acquiring immunogenicity. In this study, the Alb level in the allergy group was significantly higher than in the non-allergy group. This may have been because an increase in the number of protein conjugates increased the risk of functioning as a hapten.

Concerning combined drugs, there was no significant dif-

ference in any item. With respect to aprepitant, which are reported to inhibit the selective binding of Substance P to neurokinin-1 receptors and suppress paclitaxel-induced hypersensitivity reactions,^{15–18)} there was no difference related to the presence or absence of medication. This may have been associated with differences in the pathogenesis of allergy.

Multivariate analysis (two-value logistic regression analysis) was conducted using the presence or absence of allergy appearance as an objective variable, and the frequency of oxaliplatin administration and the Alb level ($p < 0.1$ on univariate analysis) as explanatory variables. The results suggested the influence of Alb on allergy appearance. In addition, ROC analysis regarding Alb, of which the influence on allergy appearance was suggested on multivariate analysis (two-value logistic regression analysis), was performed. The results showed that an Alb level of ≥ 4.1 g/dL was a risk factor.

This was a clinical, retrospective survey; we cannot rule out the possibility that the results may have been influenced by various biases, but it was newly suggested that an Alb level of ≥ 4.1 g/dL is a risk factor. Considering previously reported risk factors, such as a young age and female gender, careful follow-up may be necessary especially after the 6th course.

Conflict of Interest The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- 1) ELPLAT Japanese interview form.
- 2) ELPLAT Japanese package insert.
- 3) Makrilia N, Syrighou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met. Based Drugs*, **2010**, 207084 (2010).
- 4) Uno K. *Drug Hypersensitivity*, Nanzando, Tokyo (2016).
- 5) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZ R” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.*, **48**, 452–458 (2013).
- 6) Kitada N, Dan T, Takara K, Tsuji T, Yamasaki H, Yokoyama T, Watari M. Oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction displaying marked elevation of immunoglobulin E. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **13**, 233–235 (2007).
- 7) The Pharmaceutical Society of Japan website, “Explanation for pharmaceutical terminology Type 1 Hypersensitivity.”: <http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%E2%85%A0%E5%9E%8B%E3%82%A2%E3%83%AC%E3%83%AB%E3%82%AE%E3%83%BC>
- 8) Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology*, **76**, 231–238 (2009).
- 9) Honda S. *Gan to Kagakuryouhou*, **37**, 2101–2104 (2010).
- 10) Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N. Engl. J. Med.*, **366**, 2492–2501 (2012).
- 11) Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, **9**, 305–310 (2009).
- 12) Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **127** (Suppl.), S74–S81 (2011).
- 13) Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol. Int.*, **55**, 27–33 (2006).
- 14) Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, Hunger RE, Yerly D, Pichler WJ, Yawalkar N. NKp46+ cells express granzysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy*, **66**, 1469–1476 (2011).

- 15) Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, Ogawa S, Sakai K, Ichinoe A, Ueoka Y, Hasuo Y, Nishida M, Masuda S, Kato K. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int. J. Clin. Oncol.*, **21**, 491–497 (2016).
- 16) Itoh Y, Sendo T, Hirakawa T, Goromaru T, Takasaki S, Yahata H, Nakano H, Oishi R. Role of sensory nerve peptides rather than mast cell histamine in paclitaxel hypersensitivity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **169**, 113–119 (2004).
- 17) Itoh Y, Sendo T, Hirakawa T, Takasaki S, Goromaru T, Nakano H, Oishi R. Pemirolast potently attenuates paclitaxel hypersensitivity reactions through inhibition of the release of sensory neuropeptides in rats. *Neuropharmacology*, **46**, 888–894 (2004).
- 18) Yahata H, Saito M, Sendo T, Itoh Y, Uchida M, Hirakawa T, Nakano H, Oishi R. Prophylactic effect of pemirolast, an antiallergic agent, against hypersensitivity reactions to paclitaxel in patients with ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, **118**, 2636–2638 (2006).