

学位論文

経口抗がん薬治療を受ける患者への
ファーマシューティカルケアに関する研究

2022年3月

川澄 賢司

略語集

ALK: Anaplastic lymphoma kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

BMI: Body mass index

BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

BTK: Bruton's tyrosine kinase (ブルトン型チロシンキナーゼ)

CDK4/6: Cyclin-dependent kinase 4/6 (サイクリン依存性キナーゼ)

CI: Confidence interval (信頼区間)

CINV: Chemotherapy-induced nausea and vomiting (がん化学療法による悪心・嘔吐)

CRH: Chemotherapy-related-hospitalization (がん化学療法が原因で生じる緊急入院)

CRUP: Chemotherapy-related-unplanned-presentation (がん化学療法が原因で生じる臨時受診)

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events (有害事象共通用語規準)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ)

EGFR: Epidermal growth factor receptor (上皮成長因子受容体)

FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3 (FMS 様チロシンキナーゼ 3)

FN: Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)

GIST: Gastrointestinal stromal tumor (消化管間質腫瘍)

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2 (ヒト上皮成長因子受容体 2 型)

iMiDs: Immunomodulatory imide drugs (免疫調整薬)

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

MEK: Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ)

mTOR: Mammalian target of rapamycin

NSCLC: Non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌)

NTRK: Neurotrophic tyrosine receptor kinase (神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体キナーゼ)

PARP: Poly(ADP-ribose) polymerase (ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ)

PFS: Progression-free survival (無増悪生存期間)

PS: Performance status (全身状態の指標)

QOL: Quality of life (生活の質)

SAE: Serious adverse event (重篤な有害事象)

TKI: Tyrosine kinase inhibitor (チロシンキナーゼ阻害薬)

UAC: Unplanned acute care (計画外の急性期治療)

WHO: World Health Organization (世界保健機関)

目次

序論.....	1
第一章 経口抗がん薬治療での重篤な有害事象(SAE)の発生状況と安全性の評価	8
背景.....	8
方法.....	9
1) 対象患者.....	9
2) 調査項目.....	9
3) 重篤な有害事象 (SAE)、臨時受診 (CRUP) および電話相談の定義.....	10
結果.....	11
1) 患者背景	11
2) 経口抗がん薬治療による重篤な有害事象 (SAE) 頻度.....	13
3) 経口抗がん薬治療による重篤な有害事象 (SAE) の内訳	15
4) 経口抗がん薬治療による治療開始から重篤な有害事象 (SAE) 発生までの期間...16	
5) 経口抗がん薬治療による臨時受診 (CRUP) の頻度.....	17
6) 経口抗がん薬治療による臨時受診 (CRUP) の理由.....	19
7) 経口抗がん薬治療における患者からの電話連絡の内容	20
考察.....	21
結論.....	25
第二章 経口抗がん薬による外来がん化学療法における計画外の急性期治療を必要とする有害事象の発症リスク因子解析	26
背景.....	26
方法.....	28
1) 対象患者	28
2) 研究デザイン	28
3) 評価方法	29
4) データ収集.....	30
5) 統計解析	30
6) 倫理的配慮.....	30
結果.....	31
1) 患者対象	31
2) 対象患者の特徴.....	32
3) がん化学療法関連の計画外の急性期治療 (UAC) を受けた患者の有害事象.....	35
4) 有害事象の発生直前のがん化学療法関連の計画外の急性期治療 (UAC) のリスク因子解析.....	37
5) 各 BMI 分類に基づく UAC のオッズ比	38

考察	39
結論	41
第三章 アファチニブを投与されている非小細胞肺癌患者における薬剤師主導の患者教育および継続的な服薬管理と副作用管理の有用性の検討	42
背景	42
方法	45
1) 対象患者	45
2) 患者背景	45
3) 評価項目	46
4) 対象群と薬剤師主導群	46
5) 統計解析	49
6) 倫理的配慮	49
結果	50
1) 患者背景	50
2) 薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理によるアファチニブ治療失敗への影響	52
3) 用量強度 (Dose intensity) への影響	53
4) 電話による患者対応状況および臨時受診、緊急入院への影響	54
5) アファチニブ治療の休薬、減量、中止への影響	55
6) アファチニブ治療の下痢および皮膚障害の詳細	56
考察	58
結論	63
総括	64
引用資料	67
主論文目録	75
謝辞	76

序論

日本におけるがんの罹患数と死亡数は、人口の高齢化を主な原因として、共に増加傾向にある。人口の高齢化の影響を除いた年齢調整死亡率は、男女ともに 1980 年代までは増加しているが、1990 年代半ばをピークに減少している(1) (Figure 1)。国内の最新のがん統計では、2018 年に新たに診断されたがん(全国がん登録)は 980,856 例(男性 558,874 例、女性 421,964 例、重複がんの診断あり)、2019 年のがんによる死亡数は 376,425 人(男性 220,339 人、女性 156,086 人)、部位別の死亡数(男女の総数)は、多い順に肺癌、大腸癌、胃癌、膵臓癌および肝臓癌である(1)。

2006 年、全国どこでも同じレベルの医療が受けられる環境の整備や、総合的ながん対策である「がん対策推進基本計画」の策定などを目的とした「がん対策基本法」が制定され、国レベルでがん予防および早期診断や治療開発の取り組みが行われている(2)。がんに対する外科的治療、放射線治療および抗がん薬治療を組み合わせ集学的な治療により、がん患者の生存期間は延長しており、中でも抗がん薬による全身がん化学療法飛躍的な進歩は治療効果の向上に対する影響は大きい(3)。

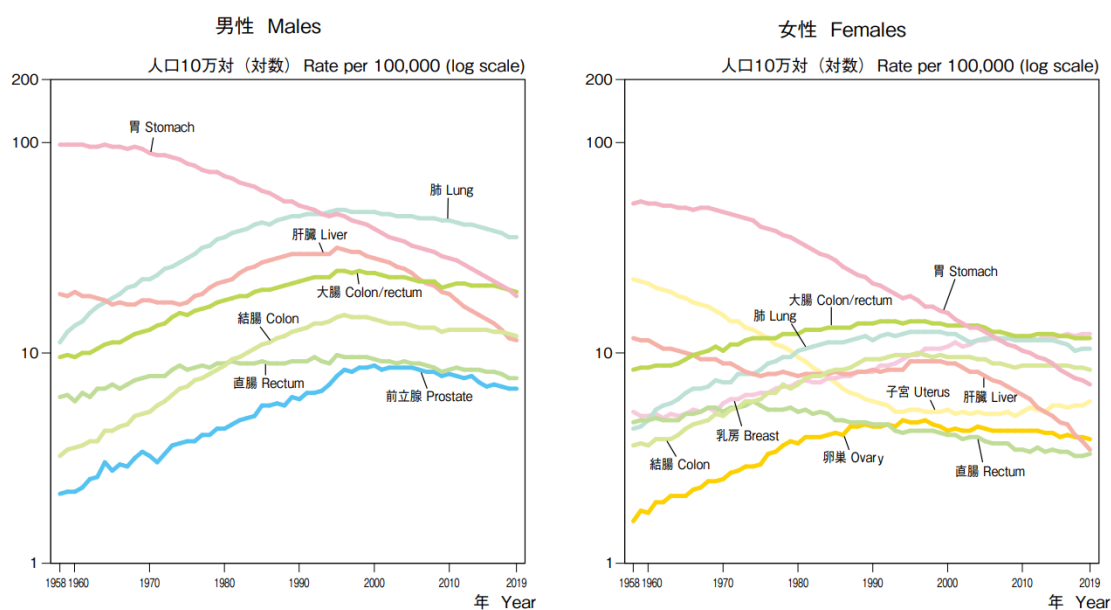


Figure 1 部位別がん年齢調整死亡率の年次推移(1958-2019) (公益財団法人がん研究振興財団 がんの統計 2021 より)

抗がん薬の歴史は、第二次世界大戦中のナイトロジェンマスタードに由来し、1950年代以降に細胞障害性抗がん薬のアルキル化薬であるシクロホスファミド(4)やマイトマイシン(5)などが開発された。2000年以前は、アルキル化剤であるシクロホスファミドやフッ化ピリミジン系薬剤である5-フルオロウラシルのプロドラッグであるテガフル/ウラシル、ドキシフルリジン、S-1(テガフル/ギメラシル/オテラシル)などの細胞障害性抗がん薬が経口抗がん薬の中心であった。しかし、2000年代以降には、分子標的治療薬が開発されるようになり、非小細胞肺癌をターゲットとしたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor :EGFR-TKI)であるゲフィチニブ(6、7)を初めとして、多くの経口抗がん薬が発売されている。また、近年のがん化学療法は入院治療より外来治療が主体であり、経口抗がん薬の単剤療法や注射薬との併用療法が増加している(8-10)。国内での経口抗がん薬の開発の推移を、Figure 2に示す。2000年以前に

発売されている経口抗がん薬は、10 薬剤であったが、2000 年代には 11 薬剤(細胞障害性薬剤:2 剤、分子標的治療薬:8 剤、免疫調製薬:1 剤)が、2010 年代には 35 薬剤(細胞障害性薬剤:2 剤、分子標的治療薬:31 剤、免疫調製薬:2 剤)、2020 年以降は既に 9 薬剤(分子標的治療薬:9 剤)が発売されている。

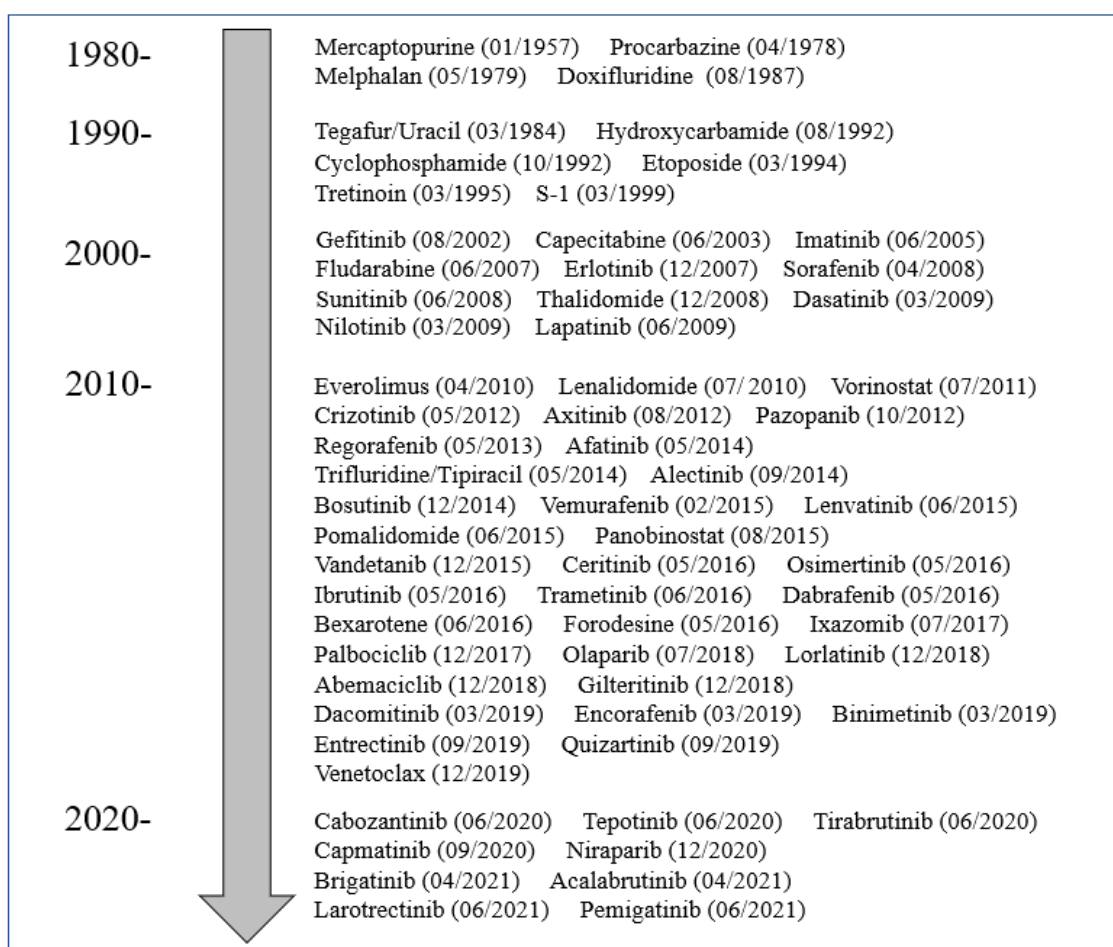


Figure 2 Trends in the development of oral anticancer drugs in Japan

経口抗がん薬による治療は、注射抗がん薬治療と比較して注射穿刺部位のトラブルや点滴時間の拘束がなく自宅で生活しながら治療を継続できることから、患者の Quality of life (QOL) が向上すると考えられている(11)。しかし、経口抗がん薬も注射抗がん薬と同様に骨髄抑制および消化器毒性への注意が必要であり、特に経口分子標的治療薬では、皮膚障害、高血糖、間質性肺炎などの多様な副作用が発現する(Table 1)。また、医療機関で実施する注射抗がん薬による治療では、投与前には医師が、投与中は看護師や薬剤師によって患者の全身状態の確認できる利点がある。一方、在宅で実施される経口抗がん薬による治療では、服薬管理や副作用の確認は患者自身または家族が行うため、患者や家族に服用方法や副作用対策を十分に理解させる必要がある。さらに、アドヒアランスは治療効果に影響を及ぼす重要な因子であり、アドヒアランス低下による治療効果の減弱が報告されている(12、13)。経口抗がん薬治療を効果的に、かつ安全に実施するためには、医師以外の職種による患者サポートが注目されており、特に薬剤師によるファーマシューティカルケアが期待されている。

日本薬学会の薬学用語解説によると、ファーマシューティカルケアは、「薬剤師業務を患者の視点から見直し、薬剤師の行動哲学として体系づけようとする考え方」であるとしており(14)、世界保健機関(WHO)では「患者の保健および QOL の向上のため、明確な治療効果を達成するとの目標をもって、薬物療法を施す際の薬剤師の姿勢・行動、関与、関心、倫理、機能、知識・責務ならびに技能に焦点を当てるものである」と定義している。また 1990 年に米国薬剤師会では「患者の QOL を改善するという成果が目的であり、そのために責任をもって薬に関するケアを直接患者に

提供することである」と定義している(15)。その後、各分野からのファーマシューティカルケアの実践の報告が増加してきている(16)。多くは薬剤師が病棟において他の医療者と共に患者を診ながら、処方鑑査や処方提案、薬物血中濃度モニタリング (Therapeutic drug monitoring) の提言、服薬指導、チーム医療の円滑な運営などを行なうことによる医療安全への寄与を示している。

Table 1 Side effects of oral anticancer drugs

Mechanism of action	Side effects
Fluoropyrimidine	Myelotoxicity, Nausea and Vomiting, Diarrhea, Hand-foot syndrome, Pigmentation, Eye disorders
EGFR-TKI	Rash acneiform, Dry skin, Paronychia, Diarrhea, Interstitial pneumonia
Multi-kinase inhibitor	Hand-foot syndrome, Hypertension, Diarrhea, Hepatic disorder, Hypothyroidism
ALK-TKI	Nausea and Vomiting, Diarrhea, Hepatic disorder, Eye disorders, QT prolongation
IMiDs	Myelotoxicity, Peripheral neuropathy, Deep vein thrombosis, Rash
Bcr-abl inhibitor	Myelotoxicity, Nausea and Vomiting, edema, Hepatic disorder
CDK4/6 inhibitor	Myelotoxicity, Diarrhea, Hepatic disorder, Interstitial pneumonia
mTOR inhibitor	Stomatitis, Diarrhea, Interstitial pneumonia, Hyperglycemia, Hypertension
PARP inhibitor	Nausea and Vomiting, Myelotoxicity, Diarrhea, Hepatic disorder, Hypertension
BRAF/MEK inhibitor	Cardiac disorders, Fever, Hepatic disorder, Rash, Secondary malignancy
NTRK inhibitor	Cognitive disturbance, Psychiatric disorders, Dysgeusia, Hepatic disorder
FLT3 inhibitor	Myelotoxicity, Hepatic disorder, QT prolongation
BTK inhibitor	Myelotoxicity, Diarrhea, Nausea and Vomiting, Rash, Headache

がん化学療法においては、抗がん薬の適切な投与管理、副作用管理やアドヒアランスを向上させることにより効果的で安全な治療を患者に提供することが重要であり、薬剤師は薬学の専門家としての抗がん薬の基礎的な知識を踏まえて、医師や看護師などの職種と連携する必要がある。がん領域におけるファーマシューティカルケアとしては、注射抗がん薬による副作用管理による安全性の向上に関する報告が多く、抗がん薬治療に起因する悪心/嘔吐 (Chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) の改善効果(17)や、治療薬の処方提案による副作用軽減(18-20)などが報告されている。経口抗がん薬治療への薬剤師介入による効果では、胃癌術後補助治療における S-1 療法の完遂率の向上(21)や進行・再発腎細胞癌におけるスニチニブ療法における副作用管理の有効性(22)などの報告があるが、注射抗がん薬治療における報告と比較して少ない。

以上より、今後経口抗がん薬による治療がさらに進展することが予想されるなか、患者に対して効果的で安全な治療を提供することは臨床薬剤師の重要な責務であると考え。そこで、経口抗がん薬治療を受ける患者に対するファーマシューティカルケアの実践モデルを構築することにより、治療の安全性及び治療効果の向上を図ることを目的として、国立がん研究センター東病院において経口抗がん薬による外来がん化学療法を実施する患者を対象に、以下の三章から構成される検討を行った。

外来がん化学療法における安全性評価として重篤な有害事象 (Serious adverse event: SAE) の割合が汎用されるが、経口抗がん薬治療に着目した報告は少ない。そこで第一章では、経口抗がん薬治療の SAE 発生状況を後ろ向きに調査することで、実臨床における経口抗がん薬治療の安

全性を評価した。また、経口抗がん薬治療における SAE によって治療の中断や延期、入院加療に伴う医療費の増大を引き起こすことが知られているため、がん化学療法関連の計画外急性期治療 (Unplanned acute care: UAC) を減少させることが重要である。

第二章では、UAC 発生リスクの高い患者への積極的な介入を目指すために、経口抗がん薬治療における UAC 発生のリスク因子を探索した。さらに国立がん研究センター東病院では経口抗がん薬治療患者に対する継続的な薬剤師による介入を実践しており、より質の高いファーマシューティカルケアを提供する必要があると考える。

そこで第三章では、肺癌治療薬であるアファチニブ治療患者に対する継続的な薬剤師介入が、安全性及び治療効果にどのように寄与しているかを後ろ向きに調査することで、経口抗がん薬治療に対する薬剤師介入の臨床的効果の評価した。以上より、経口抗がん薬治療を受ける患者に対するファーマシューティカルケアの実践モデルを構築することにより、治療の安全性及び治療効果の向上を図ることを目的とした。

第一章 経口抗がん薬治療での重篤な有害事象(SAE)の発生状況と安全性の評価

背景

外来がん化学療法における安全性評価には、がん化学療法が原因で生じる重篤な副作用による緊急入院(予期せぬ入院)率が用いられている(23)。SAEの発生での緊急入院によって、治療の中断や延期、用量強度(Dose intensity)の低下、および入院加療に伴う医療費の増大が生じることが報告されている(24)。日本の主要ながん拠点病院において2009年に実施された外来がん化学療法の安全性に関する実態調査では(25)、SAE頻度は総処方件数の0.4~2.8%であり、安全ながん化学療法が実施されていると結論付けている。この時期の調査では経口抗がん薬による治療は限定的であるが、その中の経口剤であるS-1のSAE発生頻度(3.3~5.0%)は、他のレジメンと比較して高い傾向にあることが報告されており、早急な対応の必要性について言及している。抗がん薬治療によるSAEの頻度は、実臨床では臨床試験より頻度が高いことが肺癌治療のシステマティックレビューで報告されており(26)、実臨床におけるSAEの頻度やその詳細を明らかにすることは重要であると考えられる。

そこで、経口抗がん薬治療によるSAE発生頻度およびその内容を薬剤やレジメン別に調査することにより、経口抗がん薬による外来がん化学療法の安全性を評価した。

方法

1) 対象患者

対象患者は、2014年12月1日から2015年11月30日に国立がん研究センター東病院で、経口抗がん薬による治療(注射薬併用治療含む)を受けた外来患者とした。臨床試験に参加している患者および経口ホルモン剤単剤治療を受けている患者は除外した。

2) 調査項目

患者背景として、年齢、性別、がん種、治療開始時の Performance status (PS)、治療セッティングおよび前治療歴を診療記録から後ろ向きに調査した。さらに、経口抗がん薬による外来治療期間中での、緊急入院における入院理由、処置内容、および入院と抗がん薬との因果関係、同様に臨時受診(Chemotherapy-related-unplanned-presentation: CRUP)における受診理由、処置内容、および患者から病院への電話連絡の件数と連絡内容を診療記録から後ろ向きに調査した。

経口抗がん薬は作用機序で、細胞障害性抗がん薬と分子標的治療薬に分類した。細胞周期に直接作用してDNA損傷を引き起こす薬剤を「細胞障害性抗がん薬」、がんの増殖に関与する標的タンパク質に作用する薬剤を「分子標的治療薬」と定義した。

3) 重篤な有害事象 (SAE)、臨時受診 (CRUP) および電話相談の定義

SAE については、経口抗がん薬治療期間中に入院加療が必要とされた有害事象のうち、カルテに記載された医師の記録から、National Cancer Institute のガイドライン (27) における 5 つのカテゴリー (「関係ない」、「ありそうになり」、「ありうる」、「おそらく」、「明確に」) の中で、「ありうる」、「おそらく」または「明確に」に分類された有害事象を「抗がん薬と因果関係がある」と定義した。抗がん薬との因果関係が不明な場合は、その関係を否定できないため SAE とした。SAE 発生までの期間は、経口抗がん薬による治療開始日から SAE によって緊急に入院した日までとした。CRUP は、「抗がん薬が原因と考えられる有害事象で、定期的な受診以外で臨時に受診し、入院の必要はないと医師が判断した場合」とした。電話相談は、「調査期間中にかん化学療法に関する、患者からの相談電話」とした。

結果

1) 患者背景

対象患者は 1,841 人であり、経口抗がん薬が総計で 10,946 回処方されていた。患者背景を

Table 1-1 に示した。

年齢中央値は 66 歳 (5-89 歳) であり、男性 1,040 人 (56.5%)、女性 801 人 (43.5%) であった。

上位 5 位までのがん種は、肺癌 449 例 (24.4%)、結腸直腸癌 311 人 (16.9%)、胃癌 306 人 (16.6%)、血液腫瘍 134 人 (7.5%)、乳癌 134 人 (7.3%) であり、1,349 人 (73.3%) が経口抗がん薬単剤による治療を、492 人 (26.7%) が経口抗がん薬と注射抗がん薬の併用治療を受けていた。作用機序別では、細胞障害性抗がん薬による治療を受けている患者は 1,147 人 (62.4%)、分子標的治療薬による治療は 694 名 (37.6%) であった。治療セッティングは、術前術後の補助治療が 471 人 (25.6%)、転移再発例に対する延命治療が 1,370 人 (74.4%) であった。PS 別では、PS0:989 人 (53.7%)、PS1:475 人 (25.8%)、PS2:87 人 (4.7%)、PS3:5 人 (0.3%)、PS4:3 人 (0.2%) であった。診療録に PS の記載がなく不明であった患者は 282 人 (15.3%) であり、前治療歴がなく初回治療患者は 1,061 人 (57.6%)、2 次治療は 302 人 (16.4%)、3 次治療以降は 478 人 (25.9%) であった。

Table 1-1 Patient characteristics with oral anticancer drug treatment

Characteristics	n (%)
All Cases	1,841
Prescription numbers	10,946
Age (Median)	66(range 5-89)
Gender	
Male	1,040 (56.5)
Female	801 (43.5)
Cancer type	
Lung Cancer	449 (24.4)
Colorectal cancer	311 (16.9)
Gastric cancer	306 (16.6)
Hematological malignancy	138 (7.5)
Breast cancer	134 (7.3)
Pancreatic cancer	121 (6.6)
GIST	104 (5.6)
Head and neck cancer	85 (4.6)
Bladder cancer	59 (3.2)
Other	134 (7.0)
Treatment	
Monotherapy	1349 (73.3)
Injection combination therapy	492 (26.7)
Treatment setting	
Cure(adjuvant/neoadjuvant)	471 (25.6)
Progression/recurrence	1370 (74.4)
Performance Status (PS)	
0	989 (53.7)
1	475 (25.8)
2	87 (4.7)
3	5 (0.3)
4	3 (0.2)
unknown	282 (15.3)
Previously treated	
1st	1061 (57.6)
2nd	302 (16.4)
>3th	478 (25.9)
unknown	1 (0.1)

GIST: Gastrointestinal stromal tumor

2) 経口抗がん薬治療による重篤な有害事象(SAE)頻度 (Table 1-2)

SAE は、1,841 人中 52 人 (2.8%) に発生し、処方箋 1 枚当たりの割合は、0.5% (52 件/10, 946 枚) であった。経口抗がん薬の作用機序別では、細胞障害性抗がん薬による治療を受けている患者が 32 人/1,147 人 (2.8%)、分子標的治療薬が 20 人/694 人 (2.9%)、経口抗がん薬単剤による治療患者は 37 人/1,349 人 (2.7%)、経口と注射抗がん薬を併用している患者は 15 人/492 人 (2.8%) であった。

SAE 発生数の多い薬剤は、細胞障害性抗がん薬では、S-1 が 19 人/671 人 (2.8%)、カペシタビン 8 人/203 人 (3.9%)、トリフルリジン/チピラシル 3 人/77 人 (3.9%)、分子標的治療薬では、アファチニブで 4 人/42 人 (9.5%)、アキシチニブで 3 人/19 人 (15.8%)、レゴラフェニブで 3 人/65 人 (4.8%) が SAE を経験していた。

Table 1-2 SAE incidence rate of oral anticancer drug according to mechanism of action per patient and prescriptions

Drugs	Patients	Prescriptions	Emergency hospitalization	SAE	SAE/ patients (%)	SAE/ prescriptions (%)
Cytotoxic anticancer drugs						
S-1	671	3,449	73	19	2.8	0.6
Capecitabine	203	1,180	19	8	3.9	0.7
Tegafur / Uracil	122	457	2	0	0.0	0.0
Trifluridine / Tipirazole hydrochloride	77	346	19	3	3.9	0.9
Etoposide	17	78	5	1	5.9	1.3
Melphalan	17	84	0	0	0.0	0.0
Hydroxycarbamide	14	172	3	0	0.0	0.0
Cyclophosphamide	10	44	0	0	0.0	0.0
Fludarabine	4	5	1	1	25.0	20.0
Mercaptopurine	4	31	2	0	0.0	0.0
Procarbazine	4	9	0	0	0.0	0.0
Temozolomide	4	15	1	0	0.0	0.0
Total	1,147	5,870	125	32	2.8	0.5
Molecular targeted drugs						
Gefitinib	134	1030	13	2	1.5	0.2
Imatinib	99	620	1	0	0.0	0.0
Erlotinib	71	464	10	1	1.4	0.2
Regorafenib	65	330	16	3	4.6	0.9
Sorafenib	48	353	3	0	0.0	0.0
Afatinib	42	320	9	4	9.5	1.3
Everolimus	39	240	2	2	5.1	0.8
Lenvatinib	25	225	3	1	4.0	0.4
Sunitinib	23	156	5	1	4.3	0.6
Lenalidomide	23	152	3	1	4.3	0.7
Pazopanib	21	116	1	1	4.8	0.9
Axitinib	19	129	4	3	15.8	2.3
Alectinib	19	536	4	0	0.0	0.0
Crizotinib	19	121	1	0	0.0	0.0
Nilotinib	15	85	0	0	0.0	0.0
Thalidomide	9	87	0	0	0.0	0.0
Lapatinib	8	33	3	1	12.5	3.0
Dasatinib	7	46	1	0	0.0	0.0
Tretinoin	4	13	0	0	0.0	0.0
Tamibarotene	2	3	0	0	0.0	0.0
Bosutinib	1	16	0	0	0.0	0.0
Vorinostat	1	1	1	0	0.0	0.0
Total	694	5,076	80	20	2.9	0.4
Oral anticancer drugs	1,841	10,946	205	52	2.8	0.5

S-1: Tegafur/oteracil/gimeracil

3) 経口抗がん薬治療による重篤な有害事象 (SAE) の内訳 (Figure 1-1)

作用機序別に分類した SAE の内容は、細胞障害性抗がん薬では、食欲不振が 9 件 (0.8%)、下痢 5 件 (0.4%)、脱水症状 4 件 (0.3%)、分子標的治療薬では、下痢 7 件 (1.0%)、食欲不振 4 件 (0.6%)、脱水症状 3 件 (0.3%) であった。両薬剤共に消化管毒性による SAE が最も多く発生していた。

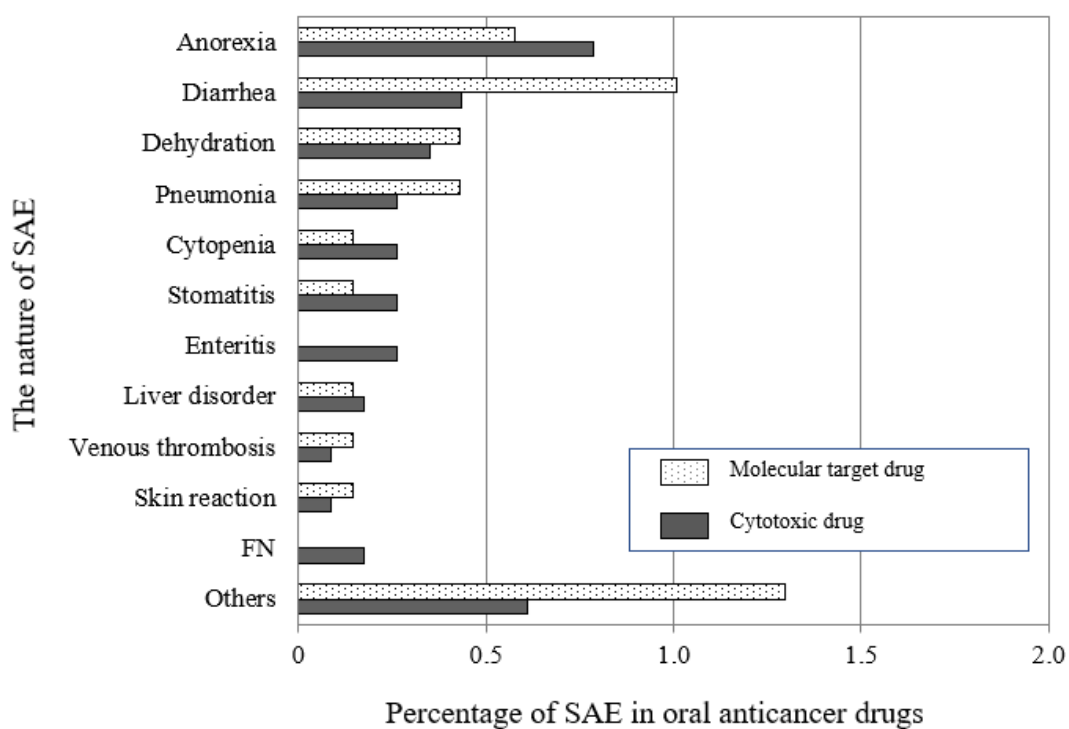


Figure 1-1 The nature of SAE with oral anticancer drugs.

The percentages of SAE in cytotoxic drug treatment patients (n=1,147) and in molecular target drug treatment patients (n=694). FN: Febrile neutropenia

4) 経口抗がん薬治療による治療開始から重篤な有害事象 (SAE) 発生までの期間 (Figure 1-2)

経口抗がん薬治療による治療開始から SAE 発生までの期間の中央値は、32 日 (5-1,705 日)、作用機序別に分類した SAE 発生までの期間の中央値は、細胞障害性抗がん薬で 45 日 (7-779 日)、分子標的治療薬で 16 日 (5-1,705 日) であった。SAE 発生までの期間を、0-30 日、31-60 日、61-90 日、90 日以上の 4 群に分けた場合、両群ともに 0-30 日群が最も多く発生していた。

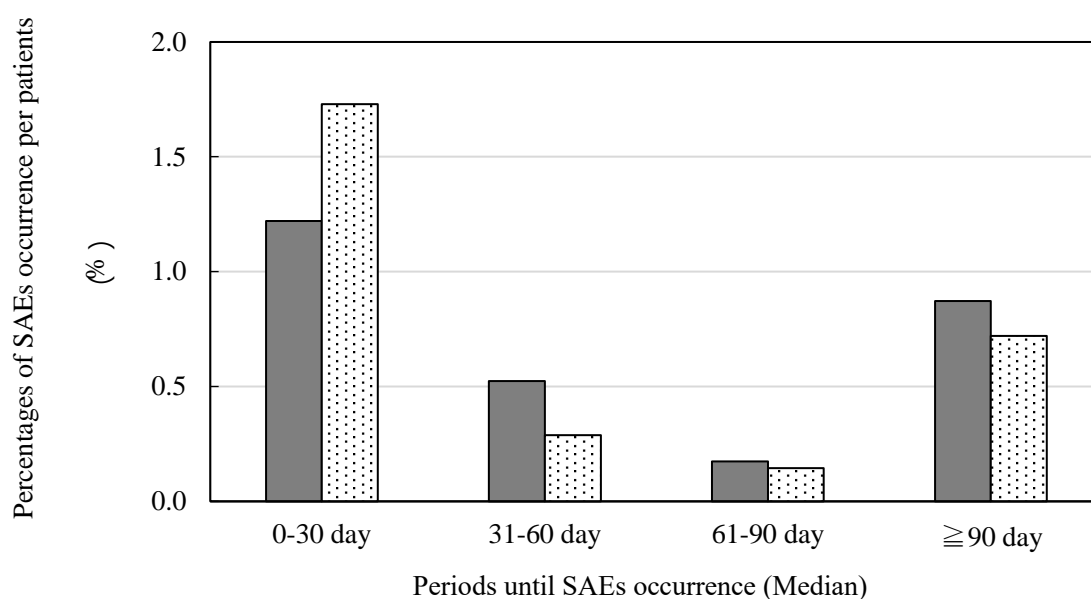




Figure 1-2 Periods until SAEs occurrence of oral anticancer drugs (median).

The percentages of SAEs in cytotoxic anticancer drug treatment patients (n=1,147, ) and in molecular target drug treatment patients (n=694, )

SAE: Serious adverse event

5) 経口抗がん薬治療による臨時受診 (CRUP) の頻度 (Table 1-3)

CRUP は、1,841 人中 100 人 (5.4%) に発生し、作用機序別では、細胞障害性抗がん薬による治療を受けている患者が 58 人/1,147 人 (5.1%)、分子標的治療薬では 42 人/694 人 (6.1%) であった。

CRUP の割合が高い薬剤は、細胞障害性抗がん薬としては、S-1:40 人/671 人 (6.0%)、カペシタビン:8 人/203 人 (3.9%)、トリフルリジン/チピラシル:5 人/77 人 (6.5%)、分子標的治療薬では、レゴラフェニブ:7 人/65 人 (10.8%)、ゲフィチニブ:7 人/133 人 (5.3%)、エルロチニブ:6 人/71 人 (8.5%)、イマチニブ:5 人/99 人 (5.1%) が CRUP を経験していた。

Table 1-3. Chemotherapy related unplanned consultations incidence rate of oral anticancer drug according to mechanism of action per patients and prescriptions

Drugs	Patients	Prescriptions	Unplanned consultations	Unplanned consultations /patients (%)	Unplanned consultations /prescriptions (%)
Cytotoxic anti-cancer drugs					
S-1	671	3,449	40	6.0	1.2
Capecitabine	203	1,180	8	3.9	0.7
Tegafur/Uracil	122	457	1	0.8	0.2
Trifluridine/ Tipyrazyl hydrochloride	77	346	5	6.5	1.4
Etoposide	17	78	0	0.0	0.0
Melphalan	17	84	2	11.8	2.4
Hydroxycarbamide	14	172	1	7.1	0.6
Cyclophosphamide	10	44	0	0.0	0.0
Fludarabine	4	5	0	0.0	0.0
Mercaptopurine	4	31	0	0.0	0.0
Procarbazine	4	9	1	25.0	11.1
Temozomide	4	15	0	0.0	0.0
Total	1,147	5,870	58	5.1	1.0
Molecular targeted drugs					
Gefitinib	133	1,030	7	5.3	0.7
Imatinib	99	620	5	5.1	0.8
Erlotinib	71	464	6	8.5	1.3
Regorafenib	65	330	7	10.8	2.1
Sorafenib	48	353	0	0.0	0.0
Afatinib	42	320	3	7.1	0.9
Everolimus	39	240	1	2.6	0.4
Lenvatinib	25	225	3	12.0	1.3
Sunitinib	23	156	1	4.3	0.6
Lenalidomide	23	152	2	8.7	1.3
Pazopanib	21	116	1	4.8	0.9
Axitinib	19	129	3	15.8	2.3
Alectinib	19	536	0	0.0	0.0
Crizotinib	19	121	0	0.0	0.0
Nilotinib	15	85	1	6.7	1.2
Thalidomide	9	87	1	11.1	1.1
Lapatinib	8	33	0	0.0	0.0
Dasatinib	7	46	0	0.0	0.0
Tretinoin	4	13	0	0.0	0.0
Tamibarotene	2	3	1	50.0	33.3
Bosutinib	1	16	0	0.0	0.0
Vorinostat	1	1	0	0.0	0.0
Total	694	5,076	42	6.1	0.8
Oral anticancer drugs	1,841	10,946	100	5.4	0.9

S-1: Tegafur/oteracil/gimeracil

6) 経口抗がん薬治療による臨時受診 (CRUP) の理由 (Figure 1-3)

作用機序別の CRUP の理由は、細胞障害性抗がん薬では、下痢:20 件 (1.7%)、悪心/食欲不振:12 件 (1.0%)、皮膚障害:12 件 (1.0%)、発熱:8 件 (0.7%)、食欲不振:7 件 (0.7%)、分子標的治療薬では、皮膚障害:22 件 (3.2%)、下痢:6 件 (0.9%)、悪心/嘔吐:4 件 (0.6%) であった。両薬剤ともに消化管毒性と皮膚障害による CRUP が多かった。

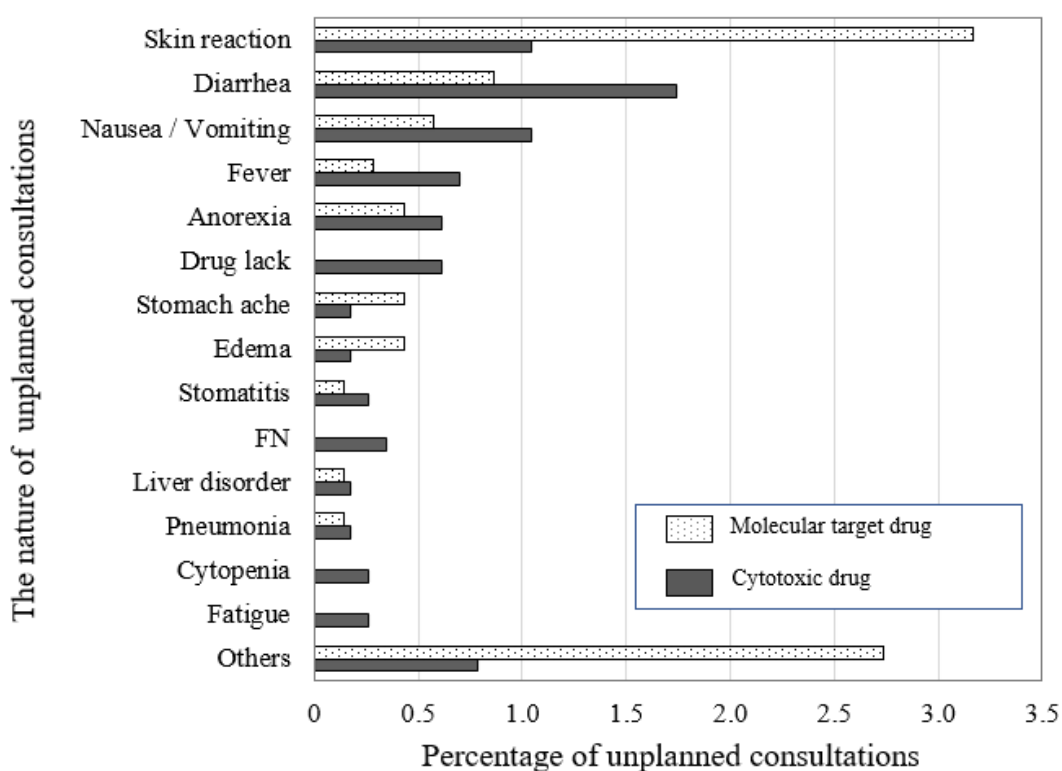


Figure 1-3 The nature of unplanned consultations with oral anticancer drugs.

The percentages of unplanned consultations in cytotoxic drug treatment patients (n=1,147) and in molecular target drug treatment patients (n=694). “Drug lack” means a unplanned consultation due to lack of prescribed supportive care medication.

FN: Febrile neutropenia

7) 経口抗がん薬治療における患者からの電話連絡の内容 (Figure 1-4)

経口抗がん薬による治療中の患者からの調査期間内の電話相談は、699 人 (38.0%)、1,422 件であった。作用機序別では、細胞障害性抗がん薬による治療を受けた患者の 431 人 (37.6%)、860 件、分子標的治療薬による治療では 268 人 (38.6%)、562 件の電話相談があった。電話連絡の内容の上位 5 位は、細胞障害性抗がん薬では、発熱、食欲不振、下痢、悪心/嘔吐および疼痛であり、分子標的治療薬では、発熱、食欲不振、下痢、皮膚障害および疼痛であった。

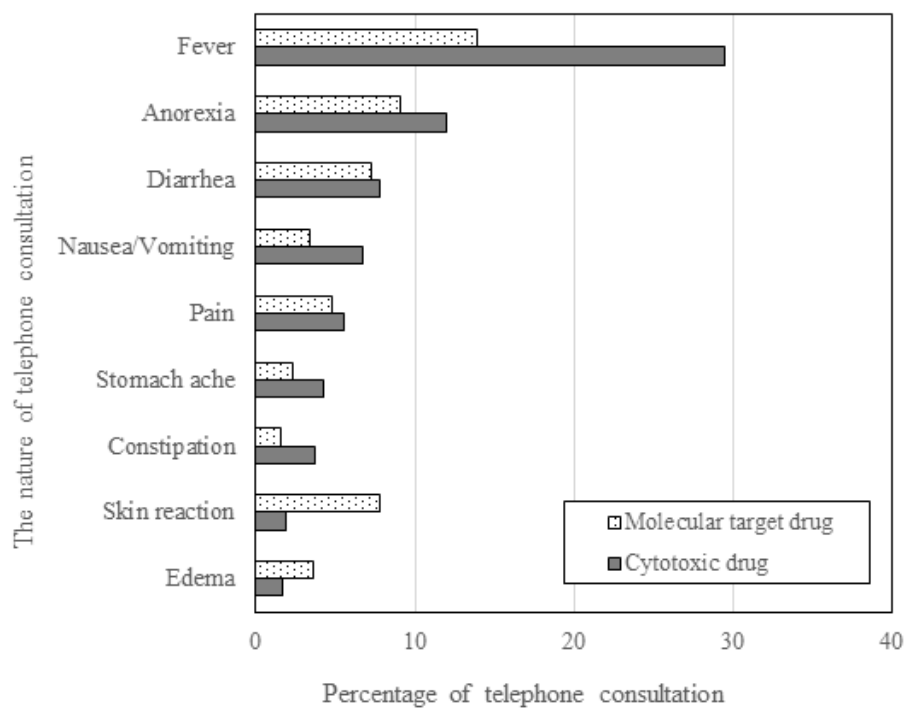


Figure 1-4 The nature of telephone consultations with oral anticancer drugs.

The percentages of unplanned consultations in cytotoxic drug treatment patients (n=1,147) and in molecular target drug treatment patients (n=694).

考察

筆者の研究は、経口抗がん薬単剤または経口と注射抗がん薬併用のレジメンによる外来がん化学療法における SAE 発生状況を調査した初めての報告である。日本の外来がん化学療法における SAE に関する研究は、2009 年に実施された主要ながん拠点病院 10 施設における 50,000 人規模の調査(25)と 2007 年の単施設 158 例の小規模の調査(28)のみである。海外では日本よりも早く外来がん化学療法が普及していることより、外来がん化学療法による SAE による緊急入院に関して数多くの報告があるが(23、24、29-33)、注射抗がん薬による治療が対象であり、経口抗がん薬を主対象とした報告はない。本調査の患者集団は、がん化学療法が適応とされる年齢や PS を有し、日本国内で発売されている経口抗がん薬の治療を幅広く網羅しており特定のがん種への偏りは少ないと考える。

本調査の SAE 発生数の割合は、全患者の 2.8%、経口抗がん薬の全処方方の 0.5%であった。一般的に経口抗がん薬単剤治療よりも注射抗がん薬の併用療法の方が、多剤の抗がん薬を使用しており、重篤な副作用が生じやすいと言われているが、過去の注射抗がん薬治療が主体の多施設調査(25)における総がん化学療法件数に対する SAE 発生数の割合(0.5~2.8%)と類似する結果であった(Table 1-2)。この理由として、今回の調査では、SAE 頻度が高いと報告(25)されている S-1 が多く含まれること、新規の経口分子標的治療薬による重篤な副作用が発生していることが考えられる。海外の同様の報告(23、24、29-33)では、SAE の頻度は広範囲(7.4~45%)に渡っているが、本調査の SAE 頻度はこれらのいずれよりも低かった。これは、用量強度が高いため

SAE 発生頻度が高いことが予想される乳癌の術前術後がん化学療法を対象としていること(24、32)、公共データベースから緊急入院患者を抽出しているため因果関係の特定が不明であること(24、30)など、SAE の定義が筆者の調査と異なっていると思われる。本邦の多施設調査では、経口抗がん薬である S-1 の SAE 頻度は 3.3～5.0%であり、他の薬剤より高い傾向にあると報告されているが(25)、本調査では他の経口抗がん薬と同程度であった。胃癌術後補助化学療法としての S-1 の有用性を示した臨床試験 (ACTS-GC) (34)では、SAE の頻度は不明であるが、S-1 の休薬基準に該当する Grade3 以上の重篤な非血液毒性(白血球減少、貧血、血小板減少)は 0.2～6.0%であり、進行再発膀胱癌に対する S-1 の有用性を示した臨床試験(35)では、Grade3 以上の非血液毒性は 5.1～13.6%と報告されている。臨床試験では適格基準に沿って治療されるが、実臨床では臨床試験の適格基準を満たさない患者も対象となるため、有害事象がより多く発生することが報告されている(26)。しかし本調査での SAE 頻度が臨床試験と同程度もしくは低かったのは、国立がん研究センター東病院が治験時より薬剤開発に関わっていることから、医師の副作用管理力が向上していることや医療スタッフの積極的な介入など外来がん化学療法を実施する体制が強化されていることが考えられる。

SAE の内容としては、消化器毒性(29、33)、発熱や感染 (24、30、32、33)が数多く報告されている。筆者の調査において、細胞障害性抗がん薬では食欲不振、分子標的治療薬では下痢と消化器症状が多かったことは過去の報告(29、33)と同様であり、消化器症状の更なる対策が必要であることが示唆された。発熱や感染が過去の報告に比べて少なかった理由は、今回の調査レジメ

ンでは、骨髄抑制が少ない経口フッ化ピリミジン系薬剤(細胞障害性抗がん薬)と分子標的治療薬が多く含まれていることが挙げられる。

治療開始から SAE 発生までの期間の中央値は 32 日であり、他の報告(29、33)の治療開始から 30 日以内という結果とほぼ同じであった。この理由として、今回の調査での SAE の多くは食欲不振や下痢などの消化器症状であり、消化器症状は抗がん薬治療の早期に生じやすいこと(36)や、治療を継続する上で患者個々の状態に合わせて抗がん薬の減量や支持療法の追加が実施されたことが考えられる。作用機序別では、細胞障害性抗がん薬(45 日)よりも分子標的治療薬(16 日)の方が短かった。特に分子標的治療薬の中でも、アフアチニブ(37)やラパチニブ(38)は重篤な下痢、レゴラフェニブ(39)では消化管出血、多形紅斑が治療開始早期から報告されていることより、細胞障害性抗がん薬より早期に SAE が発生していると思われる。いずれにせよ、治療開始早期の副作用対策を充実させる必要があり、薬剤師や看護師などの医療スタッフの介入が、副作用減少に繋がるのが数多く報告されていることから(40-43)、医療スタッフの介入による副作用管理が効果的であると考えられる。

臨時受診は、SAE の 2 倍の頻度で発生しており、原因薬剤も SAE の場合とほとんど同じであった(Table 4)。臨時受診の内容は、細胞障害性薬剤は SAE の内容と類似していたが、分子標的治療薬では SAE の内容と異なり皮膚障害が最も高頻度に発生していた。分子標的治療薬による皮膚障害は患者 QOL を低下させる報告(44)があり、患者の受診行動を引き起こすことが予測されるが、緊急かつ重篤性は乏しいため SAE に発展する事象は少なく、外来診療にて管理が可能であ

ったことが考えられる。臨時受診が多い患者ほどその後に緊急入院するリスクが高くなるとの報告もあり(31)、臨時受診時の対応により SAE 発生を回避できると考える。

経口抗がん薬で治療中の患者の約 4 割から電話相談があった。その多くは治療中の発熱であり、SAE や臨時受診の内容と異なっていた。がん化学療法中の発熱の原因として最も疑われるのは発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia: FN) であり、FN 発症時は MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) スコアが低リスクの場合は経口抗菌薬による治療がオプションとして挙げられる(45)。外来の経口抗がん薬治療患者の多くは低リスクに分類され、国立がん研究センター東病院では治療開始時に FN 対策として経口抗菌薬が事前に処方される事例が多い。患者は自宅で発熱した場合は、病院へ電話で連絡することにより速やかに抗菌薬による治療を開始できる環境にあり、臨時受診や緊急入院に至らずに経過していることが考えられる。また調査対象の多くは日本臨床腫瘍学会の発熱性好中球減少症ガイドライン(第 2 版)(46)における FN 発症の低リスク治療を実施している患者であり、発熱時は自宅に対応できる事例が多かったことが考えられる。

本調査の限界は、国立がん研究センター東病院の単施設からの報告であり、日本全体の経口抗がん薬治療の SAE を反映するものではないこと、後ろ向き調査であり、患者背景や因果関係など一部データの欠落があること、2009 年の日本の多施設調査を参考に SAE の定義を設定しており、他の報告とは異なるため、直接的な比較はできないことである。また、SAE 症例は緊急入院後の他職種を含むカンファレンスで審議された記録を収集したため、SAE 発生率は正確であると考

えられるが、臨時受診や患者からの電話相談における情報は主治医のみが判断したものであり、因果関係やデータ不足があり、過小評価された可能性がある。また注射抗がん薬併用療法については、どちらの抗がん薬による有害事象であるかは後ろ向き調査では判断が困難であることである。

結論

本研究は、単施設ではあるが日本の実臨床での経口抗がん薬治療の SAE を調査した初めての報告である。SAE の発生頻度は、以前に実施された注射抗がん薬中心の治療における調査と比較して同程度であった。SAE は経口抗がん薬治療開始から 30 日程度と治療早期に生じることが多く、特に消化器毒性が多いことより、消化器毒性への更なる対策の強化や医療スタッフ含めた多職種連携による患者教育の重要性が改めて示唆された。

今後は、経口抗がん薬治療による SAE のリスク因子を解明し、より SAE リスクの高い患者を抽出して介入することが望まれる。

第二章 経口抗がん薬による外来がん化学療法における計画外の急性期治療を必要とする有害事象の発症リスク因子解析

背景

がん化学療法は注射抗がん薬による治療が主体であったが、最近の 20 年間で経口抗がん薬の中でも特に分子標的治療薬が数多く承認され、治療に用いられている。筆者は、経口抗がん薬による外来がん化学療法関連の SAE は、注射抗がん薬による治療と同程度であることを報告されている(47)。外来がん化学療法の安全性の評価には、がん化学療法が原因で生じる緊急入院 (Chemotherapy related hospitalization: CRH) や臨時受診 (CRUP) の頻度や内容が使用されている(23)。これらを総称して外来がん化学療法における計画外の急性期治療 (UAC) と定義されている(48)。がん化学療法の有害事象による UAC は、医療費を増加させ(49)、患者の QOL と治療継続の意欲を低下させるとされている(50、51)。がん化学療法関連の UAC を減らすためには、UAC 引き起こすリスク因子を事前に特定することが重要である。事前にリスクの高い患者を予測することで、UAC を予防する対策を立案することができる。

過去の報告では、がん化学療法開始時の患者背景より重篤な有害事象のリスク因子を解析していることが多い(23、28、33、52、53)。しかし、医師はがん化学療法の各コース開始直前に患者の全身状態を確認して実施可能かを判断している。そのため、各コース開始時または定期受診時に UAC リスクを判断する方が、実臨床に即していると考ええる。また過去の報告では、注射抗がん薬による治療が中心であるため、報告されているリスク因子を経口抗がん薬治療に適応できるかは不明

である。

そこで、第2章では、UACを必要とする有害事象が発生する直前の患者背景と血液データを解析し、経口抗がん薬治療中の計画外の急性期治療に影響を与えるリスク因子を解析した。

方法

1) 対象患者

2014年12月1日から2015年11月30日に国立がん研究センター東病院で、経口抗がん薬による治療(注射薬併用治療含む)を受けた外来患者を対象とした。臨床試験に参加している患者、追跡困難な症例、および血液腫瘍患者は除外した。

2) 研究デザイン

UACリスク因子を解析するため、後ろ向きの症例-対照研究を実施した。研究デザインを Figure 2-1 に示した。ケース群には、観察期間中に経口抗がん薬治療関連の UAC が発生した患者を対象とした。がん化学療法が原因で生じる緊急入院 (CRH) と臨時受診 (CRUP) を「外来がん化学療法における計画外の急性期治療 (UAC)」と定義した。前者は、入院を必要とするがん化学療法に起因する有害事象として、後者は、「医師が抗がん薬による有害事象で入院の必要がないと判断した計画外の診察」と定義した。

コントロール群は、年齢(±5 歳)、性別、投与量、治療レジメン、治療期間が一致するように 1:1 のマッチングを用いて、観察期間内に UAC が発生しなかった患者からランダムに選択した。

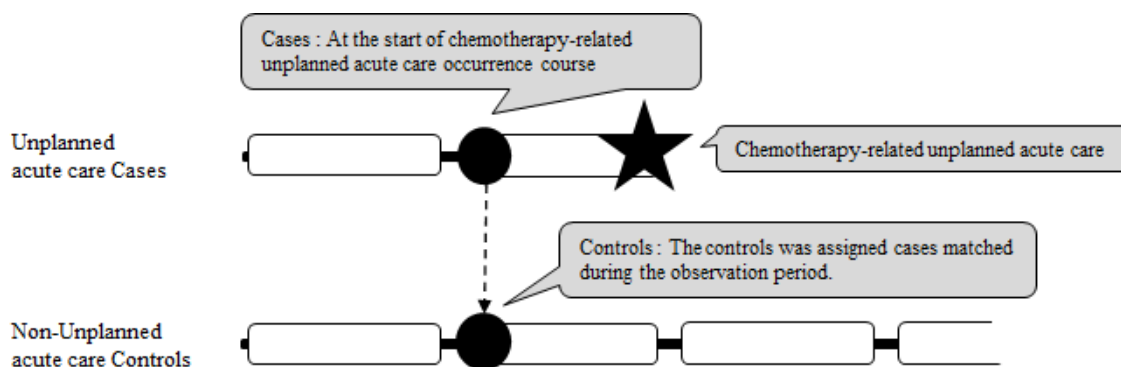


Figure 2-1 Description of the study design

Study subjects were patients who received oral anticancer drug therapy (single agent or combination therapy with injections) between December 1, 2014 and November 30, 2015 at the National Cancer Center Hospital East in Japan.

The case group included patients with the unplanned acute care during the observation period. The control group was matched 1: 1 from patients who did not develop chemotherapy-related unplanned acute care within the observation period to match age (\pm five years), gender, dosage, schedule and duration of the treatment at the time of the chemotherapy-related unplanned acute care.

The white rectangle indicates the course period or the period until regular consultation.

3) 評価方法

因果関係は、医師の診療録への記載に基づいて判断し、診療録に因果関係の記載がない場合においても、抗がん薬治療との強い相関が認められれば、がん化学療法関連の UAC と判断した。因果関係は、National Cancer Institute のガイドライン(February 29, 2012)(27)に準じて、5 つのカテゴリー(「関係ない」、「ありそうになり」、「ありうる」、「おそらく」、明確に)で分類し、「ありうる」、「おそらく」または「明確に」に分類された有害事象を因果関係があると定義した。

4) データ収集

患者背景として、年齢、性別、がん種、肥満度指数 (Body mass index: BMI)、併存疾患、Performance status (PS)、前治療歴、薬剤・治療分類、初回コースからの減量および採血データを収集した。

コースが設定されているレジメンについては、治療レジメン開始日および UAC が発生した治療コース開始日の患者背景と血液検査データを取得した。連日投与されるコース設定がない治療については、UAC 発生日から最も近い診察日のデータを取得した。

5) 統計解析

ケース群とコントロール群の 2 群間で調査項目ごとに単変量ロジスティック回帰分析を実施した。単変量ロジスティック回帰分析によって $P \leq 0.2$ であった交絡因子について、多変量ロジスティック回帰分析により調整し、オッズ比、 P 値および 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。有意水準は $P < 0.05$ を有意とした。さらに、WHO の BMI 分類で、低体重 ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$)、普通体重 ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$)、過体重 (肥満度 I-III、 $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI}$) の 3 群に層別化し、各群間で χ^2 検定を実施した。解析には、IBM SPSS Statistics version 23.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) を用いた。

6) 倫理的配慮

本研究は、国立がん研究センター東病院倫理審査委員会 (承認番号: 2016-077) と東京理科大学倫理審査委員会 (承認番号: 16032) の承認を受けて実施した。

結果

1) 患者対象

対象患者 1,674 人の対象患者のうち、がん化学療法関連の UAC を受けた 95 人をケース群とし、がん化学療法関連の UAC を受けていない患者の中から、年齢(±5 歳)、性別、投与量、治療レジメン、治療期間が一致するように 1:1 のマッチングした 95 人をコントロール群としてランダムに抽出した (Figure 2-2)。

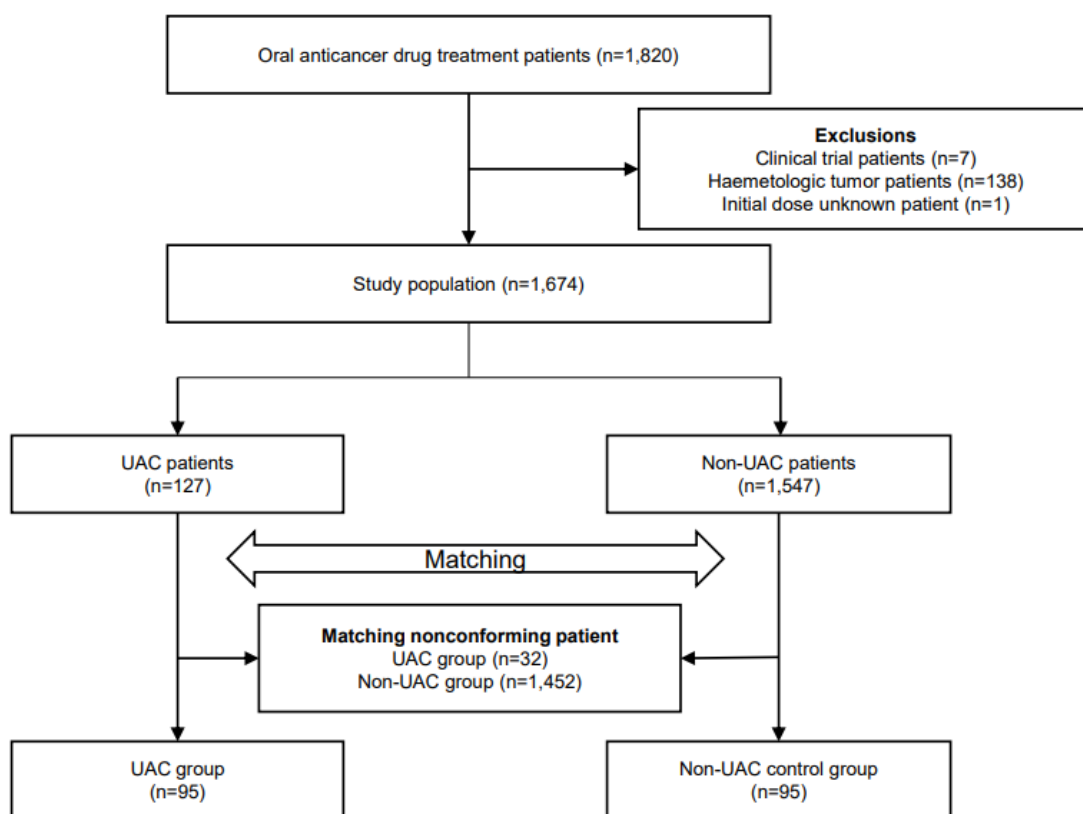


Figure 2-2 Flowchart of population study entry

Flowchart showing derivation of study population used in this analysis.

UAC: unplanned acute care

2) 対象患者の特徴

ケース群(95名)とコントロール群(95名)の両群で用いられていた細胞障害性薬剤は、ともに S-1(47名)、カペシタビン(10名)、トリフルリジン・チピラシル(7名)、テガフル/ウラシル(1名)であった。分子標的治療薬は、レゴラフェニブ(8名)、ゲフィチニブ(6名)、アフアチニブ(4名)、アキシチニブ(3名)、イマチニブ(3名)、エルロチニブ(2名)、スニチニブ(1名)、レンバチニブ(1名)、パゾパニブ(1名)、エベロリムス(1名)であった(Table 2-1)。またケース群とコントロール群の間で、採血データに有意な差はなかった(Table 2-2)。

Table 2-1 Factor analysis of chemotherapy-related UAC and patient background at the start of event occurrence course (Univariate analysis)

Characteristics	Chemotherapy-related UAC		Odds ratio (95%CI)	P-Value
	Case group, n (%) (n=95)	Control group, n (%) (n=95)		
Age (Mean ± SD)	66.1 ± 7.6	65.9 ± 7.6	1.00 (0.96-1.04)	0.89
Sex				
Male	60 (63.2)	60 (63.2)	1 (ref)	
Female	35 (36.8)	35 (36.8)	1.00 (0.55-1.80)	1.00
BMI (Mean ± SD)	21.2 ± 3.6	22.2 ± 3.9	0.93 (0.85-1.00)	0.06*
Cancer type				
Lung cancer	18 (18.9)	17 (17.9)	1 (ref)	
Colorectal cancer	23 (24.2)	25 (26.3)	0.87 (0.36-2.08)	0.75
Gastric cancer	27 (28.4)	20 (21.2)	1.27 (0.53-3.07)	0.59
Other	27 (28.4)	33 (34.7)	0.77 (0.34-1.78)	0.55
Comorbidities				
No	54 (56.8)	55 (57.9)	1 (ref)	
Yes	41 (43.2)	40 (42.1)	1.04 (0.59-1.89)	0.88
Performance status (PS)				
0	64 (67.4)	56 (58.9)	1 (ref)	
1	26 (27.4)	36 (37.9)	0.63 (0.34-1.17)	0.15*
2	5 (5.3)	3 (3.2)	0.43 (0.33-6.38)	0.62
3	0 (0.0)	0 (0.0)	-	
4	0 (0.0)	0 (0.0)	-	
Treatment setting				
Progression/recurrence	65 (68.4)	72 (75.8)	1 (ref)	
Cure (adjuvant/neoadjuvant)	30 (31.6)	23 (24.2)	1.44 (0.76-2.74)	0.26
Treatment line				
1st	50 (52.6)	49 (51.6)	1 (ref)	
≥ 2nd	45 (47.4)	46 (48.4)	0.96 (0.54-1.84)	0.88
Drug classification				
Cytotoxic anticancer drugs	65 (68.4)	65 (68.4)	1 (ref)	
S-1	47 (49.5)	47 (49.5)		
Capecitabine	10 (10.5)	10 (10.5)		
Trifluridine/tipiracil	7 (7.4)	7 (7.4)		
Tegafur/Uracil	1 (1.1)	1 (1.1)		
Molecular targeted drugs	30 (31.6)	30 (31.6)	1.00 (0.54-1.84)	1.00
Regorafenib	8 (8.4)	8 (8.4)		
Gefitinib	4 (4.2)	4 (4.2)		
Afatinib	4 (4.2)	4 (4.2)		
Axitinib	3 (3.2)	3 (3.2)		
Imatinib	3 (3.2)	3 (3.2)		
Erlotinib	2 (2.1)	2 (2.1)		
Sunitinib	1 (1.1)	1 (1.1)		
Lenvatinib	1 (1.1)	1 (1.1)		
Pazopanib	1 (1.1)	1 (1.1)		
Everolimus	1 (1.1)	1 (1.1)		
Treatment classification				
Monotherapy	69 (72.6)	69 (72.6)	1 (ref)	
Injection combination therapy	26 (27.4)	26 (27.4)	1.00 (0.56-1.89)	1.00
Oxaliplatin+S-1 (SOX)	13 (13.7)	13 (13.7)		
Oxaliplatin+Capecitabine (CapeOX)	10 (10.5)	10 (10.5)		
Cisplatin+S-1	2 (2.1)	2 (2.1)		
Gemcitabine+S-1	1 (1.1)	1 (1.1)		
Dose reduction from the first course				
No	81 (85.3)	79 (83.2)	1 (ref)	
Yes	14 (14.7)	16 (16.8)	0.85 (0.39-1.86)	0.69

*: $P \leq 0.2$

S-1: Tegafur/gimeracil/oteracil, BMI: Body mass index, UAC: Unplanned acute care

Table 2-2 Factor analysis of chemotherapy-related UAC and laboratory values at the start of event occurrence course (Univariate analysis)

Laboratory variables	Chemotherapy-related UAC		Odds ratio (95%CI)	P-Value
	Case group, mean \pm S.D.	Control group, mean \pm S.D.		
	(n=95)	(n=95)		
TP (g/dl)	6.8 \pm 0.6	6.8 \pm 0.6	0.88 (0.54-1.43)	0.59
Alb (g/dl)	3.8 \pm 0.5	3.8 \pm 0.5	0.98 (0.56-1.70)	0.93
AST (U/l)	26.7 \pm 15.6	26.3 \pm 15.5	1.00 (0.98-1.02)	0.87
ALT (U/l)	19.3 \pm 10.7	21.3 \pm 14.3	0.99 (0.96-1.01)	0.28
γ -GTP (U/l)	51.1 \pm 56.4	50.4 \pm 75.8	1.00 (1.00-1.00)	0.94
T-Bil (mg/dl)	0.6 \pm 0.3	0.6 \pm 0.3	1.29 (0.49-3.38)	0.60
ALP (U/l)	324.4 \pm 201.8	308.1 \pm 167.7	1.00 (1.00-1.00)	0.54
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	75.8 \pm 22.5	75.8 \pm 22.6	1.00 (0.99-1.01)	0.99
BUN (mg/dl)	15.2 \pm 5.1	14.8 \pm 4.7	1.02 (0.96-1.08)	0.57
Hb (g/dl)	11.8 \pm 1.9	11.8 \pm 2.2	1.00 (0.87-1.15)	1.00
RBC (10 ⁴ / μ l)	381.4 \pm 64.6	387.7 \pm 79.0	1.00 (0.99-1.00)	0.55
Plt (10 ⁴ / μ l)	20.9 \pm 7.8	21.2 \pm 8.3	1.00 (0.96-1.03)	0.80
WBC (10 ² / μ l)	59.3 \pm 22.7	54.9 \pm 23.2	1.01 (1.00-1.02)	0.20*
Neut (10 ² / μ l)	38.3 \pm 20.9	35.4 \pm 20.7	1.01 (0.99-1.02)	0.33
Lymp (10 ² / μ l)	14.8 \pm 5.1	13.6 \pm 6.4	1.04 (0.99-1.09)	0.16*
Mono (10 ² / μ l)	4.0 \pm 2.1	3.8 \pm 1.5	1.06 (0.91-1.24)	0.46
CRP (mg/dl)	1.2 \pm 2.3	1.1 \pm 1.8	1.03 (0.89-1.18)	0.71
LDH (U/l)	238.0 \pm 140.3	238.6 \pm 216.7	1.00 (1.00-1.00)	0.98
Glu (mg/dl)	108.1 \pm 24.4	114.3 \pm 29.3	0.99 (0.98-1.00)	0.12*
Na (mEq/l)	140.9 \pm 2.6	143.8 \pm 28.0	0.98 (0.91-1.06)	0.61
K (mEq/l)	4.2 \pm 0.4	4.1 \pm 0.4	1.51 (0.74-3.10)	0.26
Cl (mEq/l)	104.2 \pm 3.0	104.5 \pm 2.8	0.97 (0.88-1.07)	0.54
Ca (mg/dl)	9.0 \pm 0.4	8.9 \pm 0.5	1.23 (0.63-2.41)	0.54

*: $P \leq 0.2$

TP: Total protein, Alb: Albumin, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, γ -GTP: γ -Glutamyl transpeptidase, T-Bil: Total bilirubin, ALP: Alkaline phosphatase, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, BUN: Blood urea nitrogen, Hb: Hemoglobin, RBC: Red blood cell, Plt: Platelet, WBC: White blood cell, Neut: Neutrophil, Lymp: Lymphocyte, Mono: Monocyte, CRP: C-reactive protein, LDH: Lactate dehydrogenase, Glu: Glucose, UAC: Unplanned acute care

3) がん化学療法関連の計画外の急性期治療 (UAC) を受けた患者の有害事象

ケース群 (n = 95) における患者の有害事象は頻度の高い順に下痢 32 件 (33.7%)、皮膚障害 28 件 (29.5%)、発熱 25 件 (26.3%)、食欲不振 20 件 (21.1%)、悪心/嘔吐 17 件 (17.9%) であった。また 95 人中で細胞障害性抗がん薬による治療を受けた患者 (n = 65) の有害事象は頻度の高い順に、下痢 21 件 (32.3%)、発熱 19 件 (29.2%)、食欲不振 14 件 (21.5%)、悪心/嘔吐 12 件 (18.5%)、皮膚障害 11 件 (16.9%) であった。分子標的治療薬の治療を受けた患者 (n = 30) の有害事象は、皮膚障害 17 件 (56.7%)、下痢 11 件 (36.7%)、発熱 6 件 (20.0%)、食欲不振 6 (20.0%)、悪心/嘔吐 5 件 (16.7%) であった (Table 2-3)。

Table 2-3 The nature of chemotherapy-related UAC for patients

Adverse effect that caused UAC	Cytotoxic anticancer drugs	Molecular targeted drugs	Total (%)
	(%) (n= 65)	(%) (n = 30)	(n=95)
Diarrhoea	21 (32.3)	11 (36.7)	32 (33.7)
Skin reaction	11 (16.9)	17 (56.7)	28 (29.5)
Fever	19 (29.2)	6 (20.0)	25 (26.3)
Anorexia	14 (21.5)	6 (20.0)	20 (21.1)
Nausea/Vomiting	12 (18.5)	5 (16.7)	17 (17.9)
Stomach ache	5 (7.7)	3 (10.0)	8 (8.4)
Stomatitis	6 (9.2)	1 (3.3)	7 (7.4)
Dehydration	3 (4.6)	3 (10.0)	6 (6.3)
Pneumonia	3 (4.6)	2 (6.7)	5 (5.3)
Dizziness	4 (4.6)	0 (0.0)	4 (4.2)
Enteritis	3 (4.6)	0 (0.0)	3 (3.2)
Liver disorder	2 (3.1)	1 (3.3)	3 (3.2)
Cytopenia	2 (3.1)	1 (3.3)	3 (3.2)
Oedema	2 (3.1)	1 (3.3)	3 (3.2)
Fatigue	3 (4.6)	0 (0.0)	3 (3.2)
Epigastralgia	2 (3.1)	1 (3.3)	3 (3.2)
Constipation	1 (1.5)	2 (6.7)	3 (3.2)
Others*	20 (30.8)	29 (96.7)	49 (51.6)

* If the total number of UAC for cytotoxic anticancer drugs or molecular targeted drugs is 2 or less, it is listed as "Other". The number of occurrences of each adverse event is shown as overlapping numbers in the case that the combination of multiple adverse events led to UAC.

UAC: Unplanned acute care

4) 有害事象の発生直前のがん化学療法関連の計画外の急性期治療(UAC)のリスク因子解析

コース開始時の患者の背景と血液検査結果の単変量解析では、いずれの項目も有意な差は認められなかった(Table 2-1, 2-2)。単変量解析で $P \leq 0.2$ の 5 つの項目 [BMI、PS、白血球数(WBC)、リンパ球数(Lymp)、および血糖値(Glu)]を共変量とした多変量解析では、BMI 低値がリスク因子として抽出された(オッズ比:0.90, 95%CI:0.83-0.99, $P=0.03$) (Table 2-4)。

Table 2-4 Factor analysis of chemotherapy-related UAC and patient background at the start of event occurrence course (Multivariate analysis)

Factor	Odds ratio (95% CI)	P-value
BMI (kg/m²)	0.90 (0.83-0.99)	0.03*
PS		
0	1 (ref)	
1	0.61 (0.31-1.20)	0.15
2	1.74 (0.33-9.25)	0.52
3	-	-
4	-	-
WBC	1.01(0.99-1.02)	0.27
Lymp	1.04 (0.98-1.10)	0.21
Glu	0.99 (0.98-1.01)	0.33

*: $P < 0.05$

BMI: Body mass index, PS: Performance status, WBC: White blood cell, Lymp: Lymphocyte, Glu: Glucose

5) 各 BMI 分類に基づく UAC のオッズ比

WHO の BMI 分類に基づく層別化解析では、低体重群 (BMI<18.5) は、BMI が 18.5kg/m² 以上の群と比較して UAC が有意に多かった (odds ratio=2.338, 95% CI=1.091-5.009, P=0.026) (Figure 2-3)。しかし標準体重群 (18.5 kg/m² ≤ BMI < 25 kg/m²) と過体重群 (25 kg/m² ≤ BMI) では、それ以外の群と比較して有意差はなかった。

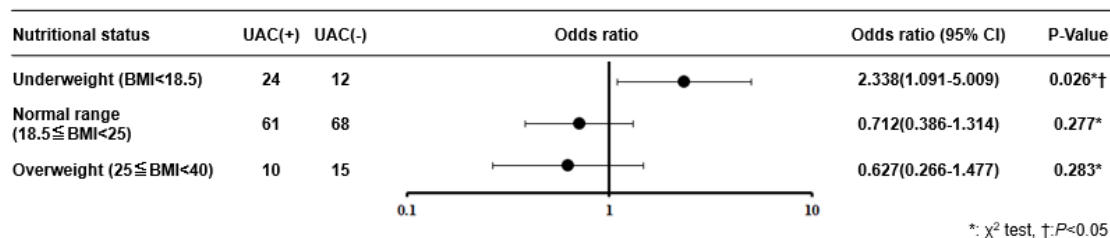


Figure 2-3 Forest plots of the odds ratios of UAC based on individual nutritional status.

The World Health Organization (WHO) BMI classification was stratified with Underweight (BMI<18.5), Normal range (18.5 ≤ BMI < 25), Overweight (Pre-obese, Obese class I and Obese class II, 25 ≤ BMI).

UAC: Unplanned acute care, BMI: Body mass index, CI: Confidence interval

考察

経口抗がん薬治療を受けた外来患者を対象とした症例-対照研究により、がん化学療法関連の UAC が発生する直前の BMI 低下が、UAC を引き起こすリスクがより高い(オッズ比:0.90、95% CI:0.83-0.99、 $P=0.03$)ことを初めて明らかにした。更に WHO の BMI 分類に基づく層別化解析により、低体重群(BMI<18.5 kg/m²)は、BMI が 18.5 kg/m² 以上の群と比較してより多くの UAC を引き起こすことを示した(オッズ比=2.338、95% CI=1.091-5.009、 $P=0.026$)。この結果は、がん化学療法レジメンのコース開始時または定期的な診察時の BMI の低下が、経口抗がん薬治療に関連する有害事象の発現のリスク増加と関連しており、コース中の UAC としての CRH および CRUP につながる可能性を示唆している。

細胞障害性抗がん薬の S-1 によるがん化学療法中の BMI 低下が治療継続性に影響を与える要因であること(54)、S-1 による血液毒性のリスク因子として低 BMI があることが報告されている(55)。これらは、ベースラインの BMI が低いと、S-1 による有害事象の発生率が高くなることを示唆している。今回の研究の対象症例におけるがん化学療法関連の UAC の約半分は S-1 を含むレジメンであり、BMI が低い患者のがん化学療法関連の UAC のリスクを高める要因の 1 つとして考えられる。

また分子標的治療薬の中で、がん化学療法関連の UAC の頻度が最も高い薬剤は、ゲフィチニブ、アファチニブ、エルロチニブの EGFR-TKI であった。特にアファチニブは EGFR を不可逆的に阻害する第 2 世代の EGFR-TKI であり、EGFR を可逆的に阻害する第 1 世代の薬剤であるゲフィ

チニブやエルロチニブよりも多くの副作用を引き起こすことが報告されている(56)。アファチニブに関しては国際共同第Ⅲ相試験である LUX-Lung3 (Global)と LUX-Lung 6 (Asia)試験の統合解析にて、アジア人で低 BMI (<25 kg / m²) が用量の減量に関連していることが報告されている(57)。またマルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブは、低 BMI (<25 kg / m²) 患者で早期に用量制限毒性を引き起こすことが報告されている(58)。この結果もマルチキナーゼ阻害薬による治療では BMI が低いと UAC が増加という筆者の知見と一致している。

本研究では、経口抗がん薬治療による UAC の主な原因は、胃腸障害と皮膚障害であった (Table 2-3)。細胞障害性抗がん薬による有害事象のほとんどは、発熱と下痢、食欲不振、悪心・嘔吐などの胃腸障害であり、分子標的治療薬では皮膚障害と下痢であった。下痢は、細胞障害性抗がん薬と分子標的治療薬に共通する有害事象であり、重篤な下痢は、体液や電解質の喪失による脱水症や電解質異常による腎不全につながる可能性がある。また UAC を引き起こした皮膚障害のほとんどは、EGFR-TKI によるものであった。この結果は、UAC を回避するため BMI<18.5 kg/m² の患者の胃腸障害(特に下痢)と皮膚障害に対して、継続した有害事象の評価により早期から UAC 高リスク患者を抽出するためのシステムの構築、胃腸障害に対する適切な支持療法薬での対応や患者教育などのより積極的な患者介入が必要であることを示唆している。

本研究の利点は、がん化学療法に関連する UAC が発生する直前の治療コース開始時の検査所見を用いて解析したことで、より実臨床のがん診療に応用が利きやすいことである。本研究の限界は、国立がん研究センター東病院の単一施設からの報告であり、UAC を必要とするがん化学療法

法関連の有害事象の頻度が非常に低いため、必要な症例数を確保できていないことにより、適切なリスク因子が抽出されなかった可能性がある。そのため筆者の調査結果の信憑性を高めるためには、複数年もしくは多施設による調査をする必要がある。

結論

本研究は、単施設ではあるが日本の実臨床での経口抗がん薬治療において UAC を必要とするがん化学療法関連の有害事象のリスク因子を特定した初めての研究である。がん化学療法関連の UAC が発生する直前の BMI 低下 (BMI<18.5) がリスク因子であり、治療開始後に BMI が低下する患者に対しては、継続した有害事象の評価を実施することにより早期から UAC 高リスク患者を抽出し、主に胃腸障害に対する適切な支持療法薬の対応や患者教育などの患者介入システムの構築が必要であると考えられる。

第三章 アファチニブを投与されている非小細胞肺癌患者における薬剤師主導の患者教育および継続的な服薬管理と副作用管理の有用性の検討

背景

アファチニブマレイン酸塩(以下、アファチニブ)は、ErbB ファミリーメンバー[EGFR (ErbB1)、HER2 (ErbB2)、ErbB3、および ErbB4]からのシグナル伝達を不可逆に阻害することで抗腫瘍効果を発揮する第二世代の EGFR-TKI である(59)。また、アファチニブは、化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌(Non-small cell lung cancer: NSCLC)患者を対象とした国際第Ⅲ相試験において、標準治療(プラチナ製剤併用化学療法)群と比較して無増悪生存期間(Progression free survival: PFS)を有意に延長させ(37)、QOL 評価においても肺癌関連の症状の改善効果を示したことから(60)2014年5月より本邦で EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者の標準治療薬の1つとして使用されている(61)。

一方で、アファチニブは、第一世代 EGFR-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ)と同様に下痢、皮膚障害(発疹・ぎ瘡、爪の異常)などが高頻度で発現することが報告されている(62)。Grade3 以上の重篤な下痢および皮膚障害は、それぞれ全症例の 14.4%および 16.6%で発現し、第一世代 EGFR-TKI より高頻度で発現すると報告されている(63、64)。また下痢および皮膚障害の初回発現までの期間の中央値はそれぞれ 5 日と 9 日であり、治療開始早期から発現することが報告され

ている(60)。重篤な下痢は、体液や電解質の喪失による脱水や電解質異常から腎不全に至る恐れがあり、重篤な皮膚障害は、患者の QOL を低下させる要因の一つである(44)ことから、発症の予防や発症初期の適切な支持療法が治療継続の観点から重要である。国際第Ⅲ相試験である LUX-Lung 3 と LUX-Lung 6 の統合解析においては、適切な対症療法、必要に応じた減量・休薬により、アファチニブの副作用はコントロール可能であるとされており(57)、患者 QOL 向上と治療継続の観点から適切な副作用管理が求められている。

近年、医師の一般診療における患者教育、服薬管理および副作用管理、全身状態および治療効果の評価など、多岐にわたる業務の負担軽減が推進されている。その方策の一つとして、他の医療スタッフが医師の診療業務の一部を分担し、互いに連携・補完し合うことで患者の状況に的確に対応するためのチーム医療が推進されている。がん化学療法の分野でも EGFR-TKI 治療において、医師・看護師・薬剤師を含む皮膚障害管理チームの介入により、治療早期における皮膚障害の重症度の低下や QOL の改善の報告がされている(65)。

このような背景より、2011年6月から国立がん研究センター東病院においても、外来経口抗がん薬治療において、医師の診療業務の一部である患者教育および継続的な服薬管理と副作用管理を薬剤師主導で行い、医師・看護師と連携したチーム医療を実施している。また、第一章で、経口抗がん薬の中でアフェチニブの SAE が高頻度(9.3%)で発現していたこと(経口抗がん薬全体の頻度は2.8%)、他の EGFR-TKIs と比較して特徴的な副作用である下痢や皮膚障害の発生頻度が高いことより、本研究ではアファチニブ治療を受けている患者を研究の対象とし、薬剤師主導で患

者教育および継続的な服薬管理と副作用管理を実施することの有用性および安全性を評価する
目的で、病態進行または有害事象による治療の失敗をエンドポイントとした後ろ向きコホート研究を
行なった。

方法

1) 対象患者

2014年5月7日(アファチニブの国内承認日)から2019年5月31日に国立がん研究センター東病院でアファチニブによる治療を受けた、EGFR 遺伝子変異(エクソン 19 欠失、L858R 変異)陽性で手術不能(Stage IV)又は再発非小細胞肺癌患者を対象とした。また、Uncommon 変異は Common 変異(L858R, Del 19)と比較し、治療効果が劣ることが報告されているため除外した(66)。治験や臨床試験に参加している患者、追跡困難な症例についても除外とした。

2) 患者背景

年齢、性別、BMI、抗がん薬治療歴、喫煙歴、ECOG PS、EGFR 遺伝子変異のタイプ、病期分類、開始時の肝臓機能(AST、ALT、T-Bil)、腎臓機能(Serum creatinine、BUN、eGFR、Ccr)、Alb および CRP を調査した。

3)評価項目

主要評価項目は、アファチニブ治療の失敗を用いた。その定義は、病勢進行及び有害事象によりアファチニブ治療の終了を医師が判断した場合とした。

また副次的評価項目は、用量強度 (Dose intensity: DI)、安全性評価としてアファチニブ休薬の有無、減量の有無、減量までの期間、減量の理由、下痢の出現までの期間及び最悪 Grade の下痢の出現までの期間、治療開始 30 日以内の最悪 Grade の下痢、皮膚障害の出現までの期間及び最悪 Grade の皮膚障害の出現までの期間、治療開始 30 日以内の最悪 Grade の皮膚障害、皮膚科受診、臨時受診・緊急入院の有無、薬剤師による電話フォローアップの有無及び患者からの電話相談の有無とした。副作用の Grade は、NCI の CTCAE v4.0 に従って評価した(64)。DI は、「実際に投与された用量/計画された用量×100」の式で算出した。最悪 Grade は、アファチニブ治療期間で最も重症度の高い副作用の Grade と定義した。

4)対象群と薬剤師主導群

アファチニブ治療患者の各群における診療フローを Figure 3-1 に示した。

対照群:治療の導入時に医師により、診断、治療導入の適格性(肝臓機能・腎臓機能・骨髄機能)の判断、患者への治療方針の説明(インフォームドコンセント)および患者教育(服用方法や副作用とその対策法の説明)が実施され、アファチニブおよび副作用の支持療法薬(止瀉薬、皮膚障害対策の外用剤)が外来処方された。治療開始後、在宅時は、医師、薬剤師、看護師のいずれかのスタッフが患者からの電話相談に対応し、必要に応じて薬剤師が電話フォローアップを行なった。

治療維持期の定期診察時では、医師により病勢評価や治療継続性の評価だけではなく、アドヒアランス評価、副作用評価が実施され、患者教育も繰り返し実施された。

薬剤師主導群:治療を導入する際の医師による診断、治療導入の適格性の判断、患者への治療方針の説明および患者教育が実施された後、アフアチニブおよび副作用の支持療法薬が外来処方され、医師からの依頼により、薬剤師外来 (Pharmaceutical outpatient service) を受診する。薬剤師が再度治療導入の適格性や支持療法の処方を確認した後、患者教育を実施した。また、保険薬局薬剤師との情報共有 (治療スケジュール、臨床検査値) も行った。治療開始後、在宅時は、医師、看護師、薬剤師のいずれかのスタッフが患者からの電話相談があった場合には対応した。また、薬剤師により治療開始 1 週間以内と 2 週間以内に全例 (但し、患者が電話フォローアップを拒否した場合や治療開始 1 週間以内及び 2 週間以内に受診した場合には電話フォローアップを行わなかった。)、次回の受診以降は必要に応じて、患者の在宅時の状態を電話にてフォローアップし、医師と得られた情報を共有した。維持治療期の定期診察では、医師の診察前にアドヒアランス評価、副作用評価および患者教育を薬剤師主導で実施した。事前に得られた情報は、医師の診察時に共有し、必要に応じて副作用対策の支持療法薬の追加処方を提案した。

医師による診察および薬剤師による面談 (薬剤師外来) は、プライバシーが確保された個室で実施された。薬剤師主導群では、患者教育 (服用方法や副作用とその対策法の説明) に自施設で作成した説明書および製薬企業作成の説明書を活用した。対象群では、患者教育に製薬企業作成の説明書のみを活用した。アドヒアランス評価および副作用評価には、両群で製薬企業作成の患

者服薬日誌を用いた。

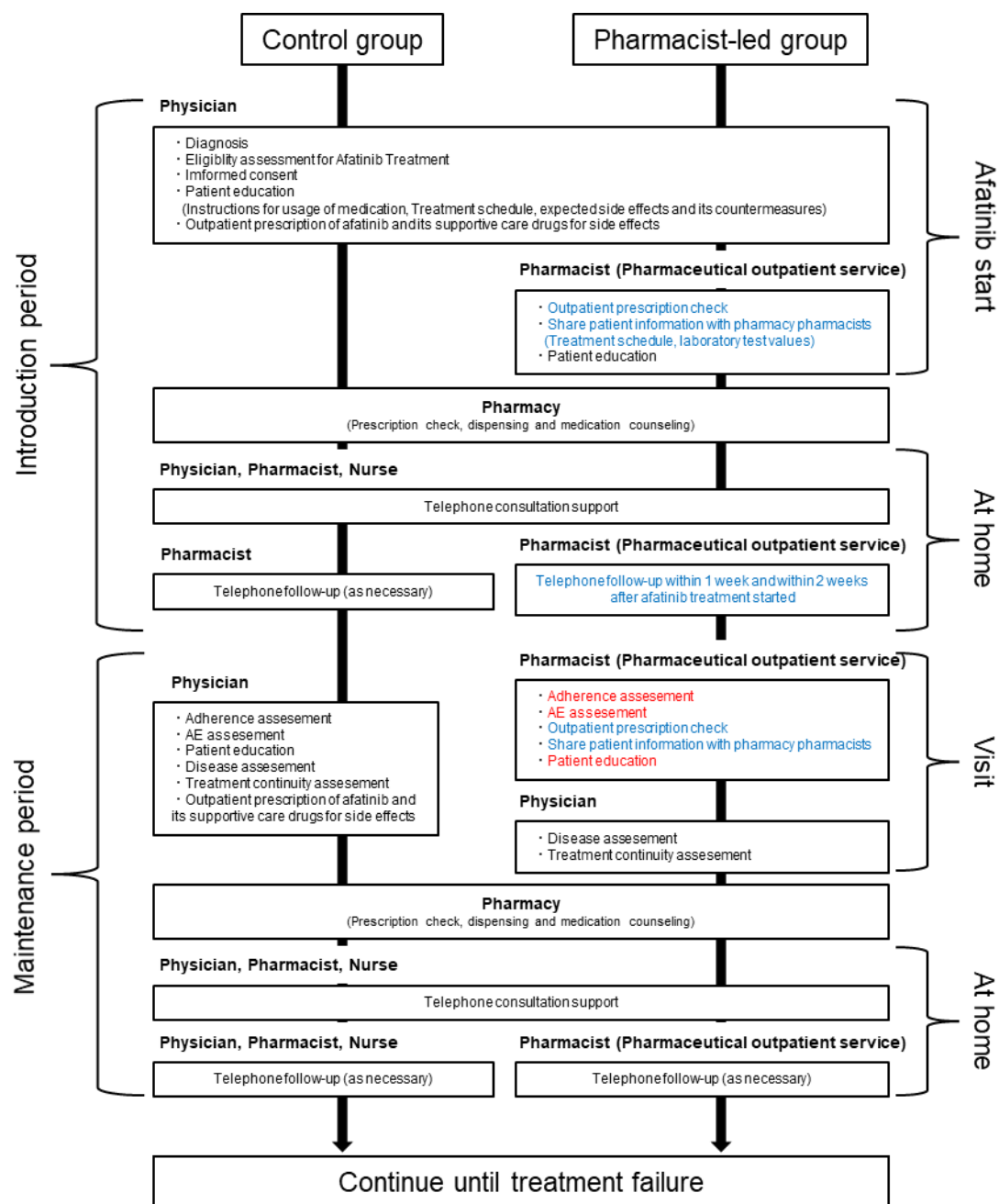


Figure 3-1 Afatinib treatment flow of Pharmacist-led group and control group

Services provided only in the pharmaceutical outpatient service are shown in blue. Services offered by pharmacists on behalf of physicians are shown in red.

5) 統計解析

薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理のアファチニブ治療失敗リスクへの影響は、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により調整後ハザード比を算出することで推定した。イベント／変数が 10 以上となるように共変量を定めた。また、各評価項目における各群の割合を算出し、群間の比較は χ^2 検定と Mann-Whitney 検定等による検定を用い、副作用発現までの期間は Log-rank 検定を用いて解析した。有意水準は $P < 0.05$ を有意とした。解析には、IBM SPSS Statistics version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)を用いた。

6) 倫理的配慮

本研究は、国立がん研究センター東病院倫理審査委員会(承認番号:2020-296)の承認を受けて実施された。

結果

1) 患者背景

期間内にアファチニブによる治療を実施していた患者は 93 名であり、薬剤師主導群が 61 名 (65.6%)、対照群が 32 名 (34.4%) であった。それぞれの群の患者背景を、Table 3-1、3-2 に示した。

薬剤師主導群の方が対照群と比較して喫煙歴が有意に少なかった ($P=0.030$)。臨床検査値は、両群間に有意な差は認められなかった。

Table 3-1 Patients' characteristics

Characteristics	Pharmacist continuous intervention		P value
	With (n=61)	Without (n=32)	
Age, years Median (range)	62 (33-76)	62 (38-77)	0.881 ^(a)
Gender, n (%) Male	24(39.3)	16 (50.0)	0.381 ^(b)
BMI Median (range)	22.7 (16.2-35.5)	22.1 (16.7-33.0)	0.994 ^(a)
First line chemotherapy, n (%)	29 (47.5)	9 (28.1)	0.140 ^(b)
Smoking history, n (%)	25 (41.0)	21 (65.6)	0.030 ^{(b)†}
EGFR mutation type, n (%)			
L858R	14 (23.0)	10 (31.3)	0.303 ^(b)
Del 19	47 (77.0)	22 (68.7)	
ECOG PS, n (%) 0/1/2/3	29 (47.5)/24 (39.3)/8 (13.1)/0 (0.0)	11 (34.4)/15 (46.9)/5 (15.6)/1 (3.1)	0.372 ^(b)
Classification of NSCLC, n (%)			
Recurrence	17 (27.9)	7 (21.9)	0.530 ^(b)
Inoperable (Stage IV)	44 (72.1)	25 (78.1)	

BMI: Body mass index, EGFR: Epidermal growth factor receptor, TKI: Tyrosine kinase inhibitor, ECOG: Eastern cooperative oncology group, PS: Performance status, NSCLC: Non-small cell lung cancer

(a): Mann-Whitney U test, (b): χ^2 test, †: $P<0.05$

Table 3-2 Patients' characteristics (Laboratory data)

Laboratory variables Median (range)	Pharmacist continuous intervention		P Value
	With (n=61)	Without (n=32)	
AST (U/L)	22.0 (8.0-53.0)	21.5(11.0-46.0)	0.783
ALT (U/L)	16.0 (6.0-59.0)	15.0 (7.0-104.0)	0.662
T-Bil (mg/dL)	0.49 (0.24-1.38)	0.45(0.24-1.60)	0.328
Serum creatinine (mg/dL)	0.68 (0.40-2.40)	0.73 (0.38-1.80)	0.499
BUN (mg/dL)	13.6 (7.0-28.4)	14.6 (6.2-23.9)	0.464
eGFR (mL/min/1.73m ²)	74.0 (23.0-127.0)	75.0 (29.0-147.0)	0.811
Ccr (mL/min)	78.4 (30.0-135.4)	82.1 (33.8-219.6)	0.380
Alb (g/dL)	4.0 (1.8-5.3)	4.0 (2.3-4.8)	0.441
CRP (mg/dL)	0.25 (0.03-19.40)	0.22 (0.03-18.63)	0.890

AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, T-Bil: Total bilirubin, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, BUN: Blood urea nitrogen, Ccr: Creatinine clearance, Alb: Albumin, CRP: C-reactive protein

*: Mann-Whitney U test, †: $P < 0.05$

2) 薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理によるアファチニブ治療失敗への影響

薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理が主要評価項目であるアファチニブ治療失敗に与える影響について検討した。年齢、性別、抗がん薬治療歴、喫煙歴、EGFR 遺伝子変異タイプ、ECOG PS、病期分類を共変量として患者背景を調整し、COX 回帰分析を行なった結果、薬剤師主導群では、対照群と比較して治療失敗リスクに有意な差は認められなかった(調整後 hazard ratio =0.781, 95%CI=0.461-1.322, P=0.357)。

また、アファチニブ治療失敗に影響を与える因子について検討を行った結果、初回がん化学療法(調整後 Hazard ratio=0.570, 95%CI=0.348-0.935, P=0.026)および ECOG PS (0-1) (調整後 Hazard ratio =0.202, 95%CI=0.106-0.385, P<0.001)は、治療失敗リスクを有意に低下させ、術後再発(調整後 Hazard ratio =0.756, 95%CI=0.442-1.294, P=0.308)は、手術不能(StageIV)と同等の治療失敗リスクであった。一方で、EGFR 遺伝子変異タイプ(L858R) (調整後 Hazard ratio =2.431, 95%CI=1.407-4.200, P =0.001)は、EGFR 遺伝子変異タイプ(Del 19)と比較して治療失敗リスクを有意に高めていた。また、女性(調整後 Hazard ratio =1.847, 95%CI=0.977-3.200, P=0.059)および喫煙歴(調整後 Hazard ratio =1.807, 95%CI=0.986-3.310, P=0.055)には、統計学的な有意性はなすが治療失敗リスクを高める傾向が見られた。

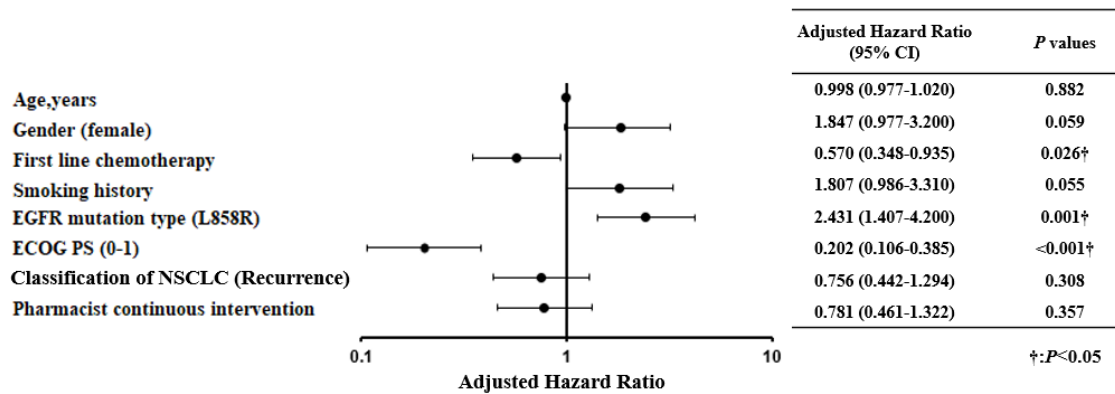


Figure 3-2 Cox multivariate analysis of factors affecting the incidence of afatinib treatment failure

CI: Confidence interval, EGFR: Epidermal growth factor receptor, NSCLC: Non-small cell lung cancer, TKI: Tyrosine kinase inhibitor

3) 用量強度 (Dose intensity) への影響

薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理がアファチニブの用量強度 (Dose intensity) に与える影響を検討した。その結果、薬剤師主導群は 76.6±19.9%であり、対照群は 75.7±21.5%であり、両群間に有意な差は認められなかった (P=0.948)。

4) 電話による患者対応状況および臨時受診、緊急入院への影響

電話による患者対応状況および臨時受診、緊急入院への影響について評価した (Table 3-3)。薬剤師による電話フォローアップの割合は、薬剤師主導群と対照群でそれぞれ 39.3%と 12.5%であり薬剤師主導群で有意に電話フォローアップの実施割合が多かった ($P=0.009$)。患者からの電話相談の割合 ($P=0.384$)、緊急入院の割合 ($P=0.924$) はいずれも両群間で有意差は認められなかった。臨時受診の割合は、それぞれ 42.6%と 21.9%と両群に有意な差は認められなかった ($P=0.068$) が、薬剤師主導群で多い傾向にあった。

Table 3-3 Impact on telephone response, unplanned consultations and emergency hospitalization

	Pharmacist continuous intervention		P-value
	With (n=61)	Without (n=32)	
Telephone follow-up ,n(%)	24(39.3)	4(12.5)	0.009 ^{†(a)}
Telephone contact from patient ,n(%)	34(55.7)	21(65.6)	0.384 ^(b)
Unplanned consultations ,n(%)	26(42.6)	7(21.9)	0.068 ^(b)
Emergency hospitalization ,n(%)	10(16.4)	5(15.6)	0.924 ^(b)

(a): Fisher's exact test, (b): χ^2 test, †: $P<0.05$

5) アファチニブ治療の休薬、減量、中止への影響

薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理によるアファチニブ治療の休薬、減量、中止への影響について評価した (Table 3-4)。アファチニブ治療を途中休薬した患者の割合は、薬剤師主導群と対照群でそれぞれ 68.9%と 62.5%であり、有意差は認められなかった ($P=0.644$)。アファチニブの投与量を減量した患者の割合においても、それぞれ 67.2%と 68.5%であり、有意差は認められなかった ($P=0.880$)。また、投与量の初回減量までの期間は、28 日と 38 日であり、有意差は認められなかった ($P=0.064$) が、薬剤師主導群の方が投与量の初回減量までの期間が短い傾向にあった。有害事象での治療の失敗は、薬剤師主導群で 2 例 (3.3%) であり、その理由は間質性肺疾患であった。

Table 3-4 Impact of afatinib withdrawal, dose reduction, and toxicity discontinuation

	Pharmacist continuous intervention		P-value
	With (n=61)	Without (n=32)	
Drug withdrawal ,n(%)	42(68.9)	20(62.5)	0.644 ^(a)
Dose reduction ,n(%)	41(67.2)	22(68.8)	0.880 ^(a)
Time to dose reduction [range]	28 [3-387]	38 [7-300]	0.064 ^(b)
Treatment failure by adverse events ,n(%)	2(3.3)	0(0.0)	0.544 ^(c)

(a): χ^2 test, (b):Log-rank test, (c):Fisher's exact test †: $P<0.05$

6) アファチニブ治療の下痢および皮膚障害の詳細

薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理によるアファチニブ治療の副作用について評価した (Table 3-5)。アファチニブによる下痢は、All Grade では薬剤師主導群と対照群でそれぞれ 91.8%と 87.5%、Grade 3 以上の重篤な症状は、18.0%と 15.6% ($P=0.718$) であった。下痢の初回発現までの期間の中央値はそれぞれ 5 日と 6 日であり、有意な差は認められなかった ($P=0.501$)。また下痢の最悪 Grade までの期間の中央値はそれぞれ 10 日と 11 日 ($P=0.614$)、治療開始から 30 日以内の最悪 Grade の下痢の割合は 85.7%と 71.4% ($P=0.116$) であり、両群に有意な差はなかった。

皮膚障害は、All Grade で薬剤師主導群と対照群でそれぞれ 95.1%と 84.4%、Grade 3 以上の重篤な症状は 13.1%と 3.1%であり薬剤師主導群で多い傾向にあったが、有意差は認められなかった ($P=0.174$)。皮膚障害の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 13 日と 11 日 ($P=0.550$) だった。また皮膚障害の最悪 Grade までの期間の中央値はそれぞれ 49 日と 34 日 ($P=0.243$)、治療開始から 30 日以内の最悪 Grade の皮膚障害の割合は 63.8%と 51.9% ($P=0.116$) であり、両群に有意な差はなかった。

Table 3-5 Details of diarrhea and skin reaction of afatinib

	Pharmacist continuous intervention		P value
	With (n=61)	Without (n=32)	
Diarrhea ,n(%)			
All Grade	56(91.8)	28(87.5)	0.718 ^(a)
Grade1	22(36.1)	14(43.8)	
Grade2	23(37.7)	9(28.1)	
Grade3	11(18.0)	5(15.6)	
Time to onset of diarrhea [range]	5 [1-370]	6 [1-375]	0.501 ^(b)
Time to the worst grade of diarrhea [range]	10 [1-370]	11 [1-256]	0.614 ^(b)
Worst grade of diarrhea within 30 days ,n(%)	48(85.7%)	20(71.4%)	0.116 ^(a)
Skin reaction ,n(%)			
All Grade	58(95.1)	27(84.4)	0.174 ^(a)
Grade1	17(27.9)	8(25.0)	
Grade2	33(54.1)	18(56.3)	
Grade3	8(13.1)	1(3.1)	
Time to onset of skin reaction [range]	13 [0-110]	11[0-375]	0.550 ^(b)
Time to the worst grade of skin reaction [range]	49 [0-316]	34 [3-139]	0.243 ^(b)
Worst grade of skin reaction within 30 days ,n(%)	37(63.8%)	14(51.9%)	0.295 ^(a)
Dermatological intervention ,n(%)	33(54.1)	13(40.6)	0.276 ^(a)

(a): χ^2 test, (b):Log-rank test †: $P < 0.05$

考察

本研究では、外来アファチニブ治療における患者教育、服薬管理および副作用管理を薬剤師主導で実施することの有用性を治療の継続性や安全性を評価することで検討した。その結果、薬剤師主導で外来アファチニブ治療における患者教育、服薬管理および副作用管理を実施した場合、医師主導の場合と比べて治療失敗リスクに差がないことが明らかになった。アファチニブの特徴的な副作用である下痢と皮膚障害の重症度や発現までの期間、副作用による休薬・減量、臨時受診・緊急入院などの安全性評価の項目においても、医師主導の場合と差は認められなかったことから、薬剤師主導の継続的な患者教育、服薬管理および副作用管理は、安全性においても問題がなく外来アファチニブ治療において有用性が高いことが明らかになった。本研究結果は、外来がん化学療法において薬剤師が診療業務に介入する有益性を強く支持するものである。経口抗がん薬治療における薬剤師外来の治療効果への影響を検証した報告は少ないが、Kimuraらは、胃癌の術後補助化学療法として S-1 単剤療法を受けた患者において薬剤師の継続的な介入が治療完遂率を大幅に改善したと報告している(21)。また Todo らは、パゾパニブ療法を受けた進行腎細胞癌患者において薬剤師の継続的な介入による Time to treatment failure (治療成功期間)の延長を報告している(68)。しかしこれらの報告は、後ろ向き調査研究であり、治療効果に影響を与える患者背景因子の影響が薬剤師主導群と対照群間で調整された研究デザイン、解析手法ではないため、研究結果に2群間の患者背景因子の偏りによる影響があった可能性は否定できない。本研究ではアファチニブ治療の効果に影響を与える患者背景因子の影響を調整可能な COX 比

例ハザードモデルを用いて調整後 Hazard ratio を算出することで薬剤師主導群と医師主導の患者教育及び継続的な服薬管理、副作用管理を行なった群(対照群)の治療失敗リスクを比較した。アファチニブ治療の効果に影響を与えうる患者背景因子として、年齢、性別、抗がん薬治療歴、喫煙歴、EGFR 遺伝子変異タイプ、ECOG PS 及び病期分類を調査した。患者背景においては、薬剤師主導群と対照群間で喫煙歴以外に有意な差は認められなかった。また、臨床検査値から肝機能、腎機能、栄養状態、炎症反応に両群間で違いはないと推察された。解析の結果、薬剤師主導の患者教育、服薬管理、副作用管理を行った薬剤師主導群と従来通りの医師主導の患者教育、服薬管理、副作用管理を行った対象群では、本研究の主要評価項目である治療失敗リスクに有意な差はなく、同等であったことから、薬剤師が積極的に外来がん化学療法に介入することの重要性を示すことができた。更にこの結果は、診療における医師と薬剤師の役割の相異を明確にするための根拠として重要な知見である。また、その他の背景因子の解析結果では、アファチニブ治療が初回がん化学療法である場合や PS が 0-1 と全身状態が良好な場合は治療失敗リスクを有意に低下させ、EGFR 遺伝子変異タイプ(L858R)は Del 19 と比較して治療失敗リスクを有意に高めており、いずれも既報と類似(69、70)した結果であった。一方で、性別(女性)及び喫煙歴は、統計学的な有意性はないが治療失敗リスクを高める傾向が見られ、この結果も既報(70)に類似していた。これらの結果は、本研究で用いた解析モデルの妥当性を支持するものである。また、両群間で DI に違いが認められなかったことから、用量強度の偏りもなかったと考えられる。

本研究では、アファチニブ治療における薬剤師主導の患者教育、服薬管理、副作用管理の安

全性を評価する目的で、アファチニブの特徴的な副作用である下痢と皮膚障害、休薬、減量、中止の割合および計画外の急性期治療（臨時受診、緊急入院）への薬剤師主導の患者教育、服薬管理及び副作用管理の影響を評価した。下痢の頻度、発現までの期間、最悪 Grade までの期間および治療開始30日以内の最悪Gradeの頻度は薬剤師主導群と対照群間に有意差はなかった。下痢の頻度および発現までの期間については、アファチニブの有効性と安全性をシスプラチン＋ペトレキセド療法と比較検討した国際共同第Ⅲ相試験のLUX-Lung3試験(37)の結果と大きく乖離していなかった。また、皮膚障害の頻度、発現までの期間、最悪 Grade までの期間および治療開始30日以内の最悪 Grade の頻度についても薬剤師主導群と対照群間に有意差はなかったが、重篤な皮膚障害(Grade3)が各々13.1%と3.1%であり、有意差はないが薬剤師主導群で高い傾向にあった($P=0.174$)。これは薬剤師主導群で対照群と比較して治療失敗リスクが低い傾向があることから、薬剤師の継続的な副作用サポートにより患者の皮膚障害への忍容性が高まったことで治療が長期化し、重症化した症例が多くなった結果と考えられた。以上の結果より、薬剤師主導で副作用管理を行っても安全性の問題はないことが明らかとなった。

アファチニブの治療期間中の休薬および減量については、薬剤師主導群と対照群間に有意差はなかった。しかし、アファチニブの減量までの期間の中央値は、薬剤師主導群 28 日(範囲:3-387 日)、対照群 38 日(範囲:7-300 日)であり両群間に有意差はないが($P=0.064$)、薬剤師主導群で短い傾向にあった。また、緊急受診の頻度も薬剤師主導群 42.6%、対照群 21.9%であり、両群間に有意差はないが($P=0.068$)、薬剤師主導群で短い傾向にあった。薬剤師主導群の薬剤師

による電話フォローアップの割合が有意に高かったため ($P=0.009$)、早期に副作用を発見出来たことでアファチニブの減量が対照群と比較して早まったと考えられる。LUX-Lung3 と LUX-Lung 6 の統合解析の結果(57)では、減量した患者の割合は、それぞれ 53.3%と 28.0%であり、本研究の方が高い傾向にあり、治療効果への影響が懸念されるが、LUX-Lung3 と 6 の統合解析では、減量基準に則った適切な減量や休薬により治療効果を損ねないとの報告(57)もあり、治療早期から患者個々に合わせて投与量を調節することで、副作用が軽減され長期的に服用が可能になることも推測される。また、患者からの電話相談の割合には、両群間で違いが認められなかったため、必要に応じた医療スタッフからの積極的な電話フォローアップは、在宅時に患者の副作用をモニターする上で重要な業務の一つと考えられる。がん化学療法関連の電話フォローアップの評価は、歴史的にも看護師による介入の報告が多く (71、72)、薬剤師による報告は少ないため、本研究から得られた知見は外来がん化学療法の質の向上において重要な知見であると考えられる。

海外では、アファチニブ治療患者において薬剤師主導の副作用管理プログラムと電話フォローアップによって、副作用の早期発見や重篤な副作用の軽減の効果が報告されている(73、74)。国内では Suzuki らが、ヨード治療不応の甲状腺癌に対するレンバチニブ治療患者で、薬剤師による医師診察同席・診察前面談、電話フォローアップを組み合わせた介入により副作用の軽減や服薬アドヒアランス不良状況の改善効果を報告している(75)。蔵王らは、XELOX 療法において薬剤師が電話フォローアップ及び診察前面談により、副作用の軽減や服薬アドヒアランスの維持の効果を報告している(76)。しかし、筆者の研究では、薬剤師主導の患者

教育、服薬管理、副作用管理により副作用の軽減効果や治療失敗リスクの低下作用までは示すことはできなかった。国立がん研究センター東病院の医師はアファチニブの開発に治験段階より携わっており、豊富な治療経験があり高水準での適正使用ガイドラインを遵守した副作用対策が実施されていたと考えられる。このような試験対象患者の背景にある医療水準の違いにより、既報と結果が異なつたと考えられる。

本研究の限界としては、本研究が国立がん研究センター東病院での単一の研究であることであり、対象症例が少なく、EGFR-TKI 陽性の非小細胞肺癌の治療ガイドラインの改訂に伴いアファチニブで治療する患者数が限られていることである。また、本研究では病院薬剤師による介入を調査しており、保険薬局薬剤師による介入の効果は評価していない。研究対象者がアファチニブ治療患者に限定されており、他のEGFR-TKI治療の集団には一般化できない可能性があることである。

結論

本研究では、アファチニブを投与されている非小細胞肺癌患者における薬剤師主導の患者教育および継続的な服薬管理と副作用管理の有用性を評価した。薬剤師主導で継続した服薬管理や副作用評価を実践しても、医師主導の場合と比較して治療失敗リスクは同等であった。治療期間中の副作用頻度、重症度や計画外の急性期治療においても医師主導の場合と同等であった。アファチニブ治療は、他の EGFR-TKIs と比較して副作用頻度が高く、副作用支援に高度な知識と経験を要する治療であるが、薬剤師主導で患者教育、服薬管理および副作用管理を行なった場合においても安全に治療を実施できることが明らかになった。

総括

本研究では、経口抗がん薬治療を受ける患者への最適なファーマシューティカルケアのモデルを構築することにより、治療の安全性及び治療効果の向上を図ることを目的として、経口抗がん薬治療の安全性と薬剤師の継続的介入の影響について検討し、以下に示す知見を得た。

第一章では、経口抗がん薬治療における SAE の発生状況を調査した。国立がん研究センター東病院において 1 年間で経口抗がん薬による治療を受けた患者 1,841 人中 52 人 (2.8%) が SAE を経験していた。作用機序別に分けると、細胞障害性抗がん薬は 1,147 人中 32 人 (2.8%)、分子標的治療薬は 694 人中 20 人 (2.9%) であった。また SAE は治療開始より 30 日程度と比較的早期に生じており、特に食欲不振や下痢などの消化器毒性が多く占めていた。消化器毒性への更なる対策の強化や医療スタッフを含めた多職種連携による患者教育の重要性が改めて示唆された。本結果は、以前に国内で実施された注射抗がん薬中心の調査 (25) と比較すると同程度であり、海外からの報告からも低い割合であることから、経口抗がん薬治療は安全に実施されていることが示された。

第二章では、経口抗がん薬による外来がん化学療法における UAC を必要とする副作用の発症リスク因子解析を行なった。本研究では、がん化学療法関連の UAC が発生する直前の BMI 低下がリスク因子として抽出された (Odd ratio: 0.90, 95%CI: 0.83-0.99, $P=0.03$)。さらに BMI が 18.5 kg/m² 以下の患者では特に UAC リスクが高いため、継続した有害事象の評価を実施することにより早期から UAC 高リスク患者を抽出し、主に胃腸障害に対する適切な支持療法薬による対応や

患者教育などのより積極的な患者介入システムの構築が必要であると考えます。

第三章では、アファチニブを投与されている非小細胞肺癌患者における薬剤師主導の患者教育および継続的な服薬管理と副作用管理の有用性を検討した。薬剤師主導の継続した服薬管理や副作用評価を実践した場合、治療期間中の副作用の頻度や重症度に変化はなく、医師主導の場合と比べて治療失敗リスクに差がないことが明らかになった。このことより医師の診察前に薬剤師による面談を主体とした継続的なファーマシューティカルケアを実践することで、アファチニブ治療患者における良好な臨床転帰を達成させる可能性があると考えます。

本研究の結果から、経口抗がん薬治療を受ける患者の治療継続に悪影響を与える有害事象の実態と明らかとなったリスク因子から、治療を安全に継続する上では、治療開始早期の消化器毒性の管理を充実させることにより BMI 低下を防ぐことが重要であることが示唆された。そのため経口抗がん薬治療患者への有害事象を早期発見し、支持療法による対応や患者教育などによる早期対策を可能とする患者介入システムの構築が必要であると考えます。その一環として、医師の診察前の薬剤師による面談と患者在宅時の電話フォローアップを組み合わせた継続的なファーマシューティカルケアが実践されることで、治療の安全性のみならず治療効果に対しても良好な臨床転帰を達成させる可能性が示唆された (Figure 4)。今後は他の経口抗がん薬治療含めて、薬剤師による継続的なファーマシューティカルケアの効果を、多施設前向き研究による質の高い研究デザインで検証していきたい。

本研究の結果は、今後更に普及することが予想される経口抗がん薬治療において、薬剤師によ

る継続的なファーマシューティカルケアのスタンダード・モデルとなり、その進展に貢献すると考える。

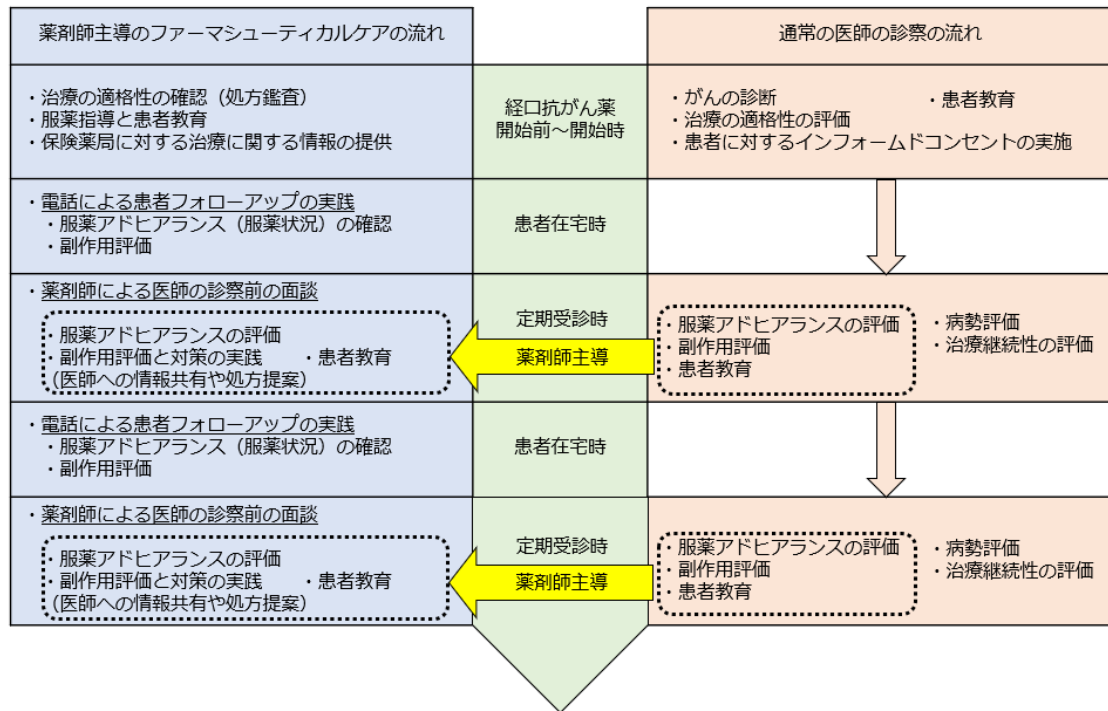


Figure 4 経口抗がん薬治療を受ける患者に対するファーマシューティカルケアのモデル

引用資料

- 1) がん情報サービス がん登録・統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html (2021年7月19日アクセス)
- 2) がん対策基本法 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan03/pdf/1-2.pdf>
- 3) がん診療連携拠点病院等 院内がん登録生存率集計結果閲覧システム初公開 2007・08年10年生存率(初)、2012・2012-13年5年生存率、2014・2015年3年生存率集計公表 https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2021/0427_3/13_20210427_slide_innaigantour_oku_seasonritu.pdf
- 4) 注射用エンドキサン 100mg、500mg 添付文書 (2019年10月13日アクセス)
- 5) マイトマイシン注用 2mg 添付文書 (2019年10月13日アクセス)
- 6) Anderson NG, Ahmad T, Chan K, Dobson R, et al. ZD1839 (Iressa), a novel epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, potently inhibits the growth of EGFR-positive cancer cell lines with or without erbB2 overexpression. *Int J Cancer*. 2001 Dec 15;94(6):774-82.
- 7) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2129-39. Epub 2004 Apr 29.
- 8) Weingart SN, Brown E, Bach PB, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6 Suppl 3:S1-14.
- 9) Timmers L, Beckeringh JJ, van Herk-Sukel MP, et al. Use and costs of oral anticancer agents in the Netherlands in the period 2000-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(10):1036-44.
- 10) Mancini R, Kaster M, Vu B, et al. Implementation of a pharmacist managed interdisciplinary oral chemotherapy program in a community cancer center. *J Hematol Oncol Pharm*. 2011;1(2):23-30.
- 11) Twelves C, Gollins S, Grieve R, et al. A randomised cross-over trial comparing patient preference

- for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2006;17(2):239-45.
- 12) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-20.
 - 13) Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-8.
 - 14) 日本薬学会 薬学用語解説
 - 15) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-43.
 - 16) 学術委員会学術第 5 小委員会報告, ファーマ シューティカルケアの薬剤経済学的研究に関する検討, *日病薬誌* 2010; 46: 952-56.
 - 17) Iihara H, Ishihara M, Matsuura K, et al. Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic. *J Eval Clin Pract.* 2012;18(4):753-60.
 - 18) 今村 牧夫, 名倉 弘哲, 武本 千恵. 外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性の検討. *医療薬学.* 2010;36(2):85-98
 - 19) 槇原 克也, 太田 実希, 上野 裕和, 濱 一郎. 外来化学療法における有効性・安全性確保のための薬剤師による処方介入の効果. *医療薬学.*2010;36(12):880-886
 - 20) 須藤 正朝, 森井 博朗, 阪中 美紀ら. 外来がん化学療法における服薬指導業務の導入とその効果.*医療薬学* 2013;39(2):77-84
 - 21) Kimura M, Go M, Iwai M, et al. Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 2017 Sep;7(3):486-492.
 - 22) Arakawa-Todo M, Yoshizawa T, Zennami K, et al. Management of adverse events in patients with

- metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib and clinical outcomes. *Anticancer Res.* 2013;33(11):5043-50.
- 23) Brooks GA, Kansagra AJ, Rao SR, et al. A Clinical Prediction Model to Assess Risk for Chemotherapy-Related Hospitalization in Patients Initiating Palliative Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):441-7.
- 24) Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(16):1108-17.
- 25) Goto K, Outpatient management of anticancer drug trials and the current state of outpatient chemotherapy in Japan. *Pharma Medica.* 2010;28(6):61-65.
- 26) Prince RM, Atenafu EG, Krzyzanowska MK. Hospitalizations During Systemic Therapy for Metastatic Lung Cancer: A Systematic Review of Real World vs Clinical Trial Outcomes. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1333-9.
- 27) NCI Guidelines for Investigators: Adverse Event Reporting Requirements for DCTD (CTEP and CIP) and DCP INDs and IDEs. February 29, Page 5, 2012.
- 28) Uramoto H, Iwashige A, Kagami S, et al. Prediction of emergency hospitalization of outpatients receiving cancer chemotherapy. *Anticancer Res.* 2007;27(2):1133-6.
- 29) McKenzie H, Hayes L, White K, et al. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Support Care Cancer.* 2011;19(7):963-9.
- 30) Rashid N, Koh HA, Baca HC, et al. Clinical Impact of Chemotherapy-Related Adverse Events in Patients with Metastatic Breast Cancer in an Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(10):863-71.
- 31) Aprile G, Pisa FE, Follador A, Foltran L, et al. Unplanned presentations of cancer outpatients: a retrospective cohort study. *Support Care Cancer.* 2013;21(2):397-404.

- 32) Pittman NM, Hopman WM, Mates M. Emergency room visits and hospital admission rates after curative chemotherapy for breast cancer. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):120-5.
- 33) Hassett MJ, Rao SR, Brozovic S, et al. Chemotherapy-related hospitalization among community cancer center patients. *Oncologist.* 2011;16(3):378-87.
- 34) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-20.
- 35) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61(4):615-21.
- 36) Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol.* 2008;26(23):3903-10.
- 37) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
- 38) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733-43.
- 39) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
- 40) Stein J, Mann J, Specialty pharmacy services for patients receiving oral medications for solid tumors. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(11):775-96.
- 41) Patel JM, Holle LM, Clement JM, et al. Chamberlin KW. Impact of a pharmacist-led oral chemotherapy-monitoring program in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(6):777-783.
- 42) Lam MS, Cheung N. Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients

- with chronic myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(6):741-748.
- 43) Schneider SM, Adams DB, Gosselin T. A tailored nurse coaching intervention for oral chemotherapy adherence. *J Adv Pract Oncol.* 2014;5(3):163-72.
- 44) Narisawa K, Sato F, Kashiwagura E, et al. Relationship between Symptom Experience and QOL for Cancer Outpatients Receiving Molecular Targeted Therapy. *Journal of Japanese Society of Cancer Nursing,* 2014;28(3):5-12.
- 45) Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(4):250-255.
- 46) 日本臨床腫瘍学会(編), 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン改訂第2版(2017年10月発刊)
- 47) Kawasumi K, Kujirai A, Matsui R, et al. A Survey of serious adverse events and safety evaluation in oral anticancer drug treatment in Japan. *Mol Clin Oncol.* 2021 Jan;14(1):12. doi: 10.3892/mco.2020.2174.
- 48) Handley NR, Schuchter LM, Bekelman JE: Best practices for reducing unplanned acute care for patients with cancer. *J Oncol Pract* 14(5): 306-313, 2018.
- 49) Brooks G. A, Li L, Uno H, et al. and Schrag D. Acute hospital care is the chief driver of regional spending variation in Medicare patients with advanced cancer. *Health Aff (Millwood),* 33 (10): 1793-1800, 2014.
- 50) McKenzie H, Hayes L, White K, et al. Boughton M and Dunn J. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Support Care Cancer,* 19 (7): 963-9, 2011.
- 51) Daly B, Nicholas K, Gorenshteyn D, et al. Misery loves company: Presenting symptoms clusters

- to urgent care by patients receiving antineoplastic therapy. *J Oncol Pract*, 14 (8): e484-e495, 2018.
- 52) Abdel-Rahman O, Ahmed O. Predictors of toxicity-related hospitalization in four randomized studies of 5-fluorouracil-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2019 ;34(4):675-680.
- 53) Brooks GA, Uno H, Aiello Bowles EJ, et al. Hospitalization Risk During Chemotherapy for Advanced Cancer: Development and Validation of Risk Stratification Models Using Real-World Data. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019;3 :1-10
- 54) Kawabata R, Imamura H, Kishimoto T, et al. Examination of factors influencing continuity of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 ;39(8):1205-8.
- 55) Seo SH, Kim SE, Kang YK, et al. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16(1):900.
- 56) Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 ;12(4):633-643.
- 57) Yang JC, Sequist LV, Zhou C, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol*. 2016 ;27(11):2103-2110.
- 58) Huillard O, Mir O, Peyromaure M, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br. J. Cancer* 108(5): 1034-1041, 2013.
- 59) Flavio S, Goeran D, Andreas Z, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 ;343(2):342-50.
- 60) James Y, Vera H, Martin S, et al, Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with

- EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 ;31(27):3342-50.
- 61) 肺癌診療ガイドライン 2020 年度版 (日本肺癌学会オンライン版、2021 年 8 月 21 日アクセス)
- 62) Hirsh V, Blais N, Burkes R, et al. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, *Curr Oncol*. 2014 ;21(6):329-36.
- 63) ジオトリフ錠®錠適正使用ガイド(2020 年 4 月作成)
- 64) Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K, et al, Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015 Apr;88(1):74-9.
- 65) Masago K, Imamichi F, Masuda Y, et al. Team Management of Skin Rash Associated with Use of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Asia Pac J Oncol Nurs*. Oct-Dec 2018;5(4):430-434.
- 66) James Y, Lecia S, Sarayut G, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):830-8.
- 67) U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. (<https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>), 2009.
- 68) Todo M, Shirotake S, Nishimoto K, et al. Usefulness of Implementing Comprehensive Pharmaceutical Care for Metastatic Renal Cell Carcinoma Outpatients Treated with Pazopanib. *Anticancer Res*. 2019 Feb;39(2):999-1004.
- 69) Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3335-41.
- 70) James Y, Yi-Long W, Martin S, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall

- survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):141-51.
- 71) Gui L, Shu-Xiang Z, Bo X, et al. Effects of nurse-led telephone follow-up for discharged patients treated with chemotherapy. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing* 2014; Vol 1, Issue 1,46-49.
- 72) Sevilay H, Nesrin N, Dilek C, et al. Therapeutic Effects of Nurse Telephone Follow-up for Lung Cancer Patients in Turkey. *Cancer Nursing* 2016; Vol. 00, (0)1-9.
- 73) Natasha K, Monica S, Anjan P, et al. Pharmacist-led patient education and adverse event management in patients with non-small cell lung cancer receiving afatinib in a community-based, real-world clinical setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Jan;26(1):13-22.
- 74) Parneet C, Alia T, Joanne L, et al. Multi-disciplinary proactive follow-up algorithm for patients with advanced NSCLC receiving afatinib. *Support Care Cancer.* 2019 Mar;27(3):1029-1039.
- 75) Suzuki S, Horinouchi A, Uozumi S, et al. Impact of outpatient pharmacy interventions on management of thyroid patients receiving Lenvatinib. *SAGE Open Medicine* 2020 Jun 12;8:1-8.
- 76) 蔵王なお, 高良美紀, 笹原徳子ら. 診察前面談と電話による服薬支援「XELOX 療法サポート」の有用性, *日本病院薬剤師会雑誌* 2012, 第 48 卷 12 号,1461-1465.

主論文目録

本学位論文は下記の原著論文を元に作成され、東京理科大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

1. Survey of serious adverse events and safety evaluation of oral anticancer drug treatment in Japan: A retrospective study
Kenji Kawasumi, Azusa Kujirai, Reiko Matsui, Yohei Kawano, Masakazu Yamaguchi, Takao Aoyama
Molecular and Clinical Oncology. 2021 Jan;14(1):12. doi: 10.3892/mco.2020.2174.
2. Risk Factors Associated With Unplanned Acute Care in Outpatient Chemotherapy With Oral Anticancer Drugs as Monotherapy or Combination Therapy With Injectable Anticancer Drugs.
Kenji Kawasumi, Yohei Kawano, Azusa Kujirai, Yasunari Mano, Reiko Matsui, Ayako Maeda-Minami, Yuichiro Yamamoto, Kenichi Negishi, Shuji Shimada, Masakazu Yamaguchi, Masashi Nagata, Takao Aoyama
ANTICANCER RESEARCH, 2021 (in press)

参考論文

1. The impact of pharmacist certification on the quality of chemotherapy in Japan.
Shinya Suzuki, Hiroomi Sakurai, Kenji Kawasumi, Makoto Tahara, Shinichiro Saito, Kazushi Endo
International Journal of Clinical Pharmacy. 2016 Oct;38(5):1326-35.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました東京理科大学薬学部薬学科 青山 隆夫教授に深甚なる感謝の意を表しますとともに厚く御礼申し上げます。

本研究に関する有益なご指導とご助言を頂きました、東京理科大学薬学部薬学科 嶋田 修治准教授、根岸 健一准教授、真野 泰成准教授、河野 洋平嘱託特別講師、前田 絢子嘱託助教、山本 雄一郎嘱託助教、国立がん研究センター中央病院薬剤部 山口 正和薬剤部長、国立がん研究センター東病院薬剤部 松井 礼子副薬剤部長、東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部 永田 将司准教授・副薬剤部長に謹んで感謝の意を表します。

本論文作成にあたり、有益なるご助言を賜りました、東京理科大学 薬学部 薬学科 鹿野 真弓教授、花輪 剛久教授に謹んで感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、多大なご協力を頂きました東京理科大学薬学部(現東京医科大学病院薬剤部 鯨井 あずさ氏に謹んで感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、日々の業務をサポートして頂きました国際医療研究センター病院 船崎 秀樹氏、山形大学医学部附属病院 金子 基子氏、九州がんセンター薬剤部 久松 大祐氏、国立がん研究センター東病院薬剤部 中畷 明香氏、佐藤 信恵氏、田中 将貴氏に謹んで感謝の意を表します。

最後に、本研究は私の家族の理解とサポートに完遂できたものであり、心より感謝します。