

氏名（本籍）	かわ すみ けん じ (千葉県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙第 381 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	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

論文審査委員 (主査) 教授 青山 隆夫  
教授 鹿野 真弓 教授 花輪 剛久  
准教授 根岸 健一 准教授 真野 泰成

## 論文内容の要旨

本邦では総合的ながん対策である「がん対策推進基本計画」の策定を目的とした「がん対策基本法」が 2006 年に制定され、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盛んに行われている。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た集学的な治療により、がん患者の生存期間は延長してきており、中でも抗がん薬によるがん化学療法の飛躍的な進歩の影響は大きい。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、更に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。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より、患者の QOL が高まると考えられている。しかし、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。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。

経口抗がん薬治療を効果的かつ安全に実施するためには、医師以外の医療スタッフによる患者サポートが注目されており、特に薬剤師による介入が期待さ

れている。がん化学療法を受ける患者に対する薬剤師の介入には、注射抗がん薬による副作用を管理することで安全性が向上するという報告が多いが、経口抗がん薬治療を受ける患者への介入効果の報告は少ない。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、臨床薬剤師として患者に対して効果的で安全な治療を提供することは責務であると考える。

本論文では、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を構築することを目的として、国立がん研究センター東病院（以下当院）における経口抗がん薬治療の安全性の評価と共に薬剤師の継続的な患者介入の効果について、以下の第一章から第三章に渡り検討を行なった。

## 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

外来化学療法における安全性評価には、多くの場合がん化学療法が原因で生じる重篤な有害事象（SAE）による計画外治療の割合等が用いられている。SAE発生による治療の中断や延期、治療用量の強度（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問題視されている。本邦の主要ながん診療連携拠点病院で2009年に実施された外来がん化学療法の安全性に関する調査では、外来がん化学療法全体のSAEの頻度は0.4～2.8%と報告されているが、この報告やその他の国内外からの報告は注射抗がん薬が主体であり、経口抗がん薬の治療を含む情報は非常に限られているのが現状である。そこで当院における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。

当院において調査期間の1年間で経口抗がん薬治療を受けた患者1,841人中52人（2.8%）がSAEを経験していた。作用機序別では、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は経口抗がん薬による治療開始より30日程度と比較的早期に生じていることが多く、中でも食欲不振や下痢などの消化器毒性が多かった。

以上の結果は、2009年に国内で実施された注射抗がん薬中心の調査と比較して同程度であり、海外の報告より低い割合であることから、当院での経口抗がん薬治療は概ね安全に実施されていることが示された。一方、経口抗がん薬治療に対する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。

## 第二章 経口抗がん薬による外来化学療法における計画外の急性期治療を必要とする副作用の発症リスク因子解析

外来がん化学療法の安全性の評価には、一般的にがん化学療法が原因で生じる緊急入院や臨時受診の頻度や内容が用いられおり、この 2 つ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。UAC は医療費の増加や、患者 QOL と治療継続の意欲を低下させることが報告されている。がん化学療法関連の UAC を減少させるためには、UAC を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。過去の報告では、注射抗がん薬治療を中心とした検討であるため、報告されているリスク因子を経口抗がん薬治療に適用できるかは不明である。本章では UAC を必要とする副作用が発生する直前の患者背景と血液データを用いて、経口抗がん薬治療中の UAC に影響を与えるリスク因子を解析した。

当院で観察期間内に経口抗がん薬治療関連の UAC が発生した患者 (95 名) を対象として、UAC が発生しなかった患者をコントロールとして、単変量及び多変量ロジスティック回帰分析を実施した。多変量解析の結果、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 WHO の BMI 分類に基づく層別化解析により、低体重群 ( $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ) は、BMI が  $18.5 \text{ kg/m}^2$  以上の群と比較してより多くのがん化学療法関連の UAC を引き起こすことが示された (Odd ratio = 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副作用発現のリスクの増加と関連しており、コース中の UAC としての緊急入院や臨時受診につながる可能性を示唆している。また UAC の主な原因は、胃腸障害 (特に下痢) と皮膚障害であったことから、UAC を回避するため  $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$  の患者の胃腸障害 (特に下痢) と皮膚障害に対して、医療スタッフによるより積極的な介入が必要であることを示唆している。

## 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有害事象管理の有用性の検討

アファチニブは経口の分子標的治療薬であり、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に適応を有し、肺癌診療ガイドラインにおいて初回化学療法に対する標準治療薬の 1 つとして推奨されている。アファチニブの主な副作用は下痢、皮

膚障害（発疹、ざ瘡、爪の異常）、間質性肺疾患などが報告されているが、第一世代の EGFR-TKI であるゲフィチニブやエルロチニブよりも高頻度かつ重症度が高いことが報告されている。このことから、患者の QOL を維持しつつ治療を長期間継続するため、適切な副作用管理が求められている。

しかし、外来での経口抗がん薬治療を受ける患者は、医療スタッフとの接触頻度が低いことより、治療の安全性、服薬アドヒアランス確認、副作用モニタリング、およびタイムリーなフォローアップが損なわれる可能性が国内外で問題視されている。そこで当院では経口抗がん薬治療患者に対して、服薬アドヒアランス確認や副作用モニタリングを含む医師の診療業務の一部を、医師の診察前に薬剤師が実施している。加えて、アファチニブ導入患者では、在宅時の状況を電話によってフォローアップする方法を組み合わせたファーマシューティカルケアを実践している。そこで本章では、アファチニブ治療患者に対する医師の診療業務の一部である服薬管理や副作用モニタリングを薬剤師が代行することの有効性と継続的な薬剤師介入が治療効果に及ぼす影響を評価することを目的とした。具体的には、薬剤師の継続介入による副作用の発生頻度、重症度やアファチニブの治療継続期間等への影響を評価した。

当院で EGFR 遺伝子変異（エクソン 19 欠失、L858R 変異）陽性の非小細胞肺癌でアファチニブの治療を受けた患者 93 名を対象として、治療終了まで薬剤師が継続して介入した継続介入群 61 名と非介入群 32 名の 2 群間の、アファチニブ治療の中断及び投与量の減量の割合、副作用の発生頻度と重症度、治療成功期間（Time to Treatment Failure : TTF）等を後ろ向きに比較した。投与量の減量は、各々 67.2%と 68.5%であり、有意差はなかった（ $P=0.880$ ）。アファチニブの下痢は、All Grade で各々 91.8%と 87.5%、Grade 3 以上の重篤な症状は 18.0%と 15.6%であり、有意差は認められなかった（ $P=0.718$ ）。皮膚障害は All Grade で 95.1%と 84.4%、Grade 3 以上の重篤な症状は 13.1%と 3.1%であり有意差はなかった（ $P=0.174$ ）。治療期間中の副作用頻度、重症度、治療休薬および中断の割合に差はなかったことから、医師の診察前に薬剤師が服薬管理や副作用モニタリングを代行しても、治療の安全性は保持されることが明らかとなった。また、アファチニブの TTF 中央値は、薬剤師継続介入群と非介入群でそれぞれ 412 日と 234 日であり、継続介入群の方が有意に長かった（412 日 vs 234 日、 $P=0.007$ ）。TTF に影響を与える因子としては、COX 回帰分析を行なった結果、初回化学療法、EGFR 遺伝子変異タイプと ECOG PS が抽出された。本結果は、医師の診察前の薬剤師面談を主体とした継続的な介入が、アファチニブ治療の安全性だけでは

なく、治療成績を向上させる可能性を示唆するものである。

## 総括

本研究にて、外来通院で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重篤な有害事象の実態とリスク因子が明らかとなった。経口抗がん薬治療を安全に継続する上で、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 の低下を防ぐことが重要であることが示唆された。またアフアチニブ治療患者に対して、医師の診察前に継続して薬剤師による服薬アドヒアランス確認や副作用評価が行なわれることで、治療の安全性のみならず治療成績を向上させる可能性が示唆された。

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がより一層進展するための一助となると考える。

## 論文審査の結果の要旨

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より、患者 QOL が高まる。しかし、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。経口抗がん薬治療を効果的かつ安全に実施するためには、薬剤師による介入が期待されている。注射抗がん薬による副作用を薬剤師が管理することで安全性が向上するという報告が多いが、経口抗がん薬治療を受ける患者への介入効果の報告は少ない。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、臨床薬剤師として患者に対して効果的で安全な治療を提供することは責務である。

本論文では、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構築を目的として、経口抗がん薬治療の安全性の評価と薬剤師の継続的な患者介入の効果について、以下の三章に渡り検討を行なっている。

### 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

外来化学療法における安全性評価には、多くの場合がん化学療法が原因で生じる重篤な

有害事象 (SAE) による計画外治療の割合等が用いられている。その報告は注射抗がん薬が主体であり、経口抗がん薬の治療を含む情報は限られている。そこで国立がん研究センター東病院における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。

調査期間の 1 年間で経口抗がん薬治療を受けた患者 1,841 人中 52 人 (2.8%) が SAE を経験していた。作用機序別では、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 は経口抗がん薬による治療開始より 30 日程度と比較的早期に生じていることが多く、中でも食欲不振や下痢などの消化器毒性が多かった。この結果は、2009 年に国内で実施された注射抗がん薬中心の調査と比較して同程度であり、経口抗がん薬治療に対する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。

## 第二章 経口抗がん薬による外来化学療法における計画外の急性期治療を必要とする副作用の発症リスク因子解析

外来がん化学療法の安全性の評価には、一般的にがん化学療法が原因で生じる緊急入院や臨時受診の頻度や内容が用いられており、この 2 つ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。本章では UAC を必要とする副作用が発生する直前の患者背景と血液データを用いて、経口抗がん薬治療中の UAC に影響を与えるリスク因子を解析した。

経口抗がん薬治療関連の UAC が発生した患者 (95 名) を対象として、UAC が発生しなかった患者をコントロールとして、単変量及び多変量ロジスティック回帰分析を実施した。多変量解析の結果、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 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/m<sup>2</sup>) は、BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以上の群と比較してより多くのがん化学療法関連の UAC を引き起こすことが示された (Odd ratio =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副作用発現のリスクの増加と関連しており、コース中の UAC としての緊急入院や臨時受診につながる可能性を示唆している。UAC を回避するため BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> の患者の胃腸障害 (特に下痢) に対して、医療スタッフによるより積極的な介入が必要であることが示唆された。

### 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有害事象管理の有用性の検討

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に適応を有する経口の分子標的治療薬であるアファチニブの主な副作用は下痢、間質性肺疾患など報告されており、患者の QOL を維持しつつ治療を長期間継続するため、適切な副作用管理が求められている。しかし、外来で治療を受ける患者は、医療スタッフとの接触頻度が低いことより、治療の安全性が損なわれる可能性が国内外で問題視されている。本章では、アファチニブ治療患者に対する服薬管理や副作用モニタリングを薬剤師が実施することと継続的な介入が治療効果に及ぼす影響を評価することを目的とした。

アファチニブの治療を受けた患者 93 名を対象として、治療終了まで薬剤師が継続して介入した薬剤師主導群 61 名と対照群 32 名の 2 群間で Cox 回帰分析により比較した。投与量を減量した患者は、薬剤師主導群 67.2%と対照群 68.5%、下痢の発現は All Grade で 91.8%と 87.5%、皮膚障害は All Grade で 95.1%と 84.4%であり各項目で有意差はなかった。減量までの期間は薬剤師主導群（中央値 28 日）で対照群（38 日）より短い傾向にあり、電話フォローアップによる影響が考えられた。治療失敗リスクは両群間で有意差はなかったが（HR=0.781、95%CI=0.461-1.322、P=0.357）、良好な臨床転帰の可能性が示唆された。本結果は、医師の診察前の薬剤師面談を主体とした継続的な介入が、アファチニブ治療の安全性だけでなく、治療成績を向上させる可能性を示唆するものとする。

本研究では、外来通院で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重篤な有害事象の実態とリスク因子が明らかとなった。経口抗がん薬治療を安全に継続する上で、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 の低下を防ぐことが重要であることが示唆された。また医師の診察前に継続して薬剤師による服薬アドヒアランス確認や副作用評価が行なわれることで、治療の安全性のみならず治療成績を向上させる可能性が示唆された。以上のことから、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の実践が必要であると結論づけている。

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ける薬剤師による継続的なファーマシューティカルケアの進展に大きく貢献するものであり、博士（薬学）の学位論文として十分に価値あるものと認められる。