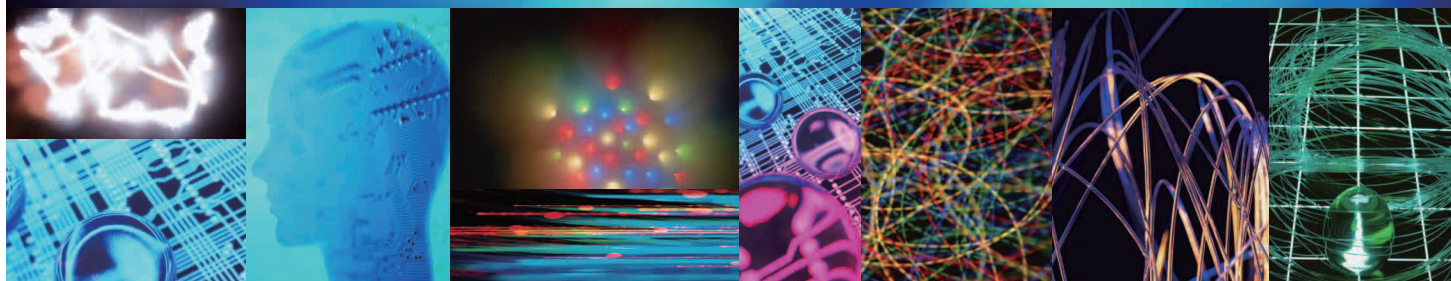


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **39**

2025年1月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

短 報

専門医療機関連携薬局制度創設時における認定状況と専門薬局の医療連携に関する実態調査

長沼 未加^{1,2}, 島貴 英二^{1,2}, 松村 敦子^{1,3}, 鈴木 仁^{1,4}八坂 瑞臣^{1,5}, 牧原 直^{1,6}, 濃沼 政美^{1,7}, 近藤 直樹^{1,8} 1

- 1 日本臨床腫瘍薬学会 専門性の高い薬局薬剤師の養成推進 WG/専門医療機関連携薬局を対象とした調査作業班
 2 クオール株式会社 クオールアカデミー教育研修本部 3 株式会社アインホールディングス
 4 株式会社アインファーマシーズ 5 株式会社 MIZ (ミズ) 溝上薬局 6 総合メディカル株式会社
 7 帝京平成大学薬学部薬学科・大学院薬学研究科 医薬品安全性評価学ユニット
 8 国立病院機構東京病院 薬剤部

Prescription Status of Drugs for Chemotherapyinduced Peripheral Neuropathy in Diagnosis Procedure Combination Hospitals

Hiroyuki Hirakawa¹, Daisuke Kikuchi², Naoto Suzuki¹Hideki Shimodaira³, Kouji Okada^{1,4} 8

- 1 Department of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital
 2 Division of Community Medicine and Pharmaceutics, Tohoku Medical and Pharmaceutical University
 3 Department of Clinical Oncology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital
 4 Division of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

大腸がん術後補助化学療法における UFT/LV 療法に対する薬剤師外来介入の評価

山本 龍世¹, 小澤 有輝¹, 草野 淳一¹, 矢吹 優¹林 誠一¹, 松田 睦史², 吉田 理¹ 17

- 1 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院薬剤部 2 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院外科

症例報告

薬局が多職種と連携し在宅で三酸化二ヒ素による化学療法の実施に向けて検討し支援した一例

丸一 泰雅¹，中村 薫²，川崎 博行² 25

1 北陸クオール株式会社 人財教育部 2 北陸クオール株式会社木田らいふ薬局

テポチニブ導入後の心嚢液貯留を伴う全身性浮腫からの改善例報告と早期発見のためのフローチャート作成

永見 恵里奈¹，植木 大介¹，島田 昌裕²，田村 厚久²，近藤 直樹¹ 31

1 独立行政法人国立病院機構東京病院薬剤部 2 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター

総 説

2023 年度がん診療連携拠点病院等における外来がん治療部門の薬剤師業務と地域連携に関する実態調査


浮谷 聡^{1, 13}，高橋 郷^{2, 13}，本田 泰斗^{3, 13}，飯塚 雄次^{4, 13}，佐々木 駿一^{5, 13}，
盛川 敬介^{6, 13}，餅原 弘樹^{7, 13}，内坪 敬太^{8, 13}，田島 亮^{9, 13}
石原 由起子^{10, 13}，濃沼 政美^{11, 13}，松井 礼子^{12, 13} 38

1 地域医療振興協会石岡第一病院薬剤室 2 国立国際医療研究センター国府台病院薬剤部
3 あすなる薬局 4 帝京大学ちば総合医療センター薬剤部 5 慶應義塾大学病院薬剤部
6 西新潟中央病院治験管理室 7 のぞみの花クリニック 8 昌永堂薬局
9 クオール薬局柏の葉店 10 秋島薬局大森店 11 帝京平成大学薬学部
12 国立国際医療研究センター病院薬剤部 13 日本臨床腫瘍薬学会総務委員会

がん薬物療法体制充実加算新設の意図するところ

内田 裕之 48

厚生労働省保険局医療課



専門医療機関連携薬局制度創設時における認定状況と専門薬局の医療連携に関する実態調査

長沼未加^{1,2}, 島貫英二^{1,2}, 松村敦子^{1,3}, 鈴木 仁^{1,4}
八坂瑞臣^{1,5}, 牧原 直^{1,6}, 濃沼政美^{1,7,†}, 近藤直樹^{1,8}

Mika Naganuma^{1,2}, Eiji Shimanuki^{1,2}, Atsuko Matsumura^{1,3}, Hitoshi Suzuki^{1,4}
Mizuomi Yasaka^{1,5}, Sunao Makihara^{1,6}, Masayoshi Koinuma^{1,7,†}, Naoki Kondo^{1,8}

Survey of Specialist Pharmacy Accreditation Status and Medical Cooperation at Establishment of Specialized Medical Institution Cooperation Pharmacy System

Abstract

A certification program for cooperative specialty pharmacies (cancer) and medical institution systems was established in August 2021. In November 2022, 122 specialty pharmacies nationwide were surveyed to determine their status at the time of accreditation and collaboration with medical institutions. This survey yielded a 90.2% response rate. Exploratory analysis revealed that significantly, specialty pharmacies with a higher average number of prescriptions received per month received more patient information from medical institutions, including diagnostic data such as cancer type. These survey results provide the first baseline information confirming the actual status of certified specialty pharmacies nationwide in Japan. We will continue to conduct surveys over time to dynamically analyze the actual status of specialty pharmacies and specialty medical institutions' collaborative pharmacy system.

Key words

specialized medical institution cooperation pharmacy system, specialty pharmacy, questionnaire, collaboration with medical institutions, oncology

要旨和訳

2021年8月から専門医療機関連携薬局(がん)の認定制度が創設された。本研究は専門医療機関連携薬局の認定時における全国的な実態を把握すると共に、本制度施行による利点や改善点などを明らかにすることを目的とした。2022年11月、全国の専門薬局122軒を対象に、認定時の実態と医療機関との連携状況を調査し、90.2%の回答率が得られた。探索解析の結果、統計学的有意に専門薬局の月平均処方箋受付回数の多い薬局ほど、がん種などの項目で、より多くの情報を医療機関から受け取っていることを明らかにした。本調査は全国的な専門薬局認定時の実態を我が国で初めて確認したベースライン情報であり、今後も経時的調査を通じて専門薬局の実態ならびに専門医療機関連携薬局制度に対する客観的な分析に繋げていきたい。

[受付：2024年2月8日 受理：2024年9月11日]

- 1 日本臨床腫瘍薬学会 専門性の高い薬局薬剤師の養成推進 WG/専門医療機関連携薬局を対象とした調査作業班 Japanese Society of Pharmaceutical Oncology, Working Group for Promotion of Training of Highly Specialized Pharmacy Pharmacists/Survey Work Group for Specialized Medical Institution Cooperation Pharmacy
- 2 クオール株式会社 クオールアカデミー教育研修本部 Qol Academy Training Department, Qol Co., Ltd.
- 3 株式会社アインホールディングス AIN HOLDINGS INC.
- 4 株式会社アインファーマシーズ AIN PHARMACIEZ INC.
- 5 株式会社 MIZ (ミズ) 溝上薬局 MIZ Co., Ltd. (Mizokami Pharmacy)
- 6 総合メディカル株式会社 SOGO MEDICAL CO, LTD.
- 7 帝京平成大学薬学部薬学科・大学院薬学研究科 医薬品安全性評価学ユニット Teikyo Heisei University, Faculty of Pharmaceutical Science
- 8 国立病院機構東京病院 薬剤部 National Hospital Organization Tokyo National Hospital

† Corresponding author

緒言

生命科学技術の急速な進展に伴い、医療の高度化や革新的な新薬の実用化が進んでおり、薬剤師には高度な専門性を活かした薬学的管理を行うことが求められている。2019年11月、「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（薬機法）」の改正^{1,2)}に伴い、住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使用することができる環境整備が進められ、2021年8月から専門医療機関連携薬局³⁾の認定制度（本制度）が創設された。日本臨床腫瘍薬学会（JASPO）では、同法が改正された2019年11月から専門医療機関連携薬局（専門薬局）の要件に対応した認定薬剤師制度の見直しに関する準備を開始し、2021年4月に「外来がん治療専門薬剤師（Board-certified Pharmacist of Ambulatory Cancer Chemotherapy: BPACC）」の認定制度⁴⁾を創設すると共に、主として薬局薬剤師を対象に「がん診療病院連携研修」を導入した。2022年11月時点において、薬局薬剤師のBPACC取得者は約150名、がん診療病院連携研修の修了者は約230名を輩出し、本制度の定着に向け取り組んでいる。BPACCを配置した専門薬局の例として、植竹⁵⁾は薬剤師の経口抗がん薬治療における指導内容が均てん化したことを報告した。

専門薬局の認定申請は薬機法により規則様式第5の3として定められ、申請書として「専門医療機関連携薬局（がん）認定基準適合表」（適合表）⁶⁾を都道府県知事に提出し、都道府県単位で認定されることとなっている。認定薬局の検索は医療情報ネット（ナビイ）⁷⁾で行えるが、その実態を把握するためには、学会独自でこの調査をしなければならない。そのため、JASPOでは「専門性の高い薬局薬剤師の養成推進WG／専門医療機関連携薬局を対象とした調査作業班（作業班）」を組織し、全国的な専門薬局認定時の実態を把握することと、本制度施行による利点や改善点などを明らかとすることを目的に本調査を実施した。

方法

1. 調査依頼書の作成と調査項目の選定

作業班では2022年8月～9月に計6回の会議を行い、調査依頼書の作成と調査項目の選定を行った。調査依頼書には、本調査の目的として専門薬局認定時の実態を把握したいこと、また、本制度施行によ

る利点や改善点などを明らかにしたいという趣旨を示した。調査項目は申請時の実績（初回認定時・更新時）、医療機関と専門薬局の連携、専門薬局の周知の有無とその方法、施設属性の5区分とした（図1）。

申請時の実績は、適合表の中から11項目選定した。その項目は適合表4「がん治療に係わる患者の情報を医療機関に報告及び連絡した実績」、適合表7「休日及び夜間の調剤応需体制」、適合表8「在庫するがんに係わる医薬品を必要な場合に他の開設者の薬局に提供する体制」、適合表9「麻薬の調剤応需体制」、適合表10「医療安全対策」、適合表11「継続して1年以上常勤として勤務している薬剤師の体制、がんの専門性を有する常勤として勤務する薬剤師」とした。

医療機関と専門薬局の連携に関する項目は、安原らの分類⁸⁾を参考にし、がん以外を含む全処方箋の受付回数、特定薬剤管理指導加算2の算定件数、医療機関から専門薬局に提供された情報（レジメン、がん種、がんの重症度、副作用、検査値）、専門薬局から医療機関に提供した情報（副作用、相互作用、処方提案、指導内容、疼痛管理、服薬状況、患者の精神状態、患者の生活状況）について4段階順序尺度とした。

専門薬局の周知の有無とその方法は、本制度が始まった初期であることから、薬局自身はその認知度を高める行動に関する3項目を選定した。

施設属性は企業規模、店舗数、専門薬局の立地、主にごがん患者の処方箋を応需する医療機関、がん専門薬剤師の人数とした。

2. 調査対象薬局及び調査方法

専門薬局122薬局（2022年9月30日時点）を対象に、2022年11月に調査依頼書及びWebアンケート調査入力用事前記入用紙（図1）を郵送した。回答は、1薬局1回答とし、同記入用紙に記載したURL又は2次元バーコードからアクセスできるWebアンケートフォーム（Google Forms）で実施した。回答期間は、2022年11月24日～2023年3月15日までとした。なお、対象薬局には、それぞれ薬局固有のコードを付し、集計・解析した。

3. 集計・評価の方法

専門薬局認定時の実態把握として、回収データに対して単純集計を行った。なお連続尺度の場合は統計要約量を平均値（標準偏差）、データが正規分布していない場合は中央値（四分位範囲）で示した。


専門医療機関連携薬局に関する実態調査 (Web 調査入力用 事前記入用紙)

ご回答は以下の URL または QR コードよりお願いいたします。

本調査は、専門医療機関連携薬局施設毎 (1 店舗) の回答となります。代表の方がご記入ください。

貴施設の施設コード (**A001**) ※A+3桁の数字

<https://forms.gle/hQXdcF56cr1fNTQA9>



1-1. 専門医療機関連携薬局の更新時の実績に関する調査 (更新歴のある店舗のみご回答ください)

更新時に使用した認定適合表を元にご回答ください

(1)適合表4：がん治療に係る患者の情報を医療機関に報告及び連絡した実績

① 過去1年間のがん患者総数 () 人

② ①のうち、がん治療に係る医療機関に勤務する薬剤師等に報告及び連絡した患者数 () 人

③ 報告または連絡した情報提供回数 () 回

(2)適合表7：休日及び夜間の調剤応需体制

過去1年間の調剤の実績 () 回

(3)適合表8：在薬するがんに係る医薬品が必要な場合に他の薬局開設者の薬局に提供する体制

過去1年間のがんに係る医薬品提供の実績 () 回

(4)適合表9：麻薬の調剤応需体制

過去1年間の調剤の実績 () 回

(5)適合表10：医療安全対策

① 医薬品に係る副作用等の報告 過去1年間の報告回数 () 回

② 薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業への参加 過去1年間の報告回数 () 回

(6)適合表11：継続して1年以上常勤として勤務している薬剤師の体制・がんの専門性を有する常勤として勤務している薬剤師

① 常勤として勤務している薬剤師数 () 人

② 継続して1年以上勤務している常勤薬剤師数 () 人

③ がん薬物療法全般に係る専門性を有すると認定を受けた常勤薬剤師数 () 人

図 1-1 調査項目 1

1-2. 専門医療機関連携薬局の初回申請時の実績に関する調査 (初回認定の店舗はここからご回答ください。更新歴のある店舗に関しては、初回申請時の実績についても併せてご回答下さい)

初回認定の申請に使用した認定適合表を元にご回答ください

(1)適合表4：がん治療に係る患者の情報を医療機関に報告及び連絡した実績

① 過去1年間のがん患者総数 () 人

② ①のうち、がん治療に係る医療機関に勤務する薬剤師等に報告及び連絡した患者数 () 人

③ 報告または連絡した情報提供回数 () 回

(2)適合表7：休日及び夜間の調剤応需体制

過去1年間の調剤の実績 () 回

(3)適合表8：在薬するがんに係る医薬品が必要な場合に他の薬局開設者の薬局に提供する体制

過去1年間のがんに係る医薬品提供の実績 () 回

(4)適合表9：麻薬の調剤応需体制

過去1年間の調剤の実績 () 回

(5)適合表10：医療安全対策

① 医薬品に係る副作用等の報告 過去1年間の報告回数 () 回

② 薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業への参加 過去1年間の報告回数 () 回

(6)適合表11：継続して1年以上常勤として勤務している薬剤師の体制・がんの専門性を有する常勤として勤務している薬剤師

① 常勤として勤務している薬剤師数 () 人

② 継続して1年以上勤務している常勤薬剤師数 () 人

③ がん薬物療法全般に係る専門性を有すると認定を受けた常勤薬剤師数 () 人

図 1-2 調査項目 2

2. 外来がん治療における病院と保険薬局の連携に関する設問

※実績期間は、認定日～今年10月末までとして、数値は月平均をご回答ください

(1)がん以外を含む全処方箋の受付回数 () /月平均 回

(2)特定薬剤管理指導算 2 の算定状況について () /月平均 回

(3)医療機関から保険薬局へ提供された情報 (複数選択)

全く提供されていない[]から、常に提供されている[A]までの水準でご回答ください。

◇ レジメン [] [2] [3] [A]

◇ がん種 [] [2] [3] [A]

◇ がんの重症度 (Stage) [] [2] [3] [A]

◇ 副作用 [] [2] [3] [A]

◇ 検査値 [] [2] [3] [A]

(4)保険薬局から医療機関へ提供した情報 (複数選択)

① 情報の種類とその程度

全く提供していない[]から、常に提供されている[A]までの水準でご回答ください。

◇ 副作用 [] [2] [3] [A]

◇ 相互作用 [] [2] [3] [A]

◇ 処方提案 [] [2] [3] [A]

◇ 指導内容 [] [2] [3] [A]

◇ 疼痛管理 [] [2] [3] [A]

◇ 服薬状況 [] [2] [3] [A]

◇ 患者の精神状況 [] [2] [3] [A]

◇ 患者の生活状況 [] [2] [3] [A]

② 保険薬局から医療機関への提案内容の上位3項目を選択してください。

() 支持療法薬の追加・変更 () 副作用に応じた減量・休薬

() 相互作用回避のための処方変更 () 検査や検査値に応じた用量の変更

() 飲み忘れ回避のための用法変更 () 服用しづらさ改善のための剤形の変更

() 検査の依頼 () OTC(栄養剤等含む)の使用

() 処方薬の処方日数の変更 () その他 ()

③ 患者評価の結果「副作用などの問題がなかった場合」における医療機関への情報提供について

原則、問題がなかった場合は情報提供しない

原則、問題がなくても、評価結果を情報提供する

状況によりいずれの場合も存在する

その他 ()

3. 専門医療機関連携薬局の周知の有無とその方法

① 医療機関 していない している→方法 ()

② 患者 していない している→方法 ()

③ 地域住民 していない している→方法 ()

図 1-3 調査項目 3

4. 施設属性

(1)企業規模

企業員数 50 名未満 従業員数 50 名以上

(2)店舗数

1 2-5 6-10 10-20 21-50 51-100 100 以上

(3)薬局の立地

がん診療連携拠点病院の門前

がん診療連携拠点病院以外の病院の門前

地域・郊外型

マンツーマン型 (クリニック門前など)

ソーン型 1 (医療モール・医療ビルレッジ等)

ソーン型 2 (地域広域広業)

病院敷地内薬局 その他 ()

(4)主にがん患者の処方箋を対応する医療機関 (複数回答可)

がん診療連携拠点病院 特定機能病院 地域医療支援病院 その他病院

診療所、クリニック その他 ()

(5)がん関連専門薬剤師の人数 常勤者の人数 (回答時点)

地域薬学コア専門薬剤師 (がん) () 人

外来がん治療専門薬剤師 () 人

学会事務局で集積した個々の情報に関しては、決して漏えい等がないよう厳重に責任をもって管理いたします。本調査へのご協力を頂きまして誠にありがとうございました。

図 1-4 調査項目 4

探索的解析として、医療機関と専門薬局間の情報伝達について、月平均処方箋受付回数別に薬局間比較した。情報伝達の程度は、医療機関から専門薬局、専門薬局から医療機関のいずれの方向について

も4水準をランク得点 (1点：全く提供なし、2点：ほとんど提供なし、3点：状況によって提供あり、4点：常に提供あり) として評価した。また、月平均処方箋受付回数は調剤基本料区分を参考に2,000

回未満、2,000–4,000回未満、4,000回以上の3群に分類した。情報伝達の程度を目的変数(4水準)、専門薬局の月平均処方箋受付回数(3群)を説明変数にKruskal-Wallisの検定を実施し、有意水準が5%未満であった組み合わせに対して、ノンパラメトリック多重比較検定としてSteel-Dwass検定を実施した。

4. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、クオール(株)倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号QOL-第060号)。データの保管管理として、鍵のかかる部屋に設置されたインターネットに接続されていないデスクトップPCにパスワードをかけて保管した。

結果

本調査の回答率は90.2%(110/122薬局)であった。専門薬局認定時の実態について、初回認定時(103

薬局)及び更新時(70薬局)の実績を表1に示す。回答は110薬局から得られたが、一部欠損データがある7薬局の回答は無効とした。主な結果(初回認定時・更新時)は以下のとおりである。過去1年間のがん患者総数(119人・153人)、がん治療に係る医療機関に勤務する薬剤師等に報告及び連絡した患者数(67人・84人)、情報提供回数(126回・156回)、過去1年間の休日及び夜間の調剤実績(50回・84回)、過去1年間の麻薬の調剤実績(326回・361回)であった。

医療機関と専門薬局の連携について表2に示す。がん以外を含む全処方の受付回数は2,485回/月、特定薬剤管理指導加算2の算定件数は2回/月であった。医療機関から専門薬局へ提供された情報の種類とその程度について、レジメン、検査値、副作用に関しては、“常にまたは状況によってあり”の割合が78.9%、72.5%、55.5%であった。一方、がん種、がんの重症度(stage)に関しては、“全くまたはほとんどなし”の割合が56.4%、80.0%であった。専門薬局から医療機関へ提供した情報の種類とその程度について、副作用、服薬状況、指導内容に

表1 専門薬局の初回および更新申請時の実績

調査項目		初回時	更新時
適合表4: ①がん治療に係る患者の情報を医療機関に報告及び連絡した実績 過去1年間のがん患者総数(人)	中央値	119	152.5
	四分位範囲	316.75	493.25
	N	102	70
適合表4: ②がん治療に係る患者の情報を医療機関に報告及び連絡した実績 ①のうち、がん治療に係る医療機関に勤務する薬剤師等に報告及び連絡した患者数(人)	中央値	67	84
	四分位範囲	151.5	240.25
	N	102	70
適合表4: ③がん治療に係る患者の情報を医療機関に報告及び連絡した実績 報告または連絡した情報提供回数(回)	中央値	126	156
	四分位範囲	264	393.25
	N	101	68
適合表7: 休日及び夜間の調剤応需体制 過去1年間の調剤の実績(回)	中央値	50	83.5
	四分位範囲	439	544.25
	N	101	68
適合表8: 在庫するがんに係る医薬品を必要な場合に他の薬局開設者の薬局に提供する体制 過去1年間のがんに係る医薬品提供の実績(回)	中央値	2	2
	四分位範囲	4	10.5
	N	102	69
適合表9: 麻薬の調剤応需体制 過去1年間の調剤の実績(回)	中央値	326	361
	四分位範囲	537	451.5
	N	101	68
適合表10: ①医療安全対策 医薬品に係る副作用等の報告 過去1年間の報告回数(回)	中央値	0	0
	四分位範囲	1	1
	N	95	66
適合表10: ②医療安全対策 薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業への過去1年間の報告回数(回)	中央値	4	4
	四分位範囲	9	8
	N	103	69
適合表11: 常勤薬剤師数(人)	中央値	6	6.5
	四分位範囲	5	6
	N	102	70
適合表11: 継続して1年以上勤務している常勤薬剤師数(人)	中央値	5	5
	四分位範囲	4	4
	N	103	70
適合表11: がん薬物療法全般に係る専門性を有すると認定を受けた常勤薬剤師数(人)	中央値	1	1
	四分位範囲	0	0
	N	103	70

関しては、“常にまたは状況によってあり”の割合がそれぞれ99.1%、89.9%、86.2%であった。一方、患者の精神状況、相互作用、患者の生活状況については、“全くまたはほとんどなし”の割合が47.2%、45.0%、34.9%であった。

専門薬局から医療機関への具体的な提案内容で多かったのは、支持療法薬の追加・変更は90.9%、副作用に応じた減量・休薬は80.0%であった(図2)。問題ない事例の情報提供は、原則、問題がなくても、評価結果を情報提供する(62.7%)、状況によりいずれの場合も存在する(28.2%)、原則、問題がなかった場合は情報提供しない(9.1%)であった。

専門薬局に関して、患者(85.5%)、医療機関(78.2%)、地域住民(50.9%)への周知がそれぞれ行われていた。また、患者へは店舗内掲示、医療機関へは医療機関関係者に対面による口頭説明、地域住民へは薬局店舗外への看板及びポスター掲示やホームページ上での掲載が、主な周知方法として確認された。施設属性で、がん以外を含む全処方

の月平均処方箋受付回数は、2,000回未満(40.2%)、2,000-4,000回未満(37.4%)、4,000回以上(22.4%)であった。店舗数は100以上(80.7%)、従業員数は50名以上(89.1%)の企業規模であった。また、専門薬局の立地は、がん診療連携拠点病院の門前(66.7%)、がん診療連携拠点病院以外の門前(15.7%)、病院敷地内薬局(9.3%)、地域・郊外型(マンツーマン、医療モール・医療ビレッジ、地域広域応需等)(7.4%)となっていた。主にかん患者の処方箋を応需する医療機関は、がん診療連携拠点病院(84.6%)、特定機能病院(21.8%)、地域医療支援病院(20.0%)であった。また、本調査に回答した105薬局では、地域薬学ケア専門薬剤師(がん)64人、BPACC63人、延べ127人が所属していた。

探索的解析の結果として、専門薬局の月平均処方箋受付回数と情報伝達の関連性について、がん種と重症度(Stage)の情報は、処方箋受付回数が月平均で4,000回以上の専門薬局が2,000回未満の専門薬局と比較して、統計学的有意に医療機関から情報が得られていることが確認できた(表3)。

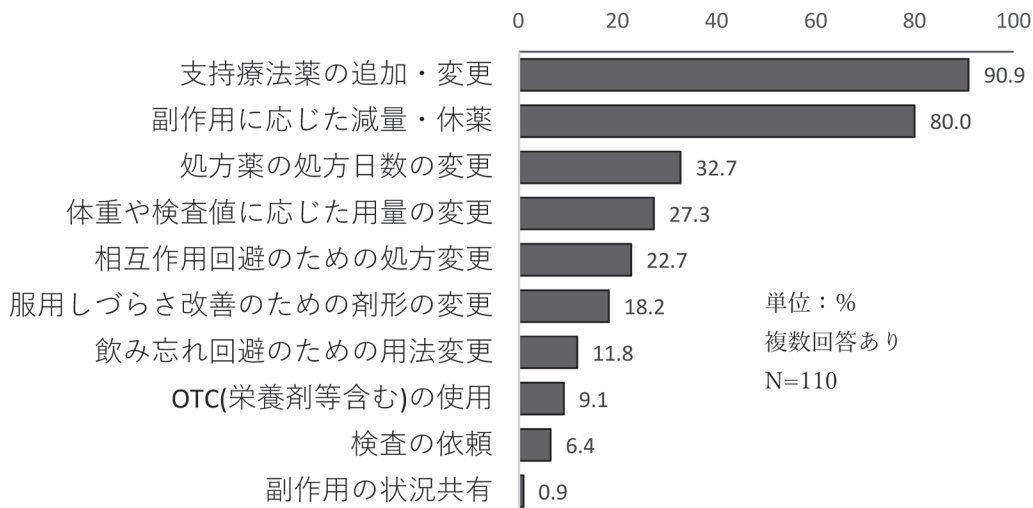


図2 専門薬局から医療機関への具体的な提案内容

表2 医療機関と専門薬局の連携

医療機関から専門薬局に提供された情報	計 件数	全く提供なし		ほとんど提供なし		状況によって提供あり		常に提供あり	
		件数	割合 (%)	件数	割合 (%)	件数	割合 (%)	件数	割合 (%)
レジメン	109	5	4.6%	18	16.5%	53	48.6%	33	30.3%
検査値	109	8	7.3%	22	20.2%	41	37.6%	38	34.9%
副作用	110	18	16.4%	31	28.2%	41	37.3%	20	18.2%
がん種	110	39	35.5%	23	20.9%	34	30.9%	14	12.7%
がんの重症度 (Stage)	110	65	59.1%	23	20.9%	17	15.5%	5	4.6%
専門薬局から医療機関へ提供した情報		件数		件数		件数		件数	
副作用	109	1	0.9%	0	0.0%	52	47.7%	56	51.4%
服薬状況	109	2	1.8%	9	8.3%	59	54.1%	39	35.8%
指導内容	109	1	0.9%	14	12.8%	67	61.5%	27	24.8%
疼痛管理	108	0	0.0%	25	23.2%	65	60.2%	18	16.7%
患者の生活状況	109	7	6.4%	31	28.4%	61	56.0%	10	9.2%
処方提案	108	0	0.0%	27	25.0%	73	67.6%	8	7.4%
相互作用	109	8	7.3%	41	37.6%	51	46.8%	9	8.3%
患者の精神状況	108	9	8.3%	42	38.9%	54	50.0%	3	2.8%

表3 医療機関と専門薬局間の情報伝達に対する月平均処方箋受付回数別薬局間比較

情報伝達方向	情報の種類	統計量	専門薬局 月平均処方箋受付回数			Kruskal-Wallis 検定 p値	Steel-Dwass 検定 p値
			2000回未満a)	2000-4000回未満b)	4000回以上c)		
医療機関から 保険薬局	レジメン	中央値 (四分位範囲)	3(1)	3(1)	3.5(1.75)	0.5066	n.s.
	がん種		2(2)	3(2)	3(2.5)	0.0177	0.0265 a) vs c)
	がんの重症度(Stage)		1(1)	1.5(1)	2(2)	0.0177	0.0266 a) vs c)
	副作用		2(1)	3(1)	3(2)	0.2818	n.s.
	検査値		3(2)	3(1)	3.5(1.75)	0.4357	n.s.
保険薬局から 医療機関	副作用	Rank 1点：全く提供がない 2点：ほとんど提供がない 3点：状況によって提供 4点：常に提供	3(1)	4(1)	3.5(1)	0.5947	n.s.
	相互作用		2(1)	3(1)	3(1)	0.3848	n.s.
	処方提案		3(1)	3(1)	3(0)	0.3133	n.s.
	指導内容		3(0)	3(0)	3(1)	0.4946	n.s.
	疼痛管理		3(0)	3(1)	3(2)	0.514	n.s.
	服薬状況		3(1)	3(1)	3(1)	0.7398	n.s.
	患者の精神状況		3(1)	2(1)	3(1)	0.3131	n.s.
	患者の生活状況		3(1)	3(1)	3(0.75)	0.1267	n.s.

考察

医療機関から専門薬局への情報提供の実態(表2)は、レジメン、検査値、がん種、がんの重症度(stage)において、石橋らの報告⁹⁾と類似した結果となったが、がん種、がんの重症度(stage)のような機微な情報の提供には課題が残る結果となった。専門薬局から医療機関への副作用、服薬状況、指導内容に関する情報提供の実態(表2)及びその具体的な提案内容(図2)から、専門薬局では石橋ら⁹⁾が報告した保険薬局薬剤師が実施すべきと考える業務(服薬遵守の指導、支持療法の指導、副作用発現状況の確認)が実践されていることが示唆された。

専門薬局の認定要件に「実務に従事する全ての薬剤師に対し、一年以内ごとに、がんに関する専門的な薬学的知見に基づく調剤及び指導に関する研修を計画的に受けさせていること」が求められている。植竹は、がんに関する薬学的知見に基づく調剤や計画的な研修により、専門資格を持たない一般薬剤師の経口抗がん薬治療への専門性が向上したことも報告⁵⁾している。また、JASPO総務委員会の報告¹⁰⁾では、がん診療連携拠点病院の薬剤師は「連携充実加算算定により病院薬剤師と薬局薬剤師の連携が進んだか」の質問に66%が「進んだ」との回答を示していた。一方、社会医療診療行為別統計の連携充実加算の算定数の結果において、新設された2020年6月が13,449回、2021年6月が39,319回、2022年6月が46,093回と年々増加している状況が確認されている。これらの連携充実加算をきっかけとした薬業連携の広がりや専門薬局での計画的な研修取組などの複合的な要因が影響することで、処方箋受付回数が多い薬局において、がん種、がんの重症度(Stage)に関する情報が得られやすい結果(表3)に繋がったのではないかと推察した。

研究の限界として、本調査は経時的調査の初年度ということもあり、類似する先行調査もなく、単年度情報を元に十分な考察ができなかったことである。

全国的な専門薬局認定時の実態を我が国で初め

て確認した本調査は、今後も引き続き経時的調査として専門薬局のトレンドを確認していくことで、専門薬局の実態ならびに専門医療機関連携薬局制度に対する客観的な分析に繋げていきたい。

謝辞

調査に協力いただいた専門医療機関連携薬局の関係者の皆様に感謝申し上げます。

利益相反

本研究は、(一社)日本臨床腫瘍薬学会が行う「専門性の高い薬局薬剤師の養成推進WG/専門医療機関連携薬局を対象とした調査作業」として実施した。

引用文献

- 1) 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等の一部を改正する法律(令和元年法律第63号)の概要, <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000665345.pdf>, 2024年3月19日参照。
- 2) 厚生労働省：省令(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施行規則の一部を改正する省令)(令和3年厚生労働省令第5号)条文・新旧対照表, <https://www.mhlw.go.jp/content/000793521.pdf>, 2024年3月19日参照。
- 3) 月岡良太：薬局機能分化の現状と専門医療機関連携薬局の役割, *病院*, 2023; 82: 695-698.
- 4) 一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会：外来がん治療専門薬剤師(BPACC)について, <https://jaspo-oncology.org/aboutbpacc>, 2024年3月19日参照。
- 5) 植竹友輔：Poisson回帰モデルを用いた専門医療機関連携薬局(がん)の有益性評価, *日本臨*

床腫瘍薬学会雑誌, 2024; 34: 1-9.

- 6) 厚生労働省：専門医療機関連携薬局（がん）認定基準適合表, <https://www.mhlw.go.jp/content/000792095.pdf>, 2024年3月19日参照.
- 7) 厚生労働省：医療情報ネット（ナビイ）, <https://www.iryuu.teikyouseido.mhlw.go.jp/zknk-web/juminkanja/S2300/initialize>, 2024年3月19日参照.
- 8) 厚生労働科学研究成果データベース：地域における効果的な薬剤師確保の取組に関する調査研究, <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/159513>, 2024年4月3日参照.
- 9) 石橋正祥, 他：外来化学療法における薬薬連携に関するアンケート調査—保険薬局薬剤師, 病院薬剤師が相互に求める業務の比較—, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2018; 138(3): 425-435.
- 10) 飯塚雄次, 他：2022年度がん診療連携拠点病院等におけるがん領域の病院薬剤師業務と地域連携に関する実態調査, *日本臨床腫瘍薬学会雑誌*, 2023; 33: 17-23.

Prescription Status of Drugs for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Diagnosis Procedure Combination Hospitals

Hiroyuki Hirakawa¹, Daisuke Kikuchi², Naoto Suzuki¹, Hideki Shimodaira³, Kouji Okada^{1,4,†}

Abstract

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common adverse effect of anti-cancer therapy. In Japan, various drugs, including antiepileptics, antidepressants, vitamins, and Kampo drugs, are prescribed to treat this adverse effect. However, these guidelines only recommend duloxetine for CIPN, and the prescription rates of other drugs for CIPN remain unknown. The purpose of this study was to use big data to assess adherence to guidelines and determine whether there are deviations between the guidelines and actual clinical practice. Patients treated with platinum, taxanes, vinca alkaloids, proteasome inhibitors, and thalidomide between January 1, 2016, and December 31, 2023, were included. The study population consisted of patients receiving anticancer therapy who were assigned the International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) code for CIPN. The drugs studied for CIPN included vitamins, antiepileptic drugs, antidepressants, and goshajinkigan. The Cochran–Armitage trend test was used to evaluate the proportion of prescriptions for each CIPN treatment. Our study revealed that the percentage of duloxetine prescriptions recommended by these guidelines was low. The percentage of mirogabalin prescriptions significantly increased, with a higher percentage of prescriptions in all age groups and treatment categories. Our study showed a low percentage of prescriptions for duloxetine, which is recommended by the guidelines, but a high percentage of prescriptions for the non-recommended drug mirogabalin. This suggests a discrepancy between the guidelines and actual clinical prescription trends. Our results may help in the selection of prescriptions for CIPN treatment, and further evidence for mirogabalin is warranted.

Key words

chemotherapy-induced peripheral neuropathy, duloxetine, mirogabalin, hospital administrative database, trend analysis

要旨和訳

化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) は、抗がん薬の一般的な副作用である。CIPN に対し様々な補助薬が処方されている。ガイドラインの推奨はデュロキセチンのみである。本研究目的は、ビッグデータを用いてガイドラインの遵守状況を評価し、ガイドラインと実臨床の処方状況との乖離の有無を明らかにする事である。期間は2016年1月1日から2023年12月31日、対象は抗がん薬治療を受けCIPNの国際統計疾病分類第10版コードがある患者である。評価対象CIPN補助薬はビタミン剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、牛車腎気丸とした。本研究では、ガイドラインで推奨されるデュロキセチンの処方割合が低値である一方で、ミロガバリンの割合が高値だった。本研究によりガイドラインと実臨床における処方状況の乖離が示唆された。結果は、CIPN治療薬の選択の一助となる可能性があるとともに、ミロガバリンの更なるエビデンスの蓄積が望まれる。

[受付：2024年5月1日 受理：2024年9月18日]

- 1 Department of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital, 1-12-1 Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai, Miyagi 983-8512, Japan
- 2 Division of Community Medicine and Pharmaceutics, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, 4-4-1 Komatushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan
- 3 Department of Clinical Oncology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital, 1-12-1 Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai, Miyagi 983-8512, Japan
- 4 Division of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, 1-12-1 Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai, Miyagi 983-8512, Japan

† Corresponding author

Introduction

Chemotherapy, a widely used cancer treatment, has various side effects, including leukopenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, skin disorders, and chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Approximately 30–40% of patients undergoing chemotherapy develop peripheral neuropathy,¹⁾ leading to difficulties in performing daily activities and reduced quality of life. Symptoms manifest in the extremities and include hyperesthesia and contact sensitivity in the hands, reduced ankle reflexes, and increased sensitivity to pain, temperature, and tingling sensations in the feet.²⁾ Older individuals are considered more susceptible to CIPN^{3, 4)}; certain carcinomas may cause distinct CIPN symptoms in younger and older patients. Bulls et al.⁵⁾ reported that patients aged ≥ 65 years with gynecologic cancers experienced CIPN more frequently or took longer to recover from CIPN than those aged < 65 years, whereas Wong et al.⁶⁾ reported that older patients perceived CIPN pain less intensely than younger patients. Anticancer drugs may cause adverse events that may result in dose reduction or treatment discontinuation. Chemotherapeutic agents such as platinum, taxanes, vinca alkaloids, proteasome inhibitors, and thalidomide cause CIPN. The incidence rates of CIPN due to the use of oxaliplatin, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel, vinca alkaloids, bortezomib, and thalidomide have been evaluated as 10–18%, 57–83%, 73%, 30–47%, 31–55%, and 25–83%, respectively.²⁾

In Japan, antiepileptic drugs (pregabalin, mirogabalin, and gabapentin), antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, and duloxetine), vitamins (mecobalamin), and Kampo medicines (gosha-jinki-gan) are prescribed for the treatment of CIPN. Some of these drugs have been evaluated in randomized controlled trials (RCTs) to verify their effectiveness. The efficacy of pregabalin in CIPN has been reported.^{7, 8)} The efficacy of duloxetine was also highlighted.^{9, 10)} However, the preventive effects of Gosha-jinki-gan are reportedly low.¹¹⁾ Duloxetine has received moderate recommendations for peripheral neuropathy treatment from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Society for Medical Oncology-European Oncology Nursing Society-European Association of Neuro-Oncology (ESMO-EONS-EANO) guidelines.^{12, 13)} The Japanese Association of Supportive Care in Cancer (JASCC) published a

Clinical Guide of Management for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in 2017 and 2023, proposing duloxetine as a therapeutic agent.¹⁴⁾ However, the JASCC guidelines consider multiple drugs for the treatment of various clinical conditions. Therefore, multiple drugs are administered for peripheral neuropathy in practice.

Given the diversity of drug options available for the treatment of CIPN, it is important to investigate whether treatment according to these guidelines is appropriate. Hirayama et al. conducted questionnaire surveys in 2015 and 2019 among physicians treating cancer in Japan to assess the CIPN prescription status.^{15, 16)} Studies were conducted to examine prescription trends following the publication of the 2017 JASCC guidelines. The results showed that nearly half the physicians were aware of the guidelines, which likely contributed to an increase in the duloxetine prescription rate and a reduction in the prescription rates of other drugs. In contrast, Yokoyama et al.¹⁷⁾ reported a low duloxetine prescription rate of 2.1% in the oxaliplatin-treated group. Hirayama et al. reported that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, duloxetine, and antiepileptics (e.g., pregabalin) are often prescribed for CIPN accompanied by pain, and that pregabalin, vitamin B12, and duloxetine are often prescribed for numbness.^{15, 16)} Moreover, a Yokoyama study showed that gosha-jinki-gan, pregabalin, and vitamin B12 are often prescribed for the treatment of CIPN due to oxaliplatin use.¹⁷⁾ Various guidelines have recommended the use of duloxetine. Drugs other than duloxetine are prescribed to relieve these symptoms. In addition, duloxetine is effective in the treatment of painful peripheral neuropathy caused by oxaliplatin,⁹⁾ other drugs used for specific supportive care remain unknown. Investigating supportive care agents for CIPN with various anticancer drugs in this survey may help select drugs for actual clinical practice. Pregabalin is known to cause dizziness and somnolence in elderly individuals. Mirogabalin belongs to the same family; therefore, it is likely to have similar side effects. Therefore, the prescription trends for pregabalin and mirogabalin in patients older than 65 years may change because of the risk of falls in these patients. We stratified our analysis by age because age may affect prescription trends owing to a variety of other factors. Treatment guidelines for CIPN are available in Japan. In practice, we often encounter situations in which drugs

not recommended by the guidelines are prescribed. Some of these drugs show evidence for efficacy against CIPN and may contribute to the relief of the patients' symptoms. We used big data to examine the prescription of peripheral neuropathy medications in patients undergoing anticancer treatment, assess adherence to the guidelines, and investigate whether gaps exist between the guidelines and clinical practice.

Methods

Study population

The survey period was from January 1, 2016, to December 31, 2023. Data were collected from 250 hospitals throughout the study period using an MDV analyzer (Medical Data Vision, Inc., Tokyo, Japan). We took as our reference the International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) codes used in the paper by Gewandter et al.¹⁸⁾ G63.1 is defined as "Anti-MAG antibody-positive neuropathy" in the Japanese ICD-10. As this is an immune-related condition, we did not include G63.1 in our study. The following ICD-10 codes were included in the study among the Japanese ICD-10 peripheral neuropathies, excluding those considered to be caused by other diseases such as diabetes mellitus. In the present study, patients with codes G62.0 (Drug-induced polyneuropathy), G62.9 (Polyneuropathy, unspecified), G64.0 (Other disorders of the peripheral nervous system), G72.0 (Drug-induced myopathy), and R20.2 (Paraesthesia of the skin) per ICD-10 were defined as having CIPN.^{18, 19)} The following drugs with peripheral neuropathy specified as a clinically significant adverse reaction in their Japanese package inserts were included in the survey: platinum (oxaliplatin, carboplatin, and nedaplatin), taxanes (paclitaxel, including nanoparticle albumin-bound paclitaxel [nab-PTX], docetaxel, ado-trastuzumab emtansine, and cabazitaxel), vinca alkaloids (vincristine and vindesine), proteasome inhibitors (bortezomib and ixazomib), immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide), and eribulin. In multiple myeloma, proteasome inhibitors are often combined with thalidomide, an immunomodulatory drug. In such cases, the MDV analyzer counted the patients who used more than one anticancer drug separately. Patients were selected based on whether they were receiving the designated anticancer agents.

Definition of target drug prescriptions for patients with CIPN

The agents listed in the ASCO, ESMO-EONS-EANO, and JASCC guidelines and approved in Japan were included in this study: vitamin B12 (mecobalamin), antiepileptic drugs (pregabalin, mirogabalin, and gabapentin), antidepressants (duloxetine, amitriptyline, and nortriptyline), and Gosha-jinki-gan. The target patients were those receiving anticancer drugs, as specified by us, and were assigned an ICD-10 code for CIPN. The number of supportive care medications prescribed for CIPN and received by the patient during the study period was determined. The MDV analyzer counted the prescriptions for patients with this condition. Therefore, it is unknown whether the drug was prescribed before or after the start of the anticancer drug treatment, which is a limitation of this study. Notably, in the MDV analyzer, patients taking multiple CIPN medications were counted separately. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids have also been used to treat CIPN-related pain.^{13, 15, 16)} However, NSAIDs and opioids were excluded from this study because of challenges in defining whether they were prescribed for cancer- or CIPN-related pain in patients with ICD-10 codes for numbness who were also undergoing anticancer drug treatment. The number of prescriptions for supportive care drugs for each anticancer drug associated with peripheral neuropathy, listed in the Serious Adverse Reactions section of the package insert, was identified. Prescription trends in clinical practice were investigated.

Database

This retrospective study was conducted using a database of deidentified administrative hospitals. The database was constructed using an MDV analyzer and comprised inpatient and outpatient data from various acute Diagnosis Procedure Combination (DPC) hospitals in Japan. The MDV analyzer is a database of DPC data that receives data collected from registered medical institutions and insurers nationwide and is processed anonymously. The MDV analyzer was used as a search tool to search for drugs that may cause CIPN, ICD-10 codes, and support for CIPN; a batch search was performed for CIPN-causing drugs, ICD-10 codes, and supportive care drugs for CIPN. Therefore, a step-by-step inclusion or exclusion of the dataset was not performed.

Data evaluation

The proportion of patients prescribed each CIPN

drug was calculated using the following formula:

The proportion of CIPN treatment drug prescriptions = (number of patients with CIPN prescribed CIPN-treating drugs / number of patients with CIPN) × 100.

Statistical analysis

The annual proportions of prescriptions between 2016 and 2023 were calculated and stratified according to age (20–64 years and ≥65 years). The Cochran–Armitage trend test was used to evaluate the prescription rates of all anti-CIPN drugs. Statistical significance was set at $P < 0.05$. All statistical analyses were performed using R, version 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Ethical statement

This study was approved by the Institutional Review Board of the Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital (approval no. 2023-2-007). Informed consent was not required because of the retrospective design of the study, and all personal information was anonymized.

Results

General practitioners may also administer anticancer drug treatment. Data from non-DPC hospitals were excluded from the analysis. Therefore, the data may be biased toward postoperative and complicated cancer patients, because the study included only cancer patients visiting acute care hospitals.

Patients aged ≥65 years

Table 1 shows the prescription rate of each CIPN drug per chemotherapy treatment from 2016 to 2023 for patients aged >65 years. The prescription rate of mirogabalin increased significantly in all treatment groups. Conversely, the pregabalin prescription rate decreased significantly in all treatment groups. Similarly, the percentage of prescriptions for mecobalamin and gosha-jinki-gan decreased in all treatment groups except for eribulin (Table 1). For each year, a χ -square test was performed for CIPN treatment prescriptions between the two age groups eligible for each drug. The results revealed no consistent prescription trends.

Patients aged 20 to 64 years

Table 2 shows the prescription rates for each CIPN drug, per chemotherapy treatment, from 2016 to 2023,

for patients aged 20–64 years. Mirogabalin prescriptions significantly increased in all treatment groups. The rates of gosha-jinki-gan and pregabalin prescriptions significantly decreased in all treatment groups. Similarly, the percentage of mecobalamin prescriptions decreased in all treatment groups except for the vinca alkaloid-treated group. For each year, a χ -square test was performed for CIPN treatment prescriptions between the two age groups eligible for each drug. The results showed that the proportion of CIPN treatment prescriptions was higher in the platinum- and taxane-treated groups of patients under 65 years of age in all years studied ($P < 0.05$). The proportion of mirogabalin prescriptions was higher in the platinum-treated, taxane-treated, and immunomodulatory drug groups in all years except for those under 64 years of age. Pregabalin was prescribed to a higher proportion of patients aged 64 years or younger in all years only in the platinum-treated group. Certain prescription rate differences were not observed among the other treatment groups of pregabalin and mirogabalin.

Discussion

We examined the prescription patterns of therapeutic agents in patients with a high incidence of CIPN receiving cancer chemotherapy between 2016 and 2023. Regardless of the patient's age, the prescription rate of mirogabalin increased. In contrast, the use of Gosha-jinki-gan and pregabalin showed a decreasing trend. We examined whether there was a difference in the proportion of prescriptions for CIPN medications based on age and the proportion of prescriptions for medications such as pregabalin and mirogabalin, which require adjustment based on renal function. In our study, we found a higher percentage of prescriptions for CIPN medications in the platinum- and taxane-treated groups in patients aged <65 years. Pregabalin and mirogabalin had higher percentages of prescriptions in certain therapeutic groups in patients aged <65 years. Our findings indicated a low rate of duloxetine prescriptions and high rates of pregabalin, mirogabalin, and mecobalamin prescriptions, suggesting a gap between the guidelines and actual practice.

Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, has been approved for treating depression and pain, including diabetic peripheral neuropathy. However, it is also used off-label to treat peripheral neuropathy-related pain. In February 2023, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) approved duloxetine for

Table 1 Proportion of prescriptions for each CIPN drug by treatment group in patients over 65 years

		Year								P-value	Trend
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
		n = 2804	n = 2597	n = 2602	n = 3012	n = 3403	n = 3353	n = 3302	n = 3344		
Platinum treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	61.63	62.88	63.68	58.53	61.86	62.60	65.69	65.43	P < 0.05	increase
	Pregabalin	31.67	33.65	32.59	28.05	26.39	21.50	19.69	19.68	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	3.59	13.02	19.42	23.89	22.52	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.07	0.08	0.15	0.07	0.09	0.00	0.00	0.06	P = 0.12	no change
	Duloxetine	3.35	3.70	4.23	4.98	4.53	4.71	4.33	4.61	P < 0.05	increase
	Amitriptyline	0.43	0.42	0.38	0.33	0.41	0.54	0.45	0.36	P = 0.89	no change
	Nortriptyline	0.04	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	P = 0.17	no change
	Mecobalamin	30.35	29.80	31.21	29.02	27.80	27.80	27.95	29.87	P < 0.05	decrease
	Gosha-jinki-gan	18.79	18.56	18.91	15.11	13.58	12.85	12.84	12.77	P < 0.05	decrease
		n = 2798	n = 2808	n = 2836	n = 3056	n = 3432	n = 3467	n = 3370	n = 3444		
Taxane treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	74.05	72.72	73.80	71.34	72.09	71.99	74.15	73.61	P = 0.94	no change
	Pregabalin	39.06	37.64	37.55	33.15	28.58	24.75	23.74	22.82	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	5.27	17.28	23.74	26.80	27.73	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.25	0.00	0.07	0.10	0.15	0.00	0.00	0.06	P < 0.05	decrease
	Duloxetine	4.79	5.09	6.21	5.76	5.83	5.60	5.43	5.81	P = 0.22	no change
	Amitriptyline	0.43	0.50	0.49	0.46	0.55	0.37	0.30	0.44	P = 0.41	no change
	Nortriptyline	0.04	0.00	0.07	0.00	0.06	0.03	0.03	0.00	P = 0.64	no change
	Mecobalamin	38.17	37.57	38.05	36.49	32.84	32.45	30.36	31.94	P < 0.05	decrease
	Gosha-jinki-gan	25.48	23.79	23.77	21.73	19.41	16.93	17.98	17.16	P < 0.05	decrease
		n = 580	n = 506	n = 513	n = 534	n = 520	n = 481	n = 442	n = 345		
Vinca alkaloid treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	83.45	79.84	81.87	80.71	82.69	82.12	85.97	82.61	P = 0.26	no change
	Pregabalin	27.59	29.05	29.82	32.58	30.00	26.40	26.92	28.70	P = 0.62	no change
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	1.50	9.81	12.89	12.44	15.65	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.34	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	P = 0.48	no change
	Duloxetine	1.55	3.16	3.31	4.68	2.88	3.33	2.94	1.74	P = 0.79	no change
	Amitriptyline	0.69	1.38	0.39	0.75	0.77	0.42	0.23	0.29	P = 0.089	no change
	Nortriptyline	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	P = 0.15	no change
	Mecobalamin	62.76	60.67	62.57	58.80	57.12	59.25	61.09	53.62	P < 0.05	decrease
	Gosha-jinki-gan	8.10	5.14	6.43	4.87	3.65	2.49	3.17	2.32	P < 0.05	decrease
		n = 337	n = 298	n = 324	n = 326	n = 373	n = 336	n = 288	n = 282		
Proteasome inhibitor treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	79.23	71.81	70.99	71.78	73.46	70.24	69.10	70.21	P < 0.05	decrease
	Pregabalin	41.54	36.58	29.94	38.65	37.53	34.52	28.47	31.21	P = 0.15	no change
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	1.84	8.85	11.31	13.89	15.25	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.00	0.00	0.31	0.61	0.27	0.60	0.00	0.00	P = 0.8	no change
	Duloxetine	3.56	3.36	5.25	5.83	5.36	5.65	4.51	4.61	P < 0.05	increase
	Amitriptyline	1.78	1.01	0.93	1.23	0.80	0.60	0.00	0.35	P = 0.84	no change
	Nortriptyline	0.00	0.00	0.31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.35	P = 0.5	no change
	Mecobalamin	45.70	43.62	47.22	42.02	38.34	37.80	39.58	38.30	P < 0.05	decrease
	Gosha-jinki-gan	10.68	8.72	7.10	4.91	4.83	2.38	2.43	1.77	P < 0.05	decrease
		n = 486	n = 593	n = 613	n = 641	n = 688	n = 754	n = 730	n = 692		
Thalidomide treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	66.46	68.13	69.17	64.59	66.86	64.59	65.34	66.62	P = 0.3	no change
	Pregabalin	36.42	36.59	37.19	35.57	34.01	32.36	30.41	28.61	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	0.78	5.67	9.81	10.82	12.28	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.41	0.34	0.33	0.16	0.29	0.13	0.00	0.29	P = 0.24	no change
	Duloxetine	2.88	4.05	4.08	6.08	5.52	5.57	4.25	3.03	P = 0.8	no change
	Amitriptyline	2.67	2.19	2.45	2.03	1.74	0.80	1.10	0.72	P < 0.05	decrease
	Nortriptyline	0.21	0.17	0.16	0.00	0.00	0.13	0.00	0.14	P = 0.45	no change
	Mecobalamin	37.86	40.47	39.97	36.82	36.63	34.22	37.53	36.85	P = 0.11	no change
	Gosha-jinki-gan	7.00	6.58	5.87	4.37	4.51	3.18	2.47	2.75	P < 0.05	decrease
		n = 141	n = 154	n = 181	n = 174	n = 152	n = 166	n = 151	n = 157		
Eribulin treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	64.54	62.34	65.19	68.39	69.08	69.28	68.21	66.88	P = 0.23	no change
	Pregabalin	36.88	40.91	36.46	43.68	26.32	22.89	19.87	15.29	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	5.75	19.08	26.51	27.81	35.67	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.00	0.00	0.55	0.00	0.66	0.60	0.00	0.00	P = 0.9	no change
	Duloxetine	6.38	5.84	6.63	9.20	4.61	6.02	4.64	3.18	P = 0.15	no change
	Amitriptyline	0.71	0.00	0.55	0.57	0.66	0.00	1.32	1.27	P = 0.27	no change
	Nortriptyline	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-
	Mecobalamin	24.11	15.58	29.83	24.14	25.00	26.51	23.84	22.93	P = 0.63	no change
	Gosha-jinki-gan	19.15	15.58	12.15	16.09	15.13	14.46	17.22	15.92	P = 0.89	no change

Percentage of prescriptions by treatment group for each CIPN treatment for patients aged over 65 years.

Note: Statistical analysis was performed using the Cochran–Armitage trend test. A P-value of <0.05 was considered statistically significant.

Table 2 Proportion of prescriptions for each CIPN drug by treatment group in patients aged 20–64 years

		Year								P-value	Trend
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
		n = 1843	n = 1632	n = 1615	n = 1748	n = 1929	n = 1995	n = 1964	n = 1921		
Platinum treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	70.37	72.24	70.46	68.25	69.78	72.63	75.20	74.54	P = 0.46	no change
	Pregabalin	37.66	36.09	37.89	33.24	27.73	23.91	22.30	21.55	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	5.43	16.38	25.61	28.16	28.32	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.00	0.12	0.25	0.23	0.16	0.05	0.15	0.05	P = 0.057	no change
	Duloxetine	4.99	5.09	5.51	5.89	5.86	6.27	5.65	6.19	P = 0.057	no change
	Amitriptyline	0.49	0.86	0.87	0.46	0.67	0.55	0.46	0.21	P < 0.05	no change
	Nortriptyline	0.11	0.00	0.00	0.00	0.10	0.05	0.00	0.00	P = 0.32	no change
	Mecobalamin	32.39	36.21	31.70	30.84	28.72	28.67	27.95	29.78	P < 0.05	decrease
	Gosha-jinki-gan	27.67	28.00	27.93	23.51	22.45	22.01	22.96	22.07	P < 0.05	decrease
		n = 2315	n = 2198	n = 2181	n = 2220	n = 2357	n = 2566	n = 2595	n = 2535		
Taxane treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	79.35	79.21	78.68	78.11	78.28	80.12	81.93	81.42	P < 0.05	increase
	Pregabalin	40.04	39.67	39.98	36.08	29.15	25.68	23.12	21.46	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	6.26	18.71	25.92	28.48	29.07	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.17	0.18	0.14	0.36	0.17	0.04	0.12	0.04	P = 0.078	no change
	Duloxetine	5.83	6.69	7.47	6.71	6.49	6.00	5.90	6.27	P = 0.39	no change
	Amitriptyline	0.52	0.55	0.69	0.45	0.42	0.51	0.35	0.28	P = 0.07	no change
	Nortriptyline	0.04	0.00	0.09	0.05	0.00	0.08	0.00	0.00	P = 0.4	no change
	Mecobalamin	36.76	37.08	34.11	33.83	31.40	31.14	29.25	31.20	P < 0.05	decrease
	Gosha-jinki-gan	35.85	33.62	33.75	29.86	29.06	27.05	30.98	29.86	P < 0.05	decrease
		n = 304	n = 251	n = 244	n = 232	n = 203	n = 185	n = 201	n = 139		
Vinca alkaloid treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	85.86	82.87	80.33	78.88	85.22	87.03	86.07	78.42	P = 0.85	no change
	Pregabalin	35.53	26.29	25.41	37.93	28.57	27.57	27.86	17.99	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	1.72	10.34	14.05	10.45	12.23	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.00	0.00	0.41	0.43	0.49	0.00	0.00	0.00	P = 0.97	no change
	Duloxetine	2.96	4.38	4.10	6.03	3.45	3.24	3.48	4.32	P = 0.91	no change
	Amitriptyline	0.33	0.40	0.41	1.29	0.49	0.00	0.00	0.72	P = 0.83	no change
	Nortriptyline	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-
	Mecobalamin	63.16	67.33	64.75	61.64	61.58	63.24	69.65	61.87	P = 0.94	no change
	Gosha-jinki-gan	7.89	5.18	7.38	3.45	2.46	1.62	3.98	2.88	P < 0.05	decrease
		n = 93	n = 90	n = 81	n = 98	n = 87	n = 88	n = 100	n = 87		
Proteasome inhibitor treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	82.80	80.00	69.14	73.47	70.11	79.55	73.00	65.52	P < 0.05	decrease
	Pregabalin	48.39	47.78	33.33	43.88	43.68	39.77	33.00	29.89	P = 0.15	no change
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	3.06	4.60	17.05	20.00	18.39	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-
	Duloxetine	5.38	2.22	4.94	3.06	6.90	6.82	9.00	3.45	P < 0.05	increase
	Amitriptyline	2.15	2.22	1.23	1.02	0.00	1.14	0.00	2.30	P = 0.84	no change
	Nortriptyline	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-
	Mecobalamin	41.94	46.67	44.44	43.88	35.63	42.05	40.00	29.89	P < 0.05	decrease
	Gosha-jinki-gan	15.05	7.78	6.17	6.12	5.75	2.27	1.00	2.30	P < 0.05	decrease
		n = 149	n = 175	n = 170	n = 185	n = 183	n = 166	n = 174	n = 161		
Thalidomide treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	61.74	66.29	65.88	64.86	65.57	66.27	62.64	64.60	P = 0.99	no change
	Pregabalin	38.26	36.57	35.88	40.54	40.98	32.53	27.01	27.33	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	3.24	7.65	11.45	14.37	14.91	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.60	0.57	0.62	P = 0.055	no change
	Duloxetine	4.03	6.29	4.12	4.32	7.65	6.02	5.75	5.59	P = 0.47	no change
	Amitriptyline	2.01	1.71	1.76	0.54	0.55	1.20	1.15	1.24	P = 0.39	no change
	Nortriptyline	0.00	0.00	0.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-
	Mecobalamin	36.24	41.14	38.24	38.38	32.79	37.95	35.06	34.16	P = 0.26	no change
	Gosha-jinki-gan	7.38	6.29	7.06	5.95	4.37	3.01	1.72	2.48	P < 0.05	decrease
		n = 201	n = 202	n = 198	n = 210	n = 174	n = 171	n = 152	n = 164		
Eribulin treatment group	Patients receiving therapeutic drugs	70.15	66.83	67.68	64.76	65.52	70.76	61.84	65.24	P = 0.29	no change
	Pregabalin	47.76	41.09	33.84	32.38	35.63	28.07	19.74	18.90	P < 0.05	decrease
	Mirogabalin	0.00	0.00	0.00	4.29	14.94	24.56	26.97	31.10	P < 0.05	increase
	Gabapentin	0.00	0.50	0.51	0.48	0.00	0.00	0.00	0.00	P = 0.32	no change
	Duloxetine	8.96	10.40	6.06	10.48	13.79	9.94	5.92	5.49	P = 0.32	no change
	Amitriptyline	1.49	0.99	0.51	1.43	1.15	1.17	0.66	1.22	P = 0.86	no change
	Nortriptyline	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-
	Mecobalamin	23.38	24.26	29.80	23.81	27.01	26.32	20.39	18.90	P = 0.21	no change
	Gosha-jinki-gan	21.89	14.85	19.70	16.19	15.52	15.20	13.16	10.98	P < 0.05	decrease

Percentage of prescriptions by treatment group for each CIPN treatment for patients aged 20–64 years.

Note: Statistical analysis was performed using the Cochran–Armitage trend test. A P-value of <0.05 was considered statistically significant.

off-label use for neuropathic pain. Duloxetine is also recommended for the treatment of CIPN according to the NCCN and JASCC guidelines. Surveys conducted by Hirayama et al. in 2015 and 2019 revealed a significant increase in routine or occasional prescriptions of duloxetine for numbness and pain by 140 and 203 and by 95 and 216, respectively.^{15, 16)} Gewandter et al.¹⁸⁾ reported that the rate of duloxetine prescriptions for CIPN was lower than that of pregabalin and gabapentin both before and after the issuance of the ASCO guidelines, and the prescription percentages were not affected by the guidelines. In our study, the percentage of duloxetine prescriptions was lower than those of pregabalin, mirogabalin, and mecobalamin, which is similar to that reported by Gewandter et al. The prescription gap between the guidelines and actual practice for duloxetine may be due to improvement rates and side effects. Smith et al. reported that symptoms remained unchanged in 30% of patients and worsened in 10%.⁹⁾ The package insert of duloxetine states that somnolence occurs in 24% of patients. We encountered cases in which duloxetine was started at 10 mg for CIPN, but the dose could not be easily increased due to side effects such as drowsiness. Therefore, CIPN did not improve in some patients, and duloxetine was discontinued. We believe that low doses of duloxetine are unlikely to improve CIPN symptoms; consequently, many patients discontinue the drug. Therefore, the increase in the percentage of duloxetine prescriptions was expected to be small.

Mirogabalin is a ligand that targets the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels and is commonly used to treat neuropathic pain. It exhibits a longer dissociative half-life from the $\alpha 2\delta$ subunit than pregabalin, which indicates a stronger effect.²⁰⁾ However, Vinik et al.²¹⁾ found that these drugs have similar safety profiles. In this study, mirogabalin treatment affected the central nervous system, leading to a lower incidence of swelling. Mirogabalin may induce somnolence in a dose-dependent manner; however, the symptoms were generally manageable. This drug was introduced in the market as an analog of pregabalin in January 2019. By April 2021, mirogabalin was marketed in South Korea and Taiwan. It is prescribed for the treatment of neuropathic pain and CIPN. However, to the best of our knowledge, no randomized controlled trials (RCT) have specifically focused on the efficacy of CIPN treatment. Sugimoto et al.²²⁾ reported an improvement in CIPN grades with both mirogabalin and pregabalin treatments, indicating their potential effectiveness. The authors also reported that the rate of improvement was significantly higher in

patients who received mirogabalin in the early treatment period. Despite the abundance of evidence from RCTs on diabetic peripheral neuropathy and simple peripheral neuropathy, there is a lack of substantial evidence regarding the effectiveness of mirogabalin in the treatment of CIPN. Thus, when prescribing this drug, physicians should consider the balance between adverse effects and symptom relief. Hirayama et al. reported that pregabalin prescriptions remained stable between 2015 and 2019.^{15, 16)} Interestingly, our study revealed a decreasing trend in pregabalin prescriptions between 2018 and 2023 for both age groups (Tables 1 and 2). This trend is likely due to a shift in prescription preference from pregabalin to mirogabalin.

We expected a lower percentage of prescriptions for pregabalin and mirogabalin in the over-65 age group owing to the risk of falls; however, such results were not obtained. Although we could not determine the dosage in our study, the results suggest that prescriptions could have been continued without adverse effects by prescribing smaller doses and prescriptions according to renal function. In our study, the proportion of prescriptions for CIPN therapy was higher in the under-65 age group than in the platinum- and taxane-treated groups. This was more pronounced in the taxane-treated group. These results indicate that older patients rate their pain at lower intensities and consequently receive fewer prescriptions for CIPN medications than younger patients, consistent with the findings reported by Wong et al.⁶⁾ In addition, as patients under the age of 65 years often undergo cancer treatment while working and find it difficult to work while experiencing severe CIPN, it is suggested that the proportion of prescriptions for CIPN drugs is high.

This study has several limitations. First, a study limitation specific to the MDV analyzer is that the patient aggregate cannot determine whether oral medication is started before or after the administration of anticancer drugs when CIPN drugs are prescribed to patients who receive our specified cancer drugs. As our study was conducted under these circumstances, some patients who were not prescribed CIPN may have been included, and the number of patients may have been overestimated. Secondly, our definitions of oxaliplatin and nab-PTX may include multiple drugs administered on the same day for the treatment of colorectal and lung cancers. In such cases, we cannot rule out the possibility that our unintended anticancer drugs may have caused CIPN. Similarly, if a patient who received the prescribed drugs had peripheral neuropathy caused by a non-anticancer drug such as tacrolimus

or amiodarone, which are prone to causing peripheral neuropathy, he or she could have been counted as a CIPN patient in many cases. Third, this study was based on information from medical institutions enrolled in the MDV. Therefore, patients who were treated with anticancer drugs at nonregistered institutions and developed CIPN were excluded. There may be a bias among patient groups, such as patients continuing from the perioperative period or those at high risk for treatment-related complications. The following issues were raised regarding the number of patients: Patients receiving multiple anticancer drugs and those receiving CIPN treatments were counted separately. Therefore, the number of patients included in this study may have been higher than the actual number. Fourth, the patients were selected based on ICD-10 codes; patients with CIPN but without an assigned ICD-10 code were not included in our study. Such patients may exist and the number of patients in our study may be smaller than that in actual clinical practice. Finally, we defined the codes present in the Japanese ICD-10 and the ICD-10 codes for peripheral neuropathy using the report by Gewandter et al.¹⁸⁾ Patients assigned codes other than these were not included in this study. Therefore, the number of patients may have been small.

This study has the above-mentioned research limitations and may not be applicable to all patients. Nevertheless, the study findings may help in selecting CIPN medications for patients such as those being treated in DPC hospitals.

Conclusions

Our results indicate that the percentage of duloxetine prescriptions recommended by the guidelines was low. Pregabalin, mirogabalin, and mecobalamin, which are not recommended but are listed in the guidelines, are prescribed more frequently. These results suggest a gap between the guidelines and actual practice. The proportion of CIPN drugs prescribed to patients on different anticancer drugs identified in this study may be helpful for selecting drugs for individual patients. Mirogabalin and other drugs that are not recommended by the guidelines require further investigation.

Acknowledgments

We thank Editage (www.editage.com) for providing writing support.

Funding

This study did not receive any funding.

Conflict of interest

1. Compensation (employees, officers, advisors, etc.)
None
2. Profit on equity
None
3. Patent royalties
None
4. Lecture fees (e.g., for lectures, chairperson's attendance at meetings, etc.)
None
5. Payment for a manuscript
None
6. Research and Scholarship Donations
None
7. Litigation and other advisory fees and honoraria
None
8. Acceptance of donated courses
None
9. Acceptance of researchers
None
10. Other compensation (travel expenses, gifts, etc.)
None

References

- 1) Staff NP, et al.: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review, *Ann Neurol* 2017; 81(6): 772–781.
- 2) Stubblefield MD, et al.: NCCN task force report: management of neuropathy in cancer, *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl 5): S1–S26, quiz, S27–S28.
- 3) Hershman DL, et al.: Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group clinical trials, *J Clin Oncol* 2016; 34(25): 3014–3022.
- 4) Karavasilis V, et al.: Safety and tolerability of anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in elderly high-risk breast cancer patients, *Clin Breast Cancer* 2016; 16(4): 291–298.e3.
- 5) Bulls HW, et al.: A longitudinal examination of associations between age and chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with gynecologic cancer, *Gynecol Oncol* 2019; 152(2): 310–315.

- 6) Wong ML, et al.: Age-related differences in patient-reported and objective measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among cancer survivors, *Support Care Cancer* 2019; 27(10): 3905–3912.
- 7) Avan R, et al.: The effect of pregabalin and duloxetine treatment on quality of life of breast cancer patients with taxane-induced sensory neuropathy: A randomized clinical trial, *J Res Med Sci* 2018; 23(1): 52.
- 8) Salehifar E, et al.: Comparison of the efficacy and safety of pregabalin and duloxetine in taxane-induced sensory neuropathy: A randomized controlled trial, *Clin Drug Investig* 2020; 40(3): 249–257.
- 9) Smith EM, et al.: Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial, *JAMA* 2013; 309(13): 1359–1367.
- 10) Farshchian N, et al.: Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy, *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82(5): 787–793.
- 11) Kuriyama A, et al.: Goshajinkigan for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis, *Support Care Cancer* 2018; 26(4): 1051–1059.
- 12) Hershman DL, et al.: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, *J Clin Oncol* 2014; 32(18): 1941–1967.
- 13) Jordan B, et al.: Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1306–1319.
- 14) Japanese Association of Supportive Care in Cancer: *JASCC practices guideline series Clinical Guide of Management for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy*, Tokyo, JASCC, 2023.
- 15) Hirayama Y, et al.: Survey of the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan: Japanese Society of Medical Oncology, *ESMO Open* 2016; 1(3): e000053.
- 16) Hirayama Y, et al.: Effects of the publication of Clinical Guidelines for the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy on the Administration Preferences of Oncology Specialists: Japanese Association of Supportive Care in Cancer, *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(8): 897–902.
- 17) Yokoyama S, et al.: Treatment strategy of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: A retrospective, nationwide study, *Support Care Cancer* 2022; 30(2): 1765–1773.
- 18) Gewandter JS, et al.: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and its treatment: An NIH Collaboratory study of claims data, *Support Care Cancer* 2020; 28(6): 2553–2562.
- 19) World Health Organization: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42980/9241546530_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y Accessed 5 May 2024.
- 20) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_1190026F1028_1_T12_1F.pdf Accessed 13 July 2024 (in Japanese).
- 21) Vinik A, et al.: Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study, *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3253–3261.
- 22) Sugimoto M, et al.: Mirogabalin vs pregabalin for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pancreatic cancer patients, *BMC Cancer* 2021; 21(1): 1319.

大腸がん術後補助化学療法における UFT/LV 療法に対する薬剤師外来介入 の評価

山本龍世^{1,†}, 小澤有輝¹, 草野淳一¹, 矢吹 優¹
林 誠一¹, 松田睦史², 吉田 理¹
Ryusei Yamamoto^{1,†}, Yuki Ozawa¹, Junichi Kusano¹, Yuu Yabuki¹
Seiichi Hayashi¹, Mutsuhito Matsuda², Osamu Yoshida¹

Evaluation of Pharmacist Outpatient Services for UFT/LV in Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer

Abstract

UFT/LV therapy is one of the standard adjuvant chemotherapy treatments for colorectal cancer. However, it frequently causes side effects such as diarrhea and stomatitis, making side effect management crucial for treatment continuation. In June 2020, the Keiyu Hospital initiated a pre-consultation service with a pharmacist (pharmacist outpatient service) to support patients treated with oral anticancer drugs. This study involved a retrospective survey comparing the continuation rates of UFT/LV therapy before and after the introduction of the pharmacist outpatient service. The survey aimed to assess the impact of this intervention on patients who began UFT/LV as adjuvant chemotherapy following colorectal cancer surgery. The results indicated that the treatment retention rate was significantly higher in the pharmacist intervention group at 91.2% (n=34) compared to 72.1% (n=68) in the non-pharmacist intervention group ($P=0.0314$). These findings suggest that outpatient pharmacist support may enhance the continuation rate of UFT/LV therapy.

Key words

pharmacist outpatient service, pre-consultation service, uracil-tegafur/leucovorin (UFT/LV), oral anticancer drugs, adjuvant chemotherapy, treatment continuation rate

要旨和訳

UFT/LV 療法は大腸がん術後補助化学療法の標準治療の一つであるが、下痢や口内炎などの副作用が高頻度で発現することが報告されており、治療継続において副作用管理は重要である。一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院では2020年6月より経口抗がん薬にて治療を行う患者のサポートを目的として薬剤師による診察前面談（薬剤師外来）を開始した。今回、大腸がん術後補助化学療法としてUFT/LV療法を開始した患者を対象とした薬剤師外来介入の評価をするために、薬剤師外来開始前後でのUFT/LVの継続率について後ろ向きに調査を行なった。その結果、治療継続率は薬剤師介入群91.2% (n=34)、薬剤師外来非介入群72.1% (n=68)と薬剤師外来介入群で有意に高かった ($P=0.0314$)。以上よりUFT/LV療法における薬剤師外来介入は治療継続率を向上させる可能性が示唆された。

キーワード 薬剤師外来, 診察前面談, テガフル・ウラシル/ホリナートカルシウム (UFT/LV), 経口抗がん薬, 術後補助化学療法, 治療継続率

[受付: 2024年8月10日 受理: 2024年10月28日]

1 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院薬剤部

Department of Pharmacy, Kanagawa Prefectural Keiyukai Keiyu Hospital

2 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院外科

Department of Surgery, Kanagawa Prefectural Keiyukai Keiyu Hospital

† Corresponding author

緒言

大腸がんにおける術後補助化学療法は、再発リスクの低減・予後改善を目的にⅢ期切除後では推奨され、再発ハイリスクのⅡ期および遠隔転移の切除後では考慮することとされている¹⁾。大腸がん術後補助化学療法ではフッ化ピリミジン系抗がん薬がキードラッグであり、この単独療法またはオキサリプラチンとの併用療法が推奨されている¹⁾。オキサリプラチンはフッ化ピリミジン系抗がん薬へ上乘せすることで全生存期間、無病生存期間の延長が示されているが²⁻⁴⁾、70歳以上の高齢者においてはオキサリプラチンの上乗せに一貫した見解が得られておらず、フッ化ピリミジン系抗がん薬単剤療法が考慮される¹⁾。今後も高齢化が進むことが予想される本邦⁵⁾では、フッ化ピリミジン単剤療法の位置付けは重要であり、テガフル・ウラシル／ホリナートカルシウム（以下、UFT/LV）療法はその中の標準療法の一つとされている¹⁾。

UFT/LV療法は日本人における大腸がん術後補助化学療法の有用性を検討したJCOG0205試験において忍容性が良好であると報告されており、治療完遂率は77%であった⁶⁾。しかしながら、全gradeの副作用発現率は95.5%、またgrade3以上の重篤な有害事象は、下痢(9.1%)、口内炎(4.5%)、肝酵素上昇(2.3%)、総ビリルビン上昇(2.3%)との報告があり、治療の主な中止理由は副作用であるとされている⁷⁾。このため、治療継続率の向上にはUFT/LV療法の副作用管理が重要であると推察される。

がん薬物療法への薬剤師の介入効果に関しては患者の生活の質向上⁸⁾、副作用の低減⁹⁾など多数の報告があり、令和6年度の診療報酬改定で新たにがん薬物療法体制充実加算が新設された。この算定は外来腫瘍化学療法診療料に紐づいており、点滴を含む抗がん薬で治療する患者に対して、薬剤師が医師の診察前に介入することの効果の評価されたものである。

経口抗がん薬を対象とした医師診察前の薬剤師介入についてもテガフル・ギメラシル・オテラシルの治療継続率向上¹⁰⁾、エルロチニブの相対的治療強度(Related dose intensity: RDI)向上¹¹⁾、エンザルタミドの投与中止前の期間の延長¹²⁾など複数の報告がある。しかし有用性の報告されている薬剤の種類は限定的であり、UFT/LV療法に関する報告は存在しない。

今回、我々は、大腸がん術後補助化学療法におけるUFT/LV療法を受ける患者を対象に、医師の診察前に薬剤師が介入を行うことで、治療継続率が向上することを期待し、後ろ向き観察研究を実施したため報告する。

方法

1. 薬剤師外来の運用

治療開始時は、医師のインフォームドコンセント後に経口抗がん薬の服用方法や副作用、日常生活の注意点について説明する。

2回目以降は、医師の診察前に薬剤師介入を行い、服薬状況や副作用について確認し必要に応じて支持療法の処方提案や抗がん薬の休薬・減量の提案をする。また担当薬剤師が副作用の管理が良好であると判断した場合、薬剤師外来の介入を終了することがある。

2. 対象

2015年1月1日から2022年3月31日の期間に、一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院（以下、当院）において大腸がん術後補助化学療法としてUFT/LV療法が開始となった患者を対象とした。2015年1月1日から2020年5月31日までにUFT/LV療法を開始した群を薬剤師外来非介入群(non-P群)、2020年6月1日から2022年3月31日までにUFT/LV療法を開始した群を薬剤師外来介入群(P群)とした。UFT/LV療法の治療が完遂するまで、または治療が中止となるまでを追跡期間とした。大腸がん術後補助化学療法におけるUFT/LV療法は、UFT(300 mg/m²)および経口LV(75 mg/day)を1日3回約8時間ごとに、食事の前後1時間を避けて経口投与する。28日間連日経口投与、7日間休薬の35日間で1コースとし、5コース実施する。治療完遂は全5コース分のUFT/LVの処方がなされ、診療録にUFT/LV療法を中止するとの記載がないことと定義した。除外基準はUFT/LV療法に関するイベント以外での中止、術後補助化学療法中の再発、治療開始時から当院薬剤師外来による介入が行われていない、追跡不能とした。

3. 調査項目

(1) 背景因子

治療開始時の年齢、性別、体表面積、臨床検査値(血清クレアチニン(serum creatinine: Scr)、クレアチニークリアランス(creatinine clearance: Ccr)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase: ALT)、総ビリルビン(total bilirubin: T-Bil)、術後診断時の病期分類、UFT初回投与量割合、UFT/LV初回処方時における支持療法の有無とし、診療録から抽出した。体表面積はDuBois式、CcrはCockcroft Gault式から算出した。

(2) 評価項目

(2)-1. 主要評価項目

P 群、non-P 群における UFT/LV 療法の治療継続率を比較した。

(2)-2. 副次評価項目

(I) 相対的治療強度 (Relative dose intensity: RDI)

P 群、non-P 群における UFT/LV 療法の RDI を比較した。RDI は治療計画時の治療強度 (計画総投与量 (mg/m²) / 計画投与期間) で実際の治療強度 (実際の総投与量 (mg/m²) / 実際の投与期間) を除することにより算出した。

(II) 薬剤師の介入状況

P 群における処方提案の件数、処方提案の内容ついて診療録から抽出した。また処方提案の採択率を算出した。処方提案の採択は、薬剤師が推奨した事項 (支持療法の提案、抗がん薬の休薬、減量、再開等) が実際に行われたことと定義した。

(III) UFT/LV 療法における有害事象

P 群、non-P 群における有害事象を診療録および臨床検査値から抽出した。有害事象は CTCAE

(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 5.0 を用いて評価した。

(IV) 両群における治療中止理由

P 群、non-P 群における治療中止理由を診療録から抽出した。治療中止とは、UFT/LV の処方が4コース以下の場合、または5コース目が処方された場合でもその後の診療録に中止の記載があった場合と定義した。

(3) 統計解析

P 群と non-P 群の2群間比較において、治療継続率は Log-rank test、量的データの比較は Mann-Whitney *U*-test、質的データの比較は Fisher's exact test を用いた。有意水準は $P < 0.05$ とし、統計解析には R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR version 1.51 を用いた¹³⁾。EZR は R および R コマンドの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学付属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。

表 1 患者背景

	薬剤師介入群 (n = 34)	薬剤師非介入群 (n = 68)	<i>p</i> value
年齢 (歳)	72 (38–82)	70.5 (32–83)	0.94 ^{a)}
性別 (男/女)	23 / 11	29 / 39	0.02 ^{b)}
体表面積 (m ²)	1.64 (1.17–2.00)	1.57 (1.30–2.02)	0.25 ^{a)}
原発部位			0.45 ^{b)}
結腸	28	50	
直腸	6	18	
pStage (I / II / III / IV)	0 / 5 / 25 / 4	1 / 12 / 51 / 4	0.74 ^{b)}
Scr (mg/dL)	0.77 (0.47–1.25)	0.71 (0.46–2.91)	0.14 ^{a)}
Ccr (ml/min)	66.57 (33.11–139.34)	70.08 (18.12–149.68)	0.74 ^{a)}
AST (U/L)	19.5 (10–33)	16 (8–45)	0.10 ^{a)}
ALT (U/L)	18.5 (7–58)	14 (4–78)	0.08 ^{a)}
T-Bil (mg/dL)	0.65 (0.4–1.0)	0.60 (0.3–1.4)	0.06 ^{a)}
UFT初回投与量割合 (%)	100 (83–113)	90 (60–113)	< 0.001 ^{a)}
UFT/LV初回処方時における支持療法 (有/無)	26/8	48/20	0.64 ^{b)}
処方薬の分類			
・制吐剤	0	20	
・下剤	5	4	
・整腸剤	0	2	
・鉄剤	2	2	

中央値 (範囲), ^{a)} Mann-Whitney *U*-test, ^{b)} Fisher's exact test, pStage: pathological stage, Scr: 血清クレアチニン, Ccr: クレアチニンクリアランス, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, T-Bil: 総ビリルビン

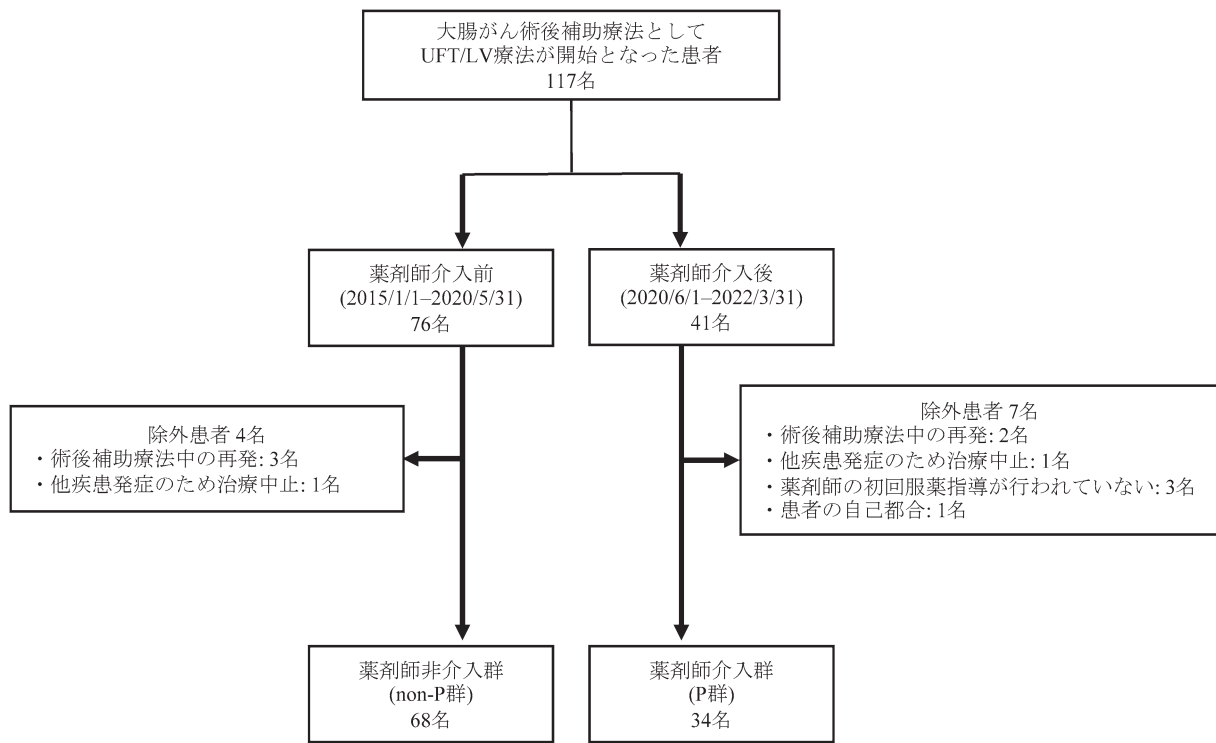


図1 Patient flow diagram

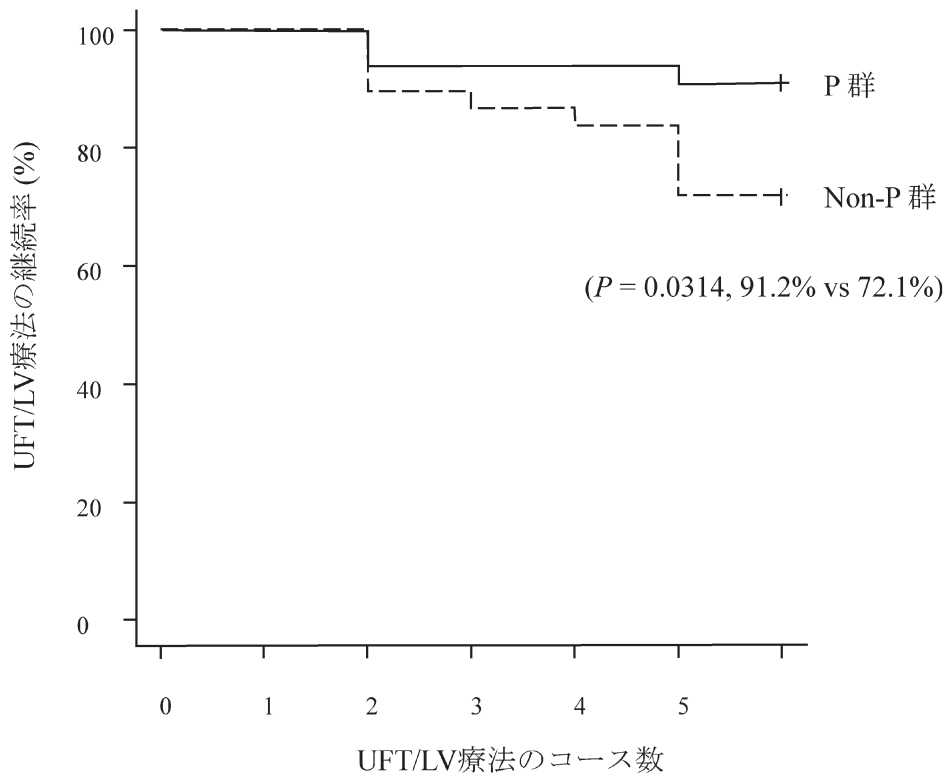


図2 UFT/LV 療法の治療継続率

4. 倫理的配慮

本研究は当院の倫理委員会の承認 (R3-第12号) を得て実施した。

結果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。対象期間に当院においてUFT/LV療法による大腸がん術後補助化学療法が開始となった患者は117名であった。除外基準に該当する症例を除いた解析対象者はP群で34名、non-P群で68名であった(図1)。各群の背景因子の比較ではP群で女性の割合が有意に少なかった($P=0.02$)。またUFT初回投与量割合がP群で有意に多かった($P<0.001$)。その他の因子については両群で有意な差は認めなかったが、UFT/LV初回処方時の支持療法に関して、制吐剤の処方件数がP群では0件、non-P群では20件であった。

2. 治療継続率

UFT/LV療法の治療継続率を図2に示す。P群とnon-P群を比較すると、P群で治療継続率が有意に

高かった($P=0.0314$, 91.2% vs 72.1%)。

3. RDI

UFT/LV療法のRDIはP群とnon-P群を比較すると、P群で有意に高かった($P<0.001$, 中央値100%(範囲: 20-100) vs 84.7%(範囲: 4-100))。

4. 薬剤師の介入状況

P群の介入実績について表2-Aに示す。薬剤師外来における処方提案件数は52件であり、処方提案採択件数は50件で処方提案採択率は96.1%であった。処方提案の内容は抗がん薬の減量8件、抗がん薬の休薬3件、支持療法41件であった。採択された支持療法の内訳は下痢8件(19.5%)、悪心8件(19.5%)、便秘6件(14.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群5件(12.1%)であった。

5. UFT/LV療法における有害事象

両群における有害事象の発現状況を表2-Bに示す。主な有害事象としてP群では貧血30件(88.2%)、下痢14件(41.2%)、ALT上昇13件(38.2%)、AST上昇12件(35.3%)であった。Non-P群では貧血44件(64.7%)、ALT上昇32件(47.0%)、AST上昇30件

表2 薬剤師外来の介入実績および有害事象の発現状況

A 薬剤師外来の介入実績

1. 薬剤師外来 (n = 34)		2. 処方提案内容 (n = 52)	
介入事例数	16	減量	8
処方提案件数	52	休薬	3
処方提案採択件数	50	支持療法	41
処方提案採択率 (%)	96.1		

3. 支持療法 (n = 41)			
副作用	提案件数	採択件数	採択率 (%)
下痢	9	8	88.8
悪心	9	8	88.8
便秘	6	6	100
手掌・足底発赤 知覚不全症候群	5	5	100
口腔粘膜炎	3	3	100
湿疹	2	2	100
食欲不振	2	2	100
頭痛	1	1	100
倦怠感	1	1	100
めまい	1	1	100
貧血	1	1	100
皮膚乾燥	1	1	100
計	41	39	95.1

表2 続き

B 有害事象の発現状況

有害事象	薬剤師介入群 (n = 34)			薬剤師非介入群 (n = 68)		
	All grade 件数 (%)	Grade 3 以上 件数 (%)	Unknown 件数 (%)	All grade 件数 (%)	Grade 3 以上 件数 (%)	Unknown 件数 (%)
血液毒性						
貧血	30 (88.2)	0 (0)	0 (0)	44 (64.7)	0 (0)	0 (0)
白血球減少	7 (20.6)	0 (0)	0 (0)	14 (20.6)	0 (0)	0 (0)
好中球減少	7 (20.6)	0 (0)	0 (0)	8 (11.8)	0 (0)	0 (0)
血小板減少	3 (8.8)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)
非血液毒性						
下痢	14 (41.2)	4 (11.8)	0 (0)	18 (26.5)	0 (0)	18 (26.5)
ALT上昇	13 (38.2)	1 (2.9)	0 (0)	32 (47.0)	4 (5.9)	0 (0)
AST上昇	12 (35.3)	2 (5.9)	0 (0)	30 (44.1)	2 (2.9)	0 (0)
T-Bil上昇	9 (26.5)	0 (0)	0 (0)	12 (17.6)	0 (0)	0 (0)
悪心	10 (29.4)	0 (0)	0 (0)	10 (14.7)	0 (0)	10 (14.7)
食欲不振	10 (29.4)	3 (8.8)	0 (0)	9 (13.2)	0 (0)	9 (13.2)
口腔粘膜炎	8 (23.5)	1 (2.9)	0 (0)	7 (10.3)	0 (0)	7 (10.3)
倦怠感	8 (23.5)	1 (2.9)	0 (0)	9 (13.2)	0 (0)	9 (13.2)
便秘	4 (11.8)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (2.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (8.8)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)
好中球減少	3 (8.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚色素過剰	3 (8.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	3 (8.8)	0 (0)	0 (0)	3 (4.4)	0 (0)	3 (4.4)
消化器痛	2 (5.9)	0 (0)	0 (0)	3 (4.4)	0 (0)	3 (4.4)
回転性めまい	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	5 (7.4)	0 (0)	5 (7.4)
味覚不全	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (2.9)
嘔吐	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)
頭痛	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5.9)	0 (0)	4 (5.9)
傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (2.9)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (2.9)
耳鳴	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)
脱水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)
爪囲炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)

(44.1%)、下痢18件(26.5%)であった。Grade 3以上の有害事象として、P群では下痢4件(11.8%)、食欲不振3件(8.8%)、AST上昇2件(5.9%)、ALT上昇1件(2.9%)、口腔粘膜炎1件(2.9%)、倦怠感1件(2.9%)であった。Non-P群ではALT上昇4件(5.9%)、AST上昇2件(2.9%)であった。Non-P群ではCTCAEのgrade評価に基づく診療録記載が確認できず、非血液毒性についてはすべての項目でgradeがunknownであった。

6. 治療中止理由

両群の治療中止理由を表3に示す。P群では、下

痢、肝機能障害、本人希望による中止がそれぞれ1件であった。Non-P群では下痢による中止が1番多かった。

考察

本研究では大腸がん術後補助化学療法におけるUFT/LV療法に対する医師診察前の薬剤師介入の効果の評価するために、薬剤師外来介入群と薬剤師外来非介入群について治療継続率の比較を行った。本研究はUFT/LV療法に対する薬剤師の介入効果を評

表3 治療中止理由

	薬剤師介入群 (n = 3)	薬剤師非介入群 (n = 19)
下痢	1	4
イレウス	0	3
倦怠感	0	3
肝機能障害	1	2
悪心	0	2
食欲不振	0	1
脱水	0	1
薬疹	0	1
コンプライアンス不良	0	1
食欲不振	0	1
口腔咽頭痛	0	1
回転性めまい	0	1
本人希望	1	1
詳細不明	0	2

価した初めての報告である。

本研究においてUFT/LV療法の治療継続率はP群がnon-P群に比べ有意に高かった($P=0.0314$, 91.2% vs 72.1%)。日本人の大腸がん術後患者を対象としたJCOG0205試験での治療継続率は77%との報告がある⁵⁾。本研究におけるコントロール群であるnon-P群の治療継続率72.1%はJCOG0205試験の結果と比較して明らかに劣っているとは言えない結果であった。またUFT/LV療法のRDIは、ACTS-CC02試験において83.1%との報告があり¹⁴⁾、non-P群のRDI 84.7%と同程度の結果であった。先行研究においてテガフル・ギメラシル・オテラシルの術後補助化学療法を受けた胃がん患者に対し医師の診察前に薬剤師が継続介入を行うことで、治療継続率が向上したとの報告がある¹⁰⁾。本研究結果は、医師の診察前における薬剤師介入は術後補助化学療法の治療継続率を向上させるという過去の知見を支持するものであった。

一方、本研究では患者背景に差がある項目が存在した。まずP群では女性が有意に少なかったが、UFT/LV療法の治療継続に対する交絡因子は報告されておらず、性別が影響するかは明確ではない。またP群ではUFT初回投与量割合が有意に多かった。これまでにUFT/LV療法の主な中止理由は副作用の発現との報告がある⁷⁾。また一般的に抗がん薬の投与量が多いほど副作用を生じやすい。これらを踏まえると、UFT初回投与量割合がP群のUFT/LVの継続率が高くなる交絡因子とは考えづらい。ただし、RDIについてはP群で高くなる交絡因子になり得ると考えられる。さらに、UFT/LV初回処方時の支持

療法の有無は両群で有意差はなかったが、制吐剤はP群では0件であるのに対し、non-P群では20件であった。経口抗がん薬の予防的制吐剤について現在のガイドラインでは推奨できる根拠はないとされているが¹⁵⁾、制吐剤の処方が多いnon-P群では、救済治療薬としての使用で悪心の副作用が減少する交絡因子が存在する可能性がある。一方、P群のUFT/LV初回処方時の制吐剤は0件であり、P群の継続率に影響は認められないため、この交絡因子により本研究の主要評価項目の結果が覆る可能性は低い。

本研究における薬剤師の処方提案数と処方提案採択率はそれぞれ全52件に対して96.1%であった。抗がん薬を対象とした医師診察前の薬剤師介入に関する過去の研究において処方提案採択率は94.6-95.4%との報告がある^{16,17)}。これらの研究結果と同様に本研究の処方提案採択率は高く、本研究においても薬剤師の介入行動は抗がん薬の副作用管理に大きく関与していると推察される。

本研究において最も介入の多かった有害事象は下痢で、処方提案件数9件のうち採択は8件(88.8%)であった。また国内臨床試験においてUFT/LV療法における下痢の発現割合は38.6%と最も頻度の高い副作用であった⁷⁾。本研究におけるP群の下痢の発現割合も41.2%と同程度の頻度を示し最も多く認められた有害事象であった。またnon-P群のUFT/LVの中止事例でも下痢は最も頻度の高い副作用であった。これらのことからUFT/LVの副作用管理においては下痢を特に重点的にマネージメントすることが重要であることが示唆された。

本研究にはいくつか限界点が存在する。一つ目

として単施設の調査であるため症例数が少ないことと、医療スタッフに偏りがあることが挙げられる。二つ目として後ろ向き調査であるため non-P 群は CTCAE の grade 評価に基づく診療録記載が確認できず、すべての非血液毒性の grade が unknown であった。このため、本研究では、2 群間の有害事象に関して比較を行い評価することができなかった。またもう一点後ろ向き調査の限界として服薬アドヒアランスが精密に評価されていない可能性があるため治療の継続率に影響を与えている可能性がある。三つ目として時系列が異なる 2 群間比較であり支持療法の進歩や医療スタッフの配置が考慮できていないことが挙げられる。

本研究では、大腸がん術後の UFT/LV 療法に対する医師診察前の薬剤師介入の効果について評価を行い、治療継続率が向上したことを示した。本研究結果により、本研究の対象において医師診察前の薬剤師介入は副作用管理への関与のみならず、治療アウトカムにおいても有益である可能性が示唆された。

利益相反

開示すべき利益相反なし

引用文献

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版, 金原出版, 2024
- 2) André T, et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial, *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3109–3116.
- 3) Kuebler JP, et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07, *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2198–2204.
- 4) Schmoll HJ, et al.: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis in 1,864 patients, *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 102–109.
- 5) 厚生労働省：我が国の人口について, 第 3 回社会保障審議会年金部会資料 3, 2023 年 5 月 8 日 : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_21481.html, 2024 年 3 月 17 日参照
- 6) Shimada Y, et al.: Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: Final results of JCOG0205, *Eur J Cancer* 2014; 50(13): 2231–2240.
- 7) Shirao K, et al.: Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: Joint United States and Japan study of UFT/LV, *J Clin Oncol* 2004; 22(17): 3466–3474.
- 8) Fujii H, et al.: Pharmaceutical intervention for adverse events improves quality of life in patients with cancer undergoing outpatient chemotherapy, *J Pharm Health Care Sci* 2022; 8(1): 8.
- 9) 若杉吉宣, 他 : 外来がん化学療法施行患者に対する薬剤師介入による副作用および疼痛改善効果についての定量的評価, *医療薬学*, 2015; 41(3): 173–178.
- 10) Kimura M, et al.: Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer, *Mol Clin Oncol* 2017; 7(3): 486–492.
- 11) Nishibe-Toyosato S, et al.: The influence of intervening on the pharmaceutical consultation targeting outpatients with advanced non-small cell lung cancer receiving erlotinib treatment, *Biol Pharm Bull* 2021; 44(9): 1280–1285.
- 12) Hirabatake M, et al.: Pharmacist–urologist collaborative management improves clinical outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer receiving enzalutamide, *Front Pharmacol* 2022; 13: 13.
- 13) Kanda Y: Investigation of the freely available easy to use software ‘EZR’ for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452–458.
- 14) Watanabe J, et al.: S-1 and oxaliplatin versus tegafur-uracil and leucovorin as post-operative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk stage III colon cancer: Updated 5-year survival of the phase III ACTS-CC 02 trial, *ESMO Open* 2021; 6(2): 1–8.
- 15) 日本癌治療学会：制吐剤適正使用ガイドライン 2023 年 10 月改訂 第 3 版, 金原出版, 2023.
- 16) 前勇太郎, 他 : XELOX 療法における薬剤師外来の有用性, *医療薬学*, 2011; 37(11): 611–615.
- 17) 四十物由香, 他 : 経口分子標的薬における薬剤師外来の有用性の検討, *癌と化学療法*, 2013; 40(7): 901–905.

薬局が多職種と連携し在宅で三酸化二ヒ素による化学療法の実施に向けて検討し支援した一例

丸一泰雅^{1,†}, 中村 薫², 川崎博行²
Taiga Maruichi^{1,†}, Kaoru Nakamura², Hiroyuki Kawasaki²

Pharmacy Collaboration with Multiple Professionals to Support Home-based Implementation of Arsenic Trioxide Chemotherapy: A Case Report

Abstract

As the number of patients with cancer increases, so does the demand for chemotherapy. Here we present a case of arsenic trioxide chemotherapy administered at home to a man in his 30s with relapsed acute promyelocytic leukemia. Kida Life Pharmacy prepared the medications, provided medication guidance, and worked with multiple departments to implement the home-based chemotherapy. Specifically, the pharmacists developed an anticancer drug administration manual, considered risk management procedures, and shared the patient's information online to support the home-based treatments. Fifty-three treatment sessions were conducted outside the hospital; of them, 36 were administered at the patient's home. Home-based chemotherapy improves patient quality of life. In this case, the pharmacists were involved in the treatment process from hospital discharge to the completion of home-based chemotherapy.

Key words

pharmacy pharmacist, home-based chemotherapy, interprofessional collaboration, arsenic trioxide, relapsed acute promyelocytic leukemia

要旨和訳

がん患者の増加に伴い、化学療法の需要が高まっている。本症例報告では、再発急性前骨髄球性白血病の30代男性に対し、在宅での三酸化二ヒ素による化学療法を実施した症例について報告する。木田らいふ薬局が薬剤調製と服薬指導を担当し、多職種と連携して在宅化学療法を実現した。具体的には、安全キャビネットを用いた抗がん剤調製マニュアルの作成、リスク管理手順の検討、オンラインでの患者情報の共有を行い、在宅での治療を支援した。結果、入院外で53回の抗がん剤治療が行われ、うち36回を在宅で治療した。在宅化学療法の実施は患者の生活の質向上に寄与する。本報告では、在宅化学療法の退院から治療終了までの一連の治療過程に薬局薬剤師が関わった事例を紹介する。

キーワード 薬局薬剤師, 在宅化学療法, 多職種連携, 三酸化二ヒ素, 再発急性前骨髄球性白血病

[受付: 2024年5月1日 受理: 2024年9月18日]

1 北陸クオール株式会社 人財教育部 Hokuriku Qual Co., Ltd., Human Resources Education Department

2 北陸クオール株式会社 木田らいふ薬局 Hokuriku Qual Co., Ltd., Kida Life Pharmacy

† Corresponding author

緒言

世界中でがん患者は増加しており、化学療法の需要は増加している。化学療法は手術や放射線療法と並んでがん治療の標準的な手段であり、近年ではその多くが通院で行われているが、がん治療の進歩により、在宅で化学療法を提供することが可能となっている¹⁾。患者は在宅で治療を受けることで、病院への頻回な通院が不要となるなど、生活の質 (quality of life; QOL) の向上が期待される。在宅での抗がん剤投与には、診療報酬上の認可があり、医師の指導のもとで適切に行われることが求められている。しかしながら、抗がん剤の調製、曝露対策、安全な廃棄といった諸課題が存在し、在宅での実施例は限られている。本邦でも在宅で化学療法を行った症例報告²⁾はあるが、薬局が安全キャビネットです薬剤調製し、服薬指導を担当した症例は確認できていない。

三酸化二ヒ素の白血病治療効果は数多くの研究で報告されており、急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL) の再発例に対しても有効である³⁾。三酸化二ヒ素は APL の白血病細胞をアポトーシスへと導き、また、PML-RARA 蛋白を分解する作用を持つ。一方で不整脈を引き起こす可能性があり、特に QT 延長については torsades de pointes という致命的な心室性不整脈を引き起こすとされ、注意が必要である。そのため、三酸化二ヒ素の投与は通常、入院治療として行われることがほとんどで、在宅治療が行われた事例は非常に少ない。今回、当薬局で実施した在宅での三酸化二ヒ素の調製と服薬指導、そして関係した多職種との連携

について紹介する。

経過

再発 APL のため三酸化二ヒ素による化学療法を受ける 30 歳代男性が在宅での治療を希望したため、木田らいふ薬局 (当薬局) が担当した。在宅化学療法を安全に実施する方法を多職種と検討した。具体的には、薬局での三酸化二ヒ素の調製手順をマニュアル化し、在宅での投与手順と連携方法を決定し、治療の経過や副作用を管理するために在宅医療を担当する医師 (在宅医師) のカルテ情報をオンライン上で共有する環境も整備した。その結果、入院外で 53 回の抗がん剤治療が行われ、うち 36 回が在宅で実施することが出来た。概要は図 1 に示す。

本報告に関しては「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表におけるプライバシー保護に関する指針」に従い、患者に説明を行い、同意を得た。

1. 患者情報

患者：30 代、男性

現病歴：X-2 年 7 月、APL 発症にて入院治療を開始した。寛解に至り、退院後は外来通院していた。X 年 9 月 6 日、再発のため入院にて寛解導入療法として三酸化二ヒ素投与が開始 (11 月 4 日までの予定) された。

家族背景と本人の希望：妻と子の 3 人暮らしであり、子は生まれて間もない時期の入院であった。妻は治療支援と子育ての両立を強いられ、患者は妻の負担を軽減するためにも在宅で治療したいという強い希望があった。

■入院下での化学療法 □在宅および外来での化学療法
回数は化学療法を実施した回数、()内はそのうち在宅での化学療法実施回数を示している。

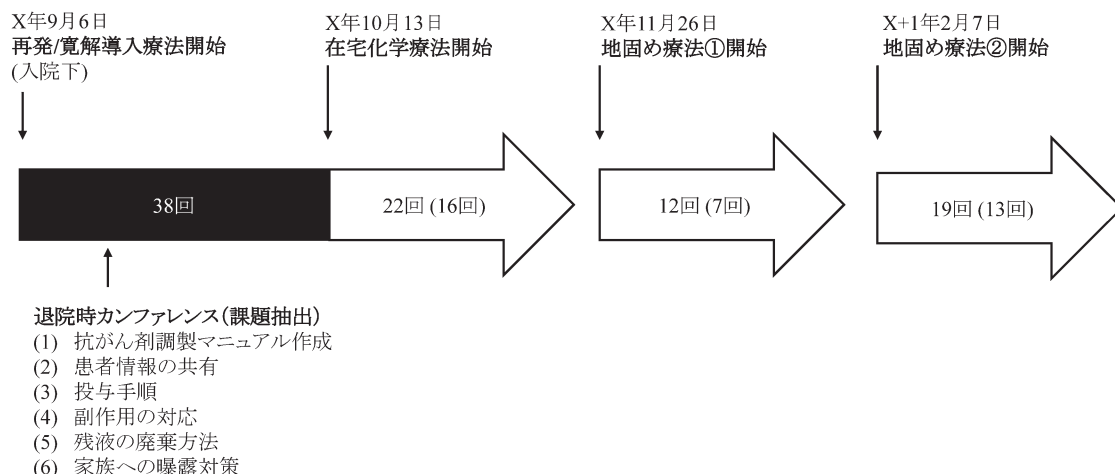


図 1 本症例報告全日程の概要

化学療法レジメン：

寛解導入療法は、1回体重1 kgあたり三酸化二ヒ素注0.15 mgを生理食塩液に混合して250 mLとし、2時間かけて1日1回静脈内投与を行う。骨髄寛解が得られるまで最大60回投与を行う。

地固め療法は、1回体重1 kgあたり三酸化二ヒ素注0.15 mgを5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して100~250 mLとし、1~2時間かけて1日1回静脈内投与を行う。寛解導入終了後3~6週間後に開始し、5週間の間に合計25回投与を行う。

併用薬：

グラニセトロン塩酸塩錠1 mg 2錠
1日1回13時（三酸化二ヒ素注投与前）
塩化カリウム徐放錠600 mg 4錠
1日2回朝・夕食後
酪酸菌配合錠 6錠
1日3回毎食後
タンニン散アルブミン末 1g
下痢時
ベラパミル塩酸塩錠40 mg 1錠
不整脈時
アセトアミノフェン錠300 mg 1錠、アセトアミノフェン錠500 mg 1錠
頭痛時

2. 退院時カンファレンスへの参加

在宅での注射抗がん剤投与では、抗がん剤の調製や曝露防止、安全な廃棄、投与時の副作用への対応など、病院と同じように保険薬局で対応していく必要があると考え、当薬局の薬剤師（担当薬剤師）は退院時カンファレンスに参加した。カンファレンスには病院医師、病院薬剤師、病院看護師、在宅医師、訪問看護師、三酸化二ヒ素注製造販売企業の医薬情報担当者と担当薬剤師が参加した。そこで在宅での化学療法実施に向け、(1)抗がん剤調製マニュアル作成、(2)患者情報の共有、(3)投与手順、(4)副作用の対応、(5)残液の廃棄方法、(6)家

族への曝露対策の課題について検討した。

3. 課題に対する取り組み

退院時カンファレンスで各課題の対応策は以下のように決定し、治療準備から実施期間を通して遵守された。

(1) 抗がん剤調製マニュアル作成

三酸化二ヒ素の調製について曝露対策を行った上での調製手順を決定した。調製は当薬局内に設置してある省スペース型安全キャビネット SG-303（日科ミクロン株式会社、埼玉県）を利用した。病院での調製と同じ運用を試みるため、担当薬剤師は病院薬剤師から指導を受けた。三酸化二ヒ素注の調製手技、調製後の薬剤の取り扱い、調製記録の作成、残液廃棄の方法、薬剤調製後から投与までの流れを学び、薬局版の抗がん剤調製マニュアルを作成した。特に曝露対策に重点を置いて、「病院・薬局実務シリーズII注射薬調剤 基本と実践」⁴⁾を参照して、調剤室に入る前、作業準備、調製、作業終了、調剤室から出る前のセクションごとで作成した。寛解導入療法は連日投与であり、週2回は外来で投与し、残り5回を在宅で投与することとなった。担当薬剤師は週3回（火、木、土）に抗がん剤を調製し自宅に届けることを決定した。具体的な投与スケジュールと薬剤師の訪問計画（X年10月分）については図2に示した。

(2) 患者情報の共有

薬剤調製後に使用されず廃棄となるリスクを回避するためにも、患者の体調等をリアルタイムで情報共有することが必須となる。そこで外来での投与を担当する医療機関の診療カルテ情報は、地域医療情報連携システム「ふくいメディカルネット」（ふくい医療情報連携システム運営協議会、福井県）で参照した。また、在宅医師のカルテ情報は在宅医療用クラウド型電子カルテ「homis」（メディカルインフォマティクス株式会社、東京）で共有することとした。担当薬剤師はふくいメディカルネットで血

X年 10月 月間予定表

患者名	作成者	木田らいふ薬局 川崎	作成日	X/10/11	更新日																											
月	10月																															
	日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
曜日	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	
薬の投与場所														自	病	自	自	病	自	自	自	病	自	自	病	自	自	自	病	自	自	
薬のお届け															①		②			②		①		②			②		①		②	
投与回数 (Max:60)																																

薬の投与場所 自：自宅
病：病院（外来化学療法室）

薬のお届け ①：1日分
②：2日分

図2 月間予定表

清電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウムなど）、クレアチニン値などの採血結果の確認を行い、homis で在宅医師が入力した患者の体調等の内容と注射調製の指示を確認し、薬剤調製を開始した。担当薬剤師が患者宅で指導した内容も、homis を通じてリアルタイムに在宅医師、訪問看護師への情報を提供した。病院医師には速やかに訪問薬剤管理指導報告書を提出した。

(3) 投与手順

在宅医師と訪問看護師とで協議し、在宅での抗がん剤注射薬の投与手順を以下のように取り決めた。投与日の8:00に在宅医師がオンライン診療で抗がん剤投与可否を判断する。9:00に担当薬剤師は homis にて投与可否を確認した後、薬剤調製を開始する。13:00に担当薬剤師は自宅を訪問し、備えてある薬剤保管ケース内にセットし、前投与薬剤であるグラニセトロン塩酸塩錠の服薬を確認する。13:30に訪問看護師が自宅を訪問し、患者の体調を確認した後、抗がん剤注射薬の投与を開始する。訪問看護師の曝露対策として、抗がん剤の調製時には閉鎖式薬物移送システムであるケモセーフロック™ バッグスパイク（テルモ株式会社、東京）を使用し、投与時にはケモセーフロック™ バッグスパイクに適合するケモセーフロック™ 輸液セット（テルモ株式会社、東京）を使用した。

(4) 副作用の対応

三酸化二ヒ素を投与する際には12誘導心電図を最低週2回実施し、不整脈を監視することが推奨されている⁵⁾。そこで、週に2回の医療機関での外来化学療法時に、心電図波形に異常がないか確認することとした。また、在宅で患者が動悸や胸痛を感じた場合にはチェックミープロBアドバンスモデル（三栄メディシス、京都）を使用して心電図の簡易測定を行い、波形の乱れがあれば、事前の在宅医師の指示に基づき、頓用薬（ベラパミル塩酸塩錠40mg）を1回分服薬することとした。外出時にも頓用薬を携帯することとした。在宅で三酸化二ヒ素注の投与中はiSpO2 パーソナル血中酸素飽和度モニタ（マシモジャパン株式会社、東京）を用いて常時脈拍を測定し、異常時には警報がなるように設定した。また、三酸化二ヒ素により低カリウム血症が高頻度に発現するため、塩化カリウム徐放錠600mgの服薬アドヒアランス維持は重要であり、服薬管理は服薬カレンダーを導入した。体調が万全でない一時期には、服用日を記載する一包化調剤で支援した。

(5) 残液の廃棄方法

三酸化二ヒ素は毒薬として指定されており、心電図QT延長、APL分化症候群等の重篤な副作用が報告されている。その毒性から廃棄は、各種法令（廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年

9月23日政令第300号）、下水道法（昭和33年4月24日法律第79号）、土壤汚染対策法（平成14年5月29日法律第53号）、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（平成11年7月13日法律第86号）により規制されている⁶⁾。残液廃棄方法は、にアンプル開口部をフィルムで栓を施し、漏れないようにし、他の廃棄物とは区別して産業廃棄物処理業者に処理を委託した。

(6) 家族の曝露対策

在宅で化学療法を行うため、家族への三酸化二ヒ素の曝露対策を行う必要があった。退院時カンファレンスで、病院医師が家族に対して在宅における一般的な曝露対策について指導があった。退院後に自宅では担当薬剤師が本人及び家族に対して、現場に即した曝露対策を指導した。具体的には、排泄後はトイレの蓋をしめてから2回流す、その後、使い捨てのシートにてトイレを掃除するなどである。

4. 治療経過

X年9月6日から入院中に寛解導入療法開始された。10月13日に38回目の三酸化二ヒ素注を入院下で施行した後に、退院となった。在宅では、図2に示したスケジュールで投与され、再入院することなく11月4日に60回目の投与を完了した。その後、11月26日から地固め療法1コース目を、X+1年2月7日から2コース目を在宅で行った。その後、副作用のため入院となり、骨髄移植を行った。在宅で計36回の抗がん剤治療を実施した。

考察

本症例では、退院時カンファレンスで検討した課題対策は大きな修正なく実施でき、在宅で36回の化学療法が可能となった。抗がん剤調製マニュアル作成では、担当薬剤師が病院に出向き、病院薬剤師の指導を受け、関係する職種と綿密に計画準備を行ったことが役立った。すでに担当薬剤師は、クリーンベンチでの注射剤調製を日常的に実施しており、基礎的技術を身に付けていた。

患者情報の共有は、Information and Communication Technology (ICT) を利用したことが、在宅化学療法の実施を可能にしたと考える。本症例において連携した職種を図3で示す。

投与手順は、計画通りの投薬スケジュールを一貫して遵守できた。本症例はオンライン診療により、投与日8:00の抗がん剤投与可否判断を容易としたことで薬剤調製作業もスムーズになり、患者宅での薬物投与まで大きなトラブルなく継続できたと考える。また、本症例では薬局と患者までは8kmの距離があり、担当薬剤師が連日、薬剤調製して訪問

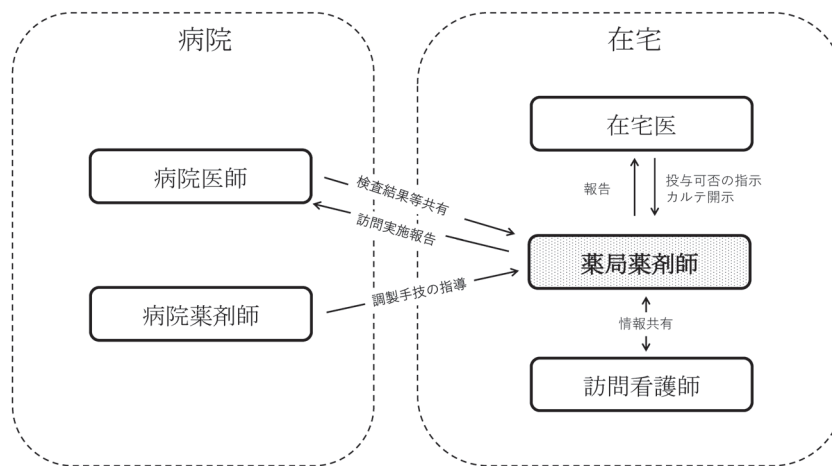


図3 薬局薬剤師が連携した職種

することは困難であることから、三酸化二ヒ素注は2日分まとめて調製する方法で行った。三酸化二ヒ素注調製は室温で72時間の安定性が保証されているが、細菌学的な見地から速やかに使用することが推奨されている。平成30年4月11日第1回 医薬品医療機器制度部会 参考資料2「注射用抗がん剤の適正使用と残液の取扱いに関する手引きについて」では、ISO Class 5相当で調製後にISO Class 8相当に保管したバイアルの保存条件は、2日間とされている。退院時カンファレンス時に製造販売企業の医薬情報担当者からの製剤情報も鑑みて、2日分まとめて調製する方法を採用したことは妥当と考える。

副作用対策は最も注意した点であった。週に2回の心電図検査は病院での治療時に行い、在宅ではチェックミープロBアドバンスモデルやiSpO2パーソナル血中酸素飽和度モニターを用いて心電図の簡易測定や脈拍の乱れの指標として用いた。本症例においては、医療機関外来化学療法時での心電図検査時に上室性期外収縮が確認され再入院となったが、在宅での治療時では重篤な副作用の疑いで緊急受診することはなかった。在宅での機器導入には制約があるため、今後の技術の進歩に期待したい。

残薬の廃棄方法や家族の曝露対策はトラブルなく実施できた。担当薬剤師が、患者宅で本人及び家族に現状に合わせた指導を行ったこと、予め訪問看護師との情報共有を行ったことが役立ったと考える。

Evans JMらは、在宅での化学療法は安全であり、入院や外来で行われている治療の代替手段となる可能性があると考えしている²⁾。本症例において、在宅で化学療法を実施するために薬局薬剤師が支援し、患者のQOL向上と治療に貢献することができた。在宅で化学療法を実施することは、患者のQOL向上に寄与するだけでなく医療費の削減効果が期待できるため、今後も需要が高まると予想する。本症例では三酸化二ヒ素注という比較的規制が

厳しい抗がん剤を患者本人、家族、多職種が協力体制を整えることで実現した。今後の更なる普及のためには、QTc延長などの副作用管理を可能とするデバイスの実用化などを期待したい。

本邦において、在宅で化学療法を行った症例報告⁸⁾はあるが、事前の準備から多職種との連携に至るまで詳細にまとめた報告はない。本報告では、可能な限り具体的内容も記載することで今後の在宅化学療法に貢献できると考える。しかし、本報告は1事例での知見であるため、今後、症例を重ねていきたい。

結論

今回、薬局薬剤師が参画することで、在宅での三酸化二ヒ素注射の投与を実施することが出来た症例を紹介した。これは退院時カンファレンス開催から在宅化学療法開始、終了に至るまでの情報共有や事前準備など、本人と家族を含む多職種との連携で可能となった。

謝辞

本論文の作成にあたり、ご助言を賜りましたクオール株式会社教育研修本部の島貫英二先生に深く感謝申し上げます。

利益相反

本論文のすべての著者は開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Home-Based Chemotherapy for Cancer: <https://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs52615>, (アクセス：2024年03月08日)
- 2) Evans JM, et al.: A multi-method review of home-based chemotherapy, *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016; 25(5): 883–902.
- 3) 一般社団法人日本血液学会：造血器腫瘍診療ガイドライン2018年補訂版：金原出版，2018: pp. 56–57.
- 4) 伊賀立二：病院・薬局実務シリーズII 注射薬調剤 基本と実践 (内野克喜，鈴木洋史，中村均，山村喜一 編)：じほう，2008
- 5) 日本新薬株式会社：トリセノックス®点滴静注12 mg 適正使用ガイド，2022年10月作成
- 6) 厚生労働省医薬食品局：三酸化ヒ素注射液の保管管理及び廃棄について：薬食発第1126002号，平成16年11月26日
- 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：トリセノックス注審査報告書，平成16年8月16日
- 8) Michiho N, et al.: A case of patient with malignant lymphoma who received home chemotherapy and achieved a good remission, *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36(Suppl 1): 54–56.

テポチニブ導入後の心嚢液貯留を伴う全身性浮腫からの改善例報告と早期発見のためのフローチャート作成

永見恵里奈^{1,†}, 植木大介¹, 島田昌裕², 田村厚久², 近藤直樹¹
Erina Nagami^{1,†}, Daisuke Ueki¹, Masahiro Shimada², Atsuhisa Tamura², Naoki Kondo¹

Report of Improvement from Generalized Edema with Pericardial Effusion After Introduction of Tepotinib and Creation of a Flowchart for Early Detection

Abstract

Tepotinib, a molecularly targeted drug, is the first-line treatment for MET gene-mutation-positive advanced or recurrent non-small cell lung cancer. A serious side effect of tepotinib is fluid retention, which occurs at a high rate of 72.3%, of which 59.2% of cases are peripheral edema. Here, we report a patient who developed peripheral edema along with pericardial effusion, which occurs in less than 1% of cases. The patient developed pleural effusion 36 days after starting tepotinib, but the drug was continued because efficacy was shown against the primary lesion. Outpatient follow-up on day57 showed cardiac enlargement and pericardial effusion, so the drug was discontinued and the patient was hospitalized. Prednisolone and furosemide were mainly used as treatment, and the patient improved to baseline over the course of 3 months and was discharged on day142. However, no literature has reported specific treatments and we had difficulty dealing with the situation in this case. Therefore, we worked with respiratory physicians and cardiologists to create a flowchart of steps for early intervention of pericardial effusion in patients taking tepotinib.

Key words

tepotinib, MET, non-small cell lung cancer, peripheral edema, pericardial effusion, flowchart

要旨和訳

分子標的薬であるテポチニブはMET遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌の1次治療として用いられる。テポチニブの重大な副作用として体液貯留があり、72.3%と高い割合で生じるが、そのうち59.2%が末梢性浮腫である。今回、末梢性浮腫に加え発現頻度が1%未満である心嚢液貯留が出現した患者を経験したため報告する。テポチニブ内服開始後36日目で胸水が出現したが、原発巣への奏効が認められたため継続とし、57日目の外来フォローで心拡大、心嚢水出現を認めため、中止し入院となった。治療薬としては、プレドニゾロン、フロセミドを主に使用し、3ヵ月かけてベースラインまで改善がみられ、142日目で退院となった。しかし、具体的な治療法に関する文献報告がなく対応に難渋したため、呼吸器内科、循環器科の医師と連携し、心嚢液貯留の早期発見と早期対応のための手順を示したフローチャートを作成した。

キーワード テポチニブ, MET, 非小細胞肺癌, 末梢性浮腫, 心嚢液貯留, フローチャート

[受付: 2024年7月19日 受理: 2024年10月30日]

1 独立行政法人国立病院機構東京病院薬剤部 Department of Pharmacy, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

2 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター Center of Respiratory Disease, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

† Corresponding author

緒言

肺癌は我が国の部位別がん死亡数において第1位となっており¹⁾、近年では分子標的治療薬や免疫治療薬など新規治療薬の開発が盛んに行われている。肺癌と診断された患者の約85%は非小細胞肺癌(NSCLC)であり²⁾、そのうちMET(mesenchymal-epithelial transition factor)遺伝子のエクソン14スキッピング変異を有するNSCLC患者の割合は3%程度である³⁻⁵⁾。テポチニブは、METチロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示す低分子化合物であり⁶⁾、MET遺伝子変異陽性のNSCLCに対してカブマチニブとともに1次治療に推奨されている⁷⁾。テポチニブの重大な副作用として体液貯留があり、130例中94例(72.3%)と高い割合で生じるが、そのうち77例(59.2%)が末梢性浮腫であり、心嚢液貯留をきたした症例の報告は1例(0.8%)のみである⁸⁾。

今回、テポチニブ開始後、末梢性浮腫と胸水に加えて心嚢液貯留を生じた症例を経験した。プレドニゾロン、フロセミドを使用して回復には至ったが、中止の判断基準や循環器科コンサルトのタイミングが明確でなかったことに加え、浮腫の遷延や、一時的に酸素吸入が必要となるなど、入院期間としては85日を要し、対応に難渋した部分が見られた。このことから、スクリーニングを含めて早期に異変を察知することで、入院や長期治療を未然に防ぐことを目的として、本症例の経過をもとに、心嚢液貯留の早期発見と早期対応のための手順を示したフローチャートを作成したため、報告する。

症例

80代 女性 身長147 cm 体重41.1 kg
臨床診断：肺腺癌 Stage IIIB MET 遺伝子変異陽性
既往歴：糖尿病、双極性障害
サプリメント・健康食品：なし
喫煙：なし
Laboratory Data (X年4月17日テポチニブ開始時)
ALB 4.1g/dL, AST 20U/L, ALT 9U/L, CRE 0.7mg/dL,
e-GFR 60 mL/min/1.73 m², GLU 116 mg/dL, Na 140
mEq/L, Cl 103 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Ca 9.3 mg/dL,
BNP 58.4 pg/mL, WBC 3700/ μ L, Hb 12.6 g/dL, PLT
23.5 \times 10⁴/ μ L, KL-6 362 U/mL

治療経過

X-1年8月気管支鏡検査により右下葉肺腺癌cT4N2M0のStage IIIBと診断され、X-1年9月にMET遺伝子変異陽性が判明し、放射線治療60 Gyが施行された。

X年4月11日に腫瘍マーカー上昇、肺転移、胸水増加より再発(cT4N2M1a)の診断となり、X年4月18日テポチニブ500 mg/dayで内服を開始した(day1)。開始時の胸部Xp所見における心胸郭比(CTR)は44.7%であった。テポチニブ開始時の併用薬を表1に示す。Day36の胸部Xp所見でCTR 51.9%の心拡大と胸水が確認されたことに加え、全身性浮腫 grade 1、低アルブミン血症 grade 1が認められたが、肺病変の改善が得られていることからSDと判断し治療は継続された。Day57の胸部Xp所見でCTR 52.4%と更なる心拡大に加え、胸水の増加、BNP 100.0 pg/mLに上昇、全身性浮腫 grade 2に増悪したことによる3 kgの体重増加と食欲不振 grade 3が認められたためテポチニブは中止された。Day63に呼吸苦、左背部痛を主訴に緊急受診し、両側胸水増加と心不全の診断となり入院で精査したところ、胸部Xp所見でCTR 60.7%と心拡大の増悪を確認し、体動困難であることから全身性浮腫 grade 3と判断しday64からフロセミド錠10 mg/dayを開始した。また、day63の入院時CRP 20.68 mg/dLであり、胸部Xpでは感染兆候は認められず、尿検査の結果、尿路感染症を起こしており、セフトリアキソン注2 g/dayを開始した。Day64に施行された経胸壁心エコーでは心膜液貯留(左室側10 mm程度、右室側20 mm程度)、1回拍出量係数22.3 mL/m²、左室駆出率(LVEF) 62.8%、12誘導心電図(心電図)では洞結節調律、低電位差がみられたことから、心嚢液が貯留しLVEFが保たれた心不全状態であることが確認された。Day65に胸腔穿刺を実施し、800 mLの黄色透明胸水が廃液されたが、細胞診はClass IIであったため癌性は否定された。胸水からは結核菌および細菌の検出はみられず、血液培養も陰性であった。Day65の採血で、TSH 0.786 μ IU/mL、FT3 2.39 pg/mL、FT4 1.05 ng/dLであり、甲状腺機能低下による浮腫の可能性は低いと考えられた。Day66に循環器科へコンサルトしたところ、経過から心臓自体のイベントは否定されたため、テポチニブによる低アルブミン血症、胸水、心嚢水および末梢性浮腫などの溢水が疑われた。心嚢穿刺は行われなかったが、他の所見より結核性、化膿性心膜炎の可能性は極めて低いと考えられた。難治性薬剤性有害事象と考えられるため、抗炎症作用を期待してday66から薬剤性肺障害の診断・治療の手引き⁹⁾を参考にプレドニゾロン(PSL)注40 mg/day(1 mg/kg)で治療を開始した。Day68に尿路感染症

表 1

テポチニブ開始時の併用薬

Rp		
1	トラゾドン錠25mg	1回1錠 1日1回寝る前
2	ゾルピデム5mg錠	1回1錠 1日1回寝る前
3	ラメルテオン8mg錠	1回1錠 1日1回寝る前
4	トラゼンタ5mg錠	1回1錠 1日1回朝食後
5	アローゼン顆粒0.5g	1回1包 1日1回寝る前
6	ミヤBM錠20mg	1回1錠 1日3回朝・夕・寝る前
7	ランソプラゾール30mg錠	1回1錠 1日1回 夕食後
8	マグミット錠250mg	1回2錠 1日2回朝・夕食後
9	セレニカR顆粒40%	1回100mg力価 1日1回夕食後
10	テトラミド錠10mg	1回0.5錠 1日1回朝食後
11	テトラミド錠10mg	1回1錠 1日1回寝る前
12	エビリファイ錠1mg	1回1錠 1日1回朝食後
13	アコファイド錠100mg	1回1錠 1日2回朝・夕食後

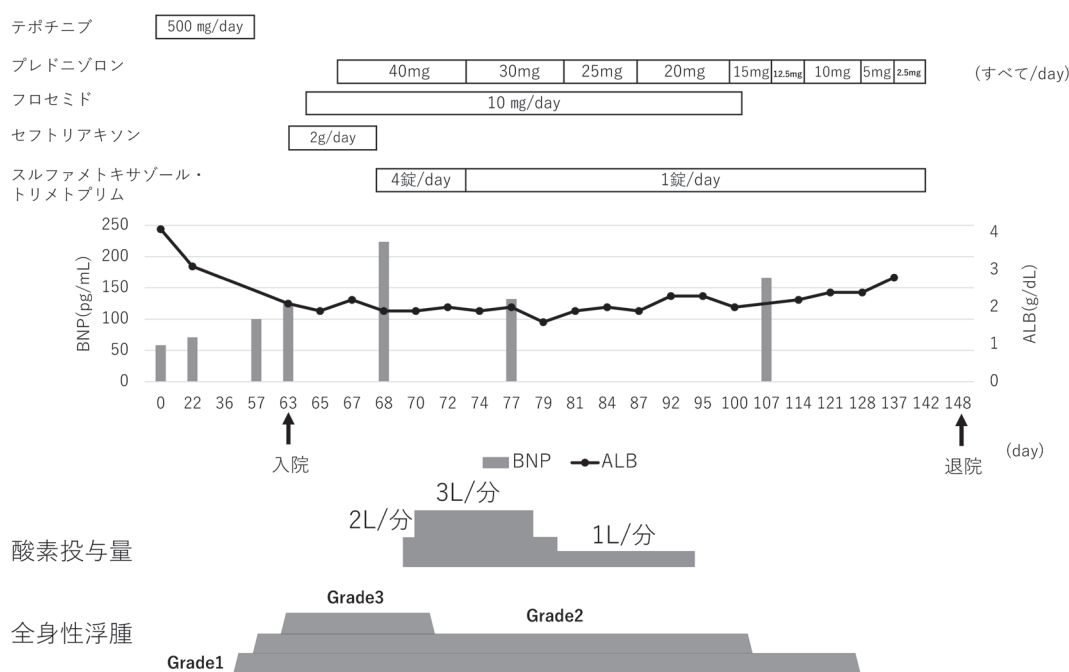


図 1 テポチニブ開始から退院時までの臨床経過

に対して、セフトリアキソン注からスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠4錠/day内服に変更となった。Day68にBNP 223.6 pg/mLと更なる増悪が認められ、day69に酸素を2L/分で開始し、day70には3L/分に増量となった。Day72に下腿浮腫は軽減し全身性浮腫 grade 2となったが、右胸水は横ばい、左胸水は増加していた。Day73からPSL 30 mg/dayに減量し、その後1-2週間かけて5mgずつ漸減した。また、尿路感染症は改善がみられたことから、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠はニューモシスチス肺炎発症抑制の用法である1錠/dayに減量し継続となった。Day77にBNP 131.9 pg/mLとなり、ピークアウトを確認した。呼吸苦も改善がみられ、day79に酸素2L/分に減量し、

day80には酸素1L/分まで減量となった。Day87の胸部Xp所見ではCTR 53.2%まで改善したことに加え、両側ともに胸水の減少傾向が確認された。Day92の胸部Xp所見でCTR 50.9%まで改善し、左胸水はほぼ消失したことを確認し、day94に酸素投与終了となった。Day101には全身性浮腫 grade 1となり、フロセミド錠を終了とした。Day119の胸部Xp所見においても胸水の改善傾向は続いており、CTR 47.1%と治療開始前のスクリーニング時まで改善された。肺転移再発部位はPRを維持しており、テポチニブ中止に伴うがん病変の増悪はみられなかった。Day127には全身性浮腫の症状は消失した。Day142にPSL終了とし、85日の入院期間を経てday148に退院となった。テポチニブ開始から退院時までの臨

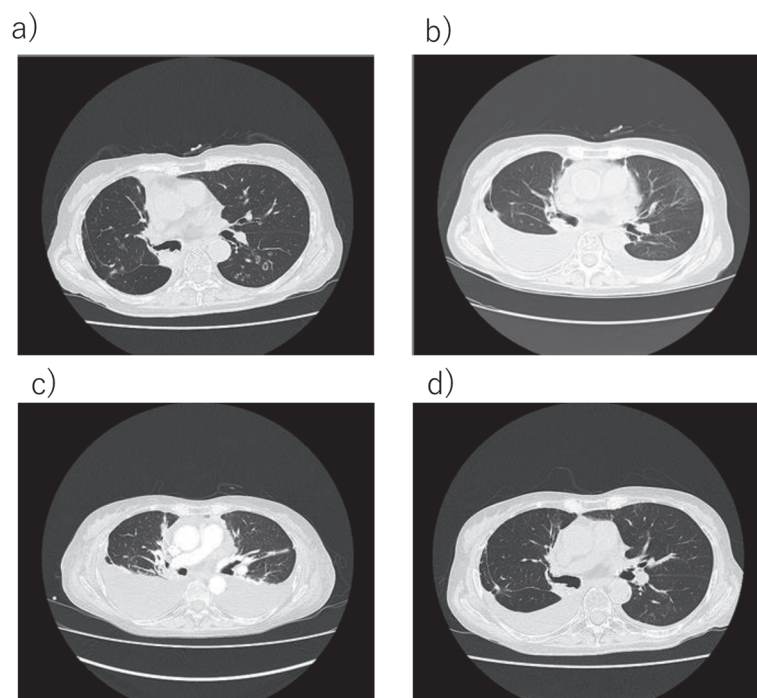


図2 胸水の推移 a) テポチニブ開始前、b) day63 入院時、c) day72 胸水増悪時、d) day119 胸水改善

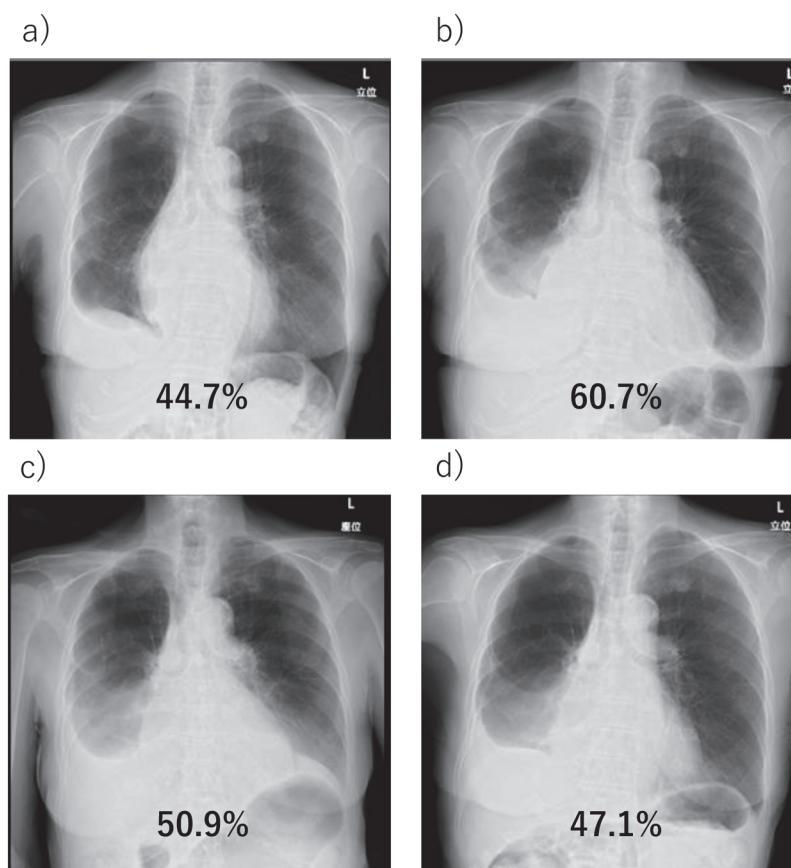


図3 心胸郭比 a) テポチニブ開始前、b) day63 心拡大、c) day92 心拡大改善傾向、d) day119 正常まで回復

床経過を図1、胸水の推移を図2、心胸郭比の推移を図3に示す。

考察

末梢性浮腫は進行性固形腫瘍患者を対象とした

テポチニブの第I相試験 (n=149) で最も頻度の高い治療関連有害事象 (AE) の1つであり、テポチニブを投与された患者の26%で報告されている¹⁰⁾。2016年9月13日から2020年1月1日までの症例を集積したMET 遺伝子変異陽性のNSCLC患者を対象としたテポチニブの第II相 VISION 試験 (n=152) においても、末梢性浮腫は63%と最も頻度の高いAEであり¹¹⁾、日本人のサブグループ解析においても、末梢性浮腫は47%と2番目に多いAEであった¹²⁾。このようにMET 阻害剤を投与されている患者における浮腫の発生率が高いにもかかわらず、そのメカニズムに関する文献の情報は限られている。MET は発がん原性遺伝子であり、その遺伝子産物は肝細胞増殖因子 (HGF) に結合し、細胞周期、増殖、運動性、浸潤、抗アポトーシス効果、血管新生など、幅広いシグナル伝達経路を制御することが知られている¹³⁾。HGF は強力な血管新生作用をもつタンパク質であり、血管透過性と炎症を阻害し、トロンビン誘発性の内皮透過性を弱める効果がある^{14, 15)}。MET が阻害されることでHGF/MET シグナル伝達が破綻し、血管内皮の透過性バランスを乱す可能性があり、浮腫の発生を促進すると報告されている¹⁵⁾。心嚢液貯留に関してはVISION 試験において1例報告されているのみであるが⁸⁾、心嚢においても血管透過性の亢進が起きた結果、心嚢液貯留が引き起こされる可能性がある。損傷した心臓において、HGF は心筋細胞の生存促進 (抗アポトーシス作用、抗オートファジー作用)、血管新生、線維化の抑制、炎症・免疫調節作用、心臓内幹細胞の活性化による再生を促進することで、心臓保護に重要な役割を果たしていることが知られており、HGF/MET シグナル伝達を阻害することにより心毒性が生じる可能性を考慮する必要があると報告されている¹⁴⁾。

末梢性浮腫発現に対するテポチニブの治療内容としては、VISION 試験において、16%が減量、18%が休薬、5%が中止となった¹¹⁾。日本人のサブグループ解析においては、末梢性浮腫は管理可能な副作用であり、治療中止には至った例はなかったとの報告がある¹²⁾。

末梢性浮腫や胸水等を含む体液貯留関連の発現時期は、VISION 試験において日本人を含む全患者 (n=80) で中央値43日 (5~797日) と報告されている¹⁶⁾。VISION 試験での追跡調査を含めた2020年7月1日までのデータ (n=225) では、胸水の発現期間の中央値は16.6週 (0.1~88.9) で、改善するまでの期間の中央値は56.1週 (0.6~84.4) であったと報告されている¹⁷⁾。

本症例では、全身性浮腫の症状が5週目と早期に発現し、8週目でテポチニブ中止とし、18週目で改善された。臨床試験よりも発現時期が早い、早期

に原因薬剤を中止することで、改善するまでの期間を短縮できた可能性が考えられる。しかし、心嚢液貯留に関しては、対応に難渋した部分もあった。要因としては、テポチニブが奏効しており、中止のタイミングの判断が難しかったこと、心拡大はみられたが循環器科へのコンサルトのタイミングが明確ではなかったことが挙げられる。また、day63の入院時CRP 20.68 mg/dLであり、胸部Xpでは感染兆候は認められず、尿検査の結果、尿路感染症を起していたことに加え、食事摂取量が2割程度の食欲低下に伴い血清アルブミン値の回復が乏しく、浮腫の改善を難しくしていたことも考えられる。実際にテポチニブ休薬後も胸水、心拡大は30日、下腿浮腫は15日増悪が続いた。VISION 試験では体液貯留に対してフロセミド、副腎皮質ホルモン剤の投与、リンパ管ドレナージが行われていたと記載があるが、用量や投与期間は明確ではなく¹⁶⁾、3ヵ月弱の期間を要した。本症例の副作用出現までにテポチニブ投与による心嚢液貯留を生じた先行研究等はなく、テポチニブの休薬、フロセミドの投与による改善も乏しかった。そのため、心嚢液貯留の発症原因の一つと考えられる炎症作用を抑制すべく、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き⁹⁾を参考にしてプレドニゾン1 mg/kg/dayでの投与を開始とした。

この経験をもとに、心嚢液貯留の早期発見と早期対応を確実かつ円滑に行うことが重要であると考え、本症例の経過と臨床試験時における検査内容を参考に、実臨床で対応可能な当院独自のフローチャートについて、呼吸器内科および循環器科の医師と協議し、作成した。フローチャートを図4に示す。

MET 遺伝子変異陽性のNSCLC患者を対象としたテポチニブのVISION 試験の治験実施計画書で定められた検査スケジュールでは、胸部Xp画像は治療開始前のスクリーニング時のみであり、心電図はスクリーニング時、サイクル1およびサイクル2のday1 (投与前後)、サイクル3のday1 (投与前)、サイクル3以降は3サイクルごと、または臨床的な必要性に応じて、投与終了時、30日後の安全性追跡調査来院時に測定とされていた (1サイクルは21日と規定)¹¹⁾。経胸壁心エコーはうっ血性心不全の既往があるまたは臨床的に必要と判断された場合のみ投与前にスクリーニングが行われていた¹¹⁾。これらを参考に、薬剤師がフローチャートのベースを作成し、治療開始前のスクリーニング検査として、胸部Xp画像、心電図を必須とした。循環器科医からは、治療前の状況と比較ができるよう、うっ血性心不全の有無に関わらず経胸壁心エコーを実施し、BNP測定を推奨された。また、呼吸器内科医からは、定期的な体重測定と、胸部Xp画像をもとにCTRを計測しておくことが提案された。当該医師の提案を踏まえ、2-3週間後にCTR、心電図、体重を確認し、

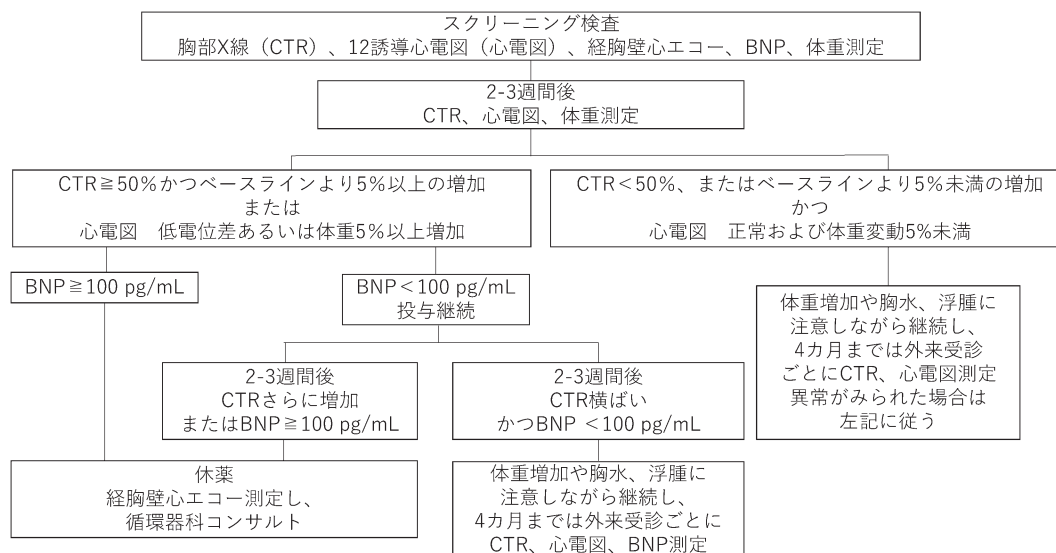


図4 テポチニブにおける心嚢液貯留の早期発見と早期対応のためのフローチャート

CTR \geq 50% かつベースラインより5% 以上増加、または心電図で低電位差が確認された場合、あるいは5% 以上の体重増加がみられた場合はBNPを追加測定することとした。BNP \geq 100 pg/mLとなった場合は休薬し、経胸壁心エコーを測定し循環器科にコンサルトを行うこととした。BNP<100 pg/mLとなった場合は投与継続し、さらに2-3週間後もフォローを行い、CTRがさらに増加した場合やBNP \geq 100 pg/mLとなった場合には休薬し、経胸壁心エコーを測定し循環器科にコンサルトを行う方針とした。CTRが増加した時点で心不全の可能性があるため、BNP測定は必須とした。2-3週間後のフォローでCTRが横ばいかつBNP<100 pg/mLの場合は、体重増加や胸水、浮腫に注意しながら投与継続し、4ヵ月までは外来受診ごとにCTR、心電図、BNP測定を行うこととした。CTR、心電図、いずれも正常範囲で体重変動も5% 未満の場合は、体重増加や胸水、浮腫に注意しながら投与継続し、4ヵ月までは外来受診ごとにCTR、心電図測定を行うこととした。

フローチャートにおいて、治療前にスクリーニングで検査を行うこと理由は、既存疾患や治療前の状態を確認できること、QT間隔やLVEFのベースラインを確認できることにある。BNP \geq 100 pg/mLで循環器科コンサルトとした理由は、急性・慢性心不全診療ガイドラインでの診断アルゴリズムでカットオフ値とされていたためである¹⁸⁾。ただし、BNPが35-40 pg/mL程度でも労作時息切れや起坐呼吸等自覚症状がある場合は軽度心不全の可能性もあるため、経過フォローしていく必要はある。胸部Xp画像において、心拡大を認めた症例においては、心嚢液貯留のみならず、心不全を含めた循環器疾患の可能性があり、精査が必要と考えられる。ただし、循環器科医との協議で、BNP<100 pg/mLの患者では、心不全として治療を要するほど悪化していない場合も

多いため、BNP \geq 100 pg/mLとなった場合にコンサルトしてほしいとの意見があり、この指標を使用した。BNP<100 pg/mLの心嚢液貯留の症例があった場合でも、CTRがさらに増加した場合にはコンサルトすることとなっているため、適切にフォローできると考えた。

また、定期的な確認を4ヵ月と定めた理由としては、VISION試験での胸水の発現時期の中央値が16.6週であることを参考にした。心嚢液貯留を確認するには、胸部CT検査や経胸壁心エコーが有用ではあるが、費用面や患者負担を考慮すると、CTRやBNPを定期的に測定することでより簡便に経過をフォローできると考えた。心電図に関しては、QT間隔を確認する際に低電位差の有無を確認することで、体内の水分貯留を把握できるため有用である。

さらに、同じくMET遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に適応をもつカプマチニブにおいても、国際共同第II相A2201試験(n=97)で心嚢液貯留が1例報告され、42日目に発現しており、本症例と類似していた¹⁹⁾。カプマチニブにおける末梢性浮腫の初回発現までの日数は51例中41例が112日以内、低アルブミン血症も7例中6例が112日以内で起こっており¹⁹⁾、カプマチニブにおいても4ヵ月間の定期的なフォローは有効であると考えられ、本フローチャートはテポチニブのみならずカプマチニブにおいても使用する方針とした。

今回は1症例を参考にフローチャートを作成しており、今後さらに症例を集積して改訂を行い、当該フローチャートの意義を高めていく必要があると考える。本症例のように、異なる診療科が協同して対応すべき有害事象に対して、薬剤師が各専門医と協同してフローチャートを作成することで、対応の遅れや重篤化の軽減につなげていきたい。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団：がんの統計，2023: 15.
- 2) Sher T, et al.: Small cell lung cancer, *Mayo Clin Proc* 2008; 83(3): 355–367.
- 3) Schrock AB, et al.: Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET Exon 14 skipping alterations, *J Thorac Oncol* 2016; 11(9): 1493–1502.
- 4) Awad MM, et al.: MET Exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression, *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 721–730.
- 5) Frampton GM, et al.: Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors, *Cancer Discov* 2015; 5(8): 850–859.
- 6) メルクバイオファーマ株式会社：テプミトコ®錠250 mg 医薬品インタビューフォーム，2022年9月改訂（第4版）
- 7) 日本肺癌学会：肺癌診療ガイドライン2023年版，<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/>
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：テプミトコ®錠250 mg 審査報告書，2020年3月3日
- 9) 日本呼吸器学会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版（2018年）
- 10) Falchook GS, et al.: First-in-man phase I trial of the selective MET inhibitor tepotinib in patients with advanced solid tumors, *Clin Cancer Res* 2020; 26(6): 1237–1246. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2860
- 11) Paik PK, et al.: Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations, *N Engl J Med* 2020; 383(10): 931–943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407
- 12) Sakai H, et al.: Tepotinib in patients with NSCLC harbouring MET exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the Phase II VISION study, *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(8): 1261–1268. doi: 10.1093/jjco/hyab072
- 13) Puccini A, et al.: Safety and tolerability of c-MET inhibitors in cancer, *Drug Saf* 2019; 42(2): 211–233. doi: 10.1007/s40264-018-0780-x
- 14) Gallo S, et al.: HGF/MET axis in heart function and cardioprotection, *Biomedicines* 2014; 2(4): 247–262. doi: 10.3390/biomedicines2040247
- 15) Hack SP, et al.: HGF/MET-directed therapeutics in gastroesophageal cancer: a review of clinical and biomarker development, *Oncotarget* 2014; 5(10): 2866–2880. doi: 10.18632/oncotarget.2003
- 16) メルクバイオファーマ株式会社：テプミトコ®の適正使用情報，2023年9月作成
- 17) Veillion R, et al.: Safety of tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC and recommendations for management, *Clin Lung Cancer* 2022; 23(4): 320–332. doi: 10.1016/j.clcc.2022.03.002
- 18) 日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドライン：急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版），2022年4月1日更新
- 19) ノバルティスファーマ株式会社：タブレクタ®の適正使用情報，2023年10月作成

2023 年度がん診療連携拠点病院等における外来がん治療部門の薬剤師業務と地域連携に関する実態調査

浮谷 聡^{1, 13}, 高橋 郷^{2, 13}, 本田泰斗^{3, 13}, 飯塚雄次^{4, 13}, 佐々木駿一^{5, 13},
盛川敬介^{6, 13}, 餅原弘樹^{7, 13}, 内坪敬太^{8, 13}, 田島 亮^{9, 13},
石原由起子^{10, 13}, 濃沼政美^{11, 13}, 松井礼子^{12, 13}

緒言

近年、がん治療が通院にて行われることが非常に多くなってきているが、その理由として患者のニーズ、医療機関の経営的な側面とともに、がん化学療法の実態があげられる。その一方で、通院で実施される抗がん薬治療による重篤な副作用の発現等も懸念されており、安全にがん治療を継続するためには、病院薬剤師と保険薬局薬剤師（以下、薬局薬剤師）が連携して患者をサポートする必要があると考える。2020 年度診療報酬改定において、病院薬剤師への評価として「連携充実加算」、薬局薬剤師への評価として「特定薬剤管理指導加算2」が新設された。これを踏まえて地域医療連携の観点で病院薬剤師と薬局薬剤師がどのように連携・対応しているかを把握し、よりよい医療連携の在り方を検討する必要があると考える。また、遺伝子レベルの情報が急速に臨床活用されてきている中でのがんゲノム医療への関与、医療費の高騰が課題となる中での後発医薬品・バイオ後続品導入による医療費削減等への取り組みも薬剤師に求められている。さらには、2024 年4 月から「医師の働き方改革」が施行されるにあたり、医師の業務負担軽減を目的にタスク・シ

フト／シェアの推進が各医療機関で検討されており、外来がん治療部門における薬剤師業務の導入事例も報告されている¹⁻⁴。以上のことから、年々変化している外来がん治療部門の薬剤師業務について学会として業務実態調査を行い、薬剤師業務の把握、そしてこの調査に基づいた活動計画を策定することが重要と考える。

日本臨床腫瘍薬学会（以下、JASPO）総務委員会では、2017 年よりがん診療連携拠点病院等^{*1}（以下、拠点病院）に対して外来がん治療部門における病院薬剤師業務の実態を把握すべくアンケート調査を実施し、現状の把握と今後の当該分野における薬剤師の果たすべき役割を継続的に調査している。本稿では、2024 年3 月2 日～3 日に開催された日本臨床腫瘍薬学会学術大会2024 でのポスター発表の内容を報告する。

対象・方法

2023 年7 月1 日の時点で拠点病院に指定されている456 施設に対し、Google forms を用いた調査（以下、2023 年度調査）を実施した。詳細を以下に示す。
調査方法：Google forms を利用したアンケート調査

1 地域医療振興協会石岡第一病院薬剤室 Japan Association for Development of Community Medicine Ishioka Dai-ichi Hospital

2 国立国際医療研究センター国府台病院薬剤部 National Center for Global Health and Medicine Kohnodai Hospital

3 あすなる薬局 Asunaro Pharmacy

4 帝京大学ちば総合医療センター薬剤部 Teikyo University Chiba Medical Center

5 慶應義塾大学病院薬剤部 Keio University Hospital

6 国立病院機構西新潟中央病院治験管理室 National Hospital Organization Nishiniigata Chuo Hospital

7 のぞみの花クリニック Nozominohana Clinic

8 昌永堂薬局 Shoueidou Pharmacy

9 クオール薬局柏の薬店 Qol Co., Ltd.

10 秋島薬局大森店 Akishima Pharmacy

11 帝京平成大学薬学部 Teikyo Heisei University, Faculty of Pharmaceutical Sciences

12 国立国際医療研究センター病院薬剤部 National Center for Global Health and Medicine Center Hospital

13 日本臨床腫瘍薬学会総務委員会 Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

*1 都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、特定領域がん診療連携拠点病院、国立がん研究センター、地域がん診療病院

対象施設：2023年7月1日の時点で拠点病院に指定されている456施設

実施期間：2023年8月28日～9月22日

項目：1. 施設状況、2. 外来化学療法に関する業務、3. 連携充実加算の算定、4. 保険薬局との薬薬連携、5. がんゲノム医療、6. バイオ後続品導入初期加算

比較検討：2022年7月1日時点で拠点病院に指定されていた453施設を対象としたアンケート調査（以下、2022年度調査）を比較対象とした。

*2022年集計結果はJASPOのHPにおいて公開中。

具体的な設問項目と集計結果

アンケートの回答率は67.5%（308/456施設）であった。

参考データ：2022年度回答率73.3%（332/453施設）

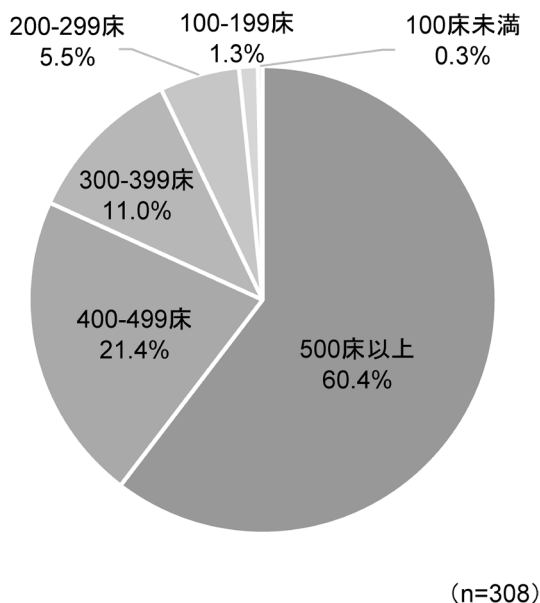


図1 拠点病院の許可病床数による内訳

表1 がん領域における認定取得者の在籍状況

	2023年度調査 (n=308)		2022年度調査 (n=332)	
	施設数	%	施設数	%
日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師	151	49	177	53.3
日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療専門薬剤師	99	32.1	47	14.2
日本医療薬学会 がん指導薬剤師	106	34.4	110	33.1
日本医療薬学会 がん専門薬剤師	159	51.6	172	51.8
日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師	213	69.2	237	71.4
日本病院薬剤師会 がん薬物療法専門薬剤師	24	7.8	26	7.8

1. 施設状況

1) 許可病床数

回答施設の許可病床数は、500床以上が186施設（60.4%）、400-499床が66施設（21.4%）、300-399床が34施設（11.0%）、299床以下が22施設（7.1%）であった（図1）。

2) がん領域における認定取得者の在籍状況

JASPOでは、外来がん治療専門薬剤師（Board-certified Pharmacist of Ambulatory Cancer Chemotherapy: 以下BPACC）制度を設けており、がん患者指導管理料はやががん薬物療法体制充実加算が算定可能な認定にもなっている。2023年7月時点でのBPACCが在籍している施設数は99施設（32.1%）であり、2022年7月時点の47施設（14.2%）と比較して増加がみられた（表1）。

3) がん領域における診療報酬算定状況

外来腫瘍化学療法診療料、がん患者管理指導料への算定状況は2022年度調査と比較し変化がなかった（表2）。

4) 研修生の受け入れについて

JASPOでは薬局に勤務する会員を対象に、外来がん治療を安全に施行するとともに、地域がん医療において、患者とその家族をトータルサポートできる薬剤師の養成を目的とし、がん診療病院連携研修を2021年度より開始している。がん診療病院研修制度の研修生を受け入れている施設は98施設（31.8%）であり、2022年度調査の65施設（19.6%）と比較して増加がみられた。また、日本医療薬学会の地域薬学ケア専門薬剤師制度の研修生を受け入れている施設も88施設（28.6%）であり、2022年度調査の78施設（23.5%）と比較して増加がみられた（表3）。

表2 がん領域における診療報酬算定状況

外来腫瘍化学療法診療料	2023年度調査 (n=308)		2022年度調査 (n=332)	
	施設数	%	施設数	%
外来腫瘍化学療法診療料1を算定している	304	98.7	326	98.2
外来腫瘍化学療法診療料2を算定している	2	0.6	2	0.6
算定していない	2	0.6	4	1.2
がん患者指導管理料ハ	施設数	%	施設数	%
算定あり	245	79.5	245	73.8
算定なし	63	20.5	87	26.2

表3 研修生の受け入れ状況

日本臨床腫瘍薬学会 がん診療病院研修制度	2023年度調査 (n=308)		2022年度調査 (n=332)	
	施設数	%	施設数	%
受け入れている (今年度受け入れ開始を含む)	98	31.8	65	19.6
受け入っていない	210	68.2	267	80.4
日本医療薬学会 地域薬学ケア専門薬剤師制度	施設数	%	施設数	%
受け入れている (今年度受け入れ開始を含む)	88	28.6	78	23.5
受け入っていない	220	71.4	254	76.5

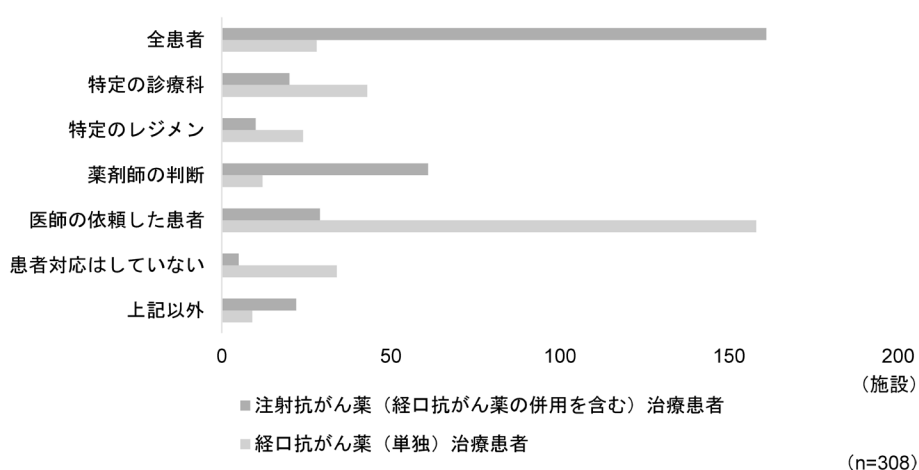


図2 薬剤師が対応する患者

2. 外来化学療法に関する業務状況

1) 注射抗がん薬 (経口抗がん薬の併用を含む) 治療患者、経口抗がん薬 (単独) 治療患者における、薬剤師が対応する患者、対象患者へ対応する頻度、対応するタイミング (診察前と診察後の比較) について

外来がん治療部門の薬剤師業務において、注射

抗がん薬 (経口抗がん薬の併用を含む) 治療患者では薬剤師が「全患者」に対応している施設が、161施設 (52.3%) と最も多く、経口抗がん薬 (単独) 治療患者では「医師の依頼した患者」に対応している施設が、158施設 (51.3%) と最も多かった (図2)。

薬剤師が対象患者へ対応する頻度が、「依頼時・必要時 (約5割未満)」としている施設は、注射抗がん

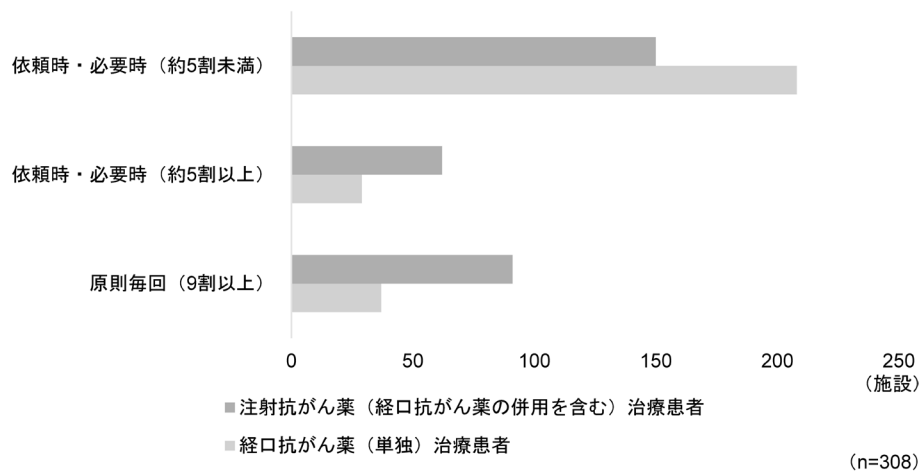


図3 薬剤師が対象患者へ対応する頻度

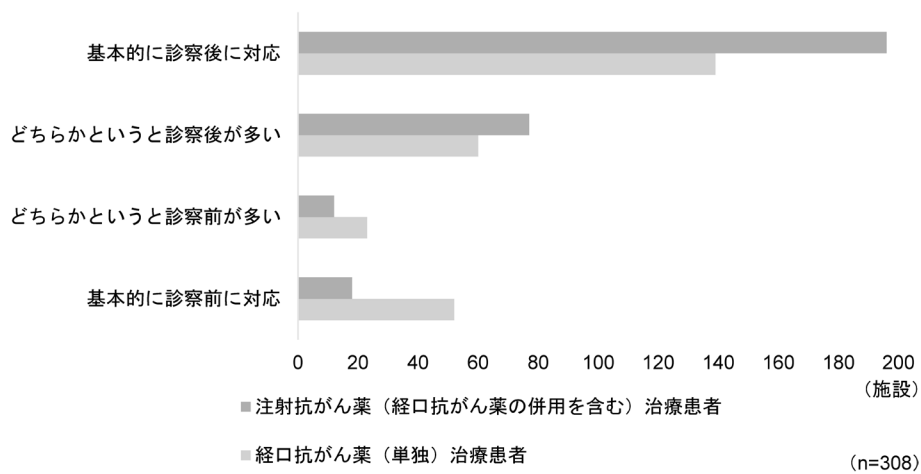


図4 薬剤師が対応するタイミング

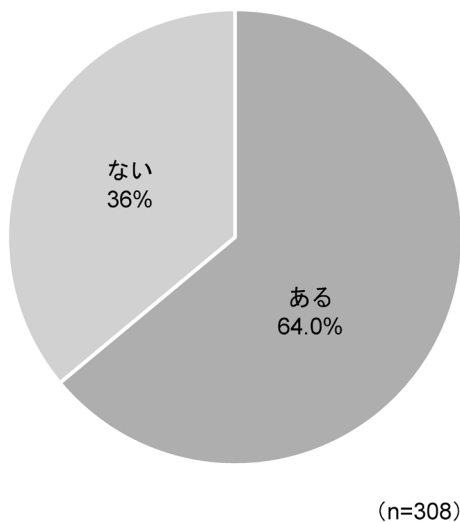


図5 専用の場所（ブース）の有無

ん薬（経口抗がん薬の併用を含む）治療患者で150施設（49.5%）、経口抗がん薬（単独）治療患者で208施設（75.9%）と最も多かった（図3）。

薬剤師が対応するタイミング（診察前と診察後の比較）が「基本的に診察後に対応」としている施設は、注射抗がん薬（経口抗がん薬の併用を含む）治療患者で196施設（64.7%）、経口抗がん薬（単

独）治療患者で139施設（50.7%）と最も多かった（図4）。

2) 外来化学療法を対象とした薬剤師による面談を行う際、専用の場所（ブース）が確保されているか

専用の場所（ブース）が確保できている施設は197施設（64.0%）であった（図5）。

3. 連携充実加算の算定

1-1) 連携充実加算の算定状況

連携充実加算の算定状況は、2023年度に算定をしている施設は261施設（84.7%）であり、2022年度調査と比較して変化がなかった（図6）。

1-2) 1-1で「算定をしていない」を選択した施設の理由（複数選択可）

連携充実加算を算定していない施設の理由としては、「薬剤部門・薬剤師のマンパワー不足」と回答した施設が35施設（74.5%）と最も多く、2022年度調査と比較して変化がなかった（図7）。

2) 連携充実加算を目的とした研修会の開催回数

連携充実加算を目的とした研修会の2022年度の開催回数は、年に1回と回答した施設が172施設

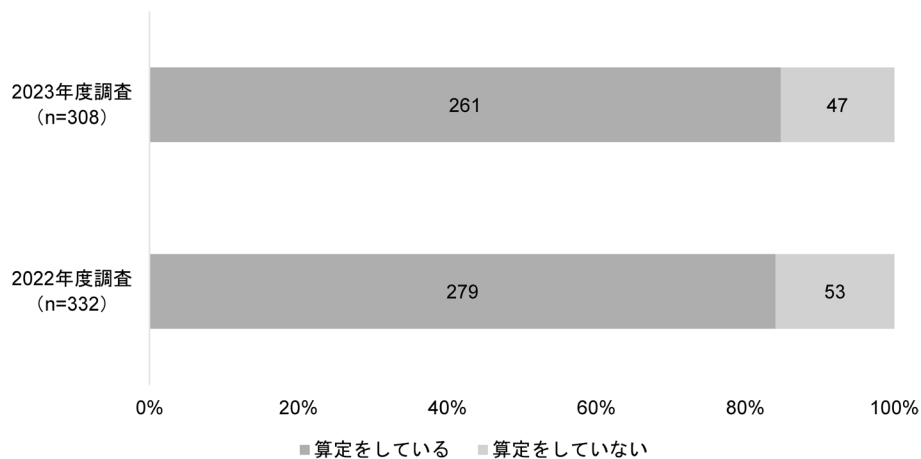


図6 連携充実加算の算定状況

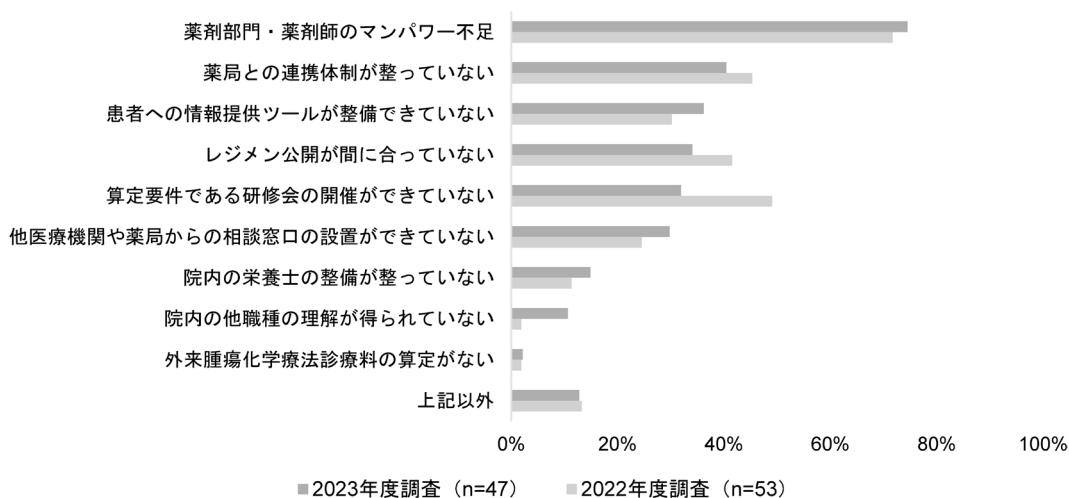


図7 連携充実加算を算定できていない理由

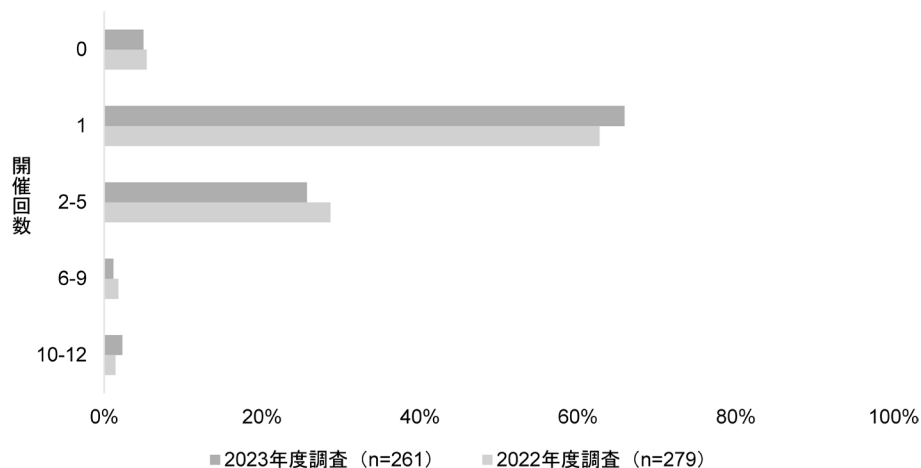


図8 連携充実加算を目的とした研修会の開催回数

(65.9%)と最も多く、2021年度調査の開催回数と比較して変化はなかった(図8)。

3) 連携充実加算における他の医療機関や保険薬局への情報提供方法(複数選択可)

保険薬局への情報提供方法は、お薬手帳用のレジメンシールを作成していると回答した施設が176施設(67.4%)で、紙面での抗がん薬情報提供用紙を作成していると回答している施設が161施設(61.7%)

であった。2022年度調査と比較して紙面での情報提供が減少し、レジメンシールでの情報提供が増加していた(図9)。

4. 保険薬局との薬薬連携

1) 保険薬局からの服薬情報提供書の受け取り方法(複数選択可)

保険薬局からの服薬情報提供書の受け取り方法

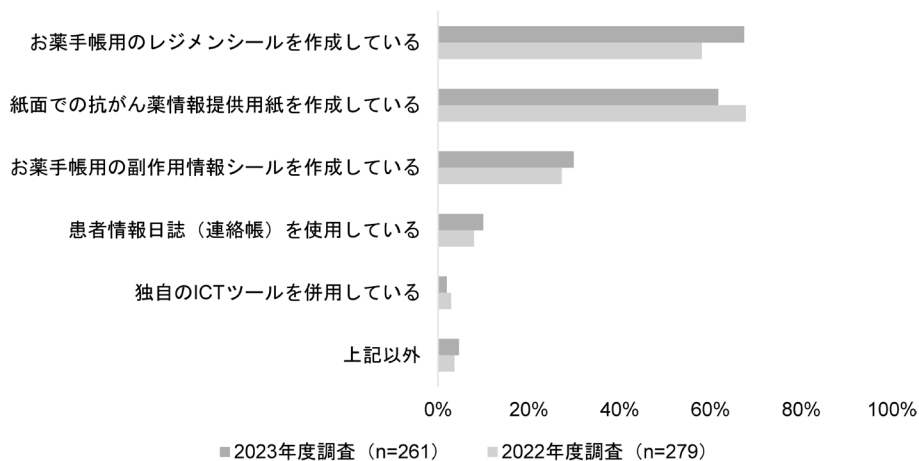


図9 他の医療機関や保険薬局への情報提供方法

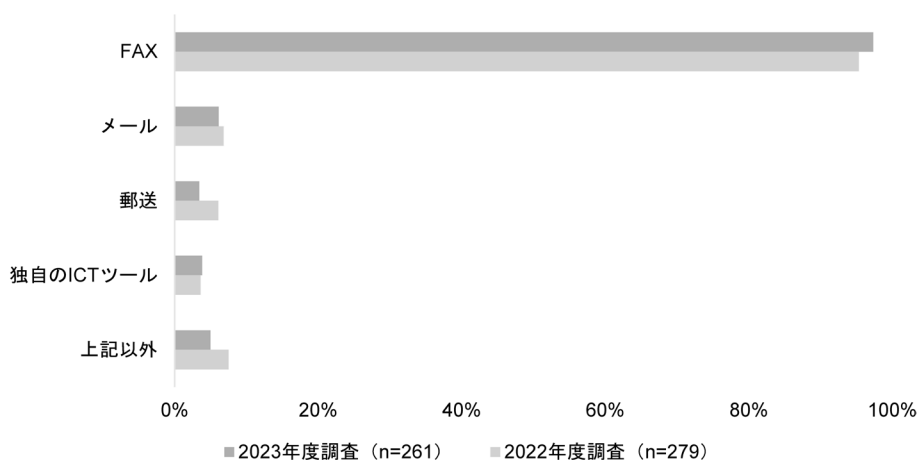


図10 服薬情報提供書の受け取り方法

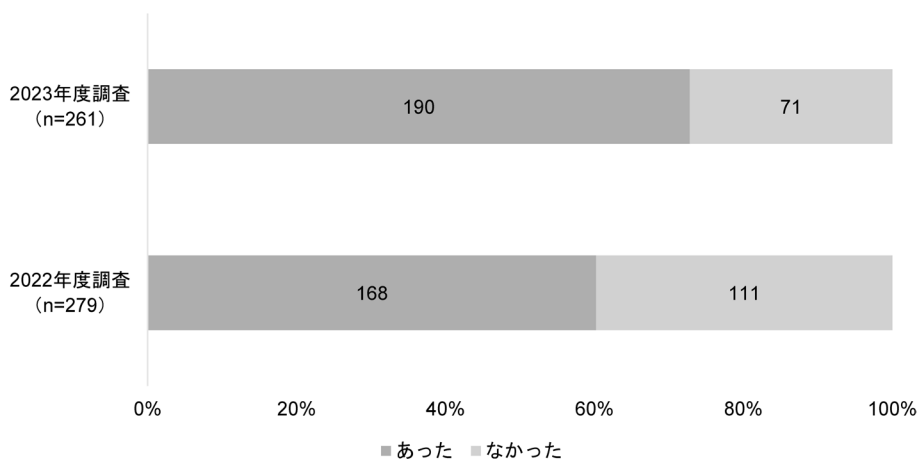


図11 保険薬局からの情報提供が適正使用につながるケースがあったか

は、FAX を用いていると回答した施設が254 施設 (97.3%) と最も多く、2022 年度調査と比較して変化がなかった (図10)。

2) 連携充実加算算定後、保険薬局からの情報提供が適正使用につながるケースがあったか

保険薬局からの情報提供により薬剤の適正使用につながったと回答した施設は190 施設 (72.8%) で、2022 年度調査の168 施設 (60.2%) と比較して増加がみられた (図11)。

5. がんゲノム医療

1) がんゲノム医療に対する各施設の位置づけ

調査対象の施設におけるがんゲノム医療における位置づけは、がんゲノム医療中核拠点病院13 施設 (4.2%)、がんゲノム医療拠点病院23 施設 (7.5%)、がんゲノム医療連携病院151 施設 (49%) であった (表4)。

2) がんゲノム医療における薬剤師の関与

がんゲノム医療に薬剤師が関与している施設は、

表4 がんゲノム医療に対する各施設の位置づけ

	2023年度調査 (n=308)		2022年度調査 (n=332)	
	施設数	%	施設数	%
がんゲノム医療中核拠点病院	13	4.2	10	3
がんゲノム医療拠点病院	23	7.5	30	9
がんゲノム医療連携病院	151	49	145	43.7
上記以外	121	39.3	147	44.3

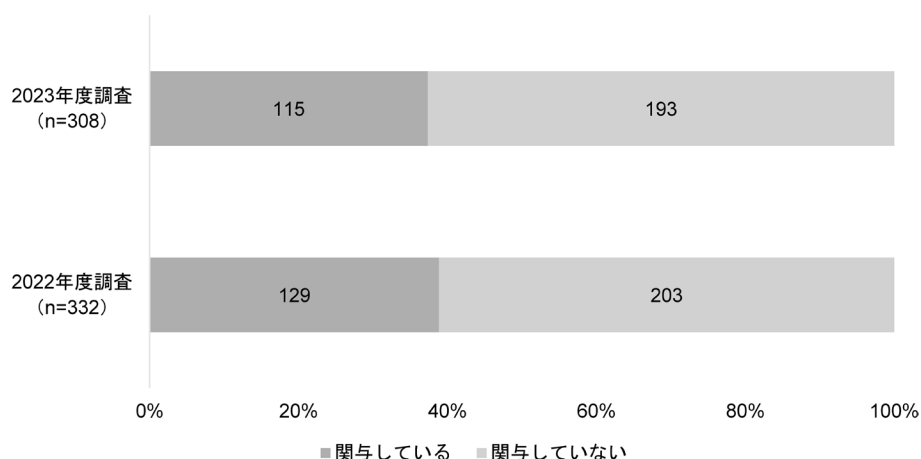


図12 がんゲノム医療に薬剤師が関与しているか

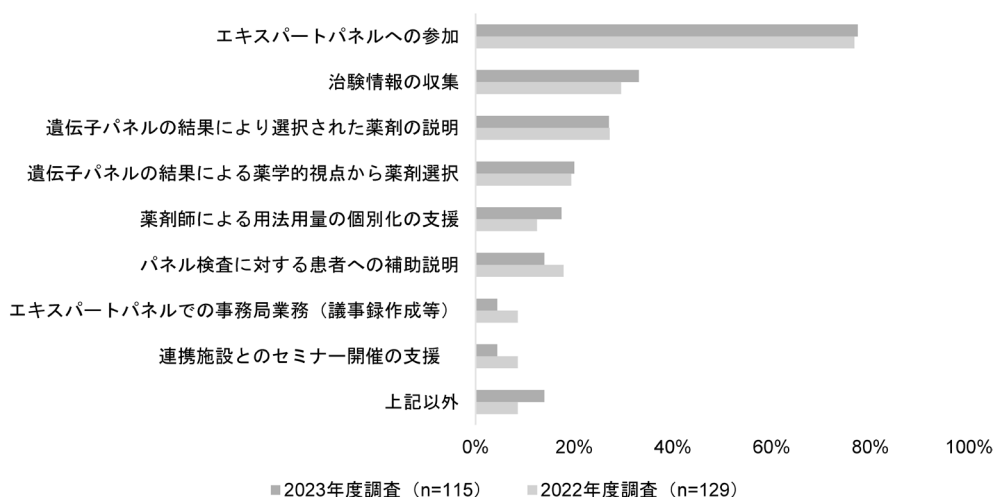


図13 がんゲノム医療に薬剤師が関与している施設での業務内容

115施設 (37.3%) であり (図12)、関与している施設での薬剤師の業務は、エキスパートパネルへの参加による関与が最も多く、2022年度調査と比較して変化はなかった (図13)。

6. バイオ後続品導入初期加算について

1) バイオ後続品の採用状況

バイオ後続品導入初期加算に関し、リツキシマブ製剤、トラスツズマブ製剤、ベバシズマブ製剤を採用している施設は、265施設 (86.0%)、265施設

(86.0%)、243施設 (78.9%) で、2022年度調査と比較して増加がみられた (図14)。

2) リツキシマブ製剤、トラスツズマブ製剤、ベバシズマブ製剤について、バイオ後続品導入初期加算の算定状況

バイオ後続品導入初期加算を算定している施設は212施設 (68.8%) で、2022年度調査と比較して変化がなかった (図15)。

3) 患者へ説明する際の説明文書

バイオ後続品導入初期加算の算定において患者

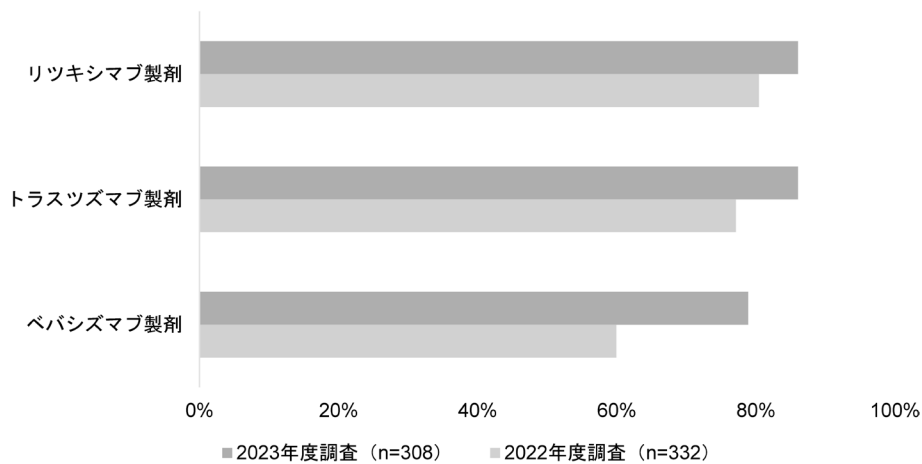


図14 バイオ後続品の採用状況

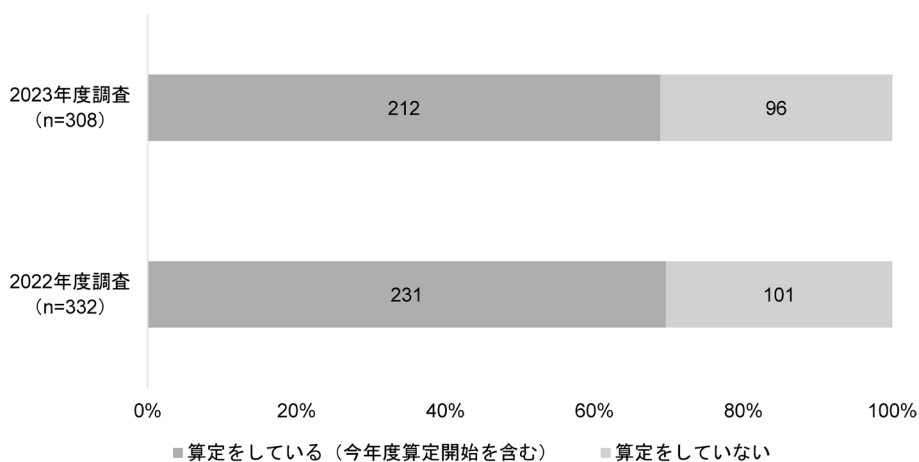


図15 バイオ後続品導入初期加算の算定状況

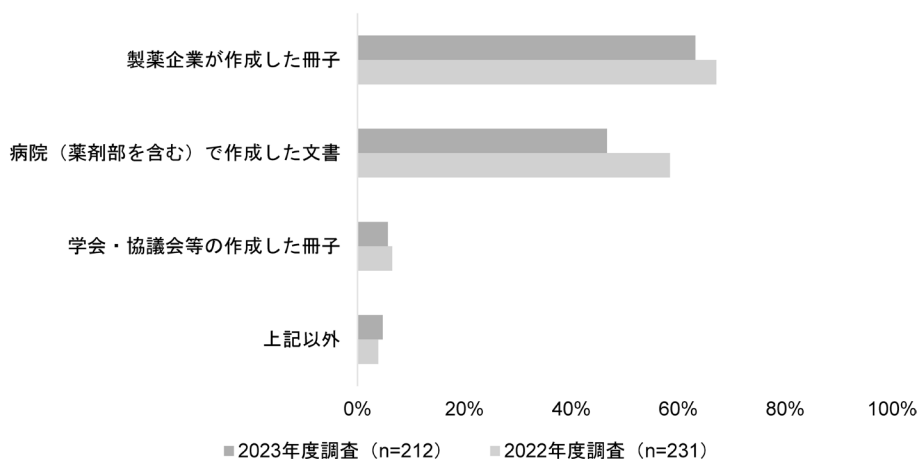


図16 患者へ説明する際の説明文書

へ説明する際に、製薬企業が作成した冊子を用いている施設が134施設(63.2%)と最も多く、2022年度調査と比較して変化はなかった(図16)。

籍している施設数は99施設(32.1%)であり、2022年7月時点の47施設(14.2%)と比較して増加がみられた。また、2023年度調査のBPACC養成事業であるがん診療病院連携研修施設数においても、研修生を受け入れている施設は98施設(31.8%)であり、2022年度調査の65施設(19.6%)と比較して増加がみられた。しかし、2024年8月時点でのBPACC認定者846名のうち薬局薬剤師は331名と過半数を下回ることや、富山県、福井県、和歌山県、鳥根県、

調査総括

JASPOではBPACCを2022年4月1日から認定を開始しているが、2023年7月時点でのBPACCが在

徳島県において薬局薬剤師の認定者が出ていない状況がある。薬局薬剤師がBPACCを取得するためには、がん診療病院連携研修が必須であることから、研修施設と薬局薬剤師の認定者の増加に向け学会として検討を行う必要がある。

外来がん治療部門の薬剤師業務に関して、経口抗がん薬（単独）治療患者に対する指導は、注射抗がん薬（経口抗がん薬の併用を含む）治療患者に対する指導と比較して、対応している施設数や指導頻度が少なく（図2、図3参照）、介入状況に差が出る結果となった。2024年度の診療報酬改定において、「がん薬物療法体制充実加算」が新設されたが、この加算の対象患者にも経口抗がん薬（単独）治療患者は含まれていない。このことから経口抗がん薬（単独）治療患者の指導が手薄とならないように、病院薬剤師と薬局薬剤師が連携し協力し合い指導の充実化を図る必要がある。

外来がん治療患者への介入として、薬剤師が対応するタイミング（診察前と診察後の比較）は「基本的に診察後に対応」している施設が、注射抗がん薬（経口抗がん薬の併用を含む）治療では196施設（64.7%）、経口抗がん薬（単独）治療では139施設（50.7%）であり、ともに最も多かった。新設された「がん薬物療法体制充実加算」では、医師の診察前に介入することが算定要件になっているため、薬剤師が対応するタイミングについて、がん薬物療法体制充実加算の算定割合と併せて今後の変化を確認していきたい。

連携充実加算の算定については、算定施設の割合は2022年度調査と変化がなく、体制が整備された施設が定着してきている一方で、薬剤部門・薬剤師のマンパワー不足等が原因で未算定の施設もみられた。連携充実加算を目的とした研修会の開催回数については、年に1回と回答した施設が多く、2022年度調査と変化はなかったが、保険薬局からの情報提供が適正使用につながるケースがあったと回答した施設の割合が増加しており、病院薬剤師のみならず薬局薬剤師においても病院と連携し、安全で質の高い外来がん治療に貢献していることが伺えた。研修会を講義形式だけでなくグループワーク形式で開催することにより、考え方や価値観、人となり分かるような話し合う機会を設ける工夫などがなされている事例があり、今回の調査での開催回数だけの聴取では連携体制の質について評価することが難しいと考えられる。加えて、トレーシングレポートの活用や地域統一型指導ツールの作成など、地域特性を活かしながら様々な取り組みが報告されている⁵⁻⁷⁾ことから今後、連携体制の質を定量化する設問について検討し、どのような要因が連携体制の充実につながっているのか継続的に調査していく必要があると考える。

がんゲノム医療では薬剤師が関与している施設は115施設（37.3%）であり、主な薬剤師の業務としてエキスパートパネルへの関与が最も多かったことも含め2022年度調査と割合に変化はなかった。がんゲノム医療は抗がん薬の選択に密接な関係であり、日常診療として行われるようになってきた状況において、そこに携わる薬剤師の育成は必須であり、今後、学会としてどのような業務に参画することが重要なかを模索しながら、がんゲノム医療に関する事業の拡充を図っていく必要がある。

バイオ後続品導入初期加算においては、算定している施設は212施設（68.8%）で、2022年度調査の結果と比較して変化がなかったが、バイオ後続品の採用状況は2022年度調査と比較して増加しており、各製剤の適応拡大やコスト面での影響によるものとする。診療報酬改定により2020年度に在宅自己注射に「バイオ後続品導入初期加算」が新設され、2022年度に外来化学療法患者へ、2024年度からは入院患者にも算定対象が拡大され、バイオ後続品の導入はさらに進んでいくと考える。

本業務実態調査は2017年度より継続して実施しているが、今後も診療報酬改定等の影響による外来がん治療部門の業務内容の変化を調査・把握し、さらに病院薬剤師と薬局薬剤師の連携の在り方を模索する必要があると考えている。また、アンケート調査を通じて先進的な取り組み等を早期に把握し、学会としてサポートしながら診療報酬に繋げられるような活動をしていきたいと考えている。

謝辞

この度のアンケート調査にご協力いただきましたがん診療連携拠点病院等の皆さまに深謝いたします。

引用文献

- 1) 三谷泰広, 他: がん化学療法によるB型肝炎再活性化予防検査完全実施に貢献したPBPMの継続による薬剤師の業務変化調査, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2021; 57(5): 553-559.
- 2) 梁川稔規: 外来がん薬物療法におけるPBPMの導入効果と医師の業務負担への影響—日本がんチーム医療研究会—, *癌と化学療法*, 2024; 51(7): 747-751.
- 3) 阪田安彦: 事前に取り決めたプロトコルに沿って行う処方された薬剤の投与量の変更等広島市民病院におけるがん化学療法施行患者に対するPBPMの取り組み, *ファルマシア*, 2022; 58(7): 695-698.
- 4) 内島久美子, 他: がん化学療法によるB型肝炎

炎ウイルス再活性化予防に関する医師・臨床検査技師・薬剤師による共同薬物治療管理と情報共有, *医療薬学*, 2015; 41(10): 677-686.

- 5) 井上将貴, 他: 連携充実加算算定開始に伴う薬局からフィードバックされる情報の変化の評価, *日本臨床腫瘍薬学会雑誌*, 2023; 31: 1-9.
- 6) 香取祐介, 他: 外来がん化学療法連携充実加

算に係るトレーシングレポートを用いた病薬連携の有用性の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2022; 58(10): 1204-1211.

- 7) 三浦篤史, 他: がん領域の仮想処方せんを用いた実践的参加型グループディスカッション形式勉強会の運用とその評価, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2020; 56(2): 205-212.

がん薬物療法体制充実加算新設の 意図するところ

内田裕之

キーワード 令和6年度診療報酬改定, がん化学療法, 診察前業務, 病院薬剤師

緒言

外来腫瘍化学療法において、薬剤師には、抗悪性腫瘍剤を調製することだけでなく、医師等と協働してインフォームドコンセントを実施し、薬局との情報連携を行うことと共に、副作用に対する薬剤の提案等、高度な薬学的管理を実施することが求められている。令和4年度に厚生労働省が実施した調査では、外来腫瘍化学療法に従事する薬剤師が実施している業務として、副作用の発現状況の評価及び処方提案、投与量の評価と提案、患者等への抗悪性腫瘍剤の説明等について、外来腫瘍化学療法診療料1を届出している医療機関の約9割で実施されていることが示された(図1)。このような外来腫瘍化学療法の質向上のために薬剤師が実施している業務については、外来腫瘍化学療法診療料や連携充実加算が既に診療報酬上認められていたが、これらの加算等では評価されていなかった「診察前の情報収集・評価と医師への情報提供」についても評価することを目的として、令和6年度診療報酬改定においてがん薬物療法体制充実加算が新設された。がん薬物療法体制充実加算は、悪性腫瘍の患者に対する外来における安心・安全な化学療法の実施を推進する観点から、医師が患者に対して診察を行う前に、薬剤師が服薬状況や副作用の発現状況等について収集・評価を行い、医師に情報提供、処方に関する提案等を行うことを評価するものであり、図2に示す内容を満たすことを算定要件として定めている。

今回は、がん薬物療法体制充実加算の新設という好機を得たことから、本制度への理解を深めて頂くだけでなく、改定の経緯やこの加算に係る業務

で期待することなどについても話題にすることとしたい。

加算新設への道～薬剤師の評価～

診療報酬上の評価を得るためには、中央社会保険医療協議会(以下、中医協)において、現行制度や現状について整理した資料を基に課題を提示し、改定の方向性である論点について主に医師、歯科医師及び薬剤師を代表する診療側委員、健康保険、国民健康保険、被保険者等を代表する支払い側委員による議論の末、合意に至る必要がある。

そのため、薬剤師の学会や関連団体から寄せられた要望を出発点に新たな診療報酬上の評価が行われるためには、医療現場がどのように変化し、患者が得られる恩恵は何かを端的かつ明瞭に説明できるようなエビデンスを整理することが求められる。

今回、新設された外来腫瘍化学療法におけるいわゆる薬剤師の診察前業務に関しては、薬剤師の学会や関係団体から以前より要望が寄せられていたものの、要望を評価するための軸が定まらず評価に至っていなかった。具体的には、すでに評価されている外来腫瘍化学療法診療料に係る業務と何が違うのか、薬剤師が処方提案等を実施することで治療の質が向上するのか、対象とする患者の選択や適切な薬剤師の指導タイミングとはどのようなものか、など多岐に渡る細かな論点について検討が必要であり、令和6年度改定にあたっては多くの関連する文献や学会発表等の資料の提供があった。また、行政機関では業務の実態を把握することが難しいため、医療機関を視察し、現場の医師、薬剤師を始めとした医療スタッフ

外来腫瘍化学療法の質向上のための薬剤師の役割

- 外来腫瘍化学療法における薬剤師の役割は、抗悪性腫瘍剤の調製だけでなく、医師等と協働してインフォームドコンセントを実施し、薬局との情報連携を行うと共に、副作用に対する薬剤の提案等、高度な薬学的管理を実施することが求められている。
- 副作用の発現状況の評価及び処方提案、投与量の評価と提案、患者等への抗悪性腫瘍剤の説明等を薬剤師が実施している割合は高かった。また「診察前の情報収集と医師への情報提供」については、約6割の施設で実施されていた。

外来腫瘍化学療法診療料の算定要件(薬剤師に関する部分の概要)

ア 初回、レジメンを変更した際、及び必要に応じて、患者に対して、抗悪性腫瘍剤の機能・効果、投与計画、副作用の種類とその対策、副作用に対する薬剤や医療用医薬品の使い方、他の薬を服用している場合は薬物相互作用、日常生活での注意点、抗悪性腫瘍剤ばく露の予防方法等について文書により説明を行うこと。

イ アについては、医師の指示を受けた、抗悪性腫瘍剤に係る業務に従事した経験を有する専任の薬剤師が実施しても差し支えない。ただし、その場合、アに加えて、指導を行った薬剤師が、当該患者の診療を担当する医師に対して、指導内容、過去の治療歴に関する患者情報(患者の投薬歴、副作用歴、アレルギー歴等)、服薬状況、患者からの症状及び不安等の訴えの有無等について医師に報告するとともに、必要に応じて、副作用に対応する薬剤、医療用医薬品等又は抗悪性腫瘍剤の処方に関する提案等を行うこと。

連携充実加算の算定要件(薬剤師に関する部分の概要)

ア 化学療法の実験を有する専任の医師又は化学療法に係る調剤の経験を有する専任の薬剤師が必要に応じてその他の職種と共同して、患者に注射又は投薬されている抗悪性腫瘍剤等の副作用の発現状況の評価するとともに、副作用の発現状況を記載した治療計画等の治療の進捗に関する文書を患者に交付すること。なお、当該文書に次に掲げる事項が記載されていること。

イ 治療の状況等を共有することを目的に、交付した治療計画等の治療の進捗に関する文書を他の保険医療機関の医師若しくは薬剤師又は保険薬局の薬剤師に提示するよう患者に指導を行うこと。

ウ 他の保険医療機関又は保険薬局から服薬状況、抗悪性腫瘍剤等の副作用等に関する情報が提供された場合には、必要な分析又は評価等を行うこと。

エ 悪性腫瘍の治療を担当する医師の診察に当たっては、あらかじめ薬剤師、看護師等と連携して服薬状況、抗悪性腫瘍剤等の副作用等に関する情報を収集し、診療に活用することが望ましい。

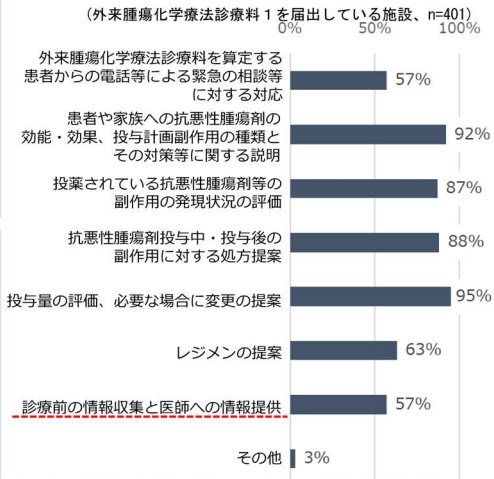


図1

令和6年度診療報酬改定 I-2 各職種がそれぞれの高い専門性を十分に発揮するための勤務環境の改善、タスク・シェアリング/タスク・シフティング、チーム医療の推進-⑤

外来腫瘍化学療法診療料の見直し④ (がん薬物療法体制充実加算)

がん薬物療法体制充実加算の新設

➤ 悪性腫瘍の患者に対する外来における安心・安全な化学療法の実施を推進する観点から、医師が患者に対して診察を行う前に、薬剤師が服薬状況や副作用の発現状況等について収集・評価を行い、医師に情報提供、処方に関する提案等を行った場合の評価を新たに設ける。

(新) がん薬物療法体制充実加算 100点(月1回に限り)

[算定要件]
外来腫瘍化学療法診療料1のイの(1)を算定する患者に対して、当該保険医療機関の医師の指示に基づき薬剤師が、服薬状況、副作用の有無等の情報の収集及び評価を行い、医師の診察前に情報提供や処方の提案等を行った場合に月に1回に限り所定点数に加算する。

[施設基準]
(1) 化学療法に係る調剤の経験を5年以上有しており、40時間以上のがんに係る適切な研修を修了し、がん患者に対する薬剤管理指導の実績を50症例(複数のがん種であることが望ましい。)以上を有する専任の常勤薬剤師が配置されていること。
(2) 患者の希望に応じて、患者の心理状況及びプライバシーに十分配慮した構造の個室を使用できるように備えていること。
(3) 薬剤師が、医師の診察前に患者から服薬状況、副作用等の情報収集及び評価を実施し、情報提供や処方提案等を行った上で、医師がそれを踏まえて、より適切な診療方針を立てることができる体制が整備されていること。

※副作用等情報や処方提案等について、薬剤師が「医師の診察前」に共有することで円滑に当日の処方や指示に反映させることができる
※医師の診察にかかる時間を短縮できる

図2

と意見交換できたことは、具体的内容をまとめる上で非常に参考になった。さらに、薬剤師の業務が評価されるためには、医師等の他職種からニーズが高いことが重要であるため、学会が実施したアンケート調査の結果等を引用した。松井ら¹⁾の報告によると、全国の医療機関で薬剤師の診察前の業務が一定程度実施

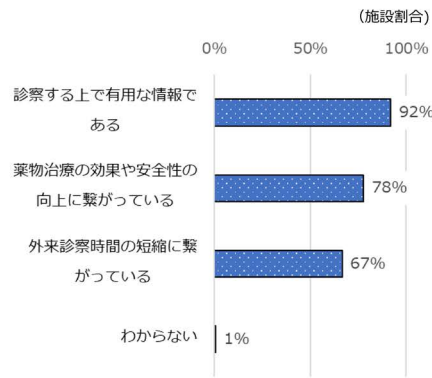
されていることや薬剤師による治療等の提案を受けることについて、9割以上の医師が「診察する上で有用な情報である」と回答し、7割以上が「薬物治療の効果や安全性の向上に繋がっている」、6割以上が「診察時間の短縮に繋がっている」と、医師からの高い評価を得ていることが示された(重複回答可)(図3)。

医師の診察前に薬剤師が関わることによるメリット（医師調査）

- このような取組について、9割以上の医師は「診察する上で有用な情報」と回答し、約8割の医師が「薬物治療の効果や安全性の向上に繋がっている」と回答した。
- 外来腫瘍化学療法における副作用に対する支持療法等において薬剤師が医師と協働することによって、副作用が減少する傾向を認めた。また、吐き気・嘔吐、末梢神経障害、疼痛に関連したQOL評価尺度は有意に改善。

■ 医師の評価(実施している施設、n=135)

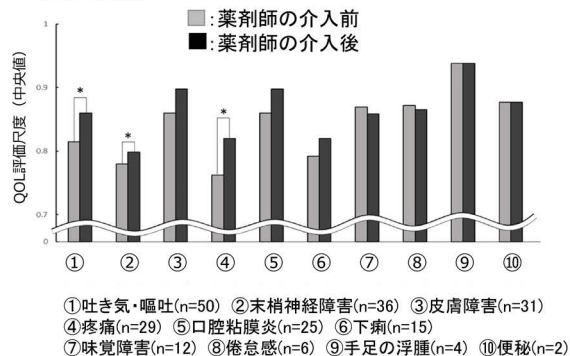
「がん診療連携拠点病院等の医師に対するアンケート」
医師の診察前に薬剤師が患者面談等を実施して得た患者情報の共有や、それに伴う治療等の提案を実施することに対する質問



出典：日本臨床腫瘍薬学会が、がん診療連携拠点病院等を対象に実施したアンケート(2023年)データを元に保険局医療課で作成

■ 副作用症状別のQOL評価尺度(EQ-5D-5L)

薬剤師の介入によって、①吐き気・嘔吐、②末梢神経障害、④疼痛の項目においてQOL評価尺度が介入前と比較して有意に向上した(下図)。また、①吐き気・嘔吐、③皮膚症、④疼痛、⑤口腔粘膜炎症、⑥下痢などの副作用が介入前と比較して減少傾向を認めた(図非表示)。



出典：Fujii H. J Pharm Health Care Sci. 2022; 8(1): 8. PMID: 35236407

図3

以上を踏まえることで、安心・安全な外来化学療法の実施を推進する観点から、医師が患者に対して外来診察を行う前に、薬剤師が服薬状況や副作用の発現状況等について収集・評価を行い、医師に情報提供、処方に関する提案等を行った場合の薬剤師の評価について検討するに至った。

中医協の議論経過

令和6年度改定中医協においては、前回の令和4年度改定で外来化学療法加算の見直しにより外来腫瘍化学療法診療料が新設され、外来腫瘍化学療法に関連する調査結果が多く議論されていたことから、話題を切り出す適時性があったと考えている。

中医協では、まず外来腫瘍化学療法において薬剤師が実施すべき業務と、それらの実施状況及び現状について調査結果を提示した(図1)。次に薬剤師が服薬状況や副作用の発現状況等について薬学的な観点から医師の診察前に確認を行い、医師に対して情報提供や処方提案等を行うことで、医師に処方修正等の追加の業務を発生させることなく、当日の処方や指示に反映された外来腫瘍化学療法を円滑に実施できることを、診察前後で対比させた業務イメージを示して説明した(図4)。続けて、実際に医師の診察前に薬剤師が関わる取組を実施している施設の好事例を業務風景の写真と共に紹介した(図5)。最後に、診察前業務は医師からのニーズがあること及び

外来腫瘍化学療法に薬剤師が積極的に関わることで副作用に基づくQOL尺度に差が認められること等のエビデンス²⁾を提示することで(図3)、多くの専門家で構成される中医協において納得感のある資料を示すことができた。

なお、中医協での議論の様子はyoutubeでも公開されているが、現場で働く薬剤師が直接ご覧になる機会は必ずしも多くないものであろう。今回は診療側委員と支払い側委員から出された主なご意見について議事録³⁾を抜粋してご紹介したい。

- ・ 外来の腫瘍化学療法に関して、薬剤師の役割というのは非常に重要だということは、データに示されたとおり。以前の中医協でも、医師の働き方改革の中で薬剤師の関わりが非常に重要だという項目が挙がっているデータがあったかと思うが、特にこの外来化学療法に関する薬剤師の役割というのは、これから非常に大きくなっていくと思う(診療側医師の委員)。
- ・ がん薬物治療の新たな治療薬が開発され、治療の選択肢が広がってきており、これらの治療薬は、大きな治療効果が期待できる反面、副作用等の管理にも十分に留意する必要がある、その意味で、がん薬物療法チームに薬剤師がしっかりと参画することはとても重要である。また、医師の診察前に薬剤師が服薬状況や副作用の発現状況等について、薬学的な観点から確認し、医師への情報提供や処方提案等を行うことで、当日の処方や指示に反映でき、円滑な外来腫瘍化学療法の実施、医師

の負担軽減のみならず、副作用のQOL評価尺度が改善されるという結果も出ている。このような取組は、がん薬物療法の有効性、安全性の確保を通じた医療の質の向上に貢献するとともに、タスクシフト/シェアを通じた医師の働き方改革にも

資するものでありますので、現場でこのような取組が一層進むよう評価すべきものと考え（診療側薬剤師の委員）。

・診療前に薬剤師が関わることで、副作用が減少することは患者にとっても大変有益なことであり、

医師の診察前における薬剤師の関わり（イメージ）

- 薬剤師が服薬状況や副作用の発現状況等について、薬学的な観点から医師の診察前に確認を行い、医師に対して情報提供や処方提案等を行うことで、医師に処方修正等の追加の業務を発生させることなく、当日の処方や指示に反映でき、円滑に外来腫瘍化学療法が実施できる。

■外来腫瘍化学療法の流れにおける薬剤師が関わるタイミングの違い

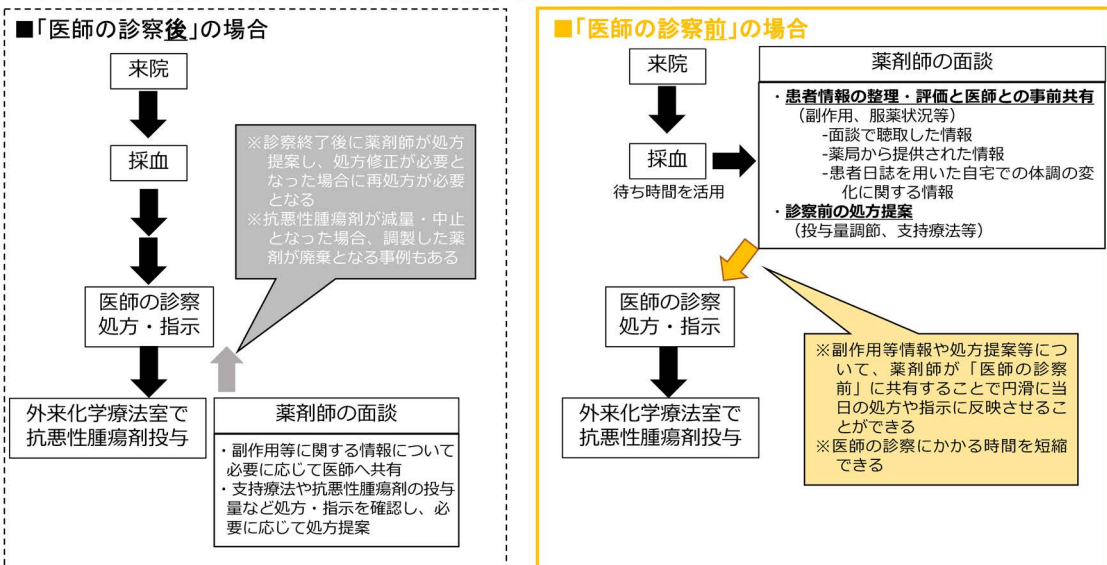


図4

薬剤師が医師の診察前に患者に関与している事例

- 医療機関によっては、外来腫瘍化学療法の際に、薬剤師が患者と医師の診察前に面談し、その情報を基に医師に対して副作用の評価、支持療法の提案等を行うことで、治療の質の向上及び医師の負担軽減につながっている。

■医師の診察前に薬剤師が関わる取組の例

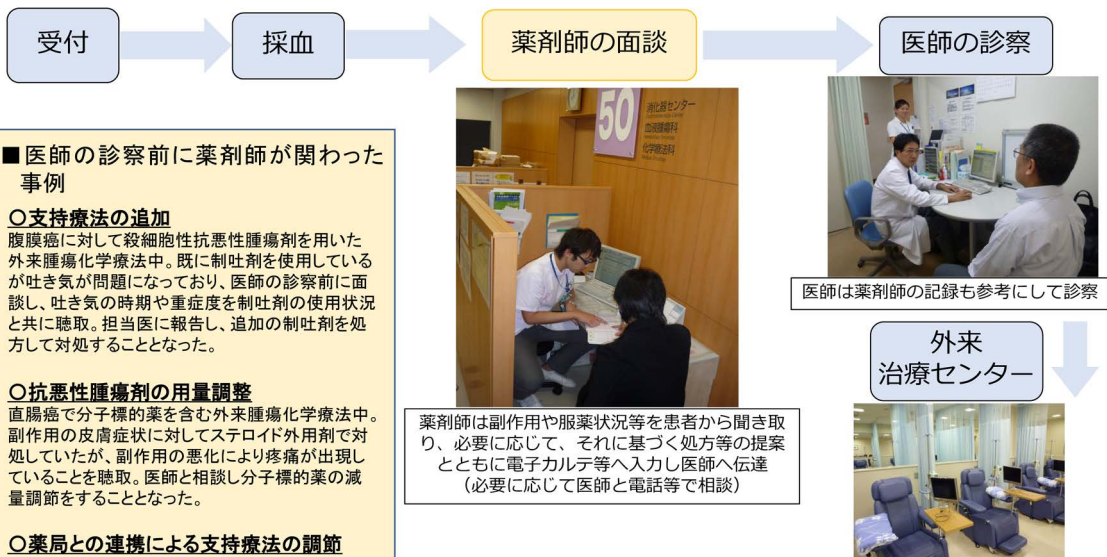


図5

医療の質の向上、医療の効率化、さらに医師の働き方改革にもつながるところであれば、推進する方向で検討する余地はある（保険者側の委員）。

- ・ 医師の診察前に、薬剤師が服薬状況や副作用の発現状況について情報を提供することは、ぜひ推進していくべきと考える。このことによって、副作用が減少する傾向にあるという説明もありましたし、患者が、がんだけでなく複合的な疾患を抱えているケースの対応についても、情報の連携が進んでいくことにつながるのではないかと考える（被保険者代表の委員）。

主なご意見は上記のとおりである。中医協では薬剤師に関するものだけでなく、多岐にわたる診療報酬に関する議論がなされるが、中医協の委員から必ずしも肯定的な意見が出せようとは限らない。しかし、がん薬物療法体制充実加算では、病院薬剤師の業務が診療側と支払い側の双方から評価され、多くの肯定的な意見が認められた。しっかりとしたエビデンスがあったからこそ評価されたものであり、日頃から日々の業務をとりまとめ医療の質に資する多くのエビデンスを学会大会や論文等を通じ発信されてきた臨床現場の薬剤師の努力の賜物である。

がん薬物療法体制充実加算に係る業務で期待すること

薬剤師は、医師等の処方箋によらなければ、調剤してはならないことが前提である。これに対して、医師の診察前に薬剤師が関わることは、この処方箋が“ない”時点もしくは作成する段階において、当該患者の薬物治療に関して医師と議論ができる薬剤師が求められているということになる。このことは、今まで薬剤師が実施してきた処方箋が発行してから処方内容を評価し、必要に応じて疑義照会や処方提案を行うという思考回路の変更とともに、治療方針、薬物治療、患者さんの体調変化などについて、これまでより深い理解も必要となる。また、外来診療では短時間に多くの患者の診療が行われることから、事前の情報収集により患者ひとりひとりの問題点を整理して効率的な面談等を実施する準備をすることに加えて、診察の合間に医師との議論で発生した疑問点や不明点について限られた時間で回答することが求められる。このため、外来の腫瘍化学療法に関わる薬剤師は、がん化学療法に関する知識と経験が豊富な、高い資質を有していなければならない。

結果として、薬剤師には、チーム医療の一員としてより一層の責任をもってがん薬物療法体制充実加算に関する業務を実施し、この加算の目的や目標を

達成することが求められる。

月1回100点の多寡について受け止め方は様々であろうが、薬剤師が診察前業務を実施している医療機関を受診したい、あるいは1,000円（実際の窓口負担金は、例えば3割負担であれば300円）払ってでもこのような薬剤師のサービスを受けたいと患者に思ってもらえるよう、全国の医療機関で薬剤師の診察前業務を提供して実績を積み重ねて頂くことが今回の加算新設を活かして頂く上で重要であると考えられる。

今後の新たな取組と診療報酬上の評価のポイント

悪性腫瘍領域における薬剤師の評価は年々充実してきており、さらなる有用な取組は全国で多く実施されているものと推察する。薬剤師の職能に基づいた業務のうち、安心安全な薬物治療の提供、医療の質の向上、医師等の負担軽減（タスクシフト／シェア）につながるようなものについては、国の施策として挙げられており診療報酬の改定においても重要な視点となり得る。第4期がん対策推進基本計画（令和5年3月28日閣議決定）（以下、がん対策基本計画）のような施策に目を向けることも重要である。がん対策基本計画では、例えば、高齢のがん患者等の合併症リスクの高い患者の増加や新しい薬物療法の普及に伴う、新たな副作用や学際領域への対応に向け、薬物療法に係る専門的な医療従事者の配置について、地域間及び医療機関間における差の改善が求められていることを課題に挙げている。また、今後取り組むべき施策として、患者が、病態や生活背景等、それぞれの状況に応じた適切かつ安全な薬物療法を外来も含め適切な場で受けられるよう、標準的治療の提供に加えて、科学的根拠に基づく高度な薬物療法の提供についても、医療機関間の役割分担の明確化及び連携体制の整備すること等を挙げている。このような国の施策を踏まえ、薬剤師の職能に基づいた業務について、他の職種と業務範囲を整理して具体的に検討することだけでなく、現行制度をよく理解した上でどのような業務が現行の制度にない新たな業務なのか、他の診療報酬や補助金制度などとの重複はないか、などの点に留意することも重要である。

医師の働き方改革の推進におけるタスクシフト／シェアもしくはチーム医療の推進が進む現場では、職種の垣根を越えて多職種が共働して取り組むことや、研修会などにおいても知識や技術を共有することは日常的に行われている。チーム医療は、各職種がそれぞれの役割に基づく知識や技術を出し合っ

最適な治療につなげていくことによりその効果が発揮されるのであるが、そのなかで薬剤師の職能に基づいた業務とは何か、チームに対して薬剤師としてどのような貢献ができるのか、ということについて、きちんと考えて取り組むことが重要であり、その観点からは新たな取組を診療報酬上の評価へつなげている場合も重要であると考ええる。

診療報酬で認められ、提供した医療サービスは、全国の医療機関において同一の対価を頂くことになるので、特定の医療機関で先進的な取組を実施しているだけでなく、その取組が他の医療機関にも拡大していくことも求められる。この点においては、学会発表により取組を発表することで同志を増やすこと、他職種や患者からのニーズを含めた様々な角度からエビデンスが集まること、学会として指針や手引きを整備することなど、関連する学術活動が活発であることも重要であると考ええる。

これからの薬剤師に期待すること

薬剤師の役割を考えていく中で、薬剤を適切に服用してもらうこと、そして薬剤を患者の状態にあわせて減らし適正化することが重要な役割のひとつに挙げられると私は考えている。これをがん化学療法にもあてはめてみると、例えば、薬剤投与の必要不要の判断については、単に効果・副作用に関するランダム化比較試験のエビデンスがあってガイドラインで推奨されているかどうかを確認するだけでなく、患者や家族等と直接面談した上で、医師や看護師と相談して、ひとりひとりに合った薬物治療となっているか個別に判断し、薬剤の継続・追加を判断すべきである。仮に効果が十分得られていない薬剤や、患者が負担に思っている薬剤があるのであれば、代替案を考え、医師と検討を繰り返すといったことを、毎回丁寧に実施することによって、患者やチーム医療の中で、さらなる信頼を得ていくことを期待したい。

薬剤師のチーム医療への参画とタスク・シフト／シェアについては、新たな医療の在り方を踏まえた医師・看護師等の働き方ビジョン検討会報告書（平成29年4月6日）において、薬剤師が専門的知見を活かし、専門職として処方内容を分析し患者や他職種に助言する機能等を強化すべきであり、これらを通じ、薬剤業務のプロフェッショナルとして、積極的にチーム医療の一員としてのプレゼンスを発揮すべきであると示され、これに続けて、外来診療の場面においても、医師の診察の前に、薬剤師が残薬を含めた服薬状況や、副作用の発現状況等について、薬学的な観点から確認を行うことで、医師の負担軽減につながることを期待されるとの記載があること

は、今回のがん薬物療法体制充実加算にもつながっていると考える。タスク・シフト／シェアについては、「現行制度の下で医師から薬剤師へのタスク・シフト／シェアが可能な業務の具体例（令和3年9月30日付け医政発0930第16号厚生労働省医政局長通知）」も参考に、今後も積極的な取組が拡大することを期待したい。

がん対策基本計画では、薬物療法に関する評価指標として「がん専門薬剤師またはがん薬物療法認定薬剤師が配置されている拠点病院の割合」や、支持療法の推進に関する個別施策として「1拠点病院あたりの薬物療法に関する専門的知識及び技能を有する専任常勤の薬剤師の数」が挙げられている。今回の診療報酬においても一定の経験や研修を修了したことを要件に、高度な医療行為や業務を認める項目が施策を推進する形で追加となっており、このように国の施策で何が求められているかに対してアンテナを高く張っておくことが重要である。また、臨床腫瘍薬学会においては、引き続きがん化学療法の質の向上に直結するような認定専門薬剤師制度の継続的な運営と、受講生のスキルアップに寄与する研修プログラム等のさらなる充実にご尽力頂きたい。また、現場の薬剤師においては、研鑽と経験を積み重ねて自身の業務範囲を広げることで、より質の高い薬学管理を提供することを可能にするなど、実感できるスキルアップやキャリアアップにつなげて頂くことが期待される。

最後に、今後も有用な取組については、好事例や調査結果を添えて、ぜひ厚生労働省関係部署へ情報提供やご要望を頂きたく、ご理解ご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

引用文献

- 1) 松井礼子, 他: 医師を対象とした薬剤師の診察前の患者対応に対する有用性の調査 (日本臨床腫瘍薬学会学術大会2024ポスター発表(抄録)), *日本臨床腫瘍薬学会雑誌*, 2024; 36: 283.
- 2) Fujii H, et al.: Pharmaceutical intervention for adverse events improves quality of life in patients with cancer undergoing outpatient chemotherapy, *J Pharm Health Care Sci* 2022; 8(1): 8.
- 3) 中央社会保険医療協議会: 2023年10月18日 中央社会保険医療協議会総会第559回議事録, https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000205879_00207.html, 2024年9月1日閲覧



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会