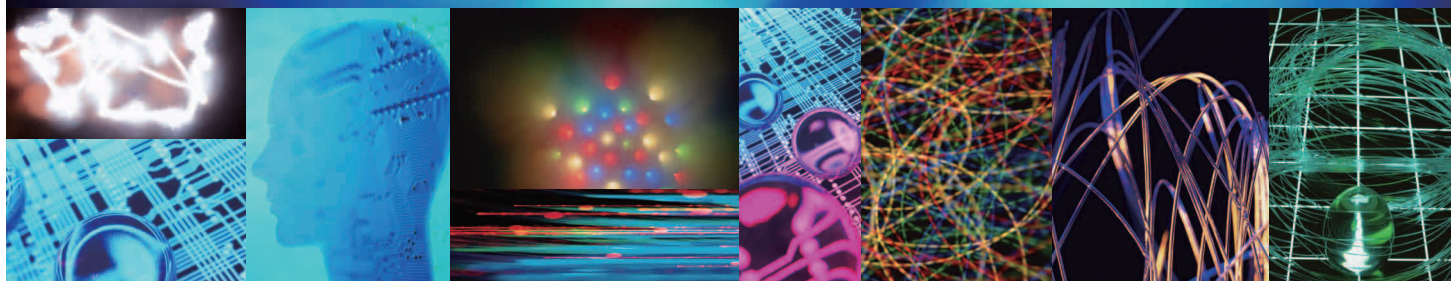


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **33**

2023年10月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

原著

注射抗がん薬投与患者に対する保険薬局薬剤師によるテレフォントロアップの効果

中村 俊貴^{1,2}, 爲我井 一統¹, 坂本 岳志¹境 美智順¹, 木村 雅彦¹, 平山 武司^{2,3} 1

1 あけぼのファーマシーグループあけぼの薬局 2 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター
3 北里大学北里研究所病院薬剤部

短報

多施設共通のアファチニブ・ワークシート作成の取り組みとその副作用評価

大澤 友裕¹, 飯原 大稔², 浅野 裕紀³, 長谷川 貴昭⁴, 梅田 道¹, 安田 昌宏^{1,5}舘 知也^{1,5}, 澤 祥幸⁶, 吉村 知哲³, 水井 貴詞¹, 笠原 千嗣^{5,7} 10

1 岐阜市民病院薬剤部 2 岐阜大学医学部附属病院薬剤部 3 大垣市民病院薬剤部
4 名古屋市立大学病院緩和ケアセンター 5 岐阜薬科大学健康医療薬学研究室
6 岐阜市民病院がん診療分野 7 岐阜市民病院血液内科

総説

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

飯塚 雄次^{1,13}, 高橋 郷^{2,13}, 本田 泰斗^{3,13}, 佐々木 駿一^{4,13}, 浮谷 聡^{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} 17

1 帝京大学ちば総合医療センター薬剤部 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 慶應義塾大学病院 薬剤部 5 石岡第一病院 薬剤室 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 国立がん研究センター東病院 薬剤部 13 日本臨床腫瘍薬学会 総務委員会

外来がん治療における地域医療連携等に関する実態調査

石原 由起子^{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}浮谷 聡^{6,13}, 盛川 敬介^{7,13}, 餅原 弘樹^{8,13}, 内坪 敬太^{9,13}, 田島 亮^{10,13}濃沼 政美^{11,13}, 松井 礼子^{12,13} 24

1 秋島薬局大森店 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 石岡第一病院薬剤室
7 西新潟中央病院治験管理室 8 のぞみの花クリニック 9 昌永堂薬局
10 クオール薬局柏の葉店 11 帝京平成大学薬学部
12 国立がん研究センター東病院薬剤部 13 日本臨床腫瘍薬学会総務委員会

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No. 9

「心毒性」

平出 誠 29

星薬科大学 実務教育研究部門



注射抗がん薬投与患者に対する 保険薬局薬剤師による テレフォンプォローアップの効果

中村俊貴^{1, 2, †}, 爲我井一統¹, 坂本岳志¹
境 美智順¹, 木村雅彦¹, 平山武司^{2, 3}

Toshiki Nakamura^{1, 2, †}, Kazunori Tamegai¹, Takeshi Sakamoto¹
Michinori Sakai¹, Masahiko Kimura¹, Takeshi Hirayama^{2, 3}

Effectiveness of Telephone Follow-up Conducted by Pharmacists in Health Insurance-covered Pharmacy for Patients Receiving Injectable Anticancer Drugs

Abstract

The usefulness of telephone follow-up (TFU) for patients receiving injectable anticancer drugs remains unclear. In this study, we investigated the effectiveness before and after pharmacist in a pharmacy made prescription proposals after conducting TFU, on adverse events in patients receiving injectable anticancer drugs. Patients who visited our pharmacy after receiving anticancer drug injection at the hospital and were followed by telephone were recruited in the study. In 34 patients, the pharmacists were able to identify the adverse events through the opportunity of conducting TFU and made prescription proposals resulting in changes, and the changes in adverse events in these patients were compared. Furthermore, the proportions of prescription proposals and prescription changes was compared between patients with and those without concomitant oral anticancer-drugs. The adverse events of the patients were significantly mitigated after prescription proposal following TFU compared to before prescription proposal ($p=0.001$). The changes in adverse events were reduction in grade in 85.3%, no change in 14.7%, and deterioration in 0%. No significant differences in the proportions of prescription proposals and prescription changes were observed between with and without concomitant oral anticancer-drugs. This study suggests that prescription proposals made by pharmacists in a pharmacy through the opportunity of conducting TFU are effective in mitigating adverse events of patients receiving injectable anticancer drugs.

Key words

pharmacist of health insurance-covered pharmacy, telephone follow-up, anticancer drug injection, outpatient chemotherapy, tracing-report

要旨和訳

注射抗がん薬投与患者に対するテレフォンプォローアップ (TFU) の有用性は不明である。今回、注射抗がん薬投与患者の有害事象に対する、薬局薬剤師の TFU 後の処方提案前後での効果を検証した。病院で注射抗がん薬を投与した後に来局し、TFU を行った患者を対象とした。TFU を契機に把握した有害事象に対して、薬局薬剤師が処方提案し、変更ありだった患者 (N=34) の有害事象変化を比較した。更に、処方提案・処方変更の割合を、経口抗がん薬併用有無に区分して比較した。有害事象は、TFU 後の処方提案により有意な低下が認められた ($p=0.001$)。有害事象の変化は、Grade 軽減85.3%、不変14.7%、増悪0%であった。処方提案・処方変更の割合は経口抗がん薬併用有無で有意差は認められなかった。TFU を契機に行う薬局薬剤師の処方提案は、注射抗がん薬投与患者の有害事象軽減に効果があることが示唆された。

キーワード 保険薬局薬剤師, テレフォンプォローアップ, 注射抗がん薬, 外来化学療法, トレーシングレポート

〔受付：2023年4月4日 受理：2023年7月11日〕

- 1 あけぼのファーマシーグループあけぼの薬局 Akebono Pharmacy Group, Akebono Pharmacy
- 2 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター Division of Clinical Pharmacy (Laboratory of Pharmacy Practice and Science III) and Research and Education Center for Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University
- 3 北里大学北里研究所病院薬剤部 Department of Pharmacy, Kitasato University Kitasato Institute Hospital

† Corresponding author

緒言

がん薬物療法は、入院化学療法から外来化学療法へシフトしている。令和2年度診療報酬改定の概要（厚生労働省：2020年3月）では、保険薬局薬剤師は、レジメンを把握した上で服薬指導を実施し、次の診察時までの患者状況をテレフォントロアアップで確認し、医療機関へ情報提供する取り組みが求められている。対象は、経口抗がん薬のみに限らず、経口および注射抗がん薬の併用療法、注射抗がん薬のみの場合にも求められている。したがって、病院での注射抗がん薬の投与状況を保険薬局薬剤師に対して情報共有するために、患者に適用されたレジメン内容を院外処方箋や、おくすり手帳に明記、貼付する医療機関が増加してきている^{1,2)}。

近年、がん患者に対するテレフォントロアアップについての報告は散見されているが³⁻⁶⁾、いずれも経口抗がん薬投与患者を中心としている。ゆえに、注射抗がん薬を含む外来化学療法の有害事象に対する保険薬局薬剤師のテレフォントロアアップの有用性は明らかになっていない。

あけぼのファーマシーグループあけぼの薬局メディカル店（以下、当薬局）では、同意が得られた外来がん化学療法の患者に対して、次の病院受診前までにテレフォントロアアップを行っている。当薬局では、経口注射抗がん薬の併用療法の他、注射抗がん薬のみ投与された場合も対象としており、病院が作成する投与レジメンシールを確認することで、投与レジメンを把握している。

注射抗がん薬のみ投与された場合においても、支持療法として薬が処方されるため、患者が保険薬局を利用する機会は多い。しかしながら、注射抗がん薬を含むレジメンにおける経口抗がん薬の併用有無による処方変更割合の違いについて検証をした報告はない。

保険薬局薬剤師によるテレフォントロアアップの効果を検証することは、外来がん治療における職能を明らかにするために重要と考えられる。そこで今回、テレフォントロアアップを契機に行った保険薬局薬剤師の対応が、注射抗がん薬を含むレジメン投与後の有害事象の軽減に有用か検証した。また、経口抗がん薬の併用有無に区分して、保険薬局薬剤師の処方提案の受け入れ状況の違いについても検証した。

方法

1. 対象患者および除外基準

2021年7月1日から2022年6月30日の期間に病

院で注射抗がん薬を投与された後、処方箋を当薬局に持参した患者のうち、次回受診日までにテレフォントロアアップを行った患者54名を対象とした。

2. テレフォントロアアップの方法

テレフォントロアアップは、日本医療薬学会がん専門薬剤師、日本臨床腫瘍薬学会外来がん治療認定薬剤師、または、日本臨床腫瘍薬学会がん診療病院連携研修了薬剤師の専任（以下、保険薬局薬剤師）とし、患者から本取り組みの同意を口頭で得て実施した。

保険薬局薬剤師は、医療機関が発行し、おくすり手帳に貼付された投与レジメンシールを確認し、次回受診日までに、服薬状況や有害事象をテレフォントロアアップ用紙を用いて確認した（Fig. 1）。当薬局で作成したテレフォントロアアップ用紙に従って、服薬状況や有害事象の確認を行った。有害事象は、オープンクエスチョンで聴取し、有害事象は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）version 5.0でGrade評価した。

テレフォントロアアップ用紙は、医師への服薬情報提供書（以下、トレーシングレポート）としても利用した。提出したトレーシングレポートは、病院薬剤師を経て、電子カルテにPDFファイルとして取り込まれた。処方提案がある場合は、診察日に処方医へ紙媒体で提供するように病院と取り決めた。処方提案は、有害事象をCTCAEでのGrade評価、薬学的評価を行い、患者の処方希望も確認したうえで行うこととした。なお、Grade 3以上や緊急性を要する有害事象を確認した場合は、直ちに電話にて病院薬剤師、主治医へ報告し、対応を確認することとした。

3. 調査項目

年齢、性別、原発臓器、レジメン内容、治療意図（術前もしくは術後の補助化学療法、切除不能進行・再発）、有害事象内容および重症度（Grade）、トレーシングレポートによる処方提案内容と処方内容を薬歴およびトレーシングレポートを用いて調査した。

4. テレフォントロアアップの効果に関する検討

4-1. 有害事象の転帰

トレーシングレポートにて処方提案を行い、次の受診時に処方変更があった場合を変更ありと判定した。処方変更前後のテレフォントロアアップ時に確認した有害事象のGrade変化を比較した。

あけぼの薬局メディカル店 電話フォローアップ

薬品名 カペシタビン	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">電話日時</td> <td>R4.11.30</td> </tr> <tr> <td>報告日</td> <td>R5.12.5</td> </tr> </table>	電話日時	R4.11.30	報告日	R5.12.5						
電話日時	R4.11.30										
報告日	R5.12.5										
1. 薬剤師コメント 次回受診: ○/○	患者情報										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>ID</td> <td></td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生年月日</td> <td></td> </tr> <tr> <td>性別</td> <td>男性 年齢 ○歳</td> </tr> <tr> <td>確認薬剤師</td> <td>中村 俊貴</td> </tr> </table>	ID		氏名		生年月日		性別	男性 年齢 ○歳	確認薬剤師	中村 俊貴
ID											
氏名											
生年月日											
性別	男性 年齢 ○歳										
確認薬剤師	中村 俊貴										

2. 副作用チェック

	なし	Grade 1 (軽症)	Grade 2 (中等症)	Grade 3 以上 (重症以上)	発現日
薬局の基本対応 ※irAEを疑う場合は 病院連絡		支持療法で対処を促す or 経過観察	支持療法で対処を促す 対処可能: 次回確認 対処不能: 病院連絡	病院連絡	
疲労・倦怠感	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 休息により軽快する疲労	<input type="checkbox"/> 休息によって軽快しない疲労	<input type="checkbox"/> 身の回りの日常生活動作制限	
口腔粘膜炎	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 自覚症状なし <input type="checkbox"/> 軽度の症状あり	<input type="checkbox"/> 中等度の疼痛 <input type="checkbox"/> 食事変更を要する	<input type="checkbox"/> 高度の疼痛 <input type="checkbox"/> 経口摂取に支障	
食欲不振	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 食生活の変化を伴わない食欲低下	<input type="checkbox"/> 摂食量の変化あり	<input type="checkbox"/> 顕著な体重減少 <input type="checkbox"/> 顕著な栄養失調	
悪心	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 摂食習慣に影響のない食欲低下	<input type="checkbox"/> 顕著な体重減少 <input type="checkbox"/> 摂食量の減少	<input type="checkbox"/> 経管栄養/TPN/入院を要する	
下痢 排便回数	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ベースラインと比べ 1日4回未満の増加	<input type="checkbox"/> ベースラインと比べ 1日4~6回の増加	<input type="checkbox"/> ベースラインと比べ 1日7回以上の増加	
手足症候群	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 疼痛を伴わない わずかな皮膚変化	<input type="checkbox"/> 疼痛を伴う角層 剥離、水疱、浮腫	<input type="checkbox"/> 身の回りの日常生活動作の制限	
その他					

CTCAE v5.0 に準ずる

3. 現在の支持療法 (保湿剤・ステロイドなどの状況)

【内服】	
【外用】	

4. アドヒアランス状況

- 良好
 不良

問題点

5. 備考

○/○手術。術後6か月予定。

6. レジメン

CapeOX (カペシタビン 2投1休)	提案 なし
----------------------	--------------

Fig. 1 テレフォンフォローアップ用紙

4-2. 経口抗がん薬の併用有無による処方提案および処方変更割合の比較

テレフォンフォローアップで把握した有害事象に対する、保険薬局薬剤師の処方提案割合および次回受診時の処方変更割合を、抗がん薬の経口と注射併用群 (以下、経口注射群) と、抗がん薬の注射のみ群 (以下、注射群) で2群に区分して検証した。

5. 統計解析

統計解析にはソフトウェア EZR (version 1.54) ⁷⁾

を使用した。有害事象の転帰は、Wilcoxon の符号付き順位和検定を行い比較した。経口抗がん薬の併用有無による処方提案および処方変更割合は、 χ^2 検定を行い比較した。全てにおける2群間の比較において $p < 0.05$ を有意差ありとした。

6. 倫理的配慮

本調査は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り実施した。また、茨城県薬剤師会倫理審査委員会の承認を得て実施した (承

結果

1. 対象患者の背景

テレフォンプォローアップにおける患者数、レジメン数、有害事象、処方提案・変更について概要を示した (Fig. 2)。対象期間内にテレフォンプォローアップした症例数および件数は54名194件、そのうち有害事象が発生したのは42名111件であった (Table 1)。年齢は35歳から85歳であり、若年成人から後期高齢者まで行った。

治療レジメンについては、CapeOX が23.2%と最も高かった。次いでSOX 5.4%、S1/DTX 5.4%、PER/HER/DTX 5.4%、3w DTX 5.4%、AC 5.4%が高かった (Table 2)。なお、対象期間にレジメン変更があった場合は、延べ数として記載した。

2. テレフォンプォローアップの効果に関する検討

2-1. 有害事象の転帰

テレフォンプォローアップを行うことで、42名より111件、22種類の有害事象が把握された (Table 3)。Grade 1 が77件、Grade 2 が34件、Grade 3以上が0件であった。

111件の有害事象のうち、次回受診時に対処が必要と保険薬局薬剤師が判断した有害事象40件について、トレーシングレポートを用いて医師に処方提案を行った。40件の処方提案のうち、次回の受診で変更ありは34件 (85.0%) であった。34件のうち、

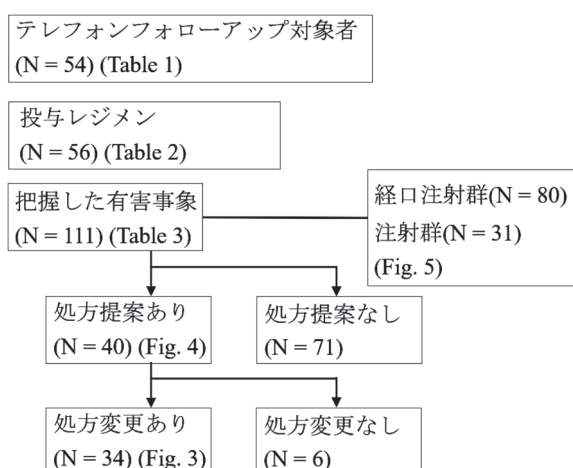


Fig. 2 テレフォンプォローアップにおける患者数および件数の概要

テレフォンプォローアップ症例数54名、延べ56レジメンが投与された。有害事象を把握した111件のうち、40件の処方提案を行った。次回受診で処方変更ありは34件 (85.0%) であった。また、有害事象を把握した111件のうち、経口注射群が80件、注射群が31件であった。

支持療法薬の処方追加が22件、抗がん薬の減量・中止が12件であった。

保険薬局薬剤師のトレーシングレポートで処方提案した事例について、次回の受診時に処方変更された患者における有害事象 Grade の変化を示した (Fig. 3)。テレフォンプォローアップ後の処方提案前後の Grade 変化について、有害事象の Grade は有意な低下が認められた。有害事象の変化は、Grade 軽減29件 (85.3%)、不変5件 (14.7%)、増悪0件 (0%) であった。

トレーシングレポートによる情報提供および処方提案を行った有害事象の内訳および処方変更の有無を示した (Fig. 4)。下痢、疼痛は、処方提案した全ての事例が処方変更された。一方、便秘、浮腫、口腔粘膜炎は、処方変更されない事例もあった。

テレフォンプォローアップ後の処方変更症例の提案内容と結果の代表例を示した (Table 4)。基本的には、自宅での有害事象を聴取し、処方提案を行った。しかし、CapeOX の事例では、注射抗がん薬当日の病院での有害事象についてテレフォンプォローアップで聴取し、処方提案を行った。また、FOLFIRI の事例では、一般用医薬品での対応を促すとともに処方提案を行った。

2-2. 経口抗がん薬の併用有無による処方提案および処方変更割合の比較

テレフォンプォローアップで把握した有害事象に対する保険薬局薬剤師の処方提案割合は、経口注射群で33.8% (80件中27件)、注射群で41.9% (31件中13件) であり、有意差は認められなかった ($p=0.42$) (Fig. 5A)。

テレフォンプォローアップで把握した有害事象に対する処方変更割合は、経口注射群で30.0% (80件中24件)、注射群で32.3% (31件中10件) であり、有意差は認められなかった ($p=0.817$) (Fig. 5B)。

考察

本研究により、テレフォンプォローアップを契機に行う保険薬局薬剤師の情報提供および処方提案は、注射抗がん薬投与患者の有害事象軽減に効果があることが示唆された。また、注射抗がん薬投与患者に対するテレフォンプォローアップは、経口抗がん薬の処方有無に関わらず必要な可能性が示唆された。

今回、注射抗がん薬の投与患者を対象とし、テレフォンプォローアップを契機に行う保険薬局薬剤師の処方提案が、有害事象の重症度の低下に及ぼす効果を検証した。その結果、トレーシングレポートによる情報提供および処方提案を通して、有害事象の Grade は有意に低下した。テレフォンプォローアップ

Table 1 患者背景

		N = 54
年齢		70 (35-85)
性別		
	男性	22 (40.7)
	女性	32 (59.3)
原発臓器		
	大腸がん	17 (31.5)
	乳がん	17 (31.5)
	胃がん	9 (16.7)
	肺がん	4 (7.4)
	膵がん	3 (5.6)
	卵巣がん	3 (5.6)
	子宮体がん	1 (1.9)
治療目的		
	切除不能進行・再発に対する化学療法	27 (50.0)
	術前または術後の補助化学療法	27 (50.0)
テレフォンフォローアップ		
	テレフォンフォローアップ回数	
	1	12 (22.2)
	2	13 (24.1)
	3	9 (16.7)
	4	6 (11.1)
	5	2 (3.7)
	6	3 (5.6)
	7	2 (3.7)
	8	4 (7.4)
	9	2 (3.7)
	10	0
	11	0
	12	0
	13	1 (1.9)
	総テレフォンフォローアップ件数	54
	有害事象の把握件数	111
	有害事象の把握人数	42 (77.8)

質的変数は例数(%), 連続変数は中央値(最小値-最大値)で表記

プの実態調査、運用方法の有用性については既に報告がある^{3,6,8,9)}。また、テレフォンフォローアップによる有害事象の軽減効果については、経口抗がん薬、経口注射抗がん薬の併用療法を対象とした報告が存在する⁵⁾。しかしながら、注射抗がん薬のみの患者も含めて検証し、テレフォンフォローアップによる有害事象の軽減効果を示した報告は本研究が初である。

本研究では、テレフォンフォローアップを契機に行った情報提供および処方提案による処方変更率は85.0%であった。有田ら⁵⁾は、経口注射抗がん薬の投与患者における処方変更率78.6%と報告しており、本研究と背景因子は違うものの同程度であった。本研究において、下痢、疼痛は、情報提供お

および処方提案後に全ての事例で処方変更されており (Fig. 4)、保険薬局薬剤師がテレフォンフォローアップで対応しやすい有害事象と考えられる。処方変更されなかった事例では、一般用医薬品の使用やレジメン変更などを理由に、次回受診時に患者から処方希望がなかった場合が50.0%、薬剤性の有害事象ではないと医師から判断された場合が33.3%であった。一方、処方変更されなかった浮腫の事例では増悪し、次々回コースで利尿剤追加となった。したがって、保険薬局薬剤師による処方提案は、早期からの処方適正化の観点においても有用と考えられる。今回、把握した有害事象の項目は、香取ら¹⁰⁾の報告と類似しており、有害事象モニタリング項目は妥当であったと考えられる。また、テレフォン

Table 2 投与レジメンの内訳

N = 56			
CapeOX	13 (23.2)	BV + CapeOX	1 (1.8)
SOX	3 (5.4)	Cmab + Encorafenib + Binimetinib	1 (1.8)
S1 + DTX	3 (5.4)	Ramucirumab + PTX	1 (1.8)
PER + HER + DTX	3 (5.4)	PTX + CBDCA	1 (1.8)
3wDTX	3 (5.4)	Eribulin	1 (1.8)
AC	3 (5.4)	BV + mFOLFOX6	1 (1.8)
BV + Olaparib	2 (3.6)	BV + PTX	1 (1.8)
Nivolumab + SOX	2 (3.6)	BV + PTX + CBDCA	1 (1.8)
Ramucirumab + Erlotinib	2 (3.6)	FOLFIRI	1 (1.8)
S1 + GEM	2 (3.6)	TC	1 (1.8)
PER + HER	2 (3.6)	nabPTX + GEM	1 (1.8)
Vinorelbine	2 (3.6)	Nivolumab	1 (1.8)
T-DM1	2 (3.6)	3w HER	1 (1.8)
BV + UFT/LV	1 (1.8)		

質的変数は例数(%)で表記

CapeOX: capecitabine, oxaliplatin.

T-DM1: trastuzumab emtansine.

SOX: tegafur, gimeracil, oteracil, oxaliplatin.

Cmab: cetuximab.

S1: tegafur, gimeracil, oteracil.

UFT/LV: tegafur, uracil, folinate.

DTX: docetaxel.

PTX: paclitaxel.

PER: pertuzumab.

CBDCA: carboplatin.

HER: trastuzumab.

mFOLFOX6: oxaliplatin, levofolinate calcium, 5-fluorouracil.

AC: doxorubicin, cyclophosphamide.

FOLFIRI: irinotecan, levofolinate calcium, 5-fluorouracil.

BV: bevacizumab.

TC: docetaxel, cyclophosphamide.

GEM: gemcitabine.

Table 3 テレフォンフォローアップで把握した有害事象の件数

	有害事象件数(N = 111)		総件数
	Grade 1	Grade 2	
食欲不振	10	5	15
疼痛	7	7	14
末梢神経障害	9	2	11
手足症候群	8	2	10
下痢	5	5	10
便秘	5	4	9
悪心	6	1	7
倦怠感	4	2	6
口腔粘膜炎	3	2	5
不安	4	0	4
味覚異常	4	0	4
めまい	1	2	3
高血圧	2	0	2
浮腫	2	0	2
爪囲炎	2	0	2
ほてり	1	0	1
貧血	0	1	1
視覚低下	0	1	1
聴力障害	1	0	1
皮膚乾燥	1	0	1
鼻出血	1	0	1
嘔声	1	0	1
総件数	77	34	111

Grade: CTCAE Ver.5 (件数)

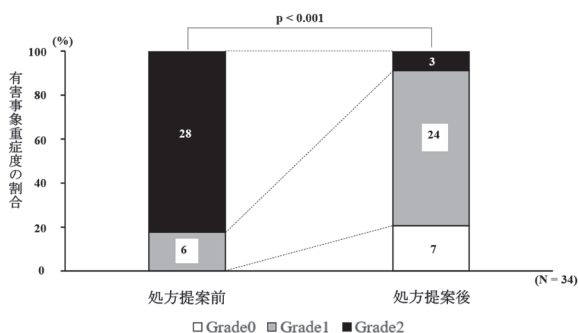


Fig. 3 保険薬局薬剤師のテレフォントラッキングによる有害事象の転帰
Wilcoxonの符号付き順位和検定を用い、保険薬局薬剤師のテレフォントラッキング後の処方提案前後での有害事象のGrade変化を統計解析した。

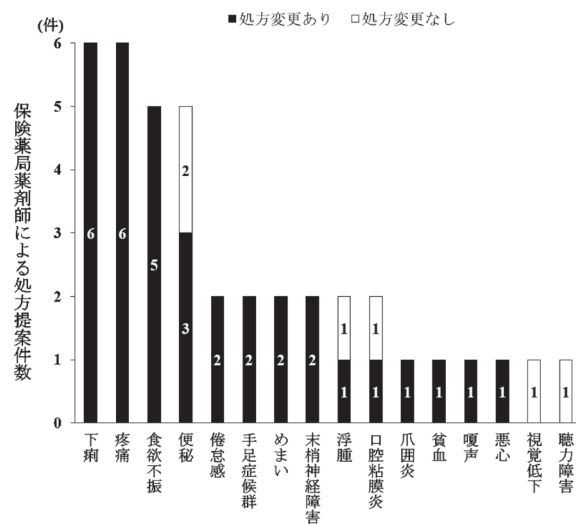


Fig. 4 保険薬局薬剤師が処方提案した有害事象の内訳と処方変更の有無
テレフォントラッキングを契機に保険薬局薬剤師が把握し、処方提案した40件の有害事象の内訳と処方変更の有無を示した。

Table 4 情報提供後の処方変更症例の代表例

投与レジメン	保険薬局薬剤師による提案内容と結果	Grade 変化
CapeOX	1コース目 day 1ホスアプレピタント注射投与時、投与部位の疼痛があり耐えていたことを聴取した。次回投与に対して後ろ向きな発言を認めており、疼痛に伴う治療継続への影響を考慮した。ホスアプレピタント注による血管痛の可能性を踏まえ、経口薬に変更することでの疼痛解消を考慮した。次回コース以降の支持療法をアプレピタントカプセル day 1 : 125 mg、day 2-3 : 80 mg への変更提案を行い、提案通り変更となった。なお、注射薬から経口薬への変更に伴う悪心状況の変化はなかったことを確認した。	疼痛 Grade 2→Grade 0
Nivolumab + SOX	day 9に確認した際、酸化マグネシウム990 mg/dayの定期使用中だったものの、硬便が遷延していた。推定Ccr 68.7 mL/minと腎機能障害は認めていないことを確認のうえで酸化マグネシウムの増量提案を行い、1980 mg/dayに増量となった。その後は、便秘は解消し、酸化マグネシウムは自己調節使用で経過した。	便秘 Grade 2→Grade 1
Ramucirumab + Erlotinib	エルロチニブ開始 day 13、爪囲炎(角質の剥離)を認めた。疼痛はなく、軽度であるものの、今後の増悪に備えた対応が必要と考えた。既に処方されていた保湿剤の励行を再度指導し、万が一日常生活に支障を及ぼすようであれば予定外受診も検討するよう指導した。次回の受診時に、ステロイド外用剤の追加を提案し、ジフルプレドナート軟膏 0.05%が追加となった。爪囲炎の増悪はなく、外来がん治療を継続できた。	爪囲炎 Grade 1→Grade 1
3w DTX	1コース目 day 4より関節痛を認め、day 7確認時は軽減傾向であった。疼痛に伴い、外出が億劫になっていたため、身の回り以外の日常動作に影響を及ぼしていることを考慮した。pegfilgrastimの投与歴はなく、発現時期としても、DTXによる関節痛の可能性を考慮した。次回投与時に再発現に備え、薬剤追加が必要と考えた。次回コースより、アセトアミノフェン500 mg/回 疼痛時の追加を提案し、提案通り処方された。	疼痛 Grade 2→Grade 1
FOLFIRI	2コース目 day 7、口腔粘膜炎により食事内容を変更していることを確認した。受診は希望しておらず、アズレンスルホン酸ナトリウムを含むうがい薬の一般用医薬品での購入を勧めた。次回コースより、口腔粘膜炎に対しての薬剤追加を処方提案し、デキサメタゾン口腔用軟膏0.1%が追加された。アズレンスルホン酸ナトリウムうがい薬は、一般用医薬品をそのまま使用することとなった。	口腔粘膜炎 Grade 2→Grade 1

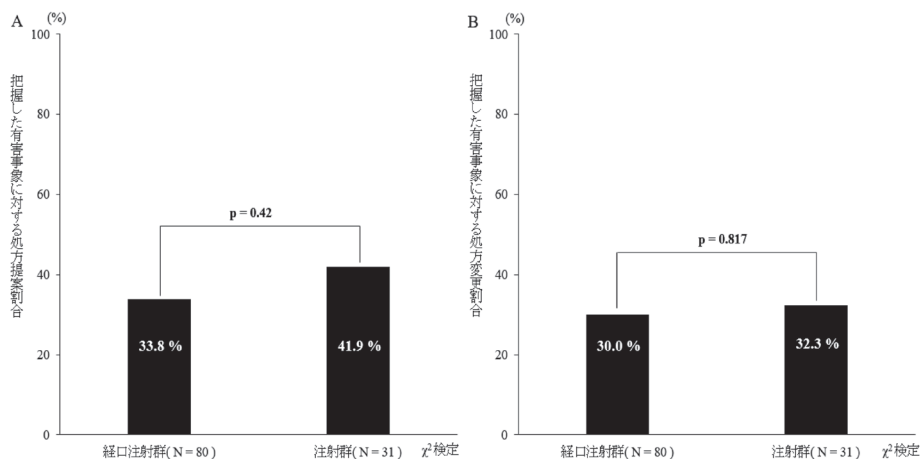


Fig. 5 経口抗がん薬の併用有無による処方提案および処方変更割合の比較
 テレフォンフォローアップで把握した有害事象に対する、保険薬局薬剤師の処方提案割合(A)と処方変更割合(B)を示した。

フォローアップは、若年成人から後期高齢者まで幅広い年齢層に実施できた点で、汎用性が高いと考えられる。保険薬局薬剤師が、抗がん薬の有害事象の特徴を理解したうえで対応することで、処方適正化による有害事象の低下に有用と考えられる。

次に、テレフォンフォローアップを契機に行った保険薬局薬剤師の処方提案および処方変更割合を、経口抗がん薬の併用有無に区分して比較した。その結果、両群間で有意差は認められなかった。したがって、保険薬局薬剤師は、経口抗がん薬の併用有無に関わらずテレフォンフォローアップを行い、医師に対して情報提供および処方提案をすることが必要な可能性が示唆された。

一方、全国の300施設の病院薬剤師を対象として、161施設(53.7%)から回答が得られたアンケート調査がある。その中で、抗がん薬・支持療法が含まれる院外処方せんを発行している142施設において、「継続的な副作用モニタリング・支持療法を含めた患者指導などの業務」の実施状況は、経口抗がん薬のみ72施設(50.7%)、注射経口抗がん薬の併用療法13施設(9.2%)であった¹¹⁾。注射抗がん薬を含むレジメン投与患者に対する病院側の継続的なモニタリング体制は、全国的に十分ではないことが推察される。ゆえに、注射抗がん薬の有害事象を含めた患者モニタリングの強化は急務であり、テレフォンフォローアップを通じた保険薬局薬剤師の職能発揮による処方適正化および有害事象の低下への関わりが必要と考えられる。

本研究は、単施設の保険薬局での検証により、注射抗がん薬投与患者に対する保険薬局薬剤師のテレフォンフォローアップの効果を新規に示した。今後は複数施設を対象とした検証を行うことで、更に明確な結果が期待できる。今回の検証ではGrade 3以上の有害事象発現が認められなかったため、重症度の高い有害事象については検討できていない。ま

た、おくすり手帳に投与レジメンシールが貼付されていない場合は、注射抗がん薬の投与有無が確認できないため検証できていない。更に、処方提案した事例について、次の受診時に処方変更されなかった患者との比較は検証できていない。外来がん化学療法患者の増加に伴う担当薬剤師の負担増大、薬局の通常業務とのバランスを考慮したフォロー体制の構築、病薬連携の強化は、今後の課題として挙げられる。

結語

注射抗がん薬投与患者に対するテレフォンフォローアップは、有害事象の軽減に効果があるとともに、経口抗がん薬の処方有無に関わらず実施することが必要な可能性が示唆された。

利益相反

本論文においてすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 佐藤由美子, 他: がん化学療法レジメンラベルとレジメンワークシートを用いた保険薬局への情報提供とその利用状況に関する実態調査, *医療薬学*, 2015; 41: 471-479.
- 2) 川口文誉, 他: 院外処方箋へのレジメン情報, 臨床検査値の表示が調剤薬局業務に与える影響の検討, *日本臨床腫瘍薬学会雑誌*, 2020; 15: 292-292.
- 3) 荒井玲美, 他: 服薬期間中のテレフォンフォローアップに関する実態調査, *診療と新薬*,

2021; 58: 133-140.

- 4) 吉留実慧子, 他: 保険薬局による電話連絡とトレーシングレポートを利用した経口抗がん剤服用外来患者に対する情報提供方法の確立, *医療薬学*, 2016; 42: 476-482.
- 5) 有田仁紀, 他: 外来がん化学療法における有害事象の共通用語基準に基づいたトレーシングレポートの有用性, *医療薬学*, 2021; 47: 649-658.
- 6) 手嶋無限, 他, 経口抗がん薬薬物治療におけるプロトコールに基づく有害事象管理の試み～長崎大学病院と長崎県薬剤師会会員薬局の連携取り組み～, *医療薬学*, 2020; 46: 503-514.
- 7) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452-458.
- 8) 疋田絵梨, 他: 外来がん化学療法において薬薬連携に用いるツールの有用性の評価, *癌と化学療法*, 2022; 49: 167-171.
- 9) 松田枝里, 他: 外来で経口抗がん薬治療を受ける患者に対する保険薬局と病院の連携によるテレフォンプォローアップの取組み, *日本臨床腫瘍薬学会雑誌*, 2019; 9: 5-12.
- 10) 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: 1204-1211.
- 11) 石橋正祥, 他: 外来がん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: 425-435.

多施設共通のアファチニブ・ワークシート作成の取り組みとその副作用評価

大澤友裕^{1,†}, 飯原大稔², 浅野裕紀³, 長谷川貴昭⁴, 梅田 道¹, 安田昌宏^{1,5}
 舘 知也^{1,5}, 澤 祥幸⁶, 吉村知哲³, 水井貴詞¹, 笠原千嗣^{5,7}

Tomohiro Osawa^{1,†}, Hiroto Iihara², Hiroki Asano³, Takaaki Hasegawa⁴
 Michi Umeda¹, Masahiro Yasuda^{1,5}, Tomoya Tachi^{1,5}, Toshiyuki Sawa⁶
 Tomoaki Yoshimura³, Takashi Mizui¹, Senji Kasahara^{5,7}

Establishment of a Common Multicenter Afatinib Worksheet and a Survey of Side Effects Associated with Afatinib Using the Worksheet

Abstract

Afatinib administration is associated with numerous side effects, such as diarrhea, that require proper management. In an effort to promote effective side effect management and interdisciplinary communication between community and hospital pharmacists, pharmacists from three hospitals specializing in lung cancer treatment in the Gifu region collaborated. Through this collaboration, a standardized worksheet was created to aid in the management of afatinib-induced side effects. The draft worksheet was revised through a collaborative effort with respiratory physicians and nurses from the participating hospitals, resulting in a final draft with shared consensus. The worksheet includes the time of administration, onset of side effects, symptoms of major side effects and their management, and emergency contact information. Coping strategies for side effects were described in two steps. The primary endpoint used to evaluate the effectiveness of the worksheet was the rate of drug discontinuation due to diarrhea. The study enrolled 36 patients who received afatinib between January 2016 and June 2018 and found no discontinuations due to diarrhea. Our findings demonstrate the utility of the worksheet in the effective management of afatinib-induced diarrhea.

Key words

afatinib, diarrhea, epidermal growth factor receptor (EGFR), management, side effects

要旨和訳

アファチニブは下痢をはじめ多くの副作用があり、適切な管理が求められる。そこで、副作用管理と薬薬連携を促進するために、岐阜地域で肺癌治療を専門とする3施設の薬剤師が集まり情報共有を行った。私達はアファチニブによる副作用の管理を支援するため、多施設共通のワークシートを作成した。ワークシートの原案は3施設の呼吸器内科医、看護師が参加して修正を加え、内容について最終合意を得た。記載項目は、服用時刻、副作用の発現時期、主な副作用の症状と対処法、緊急時の連絡先とした。副作用の対処法は2段階で記載した。ワークシートの有効性を評価するため、主要評価項目は下痢による服薬中止率とした。2016年1月～2018年6月にアファチニブを投与された36例を登録し、下痢による中止は認められなかった。私たちが作成したワークシートは、アファチニブによる下痢の管理に有効であることが示唆された。

キーワード アファチニブ, 下痢, 上皮成長因子受容体 (EGFR), 管理, 副作用

[受付: 2023年2月21日 受理: 2023年6月19日]

- 1 岐阜市民病院薬剤部 Department of Pharmacy, Gifu Municipal Hospital
- 2 岐阜大学医学部附属病院薬剤部 Department of Pharmacy, Gifu University Hospital
- 3 大垣市民病院薬剤部 Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital
- 4 名古屋市立大学病院緩和ケアセンター Center for Psycho-oncology and Palliative Care, Nagoya City University Hospital
- 5 岐阜薬科大学健康医療薬学研究室 Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Promotion, Gifu Pharmaceutical University
- 6 岐阜市民病院がん診療分野 Division of Oncology, Gifu Municipal Hospital
- 7 岐阜市民病院血液内科 Department of Hematology, Gifu Municipal Hospital

† Corresponding author

緒言

アファチニブは epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性の Del 19 症例に対する 1 次治療において、化学療法と比較して全生存期間を改善することが初めて示された EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI) である¹⁾。一方、ゲフィチニブなど、他の EGFR-TKI と比較して、重篤な下痢が発現することも報告されており^{2,3)}、下痢のマネジメントが重要な薬剤である。しかし、アファチニブの下痢に対して確立した支持療法がないのが現状である。

これまでに、EGFR-TKI を服用する患者に対する患者教育の重要性について、複数報告されている^{4,5)}。さらに、多職種で作成したアファチニブ投与に関するクリニカルパスを運用することで、副作用の重症度が低下したことも報告されている⁶⁾。しかし、アファチニブ内服のクリニカルパスの運用は単施設で、導入後 28 日間という比較的短期間での報告であり、多施設で中・長期的に副作用マネジメントを実施した報告はない。また、これまでに分子標的薬における副作用説明書を作成した報告⁷⁾や副作用モニタリングシートを作成した報告⁸⁾はあるが、いずれも単施設で後方視的に得られたデータにより作成された報告である。したがって、アファチニブの下痢のように副作用マネジメントに確立した方法がなく、対処に難渋することが予測される副作用において、多施設で共通の副作用マネジメント方法を検討し、副作用マネジメントシートを作成して、支持療法を標準化することは、地域単位でより効果的な副作用マネジメントの実施につながる知見となるため、非常に重要である。本研究の主要な目的は、多施設でアファチニブの副作用マネジメントシート (アファチニブ・ワークシート) を作成し、運用することである。また、副次的な目的はアファチニブ・ワークシートを使用した場合の下痢、口内炎および発疹の発現頻度と重症度を評価することである。

方法

1. アファチニブ・ワークシートの作成と運用

岐阜地域で肺癌治療に携わる施設を中心に薬剤師が集まり、副作用マネジメントと薬薬連携の課題について情報共有した。次に、岐阜市民病院、大垣市民病院、岐阜大学医学部附属病院の 3 施設の担当薬剤師でアファチニブ・ワークシート作成の検討会を実施した。作成したアファチニブ・ワークシートの原案は 3 施設の呼吸器内科専門医、がん専門薬剤

師、看護師が各 2 名参加して修正を加え、内容について最終合意を得た。アファチニブ・ワークシートは、入院時に薬剤師が利用して服薬指導を行い、患者に配布した。その際、副作用の発現状況を把握するため治療日誌もあわせて配布した。但し、患者が使用を希望しない場合は配布しないこととした。医師にはアファチニブ・ワークシートに記載された副作用の対処法に沿って、副作用の対応を協議した。退院後は外来診察前に毎回医師へアファチニブ・ワークシートと治療日誌を渡して、通院時の副作用管理に利用した。

2. アファチニブ・ワークシート作成後の副作用評価

(1) 調査対象

2016 年 1 月から 2018 年 6 月の期間に、岐阜市民病院、大垣市民病院および岐阜大学医学部附属病院において、アファチニブの投与を開始した EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者を対象とした。ただし、医師が診療録に認知症や意識障害があると記載し、薬剤師が服薬指導時に同様の判断を行った患者は除外した。アファチニブ・ワークシートを使用した患者を調査対象とし、調査期間は比較的早期に発現する副作用を調査する目的であるため、服用開始から 6 か月間とした。なお、アファチニブが服用中止となった症例は、その時点で調査を打ち切りとした。

(2) 調査方法および調査内容

結果データの集積方法について図 1 に示す。医師は治療日誌を確認して副作用を評価し、アファチニブ・ワークシートに記載された内容に従って、副作用のマネジメントを実施した。その後、医師または薬剤師が概ね 1 ヶ月ごとに調査内容について後方視的に調査し、治療経過報告書に記載した。なお、副作用の重症度は、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) ver4.0 を用いて評価した。治療経過報告書は FAX にて事務局が回収した。

提出された治療経過報告書から、年齢、性別、身長、体重、body mass index、体表面積、喫煙歴、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)、EGFR 変異型、脳転移の有無、EGFR-TKI の使用歴、アファチニブの開始量と副作用発現直前の投与量、副作用、服用期間、服用中止の理由、各部位に使用した外用ステロイド剤の強度について調査した。主要評価項目はロペラミドの投与方法について評価するため、下痢による服薬中止率とした。副次的評価項目は、比較的早期に発現する下痢、口内炎、発疹・ざ瘡の発現頻度と重症度とした。アファチニブ・ワークシートを使用してもセルフマネジメントできない間質性肺炎や比較的遅い時期に発現しやすい爪囲炎、アファチニブ服用前か

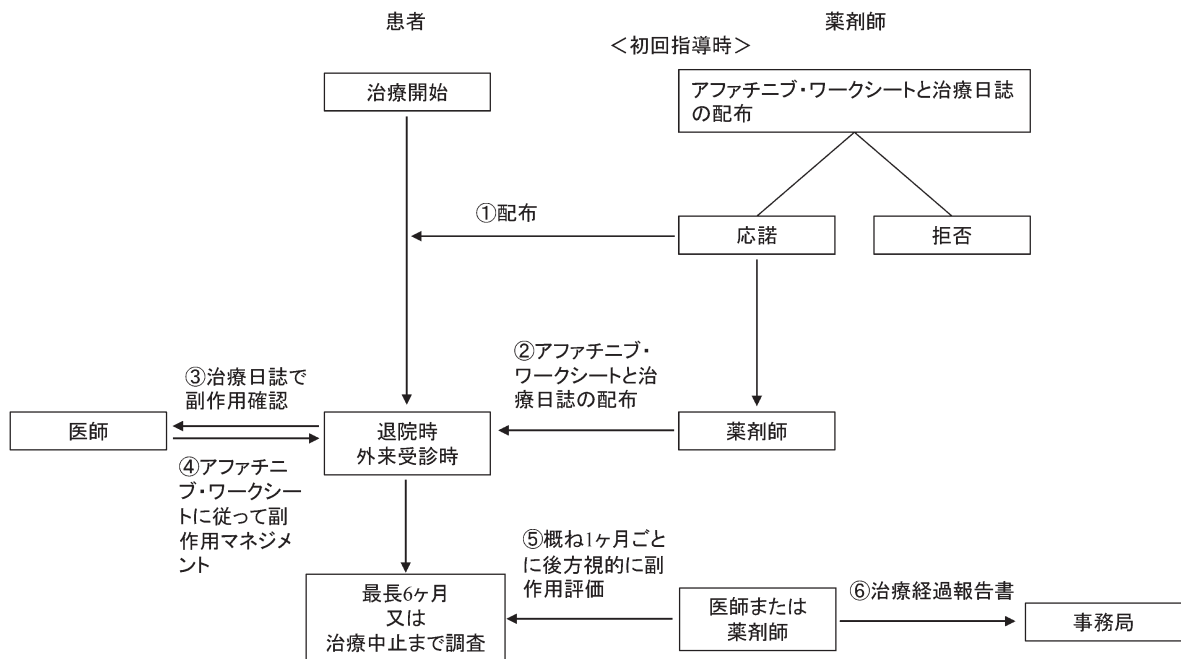


図1 アファチニブ・ワークシートの運用方法と結果データの集積方法

ら症状を訴える症例が多く副作用として評価しづらい皮膚乾燥は調査項目から除外した。

3. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、岐阜市民病院倫理審査委員会（承認番号284）、大垣市民病院倫理審査委員会（承認番号なし）および岐阜大学医学部附属病院倫理審査委員会（承認番号27-397）の承認を得て実施した。

4. 統計解析

本研究の評価項目である服薬中止率および副作用の発現頻度に関して記述統計を行った。統計学的検討はIBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, New York)を使用した。

結果

1. アファチニブ・ワークシートの作成と運用

作成したアファチニブ・ワークシートを図2に示す。アファチニブ・ワークシートはA4版フルカラーで1枚とした。内容は、服用時刻、副作用の発現時期、主な副作用の症状と対処法、緊急時の連絡先を明記した。主な副作用は、下痢、発疹・ざ瘡、皮膚乾燥、口内炎、爪囲炎、間質性肺炎の6項目とした。副作用の対処法は、2段階で記載し、対処法1で症状が改善しない場合は、対処法2を実践する運用とした。また、下痢のマネジメント方法についてはロペラミドの薬物動態を考慮し、最大血中濃度到達時間が4-6時間であることから、次の内服まで最低4時間は服用間隔をあけることとした。服用時

刻は患者の生活スタイルや施設によって異なるため、詳細を規定しなかった。さらに、これらの副作用は投与初期のマネジメントが重要であり、患者が発現時期について視覚的に理解しやすくするために図示した。アファチニブ・ワークシートは2016年1月から2018年6月の期間に、3施設で36名に使用された。

2. アファチニブ・ワークシート作成後の副作用評価

(1) 患者背景

2016年1月から2018年6月の期間に、3施設でアファチニブを開始した患者64名を対象とした。対象患者のうち、64名が適格基準を満たした。除外基準（認知症、意識障害を有する患者）に該当する患者はいなかった。さらにアファチニブ・ワークシートの使用を希望しなかった患者27名、薬剤師が配布する機会を逸した患者1名を除外し、最終的に36名が調査の対象となった（図3）。患者背景を表1に示す。年齢の中央値（範囲）は65.5（42-87）歳、男性14名、女性22名、患者の91.7%がECOG PS: 0-1であった。また、44.4%はEGFR-TKIの投与歴があり、69.4%は開始用量が40mgであった。

(2) 副作用発現状況

主要評価項目である下痢による中止例はなかったものの、その他の副作用関連中止は5例（13.9%、95%信頼区間：4.7-29%）であった（表2-A）。その内訳は、間質性肺炎が2例、口内炎、爪囲炎および発熱が各1例であった。また、副作用に関連する減量は23例（63.9%、95%信頼区間：46.2-79.2%）で、その内訳は、下痢と発疹・ざ瘡が各5例、口内炎が2例、その他が11例であった。23例のうち3例は

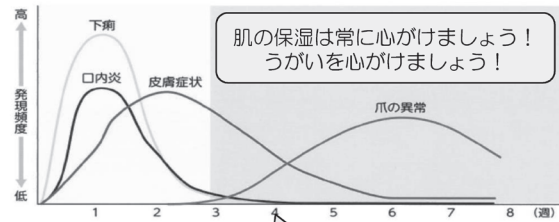
ジオトリフ錠を服用する方へ

連絡先：〇〇〇病院
〇〇〇-△△△△-××××

ジオトリフ服用時間

服用時刻 〇〇：〇〇

発現時期の目安



主な副作用の対処法

副作用	症状	対処法①	①で症状が回復しない場合	対処法②
下痢	排便回数がいつもより増えていると感じる 形のない便が出た	ロペミン1回2カプセル 追加は1回1-2カプセル下痢が止まる まで4時間おきにこまめな水分補給		通常の排便回数と比べて、下痢が4-6回/ 日に増加し48時間以上続くもしくは下痢 が7回以上出たら一旦休業し病院に来院
発疹 ざ瘡	顔面・体に ぶつぶつが出来た	頭皮：ローション(strong) 顔：クリーム(medium-strong) 顔以外：軟膏(strong)		頭皮：very strong以上 顔：strong以上 顔以外：very strong以上
皮膚乾燥	皮膚がかさかさになった	頭皮：ローション(strong) 顔：クリーム(medium-strong) 顔以外：軟膏(strong)		頭皮：very strong以上 顔：strong以上 顔以外：very strong以上
口内炎	口内炎が気になる	ステロイド口腔用軟膏 アズノール(うがい液) day1		食事が摂れない程痛い 場合は病院に連絡
爪囲炎	爪の周りが痛い 爪の周りがはれている	外用ステロイド軟膏 (very strong-strongest) テーピング		痛みがひどい場合は 病院に連絡
間質性 肺炎	息切れ、発熱、 たんのからまない咳	ただちに病院に連絡		

図2 アファチニブ・ワークシート

※ステロイド外用剤のランクの記載部分は、各施設で採用されている医薬品名を記載した。

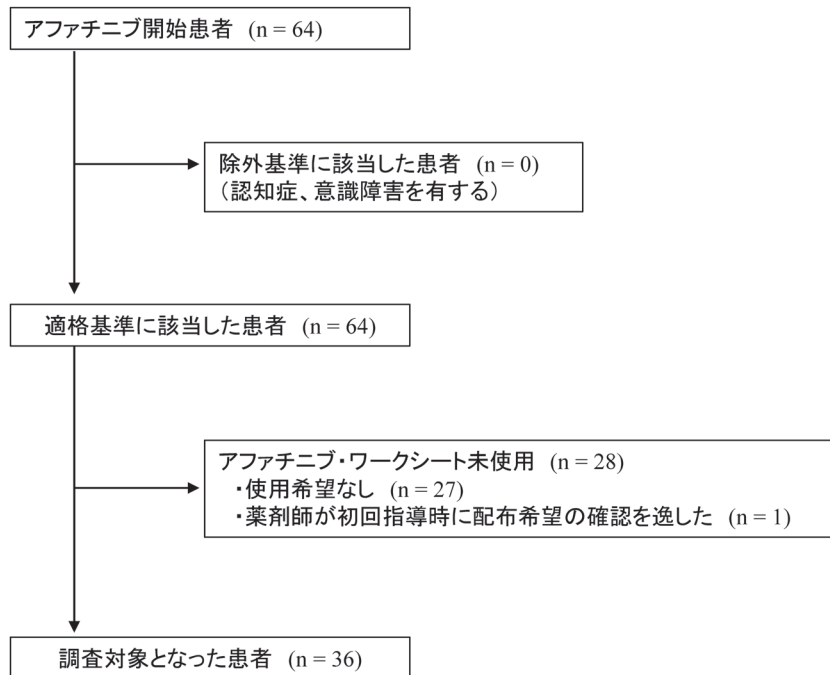


図3 症例登録

再び増量となった。副次的評価項目であるアファチニブに関連する副作用の発現頻度および重症度について、表2-Bに示す。副作用は全例で発現し、10例

(27.8%, 95% 信頼区間: 14.2-45.2%)に grade 3 以上の副作用が発現していた。Grade 3 の下痢が発現した患者4例のアファチニブ開始量は、全例で40 mg

であった。2例は30 mgに減量することで対処可能であったが、他の2例は30 mgに減量後も軽減せず、休薬後20 mgに減量して再開可能となった。また、外用ステロイド剤の使用状況について表3に示す。アファチニブ・ワークシートの記載どおり処方されていた割合は、顔の発疹では73.1% (95% 信頼

区間：52.2-88.4%)、顔以外の発疹では27.6% (95% 信頼区間：12.7-47.2%)であった。

考察

本研究は、我々の知る限り、アファチニブの副作用マネジメントについて多施設で検討して、共通の副作用マネジメントシートを作成し、その副作用について中・長期的に評価した最初の研究である。アファチニブ・ワークシートを使用した結果、下痢によるアファチニブの服薬中止は認めなかった。市販後調査における日本人の下痢による服薬中止率は6.7%と報告され、副作用による中止の原因として最も高い頻度であった⁹⁾。今回作成したロペラミドの服用方法は、海外の推奨用量¹⁰⁾と比較して低用量に設定したが、アファチニブの特徴的な副作用である下痢のマネジメントに有効であることが示唆さ

表1 患者背景

	n=36	%
年齢(歳) [中央値 (範囲)]	65.5 (42-87)	
性別		
女性	22	61.1
男性	14	38.9
体重 (kg) [中央値 (範囲)]	58.6 (39.4-75.5)	
BMI (kg/m ²) [中央値 (範囲)]	22.7 (15.6-28.5)	
体表面積 (m ²) [中央値 (範囲)]	1.59 (1.33-1.87)	
喫煙歴		
Never smoked	24	66.7
Former smoker	12	33.3
Current smoker	0	0.0
ECOG PS		
0	9	25.0
1	24	66.7
2	3	8.3
EGFR 遺伝子型		
Del19	17	47.2
L858R	12	33.3
Other	7	19.4
アファチニブ開始用量 (mg)		
20	3	8.3
30	8	22.2
40	25	69.4
脳転移の有無		
Yes	15	41.7
No	21	58.3
EGFR TKI 使用歴		
Yes	16	44.4
No	20	55.6

BMI: body mass index, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, EGFR: epidermal growth factor receptor, TKI: tyrosine kinase inhibitor

表2 副作用に関連する評価項目

2-A 副作用関連中止率および減量率	n=36	
	服薬中止	減量
副作用、n (%)	5 (13.9)	23 (63.9)
下痢	0 (0.0)	5 (13.9)
下痢以外		
間質性肺炎	2 (5.6)	0 (0.0)
口内炎	1 (2.8)	2 (5.6)
爪囲炎	1 (2.8)	0 (0.0)
発熱	1 (2.8)	1 (2.8)
皮疹/ざ瘡	0 (0.0)	5 (13.9)
その他	0 (0.0)	10 (27.8)
2-B 主な副作用の発現頻度と重症度	n=36	
	All	Grade ≥3
副作用、n (%)	36 (100.0)	10 (27.8)
下痢	36 (100.0)	4 (11.1)
口内炎	25 (69.4)	5 (13.9)
皮疹/ざ瘡	31 (86.1)	4 (11.1)

表3 外用ステロイド剤の使用状況

外用ステロイド剤の使用	使用部位	
	顔	顔以外
アファチニブ・ワークシートの記載どおり使用	19 (14)	8 (5)
アファチニブ・ワークシートの記載より強いランクを使用	1 (1)	10 (8)
アファチニブ・ワークシートの記載より弱いランクを使用または未使用	6 (5)	11 (10)
計	26 (20)	29 (23)

(): 発疹・ざ瘡が改善した症例数を示す

れた。

また、本研究の副作用発現率は、日本人における市販後調査⁹⁾と比較して高頻度であった。Grade 3以上の副作用発現率も、下痢では概ね同じ頻度であったが、口内炎と発疹・ざ瘡では高頻度であった。さらに、アファチニブが減量になった原因は、下痢と発疹・ざ瘡で多い傾向は市販後調査⁹⁾と同様であった。但し、本研究は症例数が少なく、市販後調査と比較して論ずることは適切ではない。顔以外の発疹・ざ瘡については、アファチニブ・ワークシートの記載とは異なるランクの外用ステロイド剤を使用している割合が高かった。一般的に体幹部などは、顔よりもより強いランクを使用することが許容されていることから、重症度によっては治療強度を考慮してvery strongランクを医師が選択した可能性が高いと考える。アファチニブ・ワークシートの「対処法①」は、「strong-very strong」に変更しても良いかもしれない。一方、記載より弱いランクを使用または未使用であった11名のうち9名が、外用ステロイド剤未使用であった。後方視的な調査であり、実際は患者が顔に処方されていた外用ステロイド剤を顔以外にも使用していた可能性を否定できないが、発疹・ざ瘡が改善した割合に大きな差はなく、症状の重症度に応じて適切な外用ステロイド剤を選択することが重要であると考え。また、アファチニブ・ワークシートに記載した発疹・ざ瘡、爪囲炎の対処法は各種ガイドライン^{11,12)}に沿った内容であり、対処法として問題はなかったと考える。口内炎については、本邦において有効な薬剤が少なく、難渋した症例が多かったと考える。治療前から歯科医師との連携を深めておくことで、早期に対処できる可能性があると考え。

現在、アファチニブは1次治療でオシメルチニブが選択されることが多くなり、使用頻度は低くなった。しかし、Del 19症例に対する1次治療において、化学療法と比較して全生存期間を改善することが報告された唯一の薬剤である。また、uncommon mutationに対する感受性が高いことも示唆されており¹³⁻¹⁵⁾、臨床において必要な薬剤である。アファチニブを初めて使用する施設や副作用マネジメントシートなどを独自に作成していない施設においても、今回作成したアファチニブ・ワークシートを利用することで、適切な副作用マネジメントが可能になると考える。

今回の研究では、いくつかの限界がある。第1に岐阜という限られた地域での研究であること、第2に対照群がないこと、第3に共介入の影響について評価できていないこと、第4にロペラミドの使用状況について評価できていないことである。しかしながら、uncommon mutationを有する患者は少なく、単施設では多くの症例数を集積することが困難で

ある。今回、3施設が共同して研究を実施したことにより症例数を集積することができ、バイアスも小さくすることができたと考える。一方、アファチニブ・ワークシートの使用希望がなく配布できなかった症例が多かった。これは治療日誌も併せて配布していたため、患者にとってやや煩雑な印象を与えた可能性がある。配布資料は1つにまとめるなど、配布方法の工夫は必要かもしれない。また、我々が設定したロペラミドの服用方法は、海外の推奨用量よりも低用量でありながら、下痢による服用中止例を認めなかった点において有用な方法である可能性があり、今後は使用状況についても評価していく必要がある。

本研究の結果から、アファチニブ・ワークシートの導入が、6ヵ月という期間において副作用による中止を回避し、治療継続の支援に寄与することが示唆された。今回の取り組みをモデルケースとして、副作用マネジメントに確立した方法がなく、対処に難渋することが予測される副作用では、多施設で副作用マネジメントに取り組むことが有用であると考え。さらに、改正薬剤師法が2020年9月に施行され、保険薬局において継続的な状況把握、適切な情報提供、薬学的知見に基づく指導を行うことが「努力義務」から「義務」へと変更された。経口抗がん薬を服用している患者に対するフォローアップは、保険薬局の薬剤師にとって、今後さらに重要な業務として求められる。また、2020年の診療報酬改定で連携充実加算や特定薬剤管理指導加算2が新設され、薬薬連携を強化していくという観点からも地域統一的なマネジメント手法は有用であると推察する。近年では地域共通のトレーシングレポートを作成した報告¹⁶⁾もあり、副作用マネジメントについても地域で標準化していくことは、薬剤師として高い専門性を発揮し、医師、看護師と連携しながら、地域でより安全で効果的な薬物療法を提供できる体制を構築していくために必要であると考え。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Yang JC, et al.: Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials, *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 141-151.
- 2) Park K, et al.: Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive

- non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial, *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 577–589.
- 3) Soria JC, et al.: Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label, randomised controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 897–907.
 - 4) 祝千佳子, 他, 非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブ服用開始時の患者教育システム構築の試み, *医療薬学*, 2007; 33: 1–7.
 - 5) 岡村みや子, 他, エルロチニブ服用患者に対する外来調剤室での服薬指導体制の確立と今後の課題, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2009; 45: 1347–1351.
 - 6) 岩田香, 他, アファチニブ導入期28日間におけるアファチニブパス運用の後方視的検討—日本版 Collaborative Drug Therapy Management (J-CDTM) の実践—, *癌と化学療法*, 2015; 42: 967–972.
 - 7) 若杉吉宣, 他, 分子標的薬ソラフェニブにおける自施設での解析に基づく副作用説明書の作成, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2010; 46: 775–779.
 - 8) 玉木宏樹, 他, 進行腎細胞がん患者におけるスニチニブの副作用調査と適正使用の取り組み, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2010; 46: 951–954.
 - 9) Tamura K, et al.: Real-World treatment of over 1600 Japanese patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with daily afatinib, *Int J Clin Oncol* 2019; 24(8): 917–926.
 - 10) Bossi P, et al.: Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv126–iv42.
 - 11) EGFR 阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き 皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案, *臨床医薬*, 2020; 40: 1315–1329.
 - 12) Lacouture ME, et al.: Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2021; 32(2): 157–170.
 - 13) Yang JC, et al.: Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6, *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 830–838.
 - 14) Kobayashi Y, et al.: Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy, *Cancer Sci* 2016; 107(9): 1179–1186.
 - 15) Shen YC, et al.: Comparing the effects of afatinib with gefitinib or erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations, *Lung Cancer* 2017; 110: 56–62.
 - 16) 徳留章, 他, 地域共通版トレーシングレポート導入の取り組み, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2023; 59: 169–177.

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

飯塚雄次^{1, 13}, 高橋 郷^{2, 13}, 本田泰斗^{3, 13}, 佐々木駿一^{4, 13}
 浮谷 聡^{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

がん化学療法の治療の場は、入院のみならず外来にも広がっている。外来化学療法では、特に院外処方に対する保険薬局の役割が大きく、安全な抗がん剤治療実施のために病院薬剤師と薬局薬剤師の有機的な連携が必要である。2020年度診療報酬改定では、病院薬剤師の外来化学療法への評価として「連携充実加算」、保険薬局薬剤師には、「特定薬剤管理指導加算2」が新設された。また、近年がん化学療法においても、遺伝子レベルの情報が急速に臨床活用され、薬剤師とがんゲノム医療の関係は今後も密接になると予想される。以上より、薬剤師に求められる外来がん化学療法業務は年々変化しており、学会として、業務実態調査に基づく薬剤師業務の把握や考察が重要だと考える。

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、2023年3月4日～5日に開催された日本臨床腫瘍薬学会学術大会2023でのポスター発表の内容を報告する。

^{*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・方法

2022年7月1日の時点で拠点病院に指定されている453施設に対し、Google formsを用いた調査を実施した。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
 対象施設：2022年7月1日の時点で拠点病院に指定されている453施設

実施期間：2022年8月22日～9月16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：2021年4月1日時点で拠点病院に指定されていた451施設（調査用紙を送付し、郵送にて回収）を比較対象とした。

^{*2021}年集計結果は日本臨床腫瘍薬学会のHPにおいて公開中

- 1 帝京大学ちば総合医療センター薬剤部
- 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 慶應義塾大学病院 薬剤部
- 5 石岡第一病院 薬剤室
- 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 柏の薬店
- 10 秋島薬局 大森店
- 11 帝京平成大学 薬学部
- 12 国立がん研究センター東病院 薬剤部
- 13 日本臨床腫瘍薬学会 総務委員会

具体的な設問項目と集計結果

2022年度から採用した Google forms にアンケートの回答率は、73.3% (332/453 施設) であった。

1. 施設状況

1) 許可病床

許可病床500床以上の病院が59%、400～499床が22%、300床が13%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(表1)

JASPOでは、外来がん治療専門薬剤師制度(Board-certified Pharmacist of Ambulatory Cancer Chemotherapy: 以下BPACC)を2021年4月時点で外来がん治療認定薬剤師取得者を対象に、暫定認定制度を設けている。2022年8月時点でのBPACCが在籍している施設数は、47施設(14.2%)であり、2022年度又は2023年度以降に申請予定の施設は、52施設(15.6%)であった(表2)。

3) 日本臨床腫瘍薬学会がん診療病院連携研修及び日本医療薬学会地域薬学ケア専門薬剤師制度

JASPOでは、薬局に勤務する会員を対象に、が

んの専門的な薬学管理に加え、医療機関と連携し、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。研修生を受け入れている施設は、65施設(19.6%)であり、受け入れを予定している施設は42施設(12.3%)であった(表3)。受け入れている施設と2022年度受け入れ予定の施設数は、106施設(31.9%)であり、2021年度の76施設(22.2%)と比較して増加がみられた。

日本医療薬学会の地域薬学ケア専門薬剤師制度の受け入れ施設は、78施設(23.5%)、受け入れ予定の施設は、19施設(5.7%)であった(表4)。

2. 外来化学療法に関する業務

1) がん患者指導管理料ハの算定状況(図2)

がん患者指導管理料ハの算定実績がある施設は、2021年度の88.3%から、73.8%へ減少した(図2)。

2) がん患者指導管理料ハの算定件数の変化(図3)

がん患者指導管理料ハの算定件数は、2021年度に比べ219施設(89.4%)の施設で減少していた。

※2021年度を1とした場合、2022年度のおおよその比率をご回答

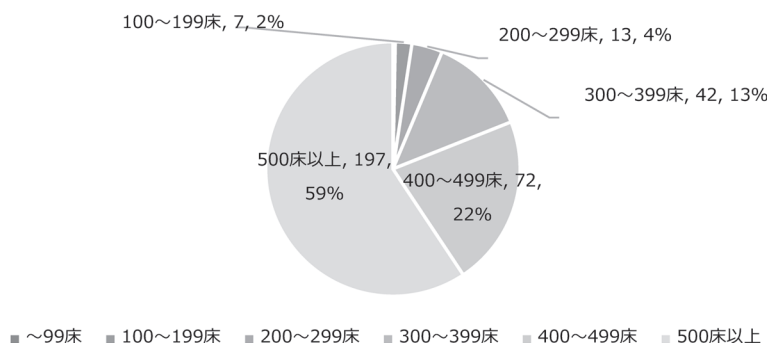


図1 拠点病院の許可病床数による内訳 (n=332)

表1 がん領域における認定取得者の在籍状況

	2022年度(n=332施設)		2021年度(n=343施設)	
	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	177	53.3%	160	46.6%
日本医療薬学会 がん指導薬剤師	110	33.1%	90	28.9%
日本医療薬学会 がん専門薬剤師	172	51.8%	167	48.7%
日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師	237	71.4%	250	72.9%
日本病院薬剤師会 がん薬物療法専門薬剤師	26	7.8%	—	—

表2 外来がん治療専門薬剤師制度の取得施設数

日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療専門薬剤師	2022年度(n=332施設)	
	施設数	%
在籍している	47	14.2
2022年度に申請中	32	9.6
2023年度以降に申請を予定	20	6.0

表3 日本臨床腫瘍薬学会 がん診療病院連携研修生の受け入れ状況

日本臨床腫瘍薬学会 がん診療病院連携研修制度	2022年度(n=332施設)		2021年度(n=343施設)	
	施設数	%	施設数	%
受け入れている	65	19.6	76	22.2
受け入れ予定	41	12.3		
今後の受け入れを検討中	64	39.5	-	-
受け入れ予定はない	162	48.8	267	77.8

表4 日本医療薬学会 地域薬学ケア専門薬剤師制度の研修生の受け入れ状況

日本医療薬学会 地域薬学ケア専門薬剤師制度	2022年度(n=332施設)		2021年度(n=343施設)	
	施設数	%	施設数	%
受け入れている	78	23.5	76	22.2
受け入れ予定	19	5.7		
今後の受け入れを検討中	29	8.7	-	-
受け入れ予定はない	206	62.0	267	77.8

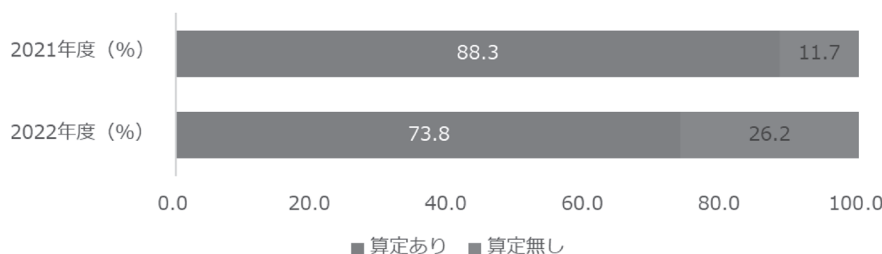


図2 がん患者指導管理料ハの算定状況

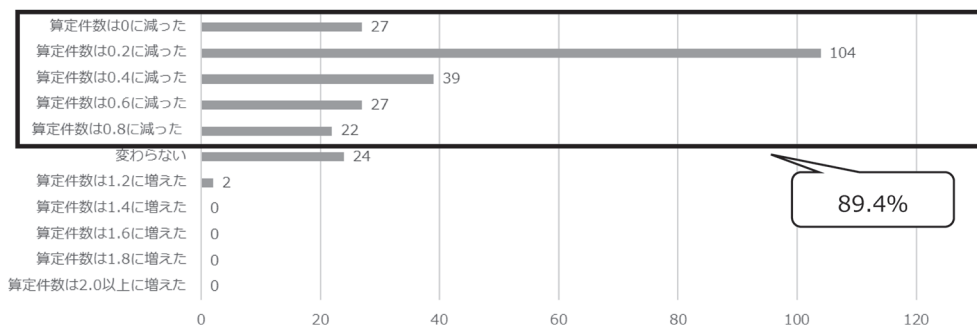


図3 がん患者指導管理料ハの算定件数の変化

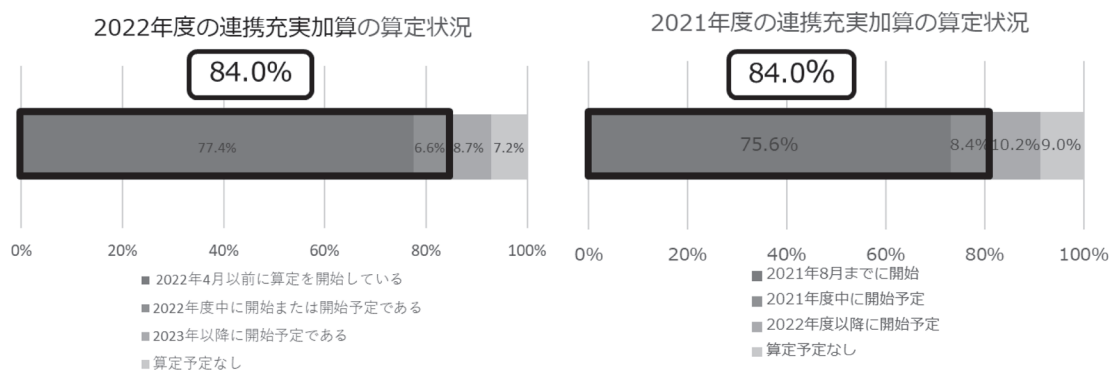


図4 連携充実加算の算定状況

3) 連携充実加算の算定状況 (図4)

連携充実加算は、すでに算定している施設と2022年度中に算定開始予定の施設は全体の84.0%であ

り、2021年度の結果と変化がなかった。

4) 連携充実加算算定を目的とした研修会の開催頻度 (図5)

連携充実加算の施設基準である外来化学療法に関わる職員及び地域の保険薬局に勤務する薬剤師等を対象とした研修会の開催頻度に変化はなかった。

5) 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) (図6)

保険薬局への情報提供方法は、お薬手帳及び紙面での提供に変化はなかった。

3. 保険薬局との薬薬連携

1) 連携充実加算算定により地域医療連携は進んだか?

連携充実加算により病院薬剤師と保険薬局薬剤師との連携は、「非常にそう思う」「そう思う」の割合は、58.0% から66.0% へ増加していた (図7)。

2) 連携充実加算算定により算定前に比べ保険薬局からの情報提供の頻度の変化 (図8)

連携充実加算により病院薬剤師と保険薬局薬剤師との情報提供の頻度が増えたと言っている薬剤師は、2021年度と同様に70%を超える高い値を示した高い値を示した (図8)。

3) 連携充実加算算定後の保険薬局からの情報提供が適正使用に繋がるものはあったか (図9)。

保険薬局からの情報提供により薬剤の適正使用に繋がったと実感している病院薬剤師は、約60%を超えており、変化はなかった。

4. 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 (表5)

調査対象の施設におけるがんゲノム医療におけ

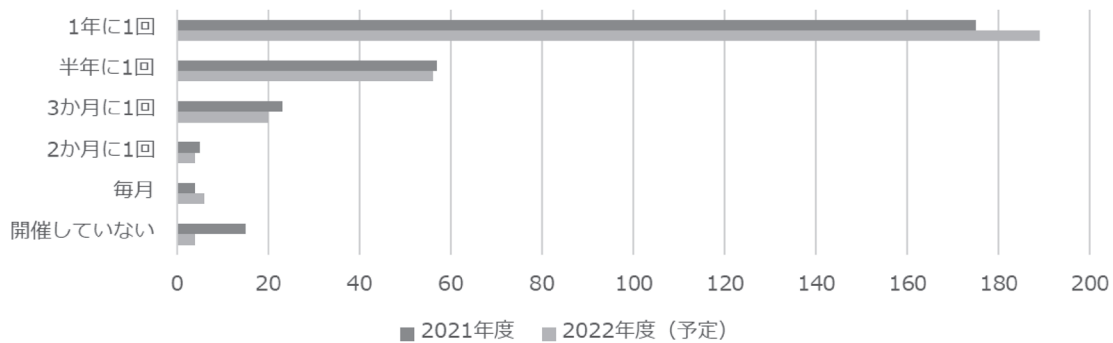


図5 連携充実加算算定を目的とした研修会の開催頻度

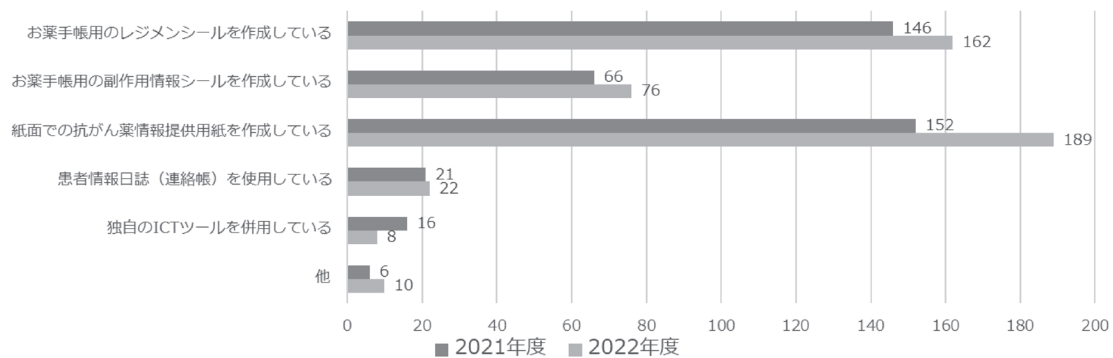


図6 連携充実加算における他の医療機関や保険薬局への情報提供方法

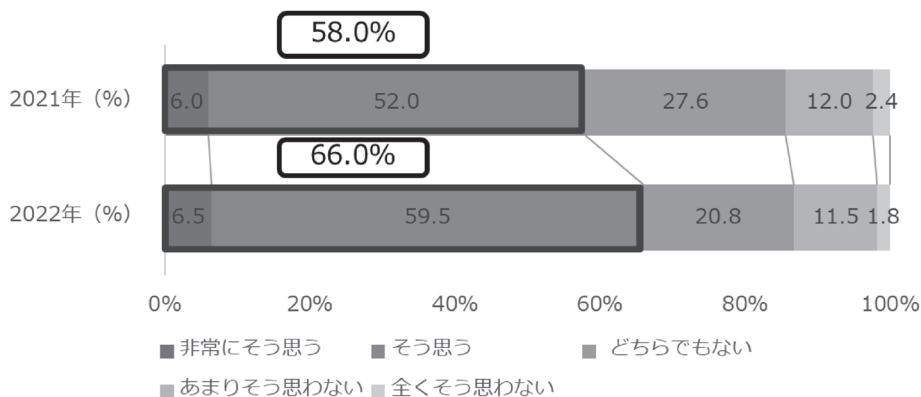


図7 連携充実加算算定による地域医療連携への影響

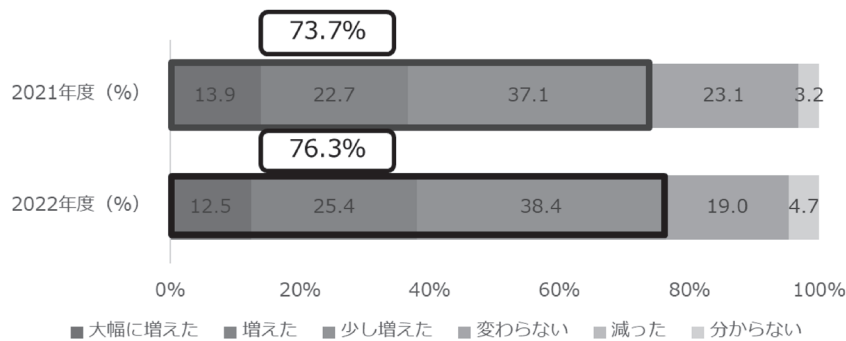


図8 連携充実加算算定により算定前に比べ保険薬局からの情報提供の頻度の変化

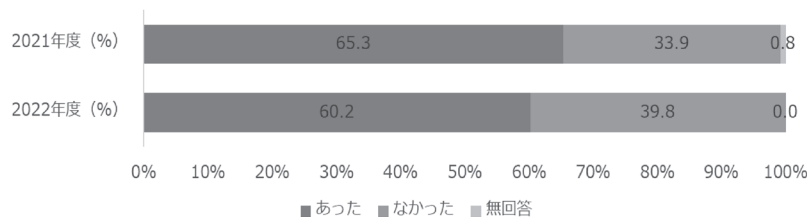


図9 連携充実加算算定後の保険薬局からの情報提供が適正使用に繋がるものはあったか

表5 がんゲノム医療に対するご施設の位置づけ

	2022年度 (n=332施設)	
	施設数	%
がんゲノム医療中核拠点病院	10	3.0
がんゲノム医療拠点病院	30	9.0
がんゲノム医療連携病院	145	43.7
上記以外	147	44.3

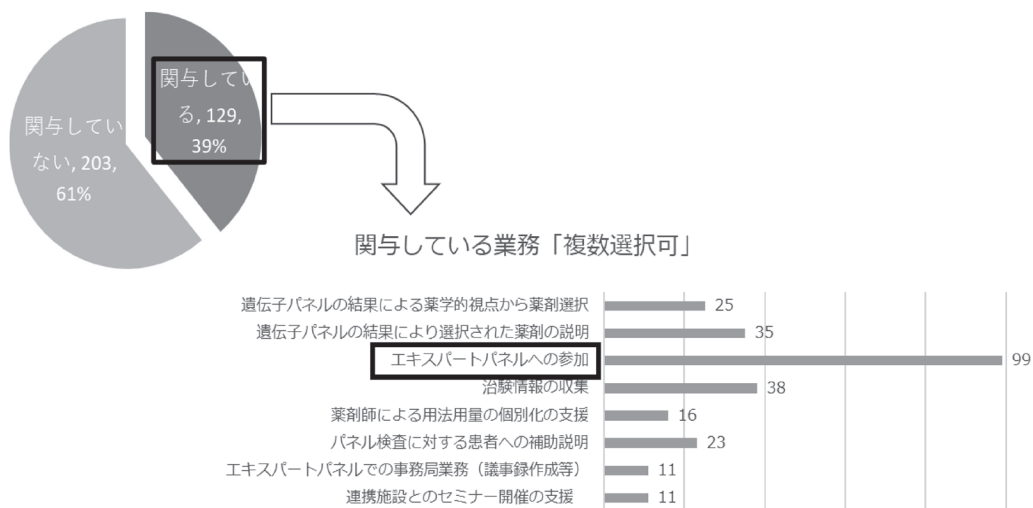


図10 がんゲノム医療における薬剤師の関与

る位置づけは、がんゲノム医療中核拠点病院10施設(3%)、がんゲノム医療拠点病院30施設(9%)、がんゲノム医療連携病院145施設(43.7%)であった。

2) がんゲノム医療における薬剤師の関与(図10)

がんゲノム医療に薬剤師が関与している施設は、129施設(38.9%)であった。がんゲノム医療に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多かった。

5. バイオ後続品導入初期加算

1) バイオ後続品の採用状況(図11)

バイオ後続品導入初期加算に関し、リツキシマブ、トラスツズマブ、ペバシズマブを採用している施設は、267施設(80.4%)、256施設(77.1%)、199施設(59.9%)であった。

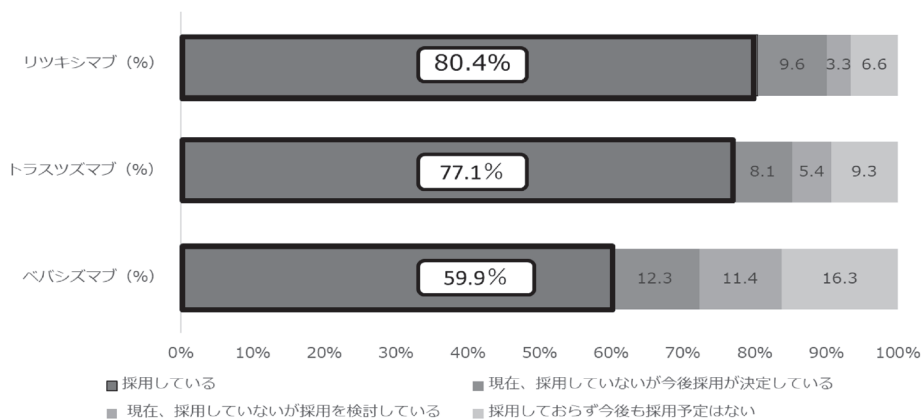


図11 バイオ後続品の採用状況

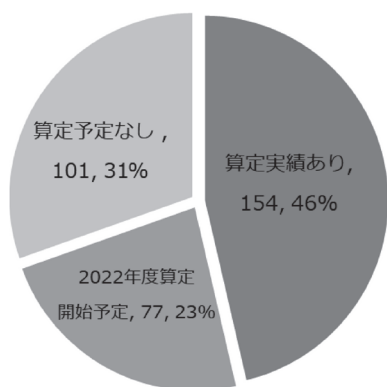


図12 リツキシマブ製剤、トラスツズマブ製剤、ペバシズマブ製剤についてのバイオ後続品導入初期加算の算定実績

表6 バイオ後続品導入初期加算の算定職種 (複数回答可) (n=231 施設)

	2022年度
薬剤師	147
医師	144
看護師	16

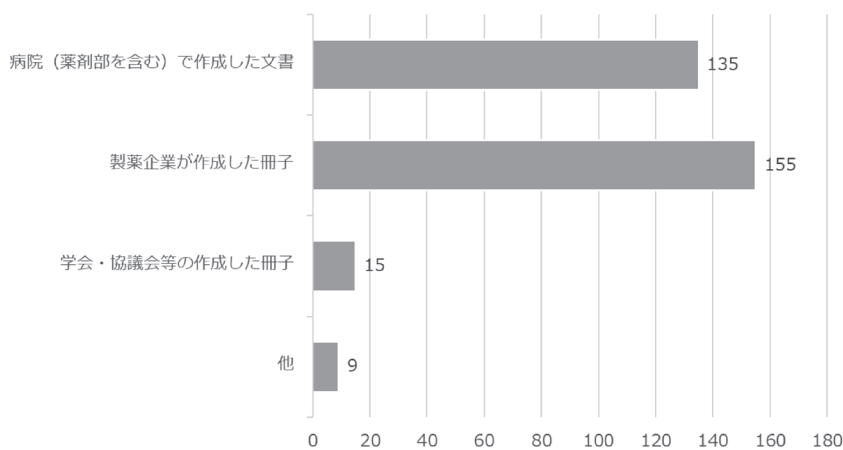


図13 バイオ後続品導入初期加算算定において患者へ説明する際の説明文書 (複数回答可)

2) リツキシマブ製剤、トラスツズマブ製剤、ペバシズマブ製剤についてのバイオ後続品導入初期加算の算定実績 (図12)

バイオ後続品導入初期加算を算定している施設は154施設 (46%)、2022年度に算定予定の施設は、77施設 (23%)であった。

3) バイオ後続品導入初期加算の算定職種 (複数回答可) (表6)

バイオ後続品導入初期加算の算定は、医師と薬剤師が協働で行っていることが示された。

4) バイオ後続品導入初期加算算定において患者へ説明する際の説明文書 (複数回答可) (図13)

バイオ後続品導入初期加算算定において患者へ説明する際の説明の際に、製薬企業が作成した小冊子又は薬剤部で作成した文書を用いていることが分かった。

調査総括

2022年度より、アンケートの回収方法を郵送から Google forms へ変更したが、2021度と同程度の回収率であり、比較検討を行うことができた。今後、継続的な調査を行うにあたり、Google forms 等のツールを用いることに支障がないことが示された。

JASPOではBPACCを2022年4月1日から認定しているが、2021年4月時点で外来がん治療認定薬剤師取得者を対象に、暫定認定制度を設けている。2022年8月時点でBPACCが在籍している施設数は、47施設(14.2%)であった。BPACCは地域のがん治療の連携の中核となる薬剤師として位置づけられ、更なる取得者の増加が望まれる。また、2022年度の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、研修生を受け入れている施設と受け入れ予定の施設数は、計106施設(31.9%)あり、2021年度の76施設(22.2%)と比較して増加している。地域に貢献できる薬剤師を輩出するための基盤調査としてBPACCの所属施設数や研修施設数の調査は、継続的に行う必要がある。

がん患者指導管理料ハの算定件数は減少し、算定がなくなった施設もあることが示された。減少した理由としては、2022年度診療報酬改定により外来腫瘍化学療法診療料とがん患者指導管理料ハは、「同じ患者に算定できない」¹⁾と示されたことによる影響していると推察する。しかし、薬剤師によるがん患者指導管理料ハの算定業務は、チームとして外来腫瘍化学療法診療料に含まれており、薬剤師の業

務から離れていないと考えるが、現状把握調査の実施は、今後検討する必要がある。

連携充実加算の算定状況に変化はなかったが、地域連携が進んだと実感している施設は増加している。病院—保険薬局間の連携において有効な制度であり、今後、更なる有機的な連携が望まれる。

がんゲノム医療では薬剤師の関与している施設は、129施設(38.9%)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多いことが示された。今後、ゲノム医療の進歩により、さらなる薬剤師の関わりが求められることは明白である。学会としてがんゲノム医療に携わる薬剤師の育成は必須であり、今後、本調査を含め、学会として継続的に調査を行うことは重要である。

バイオ後続品導入初期加算の算定においては、バイオ後続品を採用している施設では加算を算定又は算定予定であることが示され、算定している施設では、医師と協働し算定を行っていることが示された。バイオシミラーの使用促進は、医療経済の面からも薬剤師業務として重要であり、今後も継続した調査が必要である。

がん薬物療法における薬剤師の業務は変化し、多方面で更なる関与が求められている。学会として今後の薬剤師業務の見据えながら調査を継続し、変化に応じた支援が必要であると考えられる。

引用文献

- 1) 厚生労働省厚生労働省保険局医療課, 事務連絡疑義解釈資料の送付について(その3) 令和4年4月11日

外来がん治療における地域医療連携等に関する実態調査

石原由起子^{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}, 浮谷 聡^{6, 13}, 盛川敬介^{7, 13}, 餅原弘樹^{8, 13}
 内坪敬太^{9, 13}, 田島 亮^{10, 13}, 濃沼政美^{11, 13}, 松井礼子^{12, 13}

緒言

令和2年度診療報酬改定において、外来がん化学療法の質向上を目的に特定薬剤管理指導加算2が新設された。さらに、令和3年8月から機能別薬局の認定制度が開始され、他の専門的な医療を提供する施設と連携して専門的な薬学的知見に基づく指導を実施するため専門医療機関連携薬局制度が始動した。

日本臨床腫瘍薬学会では、がん治療に関与する薬剤師の業務を把握すると共に、外来がん治療における病院と薬局の連携状況を把握するため「特定薬剤管理指導加算2」の算定状況、情報提供ツール、さらに専門医療機関連携薬局の実態等の調査を、保険薬局の会員を対象として毎年行っている。令和4年度は、外来がん治療における病院と保険薬局の連携及び機能別薬局認定制度を新規調査項目に加え実施した。

対象・方法

1. 調査対象施設、実施方法及び調査期間

日本臨床腫瘍薬学会正会員の保険薬局薬剤師1,545名の所属施設(1,263施設)を対象に令和4年8月30日～令和4年9月23日においてGoogleフォー

ムによる調査を実施し、回答の集計を行った。

2. 調査項目

施設属性について(5項目)、特定薬剤管理指導加算2の算定状況について(8項目)、地域医療連携とがん患者への服薬フォローアップの状況について(5項目)、機能別薬局認定制度への対応について(3項目)を調査項目として設定し実施した。

具体的な設問項目と集計結果

回答があったのは116施設、有効回答率は9.2%であった。

1. 施設状況

図1に勤務する保険薬局の所属組織の内訳を示す。大規模チェーン(21薬局以上)が62.9%と最も多く、次いで個人経営が14.7%、中規模チェーン(20薬局以内)が12.9%であった。

図2に保険薬局の立地区分の内訳を示す。所属する保険薬局の組織区分では、がん診療連携拠点病院等の門前薬局が58施設(50.0%)と最も多かった。

常勤薬剤師人数の平均値は6.4人であった。

図3に主に処方箋を応需する医療機関の内訳を示す。がん診療連携拠点病院から主に処方箋を応需す

1 秋島薬局大森店
 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 石岡第一病院薬剤室
 7 西新潟中央病院治験管理室
 8 のぞみの花クリニック
 9 昌永堂薬局
 10 クオール薬局柏の薬店
 11 帝京平成大学薬学部
 12 国立がん研究センター東病院薬剤部
 13 日本臨床腫瘍薬学会総務委員会

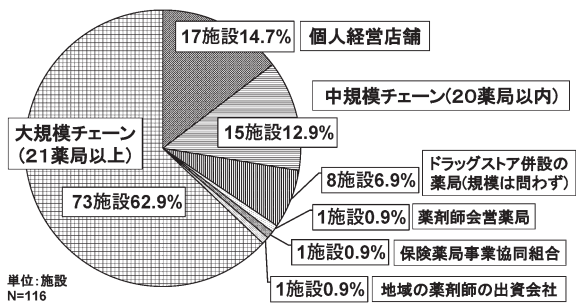


図1 所属組織の区分

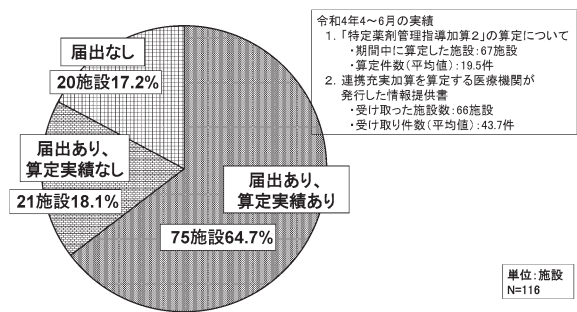


図4 特定薬剤管理指導加算2の算定状況

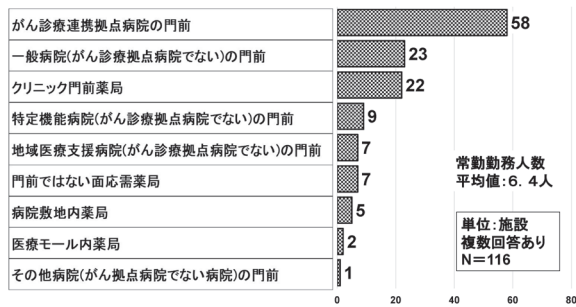


図2 保険薬局の立地区分

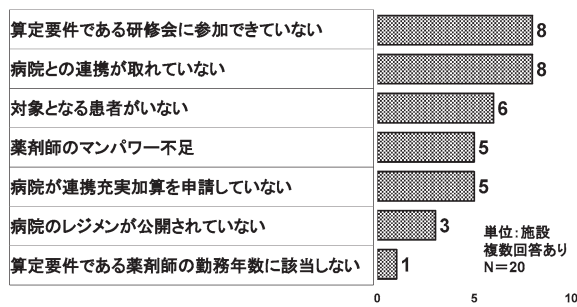


図5 特定薬剤管理指導加算2の届け出を行っていない理由

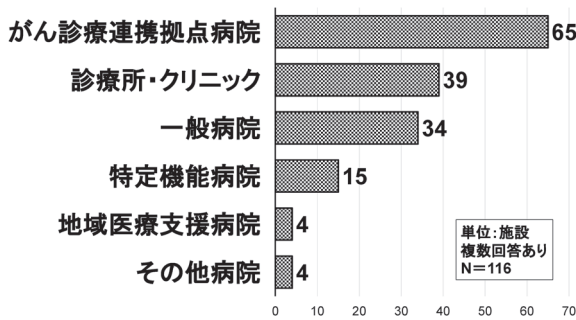


図3 主に応需する医療機関

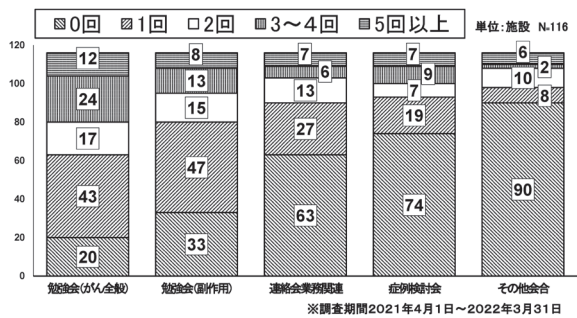


図6 薬業連携に関する会議等への参加状況

る薬局は116施設中65施設(56.0%)と最も多かった。

2. 特定薬剤管理指導加算2の算定状況

図4に特定薬剤管理指導加算2の届出状況を示す。75施設(64.7%)が「算定実績あり」であり、「届出あり、算定実績なし」は21施設(18.1%)「届出なし」は20施設(17.2%)であった。特定薬剤管理指導加算2の算定件数は1~195件(3カ月間)、医療機関から受け取った情報提供書の件数は1~400件(3カ月間)であった。

図5に特定薬剤管理指導加算2の届出を行っていない理由を示す。

施設基準を届出済であるが、特定薬剤管理指導加算2を算定できない理由について、該当患者・処方箋がこない(6施設)、近隣の医療機関が連携充実加算を算定していない(6施設)、他に病院薬剤部との取り決めが行っていない、本人が希望しなかった等があった。

2021年4月1日から2022年3月31日までの1年間に行われた地域医療連携に関する会議への参加

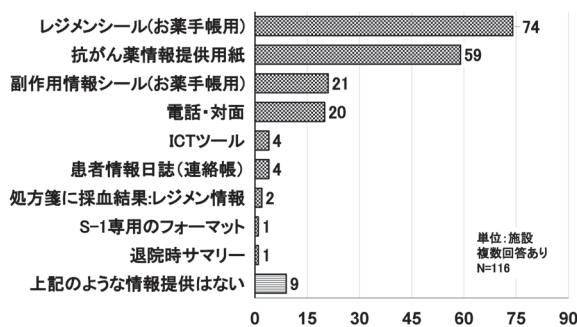


図7 医療機関から保険薬局への情報の提供方法

状況について、図6に内訳を示す。がん全般の勉強会、副作用に関する勉強会には1回以上の参加はそれぞれ96施設(82.8%)、83施設(71.6%)であった。また、連絡会、症例検討会には1回以上の参加はそれぞれ53施設(45.7%)、42施設(36.2%)であった。

図7に医療機関から保険薬局への情報提供方法について示す。

情報提供を受けた保険薬局において「お薬手帳のレジメンシール」が74施設(69.2%)、「抗がん薬情

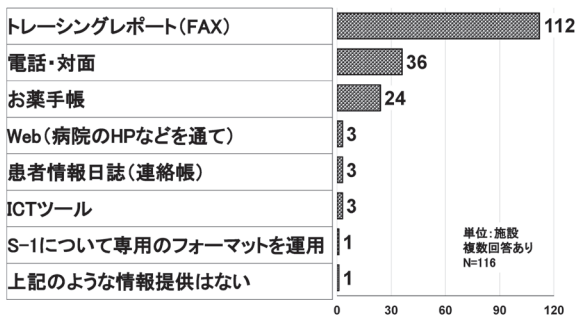


図8 保険薬局から医療機関への情報提供の方法

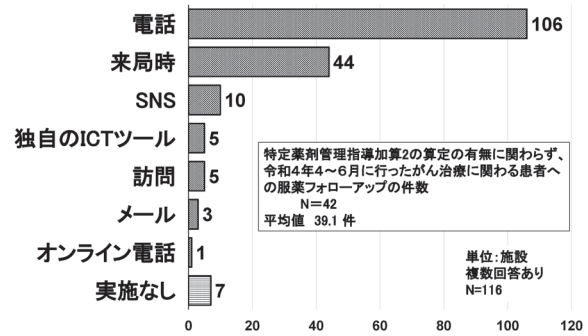


図10 服薬フォローアップの手段

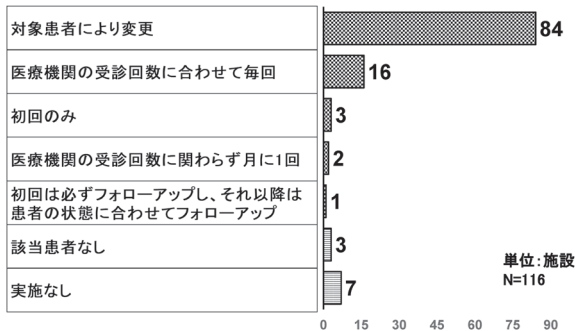


図9 服薬フォローアップの頻度

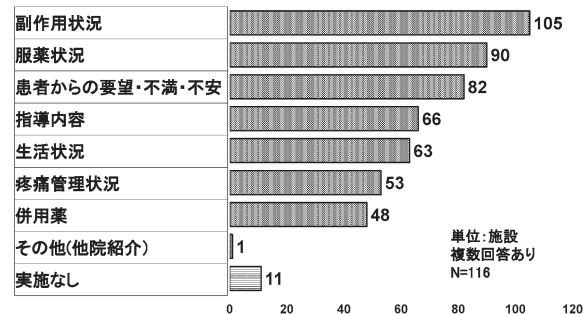


図11 保険薬局から医療機関への報告事項

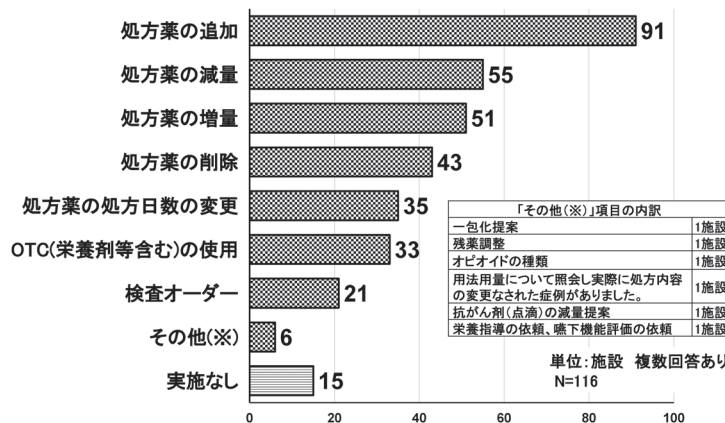


図12 服薬フォローアップ時の保険薬局から医療機関への提案事項

報提供用紙」が59施設(55.1%)であった。

図8に保険薬局から医療機関への情報提供方法について示す。情報提供を実施している115施設のうち「トレーシングレポート(FAX)」が112施設(97.4%)と最も多かった。

図9に抗がん薬治療を受けている患者への服薬フォローアップを行う頻度を示す。服薬フォローアップを実施している106施設のうち、対象患者によりフォローアップ頻度を調整している施設が84施設(79.2%)、医療機関の受診回数に合わせて毎回行っている施設が16施設(15.0%)等の回答があった。フォローアップを実施していない施設は7施設(6.0%)であった。

図10に抗がん剤治療を受けている患者への服薬フォローアップの手段について示す。実施している中で電話による施設が106施設(97.3%)、来局時に

実施している施設が44施設(40.4%)、SNSにより実施している施設が10施設(9.2%)、他に訪問や独自のICTツール、メールやオンライン電話などで行っている施設があった。

図11に保険薬局から医療機関への報告事項を示す。医療機関への報告を実施している105施設すべてで副作用状況を報告していた。服薬状況を報告している施設が90施設(85.7%)、患者からの要望・不満・不安を報告している施設が82施設(78.1%)、その他に指導内容、生活状況、疼痛管理状況等を報告している施設があった。

図12に抗がん薬治療を受けている患者への服薬フォローアップにより行った保険薬局から医療機関への提案事項を示す。処方薬の追加が91施設(90.1%)と最も多く、処方薬の増減や削除の提案が多く見られた。

3. 機能別薬局の認定状況

図13に令和4年8月時点の機能別薬局認定制度における勤務する薬局区分を示す。地域連携薬局は31施設(26.7%)、専門医療機関連携薬局は26施設(22.4%)であった。

図14に令和4年8月時点での専門性の認定を受けた常勤薬剤師の内訳を示す。

「専門医療機関連携薬局認定後の課題と改善」についての設問では「薬局間の地域連携の難しさ」が7施設と最も多かった。その他の記述された内容を以下に表として示す。

調査総括

総務委員会では、令和2年から特定薬剤管理指導加算2の算定状況、令和3年から専門医療機関連携薬局の届出状況を調査してきた。

保険薬局の立地区分は「がん診療連携拠点病院の

門前」の割合が高く、処方箋を主に応需する医療機関も「がん診療連携拠点病院」とする保険薬局の割合が高いためか、昨年と同様、特定薬剤管理指導加算2の届出は約8割と算定整備が進んでいることがあきらかとなった。

情報提供の方法としては、前年度の調査結果と変化はなく、医療機関からの情報提供方法は、お薬手帳によるレジメンシールが最も多く、薬局から医療機関への情報提供方法も前年度と変わらずFAXによるトレーシングレポートであった。今後、処方箋・お薬手帳の電子化や、個人情報保護の観点からFAXを介した情報伝達に問題が生じた場合を想定し、新たな医療機関と薬局の情報共有方法を検討する必要があるのではないかと考える。

服薬後フォローアップにより有害事象を早く把握し、医療機関へフィードバックすることは、抗がん剤治療の脱落を防ぐ一つの方法となると考える。服薬後フォローアップでは、患者からの要望・不安などの報告も多かった。また、医療機関への提

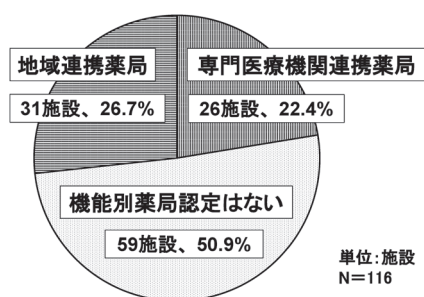


図13 機能別薬局認定区分取得状況

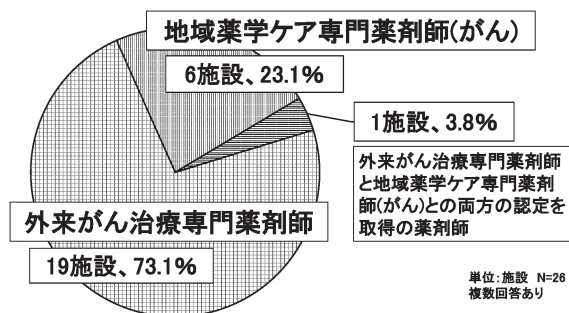


図14 専門医療機関連携薬局における認定種類別薬剤師数

表 「専門医療機関連携薬局認定後の課題と改善」として記述された内容

- ✓ 薬局発信の情報提供など、算定基準に関する取り組み方法が明確ではない。
- ✓ コロナ禍により、近隣薬局への勉強会実施が難しい。(2施設)
- ✓ 「薬局間の地域連携」は、できれば対面が良いが、仕方なく ZOOM、もしくは資料配布のみになってしまう。
- ✓ 認定薬局になったことでさらに求められる薬局間における連携強化が不十分。(2施設)
- ✓ 専門医療機関連携薬局としてやるべきことが明確でなく、施設基準を取得する前後で変わっていない。(2施設)
- ✓ 標ぼうをどうするか。店舗内に機能別薬局を周知することでがん患者さんへの意識がすこし変わる。
- ✓ 地域や利用患者への周知が課題。(3施設)
- ✓ 専門医療機関連携薬局認定後の改善点としては、薬局薬剤師が積極的に注射剤の勉強をしていることや、お互いに患者さんの問題点に関する相談をする事が増えたこと
- ✓ 顧客を誘引する意図が明確な広告が禁止されており、どのように周知させれば良いかノウハウがない。
- ✓ ここで言う「専門」とは何か? どうすべきなのか深く考えるようになった。
- ✓ 目の前の患者だけでなく地域を巻き込む必要がある。
- ✓ 充実したトレーシングレポートとなるように、副作用に関して CTCAE を意識するようになり、処方提案のための根拠をより多く勉強するようになった。
- ✓ 主な処方元がレジメン公開をしていないなど、連携加算を取る考えの無い病院に対しては、薬局からの働きかけには限界がある。
- ✓ 一年以上勤務している薬剤師が半数以上いるという条件は、人事異動のある薬局では満たせない事がある。
- ✓ メリットをあまり感じない。
- ✓ 特になし。(10施設)

案事項ではOTCの使用など保険薬局薬剤師の視点での提案もされている。かかりつけ薬局として健康を支援する役割を担っていることが確かめられた。トレーニングレポートにより有用な情報を医療機関と共有するために、個人だけでなく、所属施設、地域レベルでの継続的な研修体制等の強化が求められる。

特定薬剤管理指導加算2の算定要件である研修会の参加状況から、医療機関主催の一方的な勉強会に比べ症例検討会、連絡会の回数が少なかった。保険薬局薬剤師が能動的に参加する機会として症例検討会、連絡会等で相互の意見交換を積極的に行うことも保険薬剤師のレベルアップには必要なのではないかと考える。

機能別薬局認定後の現状として「薬局間の連携の難しさ」等の課題がみられた。専門医療機関連携薬局は地域の薬局にとって指導的立場であり、抗がん剤の適正使用の情報提供やがんに関する研修を行うことで、かかりつけ薬局において質の高い薬学的管理を行うことができる。そのような、地域の薬局との連携強化をより円滑に進めていくためには、地域の薬剤師会の協力も必要と考える。

機能別薬局認定前後で仕事内容に変化がないという意見があった。専門医療機関連携薬局の認知、周知が低い事がある。また専門薬局として差別化できる業務が明確ではなく模索している様子が伺える。本学会においても、専門医療機関連携薬局の役割や運営などが個々の保険薬局で異なっている

こと、その活動内容が共有出来る場が限られている状況を改善すべく、日本臨床腫瘍薬学会学術大会2023において、「専門医療機関連携薬局の推進に向けた薬局BPACC会議」を開催し、それぞれの活動を共有し交流を深める機会を提供した。今後、ワーキンググループを設置し、外来がん治療専門薬剤師等の活動を支援するための体制構築を進めていく予定である。

今回のアンケートの回収率は10%弱と低かったが、薬局薬剤師の現状を調査することは学会を通し、行政への働きかけや問題を提示する必要がある時の論拠となるため重要と考える。今後も会員からの貴重な情報や意見を汲み上げていきたい。

謝辞

多忙の中、日本臨床腫瘍薬学会による、外来がん治療における病院と保険薬局の連携、機能別薬局認定制度について、実態を把握するためのアンケート調査にご協力いただきました薬局の皆様に御礼を申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

「心毒性」

平出 誠

ポイント

- ・抗がん薬による心毒性の特徴を理解する。
- ・心毒性のアセスメントを理解する。
- ・心毒性の標準的な対応を理解する。
- ・放射線療法による心毒性を理解する。

はじめに

昨今、がん治療や診断法の発展によりがん患者の予後が向上し、がんサバイバーの数が増加している¹⁻³⁾。その中でわれわれ医療従事者は、治療にかかわるがん患者において急性期から慢性期にいたるまで綿密な治療計画を策定することが求められている。

近年、新たな抗がん薬が登場してくる一方で、それとともに、がん治療に関連した心血管合併症（がん治療関連心血管毒性、cancer therapy-related cardiovascular toxicity: CTR-CVT）が問題となることが多くなってきており、早期発見・早期対応を行うことが喫緊の課題となっている⁴⁻⁶⁾。CTR-CVTは、その後の治療や生活の質（quality of life: QOL）を左右する大きな要因であり、がん患者の長期予後に影響を及ぼす因子としても、心血管合併症の占める位置は重要である^{7,8)}。また、乳がん患者において、発症後9年までは乳がんが死因のトップであるが、それ以降は循環器疾患による死亡が乳がんを上回るという報告もなされており⁹⁾、がんサバイバーに対する長期的なフォロー体制構築の必要性も提唱されている。

1970年代にアントラサイクリン系薬を代表とする薬物療法が主体であった時期は、心筋毒性として心機能障害（心不全）・心筋症・心内膜合併症など

を示す症例が多かったが、2000年以降、分子標的薬の登場によりQT延長、心房細動、致死的不整脈などの不整脈関連毒性、さらに血管毒性として血栓塞栓症、動脈血管疾患、高血圧症などを認めるようになった。免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors: ICIs）においても心筋炎の発症が報告され、臨床現場では心毒性に関する薬学的管理を行う場面は非常に多くなってきている。そういった中で、腫瘍循環器領域における薬剤師の活躍が期待されている。

以上をふまえ、本稿ではがん治療による心血管毒性の特徴とその対応について概説する。

抗がん薬による心毒性の定義

抗がん薬による心血管毒性は、がん治療関連性心機能低下・心不全といったいわゆるがん治療関連心機能障害（cancer therapeutics-related cardiac dysfunction: CTRCD）、そして血圧異常、心電図異常・不整脈（徐脈・QT延長など）、虚血性心疾患、血栓塞栓症、心筋炎など、多岐にわたる。がん治療によって、「左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）がベースラインよりも10%ポイントを超えて低下し50%を下回る」ときに、CTRCDと定義される^{10,11)}。

原因となり得る主な抗がん薬

表1に代表的ながん治療と心血管毒性を示す¹²⁾。

1. アントラサイクリン系薬

アントラサイクリン系薬による心毒性の機序として、アントラサイクリン系薬が産生したフリーラジカルが心筋細胞内のミトコンドリアに作用し、DNAを障害すると考えられている。しかし、近年ではII型トポイソメラーゼβによるDNA損傷やオートファジーの調節異常など新たな心毒性の機序も示唆されている¹³⁾。

アントラサイクリン系薬による心毒性は、蓄積性かつ用量依存性であることが知られており(表2)、従来の報告では、アントラサイクリン系薬の累積投与量が400 mg/m²で3-5%、550 mg/m²で7-26%、700 mg/m²では18-48%の頻度で心不全が発症することが報告されている¹⁴⁾。累積投与量以外にも心毒性のリスク因子として、高齢者(65歳以上)、胸部縦隔の放射線照射、心毒性を有する他の薬剤の使用、基礎心疾患の合併や既往、心血管リスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満)などの合併が挙げられている^{10, 15)}。また、ドキシソルビシンの累積投与量が250 mg/m²以上の場合でも、心毒性リスク因子を有する場合は心機能障害のハイリス

表1 代表的ながん治療と心血管毒性

分類	薬剤	代表的な心血管毒性
アントラサイクリン系薬	ドキシソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、エビルビシン、ミトキサントロン	心筋症、不整脈、急性心筋炎、心外膜炎
プラチナ製剤	シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン	高血圧、虚血性心疾患、血栓塞栓症
代謝拮抗薬	フルオロウラシル、カペシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	虚血性心疾患、不整脈
アルキル化薬	シクロホスファミド	心不全、心筋炎、心外膜炎
微小管阻害薬	バクリタキセル、ドセタキセル	不整脈、虚血性心疾患、血栓塞栓症
放射線治療	—	虚血性心疾患、心外膜炎、心筋炎、弁膜症
HER2 阻害薬		
HER2 モノクローナル抗体	トラスツズマブ	左心機能低下、うっ血性心不全
新規 HER2 阻害薬	ペルツズマブ、ラパチニブ、トラスツズマブエムタンシン (T-DM1)	
血管新生阻害薬		
VEGF-A モノクローナル抗体	ベバシズマブ	高血圧、静脈・動脈血栓塞栓症(肺動脈塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳血管障害、末梢動脈塞栓症)、出血、蛋白尿、心筋症
VEGF trap	アフリベルセプト	
VEGFR2 モノクローナル抗体	ラムシルマブ	
多標的チロシキナーゼ阻害薬	スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブ、レンパチニブ	
多標的チロシキナーゼ阻害薬 (Bcr-Abl)	イマチニブ	うっ血性心不全
	ダサチニブ	肺高血圧、血管閉塞疾患、QTc 延長
	ニロチニブ	冠動脈/脳動脈/末梢動脈閉塞症、高血糖、QTc 延長
	ボスチニブ	冠動脈疾患、不整脈
	ボナチニブ	冠動脈/脳動脈/末梢動脈閉塞症
その他の多標的チロシキナーゼ阻害薬		
ALK 阻害薬	クリゾチニブ、セリチニブ	徐脈、QTc 延長
mTOR 阻害薬	エベロリムス、テムシロリムス	心・代謝毒性(高血圧、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高血糖症)
Burton 型チロシキナーゼ阻害薬	イブルチニブ	心房細動、不整脈
MEK 阻害薬	トラメチニブ	心筋症、不整脈、急性心筋炎、心外膜炎
その他の薬剤		
免疫調節薬 (IMiDs)	サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド	静脈・動脈血栓塞栓症
プロテアソーム阻害薬	ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ	心筋症、高血圧、静脈・動脈血栓塞栓症、不整脈
免疫チェックポイント阻害薬	ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イビリムマブ	心筋炎

(文献12を参考に作成)

表2 アントラサイクリン系薬の心毒性に対する累積上限量

一般名	累積上限量	換算比
ドキシソルピシン ドキシソルピシンリボソーム注射剤	500 mg/m ²	1
ダウノルピシン	25 mg/kg	×3/4
エピルピシン	900 mg/m ²	×1/2
ピラルピシン	950 mg/m ²	×1/2
イダルピシン	120 mg/m ²	
アクラルピシン	600 mg/body	
アムルピシン	上限量の記載なし ^{*1}	—
ミトキサントロン	160 mg/m ²	×3

※1 アムルピシンは、他のアントラサイクリン系薬が投与上限量の場合は禁忌

クとなるため、慎重な対応が必要とされる¹⁰⁾。

アントラサイクリン系薬の心毒性は、急性心毒性（投与直後）、早期心毒性（投与後1年以内）、晚期心毒性（投与後数年以上）に分類されることも知られている。急性的に発現した心毒性が一過性のものか、慢性毒性へ移行するものかの同定は必ずしも容易ではなく、バイオマーカーの持続的なモニタリングやリスク因子の管理が求められる。晚期心毒性の発現時期中央値は投与後7年と報告されており¹⁶⁾、心不全などの心機能低下が主な徴候として見られ、経時的なLVEFの低下も認められる。

2. HER2 阻害薬

トラスツズマブが心筋細胞に発現している ErbB2 シグナルを阻害することで、下流の経路 (PI3K/AKT、MAPK/ERK など) が阻害され、心筋細胞のアポトーシスが亢進し心筋の収縮力が低下することが報告されている¹⁷⁾。

HER2 阻害薬による心毒性は、無症状であることが多く、用量非依存性であり、心毒性発症後も休薬することで2-4 ヶ月以内に改善を認めることも多い。しかし、乳がん患者において、トラスツズマブ治療の中断理由として最も多いのが心毒性の発現であることから、治療前にリスクを評価しておくことが重要である。トラスツズマブの心毒性発症リスク因子として、高齢、ベースラインの心機能、アントラサイクリン系薬の投与歴、心血管イベントに関連する既往歴（冠動脈疾患、心房細動、高血圧、腎不全、糖尿病）などが挙げられる¹⁸⁾。特に乳がんでは、HER2 阻害薬投与前にアントラサイクリン系薬を投与する場合もあり、留意しておく必要がある。

通常、トラスツズマブ単剤であれば心不全の発現率は3-7%とされているが、トラスツズマブとアントラサイクリン系薬を同時併用すると27%で心不全症状が発現し¹⁹⁾、逐次療法では1-4.1%で心不全症状、4.4-18.6%でLVEFの低下が認められると報告されている²⁰⁾。

また、トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)、トラスツズマブ デルクステカン (DS-8201) など比較的新しい薬剤においても、トラスツズマブと同様に無症候性のLVEF低下、心不全などが発現しており、薬剤投与前、投与後は3 ヶ月ごとのLVEFモニタリングが推奨されている。

3. 血管新生阻害薬

血管新生阻害薬によって発現する心血管毒性として、高血圧の頻度が高く、他に血栓症（特に静脈血栓塞栓症）、QT延長、心筋症、腎障害などが挙げられる。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の阻害により、血管ホメオスタシスの障害や体循環の血管床減少が起因となる左室後負荷等が起り、心機能障害が惹起されると考えられている。特に、VEGFは血管拡張作用のある一酸化窒素とプロスタサイクリンを増加させ、血管収縮作用のあるエンドセリンを減少させる機能を持ち、これが阻害されることで血圧が上昇するとされている²¹⁾。

血圧上昇のリスク因子としては、治療開始前の高血圧、投与量、がん種、高齢、BMI (Body Mass Index)、腎機能（血清クレアチニン値）等が報告されている²²⁻²⁸⁾。薬剤の副作用が生じた際は、被疑薬の減量・休薬を行うことが原則であるが、がんの予後を悪化させないようがん治療に関連した高血圧は、降圧薬により血圧をコントロールしながら被疑薬を継続するケースも多い。スニチニブなど一部の薬剤による血圧上昇は、抗腫瘍効果のサロゲートマーカーとして有用であることも報告されている²⁹⁾。

また、悪性軟部腫瘍患者においては、パゾパニブ投与前のドキシソルピシンによる治療歴（投与量 >225 mg/m²）がパゾパニブ投与後における心不全の発症と関連していることが報告されている³⁰⁾。

4. プロテアソーム阻害薬

プロテアソーム阻害薬による心血管毒性は、折

りたみ不良タンパク質が心筋細胞内に蓄積することが一因と考えられている³¹⁾。

カルフィルゾミブの心血管有害事象発症に関するメタアナリシスでは、全 Grade および Grade 3 以上の心血管有害事象発症率はそれぞれ18.1%、8.2%であり、45 mg/m² 以上の高用量の投与、年齢 (75 歳以上) が high grade の心血管有害事象の発症に関連していると言われている³²⁾。多発性骨髄腫患者は、プロテアソーム阻害薬投与だけでなく、心アミロイドーシス、過粘稠度症候群、腎障害、高拍出心不全、動静脈シャントなどの合併症が、心血管疾患の原因になることがある³³⁾。

5. 免疫チェックポイント阻害薬

ICIs の使用により、心筋に対する自己免疫が賦活化し、自己免疫性心筋炎が生じる。それに伴い、心臓のポンプ機能が低下して心不全を発症し、ときに致死性不整脈を併発することがある。

心臓における免疫関連副作用 (immune-related Adverse Events: irAE) は心筋炎、非炎症性左室機能不全、心外膜炎、伝導障害など、多岐にわたる³⁴⁾。ICIs 関連心筋炎の発現率は0.04-1.14%と比較的稀であると報告されているが、その死亡率は25~50%とわけて高い³⁵⁾。さらに併用療法では、irAE 発症頻度の増加が見られるため、より一層の注意が必要である。従来の抗がん薬による心筋障害と異なり、irAE は ICIs の投与を中止した後も持続することが多いのが特徴である。また、現在のところ、抗 PD-1 / 抗 PD-L1 抗体による毒性は用量非依存的であるとされているが^{36, 37)}、抗 CTLA-4 抗体では ICIs 関連心筋障害の重症化リスクが用量依存的である可能性が指摘されている。

今後、さまざまな ICIs が併用で用いられるケース、

他の抗がん薬や放射線治療と併用されるケースが増加することが予想され、それに伴い、irAE の頻度や重症度も高くなると考えられる。

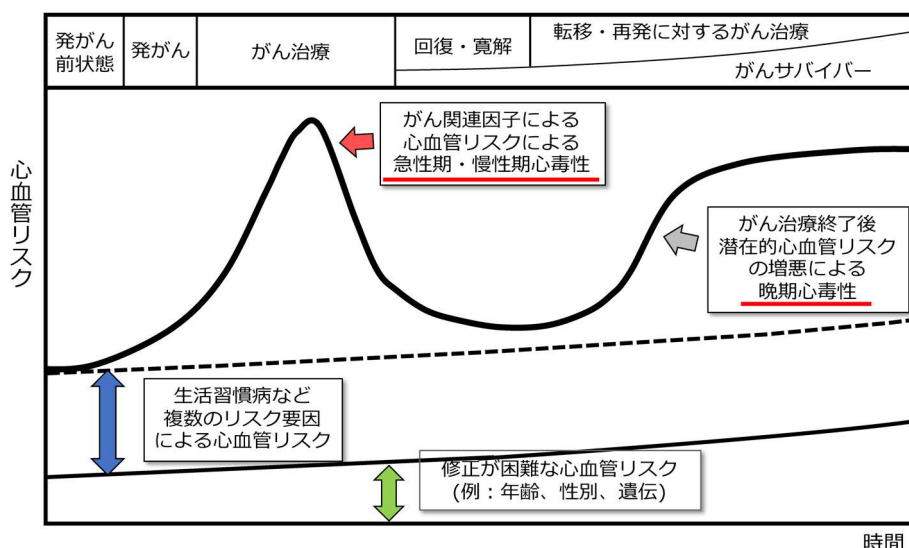
アセスメント

がん治療を開始する前にリスクの程度を把握することは特に重要であり、ハイリスク患者の心不全発症の予測、回避、軽減につながることを期待されている。がん診療を通じて心血管疾患発症に影響を及ぼす心血管リスクは、図1に示すようにがん治療の各ステージにおいて変化し、出現する心毒性も患者ごとに大きく異なることが報告されている³⁸⁾。晩期心毒性も考慮し、モニタリング体制を整える必要がある。また、表3に有害事象共通語用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) 第5版³⁹⁾ に定められた代表的な心血管有害事象の重症度評価を示す。

1. 心エコー図検査

がん治療開始前に投与する薬剤に合わせた心血管リスク因子のスクリーニングとともに心エコー図検査 (ultrasonic cardiography: UCG) を含めた包括的な評価を行う (図2)⁴⁰⁾。

UCG での CTRCD の診断には、一般的に LVEF が用いられることが多く、がん治療開始前から治療中、治療終了後まで定期的な検査を施行することが望ましい。特にアントラサイクリン系薬による治療後や、小児期にがん薬物療法を受けた患者は、晩期心毒性の発症リスクがあるため、長期かつ定期的なフォローを計画する。晩期心毒性の発症リスクを有するがんサバイバーは、がん治療後6~12ヵ月の



(文献38より引用)

図1 がんの臨床経過と心血管リスクの変化

表3 有害事象共通用語規準 (v5.0) における代表的な心血管障害

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
10028606	心臓障害	心筋炎	—	中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症：治療を要する	生命を脅かす：緊急処置を要する	死亡
10019279	心臓障害	心不全	症状はないが検査値や画像検査にて心臓の異常がある	中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症：治療を要する	生命を脅かす：緊急処置を要する（持続的静注療法や機械補助）	死亡
10069501	心臓障害	左室機能障害	—	—	心拍出量の低下による心不全が治療に反応する	心拍出量の低下による心不全が治療に反応しない、またはコントロール不良である（心室補助装置や昇圧薬の補助または心臓移植を要する）	死亡
10010276	心臓障害	伝導障害	軽度の症状がある：治療を要さない	内科的治療を要するが、緊急性はない	症状があり、緊急処置を要する	生命を脅かす	死亡
10047302	心臓障害	心室性頻脈	—	内科的治療を要するが、緊急性はない	内科的治療を要する	生命を脅かす：緊急処置を要する	死亡
10003658	心臓障害	心房細動	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが、緊急性はない	症状があり、緊急処置を要する：新規発症	生命を脅かす：緊急処置を要する塞栓	死亡
10050528	臨床検査	LVEF 減少	—	安静時 LVEF が40-50%：ベースラインから10-20% 低下	安静時 LVEF が20-40%：ベースラインから10-20% 以上低下	安静時 EF<20%	—

Grade 1: 軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

Grade 2: 中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3: 重症または医学的に重度であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4: 生命を脅かす；緊急処置を要する

Grade 5: 死亡

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, LVEF: left ventricle ejection fraction

(文献39を参考に作成)

間、UCG等による継続したモニタリングが推奨されている(表4)⁴¹⁾。

2. バイオマーカー

がん治療中のCTRCDの早期検出には、心筋トロポニン、脳性ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide: BNP)/N末端プロBNP(NT-proBNP)といったバイオマーカー、そしてUCGにおけるGLS(global longitudinal strain)値の異常変化を定期的にモニタリングすることが推奨されている^{11,42-46)}。

高感度の心筋トロポニンは心筋障害のマーカーとして確立しており、心筋障害後3-6時間以内に上昇し、約1週間にわたり高値が持続する。心筋トロポニン値はCTRCDの診断基準には組み込まれていないが、早期発見・モニタリングのマーカーとして重要である。また、ICIsによる心筋炎においては心筋トロポニンTが多くの症例で陽性となるため⁴⁷⁾、ICIs関連心筋障害をスクリーニングするためのマーカーとして心筋トロポニンTが重要視されている。

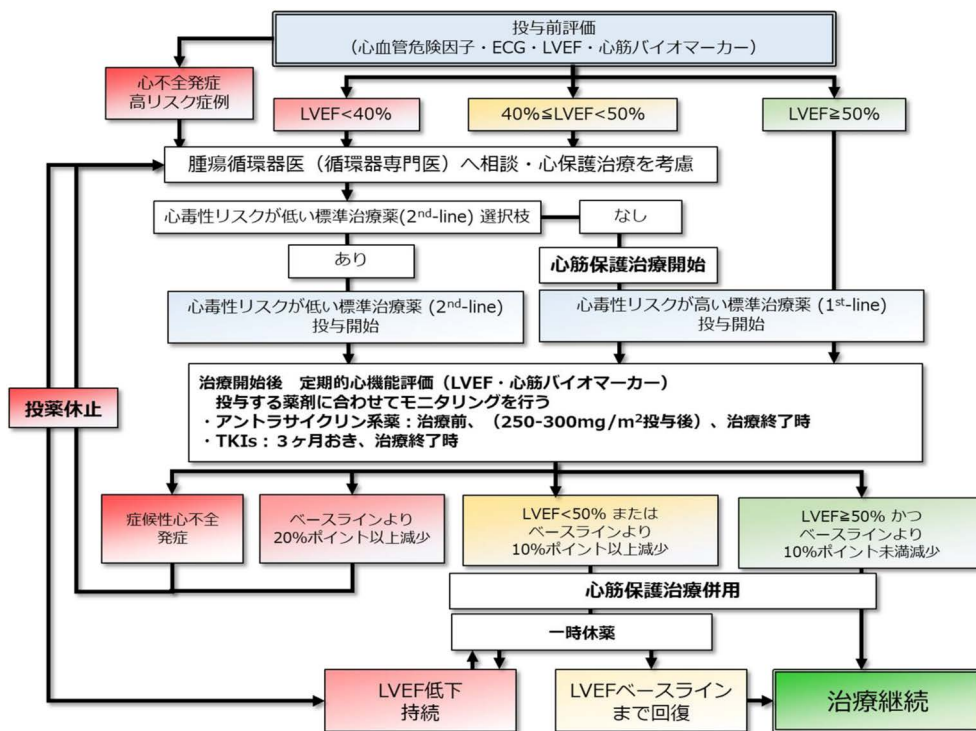
BNP/NT-proBNPは、CTRCDのハイリスク患者を

検出する指標として確立していないが、背景に心疾患・心不全を有する患者のスクリーニングに有用であり⁴²⁾、がん薬物療法開始後の経時的変化を比較するために開始前にも測定しておくことが望ましい。

GLSはLVEFよりも心筋障害を感度良く検出でき、かつ再現性に優れた指標として知られており、計測が可能な施設ではUCGと同様にがん薬物療法前の必須検査項目とされている。がん薬物療法開始前におけるベースラインのGLSが16%未満の場合には、不顕性左室収縮障害を疑い、CTRCDのハイリスク群として対応する。がん薬物療法中にGLSがベースライン値より15%ポイント以上の相対的な低下を示した場合、早期のCTRCDを考慮し、心保護薬の投与を検討する^{11,44,48)}。

3. モニタリングシステム

心血管毒性に関連するリスク因子として、薬剤関連因子と患者関連因子が報告されている¹⁰⁾。患者関連因子として、心血管合併症(心不全・心筋症・冠動脈疾患)の既往、アントラサイクリン系薬など



(文献40より引用)

図2 がん治療関連心機能障害の診断・管理アルゴリズム

表4 がん薬物療法の種類によるフォローアップの目安 (心エコー図検査)

	治療前	治療中	治療後
アントラサイクリン系薬	必須	・総投与量が 240 mg/m ² を超えた時点 ^{※1} 500 mg/m ² を超えた時点 ^{※1} ・治療終了時	治療終了後6 ヶ月、12 ヶ月 その後必要に応じて
HER2 阻害薬	必須	・3 ヶ月ごと ・治療終了時	治療終了時に LVEF/GLS の低下なければ フォロー終了
HER2 以外の分子標的薬	必須	・各薬剤の適正使用ガイドの記載を参考に 臨床で推奨された場合 ・治療終了時	治療終了時に LVEF/GLS の低下なければ フォロー終了
免疫チェックポイント阻害薬	必須	・治療終了時	治療終了時に LVEF/GLS の低下なければ フォロー終了

※1 ドキソルビシン換算した場合の総投与量 (文献41 を参考に作成)

心血管毒性を有するがん治療の既往、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、生活習慣などが挙げられる。

心血管リスク評価によるモニタリングシステムの1例として、Cardiotoxicity Risk Score (CRS) が提唱されている(表5)。この方法は、がん薬物療法開始前にCTRCD発症のリスク評価を点数化しており⁴⁹⁾、ハイリスク患者における心不全発症の予測、回避、軽減につながる事が期待されている。

支持療法

1. 薬物療法

がん治療中に発現した循環器領域の有害事象に対し、心不全、高血圧、虚血性心疾患など、それぞれの治療ガイドラインに準じた適切な対応を施すことが求められる。

CTRCD治療に関するアルゴリズムを図3に示す⁸⁾。CTRCDが発現した場合は、慢性心不全治療薬の基本薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE-I)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker:

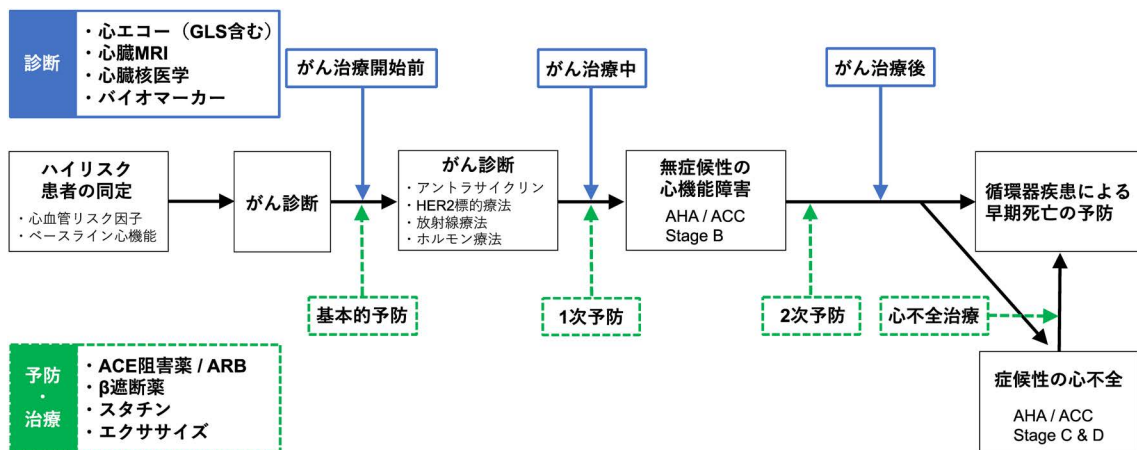
表5 CTRCD リスクスコア

リスク評価	
薬剤関連リスク	患者関連リスク因子
High (risk score 4)	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：<15 歳 or>65 歳 ・女性 ・心筋症 or 心不全 ・動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など） ・高血圧 ・糖尿病 ・アントラサイクリン系薬の使用歴 ・胸部への放射線治療歴
アントラサイクリン系薬、シクロホスファミド、イホスファミド、クロファラビン、トラスツマブ	
Intermediate (risk score 2)	
ドセタキセル、ペルツズマブ、スニチニブ、ソラフェニブ	
Low (risk score 1)	
ペバシズマブ、ダサチニブ、イマチニブ、ラパチニブ	
Rare (risk score 0)	
エトポシド、リツキシマブ、サリドマイドなど	

CRS *1	推奨モニタリング	推奨マネジメント
>6 Very high risk	【GLS 計測を含む心エコー図】 ・1 コースごと、治療前後、3-6 ヶ月後、1 年後に施行 【心エコー図、心電図、心筋トロポニン測定】 ・治療中に適宜施行	・ACE-I/ARB、カルベジロール、スタチンを最低用量から開始し、増量を検討していく ・開始1 週間後にがん化学療法を開始する
5~6 High risk	【GLS 計測を含む心エコー図】 ・3 コースごと、治療前後、3-6 ヶ月後、1 年後に施行 【心エコー図、心電図、心筋トロポニン測定】 ・治療中に適宜施行	・ACE-I/ARB、カルベジロール、スタチンを最低用量から開始する
3~4 Intermediate risk	【GLS 計測を含む心エコー図】 ・治療予定コースの中盤、治療終了時、3-6 ヶ月後に施行 【心エコー図、心電図、心筋トロポニン測定】 ・治療予定コースの中盤に施行	・薬剤のリスクとベネフィットについて議論する
1~2 Low risk	【GLS 計測を含む心エコー図】 ・治療中と終了時に適宜施行 【心エコー図、心電図、心筋トロポニン測定】 ・治療中と終了時に適宜施行	・モニタリングのみ行う
0 Very low risk	・なし	・モニタリングのみ行う

*1 CRS (Cardiotoxicity risk score)：薬剤関連リスクスコア+患者関連リスク因子数の合計

ACE-I: アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、GLS: global longitudinal strain (文献49 を参考に作成)



(文献8を参考に作成)

図3 がん治療関連心機能障害の治療に関するアルゴリズム

ARB)、β遮断薬、スタチンを主体とする心保護治療を開始することを検討する。

血管新生阻害薬による血圧上昇は、「高血圧治療ガイドライン」に則り、ACE-I、ARB、カルシウム

拮抗薬などによる血圧コントロールを目指すことが一般的である⁵⁰⁾。降圧薬の選択は蛋白尿の有無を確認し、がんの罹患部位や臓器損傷の程度など個々の患者の状況に合わせて総合的に判断する。正確な

表6 心血管リスク管理のためのABCDEアプローチ

A (Awareness of risks of heart disease)	がん治療が心血管障害のリスクを高めるという認識 心血管合併症の症状(労作時胸痛、息切れ、著明な倦怠感など)に対する注意
A (Aspirin)	胸部放射線治療歴のある患者など冠動脈リスク例に対し、アスピリン投与を検討
B (Blood-pressure)	血圧コントロール
C (Cholesterol)	脂質異常症スクリーニングと治療
C (Cigarette/Tobacco cessation)	禁煙
D (Diet and weight management)	食事療法と体重管理
D (Dose of chemotherapy or radiation)	抗がん薬の累積使用量と放射線の総照射線量のチェック
D (Diabetes mellitus prevention/treatment)	糖尿病スクリーニングと血糖コントロール
E (Exercise)	適切な運動療法
E (Echocardiogram)	定期的な心エコー検査の実施

(文献52を参考に作成)

外来および自宅血圧測定は、がん患者やがんサバイバーにおいて重要である。

ICIsによる心筋炎は、致命的なリスクがあるためCTCAEにおいてGrade 2の心臓障害であってもICIsを中止し、原則入院の上で慎重に経過観察を行う。Grade 3では、プレドニゾロンを1-2 mg/kgで開始し、6週間以上かけてステロイドを漸減することが推奨されている。Grade 4では、診断がつき次第、ステロイドパルス療法を施行する。ステロイド不応例では、本邦では保険適用外であることに留意する必要があるが、大量免疫グロブリン療法や免疫抑制薬(タクロリムス、インフリキシマブ、アバタセプトなど)も考慮される。

海外において、デクスラゾキサソ(本邦では血管外漏出に対してのみ承認)は、II型トポイソメラーゼβ阻害作用、細胞内鉄キレート作用によりアントラサイクリン心筋症の予防効果が示されている⁵¹⁾。

2. 生活指導

がん心疾患は、生活習慣に関する共通のリスク因子を有していることから、がん治療終了後の疾病発症予防のために食事や運動を含んだ健康的ライフスタイルを指導する¹⁵⁾。

がんサバイバーに対する心血管リスク管理として提唱されているABCDEアプローチを表6に示す⁵²⁾。フォローアップの必要性やその頻度は、がん自体の予後や施行されたがん治療、生活習慣を含む患者自身の心血管リスクなどによって判断される。

がん患者とがんサバイバーにおける心血管疾患リスクを軽減するためには、心臓リハビリテーションの一次・二次予防の考え方を踏襲した治療戦略が必要である。

米国心臓協会(American Heart Association: AHA)では、がん患者とがんサバイバーに対する心臓リハビリテーションを腫瘍循環器リハビリテーション(Cardio-Oncology Rehabilitation: CORE)と定義してい

る⁵³⁾。COREでは心保護作用のみならず、QOLの向上もみられ、積極的な介入を考慮する⁵⁴⁾。

放射線療法による晩期心毒性

放射線療法後、数年から数十年後に発現する放射線誘発性心疾患(radiation-induced heart disease: RIHD)が報告されている⁵⁵⁾。心臓に中線量～高線量が当たる代表的な疾患として、術後左乳がん、心臓近接の肺がん、胸部中部下部食道がん、心臓腫瘍などが挙げられる。特に左乳がん放射線療法後の患者の死亡リスクは右乳がんと比較し、約2倍高いとされている。

RIHDは、血管に対し冠動脈疾患や頸動脈硬化症などの動脈硬化性変化、心筋繊維症や刺激伝道系障害に伴う不整脈、心臓弁膜症、そして心外膜炎などの多彩な心血管合併症を呈するおそれがある。

RIHDの発症リスク因子として、①左前胸部に対する放射線照射、②アントラサイクリン系薬などの薬物療法の併用、③心血管リスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満)の合併、④心血管疾患の既往が報告されている^{55,56)}。

今後の展望

がん患者の病態は患者個々でさまざまであり、抗がん薬の特徴を把握した上でも治療については配慮が必要となり、まさに管理はcase-by-caseとなることも多い。アントラサイクリン系薬だけでなく、近年登場してきた分子標的薬やICIsも特徴的な心毒性を発現することが報告され、心毒性の予防やモニタリング、治療法について注目されてきている。2023年3月には本邦で初めての「腫瘍循環器診療ガイドライン」が刊行された。現在の腫瘍循環器医療

の課題が明らかになったとともに、われわれは限られたエビデンスの中で心血管毒性を原因としたがん治療の停滞を防ぐことが求められている。

がん治療による心血管毒性の予防や早期発見には、腫瘍医や循環器医、薬剤師などの医療従事者間で連携をとることが重要である。本邦ではすでに腫瘍循環器領域でチーム医療や地域医療連携が実践されてきており、治療や患者に対して横断的にアプローチできる薬剤師の活躍が期待されている。

引用文献

- 1) Shapiro CL: Cancer survivorship, *N Engl J Med* 2018; 379(25): 2438–2450.
- 2) Mayer DK, et al.: Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA, *Lancet Oncol* 2017; 18(1): e11–e18.
- 3) 佐瀬一洋, 他: がんサバイバーに対する循環器サポートの必要性, *循環器内科*, 2018; 83: 495–503.
- 4) Lenneman CG, et al.: Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment, *Circ Res* 2016; 118(6): 1008–1020.
- 5) Herrmann J: Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia, *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(8): 474–502.
- 6) Herrmann J: Vascular toxic effects of cancer therapies, *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(8): 503–522.
- 7) Shinano H, et al.: Risk profiling of cancer treatment-related cardiovascular disorders in breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy with trastuzumab, *Circ Rep* 2020; 2(4): 235–242.
- 8) Mehta LS, et al.: Cardiovascular disease and breast cancer: Where these entities intersect. A scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 2018; 137(8): e30–e66.
- 9) Patnaik JL, et al.: Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study, *Breast Cancer Res* 2011; 13(3): R64.
- 10) Zamorano JL, et al.: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2016; 37(36): 2768–2801.
- 11) Curigliano G, et al.: Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations, *Ann Oncol* 2020; 31(2): 171–190.
- 12) Moslehi JJ: Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies, *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1457–1467.
- 13) Zhang S, et al.: Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity, *Nat Med* 2012; 18(11): 1639–1642.
- 14) Curigliano G, et al.: Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management, *CA Cancer J Clin* 2016; 66(4): 309–325.
- 15) Armenian SH, et al.: Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol* 2017; 35(8): 893–911.
- 16) Canale ML, et al.: Cardiovascular risk factors and timing of anthracyclines and trastuzumab cardiac toxicity, *Anticancer Res* 2019; 39(10): 5741–5745.
- 17) Zeglinski M, et al.: Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A ‘dual-hit.’, *Exp Clin Cardiol* 2011; 16(3): 70–74.
- 18) Ezaz G, et al.: Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer, *J Am Heart Assoc* 2014; 3(1): e000472.
- 19) Seidman A, et al.: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience, *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1215–1221.
- 20) Nemeth BT, et al.: Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies, *Br J Pharmacol* 2017; 174(21): 3727–3748.
- 21) 室原豊明: 分子標的薬による心血管障害, *心臓*, 2017; 49(8): 812–815.
- 22) An MM, et al.: Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: An updated meta-analysis, *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(8): 813–821.
- 23) Hamnvik OP, et al.: Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway, *Cancer* 2014; 121(2): 311–319.
- 24) Nishihara M, et al.: Risk factors increasing blood pressure in Japanese colorectal cancer patients treated with bevacizumab, *Pharmazie* 2018; 73(11): 671–675.
- 25) Hatake K, et al.: Bevacizumab safety in Japanese patients with colorectal cancer, *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(3): 234–240.
- 26) Wicki A, et al.: Pre-existing antihypertensive treatment predicts early increase in blood pressure during bevacizumab therapy: the prospective AVALUE cohort study, *Oncol Res Treat* 2014; 37(5):

230–236.

- 27) Ranpura V, et al.: Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis, *Am J Hypertens* 2010; 23(5): 460–468.
- 28) Sorio R, et al.: Safety and efficacy of single-agent bevacizumab-containing therapy in elderly patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Subgroup analysis of the randomised phase III AURELIA trial, *Gynecol Oncol* 2017; 144(1): 65–71.
- 29) Rini BI, et al.: Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib, *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(9): 763–773.
- 30) Wang X, et al.: Assessment of pazopanib-related heart failure in patients with advanced soft tissue sarcoma: A single institute analysis, *Circ J* 2022; CJ-21-0808.
- 31) Fu HY, et al.: Protein quality control dysfunction in cardiovascular complications induced by anti-cancer drugs, *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31(1): 109–117.
- 32) Bringhen S, et al.: Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy: Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA), *Haematologica* 2018; 103(9): 1422–1432.
- 33) Kistler KD, et al.: Incidence and risk of cardiac events in patients with previously treated multiple myeloma versus matched patients without multiple myeloma: An observational, retrospective, cohort study, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(2): 89–96.e3.
- 34) Lyon AR, et al.: Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity, *Lancet Oncol* 2018; 19(9): e447–e458.
- 35) Salem JE, et al.: Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: An observational, retrospective, pharmacovigilance study, *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1579–1589.
- 36) Kumar V, et al.: Current diagnosis and management of Immune Related Adverse Events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy, *Front Pharmacol* 2017; 8: 49.
- 37) Michot JM, et al.: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review, *Eur J Cancer* 2016; 54: 139–148.
- 38) 向井幹夫：成人がんサバイバーにおける晩期心毒性への対応, *医学のあゆみ*, 2020; 273(6): 483–488.
- 39) 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)：有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf), 2023年6月7日閲覧
- 40) 向井幹夫：心・血管・リンパ。日本がんサポートイブケア学会編, *がん支持医療テキストブック*, 金原出版, 2022: pp. 186–187.
- 41) 日本心エコー図学会ガイドライン委員会編, *抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引*, 2020: p. 13.
- 42) Riddell E, et al.: The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology, *Curr Probl Cancer* 2018; 42(4): 375–385.
- 43) Sawaya H, et al.: Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab, *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(5): 596–603.
- 44) Plana JC, et al.: Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(9): 911–939.
- 45) Thavendiranathan P, et al.: Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy, *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(4): 392–401.
- 46) Morris PG, et al.: Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib, *Clin Cancer Res* 2011; 17(10): 3490–3499.
- 47) Mahmood SS, et al.: Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors, *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(16): 1755–1764.
- 48) Lyon AR, et al.: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS), *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4229–4361.
- 49) Herrmann J, et al.: Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology, *Mayo Clin Proc* 2014; 89(9): 1287–1306.
- 50) Cameron AC, et al.: Vascular Complications of Cancer Chemotherapy, *Can J Cardiol* 2016; 32(7): 852–862.
- 51) Tap WD, et al.: Effect of Doxorubicin Plus Olaparumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial, *JAMA* 2020; 323(13): 1266–1276.

- 52) Montazeri K, et al.: ABCDE steps to prevent heart disease in breast cancer survivors, *Circulation* 2014; 130(18): e157–e159.
- 53) Gilchrist SC, et al.: Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: A scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 2019; 139(21): e997–e1012.
- 54) D'Ascenzi F, et al.: The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology, *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(7): 725–735.
- 55) Jaworski C, et al.: Cardiac complications of thoracic irradiation, *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): 2319–2328.
- 56) Lancellotti P, et al.: Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(8): 721–740.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会