

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **29**

2023年4月



 **JASPO**

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

原著

外来化学療法室における連携充実加算に基づいた薬剤師介入が治療強度に与える影響

小中 健¹, 斉藤 辰彦¹, 伊藤 祥子¹, 森本 美由樹²
黒田 武志³, 都築 大輔¹, 伏谷 秀治¹ 11 徳島市民病院薬剤部 2 徳島市民病院看護部
3 徳島市民病院外科

がん患者に対する薬剤師介入の変化と患者受容に関する計量的分析

小西 麗子¹, 磯貝 潤一², 井上 侑紀¹, 浦崎 郁奈¹, 向井 啓¹
小森 浩二¹, 眞島 崇³, 伊藤 慎二², 河田 興¹ 91 摂南大学薬学部実践薬学研究室 2 津島市民病院薬剤室
3 大和大学保健医療学部看護学科

短報

modified FOLFIRINOX に対する Day 2 以降のステロイドスペアリングの有用性に関する検討

増島 広幸^{1,2}, 田中 怜^{1,3}, 後藤 真実¹, 倉田 陽加¹, 金谷 有紗¹
石川 寛¹, 野津 昭文⁴, 戸高 明子⁵, 篠 道弘¹ 191 静岡県立静岡がんセンター薬剤部 2 宇治徳洲会病院薬剤部 3 東京理科大学薬学部
4 静岡県立静岡がんセンター臨床研究支援センター 5 静岡県立静岡がんセンター消化器内科

症例報告

パゾパニブとラベプラゾールの薬物間相互作用が疑われた腎細胞癌の1例

平井 成和¹, 有山 智博², 石井 敏浩³, 眞坂 互², 増田 雅行¹ 261 東邦大学医療センター佐倉病院薬剤部 2 東邦大学薬学部臨床薬剤学研究室
3 東邦大学薬学部実践医療薬学研究室

シリーズ

シリーズ：抗がん剤治療の副作用 No.8

糖代謝異常（高血糖）

田内 淳子 31

シリーズ：新規抗がん薬紹介 No.6

選択的 NK₁ 受容体拮抗型制吐剤ホスネツピタント塩化物塩酸塩注射剤 (アロカリス[®] 点滴静注 235mg)

佐藤 鉄朗, 竹越 健斗, 田中 洋志 …… 37

大鵬薬品工業株式会社 学術統括部

・ 2022 年査読者一覧



外来化学療法室における連携充実加算に基づいた薬剤師介入が治療強度に与える影響

小中 健^{1,†}, 齊藤 辰彦¹, 伊藤 祥子¹, 森本 美由樹²
黒田 武志³, 都築 大輔¹, 伏谷 秀治¹

Ken Konaka^{1,†}, Tatsuhiko Saito¹, Sachiko Ito¹, Miyuki Morimoto²
Takeshi Kuroda³, Daisuke Tsuzuki¹, Shuji Fushitani¹

Effect on Treatment Intensity of Cancer Chemotherapy by Pharmacist Intervention Based on Collaboration Enhancement Addition at an Outpatient Chemotherapy Center

Abstract

With the revision of medical fees in 2020, a new strategy of “collaboration enhancement addition” was established with the aim of improving the quality of outpatient cancer chemotherapy. For the collaboration enhancement addition, hospital pharmacists must inform community pharmacists and the patient by means of a document of the details of the chemotherapy currently being administered. We investigated the effect of pharmacist intervention—following collaboration enhancement addition—on the intensity of treatment among patients treated with XELOX as postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer at Tokushima Municipal Hospital. Patients receiving pharmacist intervention (intervention group) were compared with those not receiving any such intervention (non-intervention group). The results revealed that the number of continuation courses and relative dose intensity were significantly higher in the intervention group than in the non-intervention group. These results suggest that pharmacist intervention based on collaboration enhancement addition could possibly contribute to the maintenance of treatment intensity in postoperative adjuvant XELOX therapy.

Key words

collaboration enhancement addition, relative dose intensity, outpatient cancer chemotherapy, XELOX, colorectal cancer

要旨和訳

令和2年度の診療報酬改定により外来がん化学療法の治療の質向上を目的とした「連携充実加算」が新設されたため、外来化学療法室での連携充実加算に基づいた薬剤師介入が治療強度へ与える影響について検討を行った。徳島市民病院で2018年1月から2021年12月までの間に大腸癌の術後補助としてXELOX療法を施行した患者28名を対象とし、当院で連携充実加算を開始した2020年7月までの患者20名を薬剤師の非介入群、連携充実加算の算定対象患者8名を介入群と定義した。非介入群における施行コース数および相対用量強度の中央値は4コースおよび56.0%であったのに対し、介入群はそれぞれ6コースおよび72.5%と非介入群に比べて有意に多かった。今回の結果より、連携充実加算に基づいた薬剤師介入は術後補助XELOX療法における治療強度の維持に貢献できたことが示唆された。

キーワード 連携充実加算, 相対用量強度, 外来がん化学療法, XELOX療法, 大腸癌

[受付: 2022年9月8日 受理: 2022年12月3日]

- 1 徳島市民病院薬剤部 Department of Pharmacy, Tokushima Municipal Hospital
2 徳島市民病院看護部 Department of Nursing, Tokushima Municipal Hospital
3 徳島市民病院外科 Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital

† Corresponding author

緒言

近年、がん化学療法において新しい作用機序の薬剤や有効な支持療法が多く開発され、治療効果の高い抗がん薬治療が行われるようになってきた。その反面、内服と点滴の抗がん薬を併用した複雑なレジメンや特殊な有害事象を有する抗がん薬、外来でがん化学療法を実施する患者は増えており、病院スタッフのみでの外来患者の状態把握や副作用管理、支持療法の継続的な確認が難しい場合も少なくない。実際、化学療法後に重篤な有害事象により緊急入院した症例において、数日前より有害事象を患者自身は認識していた症例も散見される¹⁾。病院薬剤師による服薬指導や患者支援についても外来受診時のみに限定されることも多く、きめ細やかな継続的支援を行うことが困難となってきた。そのため、保険薬局薬剤師からの有害事象の発現状況や支持療法の使用状況などの患者情報は病院にとって貴重な情報となる²⁾。さらに、令和2年度の診療報酬改定により外来がん化学療法に関して、病院と保険薬局が患者のレジメン情報や有害事象の発現状況、支持療法の実施状況について文書を通じて共有し、治療の質向上を目的とした「連携充実加算」および「特定薬剤管理指導加算2」が新設された³⁾。

徳島市民病院（以下、当院）では、連携充実加算の算定前は外来化学療法室に薬剤師は配置されていなかったこともあり、保険薬局との直接的なやりとりは行っていなかった。しかし、算定開始を契機に当院でも外来化学療法室への直通電話の設置やがん化学療法に関する専用のフィードバック文書を用意し、積極的な薬薬連携を開始した。しかし、この連携充実加算を通じた病院および保険薬局の薬剤師の介入が治療強度へ与える影響についての報告はない。

大腸癌の術後補助化学療法は、大腸癌ガイドラインにおいてXELOX療法やFOLFOX療法などの化学療法が推奨される⁴⁾。XELOX療法は経口抗がん薬のカペシタビンと注射剤のオキサリプラチンを組み合わせて投与するため、従来のFOLFOX療法と比較しても通院回数を減らすことができる点や点滴時間を短縮できる点などの利点がある⁵⁾。しかし、悪心などの消化器症状、手足症候群などの有害事象があるため、治療強度の維持が重要となる術後補助化学療法だが、治療強度を保つことは難しい。臨床試験における完遂率も69%であり、高いとは言えない⁶⁾。本研究では、投与期間が原則6ヵ月と決まっている大腸癌の術後補助化学療法のXELOX療法を対象に、外来化学療法室での病院薬剤師の情報提供文書を用いた介入や保険薬局薬剤師からのフィードバック文書に基づいた介入が治療強度に与えた影響を検討したため、報告する。

方法

1. 連携充実加算の運用

当院で化学療法を導入する際は原則、入院で開始しており、外来化学療法室における薬剤師の介入は入院で初回化学療法を終えた2コース目以降の患者が対象となる。連携充実加算の算定対象患者は外来化学療法室で治療を受ける患者のうち、内服抗がん薬を併用する患者または医療スタッフから指導依頼のあった患者としている。そのため、XELOX療法を受ける患者はすべて算定対象患者であり、外来化学療法室の薬剤師が服薬指導を行い、有害事象の発現状況や治療計画などを記載した情報提供文書を交付した（図1）。保険薬局からのフィードバック文書の一例として当院のホームページ上で公開しているものを図2に示す。また、薬剤師の介入は担当した薬剤師が手足症候群や末梢神経障害などXELOX療法における代表的な副作用とそれらの対策について十分理解できたうえで、カペシタビンの服薬アドヒアランスが良好であり、化学療法室における対面での服薬指導は不要であると判断するまで継続した。

2. 調査対象および調査期間

2018年1月から2021年12月の期間に、徳島市民病院において大腸癌の術後補助化学療法としてXELOX療法を施行した患者を対象とした。なお、対象期間内に術後補助化学療法が完遂していない患者は対象外とした。

3. 調査方法

電子カルテを用いて、性別、年齢、身長、体重、がん種、病期、オキサリプラチンとカペシタビンの投与量、治療開始日と終了日、治療の中止理由、相対用量強度 (Relative Dose Intensity: 以下、RDI)、治療開始時の血清クレアチニン (Serum Creatinine: 以下、Scr) と総ビリルビン (Total Bilirubin: 以下、T-Bil)、クレアチニンクリアランス (Creatinine Clearance: 以下、CCr) を後方視的に調査した^{7,8)}。連携充実加算の算定を開始した2020年7月より前の外来で薬剤師が介入していない群を非介入群、薬剤師が介入して連携充実加算を取得した群を介入群と定義した。治療強度は、術後補助化学療法のXELOX療法におけるRDIおよび治療継続コース数と定義した^{9,10)}。

4. 統計処理

患者背景における比較はマン・ホイットニーのU検定、フィッシャーの正確確率検定、 χ^2 検定を用いて行い、連携充実加算の算定前後におけるRDIおよび治療継続期間の比較はマン・ホイットニーのU


徳島市民病院 化学療法調剤室
2020年7月1日 作成


XELOX療法は大腸癌の術後補助に用いられる化学療法です。
ご自身が受ける治療法やそれに伴う副作用について正しく理解しましょう。
保険薬局の薬剤師や他の医療機関にも現在の治療状況を確認してもらってください。

◆ **薬の使用予定表：2コース目**
以下のスケジュールに従って治療を行います。何回繰り返すかは患者さんの状態によって異なります。

投与日	7/1 (水)		7/21 (火)
薬剤名			
オキサリプラチン 200mg (点滴2時間)			休薬完了
カペシタビン 3600mg 1日2回 朝・夕食後	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> 7/1夕～7/15朝 14日間内服予定 </div> ➔		

初日～数日
• 嘔吐(Grade)
• 貧血(Grade)

数日～数週間
• 好中球減少(Grade)
• 汎血(Grade)

※Grade記載は現在の発現状況
• 食欲不振(Grade)
• 血小板減少(Grade)
• 汎血の上昇(Grade)

※Grade記載は現在の発現状況
• 手足症候群(Grade)
• 口内炎(Grade)

• 全身倦怠感(Grade)
• 便秘(Grade)
• しびれ(Grade)



↑以前から右手のしびれあり (左脳梗塞の既往あり)

うがい、手洗いをしましょう
お口の中を清潔に

ご不明な点や不安に思うことなどがございましたら、いつでもご相談下さい。


徳島市民病院
化学療法調剤室：070-5269-6968
代表TEL：088-622-5121

図1 連携充実加算の対象患者に配布している情報提供文書例

検定を用いて行った。統計解析ソフトはMicrosoft Excel エクセル統計 ver.3.22 を用いて、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

5. 倫理規定

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、当院の倫理委員会において承認を得て実施した(承認番号：R2-18)。

結果

1. 患者背景

2018年1月から2021年12月の間にXELOX療法を開始した35例のうち、治療継続中の患者や進行再発の大腸癌患者を除外し、大腸癌の術後補助化学療法としてXELOX療法を治療完了した28名を対象とした。なお、XELOX療法開始時点において対象患者28名全員が6ヵ月間の術後補助療法を計画していた。連携充実加算の算定開始後にXELOX療法を開始した患者はすべて算定対象であり、8例すべてが薬剤師介入群であった。また、連携充実加算の算定開始前の非介入群は20例であった。XELOX療法導入時の患者背景を表1に示す。性別や年齢、体表面積、Ccr、T-Bilなどのすべての調査項目において両群間に有意な差は認められず、初回治療導入時のRDIも同程度であった。

2. 治療継続コース数および治療継続期間の比較

XELOX治療が継続できたコース数および治療継続期間の中央値と四分位範囲(Inter Quartile Range: 以下、IQR)を図3に示す。薬剤師が初期から介入した介入群は6コース(4.75-8)の治療継続が得られたのに対し、非介入群は4コース(3.75-5)と有意に短かった($p = 0.011$) (図3A)。また、治療継続期間の中央値(IQR)は介入群の147日(136-175)に比べて、非介入群が196日(156.75-224.75)と長い傾向にあった(図3B)。

3. RDIの比較

全治療期間において薬剤の減量だけでなく、延期や中止による影響も考慮した治療相対強度を表すRDIについて2群間を比較した(図4)。RDIの中央値(IQR)は非介入群の56.0%(50.6-65.2)と比較して、介入群が72.5%(58.8-80.8)と有意に高い結果となった($p = 0.0327$)。また、介入群において担当した薬剤師の症例数に偏りはなく、RDIや治療継続コース数において担当薬剤師による有意な差は認めなかった。

4. XELOX療法における減量の実施状況と減量理由の比較

介入群($n = 8$)におけるカペシタビンを減量した患者数(%)は3名(37.5%)で、オキサリプラチンを減量した患者も3名(37.5%)であった。しかし、非

徳島市民病院 化学療法調剤室宛 FAX:088-622-9342		↑	保険薬局→徳島市民病院 薬剤部	
服薬情報提供書(化学療法用フィードバック報告書) <注意:このFAXによる情報伝達は、疑義照会ではありません。>				
患者ID:		保険薬局名称: 電話・FAX番号: 担当薬剤師名(保険薬局):		
報告情報 取得日: 年 月 日(), 情報提供者: 本人、家族() 聞き取り状況: 服薬指導時・訪問時・患者からの電話問い合わせ・その他() 対象薬剤: 該当処方日: 年 月 日()				
注意事項 緊急性があると考えられる場合には直接電話連絡するようにしてください。				
<input checked="" type="checkbox"/>	有害事象	症状詳細 主な副作用症状でGrade2 ※Grade評価ではCTCAE ver5.0に基づいて行っています		
	嘔吐	外来での静脈内輸液を要する; 内科的治療を要する		
	悪心	顕著な体重減少, 脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少		
	食欲不振	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する		
	口腔粘膜炎	中等度の疼痛; 経口摂取に支障がない; 食事の変更を要する		
	末梢神経障害	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限		
	全身倦怠感	だるさ, または元気がない; 身の回り以外の日常生活動作の制限		
	下痢	ベースラインと比べて 4-6 回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加		
	便秘	緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的症狀; 身の回り以外の日常生活動作の制限		
	浮腫	四肢間の差が最も大きく見える部分で, 体積または周長の差が > 10-30%; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっている		
	高血圧	ステージ 1 の高血圧 (収縮期血圧 140-159 mmHg または拡張期血圧 90-99mmHg); 内科的治療を要する; 再発性または持続性		
	皮膚障害	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		
	その他 ()			
報告有害事象の詳細				
薬剤部記入欄		<input type="checkbox"/> FAX受付内容確認(カルテ記載、外来連絡、医師連絡)		担当薬剤師名:

図2 徳島市民病院のホームページで公開されているがん化学療法用フィードバック文書

介入群 (n=20) におけるカペシタビンを減量した患者数(%)は4名(20%)、オキサリプラチンを減量した患者は6名(30%)であり、介入群に比べ用量調節を行った症例の割合が少なかった。また、どちらかの薬剤が中止となった割合は介入群で2名(25%)に対して、非介入群では16名(80%)であり、減量せずに中止となった症例も12例(60%)と多かった。各群における減量理由と減量を要したコース数および中止理由と中止を要したコース数を表2に示す。

5. フィードバック文書を基にした介入継続事例

当院へ提出のあった保険薬局からのフィード

バック文書のうち、次コースの開始時に服薬指導をするうえでとても有用であった症例について詳細を表3に示す。この他にもカペシタビンを飲み忘れなく服薬できており、服薬アドヒアランスが良好である旨の報告が1例あった。

考察

本研究では、大腸癌の術後補助化学療法であるXELOX療法の治療強度に対して、連携充実加算を通じた外来化学療法室および保険薬局の薬剤師介入

表1 患者背景

	薬剤師非介入群 (n=20)	薬剤師介入群 (n=8)	
男性/女性	15 / 5	6 / 2	1.000*
年齢(歳)	64 (44-75)	63.5 (41-70)	0.628**
がん種(%)			
結腸癌	9(45)	6(75)	
直腸癌	9(45)	2(25)	0.310***
盲腸癌	2(10)	0(0)	
Stage(%)			
II	3(15)	1(12.5)	
III	17(85)	7(87.5)	1.000*
体表面積(m ²)	1.78 (1.20-2.15)	1.73 (1.37-1.99)	0.541**
Scr(mg/dL)	0.76 (0.54-1.17)	0.78 (0.58-1.18)	0.460**
Ccr(L/min)	85.2 (47.2-148.1)	80.6 (51.6-122.7)	0.476**
T-Bil(mg/dL)	0.55 (0.3-1.3)	0.5 (0.3-1.2)	0.777**
導入時 Relative Dose Intensity	89.7 (75.4-101.9)	93.9 (83.8-99.0)	0.333**

*:フィッシャーの正確確率検定、**:マン・ホイットニーのU検定、***:χ²検定
数値は中央値(範囲)、またはn(%)

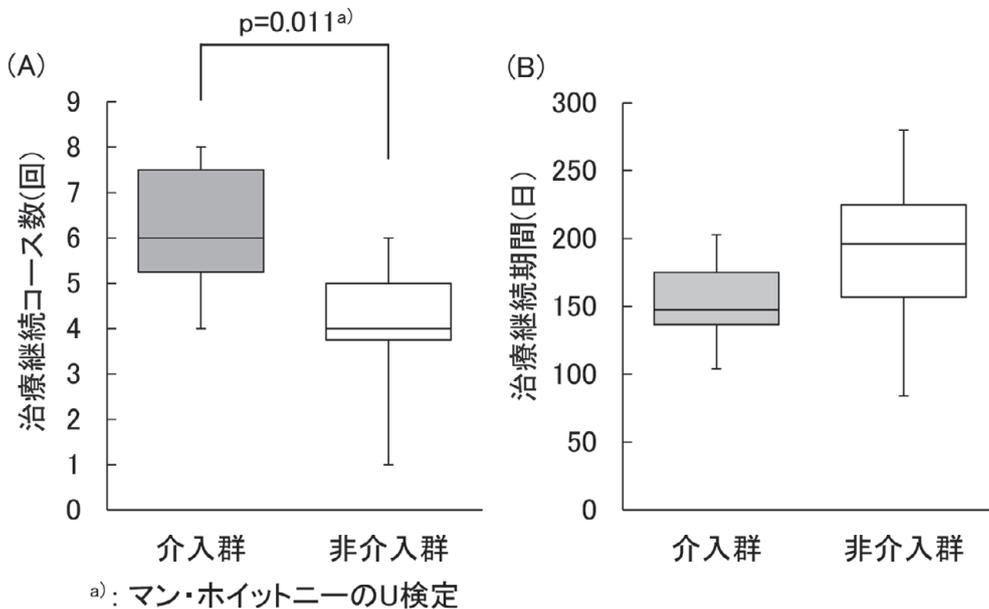
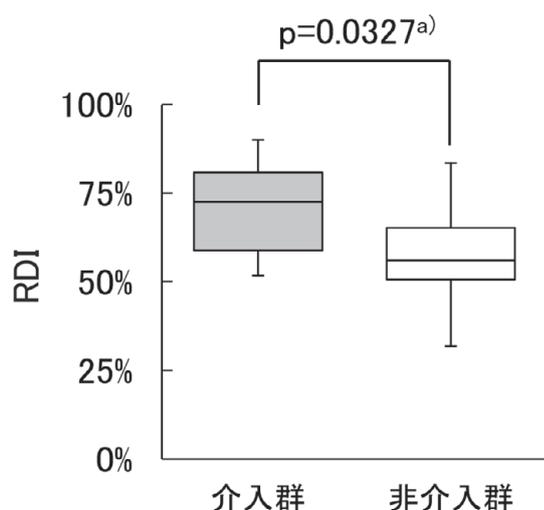


図3 XELOX療法の継続コース数および治療継続期間の比較

各箱ひげ図のラインは下から、外れ値を除く最小値、第1四分位数、中央値、第3四分位数、最大値を順に示す。

が与える影響について調査した。治療強度の指標としてRDIおよび治療継続コース数を用いて、薬剤師の介入群と非介入群に分け、2群を比較した。その結果、RDIは介入群の方が非介入群に比べて有意に高く、治療を継続できたコース数も有意に多いことが判明し、連携充実加算に基づいた外来化学療法室での薬剤師介入は治療強度の維持につながると考えられた。非介入群の治療継続期間は介入群に比べて8コースを一切の延期なく治療継続した場合の

168日を大きく超えていたことから、非介入群の中には過去の報告や表2のように有害事象を早期に対応できずに適切な減量・休薬が行われなまま治療再開の延期や治療中止に至るほど重篤化してしまった症例があった^{5,11)}。反対に、介入群では薬剤師によりカペシタピンによる手足症候群についてメーカーパンフレットを用いた事前のスキンケア指導やオキサリプラチンによる末梢神経障害に対する寒冷刺激の回避や増悪時の報告について徹底していたた



a): マン・ホイットニーのU検定

図4 XELOX療法におけるRDIの比較

各箱ひげ図のラインは下から、外れ値を除く最小値、第1四分位数、中央値、第3四分位数、最大値を順に示す。カペシタビンのRDI (%) = {実際の投与量 (mg/day) × 投与日数 (days) / 1コースに要した日数 (days)} / {2,000 mg/m² × 体表面積 (m²) × 14 (days) / 21 (days)} × 100

オキサリプラチンのRDI (%) = {実際の投与量 (mg) / 1コースに要した日数 (days)} / {130 mg/m² × 体表面積 (m²) / 21 (days)} × 100

上記の計算式より施行したコース当たりのRDIを算出し、施行したすべてのコースの平均値を最終的なRDIとした。

め、表2および表3に示すように減量が必要な患者に適切な時期を逃さずに適正使用ガイドに準じた減量を実施され、介入群の方が非介入群に比べて減量した患者の割合が高い結果につながったと考えられる。また、表3に示したように保険薬局から有益なフィードバック文書を受け取ることで、適切な支持療法薬の提案を通じて有害事象の重篤化を回避し、介入群は非介入群に比べて有意にXELOX療法の継続やRDIの維持に貢献できたことが示唆された。

治療開始初期にしっかりと情報提供文書を用いて好発する有害事象や必要に応じて減量・延期などが可能であることを患者、薬局薬剤師と共有したことで、本研究においても介入群では非介入群に比べて、有害事象が重篤化する前に適切なタイミングで薬剤を減量することができた可能性がある。さらに、過去の報告にあるように情報提供文書を用いたことで、患者が病院と保険薬局において一貫した同様の指導が受けられたことや表3に示すような保険薬局からの連絡を受けられる体制を作ったことも大きな要因であったと考えられる¹²⁾。また、保険薬局では薬を渡す際や特定薬剤管理指導2に基づいた電話等によるフォローアップ時に病院に同行していなかった同居家族や身近な友人など患者の近い人物からの客観的な情報が聴取できる¹⁾。さらに、その情報を病院薬剤師と共有することでより適切な支持療法や減量・中止の提案などにつながる可能性が示された。

しかし、今回の研究では外来症例が中心であることもあり、非介入群のカペシタビンは処方歴と電子カルテ内の医療スタッフの記載から用量と服薬ア

表2 各群におけるコースごとの減量・中止理由(重複あり)

表2(A) 各群におけるコースごとの減量理由(重複あり)

介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
末梢神経障害		1	1	1				
食欲不振		1	1	1				
倦怠感		1	1	1				
血液毒性				1	1			
非介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
末梢神経障害		1	1	1				
食欲不振		1		1	2			
倦怠感		1		1	2			
血液毒性			2		1			
肝障害				1				

表2(B) 各群におけるコースごとの中止理由(重複あり)

介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
手足症候群					1			
不顕性肺炎					1			
倦怠感							1	
肝障害							1	
非介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
末梢神経障害		1	2	1	4			1
患者希望		1	1					
倦怠感		1						
手術				1	2			
肝障害				1	1			
血液毒性						1		
手足症候群						1		
再発							1	1

表3 フィードバック文書を基にした介入継続事例

介入理由	フィードバック文書の内容	転帰	治療変更の有無	介入前後のGrade変化
末梢神経障害	しびれの回復が徐々に遷延されているようです。本人は薬局に来られず、家族の方が薬をもらいに来ているのですが、家族が心配されています。次回、何か対策をされますか。	しびれのGrade評価を行い、Grade3と悪化していることが判明したため、適正使用ガイドを参考に主治医にオキサリプラチンの減量を提案し、減量指示となった。	あり	Grade3 →Grade2
食欲不振	カペシタピン内服中にも軽度の食欲不振を認めます。何か手持ちの吐き気止めを処方することは可能ですか。	患者希望と食欲不振の発現状況を確認した上で、メクロプラミド錠の頓服を主治医に提案し、メクロプラミド錠が追加となった。	あり	Grade1 →Grade0
手足症候群	手のひら、足底に強い痛みがありますが、保湿剤が十分に使用できていないようです。聞き取り時に保湿剤のべたつきを嫌がられているように感じたので、保湿剤のローションと軟膏を併用してみてはどうでしょうか。	患者希望を確認した上で、ローションタイプの保湿剤の追加を主治医に提案し、追加となった。	あり	Grade2 →Grade1
便秘	酸化マグネシウムの頓服だけでは排便コントロールが不十分なようです。刺激性下剤の追加は必要ないでしょうか。	酸化マグネシウム内服で軟便傾向となることを確認した上で、患者希望もあったため、主治医にピコスルファートNaの追加を提案し、追加となった。	あり	Grade1 →Grade1

ドヒアランスを抽出しており、必ずその用量を内服したかどうかが正確ではない。さらに、非介入群と介入群では治療した年代が異なることから選択できた支持療法が異なっていた可能性があることや症例数が少ないことから、更なる検討は必要だと考える。

当院の外来化学療法室には、日本医療薬学会のがん指導薬剤師認定およびがん専門薬剤師認定を持つ薬剤師1名とがんに関する専門資格を有しない薬剤師2名の計3名が配属されていた。しかし、担当した薬剤師によるRDIや継続コース数に差がないことから専門資格を有する薬剤師が中心となり、服薬指導状況や治療状況などの情報をチームで共有することで十分対応できたと考える。

連携充実加算に基づいた情報提供文書やフィードバック文書などの適切な情報共有ツールを用いた薬薬連携は今後も増加すると考えられる外来がん化学療法において、病院スタッフだけでは把握しきれない細やかな患者情報や正確な有害事象の発現状況などの情報共有を介して大腸癌の術後補助化学療法の1つであるXELOX療法の治療強度を維持するのに有用であることが示唆された。

謝辞

本研究の一部は日本臨床腫瘍薬学会の2020年度JASPOがん研究助成を受け、実施されたものです。研究にご協力いただいた方々に感謝申し上げます。

利益相反

すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 川島理恵子, 他: 外来がん化学療法における疑義照会内容の医療経済学的検討, 医療薬学, 2007; 33: 883-887.
- 2) 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り組み, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌, 2018; 9: 5-12.
- 3) 厚生労働省: 令和2年度診療報酬改定の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603942.pdf>, 令和2年3月5日参照
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用2019年版, 第1版, 金原出版, 東京, 2019, pp. 31-33.
- 5) 片山広美, 他: CapeOX療法の完遂率に影響を与える要因の調査および適切な介入方法を目指した多施設共同研究, 日本病院薬剤師会雑誌, 2019; 55: 47-52.
- 6) Haller DG, et al.: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer, *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1465-1471.
- 7) Takimoto CH, et al.: Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: A

- National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study, *J Clin Oncol* 2003; 21(14): 2664–2672.
- 8) Synold TW, et al.: Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study, *Clin Cancer Res* 2007; 13(12): 3660–3666.
- 9) Konaka K, et al.: Study on the optimal dose of irinotecan for patients with heterozygous Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1), *Biol Pharm Bull* 2019; 42(11): 1839–1845.
- 10) Wildiers H, et al.: Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma, *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77(3): 221–240.
- 11) Doi T, et al.: Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer, *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(10): 913–920.
- 12) 香取祐介, 他: 外来がん化学療法連携充実加算に係わ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; 10: 1204–1211.

がん患者に対する薬剤師介入の変化と患者受容に関する計量的分析

小西麗子^{1,†}, 磯貝潤一², 井上侑紀¹, 浦崎郁奈¹, 向井 啓¹
小森浩二¹, 眞島 崇³, 伊藤慎二², 河田 興¹

Reiko Konishi^{1,†}, Junichi Isogai², Yuki Inoue¹, Fumina Urasaki¹, Akira Mukai¹
Koji Komori¹, Takashi Majima³, Shinji Ito², Kou Kawada¹

A Quantitative Analysis of the Changes in Pharmacist Interventions for Patients with Cancer and the Effect on Patient Acceptance

Abstract

Since the enactment of the Cancer Control Act, medical fees for cancer treatments have been established and continue to be revised, and the responsibilities of pharmacists have changed accordingly. There has been no comprehensive review and evaluation of the changes in pharmacist interventions in patients with cancer. In this study, we searched the literature for pharmacist interventions published after 2002 and reviewed the acceptance of these interventions by patients with cancer.

We comprehensively searched the literature by combining the keywords “cancer,” “pharmacist,” “interview,” “satisfaction,” and “questionnaire” using the article search sites Ichushi-Web, Citation Information by NII, and Medical Online. Studies conducted from April 2002 to May 2021 were included. The text of the reports obtained was converted into text data and analyzed using KH Coder, a text mining software.

We extracted 35 reports, in which a total of 1,975 patients were investigated. Text mining analysis of the descriptions revealed that seven concepts, including “direct involvement with patients,” “pharmacotherapy,” and “interprofessional communication” could be extracted as code names. As the years progressed, there was a tendency to move from guidance using “explanation tools” to strengthening interprofessional communication through direct involvement with patients involved in pharmacotherapy. Moreover, in all reports, pharmacist interventions were accepted by a majority of patients.

Key words

cancer chemotherapy, pharmacist intervention, patient satisfaction, quality of life, text mining

要旨和訳

がん対策基本法の成立以降、がん治療に対する診療報酬は新設や改定がされ続け、薬剤師業務も共に変遷している。しかし、これまでがん患者への薬剤師の介入の変化とその患者評価についての包括的な総説はない。今回、2002年以降に報告された薬剤師の介入に関する文献を調査し、薬剤師の介入に対するがん患者の評価を精読した。

文献検索サイトである医中誌 Web、CiNii、メディカルオンラインを用いて、「がん」「薬剤師」「面談」「満足度」「アンケート」のキーワードを組み合わせて文献を網羅的に検索し、テキストマイニングソフトで解析した。

合計1,975名の患者を調査した35件の文献を抽出することができた。テキストマイニングの結果、薬剤師の介入は【説明文書などの情報資材】を用いた指導から、【薬物治療】に関与した【患者との直接的な関わり】により【多職種連携】を強化させてきた傾向がみられた。また、薬剤師の介入は患者の大多数に受け入れられていた。

キーワード がん化学療法, 薬剤師の介入, 患者満足度, QOL, テキストマイニング

[受付: 2022年9月5日 受理: 2023年1月26日]

1 摂南大学薬学部実践薬学研究室 Department of Pharmacy Practice and Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

2 津島市民病院薬剤室 Department of Hospital Pharmacy, Tsushima City Hospital

3 大和大学保健医療学部看護学科 Department of Nursing, Faculty of Allied Health Sciences, Yamato University

† Corresponding author

緒言

我が国では、2002年に「外来化学療法加算」が新設されて以降、外来化学療法は広く普及し、さらに近年、経口抗がん剤や支持療法の開発により、数多くのがん化学療法レジメンが開発されている。2006年に成立したがん対策基本法は、全国におけるがん医療の均てん化や専門家の育成などに必要な施策を実施するよう明記している¹⁾。その後、「がん薬物療法認定薬剤師」や「がん専門薬剤師」などのがんに関連した認定制度が創設され、現在ではそれらの資格を持った多くの薬剤師が専門性をもって社会に貢献している。がん治療に関連した薬剤師の業務を振り返ると、診療報酬の新設や改定に沿った歩みとなっている。例えば2006年の「外来化学療法加算」の改定では患者に対して注射の必要性、危険性等について文書により説明を行うことが追記された²⁾。薬剤師は医師や看護師と情報共有しながら、外来化学療法室などでパンフレットを用いて治療のスケジュールや使用薬剤とその副作用発現時の対応などについて説明や指導を行ってきた。2010年にはがん患者への治療方針の説明および相談を実施した医師・看護師に対して「がん患者カウンセリング料」が新設され³⁾、2014年に同項目は「がん患者指導管理料1・2・3」に改定された⁴⁾。特に「3」では「医師・薬剤師が抗悪性腫瘍薬の投薬又は注射の必要性等について文書により説明を行った場合」と薬剤師も算定対象となるように改められた。このようにがん治療に関する制度と薬剤師業務は時代と共に変遷し、薬剤師はそれに応えるべく努力を続け、患者にとってより良い治療環境を構築してきた。

より良い治療環境の構築には、Hamblinらが報告している薬学的介入を始め⁵⁾、時には患者の治療に対する思いを聴取し他の医療者と情報共有することで問題を解決するなどの薬剤師による介入が不可欠である。これまで、がん患者への薬剤師の介入方法やその評価については、数多くの報告がある^{6,7)}。しかし、薬剤師業務の変遷に伴った薬剤師による具体的な患者への介入がどのように変化していったのか検証した報告はない。その理由として、がん患者に対する薬剤師の介入は多種多様であり、かつ、介入に対する患者へのアンケート調査では評価の方法や項目、尺度も様々であるため、その定量的な検証は困難であると考えられる。こうした背景の中、がん治療における薬剤師の介入の移り変わりや介入に対する患者の受容について再評価するには、関連した文献を収集し、その記述内容を分析するテキストマイニングという手法が有用である。テキストマイニングはテキストデータを計量的に分析し、必要な言語情報を抽出することができる。本手法は看護や

医薬品使用の安全性など臨床現場における問題点などの発見や抽出に広く応用されている⁸⁻¹⁰⁾。後藤らは1975年から2009年までに発表された2,900を超える医療薬学領域の論文タイトルから、テキストマイニングにより医療薬学領域における研究内容の変遷を解析している¹¹⁾。

そこで本研究は、外来化学療法加算が新設された2002年から2021年までに日本国内で発表された文献を収集精読し、日本語用テキストマイニングソフトを用いて解析し、がん治療における薬剤師の介入の移り変わりや患者の受容について考察した。

方法

1. 分析対象文献の収集

本論文で採用する文献は、McGowanらによる選択プロセス(PRESS2015)を参考に採用した¹²⁾。採用基準は、がん化学療法治療中の患者に対して、薬剤師による薬剤管理指導や説明・面談といった介入と、それに対する患者評価を調査した文献とした。2002年4月から2021年5月までに日本国内で発表された文献を対象とした。医中誌Web、CiNii国立情報学研究所論文情報ナビゲータ、メディカルオンラインのデータベースから「がん」「薬剤師」「面談」「アンケート」および「満足度」のキーワードを組み合わせて検索した。文献種別として原著論文や一般論文に加え、ノート(短報)、症例報告、資料を対象とした。このほか、Google Scholarを用いて同様のキーワードでの検索や該当した文献の引用文献等をハンドサーチにて検索した。また、テキストマイニングを行う性質上、ニュアンスの齟齬を避けるため、日本語以外の言語で書かれた文献は分析対象外とした。採用文献の一部の要旨において、英語で書かれたものは和訳したものを解析対象とした。

2. テキストデータの計量化とコーディングルールの作成

該当文献の全文のうち、要旨、使用されたアンケート等の調査紙(以下、質問紙)、結論を含めた考察(以下、考察)について、それぞれMicrosoft Excel(日本マイクロソフト株式会社、東京)に入力し、分析用テキストファイルを作成した。考察の文章には、結果の振り返りや結論に加えて著者の考えが反映されていたため、緒言や方法、結果はテキストデータの計量化対象外とした。テキストマイニングを行うためのツールとして、フリーのテキストマイニングソフトであるKH_coder version 3(<https://kncoder.net/>, 2022/08/31)を用いた。テキストデータの前処理として、分析の妨げとなるアルファベット表記などの記号やアンケートの選択肢による「は

い」および「いいえ」などの表記を削除した。

続いて、データをカテゴリー分類するためコーディングルールを作成した。コーディングルールとは特定の記述がデータ中にあればそのデータをカテゴリー、すなわちコードに分類するための基準である。コーディングルールを作成するため要旨、質問紙、考察の各文章に出現する語を集計し出現回数を求めた。出現頻度の高い語の中から、薬剤師による介入や患者の心情等を特徴付ける頻出単語、頻出複合語を選択した。具体的には、薬剤師の取り組みが想起できる頻出単語として「説明」「点滴」「パンフレット」などを選択し、同様に頻出複合語として「服薬指導」「有害事象」「説明文書」などを選択した。選択した頻出単語、頻出複合語から共起ネットワーク図を作成し、各語の結びつきや原文を確認しながらコーディングルールを作成した。

語の選択については、同義語、類似語などを整理統合し、本研究の意図に合致しない「当院」や「本研究」などの一般的な単語や薬品名等の個別の名称に由来する語を除外した。さらに、分類された各文章は、薬剤師として臨床経験のある2名を含む3名以上の研究者でその文章の文脈を吟味し、分類の正確性を確認した。こうして作成したコーディングルールとそれによる分類結果の確認作業を繰り返し、分類の精度を向上させた。

3. コーディングの解析と共起ネットワークの描画

作成したコーディングルールにより、要旨、質問紙、考察の各文章は各コードに分類された。各コードの名称は、選択した頻出単語、頻出複合語やその前後の文脈から名付けられた。1つの文章が2つ以上のコードに分類される場合があるが¹³⁾、各コードの文章数を集計することとした。集計した文章数から、各コードが占める割合を1年ごとに算出した。また、得られたコード間の関係を共起ネットワーク分析により表現した。共起ネットワーク分析では、共起関係を Jaccard の類似性測度 (以下、Jaccard 係数) として算出し、出現数の多い語ほど大きい円で表現した。また共起関係の表現は、Jaccard 係数が 0.05 以上の関係を抽出し、0.1 以上の関係を直線で表現し、Jaccard 係数が高い関係ほど太い線で描画した。なお、コード間の距離は共起関係に影響しない。

4. 倫理的配慮

本研究は介入研究ではなく、生年月日や住所などの個人情報を含まない公開情報を基にした調査研究である。対象文献に含まれる著者等の情報の扱いは、摂南大学「人を対象とする研究倫理審査委員会」の規定に準じて配慮した。

結果

1. 対象文献の選択結果

各種データベースによる検索の結果、計1,016件の文献が該当した。そのうち68件はデータベース間で重複した文献であったため除外した。その他 Google Scholar により文献抽出を行い、追加すべき文献をハンドサーチにて検索したが追加文献は見当たらなかった。得られた948件の文献の表題および要旨を精査し、「質問紙などによる患者評価を行っていない」、「業務改善や業務紹介に関する報告である」、「対象者ががん患者ではないもしくはがん化学療法を実施していない」などの理由で、計904件の文献を除外した。その後、選択された44件の本文を精読し、上記の理由以外に「薬剤師業務に関する調査ではない」、「薬剤師の関与を想定し副作用軽減の可能性についての調査である」との理由から9件除外した。最終的に基準を満たした35件を対象文献とした (図1)。なお、対象とした35文献のうち査読がない文献が2報、査読の有無が確認できなかった文献が1報あった。査読がない2報の文献のうち1報は掲載について編集委員会に一任されていた。これら3報の文献について、著者を含む複数の研究者によって関連研究との比較が十分なされているか、関連事項は十分議論できているか、不要・冗長な箇所がないかなどを吟味したうえで対象とした。

解析対象とした35文献の調査したそれぞれの患者数と主なアウトカムを表1に示す。調査対象期間のうち、2002年、2017年、2021年で該当した文献はなかった。表中のアウトカムは、各文献の記述内容のうち、薬剤師の介入について患者がどのように感じたか該当する内容を抜粋した。調査された患者の合計は1,975名であった。入院患者を対象とした文献が11件、外来化学療法などの外来患者を対象とした文献が21件、入院や外来を区別していない文献が3件であった。対象患者数が最も多い文献は153名、最も少ない文献は15名であった。アウトカムである「93.3% (14名) が薬剤師による抗がん剤注射剤の説明があったほうが良いと回答した¹⁴⁾」や「薬剤師による処方提案の95% が採択され、患者の93.4% (129名) が『診察に薬剤師が同席することは価値がある』と回答した¹⁵⁾」などが示すように、対象患者の大多数が薬剤師による介入を肯定的に受け入れていた。また「薬剤師が作成したパンフレットを用いた説明により、41% (9名) が『治療に積極的になった』と回答した¹⁶⁾」や、「80% が『不安が解消された』と回答したが60歳以上では十分な理解が得られなかった¹⁷⁾」、「31% が薬剤師への相談の必要性を感じており、説明してほしい内容として『副

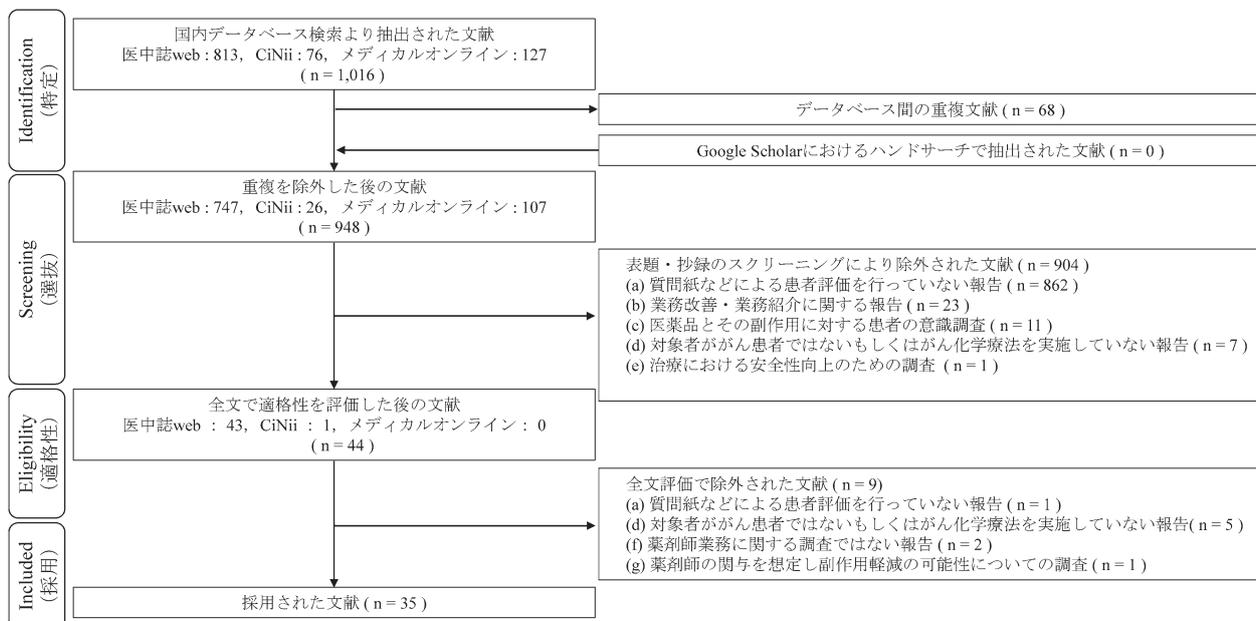


図1 文献検索のフローチャート

作用』と『点滴内容』が多く挙げられた¹⁸⁾』といったアウトカムもあったが、全ての文献において、概ね患者に肯定的に受け入れられたという主旨が記載されていた。

2. コーディングルールとコーディング結果

コーディングルールに基づいて分類した7つのコードと要旨、質問紙、考察におけるそれぞれの文章数を表2に示す。「介入」「服薬指導」「残薬調整」「患者支援」「電話相談」などの単語で構成されたコードは【患者との直接的な関わり】、「薬物治療」「点滴治療」「外来がん化学療法」「抗がん剤」「点滴スケジュール」などによるコードを【薬物治療】、「副作用」「痛み」「嘔吐」「不快」などによるコードを【有害事象等の症状】、「説明文書」「パンフレット」「お薬手帳」などによるコードを【説明文書などの情報資材】、「不安」「不満」「困る」などによるコードを【不安な心情】、「満足」「安心」「軽減」「改善」などによるコードを【患者満足】、「チーム医療」「主治医」「看護師」「がん専門薬剤師」「処方提案」などによるコードを【多職種連携】とした。

文献から得た言語情報として要旨で265文、質問紙で1,192文、考察で842文であった。コーディングにより該当した文章数は、要旨では【薬物治療】のコードが158文章と最も多く、次いで【患者との直接的な関わり】が142文章であった。質問紙では要旨と同様に【薬物治療】が211文章と最も多く、次いで【不安な心情】が140文章であった。考察では要旨と同様に【薬物治療】が510文章と最も多く、次いで【患者との直接的な関わり】が449文章であった。

3. 対象文献の発表年別による各コードが占める割合

要旨、質問紙、考察のうち、コーディングされた文章数が最も多かった考察について、2003年から2020年の各コードに分類された文章の割合を図2に示す。【患者との直接的な関わり】は33~100%で推移し、2004年は90%、2013年に100%と最大となり、2018年は74%と高い割合を示した(図2A)。一方、【説明文書などの情報資材】は2005年に最大である37%を示して以降、2020年まで多くの年で0%を示した(図2B)。【薬物治療】は、2003年に最大である82%を示し、2004年以降は45~70%の間を推移した(図2D)。【有害事象等の症状】は、2013, 2016年で60%の高い割合を示し、それ以外は10~45%で推移した(図2C)。【不安な心情】は2003年より20~30%で推移していたが、2012年で37%の最大値を示した(図2E)。【患者満足】は2007, 2013, 2018年に40%と高くなったものの、それ以外の年は30%以下で推移した(図2F)。【多職種連携】は2003年から30%付近の推移を示し、2012年以降は45%付近の推移となり2020年に69%の最大値を示した(図2G)。

4. 2009年以前と2010年以降の共起ネットワーク図

7つのコードのうち、【説明文書などの情報資材】の文章数は2009年以降ほぼ0%の割合を推移し、【有害事象等の症状】は2013年、2016年と割合が高い年が出現、【多職種連携】では2012年以降に割合が高くなる年が出現し2020年が最も高くなっていた。このような薬剤師業務の変遷が2009年から2012年にみられたことと各年の発表文献数を加味

表1 対象となった35文献

発表年	著者	対象者の人数と属性	アウトカム	引用文献番号
2003	鈴木知子	15:入院患者	93.3% (14名) が薬剤師による抗がん剤注射剤の説明があったほうが良いと回答した.	14
2004	川原史子	153:入院患者	152名が薬剤師による薬の説明内容や態度に満足し、97%が説明を必要だと回答した.	28
2005	中田栄子	44:入院患者	患者向け「抗がん剤の説明書」を使用した情報提供では100% (44名) の患者がよく理解できたと答えた.	29
2006	蓬畑奈津子	32:外来通院患者	86%が薬剤師による薬や治療に関する説明が必要であると回答した.	30
	黒田純子	27:入院患者	医療者従事者が作成した説明文書による説明は、100% (27名) の患者が良かったと回答した.	31
	野毛一郎	53:外来通院患者	外来での化学療法に対する不安があると回答した患者は51%で、不安の内容は「効果」36%、「副作用」47%であった.	32
	佐藤淳也	55:外来通院患者	80%以上が専任薬剤師や看護師からお薬や治療に関する説明が必要で、治療の不安や疑問などを話しやすい雰囲気であると回答した.	33
	續木康夫	48:区別なし	薬剤師が作成したパンフレットは95.8% (46名) が「役に立った」、77.1% (37名) が「安心できた」、72.9% (35名) が「不安が増えなかった」と回答した.	34
2007	渡邊裕之	100:外来通院患者	注射剤に関してより詳しい情報を希望しており、帰宅後の副作用に不安を感じていることが明らかとなった.	35
	窪田和弘	22:外来通院患者	薬剤師が作成したパンフレットを用いた説明により、41% (9名) が「治療に積極的になった」と回答した.	16
	長谷部忍	45:入院患者	約80%が説明文書に満足し、65%が不安が軽減、98%が「副作用を理解した」と回答した.	36
2008	鈴木生世	49:区別なし	69% (34名) が、ハンドブックが不安・疑問解消に役立ったと回答した.	37
	石川元章	137:外来通院患者	80%が「不安が解消された」と回答したが、60歳以上では十分な理解が得られなかった.	17
2009	鈴木弘文	51:外来通院患者	31%が薬剤師への相談の必要性を感じており、説明してほしい内容として「副作用」と「点滴内容」が多く挙げられた.	18
	小笠原信敬	78:外来通院患者	85.9% (67名) が副作用や薬効についての薬剤師による説明を希望した. 薬に関する説明を希望する職種は看護師、医師よりも薬剤師を選択する患者が多かった.	38
2010	奥坊佳子	45:入院患者	初回化学療法を行う場合、服薬指導は投与直前よりも1週間前に指導した方が、患者の不安は軽減し、副作用の出現も減少した.	39
	鶴見里佐	69:外来通院患者	パンフレットを用いた説明では、不安の軽減に大きな効果はなかったが、副作用を防止した患者の割合が増加した.	40
	辻 敏和	18:外来通院患者	退院後、1回、2回と指導の回数が増えるにつれて、患者の理解度は向上し不安も軽減された.	41
	北澤文章	33:入院患者	説明やカウンセリングなどの薬学的ケアを受けた患者のうち90.9% (30名) が「安心した・心強かった」回答し、過半数が「不安が和らいだ」と回答した.	42
	佐々木好美	39:区別なし	薬剤師の情報提供について、74.3% (29名) の患者が「参考になった」と回答した.	43
2011	高山慎司	40:外来通院患者	指導を継続することで日常生活動作に関するセルフ・エフィカシー尺度は有意に改善したが、抗うつと不安尺度であるHAD尺度は有意差はなかった.	44
2012	原田桂作	73:入院患者	不安やうつは、週1回だけでなく頻りに面談しフォローすることで改善することができる.	45
	中島輝一	62:外来通院患者	薬剤師外来受診前に80.6% (50名) が「治療に対する不安」を感じていたが、受診後に88% (44名) が「不安が解消された」と回答した.	6
	岩切詩子	29:入院患者	がん患者は、非がん患者に比べて副作用に対する理解度が高く、その理解度と指導時の安心感は相関していた.	46
2013	四十物由香	17:外来通院患者	コーディネーター薬剤師が必要な一番の理由は「安心感」であり、100% (17名) が説明を受けて副作用予防に対して積極的になったと回答した.	47
2014	酒井隆浩	109:外来通院患者	ほぼすべての患者が「薬剤師による診察前面接は有用」と回答し、有用な点として「医師との面接がスムーズになった」という回答が最も多かった.	48
	伊東真由子	28:外来通院患者	82.1% (23名) が「薬剤師の説明に納得して治療を受けることができた」と回答した.	49
2015	谷口 潤	21:入院患者	平均入院日数6.2日のうち、4.4日のカウンセリングで副作用の理解が深まり不安が軽減された.	50
	今村牧夫	93:外来通院患者	96%が「身体的な苦痛の予防および軽減に有効」、「療養上の役立つ知識を習得するのに有効」と回答し、97%が「精神的な苦痛の軽減に繋がった」と回答した.	51
	間瀬広樹	26:外来通院患者	3回の指導の結果、患者の理解度は高く保たれ不安は増大しなかった.	52
2016	田中和秀	37:外来通院患者	診察前面談を行う方が、行わない場合よりも患者の不安・ふさぎ込みが減少した.	53
2018	川地志緒里	100:外来通院患者	90%の患者で診察前面談や電話対応に対する評価が高く、満足度調査でも改善項目は抽出されなかった.	54
2019	松田枝里	43:外来通院患者	テレフォンフォローアップで副作用の悪化を未然に防ぎ、90% (39名) が安心に繋がったと回答した.	7
	大澤友裕	46:入院患者	指導前後で患者の不安は有意に軽減し、副作用発現時の対処法の理解度が不安を軽減する要因であった.	24
2020	安藤友貴	138:外来通院患者	薬剤師による処方提案の95%が採択率され、患者の93.4% (129名) が「診察に薬剤師が同席することは価値がある」と回答した.	15

表2 コーディング・ルールとコーディング結果

コード名	コーディング・ルール	文章数		
		要旨 (265)	質問紙 (1,192)	考察 (842)
【患者との直接的な関わり】	介入 or 服薬指導 or 薬剤指導 or 指導 or 患者指導 or 薬学的介入 or 薬学的ケア or 残薬調整 or 患者支援 or 患者サポート or サポート or 診察前面談 or 面談 or 説明 or 提案 or 情報提供 or 提供 or ケア or 予防 or 相談 or 電話 or 電話相談 or テレフォンフォローアップ or 支持療法 or 化学療法室 or 外来化学療法室	142	132	449
【薬物治療】	治療 or がん治療 or 薬物治療 or 抗がん剤治療 or 点滴治療 or 化学療法 or がん化学療法 or 癌化学療法 or 外来がん化学療法 or 外来化学療法 or 薬物療法 or がん薬物療法 or 治療薬 or 薬 or 薬物 or 薬剤 or 化学療法剤 or 服薬 or 経口抗がん薬 or 注射剤 or 注射薬 or 注射 or 点滴 or 点滴薬 or 抗癌剤注射薬 or 抗がん剤 or 投与 or レジメン or サイクル or クール or スケジュール or 点滴スケジュール or 投与スケジュール	158	211	510
【有害事象等の症状】	有害事象 or 副作用 or 症状 or 痛み or 嘔吐 or 食欲不振 or 皮膚障害 or 口内炎 or 不快 or 不快感	56	116	232
【説明文書などの情報資料】	説明文書 or 説明書 or 患者向けシート or パンフレット or お薬手帳 or 薬剤情報提供書	15	36	60
【不安な心情】	不安 or 不安度 or 不安感 or 不満 or 困る	60	140	183
【患者満足】	満足 or 満足度 or 安心 or 安心感 or 不安軽減 or 安全 or 軽減 or 改善 or 向上	71	71	197
【多職種連携】	チーム or チーム医療 or 連携 or 医師 or 主治医 or 看護師 or 専任看護師 or 薬剤師 or 専任薬剤師 or がん専門薬剤師 or コーディネーター薬剤師 or 医療者 or 医療従事者 or 医療スタッフ or 処方提案 or 診察 or 診療 or 看護	103	128	335

し、2002年から2009年の8年間の15文献と、2010年から2021年の12年間の20文献に分けてコーディングルールに基づいた共起ネットワークを描出した。前述の結果同様、本結果においても考察の結果のみを図3に示す。

2009年までの15文献による共起関係では、Jaccard係数が【多職種連携】と【患者との直接的な関わり】は0.33、【患者との直接的な関わり】と【薬物治療】は0.43、【薬物治療】と【多職種連携】は0.29であった。特に【患者との直接的な関わり】と【薬物治療】のJaccard係数が最も大きかった。【説明文書などの情報資料】は、「説明文書の利用により、質の高い情報提供が可能」、「薬剤師が全レジメンパンフレットを利用して適切に情報提供を行うことは不安の解消につながり」などの文章で表現されるように他のコードと0.1以上の結びつきで表現された。一方2010年以降の20文献では、例えば「薬剤師が診察前面談を行うことで、医師の負担軽減に貢献できる」、「がん専門薬剤師が職能を発揮し主治医と協働することで、患者は質の高い外来がん治療を享受できる」などの文章が、【患者との直接的な関わり】と【薬物治療】と【多職種連携】との共起関係として表現された。【多職種連携】と【患者との直接的な関わり】は0.38、【患者との直接的な関わり】と

【薬物治療】は0.51、【薬物治療】と【多職種連携】は0.37であり、それらJaccard係数は2009年以前より大きかった。【多職種連携】と他のコードについて2009年以前と2010年以降を比較すると、【不安な心情】は0.15から0.10で-0.05、【患者満足】は0.24から0.20と-0.04と関連が弱くなった。一方、【有害事象等の症状】は0.10から0.14で+0.04、【薬物治療】は0.29から0.37で+0.08と関連が強くなった。【説明文書などの情報資料】と他のコードとの結びつきは0.1未満となり、孤立して表現された。

【患者満足】は2009年までと2010年以降ともに、【多職種連携】、【薬物治療】とのJaccard係数は0.2以上であったが、【有害事象等の症状】におけるそれは0.2未満であった。一方、【患者満足】と【患者との直接的な関わり】は2009年までは0.19であったが、2010年以降は0.26で+0.07、【不安な心情】は0.18から0.31で+0.13と関連が強くなった。

考察

本研究では、「がん治療における薬剤師業務の変遷に伴ったがん患者への薬剤師の介入の変化と患者の受容」という検討課題に対し、日本語文献を対

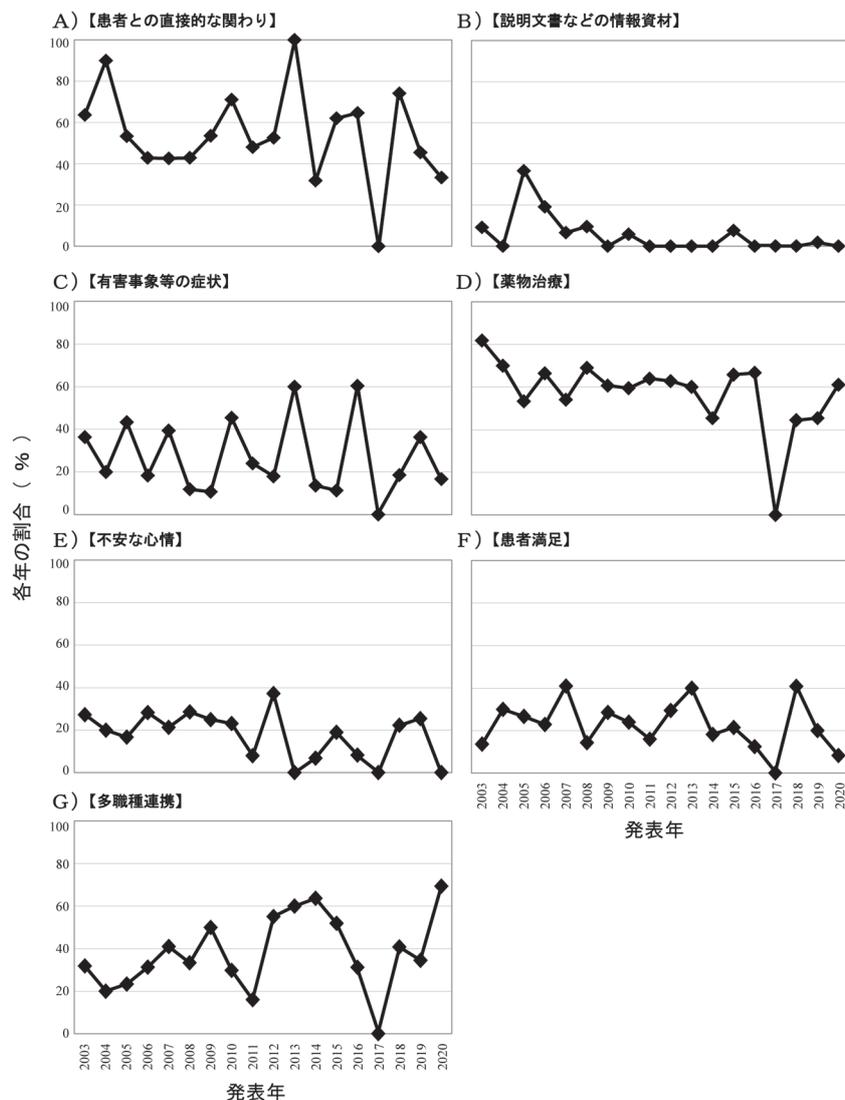


図2 各コードの発表年別推移

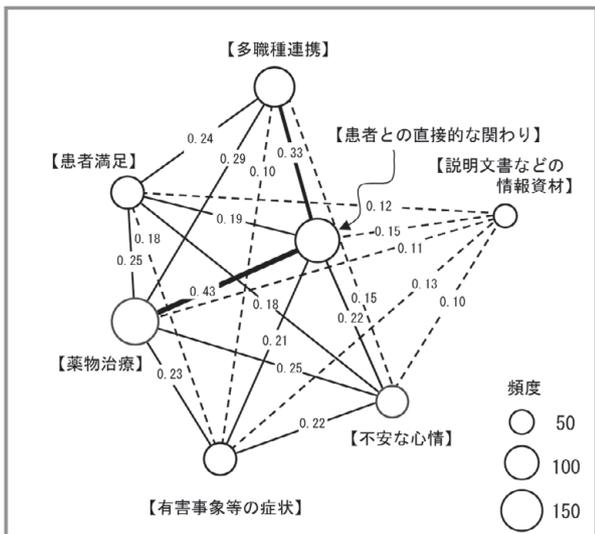
象に文献レビューを行い、テキストマイニングを用いて言語量とその共起関係を解析した。その結果、2002年から2021年までの期間のうち、特に2009年まで薬剤師が注力してきた患者への介入は、使用薬剤や副作用に対する【説明文書などの情報資料】で表現されるような説明資料を充実させ、患者理解の向上に寄与してきた。一方、2010年以降、薬剤師は副作用に対して【多職種連携】のような、医師への処方提案や他の医療従事者との連携に基づいた介入へと変化させてきたことが明らかとなった。さらに、これら薬剤師による時代に沿った介入は、1,900名以上の患者の大多数に肯定的に受け入れられていた。

今回我々が設定した調査期間は、外来化学療法加算が新設された2002年を起点とした。2006年のがん対策基本法の成立や介護保険制度の改正が入院治療から在宅療養へと方向を転換させた結果¹⁹⁾、治療をしながら自宅で生活する患者や働きながら治療する患者が増えた²⁰⁾。がん化学療法に関する制度の変遷に伴い薬剤師の診療報酬も変遷し、その算定件

数が増えているように²¹⁾、対象とした文献35件のうち21件は外来患者を対象とした研究であり、時代に沿った薬剤師業務変遷の証左といえる。

テキストマイニングによる各コード割合の経年推移において、2010年前後で移り変わりが観察されたが、転機の一つとして同年に新設された「がん患者カウンセリング料」が考えられる。この診療報酬は患者が十分に理解し納得したうえで治療方針を選択できるよう説明と相談を求めている³⁾。薬剤師は、この頃から患者から得た情報を基に薬学的ケアを実施していくカウンセリングを実施するなど【患者との直接的な関わり】を変化させていったことが考えられた。その努力が2014年の「がん患者指導管理料3(2018年にハへ名称変更)」の改訂に繋がったとも考えられる。同管理料における算定条件はこれまで薬剤師が実施していた文書による情報提供よりも多くの役割を期待されていることを意味し、現に情報提供のみならず、薬剤師によるエビデンスに基づいた処方提案などの実践症例の報告もみられる^{22, 23)}。こうした変遷は2009年以前と2010年以降

A) ~ 2009



B) 2010 ~

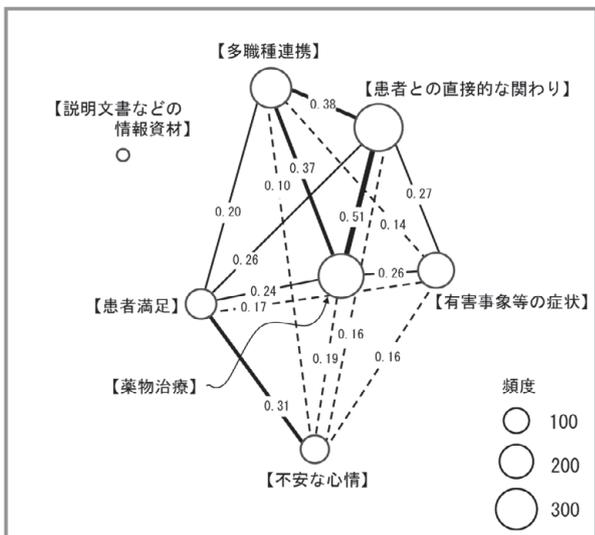


図3 各コードの共起ネットワーク図

線上の数字は Jaccard 係数とし、Jaccard 係数が0.1 以上の関係を直線で描出した。0.1 以上の関係は点線で表され、0.2 以上、0.3 以上、0.4 以上で太さの異なる4 種類の線で表した。

の共起ネットワーク図の結果からも明確であった。2009 年まで薬剤師は、【説明文書などの情報資材】とそれを用いた指導で対応してきたが、2010 年以降は、【薬物治療】に関与した【患者との直接的な関わり】により【多職種連携】を強化させ対応してきた傾向がみられた。

次々と開発される新たな薬剤や治療により副作用への対応や生活上の注意すべきことは常に存在し、がん化学療法における患者の【不安な心情】はいつの時代も切り離せない。しかし、「説明を受けることにより治療に対して安心感が増す患者が多いことがわかった¹⁴⁾」、「副作用発現時の対処法について理解できるよう説明することは、患者の不安を軽減し、生活の質を向上させるのに役立つ可能性がある²⁴⁾」など、薬剤師の介入が【患者満足】へと繋

がった。薬剤師などの医療者の介入が患者に受け入れられることは、quality of life (以下、QOL) の改善や生存期間延長に繋がることを Fujii ら²⁵⁾ や Temel ら²⁶⁾ が報告し、患者における「がんとの闘病」という意識を前向きにすることを宮下らは報告している²⁷⁾。つまり、今回対象とした文献において、患者に肯定的に受け入れられるような薬剤師の介入が、患者の QOL を改善させている可能性が示唆された。

本研究における限界として、メタアナリシスのような定量的な解析ができなかったため、Funnel Plot を用いた出版バイアスは評価できていない。すなわち患者の大多数が肯定的な回答をしていたという事実は、肯定的にならなかった報告や取り組みが公表されていない可能性が考えられた。その他の限界は次の通りであった。今回対象とした文献はテキストマイニングを行ったことから日本語で書かれた文献のみであり、英語で書かれた文献を網羅できていない。対象とした文献の対象患者の年齢は50代~70代が中心であり、結果と結論には、小児がん患者及びその家族からの評価は含まれていない。さらに対象患者のがん種やステージは限定していないため、患者の身体的及び精神的背景は多種多様に含まれている。また考察が冗長に表現されている論文の場合、テキストマイニングの際に影響を及ぼすかもしれない。今回対象とした文献のうち3報は査読がないもしくは不明の文献であり、その文献の考察をテキストマイニングに取り入れることは、客観性の欠けるバイアスを一部含んでいる可能性があることが考えられた。

これまでの時代の移り変わりに沿った業務の変遷において薬剤師は、患者の治療に対する「不安な心情」という不変の課題に対して常に寄り添う介入を続けてきた。こうした薬剤師の努力は大多数の患者に受入れられており、QOL を向上させることに繋がる可能性が示唆された。これからも患者にとってより良い治療環境と患者との信頼関係を構築するため、薬剤師の更なる参画が期待される。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省, がん対策基本法, https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=79aa8258&dataType=0&pageNo=1, 2022 年 8 月 31 日閲覧
- 2) 社会保険研究所, 社会保険/老人保健 医科診療報酬点数表 平成 18 年 4 月版, 2006; 246.
- 3) 黒木由里子他: 全国がん診療連携拠点病院におけるがん患者カウンセリングの実態と課題,

- 日本赤十字看護学会誌, 2015; 15(1), 55-60.
- 4) 厚生労働省, 平成26年度診療報酬改定の概要(がん対策関連部分の抜粋)がん患者指導管理の充実, <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkoukouzoushinka/0000037675.pdf>, 2022年8月31日閲覧
 - 5) Hamblin S, et al.: Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: an evidence-based approach, *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(6): 1484-1490.
 - 6) 中島輝一他: 外来がん患者に対する薬剤師外来の役割とその評価, *医療薬学*, 2012; 38(9), 599-608.
 - 7) 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.
 - 8) 中村光浩他: テキストマイニングによる薬学生実務実習レポートの分析, *医療薬学*, 2010; 36(1), 25-30.
 - 9) 小林光樹他: テキスト解析によるキーワード抽出から見た地域看護活動の分析の試み, *東北大学医学部保健学科紀要*, 2006; 15(1), 67-72.
 - 10) 木村昌臣他: 医薬品使用の安全性に関するアンケートの解析—テキストマイニング手法の適用—, *人間工学*, 2005; 41, 297-305.
 - 11) 後藤佐昌子他: 医療薬学研究の変遷に関する計量的分析, *医療薬学*, 2011; 37(1), 21-30.
 - 12) Jessie M, et al.: PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement, *J Clin Epidemiol* 2016; 75: 40-46.
 - 13) 樋口耕一: テキスト型データの計量的分析, *理論と方法*, 2004; 19(1), 101-115.
 - 14) 鈴木知子他: 抗癌剤注射薬の説明に対する患者の反響, *医療薬学*, 2003; 29(1), 33-39.
 - 15) 安藤友貴他: 外来がん薬物療法において薬剤師が医師の診察に同席する診療体制の評価, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2020; 56(10), 1130-1136.
 - 16) 窪田和弘他: 外来がん化学療法における薬剤師のアプローチ—薬剤師が説明にかかわる有効性—, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2007; 43(3), 387-389.
 - 17) 石川元章他: 外来がん化学療法における説明に関する評価と課題, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2008; 44(8), 1269-1273.
 - 18) 鈴木弘文他: 患者アンケートに基づく外来化学療法室満足度評価, *盛岡赤十字病院紀要*, 2009; 18(1), 6-10.
 - 19) 李 慧瑛他: テキストマイニングによる緩和ケア論文表題の可視化, *医療と社会*, 2018; 28, 259-275.
 - 20) 廣川恵子: 外来治療が必要ながん患者が復職し治療と就労を継続させていくプロセス, *川崎医療福祉学会誌*, 2020; 29(2), 305-314.
 - 21) 厚生労働省, NDB オープンデータ, <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html>, 2022年8月31日閲覧
 - 22) 河添 仁他: 外来化学療法におけるがん患者指導管理料3の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算, *医療薬学*, 2016; 42(4), 228-236.
 - 23) 井ノ口岳洋他: 臨床現場における薬剤師の役割(5)—薬剤師外来の現状と今後の課題—, *日本医科大学医学会雑誌*, 2019; 15(4), 164-169.
 - 24) 大澤友裕他: 肺癌患者における化学療法への不安に対する服薬指導の効果, *肺癌*, 2019; 59, 458-462.
 - 25) 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. doi: 10.1186/s40780-022-00239-w
 - 26) Jennifer TS, et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733-742.
 - 27) Miyashita M, et al.: The importance of good death components among cancer patients, the general population, oncologists, and oncology nurses in Japan: patients prefer “fighting against cancer,” *Support Care Cancer* 2015; 23(1): 103-110.
 - 28) 川原史子他: 薬剤管理指導業務に対する患者の評価, *新潟県立病院医学会誌*, 2004; 52, 39-43.
 - 29) 中田栄子他: 癌化学療法に関わる薬剤師の役割—質の高い情報提供の試み—, *医療薬学*, 2005; 31(11), 883-891.
 - 30) 蓬畑奈津子他: 外来化学療法室における薬剤指導の必要性, *十和田市立中央病院研究誌*, 2006; 19(1), 43-45.
 - 31) 黒田純子他: 化学療法施行患者への質の高い情報提供のために—医療スタッフ共通の治療説明文書の利用—, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2006; 42(7), 935-938.
 - 32) 野毛一郎他: 外来化学療法が患者に及ぼす影響—患者アンケート調査より—, *医療薬学*, 2006; 32(8), 763-771.
 - 33) 佐藤淳也他: 外来化学療法室における薬剤師・看護師の活動と患者満足度の調査, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2006; 42(3), 359-362.
 - 34) 續木康夫他: がん化学療法の全レジメン対応型患者向けパンフレットを使用した薬剤指導の試みと評価, *医療薬学*, 32(7), 2006; 657-666.

- 35) 渡邊裕之他：外来化学療法室における患者アンケート調査に基づく患者満足度の評価，*日本病院薬剤師会雑誌*，2007; 43(2), 201-204.
- 36) 長谷部忍他：薬剤師によるがん化学療法投与前指導が患者に及ぼす効果，*日本病院薬剤師会雑誌*，2007; 43(2), 227-231.
- 37) 鈴木生世他：オンコロジー研究会第4分科会腫瘍治療ハンドブックの患者アンケートによる評価，*APJHP: 愛知県病院薬剤師会雑誌*，2008; 35(2), 45-48.
- 38) 小笠原信敬他：外来化学療法における薬剤師による患者支援の有用性に関するアンケート調査，*癌と化学療法*，2009; 36(7), 1119-1123.
- 39) 奥坊佳子他：服薬指導の実施時期によるFEC療法の副作用軽減へのかかわり，*日本病院薬剤師会雑誌*，2010; 46(6), 807-810.
- 40) 鶴見里佐他：がん化学療法におけるパンフレットを活用した説明の有用性，*癌と化学療法*，2010; 37(8), 1531-1534.
- 41) 辻敏和他：外来化学療法における繰り返しの情報提供の効果—mFOLFOX6/FOLFIRI療法に関する患者アンケート調査—，*日本病院薬剤師会雑誌*，2010; 46(4), 513-517.
- 42) 北澤文章他：がん化学療法施行患者の精神面に及ぼす薬学的ケアの影響，*医療薬学*，2010; 36(1), 37-43.
- 43) 佐々木好美他：がん化学療法におけるスキンケアの実態調査，*癌と化学療法*，2010; 37(9), 1741-1745.
- 44) 高山慎司他：進行・再発がん患者を対象としたセルフ・エフィカシー尺度とHAD尺度を用いた服薬指導評価，*日本病院薬剤師会雑誌*，2011; 47(9), 1569-1573.
- 45) 原田桂作他：がん化学療法施行患者の不安・抑うつ変化に対する薬剤管理指導の評価，*日本病院薬剤師会雑誌*，2012; 48(11), 1348-1351.
- 46) 岩切詩子他：がん患者に対する服薬指導の留意事項—非がん患者との比較解析—，*癌と化学療法*，2012; 39(11), 1693-1697.
- 47) 四十物由香他：経口分子標的薬治療における薬剤師外来有用性の検討，*癌と化学療法*，2013; 40(7), 901-905.
- 48) 酒井隆浩他：外来診察に同席する薬剤師が診察前に事前面談することへの患者アンケート調査，*日本病院薬剤師会雑誌*，2014; 50(8), 1021-1024.
- 49) 伊東真由子他：外来診療でのがん治療インフォームドコンセント・レジメン提供における薬剤師の有用性，*日本病院薬剤師会雑誌*，2014; 50(11), 1309-1313.
- 50) 谷口 潤他：乳がんFEC療法患者に対する頻回服薬指導の検討，*日本病院薬剤師会雑誌*，2015; 51(11), 1327-1330.
- 51) 今村牧夫他：がん専門薬剤師が運営する薬剤師外来の機能とニーズの評価，*医療薬学*，2015; 41(4), 254-265.
- 52) 間瀬広樹他：乳がん患者に対する薬剤情報提供書の満足度の経時的変化の検討，*医療*，2015; 69, 396-399.
- 53) 田中和秀他：薬剤師による診察前面談が乳がん外来化学療法患者のQOLに及ぼす影響—がん患者指導管理料3導入前後の比較—，*医療薬学*，2016; 42(11), 727-737.
- 54) 川地志緒里他：経口抗がん薬に対する薬剤師による診察前面談と電話相談の評価，*日本病院薬剤師会雑誌*，2018; 54(2), 185-190.

modified FOLFIRINOX に対する Day 2 以降のステロイドスペアリングの 有用性に関する検討

増島広幸^{1,2,†}, 田中 怜^{1,3}, 後藤真実¹, 倉田陽加¹, 金谷有紗¹
石川 寛¹, 野津昭文⁴, 戸高明子⁵, 篠 道弘¹
Hiroyuki Masujima^{1,2,†}, Rei Tanaka^{1,3}, Mami Goto¹, Haruka Kurata¹, Arisa Kanaya¹
Hiroshi Ishikawa¹, Akifumi Notsu⁴, Akiko Todaka⁵, Michihiro Shino¹

Examination of Useful Effect of Steroid Sparing from Day 2 Onwards for Modified FOLFIRINOX

Abstract

Steroid sparing was defined as omitting oral dexamethasone (DEX) after day 2 in patients receiving modified FOLFIRINOX (mFFX) for the first time regardless of prior treatment for locally advanced unresectable pancreatic cancer in Shizuoka Cancer Center. The group with steroid sparing was designated as SS, the group without steroid sparing was designated as non-SS, and we retrospectively investigated the non-inferiority of the late-onset no nausea proportion, which was the primary endpoint. And the change in fasting blood glucose (FBG) was additionally investigated. Late-onset no nausea proportion in the SS/non-SS groups were 32.3/45.5%. There was no significant difference between the two groups, but no non-inferiority was observed ($P=0.292$, Odds Ratio: 0.58, 95% Confidence Interval: 0.22–1.49). The SS group tended to keep FBG from rising for a short period after day 2. These results suggest that steroid sparing for mFFX may be useful for patients who need tight glyceemic control.

Key words

steroid sparing, modified FOLFIRINOX, dexamethasone, pancreatic cancer, nausea, fasting blood glucose

要旨和訳

静岡県立静岡がんセンターにおいて、局所進行切除不能膵癌に対し前治療の有無を問わず modified FOLFIRINOX (mFFX) が初めて投与された患者を対象とし、day 2 以降のデキサメタゾン (DEX) 内服を省略するステロイドスペアリングを行った群を SS 群、行わなかった群を non-SS 群に分け、遅発期での悪心なしの割合の非劣性を後方視的に調査した。また、空腹時血糖 (FBG) の推移を追加調査とした。SS 群/non-SS 群とした遅発期での悪心なしの割合は 32.3/45.5% と有意差を認めず、SS 群の非劣性も示すことはできなかった ($P=0.292$ 、オッズ比: 0.58、95% 信頼区間: 0.22–1.49)。しかし SS 群は day 2 以降の FBG 上昇を短期間に留める傾向にあり、血糖コントロールを厳格に行う必要のある患者に対してのステロイドスペアリングは有用である可能性が示唆された。

キーワード ステロイドスペアリング, modified FOLFIRINOX, デキサメタゾン, 膵癌, 悪心, 空腹時血糖値

[受付: 2022 年 8 月 21 日 受理: 2023 年 2 月 14 日]

- 1 静岡県立静岡がんセンター薬剤部 Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center
- 2 医療法人徳洲会 宇治徳洲会病院薬剤部 Department of Pharmacy, Uji-Tokusyukai Medical Center
- 3 東京理科大学薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science
- 4 静岡県立静岡がんセンター臨床研究支援センター Clinical Research Center, Shizuoka Cancer Center
- 5 静岡県立静岡がんセンター消化器内科 Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center

† Corresponding author

緒言

遠隔転移を有する膵癌へのゲムシタピン (gemcitabine: GEM) に対する FOLFIRINOX (FFX) の優越性が2011年に報告され¹⁾、その結果をもとに国内第II相試験が行われたが、FFX群は好中球数減少症を高率に認めた²⁾。好中球数減少症の発現頻度を抑えるため、本邦ではイリノテカン (irinotecan: CPT-11) を減量しフルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU) の急速静注投与を除いた modified FOLFIRINOX (mFFX) が、局所進行切除不能および遠隔転移を有する膵癌への標準治療の一つとされている³⁾。オキサリプラチン (oxaliplatin: L-OHP) と CPT-11 は中等度催吐性リスク (Moderately Emetogenic Chemotherapy: MEC)、5-FU は軽度催吐性リスクに分類される抗悪性腫瘍薬である⁴⁾。これらを組み合わせた FFX は高度催吐性リスク (Highly Emetogenic Chemotherapy: HEC) レジメンとされており、mFFX も同様と考えられる⁴⁾。また、がん化学療法によって発現する悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は患者の QOL を大きく低下させる。デキサメタゾン (dexamethasone: DEX) は遅発期の CINV 予防に対する重要な薬剤に位置付けられており⁵⁾、本邦では日本癌治療学会 (Japan Society of Clinical Oncology: JSCO) のガイドラインにて、遅発期の CINV 予防に対して DEX の投与が推奨されている⁴⁾。しかし DEX は不眠や胃腸障害⁶⁾、骨密度低下⁷⁾、血糖上昇⁸⁾ など多くの副作用を引き起こす。Aggarwal らは、非膵癌患者および非癌患者と比べ、膵癌患者には糖尿病を合併した患者が多いことを報告している⁹⁾。したがって、DEX の投与回数や投与量を減らすことを意味するステロイドスペアリングを考慮する必要がある。

静岡県立静岡がんセンター (当センター) では医師の医学的判断に基づき、day 2 以降の DEX 内服を省略した mFFX が選択されることがある。一部の HEC レジメンでは、アプレピタント (aprepitant: APR) を併用した患者の day 2 以降の DEX 投与を省略した嘔吐完全抑制割合 (Complete Response Rate: CRR) の非劣性を示した報告^{10, 11)} がある一方、mFFX に関する詳細な報告は少ない。本研究では、day 2 以降の DEX 内服を省略することをステロイドスペアリングと定義し、前治療の有無を問わず mFFX 初回投与時のステロイドスペアリングにおける遅発期での悪心なしの割合の非劣性を調査した。

方法

1. 適格基準および除外基準

適格基準は、①当センターにおいて2015年1月から2021年7月の間に局所進行切除不能膵癌と診断された患者、②化学療法による前治療の有無を問わず mFFX が初めて投与された患者、③ day 1 に APR125 mg を、day 2-3 に APR80 mg を内服した患者、④ day 1 に DEX 注6.6 mg とパロノセトロン (palonosetron: PALO) 注0.75 mg を投与した患者とした。除外基準は、① FFX としての用量で投与された患者、② Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 2 以上の患者、③ 制吐目的として day 1 からオランザピン錠を使用した患者とした。

2. 治療方法

当センターで使用される mFFX レジメンは、L-OHP 85 mg/m²、CPT-11 150 mg/m²、持続静注で用いる 5-FU 2400 mg/m² を標準投与量として2週毎の投与とした。DEX の投与について、day 1 は全症例 DEX 注6.6 mg を使用した。SS 群は day 2 以降の DEX 内服を行わず、non-SS 群は day 2-5 の間で1日量として2-8 mg の DEX 内服が行われた。

3. 調査項目

診療録を用いて、mFFX による治療開始時の患者背景因子および治療関連因子について後方視的に調査した。患者背景因子として、年齢、性別、体重、体表面積、Body Mass Index (BMI)、ECOG-PS、血清アルブミン (serum albumin: Alb)、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)、血清クレアチニンを調査した。また治療関連因子として、治療ライン、膵切除歴の有無、糖尿病既往の有無、APR・PALO・DEX 以外の定期制吐剤の有無、L-OHP・CPT-11・5-FU 初回投与時の減量の有無、飲酒習慣の有無を調査した。有意差を認めた因子は、箱ひげ図をもとに評価した。

4. 評価方法

当センターにおいて局所進行切除不能膵癌と診断され、化学療法による前治療の有無を問わず mFFX が初めて投与された患者のうち、ステロイドスペアリングを行った群を SS 群、ステロイドスペアリングを行わなかった群を non-SS 群として2群に分けた。主要評価項目は1コース目の遅発期 (day 2-5) での悪心なしの割合であった。副次評価

項目は、1コース目の遅発期 (day 2-5) での嘔吐なしの割合、制吐剤の追加投与無しの割合とした悪心嘔吐完全抑制割合 (Complete Control Rate: CCR)、悪心 Grade 1 以下かつ嘔吐無し、制吐剤の追加投与無しの割合とした CRR であった。また、mFFX の1コース目の期間 (day 1-14) において、患者の空腹時血糖値 (Fasting Blood Glucose: FBG) の推移を追加で調査した。mFFX や DEX による有害事象に関しては、有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Event: CTCAE) Version 5.0¹²⁾ を用い評価した。

5. 統計解析

すべての統計解析には、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配布されている EZR ver1.54 を使用した¹³⁾。EZR は、R および R コマンド機能拡張した統計ソフトである。2群間の順序尺度の比較には Mann-Whitney U 検定を使用し、名義尺度の比較には χ^2 検定を、期待度数が5未満の項目には Fisher の正確確率検定を使用した。いずれの検定においても、有意水準5%未満を統計学的有意とした。また、評価対象とした遅発期での悪心なしの割合、嘔吐なしの割合、CCR、CRR はオッズ比 (Odds Ratio: OR) と95%信頼区間 (Confidence Interval: CI) を算出し、OR の95%CI の下限値が0.8を上回った場合に、SS群は non-SS群に対して非劣性であったと判断した。

6. 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、当院の倫理審査委員会の承認を得て実施した (整理番号: J2021-124-2021-1-2)。

結果

1. 患者背景

調査期間中、局所進行切除不能膀胱癌と診断され、化学療法による前治療の有無を問わず mFFX が初めて投与された患者126例のうち、FFX としての用量で投与された患者25例、ECOG-PS 2の患者2例、制吐剤目的として day 1 からオランザピン錠を使用していた患者1例を除いた98例を対象とした。適格患者および除外患者の内訳を図1に示し、患者背景を表1に示した。患者背景因子のうち、T-Bil のみ有意差を認めた。non-SS群において、day 2 と day 3 は全症例で DEX 錠4 mg (中央値)、day 4 は28例で DEX 錠4 mg (中央値)、day 5 は2例で DEX 錠3 mg (平均値) が用いられた。また SS群13例のうち1例がプロクロロールペラジンとアルプラゾラムを併用していた。

2. 遅発期での mFFX による有害事象

対象患者98例のうち SS群は65例、non-SS群は33例であった。遅発期での悪心の割合、嘔吐なしの割合、CCR、CRR を表2に示した。遅発期での悪心なしの割合は SS群で32.3% (21例)、non-SS群で45.5% (15例) であった ($P=0.292$, OR: 0.58, 95%CI: 0.22-1.49)。悪心なしの割合は98.5% (64例)、100% (33例) ($P=1.0$, OR: 0.95%, CI: 0-76.7)、CCR は32.3% (21例)、45.5% (15例) ($P=0.268$, OR: 0.58, 95%CI: 0.22-1.49)、CRR は53.8% (35例)、60.6% (20例) ($P=0.667$, OR: 0.76, 95%CI: 0.29-1.92) であった。悪心は All Grade として SS群で67.7% (41例)、non-SS群で54.5% (18例) であった。

3. DEX に関連する有害事象

DEX に関連する有害事象を表3に示した。SS群

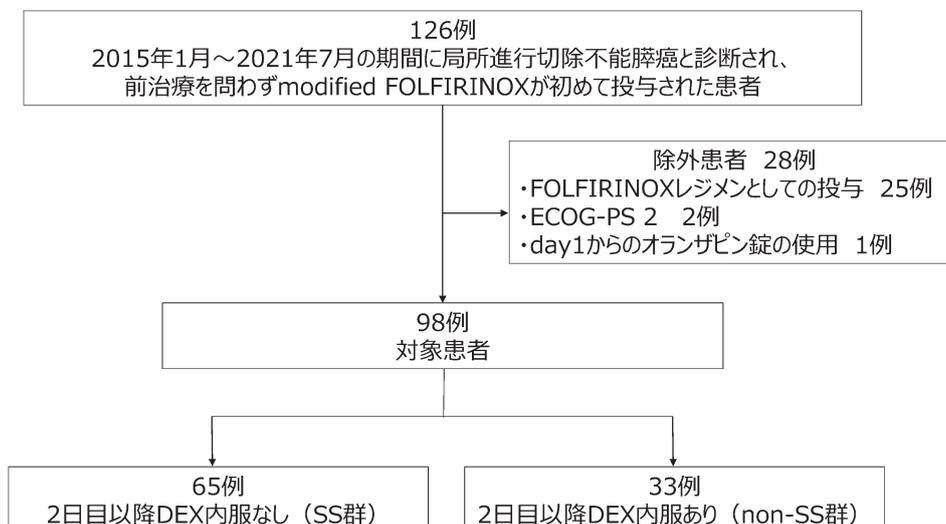


図1 適格患者および除外患者の内訳

表1 患者背景

		DEX1 群 (n=65)	DEX2 群 (n=33)	P 値
年齢, 歳	中央値 (範囲)	63 (32-75)	61 (36-76)	0.405 ^{c)}
性別, n	(男性/女性)	37/28	21/12	0.664 ^{a)}
体重 (kg)	中央値 (範囲)	55.9 (41.6-86.9)	60.7 (33.8-86.8)	0.239 ^{c)}
体表面積 (m ²)	中央値 (範囲)	1.570 (1.320-1.987)	1.673 (1.239-2.050)	0.081 ^{c)}
BMI (kg/m ²)	中央値 (範囲)	21.6 (17.2-34.8)	21.6 (14.2-30.1)	0.946 ^{c)}
ECOG-PS, n	(0/1)	56/9	30/3	0.746 ^{b)}
治療ライン, n	(1st/2nd/3rd)	41/19/5	27/5/1	0.205 ^{b)}
Alb (g/dL)	中央値 (範囲)	4.0 (3.0-4.7)	3.8 (1.7-5.0)	0.066 ^{c)}
AST (U/L)	中央値 (範囲)	22 (12-95)	24 (13-65)	0.296 ^{c)}
ALT (U/L)	中央値 (範囲)	23 (8-134)	22 (9-78)	0.690 ^{c)}
T-Bil (mg/dL)	中央値 (範囲)	0.5 (0.2-1.7)	0.6 (0.3-1.7)	0.022 ^{c)*}
Cre (mg/dL)	中央値 (範囲)	0.65 (0.44-1.35)	0.67 (0.39-1.39)	0.565 ^{c)}
臍切除歴, n	(有/無)	6/59	7/26	0.120 ^{b)}
DEX の投与経路および投与量				
day1, 注射 (mg)	中央値	6.6	6.6	—
n	(有/無)	65/0	33/0	—
day2, 内服 (mg)	中央値 (範囲)	—	4 (2-8)	—
n	(有/無)	0/65	33/0	—
day3, 内服 (mg)	中央値 (範囲)	—	4 (2-8)	—
n	(有/無)	0/65	33/0	—
day4, 内服 (mg)	中央値 (範囲)	—	4 (2-8)	—
n	(有/無)	0/65	28/5	—
day5, 内服 (mg)	平均値 (範囲)	—	3 (2-4)	—
n	(有/無)	0/65	2/31	—
APR・PALO・DEX 以外の定期的 制吐薬, n	(有/無)	13/52	8/25	0.823 ^{a)}
プロクロルペラジン, n		7 ^{d)}	5	—
ドンペリドン, n		5	1	—
メトクロプラミド, n		1	0	—
アルプラゾラム, n		1 ^{d)}	1	—
ロラゼパム, n		0	1	—
初回 L-OHP 投与量・減量, n	(有/無)	5/60	4/29	0.480 ^{b)}
初回 CPT-11 投与量・減量, n	(有/無)	10/55	10/23	0.112 ^{b)}
初回 5-FU 投与量・減量, n	(有/無)	2/63	4/29	0.175 ^{b)}
糖尿病既往歴, n	(有/無)	16/49	9/24	0.809 ^{a)}
飲酒習慣, n	(有/無)	34/31	19/14	0.672 ^{a)}

連続変数は中央値で表記

a) : X2 乗検定 b) : Fisher の正確確率検定 c) : Mann-whitney U 検定 d) : DEX1 群 13 例中 1 例がプロクロルペラジンとアルプラゾラムを併用 * : P<0.05

表2 遅発期での悪心の割合、嘔吐なしの割合、Complete Control Rate、Complete Response Rate

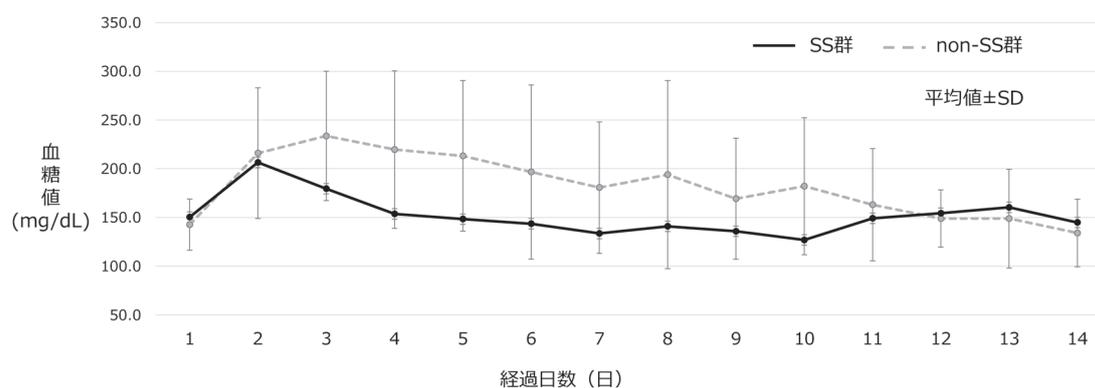
	SS 群 (n=65)	non-SS 群 (n=33)	割合の差	p 値	OR	95%CI
悪心なし	21 (32.3%)	15 (45.5%)	-13.2%	0.292	0.576	0.223-1.486
悪心あり						
All Grade	44 (67.7%)	18 (54.5%)	13.2%	0.292		
Grade 1	36 (55.4%)	11 (33.3%)	22.1%	0.064		
Grade 2	8 (12.3%)	7 (21.2%)	-8.9%	0.39		
嘔吐なし	64 (98.5%)	33 (100%)	-1.5%	1.00	0	0-76.7
CCR	21 (32.3%)	15 (45.5%)	-13.2%	0.292	0.576	0.223-1.486
CRR	35 (53.8%)	20 (60.6%)	-6.8%	0.673	0.76	0.294-1.923

a) : X2 乗検定 b) : Fisher の正確確率検定

表3 DEX に関連する有害事象

	SS 群 (n=65)	non-SS 群 (n=33)
不眠	10 (15.4%)	8 (24.2%)
胃腸障害	9 (15.4%)	3 (9.1%)
胃痛	4 (6.1%)	1 (3.0%)
胃部不快感	5 (7.7%)	2 (6.1%)

いずれも Grade1



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
SS群(n)	7	7	7	7	7	7	6	5	4	4	4	4	4	4
平均値±標準偏差	150±21	206±73	179±51	154±46	148±24	143±16	136±27	141±19	136±27	127±31	149±16	154±14	160±13	145±15
non-SS群(n)	8	8	8	8	7	8	8	8	7	6	6	5	5	5
平均値±標準偏差	142±26	216±67	237±67	220±81	213±77	197±90	181±68	194±97	169±62	182±70	163±58	149±29	149±51	134±35

図2 空腹時血糖値 (mg/dL) 変動の推移

では不眠が15.4% (10例)、胃痛が6.1% (4例)、胃部不快感が7.7% (5例)であった。Non-SS群では不眠が24.2% (8例)、胃痛が1例 (3.0%)、胃部不快感が2例 (6.1%)であった。DEXに関連する有害事象はいずれも Grade1であった。mFFX投与1コースのみの調査期間であるため、DEXが骨密度に与える影響については評価しなかった。

4. FBG変動の推移

調査期間中、mFFXのday1投与日にFBGを測定していた患者はSS群で7例、non-SS群で8例であ

り、うち糖尿病既往患者はSS群で5例、non-SS群で6例であった。Day1からの血糖値変動を確認できた患者のn数とFBGの推移を図2に示した。SS群において、FBG平均が200 mg/dLを超えたのはday2のみであった。

考察

本研究の結果より、遅発期での悪心なし割合、嘔吐なしの割合、CCR、CRRのいずれも有意差を認

めず、non-SS 群に対するステロイドスペアリングの非劣性も示すことはできなかった。しかしながら、ステロイドスペアリングの実施により、FBG の上昇を短期間に留める可能性があることが示唆された。

Ito らは、day 1 に DEX 注 12 mg を用いた APR および PALO 併用下で DEX の投与期間を day 1 群と day 1-3 群に分け、50 mg/m² 以上のシスプラチン含有レジメンとドキソルピシン+シクロホスファミド (AC) 療法の遅発期における CRR は有意差を認めず (day 1 群/day 1-3 群: 51.5/56.6%、 $P=0.023$ 、95%CI: -14.8-4.6)、day 2 以降の DEX 投与は省略可能であることを報告している¹⁰⁾。Aapro らは、day 1 に DEX 錠 8 mg を用いた APR 非併用下において DEX の投与期間を day 1 群と day 1-3 群に分け、HEC レジメンに分類される以前の AC 療法に対する day 2 以降のステロイドスペアリングを無作為化二重盲検試験として実施しており、遅発期における CRR の非劣性 (day 1 群/day 1-3 群: 62.3/65.8%、 $P=0.250$) を証明している¹¹⁾。本研究では調査期間を定めたことでサンプルサイズが不十分となり、主要評価項目を満たすことができなかった。この分野のさらなる研究においては、より適切なサンプルサイズの推定が必要と考える。

JSCO のガイドラインでは、APR 併用下の day 1 に DEX 注 9.9 mg が推奨されているが、本研究では APR 併用下の day 1 に DEX 注 6.6 mg が用いられた。国内第 II 相試験²⁾での前投薬として、5HT3 阻害薬と DEX は必須だが用量の規定は明記が無く、APR の使用を推奨している。また CPT-11 は 180 mg/m² を 100%dose とし、5-FU 400 mg/m² の急速投与を含めたレジメンが投与され、Grade 3 を除いた悪心の割合は 80.6% であった。前投薬の使用状況やレジメンの内容・投与量は国内第 II 相試験²⁾と本研究とで異なるため直接の比較はできないが、本研究の遅発期での悪心の割合は 67.7% であった。

Ioannidis らは、急性期および遅発期の CIN V に対する DEX とプラセボもしくは無治療の無作為化比較試験に関するデータを収集し、DEX が遅発期の CIN V 抑制に優れていることを報告している (OR: 2.04、95%CI: 1.63-2.56)¹⁴⁾。本研究では SS 群と比較して non-SS 群の遅発期での悪心なしの割合と CCR は高い傾向が見られた。制吐剤としての DEX の明確な作用機序は解明されていないが、JSCO のガイドラインでは遅発期の CIN V 抑制の key drug と位置付けられており、本研究の結果とともに Ioannidis らの報告¹⁴⁾を支持するものと考えられる。しかし、有意差を認めなかったものの SS 群と比較して non-SS 群における Grade 2 の悪心の発現率は高い傾向がみられた。オピオイドや鎮痛補助薬の使用状況、電解質異常の有無、個々の食事摂取量など、悪心に関連

する調査できていない交絡因子の影響を除外しきれないため、今後さらなる解析が必要と考える。

SS 群において FBG の上昇を短期間に留めた背景には、DEX の生物学的半減期が 36-72 時間と比較的長いことが影響していると考えられる。斎藤らは、がん化学療法にて DEX 注が投与された糖尿病合併癌患者の血糖値の推移を DEX 投与前後と比較しており、DEX 投与後で有意な血糖上昇を認めたことを報告している ($P<0.05$)¹⁵⁾。本研究では統計学的な FBG の比較を行っておらず、非糖尿病既往患者も対象に含まれているが、斎藤らの報告は本研究における SS 群の FBG 上昇の期間を短期間に留めたことを裏付けるものと考えられる。本研究の FBG の推移は単純に SS 群と non-SS 群に分けた結果であり、食事内容、生活習慣、膵切除の有無や切除部位、また non-SS 群では DEX の内服期間を考慮しておらず、血糖値変動に関連する因子のバイアスが除外しきれない。day 2 以降 FBG の測定が実施されなかった日もあり、本研究の質を高めることも今後の課題と考える。

患者背景のうち、 $P<0.05$ を示した因子は T-Bil のみであった。箱ひげ図による四分位範囲 (25-75%) の比較では、SS 群: 0.4-0.6 mg/dL、non-SS 群: 0.4-0.9 mg/dL と、SS 群の方が T-Bil のばらつきが少なかった。中央値 (最小値-最大値) の比較では、SS 群: 0.5 mg/dL (0.2-1.7)、non-SS 群: 0.6 mg/dL (0.3-1.7) と、その差は 0.1 mg/dL であるにも関わらず有意差を認めた背景として、T-Bil によるばらつきが影響している可能性があると考えられる。

本研究の限界として、ステロイドスペアリングレジメンの選択は処方医師の医学的判断による部分が大きく、科内で統一された基準が無いため医師による選択バイアスが含まれている。調査対象は前治療の有無を問わず mFFX が初めて投与された症例のみとしており、2 コース目以降の mFFX のステロイドスペアリングについて検討できていない。また、医師、看護師や薬剤師などによる副作用の確認や重症度評価は各個人の技量や判断に依存するため、交絡が生じている可能性が考えられる。これらの研究限界をふまえ、主要評価項目とした遅発期での悪心なしの割合については調査対象を増やして再度調査する必要があること、また 1 コースのみの調査であったため 2 コース目以降も調査対象として検証していくことが今後の課題と考える。

本研究では主要評価項目とした遅発期での悪心なしの割合において、non-SS 群に対するステロイドスペアリングの非劣性は示せなかった。しかし、day 2 以降のステロイドスペアリングは FBG の上昇を短期間に留める傾向にあることが明らかになった。米国老年学会では脱水や創傷治癒などの急性リスクを考慮し、生命予後が限られている高齢者の平

均血糖値の目標を200 mg/dL以下と定めている¹⁶⁾。そのため、前治療の有無を問わないmFFXの初回投与時において、血糖コントロールを厳格に行う必要のある患者を対象としたステロイドスペアリングは有用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はない。

引用文献

- 1) Conroy T, et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer, *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817–1825.
- 2) Okusaka T, et al.: Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer, *Cancer Sci* 2014; 105(10): 1321–1326.
- 3) 一般社団法人日本膵臓学会編：膵癌診療ガイドライン2019年版 第5版：金原出版, 2019: 223–226.
- 4) 一般社団法人日本癌治療学会編：制吐薬適正使用ガイドライン 第2版：金原出版, 2015: 27–32.
- 5) Grunberg SM: Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis, *Ann Oncol* 2007; 18(2): 233–240.
- 6) Vandy J, et al.: Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy, *Br J Cancer* 2006; 94(7): 1011–1015.
- 7) Nakamura M, et al.: A prospective observational study on effect of short-term periodic steroid premedication on bone metabolism in gastrointestinal cancer (ESPRESSO-01), *Oncologist* 2017; 22(5): 592–600.
- 8) Yusook J, et al.: A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients, *Cancer Res Treat* 2016; 48(4): 1429–1437.
- 9) Aggarwal G, et al.: Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers, *Pancreas* 2013; 42(2): 198–201.
- 10) Ito Y, et al.: Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1 to 3 with combined neurokinin-1 receptor antagonist and palonosetron in high-emetogenic chemotherapy, *J Clin Oncol* 2018; 36(10): 1000–1006.
- 11) Aapro M, et al.: Double-blind, randomized, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy, *Ann Oncol* 2010; 21(5): 1083–1088.
- 12) 有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳 JCOG 版：http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20190905_v22_1.pdf
- 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) Ioannidis JP, et al.: Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence, *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 3409–3422.
- 15) 斎藤麻美他：がん化学療法で使用するデキサメタゾンの糖尿病併がん患者の血糖値に及ぼす影響：日本病院薬剤師会雑誌2011; 47(10): 1261–1264.
- 16) Sue Kirkman M, et al.: Diabetes in older adults, *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2650–2664.

パゾパニブとラベプラゾールの薬物間相互作用が疑われた腎細胞癌の1例

平井成和¹, 有山智博^{2, †}, 石井敏浩³, 真坂 互², 増田雅行¹
Shigekazu Hirai¹, Tomohiro Ariyama^{2, †}, Toshihiro Ishii³, Toru Masaka², Masayuki Masuda¹

Potential Interaction between Pazopanib and Rabeprazole in a Patient with Renal Cell Carcinoma: A Case Report

Abstract

Pazopanib, a multi-kinase inhibitor, is the first-line therapy for clear cell renal cell carcinoma. Its intestinal absorption is impaired under gastric pH elevation; therefore, coadministration of proton pump inhibitors (PPIs) may provide lower blood concentration of pazopanib. The current pazopanib prescribing information recommends avoidance of PPIs if possible. However, the influence of PPI on efficacy and safety outcomes in patients with cancer taking pazopanib is unknown. Here, we report a case of interaction between pazopanib and the PPI rabeprazole suspected based on the clinical presentation. In this case, the effects of pazopanib were enhanced, and various side effects, such as diarrhea, hypertension, and hypothyroidism, occurred when rabeprazole was discontinued. Withdrawal of PPI should be considered when the expected effects of pazopanib are not obtained in patients receiving pazopanib and PPI. Pazopanib-induced side effects may develop or exacerbate after withdrawal of PPI; therefore, careful follow-up is necessary.

Key words

pazopanib, proton pump inhibitor, drug-drug interaction, adverse events, renal cancer

要旨和訳

マルチキナーゼ阻害薬であるパゾパニブは、淡明細胞型腎細胞癌の一次治療に用いられる。パゾパニブは、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) との併用により、パゾパニブの吸収が低下する可能性があるため併用注意とされているが、実際にどの程度の影響があるかはわかっていない。今回、パゾパニブと PPI であるラベプラゾールを併用していた症例で、ラベプラゾール中止後にパゾパニブの作用増強および下痢や高血圧、甲状腺機能低下といった副作用の発現が疑われた症例を経験したので報告する。PPI 併用例ではパゾパニブの作用減弱を念頭において、経過をモニタリングし、期待する効果が得られない場合、PPI の中止や変更を考慮する必要が考えられた。また、PPI を中止する際は、パゾパニブによる副作用が発現、増強するおそれがあるため、注意深い経過観察が必要であると考えられる。

キーワード パゾパニブ, プロトンポンプ阻害剤, 薬物間相互作用, 有害事象, 腎癌

〔受付：2022 年 12 月 7 日 受理：2023 年 1 月 20 日〕

1 東邦大学医療センター佐倉病院薬剤部 Department of Pharmacy, Toho University Sakura Medical Center

2 東邦大学薬学部臨床薬剤学研究室 Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

3 東邦大学薬学部実践医療薬学研究室 Department of Practical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

† Corresponding author

緒言

パゾパニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR-1、VEGFR-2 および VEGFR-3)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- α および PDGFR- β)、並びに幹細胞因子受容体 (c-Kit) のリン酸化に対して阻害作用を示すマルチキナーゼ阻害薬である¹⁾。1日1回の経口投与で根治切除不能または転移性の腎細胞癌に使用される。「腎癌診療ガイドライン2017年版」2020年アップデートでパゾパニブは、IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) から提唱されたりスク分類の低リスクおよび中リスクの淡明細胞型腎細胞癌に対して、スニチニブとともに一次治療に推奨されている²⁾。パゾパニブは、スニチニブと比較して Quality of life (QOL) の低下や疲労感の副作用が少ないなどの点から忍容性が高いことが報告されている³⁾。また、サイトカイン療法に抵抗性となった進行腎癌に対しても無増悪生存期間の延長が期待でき、二次治療でも推奨される分子標的薬のひとつである⁴⁾。

パゾパニブの溶解度は pH に依存し、胃内 pH が上昇すると、溶解度が低下する可能性がある⁵⁾。したがって、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) との併用はパゾパニブの吸収を低下させることになり、両剤は併用注意とされている¹⁾。パゾパニブの血中濃度の変動は、治療効果や副作用に影響を与える可能性が推察されるが、臨床での影響は明らかになっていない。臨床において PPI の投与を必要とする症例は多く、両薬剤の併用に関する詳細な情報が求められる。

今回、パゾパニブと PPI であるラベプラゾールを併用していた症例で、ラベプラゾール中止後にパゾパニブの作用増強、副作用出現が疑われた症例を経験したので報告する。

症例

64歳 男性 身長175 cm 体重66.1 kg
臨床診断：淡明細胞型左腎癌 StageIV (胸膜肺転移)、IMDC 分類：中リスク
合併症：甲状腺機能低下 (前治療：アキシチニブによる副作用疑い)
既往歴：高血圧症、高尿酸血症
サプリメント・健康食品：なし
喫煙：過去喫煙
Laboratory Data (X年7月4日パゾパニブ開始時)
ALB 3.7 g/dL, AST 17 U/L, ALT 13 U/L, ALP 213 U/L, T-Bil 0.3 mg/dL, 尿素窒素 14.4 mg/dL, クレアチニン 1.11 mg/dL, eGFR 52 mL/min/1.73 m², 尿酸 6.0 mg/dL, Na 140 mEq/L, Cl 108 mEq/L, K 4.5 mEq/L,

Ca 8.8 mg/dL, TSH 6.321 μ IU/mL, FT3 3.09 pg/mL, FT4 1.01 ng/dL, WBC 10520/ μ L, RBC 356 \times 10⁴/ μ L, Hb 11.3 g/dL, Ht 35.5%, PLT 51.9 \times 10⁴/ μ L, Neutro 68.7%

治療歴

X-2年4月左腎癌と診断
X-2年6月開腹左腎摘除術 (ジェブロン切開) を施行
X-2年10月よりスニチニブ 37.5 mg/day 開始
X-2年12月転移性肺腫瘍により胸腔鏡下右肺切除術
スニチニブ 14 コースで PD
X年2月アキシチニブ 10 mg/day 開始
下痢・脱水・腎前性腎不全で休薬・2段階減量して継続するもイレウスのため4か月で中止
X年7月4日パゾパニブ 400 mg/day (パゾパニブ塩酸塩錠 200 mg 1回2錠 1日1回 朝～昼食間) 開始
(併用薬)
高尿酸血症に対してフェブキソスタット錠 10 mg 1回1錠1日1回 朝食後、高血圧症に対してアムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠 5 mg 1回2錠1日1回 朝食後、甲状腺機能低下症に対してレボチロキシナトリウム水和物錠 50 μ g 1回1錠1日1回 朝食後、がん性疼痛に対してロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg 1回1錠1日3回 朝昼夕食後、ロキソプロフェンナトリウムテープ 100 mg 1日1回1回1枚貼付、ロキソプロフェンナトリウムによる胃腸障害予防のためラベプラゾールナトリウム錠 10 mg 1回1錠1日1回 朝食後が投与されていた。

治療経過

左腎癌に対し、X年7月4日パゾパニブ 400 mg/day の投与が開始された。前治療のアキシチニブによる有効性は認められていたが、副作用疑いにより投与中止となったため、パゾパニブの投与量は2段階減量の 400 mg/day が選択された。8月2日の胸部 Xp 所見で右胸水の増加を認め、副作用の出現がないことから、パゾパニブ 800 mg/day に増量された。8月15日 (Day-18) の胸部 X 線上、右胸水は増加傾向が認められたため、胸水穿刺が実施 (500 mL 黄色透明胸水、細胞診の結果 Class I) された。8月25日 (Day-8) の胸水穿刺では、約 1000 mL の排液を認め、細胞診にて Class IIIb と判定された。8月29日の胸部 CT 所見より、右胸水の増加とともに、右胸膜の軽度肥厚、造影増強効果を認め、癌性胸膜炎が疑われた。

9月2日 (Day 1) の胸部 Xp 所見において、さらに右胸水の増加傾向が認められたため、胸水コント

ロール、胸膜癒着術施行目的で入院となった。右胸腔にドレーンが留置され、ドレナージが開始された(同日の排液量 約2,500 mL)。9月3日 (Day 2) の時点で胸水排液量460 mLを認めた。パゾパニブとの薬物間相互作用を考慮して、同日分からラベプラゾールが中止され、レバミピド300 mg/dayに変更された。9月4日 (Day 3) には胸水排液量80 mLに急減し、胸部Xp 所見上も胸水排液良好であり、右肺の拡張は良好であった。その後は、9月5日 (Day 4) 胸水排液量40 mL、9月6日 (Day 5) 胸水排液量40 mL、9月7日 (Day 6) 胸水排液量30 mL、9月8日 (Day 7) 胸水排液量20 mLと減少し、9月9日 (Day 8) の胸部Xp 所見で胸水はほぼ消失したことから、胸膜癒着術は実施せずに右胸腔ドレーン抜去となり、9月14日 (Day 13) 退院となった。

一方、パゾパニブの副作用は800 mg/day への増量後から入院時 (Day 1) においては認められなかったが、Day 2 のラベプラゾール中止後 Day 5 より Grade 2-3 の下痢 (2-9 回/day、 Bristol スケール 6-7) が発現し、血圧上昇 (Grade 3) を認めパゾパ

ニブによる副作用が疑われた。下痢に対しては酪酸菌製剤とロペラミドが投与され、血圧上昇に対しては Day 7 よりテルミサルタン 20 mg/day の投与が開始された。さらに Day 10 には甲状腺機能低下も確認され、レボチロキシンが増量となった。退院した4日後の9月18日の胸部CT所見において、胸水の再貯留は認められなかった。なお、ラベプラゾール中止前の排便状況は普通便 (Bristol スケール 4) であり、血圧は140-150/80-90 mmHg (Grade 2) で推移、甲状腺機能もコントロールされていた。また、服薬状況については医師の指示通り服用できていることを確認しており、治療期間を通じてアドヒアランス良好と判断された。入院前 (Day -18) から Day 12 までの臨床経過を図1に示した。

考察

本症例では、効果を認めていた前治療のアキシチニブが副作用により中止となったため、PPI であ

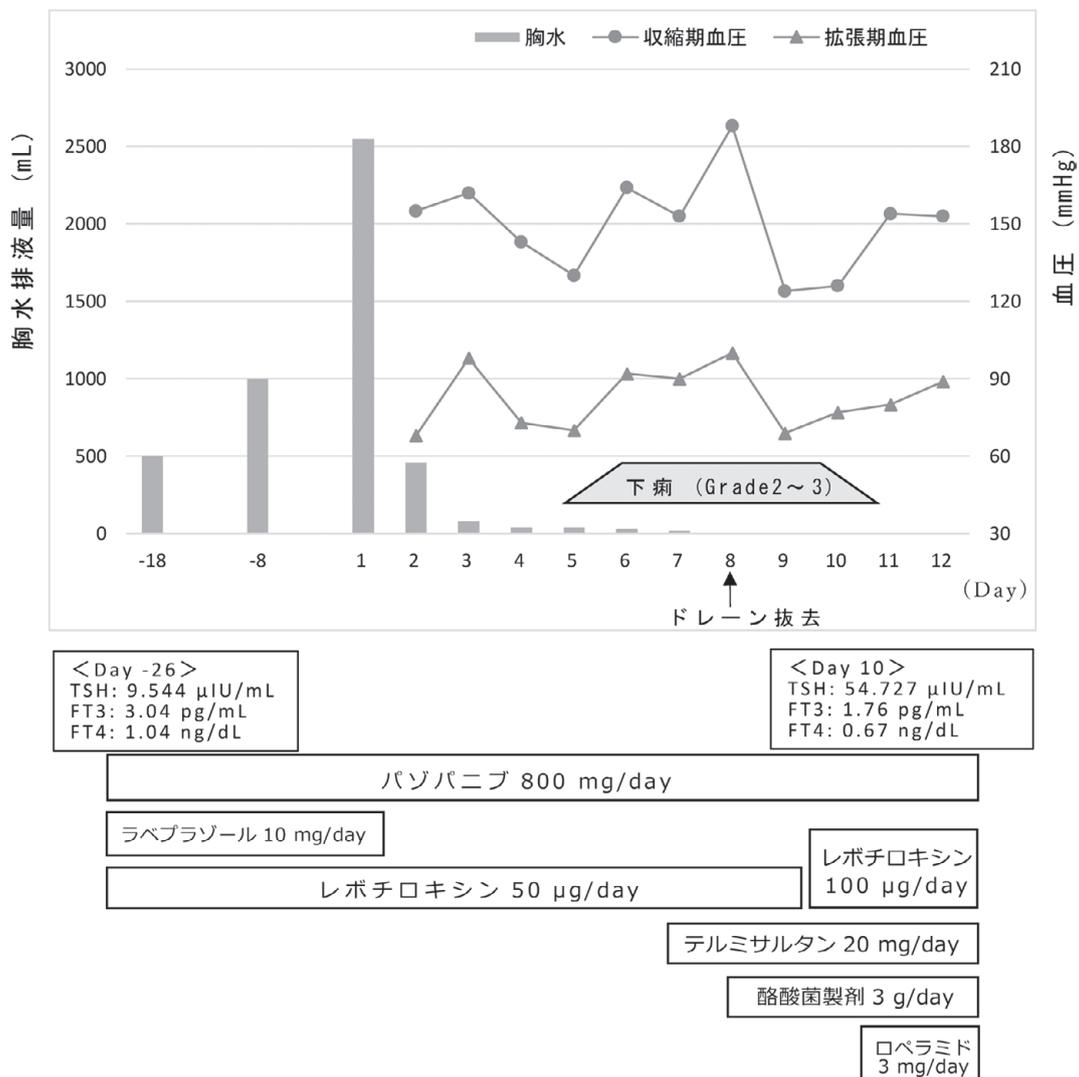


図1 臨床経過

るラベプラゾール併用下でパゾパニブ 400 mg/day が開始されたが、悪性胸水の増加を認めた。その後、最大用量の 800 mg/day へ増量し、胸水穿刺を複数回実施するも、胸水のコントロールが得られなかった。そこで、ラベプラゾールとの薬物間相互作用によるパゾパニブの効果減弱の可能性を考慮し、ラベプラゾールを中止したところ、悪性胸水が著明に改善し、胸腔ドレナージや胸膜癒着術が不要となっただけでなく、同時期から下痢や血圧上昇、甲状腺機能低下症といったパゾパニブによると考えられる副作用を認めた。この間の服薬状況に問題は確認されず、ラベプラゾール中止以外の要因は見当たらなかった。

ラベプラゾールを中止した時期は、パゾパニブを 800 mg/day に増量してから 1 か月経過しており、パゾパニブの血中半減期が 30.9 時間であることから¹⁾、十分に定常状態に達していると考えられる。ヒト腎細胞癌由来 Caki-2 細胞株を用いたマウス異種移植モデルによる薬効薬理試験¹⁾では、パゾパニブ投与開始の数日後から腫瘍増殖の抑制効果が確認されており、パゾパニブの抗腫瘍効果は投与後早期から発現することが考えられる。このことから、ラベプラゾール中止後にみられた悪性胸水の改善は、パゾパニブ増量の影響ではなくラベプラゾール中止によるものであったと考えられた。また、本症例では退院後に十二指腸潰瘍発症のためパゾパニブが中止されたが、中止後 1 週間で胸水の著明な再貯留を認めたことから、悪性胸水に対してパゾパニブが十分な効果を発揮していたことが示唆された。パゾパニブによる副作用に関しては、パゾパニブを 800 mg/day に増量した 1 か月後の時点においても、服用早期に発現しやすい高血圧のほか、下痢、倦怠感、肝機能障害、甲状腺機能障害など発現頻度の高い副作用⁶⁾をいずれも発現していなかったが、ラベプラゾール中止後の胸水改善が確認されたのと同時期に、高血圧や下痢、甲状腺機能低下の悪化といったパゾパニブによるものと考えられる副作用がみられた。以上より、有効性、副作用の両面から、ラベプラゾール中止後のパゾパニブの吸収増加に伴う血中濃度の上昇が背景にあったと推察された。

パゾパニブは血中濃度 trough 値が 20.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の症例で臨床効果が高かったとの報告がある^{7, 8)}。日本人固形癌患者 13 例を対象とした反復投与試験 (VEG109693 試験) では、パゾパニブを 800 mg/day で反復投与した際の 22 日目の平均 C_{max} は 40.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 C_{trough} は 22.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されている⁹⁾。一方で、パゾパニブ 800 mg/day とエソメプラゾール 40 mg/day を 5 日間同時投与した後のパゾパニブの C_{max} は 42% 低下し、 C_{trough} については非併用群で 27.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったのに対して、併用群で 17.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったとの報告がある⁵⁾。エソメプラゾール併用時のパゾパニブの C_{trough} は、臨床効果が高いと

されている C_{trough} を下回ることから、一部の症例で PPI の併用によりパゾパニブの有効性が減弱する恐れがある。本症例で併用されていた PPI はラベプラゾール (10 mg/day) であり、胃潰瘍患者にラベプラゾール錠 1 日 1 回 10 mg/day を経口投与した際の 24 時間連続胃内 pH モニタリングの結果では、24 時間の抑制率は pH < 3.0 が 94.8%、pH < 4.0 が 90.8% であることが報告されている¹⁰⁾。パゾパニブは pH 依存性の溶解度を示し、In vitro では pH 4.0 を超えると実質的に不溶性であることから^{5, 11)}、理論上、ラベプラゾール 10 mg/day 服用中ではパゾパニブの溶解度は低下し、血中濃度が低下しうると考えられた。一方で、ラベプラゾール 10 mg/day を 7 日間連続投与 24 時間後の胃内 pH は baseline と同程度まで下がると報告¹²⁾されており、ラベプラゾールを中止した場合、直後からパゾパニブの吸収への影響は少なくなる、すなわちパゾパニブの吸収は増加すると考えられる。

パゾパニブと PPI や H_2 受容体拮抗薬 (H_2RA) 併用における臨床での有効性や安全性に関しては、これまでいくつかの報告がある。転移性腎細胞癌患者 90 名を対象としたレトロスペクティブ、観察、コホート研究の報告では、PPI/ H_2RA 併用群は、非併用群と比較して無増悪生存期間 (PFS) 中央値 9.0 か月、11.0 か月 ($P=0.85$)、全生存期間 (OS) 中央値 28.0 か月、30.1 か月 ($P=0.92$) であり、有効性に統計学的有意な差はみられず、有害事象の発生率も両群の間で同様であった¹³⁾。一方で、軟部肉腫に対するパゾパニブの有効性については、胃酸分泌抑制薬の併用により PFS、OS 共に短縮するとの報告^{14, 15)}があり、パゾパニブの有効性、安全性に対する胃酸分泌抑制薬の影響は定かではない。

本症例では、腎癌の原発巣および右肺の転移巣は切除されており、化学療法の有効性の評価は、転移による新規病変や悪性胸水を対象として行われた。また、パゾパニブと PPI との相互作用を評価する上で、パゾパニブの薬物血中濃度の測定を実施していないことが limitation として挙げられる。さらに、退院後の十二指腸潰瘍発症により、パゾパニブが中止され、胸水の増悪に伴う胸膜癒着を実施したため、長期的な有効性や副作用の評価は行えなかった。

近年、パゾパニブについても薬物血中濃度モニタリングに基づく投与の適正化が、臨床におけるパゾパニブの治療結果を改善すると期待されている¹⁶⁾。また、安全性に関しては、Grade 3 以上の高血圧と C_{trough} との関連性が報告されているが⁸⁾、それ以外の副作用については明らかでなく、薬物間相互作用による血中濃度と臨床効果、副作用の変化について検討された報告もない。パゾパニブと PPI の併用については、添付文書上¹⁷⁾において注意喚起はされているものの実臨床で有効性と安全性の両面からそ

の薬物間相互作用の影響を検討された報告はなく、本症例のような併用される機会の多いPPIとの薬物間相互作用に関する情報は重要と考える。

PPI併用下でパゾパニブを800 mg/dayまで増量するも悪性胸水の悪化を認め、PPI中止後より胸水は改善し、さらに同時期にパゾパニブの副作用と考えられる下痢や高血圧、甲状腺機能低下をみとめた症例を経験した。PPIを服用している症例は多く、なかには中止や変更ができない症例もあるが、PPI併用例ではパゾパニブの作用減弱を念頭において、経過をモニタリングし、期待する効果が得られない場合、PPIの中止や変更を考慮する必要が考えられた。また、PPIを中止する際は、パゾパニブ吸収の増加に伴い新たな副作用発現のおそれもあるため、注意深い経過観察が必要であると考えられる。

倫理的配慮

症例報告のため倫理委員会の審議対象ではない。

有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0で評価した。

利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) ノバルティス ファーマ株式会社, ヴォトリエント®錠200 mg 医薬品インタビューフォーム, 2020年12月改訂(第10版).
- 2) 日本泌尿器科学会編, 腎癌診療ガイドライン 2017年版2020年アップデート, https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/33_renal_cancer_2017_rev2020_info.pdf
- 3) Escudier B, et al.: Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study, *J Clin Oncol* 2014; 32(14): 1412–1418.
- 4) Sternberg CN, et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial, *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–1068.
- 5) Tan AR, et al.: Effects of ketoconazole and

esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors, *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(6): 1635–1643.

- 6) ノバルティス ファーマ株式会社, ヴォトリエント®錠200 mg 適正使用ガイド 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌.
- 7) Suttle AB, et al.: Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma, *Br J Cancer* 2014; 11(10): 1909–1916.
- 8) Sternberg CN, et al.: Pazopanib exposure relationship with clinical efficacy and safety in the adjuvant treatment of advanced renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res* 2018; 24(13): 3005–3013.
- 9) Inada-Inoue M, et al.: Phase 1 study of pazopanib alone or combined with lapatinib in Japanese patients with solid tumors, *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73(4): 673–683.
- 10) エーザイ株式会社, パリエット®錠5 mg 10 mg 20 mg 医薬品インタビューフォーム, 2017年9月改訂(改訂第24版).
- 11) Yu H, et al.: Development of a pharmacokinetic model to describe the complex pharmacokinetics of pazopanib in cancer patients, *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(3): 293–303.
- 12) Sakurai Y, et al.: Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—A randomised open-label cross-over study, *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(6): 719–730.
- 13) McAlister RK, et al.: Effect of concomitant phosphate-elevating medications with pazopanib on progression-free survival and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, *Oncologist* 2018; 23(6): 686–692.
- 14) Mir O, et al.: Impact of concomitant administration of gastric acid-suppressive agents and pazopanib on outcomes in soft-tissue sarcoma patients treated within the EORTC 62043/62072 Trials, *Clin Cancer Res* 2019; 25(5): 1479–1485.
- 15) Pisano SG, et al.: Effect of acid-suppressive strategies on pazopanib efficacy in patients with soft-tissue sarcoma, *Clin Transl Sci* 2019; 12(5): 529–533.
- 16) Fukudo M, et al.: Pharmacokinetically guided dosing has the potential to improve real-world outcomes of pazopanib, *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(4): 2132–2139.
- 17) ノバルティス ファーマ株式会社, ヴォトリエント®錠200 mg 添付文書, 2020年12月改訂(第1版).

糖代謝異常（高血糖）

田内淳子

ポイント

- ・糖代謝異常を起こしやすい抗がん薬・支持療法薬について理解する
- ・化学治療中の糖尿病管理
- ・irAE1 型糖尿病について

【はじめに】

抗がん剤の作用機序の多様化により、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬など糖代謝に影響を及ぼす抗がん剤も増えてきている。また、抗がん剤だけでなく支持療法薬によって高血糖を引き起こすことも知られている。さらに、国民の約2人に1人はがんに罹患し、65歳以上の約4~5人に1人は糖尿病に罹患すると言われていた昨今、両疾患を併発する患者も少なくなく、がん患者の約2割が糖尿病を合併しているというデータも報告されている¹⁾。また、糖尿病合併がん患者は糖尿病に罹患していない場合に比して長期予後が劣る²⁾ことが知られており、がんと糖尿病の併発した組み合わせは軽視できない。これらのことにより、我々薬剤師はがん治療の中で血糖値に影響が出やすい状況をよく理解し、高血糖による不利益を被らないようにする必要がある。

【糖代謝異常を起こしやすい抗がん薬・支持療法薬】

糖代謝異常（高血糖）を発現しやすい抗がん薬や支持療法薬を表1に示す。ここでは、その主な薬剤についての詳細について解説する。また、高血糖の

CTCAE 評価を表2に示す。

しかし、CTCAE 評価だけで化学療法に伴う糖代謝異常の評価をすることは適さない。そのため、血糖値の測定のみならず、血糖コントロールの指標となるHbA1cやグリコアルブミンを定期的に測定し評価することも忘れてはいけない。

①副腎皮質ホルモン薬

副腎皮質ホルモン薬による糖代謝異常の機序は多様である。筋肉でのインスリン受容体のはたらきを弱めるほか、筋細胞内への糖を取り込む輸送体であるGLUT4のはたらきも弱める³⁾。また、膵 α 細胞からのグルカゴン分泌を増やすことで肝臓での糖新生が亢進し、膵 β 細胞ではインスリン分泌が抑制される。本薬剤はインスリン抵抗性だけでなく、インスリン分泌の低下も引き起こす^{4,5)}。

副腎皮質ホルモン薬による糖代謝異常は食後血糖が高値となることが特徴である。がん化学療法では主にデキサメタゾンが用いられるが、持続時間は36~54時間と比較的長いいため投与翌日の空腹時血糖上昇もみられる⁶⁾。プレドニゾンなど短時間作用型が用いられる場合は一般的に翌朝まで血糖上昇が続くことはなく、むしろ空腹時血糖が低値になることもある⁷⁾。副腎皮質ホルモン薬開始前より糖代謝異常がある場合には血糖値が悪化することも多く、特に注意が必要である。

対処方法にはインスリン療法が基本である。食

後の血糖上昇に対応するため、速効型または超速効型インスリンの毎食前投与が行われることが多い。副腎皮質ホルモン薬は朝投与されることが多いため、昼食前のインスリン投与量が多くなる傾向にある。ただし、デキサメタゾン等の長時間作用型の副腎皮質ホルモン薬では高血糖が遷延するため、夕食前のインスリンの増量や中間型持効型インスリンの併用も必要となることがある。逆に、短時間作用型の副腎皮質ホルモン薬の投与の場合や副腎皮質ホルモン薬の投与量が少ない場合等で、血糖上昇が比較的軽度であれば、経口血糖降下薬での対応も可能である。ステロイドによる血糖上昇は個人差が大きく、治療法について一定の見解やガイドラインのよ

うなものが存在しないため、それぞれの症例に合わせた治療法を選択する必要がある。また、がん薬物療法時の食事摂取量低下など患者側の要因にも左右されるため、各状況に合わせた血糖コントロールを行うことが重要である。摂取した食事に合わせて超速効型インスリンを食直後に注射するのも選択肢の一つである。

表1 糖代謝異常（高血糖）を発現しやすい薬剤

分類	一般名
mTOR 阻害薬	テムシロリムス エベロリムス
Bcr-Abl-TKI	ニロチニブ
抗悪性腫瘍酵素製剤	L-アスパラギナーゼ
副腎皮質ホルモン薬	デキサメタゾン プレドニゾン
制吐剤	オランザピン
アルキル化薬	ストレプトゾシン
抗体薬剤複合体	エンホルツマブベドチン
免疫チェックポイント阻害薬	ニボルマブ ペムブロリズマブ アテゾリズマブ など
LH-RH 誘導体、LH-RH アゴニスト	リュープロレリン酢酸塩 ゴセレリン酢酸塩
抗アンドロゲン薬	エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物 エチニルエストラジオール クロルマジノン酢酸エステル
黄体ホルモン製剤	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
免疫抑制薬	シクロスポリン タクロリムス

② mTOR 阻害薬

mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬は、PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt/mTOR 経路の活性化による腫瘍細胞の増殖を抑えることより、抗腫瘍効果を発揮するが、PI3K/Akt/mTOR 経路はインスリンによるシグナル伝達にも関与しているため、mTOR が阻害されることでインスリン分泌が減少し、耐糖能異常が引き起こされる⁸⁾。

自覚症状は、口渇、多飲、多尿、全身倦怠感などの高血糖症状である。

海外第 III 相臨床試験では、エベロリムスでは 12～50% で血糖上昇がみられ、そのうち Grade3 以上が 4～12%⁹⁻¹²⁾、テムシロリムスでは 26% で血糖上昇がみられ、そのうち Grade3 以上が 11% と報告されている¹³⁾。投与開始前から、定期的に空腹時血糖値の測定などの十分なモニタリングを行う。糖尿病の既往のある患者ではコントロール不良となりやすいため、注意が必要である。

状況に応じて経口血糖降下薬療法、インスリン療法の開始、または増量を行う。Grade1-2 は継続投与が可能である。Grade3 ではいったん休薬し、 \leq Grade2 になれば再開可能であるが原則減量する。Grade4 では mTOR 阻害剤の中止を検討する。

一般的に、mTOR 阻害薬による高血糖は可逆的と言われているため、耐糖能異常は休薬により改善する。mTOR 阻害薬を中止した場合には、その後の血糖値に気をつけながら、糖尿病治療薬の減量、中止を検討する。

③ ニロチニブ

ニロチニブによる糖代謝異常の機序は明確にはなっていないが、インスリン抵抗性の関与が示唆されている¹⁴⁾。また、ニロチニブによる高血糖は可逆

表2 高血糖の Grade 分類 (CTCAE v4.03 準拠)

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	定義
高血糖	空腹時血糖値 >ULN-160mg/dL または >ULN-8.9mmol/L	空腹時血糖値 >160-250mg/dL または >8.9-13.9mmol/L	>250-500mg/dL ; >13.9-27.8mmol/L ; 入院を要する	>500mg/dL ; >27.8mmol/L ; 生命を脅かす	死亡	臨床検査にて血糖値が上昇。通常、糖尿病やブドウ糖不耐性による

ULN : 基準上限値

的である。

自覚症状としては、口渇、多飲、多尿、全身倦怠感などの高血糖症状に気をつける。糖尿病患者、高齢者、副腎皮質ホルモン薬を併用している患者では高血糖を来しやすいのでより注意が必要である。

国内第Ⅱ相試験では、27%で血糖上昇がみられ、そのうちGrade3以上が12%と報告されている。投与中は血糖値の変化に注意する。高血糖は投与初期に発現しやすい傾向にあるが、遅れて発現する場合もあるため高血糖の観察は継続する。異常が認められた場合には、経口血糖降下薬の内服やインスリンの使用、必要に応じて休薬、減量または中止も考慮する。同系統の薬剤であるイマチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ボナチニブでは高血糖の報告が少ないため、血糖コントロール不良時には、適応や効果等も考慮のうえ、薬剤変更も検討する。

④ L-アスパラキナーゼ

L-アスパラキナーゼによるインスリン合成阻害により、膵内分泌機能障害(膵ランゲルハンス島炎)が生じ、糖尿病を発症する。膵炎、肝障害に合併して糖尿病を発現することもある。

自覚症状としては、口渇、多飲、多尿等の高血糖症状に注意する。

L-アスパラキナーゼによる糖代謝異常は、投与開始から1週間以内に発症することが多く、インスリン等による一般的な糖尿病の治療を行う。

⑤ ストレプトゾシン

本剤は構造上グルコースを有しており、GLUT2を介して膵β細胞に取り込まれ、細胞障害作用に耐糖能が低下すると考えられている。ストレプトゾシンによる耐糖能異常の多くは可逆的であるとも言われている。

自覚症状として、口渇、多飲、多尿、全身倦怠感などの高血糖症状に気をつける。糖尿病の既往があると耐糖能異常発現率が上がるため、より注意してモニタリングする必要がある。

国内臨床試験では、13.6%で血糖上昇を認め、その内Grade3以上は4.5%と報告されている。

投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールする。投与中は定期的に血糖値の測定し、血糖上昇時は血糖降下薬の開始や休薬を行う。コントロールできない高血糖時は本剤の中止も検討する。

⑥ エンホルツマブ ベドチン

発生機序は明確になっていないが、本剤の薬効発現に関与する微小管重合阻害作用を有するモノメチルアウリスタチンE(MMAE)の関与が示唆されている¹⁵⁾。

自覚症状では、口渇、多飲、多尿、全身倦怠感の

高血糖症状に気をつける。国際第Ⅲ相試験のベースライン特異性にみた結果では、糖尿病患者、BMI 30 kg/m²以上、HbA1c 6.5%以上の患者では高血糖の発現または増悪のリスクが高かったため、より注意して観察を行う。高リスク患者への投与前には、糖尿病専門医へのコンサルテーションも検討する。

国際共同第Ⅲ相試験における高血糖の発現頻度は6.4%であり、そのうちGrade3以上は3.7%と報告されている。

糖尿病の有無によらず、本剤投与により高血糖があらわれ、死亡や糖尿病ケトアシドーシスに至った例が報告されている。そのため、投与開始前から血糖値のコントロール、定期的な血糖値の測定および臨床症状の十分な観察を行い、投与中は定期的な血糖値の測定と高血糖症状の発現や血糖値の上昇に注意する必要がある。

血糖値250 mg/dL以上(随時・空腹時採血問わず)が認められた場合は休薬し、血糖値が正常な値になるまでインスリン製剤の投与など、適切な処置を行う。必要に応じて糖尿病専門医へのコンサルテーションも検討する。高血糖回復後は、同一用量で投与再開が可能である。

⑦ オランザピン

発生機序は長らく明確となっておらず、食欲亢進に伴う体重増加、それに続くインスリン抵抗性によって説明されてきた。しかし近年、オランザピン誘発性糖尿病発症メカニズムが報告され、インスリン分泌のためにはその前駆体プロインスリンが小胞体で成熟型となることが必須だが、オランザピンが直接膵β細胞へ毒性を発揮しプロインスリンの成熟(適切な構造形成)を妨げ、その結果、インスリン分泌を阻害することで高血糖が引き起こされる可能性が示唆されている¹⁶⁾。

自覚症状として、高血糖症状(口渇、多飲、多尿など)、体重増加がみられる。

本剤は糖尿病患者および糖尿病の既往がある患者には禁忌である。これは、高血糖、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されており、このうち死亡例は本剤投与前に糖尿病と診断されていたか、あるいは糖尿病の危険因子(肥満、家族歴など)を有していたためである。

抗がん薬投与時の制吐剤で用いられる際は、抗精神病薬として用いる時と違い投与期間が短くなるため長期的な影響は少ないと考えられている。しかし、変わらず定期的な血糖値のモニタリングを行い、糖尿病と診断された場合には、オランザピンの内服を中止し、他制吐剤での対応と糖尿病の治療を行う。

⑧ アナモレリン

本剤のグレリン様作用薬としての作用機序、並

びに食欲亢進に伴う摂食量増加によって、国内外の臨床試験において、血糖上昇関連の副作用の発現が認められている。そのため、糖尿病の既往がある患者に対する投与には注意喚起がなされている。

国内第Ⅱ相試験¹⁷⁾における報告では、糖尿病の悪化(3.6%)、高血糖(2.4%)、HbA1cの上昇(2.4%)であった。

投与開始前及び投与期間中は、定期的に血糖の測定や尿糖の測定を行う。口渇や頻尿などの症状の発現に注意し、血糖上昇時は必要に応じてインスリンや経口血糖降下薬の投与を行う。必要に応じては、本剤の投与の中止も検討する。

【化学療法中の糖尿病管理】

・血糖管理目標

周術期血糖管理については、さまざまなエビデンスやガイドラインがある。それに対し、化学療法中の血糖管理については、これまでほとんど検討されておらず明確な指針が示されていないため、担当医の判断に委ねられているところが大きい。そのため、化学療法中の血糖コントロールは、患者の生命予後、併存疾患、周囲のサポート体制などを考慮して個別に目標を設定することが推奨されている。

糖尿病専門家の中では、生命予後に注目して考えた場合、がん化学療法中の血糖コントロールとしては、完治が期待できる症例に関してはがんを合併しない糖尿病患者と同等の血糖コントロールをし、完治が期待できず予後が限られた症例に関しては、日本糖尿病学会の推奨する「血糖コントロール目標」および「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」を参考にHbA1c 8.0~8.5%未満を一つの目標とすることも許容されるという意見もある⁷⁾。

・シックデイに関する指導

がん患者は化学療法による嘔気などで食事量が不安定なことが多い。つまり、化学療法中は“毎日がシックデイ”な状態なのである。脱水の予防や、

病院への連絡・受診のタイミングについては、「がん患者」としても十分指導を受けている。しかし、糖尿病があるからこそその追加の大切なポイントは、予期せぬ低血糖や高血糖への対処方法や体調不良で食べられない時に内服薬やインスリンをどう調節するかである。体調を崩した時に患者自身や家族が実際に行動できるよう、私たち薬剤師が繰り返し確認することが重要である。

血糖降下薬の調節方法としては、食事量低下によって低血糖を起こしやすいインスリン、SU薬、グリニド薬などは原則減量や中止を検討する。SU薬やグリニド薬は食べられなければ中止で良いが、インスリンは症例に応じた対応が必要なため必ず主治医に確認する。また、持効型インスリンは原則として同量を継続する。シックデイ時の服用で、脱水・ケトーシスのリスクがあるSGLT2阻害薬や乳酸アシドーシスのリスクがあるピグアナイド系薬剤も原則中止する²³⁾。

・がん治療と糖尿病治療の連携の重要性

高齢社会の進行と糖尿病患者数の増加と相まって、がんと糖尿病を併発する患者は今後増え続けることが予想される。実際、わが国の糖尿病患者の死因の第1位(38.3%)は既に1990年代からがんであり、第2位(14.9%)の血管障害を上回っている²⁴⁾。このことから、がん患者の糖尿病マネジメントはもはやがん支持療法の1つと考え、我々薬剤師も積極的に介入することが望まれる。事例としては、医師と協働で作成したプロトコルベースで、造血器腫瘍のレジメンにおけるステロイド大量投与による高血糖に対して薬剤師がインスリン投与量を調節している施設²⁵⁾や、外来で化学療法施行時にステロイド使用で高血糖が出現した際に薬剤師がインスリン投与を行う施設もある。

また、がんと糖尿病という2つの大きな病を抱えた人々を支えるためにはがん専門医と糖尿病専門医の今まで以上の連携が求められているが、情報共有が上手くいっていない場面も散見される。その様な場合に私たち薬剤師は、お薬手帳や糖尿病連携手帳

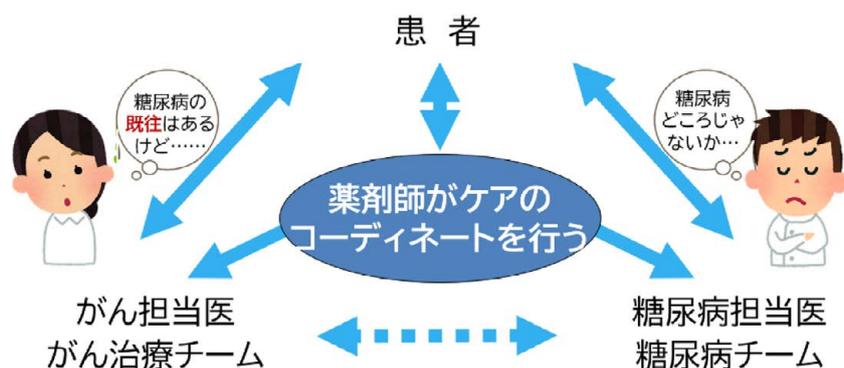


図1 がんと糖尿病治療の連携における薬剤師の役割の例

に必要事項を記載するなど互いの治療について各専門医への情報共有の架け橋になれるのではないかと考える(図1)。抗がん薬について、また、糖尿病薬について、どちらの薬にもどのような注意が必要かを理解している私たちだからこそできる役割なのではないだろうか。

【irAE1 型糖尿病】

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として1型糖尿病が認められる。発症頻度は0.4%程度¹⁸⁾と非常に稀な副作用であるが、わが国における1型糖尿病の自然発症率(0.09%)¹⁹⁾と比べると極めて高いリスクと言える。膵β細胞機能廃絶が不可逆的であること、また急激に血糖が上昇し、適切な治療を行わなければ生命予後に影響することから、早期診断と早期のインスリン治療の開始が必要である。免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は、抗PD-1/PD-L1抗体や抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用療法に比べて、抗CTLA-4抗体単剤による発現は極めて稀であると報告されている²⁰⁾。

症状としては、口渇、多飲、多尿などの高血糖症状を認め、さらに進行すると全身倦怠感、意識障害、昏睡などのケトーシス・ケトアシドーシスによる症状を呈する。また、免疫チェックポイント投与後に発症した1型糖尿病の臨床症状については、通常の劇症1型糖尿病と比較して消化器症状や意識障害を呈しにくいことが明らかとなっている。この理由として、免疫チェックポイント阻害剤投与後に発症する1型糖尿病では、劇症1型糖尿病と比較すると発症が比較的緩徐であることが影響すると考えられている²¹⁾。

対処方法としては、免疫チェックポイント阻害薬投与開始前、及び投与開始後来院日毎に、高血糖症状の有無を確認し、血糖値測定と尿検査(尿糖やケトン体定性検査)を行う。また、患者には、1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿)を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。

がん免疫療法ガイドラインでは、高血糖症状を認めるか検査に異常値(空腹時126 mg/dL以上、あるいは随時200 mg/dL以上)を認めた場合は、Gradeを問わず、可及的速やかに糖尿病を専門とする医師にコンサルトし、糖尿病の確定診断、病型診断を行うことを推奨している²²⁾。1型糖尿病と診断される、もしくは強く疑われる場合は、速やかにインスリン治療を開始する。特に劇症1型糖尿病の場合、数日の経過で完全にインスリン分泌が枯渇し、重篤

なケトアシドーシスに陥る。直ちに治療しなければ致命的となる疾患であるため、早期診断と可及的速やかなインスリン治療の開始が重要である。インスリン治療によって血糖コントロールが改善するまでは、免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。インスリンにより血糖コントロールが改善した後は、免疫チェックポイント阻害剤の再開は可能である。

【最後に】

抗がん薬治療中の糖代謝異常には、薬剤側の要因(糖代謝異常を起こしやすい抗がん薬や支持療法薬が含まれている)と患者側の要因(糖尿病や耐糖能異常の既往歴がある)、もしくはその両方がある。そのため、抗がん薬の副作用やレジメンに組み込まれているステロイドの影響で、気づいた時には糖尿病が悪化していたり、新規に糖尿病を発症している症例もある。定期的な検査で、随時血糖の測定がなされていないと高血糖昏睡に陥って発見される症例もあるため、医療安全の点からも薬剤師も注意して血糖値をモニタリングすることが重要である。

また、糖尿病の悪化や抗がん薬による高血糖に悩まされている患者の中には、相談する相手がわからずに困っている方も見受けられる。私たち薬剤師が、2つの病を抱える患者の支えになる存在になっていければと思う。

引用文献

- 1) Saito E, et al.: Prevalence of diabetes in Japanese patients with cancer, *J Diabetes Investig* 2020; 11(5): 1159-1162.
- 2) Barone BB, et al.: Long-term all cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis, *JAMA* 2008; 300(23): 2754-2764.
- 3) van Raalte DH, et al.: Novel in-sights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options, *Eur J Clin Invest* 2009; 39(2): 81-93.
- 4) van Raalte DH, et al.: Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men, *Eur J Endocrinol* 2010; 162(4): 729-735.
- 5) 山本剛史, がん治療薬と高血糖, *プラクティス* 2018; 35: 528-532.
- 6) 笠山宗正, 合成コルチコイド, *日臨* 2008; 66: 119-124.
- 7) 大橋健, こういうときはこうする! 腫瘍糖尿病学 Q&A がん患者さんの糖尿病診療マニュアル

- ル, 2020; 190–195.
- 8) Busaidy NL, et al.: Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt mTOR pathway, *J Clin Oncol* 2012; 30(23): 2919–2928.
 - 9) Motzer RJ, et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial, *Lancet* 2008; 372(9637): 449–456.
 - 10) Yao JC, et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors, *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514–523.
 - 11) Pavel ME, et al.: Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study, *Lancet* 2011; 378(9808): 2005–2012.
 - 12) Baselga J, et al.: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor positive advanced breast cancer, *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520–529.
 - 13) Hudes G, et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell Carcinoma, *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271–2281.
 - 14) Racil Z, et al.: Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia, *Haematologica* 2013; 98(10): e124–e126.
 - 15) Chang E, et al.: FDA approval summary: Enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, *Clin Cancer Res* 2021; 27(4): 922–927.
 - 16) Ninagawa S, et al.: Antipsychotic olanzapine-induced misfolding of proinsulin in the endoplasmic reticulum accounts for atypical development of diabetes, *eLife* 2020; 9: e60970.
 - 17) Katakami N, et al.: Anamorelin(ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia : Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients(ONO-7643-04), *Cancer* 2018; 124(3): 606–616.
 - 18) Byun DJ, et al.: Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies, *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(4): 195–207.
 - 19) 田嶋尚子：平成27年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病 対策総合研究事業）「1型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究」総括・分担研究報告書.
 - 20) Jeroen MK de Filette, et al.: Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review, *Eur J Endocrinol* 2019; 181(3): 363–374.
 - 21) 日本人1型糖尿病の成因, 診断, 病態, 治療に関する調査研究委員会：抗PD-1抗体投与後に発症する1型糖尿病の特徴および臨床経過に関する調査報告.
 - 22) 日本臨床腫瘍学会, *がん免疫療法ガイドライン* 第2版.
 - 23) 日本糖尿病学会 編・著 *糖尿病治療ガイド2022–2023* を参考に記載
 - 24) 中村二郎：糖尿病の死因に関する委員会報告 アンケート調査による日本人糖尿病の死因2001～2010年の10年間45,708名での検討, *糖尿病* 2016; 59: 667–684.
 - 25) 土手賢史, *協働薬物治療管理とEBM*, 月刊薬事, 2015; 57: 53.

選択的 NK₁ 受容体拮抗型制吐剤 ホスネツピタント塩化物塩酸塩注射剤 (アロカリス[®] 点滴静注 235mg)

佐藤鉄朗, 竹越健斗, 田中洋志[†]

開発の経緯

抗悪性腫瘍薬投与に伴う悪心・嘔吐 (Chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は、悪性腫瘍に対する薬物療法施行に伴い、高い頻度で発現する非血液学的毒性の一つである。CINV の主な発現メカニズムは、5-HT₃ 受容体を介した経路と、内因性神経伝達物質サブスタンス P のニューロキニン 1 (NK₁) 受容体を介した経路が知られている。5-HT₃ は、主に急性期 (抗悪性腫瘍剤開始後 24 時間以内に発現) に発現する CINV に関与し、遅発期 (抗悪性腫瘍剤開始後 24 時間以降に発現) に発現する CINV については、その機序は十分に解明されていないものの、脳幹の嘔吐中枢 (孤束核) に高濃度で存在するサブスタンス P の関与が大きいと考えられている¹⁾。

ホスネツピタント塩化物塩酸塩は、静注を目的として開発されたネツピタントのリン酸化プロドラッグ製剤 (注射剤、液剤) である。ホスネツピタントは、嘔吐中枢を刺激するサブスタンス P の NK₁ 受容体への結合を競合的に遮断することにより制吐作用を示すと考えられている。

本邦では、2011 年 4 月に大鵬薬品工業株式会社が Helsinn 社とライセンス契約を締結し、ホスネツピタントの開発を進め、2022 年 3 月に、「抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) (遅発期を含む)」を効能又は効果として承認を取得した。

製剤特徴

ホスネツピタントはネツピタントのリン酸化プ

ロドラッグ製剤であり、静注後、速やかに活性本体ネツピタントに変換される。

1. 抗悪性腫瘍剤投与前に 1 回の点滴静注により制吐効果を示した²⁻⁴⁾。
2. 活性本体ネツピタントのヒトでの血漿中消失半減期は約 70 時間である^{2,5)}。
3. 液剤であるため、溶解する必要性がない。
4. 用時、10 mL をシリンジで抜き取り、輸液バッグ等に注入し、静脈内に点滴投与される製剤である。
5. 点滴静注に要する時間は 30 分であり、抗悪性腫瘍剤投与までに投与を終了する。

薬効薬理

抗悪性腫瘍薬を使用すると次の 4 つの経路で悪心・嘔吐が起こると考えられている (図 1)。

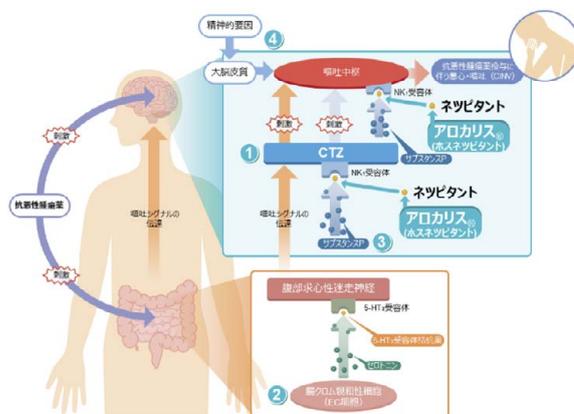
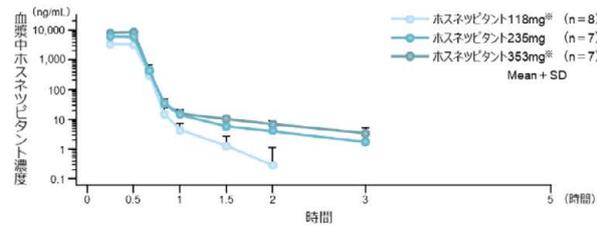
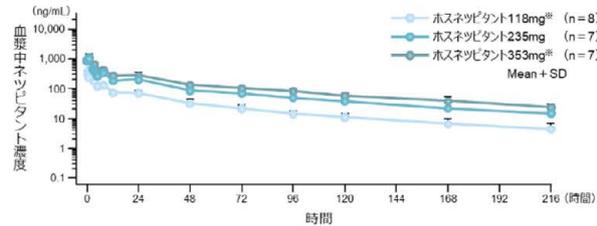


図 1 抗悪性腫瘍薬投与に伴う悪心・嘔吐の発現メカニズム (イメージ図)

● 血漿中ホスネツピタント濃度推移



● 血漿中ネツピタント濃度推移



● ホスネツピタントの薬物速度論的パラメータ

投与量		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-5h} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)	CL_{app} (L/hr)	V_{ss} (L)
118mg*	平均値	0.34	3,430	0.26	1,556	1,557	76.6	9.6
	標準偏差	0.13	450	0.33	198	198	8.6	1.4
	CV (%)	37.6	13.1	125.9	12.9	12.7	11.2	15.1
	n	8	8	8	8	8	8	8
235mg	平均値	0.36	6,291	0.96	2,892	2,896	82.2	10.9
	標準偏差	0.13	661	0.45	320	320	9.7	1.6
	CV (%)	37.4	10.9	46.4	11.1	11.0	10.9	15.1
	n	7	7	7	7	7	7	7
353mg*	平均値	0.43	6,742	0.97	3,964	3,970	92.0	12.2
	標準偏差	0.12	1,686	0.27	743	744	19.6	2.6
	CV (%)	28.5	19.1	27.7	18.7	18.7	20.3	21.3
	n	7	7	7	7	7	7	7

● ネツピタントの薬物速度論的パラメータ

投与量		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-216h} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
118mg*	平均値	0.52	344	68.6	5,706	6,196
	標準偏差	0.06	62	19.8	1,271	1,531
	CV (%)	11.5	17.9	28.8	22.3	24.7
	n	8	8	8	8	8
235mg	平均値	0.52	952	70.4	16,110	17,719
	標準偏差	0.06	138	22.3	3,198	4,067
	CV (%)	12.3	16.1	31.7	19.9	23.0
	n	7	7	7	7	7
353mg*	平均値	0.64	1,160	68.8	23,623	25,944
	標準偏差	0.38	269	14.7	3,550	4,562
	CV (%)	58.8	24.9	21.4	15.0	17.6
	n	7	7	7	7	7

ホスネツピタントの薬物動態試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.1) <承認時評価資料>

図2 日本人健康成人における単回投与時の血中濃度

(※承認された用法及び用量は次のとおりです。)

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスネツピタントとして235 mg を抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。)

- ①脳内の化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) を直接刺激する
 - ②腹部求心性迷走神経に存在する5-HT₃ 受容体を介したCTZ への刺激
 - ③脳や中枢神経に存在するNK₁ 受容体を介した刺激
 - ④精神的要因などにより、大脳皮質が嘔吐中枢を刺激
- ホスネツピタントは、静注後、速やかに活性本体ネツピタントに変換され、NK₁ 受容体に対し、選択的な拮抗作用を示す。

薬物動態

1) 日本人健康成人における単回投与時の血中濃度⁵⁾

日本人健康成人24例にホスネツピタント118^{*}、235または353 mg^{*}を30分間かけて単回点滴静注したときの薬物動態を検討した。血漿中のホスネツピタントは投与開始15分から投与終了時に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した後、0.26~0.97 h の消失半減期 ($T_{1/2}$) で速やかに消失し、また、血漿中のネツピタントもほぼ投与終了時に C_{max} に達したことから、ホスネツピタントは活性本体ネツピタントに速やかに代謝されることが示された。一方、ホスネツピタントから変換されたネツピタントは68.59~70.43 h の $T_{1/2}$ で血漿から緩徐に消失した (図2)。

臨床試験

1) 試験概要

国内第III相二重盲検比較試験 (10057030 試験: CONSOLE)³⁾: 単回投与パート

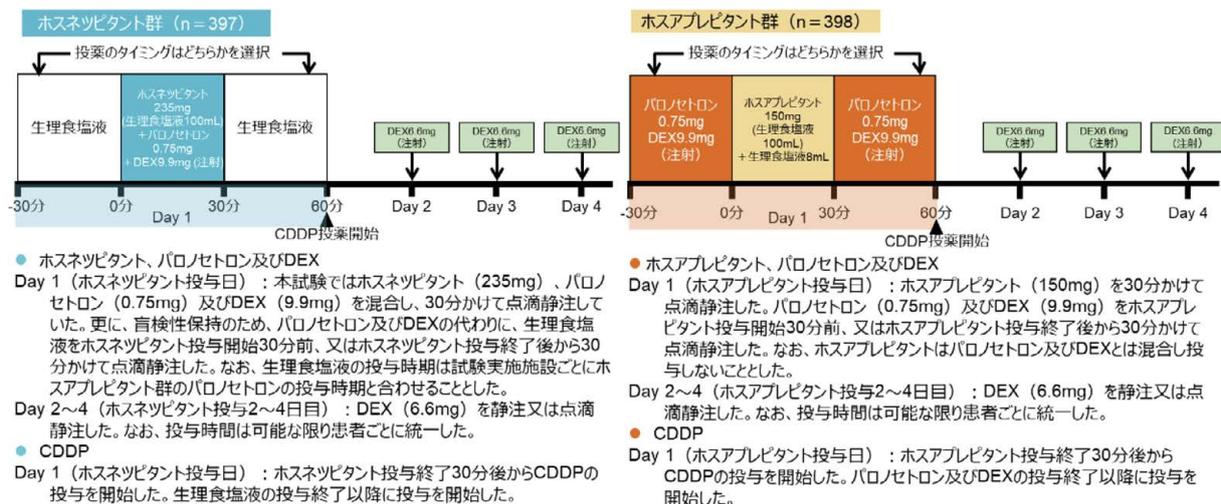
【対象】シスプラチン (CDDP) ≥ 70 mg/m² を含む高度催吐性抗悪性腫瘍剤 (Highly emetogenic chemotherapy: HEC) を投与される悪性腫瘍患者 (795例)

【方法】CDDP (70 mg/m² 以上) 投与患者を対象に、パロノセトロン及びデキサメタゾン (DEX) を併用し、二重盲検下でホスネツピタントを単回点滴静注したときのホスアプレピタントに対する非劣性を検証した (図3)。

【主要評価項目】全期間 (CDDP 投与開始後0~120時間) CR率

【副次評価項目】CDDP 投与開始後0~168時間各項目CR率、治療成功期間 (初回嘔吐性事象発現又は初回制吐処置までの時間) 等

【主な解析計画】有効性の解析について主要評価項目 (全期間CR率) の主解析は、FASを対象に、Mantel-Haenszel流に割合調整因子 [性別 (男性/女性)、年齢区分 (55歳未満/55歳以上)] で層別したホスアプレピタントに対するホスネツピタントの全期間CR率の差及びNewcombeの方法にて両側95% CIを算出し、ホスネツピタント群のホスアプレピタント群に対する非劣性を検討した。また、非劣性が検証された場合には、閉検定手順に従って、優越性の検定を行った。信頼下限が-10% (非劣性マージン) を上回った場合に非劣性



ホスネツピタントの国内第Ⅲ相試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.20) <承認時評価資料> Hata, A, et al., J. Clin. Oncol. 2022; 40 (2) : 180-188
 本試験は大橋薬品工業株式会社がGCP (Good Clinical Practice) を遵守して実施した臨床試験です。

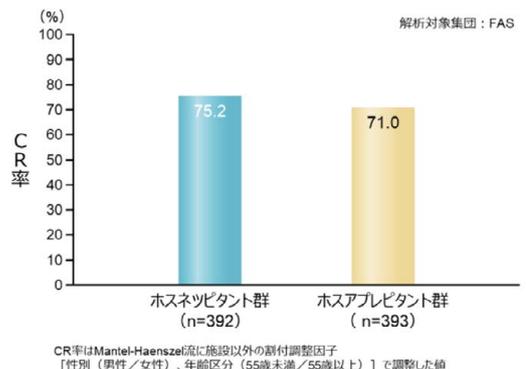
図3 CONSOLE 試験：投与方法

が検証できたと判断し、0%を上回った場合は優越性も検証できたと判断することとした。また、安全性の解析について治療薬投与例を対象として、投与群ごとに有害事象、副作用等について安全性を解析した。

2) 結果 (有効性の解析)

全期間CR率は、ホスネツピタント群で75.2%、ホスアプレピタント群で71.0%であった。ホスネツピタント群とホスアプレピタント群の全期間CR率の群間差 [95% CI] は4.1% [-2.1%~10.3%] であり、群間差の下限値が非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、ホスアプレピタント群に対するホスネツピタント群の非劣性が検証された (図4)。また、非劣性が検証されたため、閉検定手順に従い優越性の検定を行った結果、群間差の95% CIの下限値が0%を上回らなかったため、ホスアプレピタント群に対するホスネツピタント群の優越性は検証されなかった。

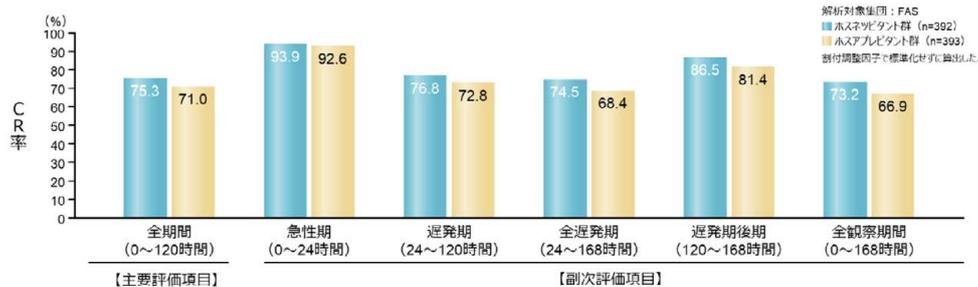
副次評価項目で検討した全観察期間 (0~168時間) でCR率は、ホスネツピタント群で73.2%、ホ



有効性判定項目	嘔吐性事象	制吐処置	悪心の程度
嘔吐完全抑制率 (Complete Response, CR率)	なし	なし	問わない

ホスネツピタントの国内第Ⅲ相試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.20) <承認時評価資料> Hata, A, et al., J. Clin. Oncol. 2022; 40 (2) : 180-188
 本試験は大橋薬品工業株式会社がGCP (Good Clinical Practice) を遵守して実施した臨床試験です。

図4 CONSOLE 試験：主要評価項目；全期間 (CDDP 投与開始後0~120時間) CR率



有効性判定項目	嘔吐性事象	制吐処置	悪心の程度
嘔吐完全抑制率 (Complete Response, CR率)	なし	なし	問わない

ホスネツピタントの国内第Ⅲ相試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.20) <承認時評価資料> Hata, A, et al., J. Clin. Oncol. 2022; 40 (2) : 180-188
 本試験は大橋薬品工業株式会社がGCP (Good Clinical Practice) を遵守して実施した臨床試験です。

図5 CONSOLE 試験：副次評価項目；CDDP 投与開始後0~168時間各項目 CR率

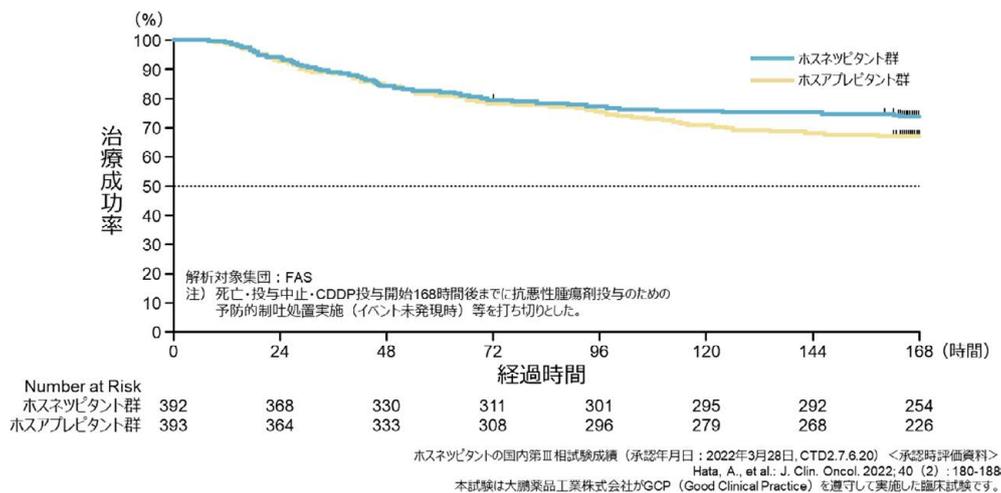


図6 CONSOLE 試験：副次評価項目：治療成功期間

スアプレピタント群66.9%であった(図5)。治療成功期間は次の通りである(図6)。

3) 結果(安全性の解析)

有害事象の発現割合は、ホスネツピタント群で99.5% (390/392例)、ホスアプレピタント群で99.0% (389/393例)であった。いずれかの投与群で発現割合が10%以上であった有害事象は、便秘[ホスネツピタント群：65.1% (255例)、ホスアプレピタント群：60.6% (238例)；以下同順]、好中球数減少[52.3% (205例)、47.8% (188例)]、白血球数減少[43.4% (170例)、39.2% (154例)]、食欲減退[34.9% (137例)、45.0% (177例)]、しゃっくり[34.9% (137例)、39.4% (155例)]、倦怠感[19.9% (78例)、21.4% (84例)]、悪心[15.3% (60例)、15.5% (61例)]、血小板数減少[15.3% (60例)、14.2% (56例)]、注射部位疼痛[5.6% (22例)、13.2% (52例)]であった。

重篤な有害事象の発現割合は、ホスネツピタント群で11.7% (46例)、ホスアプレピタント群で9.4% (37例)であった。そのうち、副作用と判断された事象は、ホスアプレピタント群の2件(虚血性大腸炎及び多形紅斑各1例)であり、ホスネツピタント群で治験担当医師により副作用と判断された事象はなかった。死亡に至った有害事象は認められず、投与中止に至った副作用は、ホスネツピタント群及びホスアプレピタント群でいずれも認められなかった。

副作用の発現割合は、ホスネツピタント群で22.2% (87例)、ホスアプレピタント群で25.4% (100例)であった。

いずれかの投与群で発現割合が5%以上であった副作用は、便秘[ホスネツピタント群：11.2% (44例)、ホスアプレピタント群：13.7% (54例)；以下同順]、しゃっくり[4.8% (19例)、7.1% (28例)]であった。

本剤の位置づけ

CONSOLE 試験では、CDDP を含む HEC 投与患者に対して、NK₁ 受容体拮抗薬ホスアプレピタントに対する非劣性が検証された。

日本癌治療学会「制吐薬適正使用ガイドライン」2015年10月【第2版】一部改訂版 ver.2.2 (2018年10月)において、NK₁ 受容体拮抗薬は、HEC 投与患者に対する使用が推奨されており、中等度催吐性抗悪性腫瘍剤 (Moderately emetogenic chemotherapy: MEC) 投与患者に対しては、催吐性リスクに応じて追加投与が推奨されている。

Drug Information

製品名	アロカリス® 点滴静注 235 mg														
一般的名称	ホスネツピタント塩化物塩酸塩														
薬効分類名	選択的 NK ₁ 受容体拮抗型制吐剤														
規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）														
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性 														
効能又は効果	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）														
効能又は効果に関連する注意	本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）を投与する場合に限り使用すること。														
用法及び用量	他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスネツピタントとして 235 mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回、点滴静注する。														
用法及び用量に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"> ・抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。 ・本剤は、原則としてコルチコステロイド及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。 ・コルチコステロイドの用量については、活性本体ネツピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。 														
重要な基本的注意	本剤の活性本体ネツピタントは CYP3A に対する阻害作用を有し、CYP3A で代謝される抗悪性腫瘍剤を含めた併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。														
特定の背景を有する患者に関する注意	<ul style="list-style-type: none"> ●肝機能障害患者 <ul style="list-style-type: none"> ●中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7 以上） <ul style="list-style-type: none"> ・血中濃度が上昇するおそれがある。 ●生殖能を有する者 <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。 ●妊婦 <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験において、臨床用量の曝露量未満より、ラットで恥骨の未骨化、ウサギで吸収胚数及び胎児死亡数の高値、小型胎児等が認められている。また、ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されている。 ●授乳婦 <ul style="list-style-type: none"> ・治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤の乳汁中への移行が報告されている。 ●小児等 <ul style="list-style-type: none"> ・小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 														
相互作用	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の活性本体ネツピタントは主に CYP3A で代謝される。また、本剤の活性本体ネツピタントは CYP3A 阻害作用を有する。 ●併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="331 1288 1437 1814"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A を阻害する薬剤 ケトコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール、イトラコナゾール等</td> <td>本剤の活性本体ネツピタントの作用が増強するおそれがある。本剤と強い CYP3A 阻害剤との併用は慎重に行うこと。</td> <td>CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A を誘導する薬剤 リファンピシン、フェニトイン等</td> <td>本剤の活性本体ネツピタントの作用が減弱するおそれがある。本剤と強い CYP3A 誘導剤との併用は治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。</td> <td>CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が低下するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A で代謝される薬剤 デキサメタゾン、ドセタキセル、シクロホスファミド、エトポシド、ピモジド、ミダゾラム、エリスロマイシン、経口避妊剤（エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル）等</td> <td>これらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。</td> <td>本剤の活性本体ネツピタントの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A を阻害する薬剤 ケトコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール、イトラコナゾール等	本剤の活性本体ネツピタントの作用が増強するおそれがある。本剤と強い CYP3A 阻害剤との併用は慎重に行うこと。	CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A を誘導する薬剤 リファンピシン、フェニトイン等	本剤の活性本体ネツピタントの作用が減弱するおそれがある。本剤と強い CYP3A 誘導剤との併用は治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が低下するおそれがある。	CYP3A で代謝される薬剤 デキサメタゾン、ドセタキセル、シクロホスファミド、エトポシド、ピモジド、ミダゾラム、エリスロマイシン、経口避妊剤（エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル）等	これらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の活性本体ネツピタントの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
CYP3A を阻害する薬剤 ケトコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール、イトラコナゾール等	本剤の活性本体ネツピタントの作用が増強するおそれがある。本剤と強い CYP3A 阻害剤との併用は慎重に行うこと。	CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。													
CYP3A を誘導する薬剤 リファンピシン、フェニトイン等	本剤の活性本体ネツピタントの作用が減弱するおそれがある。本剤と強い CYP3A 誘導剤との併用は治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の活性本体ネツピタントの血漿中濃度が低下するおそれがある。													
CYP3A で代謝される薬剤 デキサメタゾン、ドセタキセル、シクロホスファミド、エトポシド、ピモジド、ミダゾラム、エリスロマイシン、経口避妊剤（エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル）等	これらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。	本剤の活性本体ネツピタントの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。													

Drug Information (続き)

副作用	次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ●重大な副作用 ・ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） ●その他の副作用		
	5% 以上	1-5% 未満	1% 未満
消化器	便秘	下痢	腹部膨満、腹痛、口内乾燥
肝臓		ALT 上昇	肝機能異常、AST 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇
精神神経系		頭痛、めまい	
呼吸器	しゃっくり		
循環器			QT 延長、心室性期外収縮、高血圧、潮紅
過敏症			蕁麻疹、湿疹
その他		倦怠感、食欲不振	低ナトリウム血症、低カリウム血症、耳鳴、味覚障害
適用上の注意	・薬剤調製時の注意 本剤は泡立つため、輸液バッグ等に注入する際は緩徐に注入し、静かに転倒混和すること。 ・薬剤投与時の注意 本剤は、30 分かけて点滴静注すること。		
薬価基準収載	2022 年 5 月 25 日		
製造販売業者等	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社 文献請求先及び問い合わせ先：大鵬薬品工業株式会社医薬品情報課		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
作成年月	2022 年 11 月		

医薬品リスク管理計画書⁶⁾

アロカリス点滴静注 235 mg に係る
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アロカリス点滴静注235 mg	有効成分	ホスネツピタント塩化物塩酸塩
製造販売業者	大鵬薬品工業株式会社	薬効分類	87239
提出年月	令和4年3月		

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
ショック, アナフィラキシー	5	注射部位反応	6
【重要な不足情報】	頁	なし	6
1.2. 有効性に関する検討事項		頁	
なし		7	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	8
特定使用成績調査 (長期)	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	10

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	11

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい

引用文献

- 1) 嶋田 顕, 田口 進: 癌と化学療法. 2003; 30(6): 760-764.
- 2) ホスネツピタントの国内第II相試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.19) (承認時評価資料) Sugawara, S., et al.: *Cancer* 2019; 125(22): 4076-4083.
- 3) ホスネツピタントの国内第III相試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.20) (承認時評価資料) Hata, A., et al.: *J. Clin. Oncol.* 2022; 40(2): 180-188.
- 4) ホスネツピタントの国内第III相安全性試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.21) (承認時評価資料) Matsuura, K., et al.: *Cancer* 2022; 128(8): 1692-1698.
- 5) ホスネツピタントの薬物動態試験成績 (承認年月日: 2022年3月28日, CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)
- 6) アロカリス点滴静注235 mgに係る医薬品リスク管理計画書. https://www.pmda.go.jp/RMP/www/400107/6371cca5-44db-4f68-82dd-5a52d96b72e8/400107_23914A5A1028_001RMP.pdf Accessed September 5, 2022.

2022年査読者一覧

日本臨床腫瘍薬学会雑誌では、2022年に23号から27号を上梓することができました。これもひとえに、投稿論文に対して、懇切丁寧な審査をいただきました先生方のお陰です。厚く御礼を申し上げます。ありがとうございました。ここに感謝の意を表し、ご氏名を掲載いたします。今後ともご協力を賜りますようお願い申し上げます。

日本臨床腫瘍薬学会 会誌編集委員会

- 相澤 雄介 [防衛医科大学校病院 薬剤部]
青山 剛 [公益財団法人 がん研究会有明病院]
板垣 文雄 [帝京大学 薬学部 臨床薬理学研究室]
市村 丈典 [昭和大学 薬学部 病院薬理学講座/昭和大学横浜市北部病院 薬剤部]
冨瀬 諒 [京都薬科大学 臨床薬疫学分野]
伊與田 友和 [福島県立医科大学附属病院 薬剤部/臨床腫瘍センター]
小笠原 信敬 [株式会社リペリコ]
岡田 浩司 [東北医科薬科大学病院 薬剤部/薬学部 病院薬理学教室]
河添 仁 [慶應義塾大学 薬学部]
熊倉 康郎 [名古屋大学医学部附属病院 薬剤部]
国分 秀也 [東京薬科大学 薬学部]
輿石 徹 [東京医科大学八王子医療センター 薬剤部]
阪田 安彦 [広島市立北部医療センター安佐市民病院 薬剤部]
坂田 幸雄 [市立函館病院 薬剤部 薬物療法科]
佐藤 淳也 [国際医療福祉大学病院 薬剤部/国際医療福祉大学 薬学部]
辻井 聡容 [公立豊岡病院組合立朝来医療センター 薬剤部]
土屋 雅美 [宮城県立がんセンター 薬剤部]
出町 健 [国立がん研究センター東病院 薬剤部]
藤堂 真紀 [埼玉医科大学国際医療センター 薬剤部]
中尾 将彦 [大阪市立総合医療センター 薬剤部/臨床研究センター]
中村 暢彦 [京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター]
縄田 修一 [昭和大学横浜市北部病院 薬剤部 (病院薬理学講座)]
二瓶 哲 [岩手医科大学附属病院 薬剤部]
野村 久祥 [国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 薬剤部/シーズ開発推進部]
藤田 行代志 [群馬県立がんセンター 薬剤部]
藤宮 龍祥 [東京薬科大学 薬学部 医療実務薬学教室]
牧野 好倫 [埼玉医科大学国際医療センター がんゲノム医療科/薬剤部/臨床研究適正推進センター]
松本 浩明 [トマト薬局大島店]
宮崎 雅之 [名古屋大学医学部附属病院 薬剤部]
百 賢二 [昭和大学 統括薬剤部/薬学部病院薬理学]
渡邊 裕之 [パナソニック健康保険組合 松下記念病院 薬剤部]

31名

ご本人にご了承を得た方のみ掲載しております。

(五十音順 敬称略)



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会