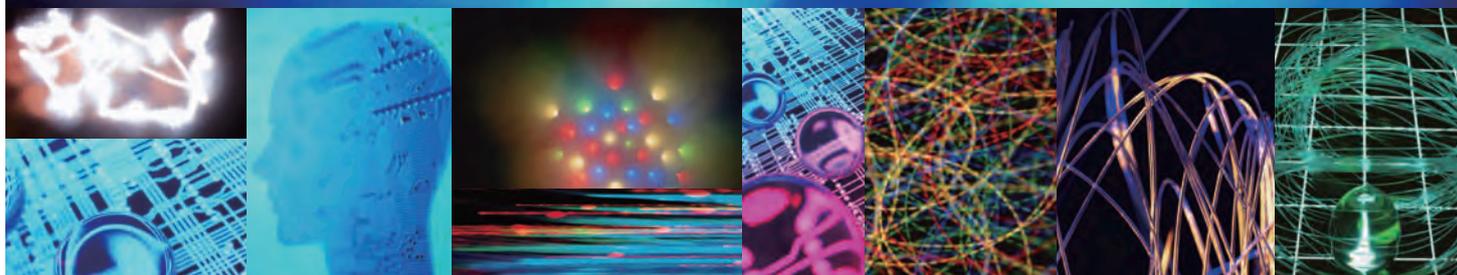


# 日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **26**

2022年7月



 **JASPO**

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

# Contents

## 理事長就任のご挨拶

近藤 直樹 …… 1

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会理事長

## 原 著

### ソラフェニブ服用中の外来肝細胞癌患者に対する電話相談外来支援システム (NexaLink) の有用性の検討

坂田 幸雄<sup>1</sup>, 中嶋 紘文<sup>1</sup>, 北島 智美<sup>2</sup>, 伊藤 由貴子<sup>2</sup>鈴木 和治<sup>3</sup>, 山本 義也<sup>3</sup>, 小林 道也<sup>4</sup> …… 21 市立函館病院薬剤部 2 市立函館病院看護局  
3 市立函館病院消化器病センター 4 北海道医療大学薬学部薬剤学講座

### イサツキシマブ投与方法標準化における有用性と安全性の評価

湯山 聡, 伊勢崎 竜也, 舟越 亮寛 …… 9

医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤部

## 短 報

### 外来処方箋の発行様式が異なるがん拠点病院の外来化学療法に対する保険薬局薬剤師の薬学的管理の比較

平井 俊明<sup>1</sup>, 栗原 晋太郎<sup>2</sup>, 磯貝 明彦<sup>1</sup>, 橋本 佳浩<sup>1</sup>堀川 俊二<sup>2</sup>, 渡邊 英晶<sup>3</sup>, 山下 大介<sup>4</sup>, 安保 圭介<sup>5</sup> …… 161 広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院薬剤科 2 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院薬剤科  
3 廿日市市薬剤師会 4 広島佐伯薬剤師会 5 尾道薬剤師会

## 総 説

### 解説：2021年6月施行「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の概要について

漆原 尚巳 …… 23

慶應義塾大学薬学部 医薬品開発規制科学講座

### 名誉会員記の授与について

加藤 裕芳 …… 28

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会監事 (前理事長)

## 理事長就任のご挨拶

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会  
理事長 近藤 直樹

令和4年3月13日に開催されました令和4年第2回理事会において、新たに理事長に選任されました。この度、このような機会をいただきましたので、理事長就任にあたりご挨拶させていただきます。

これまで日本臨床腫瘍薬学会では、総務委員長5年間、副理事長6年間務めて参りました。総務委員長の在職時、副理事長を務めた最初の4年間は学会の裏方として、活動を支援して参りました。しかしながら、副理事長を務めた最後の2年間は、がん診療病院連携研修の導入、外来がん治療専門薬剤師（BPACC）の創設に向け、表に出て仕事を行うこととなり、それが評価されて、理事の互選により理事長に選任されたと思っています。微力ではございますが、一生懸命、務めて参ります。

さて本会は、がん分野を専門にする学会です。そのため、がん分野に高い技能や知識を有する薬剤師が会員になっていただくことは当然のことですが、これからがんの分野の勉強をはじめめる初任者や、日頃業務上、がん治療の担当にはなっていないものの、知識を得る機会を欲している薬剤師の方々にも本会を活用してほしいと思っています。そのためにも、会員に魅力的な活動を継続していくとともに、最終的には薬剤師としてがん患者へ最善・最良の医療を提供し、安心・安全な薬物療法を提供していけるような活動を進めていきたいと考えています。特に日本人の2人に1人が、がんと診断される（2018年データより）現在、がんは身近な疾患となっています。がん治療は日々進歩しているものの、がんと告知をされ、治療を受ける患者やその家族は、治療や副作用、将来への不安など様々な問題を抱えながら治療と向き合っていることが知られています。その気持ちに薬剤師として寄り添い、支え、不安を少しでも和らげることができるかが薬剤師にも問われており、安心・安全ながん薬物療法を行うために、薬剤師の存在が重要となります。また、がん治療が入院から外来へ移行しており、外来がん治療を充実していくことは本会の大きな柱です。それには病院と薬局の薬剤師の連携を含めた地域医療連携の体制構築が急務です。特に研修会、セミナーを通して、薬局薬剤師のがんに関する知識習得を充実させるとともに、がん治療の実態をより広く把握するために、がん診療病院連携研修を推進していきたいと考えています。さらに、外来がん治療に貢献できるよう外来がん治療認定薬剤師（APACC）やBPACCを目指す環境を整備するとともに、当該専門・認定取得者が、外来がん治療をしっかり支えていってほしいと考えています。

最後に、学会活動を恒常的に進めていくためには、若い世代の人材育成も重要と考えています。本会では学生会員枠も設けていますが、なかなか興味をもっていただく機会が少ないと感じています。そのため、学生会員の特典なども見直していきたいと考えています。その他、ゲノム医療への関与、がん患者やその家族へのサポートに加え、国民へのがん教育にも努めていきたいと考えています。

会員の皆様には、より一層のご支援、ご協力の程、よろしくお願い申し上げます。



# ソラフェニブ服用中の外来肝細胞癌患者 に対する電話相談外来支援システム (NexaLink) の有用性の検討

坂田幸雄<sup>1,†</sup>, 中嶋紘文<sup>1</sup>, 北島智美<sup>2</sup>, 伊藤由貴子<sup>2</sup>  
鈴木和治<sup>3</sup>, 山本義也<sup>3</sup>, 小林道也<sup>4</sup>  
Yukio Sakata<sup>1,†</sup>, Hirohumi Nakajima<sup>1</sup>, Tomomi Kitajima<sup>2</sup>, Yukiko Ito<sup>2</sup>  
Kazuharu Suzuki<sup>3</sup>, Yoshiya Yamamoto<sup>3</sup>, Michiya Kobayashi<sup>4</sup>

## Usefulness of Telephone Consultation Outpatient Support System (NexaLink) for Outpatients with Hepatocellular Carcinoma Taking Sorafenib

### Abstract

Sorafenib is effective against advanced recurrent hepatocellular carcinoma. We introduced an outpatient support system via telephone consultation (NexaLink) for patients under sorafenib treatment at Hakodate Municipal Hospital and examined its clinical benefits in a retrospective cohort study. Of 82 patients under sorafenib treatment between March 2010 and February 2018, 49 utilized NexaLink (NexaLink group) and 33 did not (non-NexaLink group). The median duration of treatment was significantly longer in the NexaLink group (299 days) than in the non-NexaLink group (144 days). Although the response rates showed no significant difference between these groups, the disease control rate was significantly higher in the NexaLink group (73.5%) than in the non-NexaLink group (42.4%). The NexaLink group generally showed fewer side effects of Grade 3 or higher. Thus, NexaLink was considered useful for patients undergoing sorafenib treatment.

### Key words

Sorafenib, NexaLink, Hepatocellular carcinoma, Telephone support, Molecularly-targeted therapy

### 要旨和訳

ソラフェニブは進行・再発肝細胞癌に対し有効な薬剤である。今回、市立函館病院においてソラフェニブ投与を開始した患者を対象に電話相談外来支援システム (NexaLink) を導入し、その有益性について後ろ向きコホート研究により検討した。2010年3月から2018年2月までにソラフェニブ治療が開始された82例の患者のうち、NexaLinkを実施した患者数は49例、非実施は33例であった。服用期間の中央値は、実施群で299日、非実施群で144日であり、実施群の方が有意に長かった。奏効率は実施群と非実施群で有意差はなかったものの、病勢コントロール率はそれぞれ73.5%、42.4%であり実施群のほうが有意に大きかった。Grade3以上の副作用は、実施群のほうがやや少ない傾向にあった。以上の結果より、NexaLinkはソラフェニブ治療において有用なシステムであると考えられる。

キーワード ソラフェニブ, NexaLink, 肝細胞癌, 電話サポート, 分子標的治療薬

[受付: 2021年12月24日 受理: 2022年3月15日]

- 1 市立函館病院薬剤部 Department of Pharmacy, Hakodate Municipal Hospital
- 2 市立函館病院看護局 Department of Nursing, Hakodate Municipal Hospital
- 3 市立函館病院消化器病センター Digestive Disease Center, Hakodate Municipal Hospital
- 4 北海道医療大学薬学部薬剤学講座 School of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido

† Corresponding author

## はじめに

肝細胞癌が発生すると、肝細胞癌の診断後に、肝臓の状態と肝障害度から治療方針が決定される<sup>1)</sup>。その中で薬物治療が適応となるのは、肝切除や肝移植、穿刺局所療法、肝動脈化学療法などがいずれも行えない、いわゆる切除不能進行・再発の肝細胞癌になるが、全身状態 (Performance Status: PS) と肝機能がともに良好な場合にのみ治療を開始することが適応条件として重要である。肝臓癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>において、肝細胞癌の薬物治療に用いることのできる分子標的治療薬としては、ソラフェニブトシル酸塩 (以下、ソラフェニブ)、レゴラフェニブ水和物、レンバチニブメシル酸塩、ラムシルマブ、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法、カボザンチニブリンゴ酸塩であり、その中でもソラフェニブは肝細胞癌に対する治療のうち最初に認可された分子標的治療薬であり、古くから使用されている薬剤である。

ソラフェニブの副作用として、手足皮膚反応 (Hand-foot skin reaction: HFSR)、高血圧、下痢、蛋白尿、甲状腺機能低下、肝機能低下等のさまざまな症状が投与早期から発現する<sup>2,3)</sup>。ソラフェニブ発売以前の肝細胞癌に対する薬物療法としては、テガフル・ウラシルやフルオロウラシルといった殺細胞性の抗癌薬のみであり、肝臓を専門とする医師にとってソラフェニブは初めての分子標的治療薬であった。そのため、分子標的治療薬の特徴的な副作用のマネジメントには難渋していた。さらに、副作用発現時におけるソラフェニブの減量方法等にも注意する必要がある、医師のみで患者のサポートを行っていくのは困難であった。一方、治療効果については、ソラフェニブの長期間の投与により生存期間や無増悪期間の延長が示唆されており<sup>2,3)</sup>、服薬アドヒアランスの向上と投与開始からの副作用対策が必要不可欠とされている。大腸癌領域では、医師、薬剤師、看護師から構成された医療チームにて、特に看護師が中心的な役割となり毎週電話サポートを行い、患者情報をチーム内で共有し対策することで、HFSR の Grade3 以上の発生を抑えたとの報告がある<sup>4)</sup>。

2010年3月より市立函館病院 (以下、当院) では、ソラフェニブの服薬状況の確認や副作用対策について医師・薬剤師・看護師間で連携した電話相談外来支援システム (以下、NexaLink) をチームで行っており、電話サポートにて患者の満足度向上や治療に対する不安の軽減について報告している<sup>5)</sup>。

しかし、肝細胞癌のソラフェニブ療法において、電話サポート介入の有無による有用性を比較した報告はない。今回、NexaLink を実施することによ

る服薬期間の延長を明らかにする目的で、NexaLink 実施群と非実施群についての後ろ向きコホート研究による調査研究を行った。

## 方法

### 1. 対象患者と介入方法

2010年3月から2018年2月の期間において、肝細胞癌治療に対してソラフェニブを入院導入した患者を対象とした。初回開始時に NexaLink について説明を行い、文書により同意が得られた患者のみ実施した。適格基準としては、初回投与量が1日800 mg の患者、Child-Pugh 分類 A の患者、Eastern Cooperative Oncology Group の Performance status (以下、PS) が0または1の患者、入院での導入後、引き続き外来での治療が可能な患者とした。また、入院時において、服用開始前までに、HFSR に対する予防投与としてヘパリン類似物質とベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルが処方され使用方法について説明を行っていない患者は本研究の対象外とした。

介入方法としては、患者の退院後から次回外来受診までの間に、薬剤師または看護師がフォローシート (図1) を用いて電話にて服用状況や副作用についてのモニタリングを行った。以降、外来受診から次回外来のおよそ中間日に電話にて同様のモニタリングを行った。その際に重篤な副作用が疑われた場合は、医師に報告し、医師より患者に対してソラフェニブの減量または休薬の指示を行った。また受診日には、医師の診察前に薬剤師が電話モニタリング以降の服用状況や副作用についてモニタリングを行い、副作用の対処方法などの指導を行った。必要時には診察前までに医師に情報をフィードバックし、必要な支持療法薬等の処方提案を行った。

### 2. 評価項目

主要評価項目は、ソラフェニブの服用期間とした。副次評価項目として服用状況 (減量、増量、休薬の割合)、最大治療効果、副作用、服用中止理由とした。なお、最大治療効果については Modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST)<sup>6)</sup>にて完全奏功 (Complete response: CR)、部分奏功 (Partial response: PR)、安定 (Stable disease: SD)、進行 (Progressive disease: PD)、奏効率 (Response rate: RR)、病勢コントロール率 (Disease control rate: DCR) について評価を行った。また、副作用については、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 を用いて評価した。

## ネクサリンク フォローアップシート(通常時)

患者名: \_\_\_\_\_ 担当者名: \_\_\_\_\_

連絡年月日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日 ( )回目  
 連絡時間: 午前/午後 \_\_\_\_\_時 \_\_\_\_\_分頃

(チェック)がついた場合、主治医へご報告をお願いします。

**1. 受診状況**

受診状況 受診日には必ず受診されていますか?  
 はい  
 いいえ → 前回の受診日を聞く。( \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日)

**2. 服用状況**

1) 服用錠数 ネクサバルは1日に何錠服用されていますか?  
 ( )錠 (通常は1回2錠。2錠以外の場合は主治医の指定錠数を確認し、その錠数以外の場合は主治医へ報告)

2) 服用回数 ネクサバルは1日に何回服用されていますか?  
 ( )回 (通常は1日2回。2回以外の場合は主治医の指定回数を確認し、その回数以外の場合は主治医へ報告)

3) 服用方法 ネクサバルは水またはぬるま湯で服用されていますか?  
 はい  
 いいえ → 服用方法を具体的に記入

4) 飲み忘れ 飲み忘れたことはありませんか?  
 ある → 「ある」の場合のみ、下記質問へ  
 ない  
 ない  定時以外に服用  飲み忘れ分をまとめて次回服用

5) 高脂肪の食事を取られる場合、食事前1時間から食事後2時間の間を避けて服用されていますか?  
 はい  いいえ

**3. 副作用についての確認**

1) 手足症候群 手や足に次のような症状がありませんか?  
 ない  
 ある → 症状の発現箇所を印を付ける

① 乾燥(1) ※ ( )内の数字はグレード  
 ② 皮膚知覚過敏(1)  
 ③ 感覚異常: ビリビリ感、チクチク感、ビリビリ感(1)  
 ④ しびれ(1)  
 ⑤ 皮膚の赤み: 痛みなし(1)、痛みあり(2)  
 ⑥ むくみ、腫脹: 痛みなし(1)、痛みあり(2)  
 ⑦ 爪: 変形(1)、割れる(2)  
 ⑧ 皮膚が割れる、ひび割れ、ただれや傷(3)  
 ⑨ 水ぶくれ、強い痛み(3)

2) その他の副作用 発疹、高血圧、疲労感、めまい、下痢、食欲不振、脱毛など普段と違う症状が現れていませんか?  
 ない  
 ある → 症状を具体的に記入

**4. その他** 患者さんが、治療に関して疑問や不安を感じている事柄があれば記入

図1 フォローアップシート

### 3. 統計解析

NexaLink 実施群と非実施群における2群間の比較では、患者背景、服用状況、最大治療効果はカイ2乗検定あるいはFisherの正確確率検定、服用期間はMann-WhitneyのU検定を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

### 4. 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に従い、当院倫理委員会の承認(承認番号: 2019-18)を得て実施した。

## 結果

### 1. 患者背景

研究対象期間である2010年3月から2018年2月のうち、進行・再発肝細胞癌患者に対してソラフェ

ニブの投与を開始した患者は100例であった。その中で適格基準および除外基準を満たした本研究の対象患者は82例であり、NexaLink 実施群が49例、非実施群が33例であった。それぞれの患者背景を比較したところ、年齢、男女比、PS0の割合、背景肝ならびにChild Pugh分類Aの点数のいずれも、両群間に有意な差は認められなかった(表1)。

### 2. 服用期間日数と服用状況(表2)

服用期間(日数)については、NexaLink 実施群の中央値(範囲)は299日(15-1,784日)、非実施群では144日(15-848日)であり、実施群の方が有意に長く服用していた( $P = 0.017$ )。服用中に減量した患者の割合、減量後に減量前の投与量に戻した割合においては、有意差はないものの、NexaLink 実施群の割合が高い結果となった。休薬した患者の割合についてはNexaLink 実施群において統計学的に有意な差を認めた( $P = 0.038$ )。

表1 患者背景

NexaLink (割合)		実施群 (n=49) (59.8%)	非実施群 (n=33) (40.2%)	P値
年齢		69.6 (54-84)	69.2 (50-85)	0.761 <sup>a)</sup>
男		44 (89.8%)	29 (87.9%)	0.785 <sup>a)</sup>
女		5 (10.2%)	4 (12.1%)	
PS	0	48 (98.0%)	33 (100%)	0.409 <sup>ab)</sup>
	1	1 (2.0%)	0 (0%)	
背景肝	HBV	16 (32.7%)	10 (30.3%)	0.957 <sup>b)</sup>
	HCV	17 (34.6%)	12 (36.4%)	
	NBNC	16 (32.7%)	11 (33.3%)	
Child - Pugh分類A点数	5	42 (85.7%)	30 (90.9%)	0.481 <sup>a)</sup>
	6	7 (14.3%)	3 (9.1%)	

数値は平均 (範囲) , またはn (%) . a) カイ2乗検定, b) Fisherの正確確率検定. PS : performance status.

表2 服用期間日数と服用状況

		NexaLink実施群 (n=49)	NexaLink非実施群 (n=33)	P値
服用期間日数		299 (15-1,784)	144 (15-848)	0.017 <sup>c)</sup>
減量した割合	あり	32 (65.3%)	17 (51.5%)	0.212 <sup>a)</sup>
	なし	17 (34.7%)	16 (48.5%)	
減量後、減量前の投与 量に戻した割合	あり	12 (37.5%)	3 (17.6%)	0.151 <sup>a)</sup>
	なし	20 (62.5%)	14 (82.4%)	
休薬した割合	あり	23 (46.9%)	8 (24.2%)	0.038 <sup>a)</sup>
	なし	26 (53.1%)	25 (75.8%)	

数値は中央値 (範囲) ; またはn (%) . a) カイ2乗検定, c) Mann-WhitneyのU検定.

表3 最大治療効果

	NexaLink実施群 (n=49)	NexaLink非実施群 (n=33)	P値
Complete response (CR)	0 (0%)	0 (0%)	—
Partial response (PR)	4 (8.2%)	1 (3.0%)	0.3408 <sup>a)</sup>
Stable disease (SD)	32 (65.3%)	13 (39.4%)	0.0208 <sup>a)</sup>
Progressive disease (PD)	12 (24.5%)	16 (48.5%)	0.0246 <sup>a)</sup>
不明または判定不能	1 (2.0%)	3 (9.1%)	0.1461 <sup>a)</sup>
Response rate (RR)	4 (8.2%)	1 (3.0%)	0.3408 <sup>a)</sup>
Disease control rate (DCR)	36 (73.5%)	14 (42.4%)	0.0047 <sup>a)</sup>

n (%) . a) カイ2乗検定, Disease control rate (CR+PR+SD : DCR) .

### 3. 最大治療効果

NexaLink 実施群と非実施群の最大治療効果を表3に示す。両群においてCRを得られず、PR、SD、PDの割合はそれぞれ8.2%、65.3%、24.5%と3.0%、39.4%、48.5%であり、PRとSDにおいては、NexaLink 実施群での割合が高い結果を示した。また、CR、PR、SDの合計からなるDCRは、NexaLink 実施群73.5%、非実施群42.4%と、NexaLink 実施群の治療効果は有意に良好であった ( $P=0.0047$ )。

### 4. 副作用 (表4)

発生した副作用の全項目は、NexaLink 実施群46例 (93.9%)、非実施群32例 (97.0%) に認められた。血液検査値異常を示した患者の割合は、NexaLink 実施群39例 (79.6%)、非実施群26例 (78.8%) であり重篤 (Grade3以上) な血液検査値異常は、NexaLink 実施群10例 (20.4%)、非実施群6例 (18.2%) に認められた。血液検査値異常以外の副作用は、NexaLink 実施群40例 (81.2%)、非実施群28例 (84.9%) に認められ、重篤 (Grade3以上) なものは、NexaLink 実施群9例 (18.4%)、非実施群10例 (30.3%) に認められた。

表4 副作用

項目	NexaLink実施群 (n=49)		NexaLink非実施群 (n=33)	
	All	Grade	All	Grade
全項目	46 (93.9%)	14 (28.6%)	32 (97.0%)	12 (36.3%)
血液検査値異常	39 (79.6%)	10 (20.4%)	26 (78.8%)	6 (18.2%)
AST増加	31 (63.3%)	0	18 (54.5%)	0
ALT増加	30 (61.2%)	0	17 (51.5%)	0
血小板数減少	16 (32.7%)	6 (12.2%)	10 (30.3%)	4 (12.1%)
総ビリルビン値上昇	14 (28.6%)	1 (2.0%)	6 (18.2%)	0
貧血	10 (20.4%)	1 (2.0%)	5 (15.2%)	1 (3.0%)
白血球減少	8 (16.3%)	2 (4.1%)	5 (15.2%)	1 (3.0%)
クレアチン増加	7 (14.3%)	0	4 (12.1%)	0
血液検査値異常以外	40 (81.2%)	9 (18.4%)	28 (84.9%)	10 (30.3%)
手足皮膚反応	17 (34.7%)	4 (8.2%)	10 (30.3%)	6 (18.2%)
高血圧	10 (20.4%)	2 (4.1%)	6 (18.2%)	2 (6.1%)
下痢	9 (18.4%)	3 (6.1%)	9 (27.3%)	2 (6.1%)
嘔吐	8 (16.3%)	0	5 (15.2%)	0
食欲不振	8 (16.3%)	0	3 (9.1%)	0
疲労	7 (14.3%)	2 (4.1%)	6 (18.2%)	2 (6.1%)
倦怠感	7 (14.3%)	0	6 (18.2%)	0
発熱	4 (8.2%)	0	1 (3.0%)	0
肺炎	3 (6.1%)	0	1 (3.0%)	0
発疹/落屑	2 (4.1%)	0	4 (12.1%)	2 (6.1%)
悪心	2 (4.1%)	0	2 (6.1%)	0
味覚異常	2 (4.1%)	1 (2.0%)	1 (3.0%)	0
口腔粘膜炎	1 (2.0%)	0	2 (6.1%)	0
鼻出血	1 (2.0%)	0	2 (6.1%)	0

CTCAE v3.0-JCOG

表5 服用中止理由

	NexaLink実施群 (n=45)	NexaLink非実施群 (n=31)
副作用	9 (20.0%)	11 (35.5%)
病勢の増悪	27 (60.0%)	13 (41.9%)
患者希望	2 (4.4%)	—
転院	—	1 (3.2%)
判別不能	7 (15.6%)	6 (19.4%)

n (%)

## 5. 服用中止理由

2018年3月31日現在で、NexaLink実施群において継続服用中の4例を除いた、服用中止となった45例の内訳は、病勢の増悪が最も多く27例(60.0%)、次いで副作用が9例(20.0%)、その他としては、病勢の増悪か副作用によるものか判別できない状態悪化が7例(15.6%)、患者より服用中止の希望のあったケースが2例(4.4%)であった。また、非実施群での継続服用中の2例を除いた31例の内訳は、病勢の増悪が最も多く13例(41.9%)、副作用11例(35.5%)、その他としては、病勢の増悪か副作用によるものか判別できない状態悪化6例(19.4%)、他院へ転院1例(3.2%)であった(表5)。

### 考察

今回、肝細胞癌のソラフェニブ療法において、電話サポートであるNexaLinkを実施することにより、ソラフェニブの服用期間が延長したことが明らかになった。

内服抗がん薬に対する電話サポートの取り組みについては、他施設でも実施しており、実施方法や有用性について多数報告されている<sup>4,7,8)</sup>。特に大腸癌治療においては、カペシタビンとオキサリプラチンの併用療法に対し、初回治療を受けた患者の副作用管理を評価した報告がある<sup>7)</sup>。Matsuokaらの医療チームは、医師、薬剤師、看護師から構成され、特に看護師が中心的となり毎週電話サポートを行い、それによって得られた情報をチーム内で共有することで、次の来院時にその次に起こる可能性が高い副作用の対策を考えている。その結果、DCRの上昇やHFSRのGrade3以上の発生を抑え、さらに患者アンケートから全ての患者が満足したと報告している<sup>4)</sup>。またNakamuraらは<sup>4)</sup>、同じ大腸癌でカペシタビンを含む化学療法に対して、看護師が1週毎に合計6回の電話サポートを行い、3サイクルまでのGrade3のHFSRの発現率について調査し、電話サポートを実施することで発現率を減少させたとしている。いずれの研究においても、電話サポートの有益性を示唆するものではあるが、非介入群との比較は行われていない<sup>4,7,8)</sup>。したがって今回、先行研究と同様の電話サポート手法であるNexaLinkの、肝細胞癌患者に対する有益性を明らかにするために、NexaLink実施群と非実施群の比較検証する意義があると考えた。

全国的な肝細胞癌患者の平均年齢は約76歳であり<sup>9)</sup>また、男性に特に多い疾患である。今回対象となった患者も同様に高齢者が多く、男性の比率は約90%と高い割合であった。背景肝については、全国ではC型肝炎の割合が最も高い傾向だが<sup>10,11)</sup>、北

海道では全国に比べC型肝炎の割合とB型肝炎の割合が拮抗しており<sup>12)</sup>、今回のデータも同様の傾向を示していた。NexaLink実施群、非実施群ともに年齢、性別、PS、背景肝およびChild-Pugh分類については、Aの中でもより肝臓の状態が良い5点の割合について有意差はなかった。したがって、両群とも同じ条件でソラフェニブの服用を開始しており、大きな偏りは存在していないことが示された。

これまでに報告されている癌患者を対象とした電話サポートによる有益性の研究では、患者の満足度や重大な副作用の軽減化などが示されているが、有効性に関する服用期間の延長に関する報告はない。今回の検討の主要評価である患者の服用期間の中央値は、NexaLink実施群では299日、非実施群では144日と有意な差があり( $P=0.0174$ )、実施群の方が約2倍長く服用していた。このことは、電話サポートを行うことが服用期間の延長につながるという新しい知見といえる。

次に、副次評価として、投与量の変更や休薬についてNexaLinkの実施との関係性について検討したところ、電話サポートと医師への情報提供等を行うことによって、副作用等に基づき減量した患者の割合に有意な差はなかったものの、休薬した症例割合については、NexaLink実施群の方が有意に高い結果となった。このように定期的な電話サポートにて患者の症状を聞き取り、医師に情報提供し、症状にあわせて迅速に服薬調整を行うことで、服用期間を延長させることができたと考えられる。また、DCRの達成率については、NexaLink群の方が有意に高かったため、電話等含めた患者サポートをすることでソラフェニブの服用期間が長くなり、薬剤の効果を最大限に発揮するのに貢献している可能性があることが示唆された。

安全性に関する評価として、非血液毒性に関しては、NexaLink実施・非実施群ともに頻度については差がなかったものの、HFSRに関しては、発現頻度に大きな差があった。今回、NexaLinkによる医療者の細やかなサポートが、患者の副作用マネジメント力を高め、保湿剤などのアドヒアランスが向上し、HFSRが減少したと推察される。

NexaLink実施群で副作用中止が少なかった理由について、副作用を軽微な段階で発見し、中止に至らせず、適切な支持療法の追加や適切な減量を行えたと考えられる。

NexaLinkの有用性の最終的な目的はソラフェニブの効果を最大に発揮することであり、その目標を達成することで生存期間が長くなると考える。そのために重要なことのひとつ目は、医師の指示通りに決められた用量を決められた時間に服用していることを確認していくことであると考えられる。二つ目は、服用中に発現した副作用に対して早い段階から減量や

休薬を指示し、副作用が改善したら元の用量に戻し(増量)ながら、病勢が増悪するまで長く服用することであると考える。この二つのことを医療スタッフが確認していくには患者とのコミュニケーションを通じて信頼関係を築いていくことが重要でありかつ必要である。NexaLinkは電話や問診等の患者サポートを通してきめ細かにサポートすることが可能であり、服薬期間の延長を証明できた。またNexaLinkは、我々医療者が患者に役に立つ取組みであることを認識してお互いに協力すれば、病院の施設の規模などに関係なく簡単に実施することができる患者サポートの一つになり得ると考える。

今回 NexaLink の有益性について研究を行ったが、実施・非実施群の設定においてランダム化をしておらず、また単一の施設における100症例未満の比較的小数例の検討ではあるものの、ソラフェニブの服薬期間の延長を示すこと、およびDCRが高いことを示すことができた。一方、NexaLinkのような遠隔サポートシステムは、交通事情のよくない地方医療でもきめ細やかな支持療法の提供が可能なシステムである。さらに、新型コロナウイルス感染症の蔓延下では、免疫力の低い患者が頻繁な来院を回避するにも有用なシステムである。今後は、複数の施設における多くの患者を対象としたNexaLinkの有益性を検証する必要がある。

## 結論

NexaLinkはソラフェニブの服用期間の延長に寄与し、肝細胞癌治療に貢献できるシステムであるといえる。

## 謝辞

論文作成では国際医療福祉大学病院の佐藤淳也氏にアドバイスをいただきましたことを深く感謝申し上げます。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 日本肝臓学会編：肝臓診療ガイドライン2017年版，金原出版，東京，2017.
- 2) Llovet JM, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390.
- 3) Cheng A, et al.: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 25–34.
- 4) Nakamura M, et al.: Telephone support for capecitabine management in Japanese colorectal cancer patients, *市立札幌病院医学誌*, 2016; 75(2): 181–187.
- 5) 山本義也, 他: 市中病院における進行肝細胞癌に対するソラフェニブ副作用対策の工夫, *肝胆膵*, 2017; 75(2), 345–351.
- 6) Lencioni R, et al.: Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma, *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 52–60.
- 7) Matsuoka H, et al.: Multidisciplinary approach to the management of capecitabine-associated hand foot syndrome in cancer patients receiving capecitabine plus oxaliplatin and bevacizumab for advanced colorectal cancer, *Fujita Medical Journal* 2017; 13(1): 1–5.
- 8) Suzuki S, et al.: Impact of outpatient pharmacy interventions on management of thyroid patients receiving lenvatinib, *SAGE Open Med* 2020; 8: 1–38.
- 9) 国立がん研究センター：がん情報サービス「がん登録・統計」, 2021.
- 10) Tateishi R, et al.: A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update, *J Gastroenterol* 2018. doi: 10.1007/s00535-018-1532-5 [Epub ahead of print] Medline
- 11) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000794199.pdf>
- 12) <http://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2347-related-articles/related-articles-438/6673-438r01.html>.2019.5.31

# イサツキシマブ投与方法標準化における有用性と安全性の評価

湯山 聡<sup>†</sup>, 伊勢崎 竜也, 舟越 亮寛  
Satoshi Yuyama<sup>†</sup>, Tatsuya Isezaki, Ryohkan Funakoshi

## Evaluation of Usefulness and Safety in Standardization of Isatuximab Administration

### Abstract

Isatuximab dosing is defined in milligrams per hour. The prescribed dose has to be converted to an infusion rate expressed volumetrically in milliliters per hour. In this study, we evaluated the efficacy and safety of a standardized protocol for the administration of isatuximab. Between September 2020 and March 2021, 20 patients received isatuximab at Kameda General Hospital, of which 9 were allocated to the control group (manual preparation of the infusion by a pharmacist) and 11 to the standardized group (protocol preparation of the infusion by a pharmacist). The median time to prepare the infusion was 8.0 min and 1.5 min in the control and protocol groups, respectively. The incidence of infusion reactions was 22.2% in the control group and 36.4% in the protocol group, and both were less than grade 3. Preparation using the standardized protocol was significantly shorter. The standardized protocol may enable safe and efficient chemotherapy.

### Key words

Isatuximab, standardization, multiple myeloma, patient safety, optimization

### 要旨和訳

イサツキシマブ (Isatuximab: 以下, Isa) の投与速度は、時間あたりの投与量 (mg/時間) で設定されており、投与量に応じた点滴速度 (mL/時間) へ換算する必要がある。そこで我々は安全かつ効率的な化学療法の施行を目的に、Isa 投与方法標準化プロトコル (以下、標準化プロトコル) を作成・運用し、その有用性と安全性を後方視的に評価した。2020年9月～2021年3月の期間に、亀田総合病院で Isa を投与した患者20例を対象とし、対照群9名と標準化群11名について比較した。薬剤師による点滴速度設計時間の中央値はそれぞれ8.0分、1.5分であり、標準化群の点滴速度設計時間は有意に短かった。Infusion reaction の発現率はそれぞれ22.2%、36.4%で、いずれも Grade 3未滿であった。標準化プロトコルにより、安全かつ効率的に化学療法が施行できる可能性がある。

キーワード イサツキシマブ, 標準化, 多発性骨髄腫, 医療安全, 最適化

### 緒言

多発性骨髄腫は、形質細胞の単クローン性 (腫瘍性) 増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) の血清・尿中増加により特徴づけ

られる疾患であり、本邦での発症率、死亡率ともに年々増加傾向にある<sup>1)</sup>。新規薬剤の導入により治療成績は著しく向上しているが<sup>2)</sup>、一方で再燃を繰り返し治療が困難な疾患とされている<sup>3,4)</sup>。

イサツキシマブ (Isatuximab: 以下, Isa) は CD38 抗原を標的とした IgG1 型モノクローナル抗体製剤

[受付: 2022年3月26日 受理: 2022年5月26日]

医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤部 Department of Pharmacy, Kameda General Hospital

<sup>†</sup> Corresponding author

であり、本邦では再発または難治性多発性骨髄腫 (relapsed/refractory multiple myeloma: 以下、RRMM) を効能効果として2020年6月に承認された。RRMM患者を対象としたICARIA-MM試験において、ポマリドおよびデキサメタゾン併用群 (Pd群) と比較し、Isaを上乗せした群 (Isa-Pd群) は無増悪生存期間を有意に延長させた<sup>5)</sup>。

米国ではTCD14029試験のパートB<sup>6)</sup>の結果に基づき、初回投与方法・2回目投与方法・3回目以降投与方法がそれぞれ点滴速度 (mL/時間) で設定された「固定輸注量を用いた投与方法 (Fixed-volume Infusion Method)」が承認されているが、本邦ではInfusion reaction (以下、IR) 発現のリスクを考慮し、ICARIA-MM試験のプロトコールに基づき、時間あたりの投与量 (mg/時間) で設定された「体重に基づく輸注量を用いた投与方法 (Weight-based Infusion Method)」が承認されている (表1)<sup>7)</sup>。そのため、実際に投与する前には投与速度を時間あたりの投与量 (mg/時間) から点滴速度 (mL/時間) に換算する必要がある。また、ICARIA-MM試験において多くの患者で総量が250 mLとなるように希釈されていたことから、希釈後の総量を250 mLとするように設定されている<sup>7)</sup>。

しかしながら、総量が固定されていることで投与量ごとに希釈後の濃度 (1.4~3.2 mg/mL) が異なり、体重35~80 kgの患者において初回投与方法・2回目以降投与方法・再開時投与方法を合わせて約135の投与方法の中から、投与量に応じた点滴速度 (mL/時間) へ換算する必要がある。

亀田総合病院 (以下、当院) では、電子カルテの標準機能での点滴速度 (mL/時間) への自動換算が困難であったため、当初薬剤師主導で患者ごとに点

滴速度への換算を行い、点滴速度計画を提案していた。製薬企業から点滴速度換算表<sup>8)</sup>や点滴速度換算ツールなどを用いての情報提供も行われているが、実臨床では点滴速度への換算プロセスの煩雑さや点滴速度間違いなどの医療安全上のリスクがあり、それらを低減するためにより効率的で安全な投与方法が求められていた。プロセスの標準化はエラーを減らし、均一性を達成する一般的な手法の1つであり<sup>9)</sup>、投与方法の標準化はこの課題の改善策の1つとして期待できたが、Isa投与方法標準化における有用性や安全性については明らかになっていない。

今回、我々は安全かつ効率的な化学療法を施行することを目的に、希釈後の濃度を2.0 mg/mLと設定し、初回投与方法・2回目以降投与方法・再開時投与方法の3つの投与方法で構成したIsa投与方法標準化プロトコール (以下、標準化プロトコール) を作成・運用し、その有用性と安全性について評価したので報告する。

## 方法

### 1. 対象患者および調査期間

2020年9月~2021年3月の期間に当院で再発または難治性の多発性骨髄腫に対して化学療法を施行し、Isaを投与した患者を対象とした。なお、各薬剤の投与量や中止・延期・減量基準は当院のレジメンに準拠した。

### 2. 標準化プロトコール

Isaの投与量は1回10 mg/kgとした。適合性試

表1 日本および米国における投与速度と当院の標準化プロトコールの投与速度

#### 日本における投与速度

投与方法	投与開始からの経過時間ごとの投与速度 (mg/時間)							
	0~30分	30~60分	60~90分	90~120分	120~150分	150~180分	180~210分	210分~
初回投与方法	175		225	275	325	375	400	
2回目以降投与方法	175		275	375	400			
再開時投与方法	87.5	137.5	187.5	237.5	287.5	337.5	387.5	400

#### 米国における投与速度

投与方法	投与開始からの経過時間ごとの投与速度 (mL/時間)							
	0~30分	30~60分	60~90分	90~120分	120~150分	150~180分	180~210分	210分~
初回投与方法	25		50	75	100	125	150	
2回目投与方法	50	100	150	200				
3回目以降投与方法	200							

#### 当院の標準化プロトコールの投与速度

投与方法	投与開始からの経過時間ごとの点滴速度 (mL/時間)							
	0~30分	30~60分	60~90分	90~120分	120~150分	150~180分	180~210分	210分~
初回投与方法	88		113	138	163	188	200	
2回目以降投与方法	88		138	188	200			
再開時投与方法	44	69	94	119	144	169	194	200

験において低濃度 (1.4 mg/mL) 及び高濃度 (8 mg/mL) での安定性が確認されていることから、希釈後の濃度は2.0 mg/mLとした。電子カルテのレジメンマスターの希釈倍率機能を用いて、希釈後の濃度が2.0 mg/mLとなるように総量を設定した。投与速度は ICARIA-MM 試験<sup>5)</sup> のプロトコールに基づき、初回投与法・2回目を以降投与法・再開時投与法のいずれかに従い、輸液ポンプを用いて投与を行った (表1)。IRの重症度の評価には、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: 以下、CTCAE) version 5.0を用いた。初回投与法は88 mL/時間から開始とし、IRが認められなかった場合は、投与開始60分後から30分ごとに25 mL/時間ずつ速度を上げ、最大200 mL/時間まで可能とした。2回目を以降投与法は88 mL/時間から開始とし、IRが認められなかった場合は、投与開始60分後から30分ごとに50 mL/時間ずつ速度を上げ、最大200 mL/時間まで可能とした。再開時投与法はGrade 2のIR発現後にGrade 1以下まで回復した場合に、44 mL/時間から再開とし、IRの再発が認められなければ、30分ごとに25 mL/時間ずつ速度を上げ、最大200 mL/時間まで可能とした。バイタルサインの測定は、投与開始前、速度変更前、投与終了時に実施した。また、IR予防の前投薬として、アセトアミノフェン500 mg, dl-クロルフェニラミンマレイン酸塩10 mg, ファモチジン20 mg, デキサメタゾン40 mg (75歳以上は20 mgへ減量とし、患者の状態により適宜減量可能)を必須とした。なお、標準化プロトコールは当院のレジメン登録委員会にて2020年10月27日に承認され、2020年11月1日以降は全例対象とした。

標準化プロトコールの運用前は、全量が250 mLとなるように希釈し、点滴速度換算表<sup>8)</sup>を用いて薬剤師が点滴速度への換算を行った。点滴速度設計は、血液・腫瘍内科専任の薬剤師2名が行うこととした。

### 3. 調査方法および調査項目

患者背景として、初回投与前の年齢、性別、体重、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS)、M蛋白の種類、国際病期分類 (International Staging System: ISS) および改訂国際病期分類 (Revised International Staging System: R-ISS)、前治療レジメン数、自家造血幹細胞移植歴、呼吸器疾患の既往、心疾患の既往およびIsaの投与量、希釈後濃度、希釈後総量、推定初回投与時間を電子カルテより後方視的に調査した。

本調査の主要評価項目は有用性と安全性とした。有用性の評価として、薬剤師による点滴速度設計時間の測定を行った。点滴速度設計時間は、初回投与前に薬剤師が投与速度 (mg/時間) から点滴速度

(mL/時間)へ換算を行い、初回投与法・2回目を以降投与法・再開時投与法の3つの点滴速度計画を提案し、電子カルテに記録するまでに要した時間と定義した。安全性の評価として、有害事象とインシデントを調査した。有害事象は、医薬品リスク管理計画 (risk management plan: 以下、RMP)<sup>10)</sup>に記載されている安全性検討項目の重要な特定されたリスクに該当する有害事象 (IR, 骨髄抑制、感染症)の発現率と重症度について、CTCAE version 5.0を用いて電子カルテより後方視的に調査した。IRは注入に伴う反応 (Infusion related reaction)、骨髄抑制は白血球減少及び好中球数減少、血小板数減少、貧血、発熱性好中球減少症、感染症はMedDRAの器官別大分類 (System Organ Class: SOC)の感染症及び寄生虫症に分類される有害事象とした。また、希釈後総液量が250 mLを上回った症例に関しては心不全の新規発症の有無、心不全の既往がある場合には心不全の増悪の有無を調査した。インシデントは当院の医療従事者より報告された薬剤関連インシデント報告からデータを抽出し、Isaに関連するインシデントとその内容を調査した。インシデントは当院の医療安全管理規程に則り、過失による医療事故、過失のない医療事故、警鐘事例 (患者に発生し、死亡・永続的な危害・重大な一時的な危害を結果的に生じる患者の安全に関連する事例)、ニアミス (間違ったことが起きたが、患者に実施されなかった事例)の総称と定義した。

副次評価項目は有効性とし、国際骨髄腫ワーキンググループ (International Myeloma Working Group: IMWG)が定める多発性骨髄腫の効果判定基準<sup>11)</sup>を用い、治療効果判定が確認可能な患者での全奏効率 (overall response rate: 以下、ORR)を調査した。全奏効率は、ICARIA-MM試験<sup>5)</sup>に準じて厳密完全寛解 (stringent complete response: 以下、sCR)、完全寛解 (complete response: 以下、CR)、非常に良い部分寛解 (very good partial response: 以下、VGPR)の割合と定義した。

### 4. 統計学的検討

標準化プロトコールの運用前を「対照群」、運用後を「標準化群」と定義し、2群に分類して比較を行った。連続変数は中央値 (範囲) で表記し、比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。名義変数の比較にはFisherの正確確率検定を用いた。検定における有意水準は5%とし、 $P < 0.05$ の場合に統計学的に有意差があると判定した。統計解析ソフトはEZR version 1.55<sup>12)</sup>を使用した。

### 5. 倫理規定

本調査は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、当院の臨床研究倫理審査委員会の

承認を得て行った（倫理審査承認番号 [20-148]）。

## 結果

### 1. 患者背景

調査期間内に Isa が投与された患者は20例であった。そのうち、対照群は9例、標準化群は11例であった。標準化プロトコールから逸脱した症例はなかった。年齢の中央値（範囲）は対照群で72.0（58-86）歳、標準化群で69.0（58-88）歳であり、男性はそれぞれ7例（77.8%）、5例（45.5%）、体重の中央値（範囲）はそれぞれ58.4（42.3-81.5）kg、50.2（37.2-86.7）kgであった。標準化群の1例は初診時のR-ISSが電子カルテより入手困難であった。前治療レジメン数の中央値（範囲）は、対照群で3（2-9）

レジメン、標準化群で7（1-11）レジメンであり、自家造血幹細胞移植歴のある患者はそれぞれ4例（44.4%）、3例（27.3%）であった。対照群のうち、1例（11.1%）が呼吸器疾患の既往、4例（44.4%）が心疾患の既往を有する患者であった。標準化群では呼吸器疾患の既往1例（9.1%）、心疾患の既往4例（36.4%）であった。心不全の既往を有する患者は標準化群に1例（9.1%）であった。Isaの投与量の中央値（範囲）は対照群で600（400-800）mg/body、標準化群で540（370-900）mg/bodyであった。希釈後濃度は標準化群が2.0 mg/mLに対して、対照群の中央値（範囲）は2.4（1.6-3.2）mg/mLであった。希釈後総量は対照群が250 mLに対して、標準化群の中央値（範囲）は270（185-450）mLであり、希釈後総量が250 mLを上回った症例は6例であった（表2）。

表2 患者背景

		対照群 (n = 9)	標準化群 (n = 11)	P value
年齢 (years)		72.0 (58-86)	69.0 (58-88)	1.000 <sup>a)</sup>
男性 (%)		7 (77.8)	5 (45.5)	0.197 <sup>b)</sup>
体重 (kg)		58.4 (42.3-81.5)	50.2 (37.2-86.7)	0.710 <sup>a)</sup>
PS	0	1 (11.1)	2 (18.2)	0.877 <sup>b)</sup>
	1	6 (66.7)	8 (72.7)	
	2	1 (11.1)	0 (0.0)	
	3	1 (11.1)	1 (9.1)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	
M蛋白の種類	IgG 型	5 (55.6)	3 (27.3)	0.658 <sup>b)</sup>
	IgA 型	2 (22.2)	4 (36.4)	
	BJ 型	2 (22.2)	3 (27.3)	
	IgD 型	0 (0.0)	1 (9.1)	
ISS	I	2 (22.2)	5 (45.5)	0.635 <sup>b)</sup>
	II	3 (33.3)	3 (27.3)	
	III	4 (44.4)	3 (27.3)	
R-ISS	I	1 (11.1)	1 (9.1)	0.758 <sup>b)</sup>
	II	7 (77.8)	6 (54.5)	
	III	1 (11.1)	3 (27.3)	
	不明	0 (0.0)	1 (9.1)	
前治療レジメン数		3 (2-9)	7 (1-11)	0.157 <sup>a)</sup>
自家造血幹細胞移植歴		4 (44.4)	3 (27.3)	0.642 <sup>b)</sup>
呼吸器疾患の既往		1 (11.1)	1 (9.1)	1.000 <sup>b)</sup>
心疾患の既往		4 (44.4)	4 (36.4)	1.000 <sup>b)</sup>
投与量 (mg/body)		600 (400-800)	540 (370-900)	0.819 <sup>a)</sup>
希釈後濃度 (mg/mL)		2.4 (1.6-3.2)	2.0	0.154 <sup>a)</sup>
希釈後総量 (mL)		250	270 (185-450)	0.279 <sup>a)</sup>
推定初回投与時間 (時間)		2.5 (1.9-3.1)	2.3 (1.8-3.3)	0.818 <sup>a)</sup>

中央値（範囲）またはn (%) a)Mann-WhitneyのU検定 b)Fisherの正確確率検定

PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ISS : International Staging System, R-ISS : Revised-International Staging System

## 2. 薬剤師による点滴速度設計時間

薬剤師による点滴速度設計時間の中央値（範囲）は対照群8.0（4.0-22.0）分、標準化群1.5（0.8-2.3）分であり、標準化群の点滴速度設計時間は対照群に比

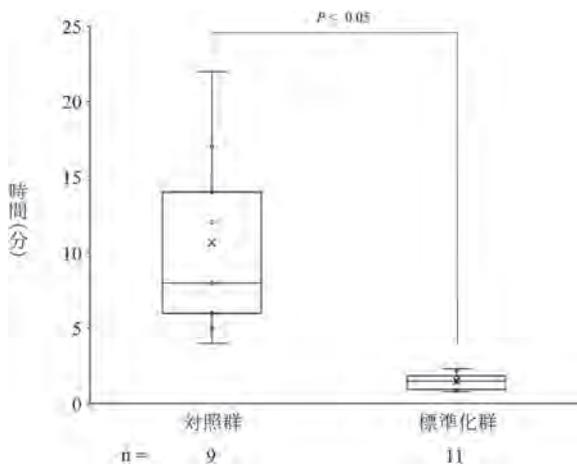


図1 薬剤師による点滴速度設計時間の比較  
Mann-WhitneyのU検定

べて統計学的に有意に短かった（図1）。

## 3. 有害事象の発現率と重症度

調査期間内に発生した有害事象は、対照群9/9例（100%）、標準化群11/11例（100%）に認めた。RMPの重要な特定されたりスクに該当する有害事象としてIRは対照群2/9例（22.2%）、標準化群4/11例（36.4%）に認めた。重症度はいずれもGrade 3未満であった。骨髄抑制は対照群9/9例（100%）、標準化群11/11例（100%）に認め、Grade 3以上の割合は対照群6/9例（66.7%）、標準化群10/11例（90.9%）であった。標準化群において、発熱性好中球減少症は認めなかった。感染症は対照群3/9例（33.3%）、標準化群3/11例（27.3%）に認めた。対照群で感染性小腸結腸炎1/9例（11.1%）、サイトメガロウイルス感染再燃1/9例（11.1%）、膿疱性皮膚疹1/9例（11.1%）、標準化群で咽頭炎1/11例（9.1%）、敗血症及び骨感染1/11例（9.1%）、胆道感染1/11例（9.1%）

表3 有害事象の発現率と重症度

医薬品リスク管理計画書 重要な特定されたりスク		CTCAE v5.0 - JCOG		対照群 (n = 9)	標準化群 (n = 11)	P value
Infusion reaction	注入に伴う反応 (Infusion related reaction)	全体	All Grades	2 (22.2)	4 (36.4)	0.64
			≧ Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		初回投与	All Grades	1 (11.1)	3 (27.3)	0.59
			≧ Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		2回目以降	All Grades	1 (11.1)	1 (9.1)	1.00
			≧ Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	-
骨髄抑制	全体	All Grades	9 (100.0)	11 (100.0)	-	
		≧ Grade 3	6 (66.7)	10 (90.9)	0.29	
	白血球減少	All Grades	6 (66.7)	10 (90.9)	0.29	
		≧ Grade 3	2 (22.2)	5 (45.5)	0.37	
	好中球数減少	All Grades	8 (88.9)	11 (100.0)	0.45	
		≧ Grade 3	4 (44.4)	9 (81.8)	0.16	
	血小板数減少	All Grades	8 (88.9)	9 (81.8)	1.00	
	≧ Grade 3	1 (11.1)	4 (36.4)	0.32		
感染症	発熱性好中球減少症	All Grades	1 (11.1)	0 (0.0)	1.00	
		≧ Grade 3	1 (11.1)	0 (0.0)	0.67	
	貧血	All Grades	9 (100.0)	10 (90.9)	0.45	
		≧ Grade 3	3 (33.3)	5 (45.5)	0.45	
	咽頭炎	All Grades	3 (33.3)	3 (27.3)	1.00	
		≧ Grade 3	0 (0.0)	3 (27.3)	0.22	
感染性小腸結腸炎	敗血症及び骨感染	All Grades	0 (0.0)	1 (9.1)	0.45	
		≧ Grade 3	0 (0.0)	1 (9.1)	0.45	
	胆道感染	All Grades	0 (0.0)	1 (9.1)	0.45	
		≧ Grade 3	0 (0.0)	1 (9.1)	0.45	
	感染性小腸結腸炎	All Grades	0 (0.0)	1 (9.1)	0.45	
		≧ Grade 3	0 (0.0)	1 (9.1)	0.45	
	サイトメガロウイルス感染再燃	All Grades	1 (11.1)	0 (0.0)	-	
		≧ Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	-	
	膿疱性皮膚疹	All Grades	1 (11.1)	0 (0.0)	0.45	
		≧ Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	-	

n (%) Fisherの正確確率検定

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, JCOG: Japan Clinical Oncology Group

を認めた。対照群で認めた感染症の重症度はいずれも Grade 3 未満であったが、標準化群で認めた感染症3例の重症度は Grade 3 であった(表3)。希釈後総液量が250 mLを上回った5例において、心不全の新規発症はなかった。また、心不全の既往を有するかつ希釈後総液量が250 mLを上回った1例において、心不全の増悪は認められなかった。

#### 4. インシデント

調査期間内に報告された薬剤関連インシデント報告のうち、Isaに関連するインシデントは12件であった。すべてニアミスであり、それぞれバイアル穿刺時のコアリングが1件、重量監査システムにおける秤量値または総重量の誤差5%超が10件、薬剤ラベルの記載漏れが1件であった。Isaの投与に関連するインシデントは0件であった。調査期間内に過失による医療事故、過失のない医療事故、警鐘事例の報告はなかった。

#### 5. 全奏効率

調査期間内に治療効果判定が確認可能な患者でのORRは、対照群で6/9例(66.7%)、標準化群で7/11例(63.6%)であった。内訳は、対照群でsCRが4/9例(55.6%)、CRが1/9例(11.1%)、VGPRが1/9例(11.1%)であった。標準化群ではsCRが6/11例(54.5%)、CRが1/11例(9.1%)であった。

### 考察

本邦において、IsaはRRMMに対する有効性と安全性が認められた治療選択肢の1つである。一方で、実臨床での点滴速度への換算プロセスの煩雑さや点滴速度間違いなどの医療安全上のリスクがある。

本調査ではIsaの投与方法を標準化し、希釈濃度を均一にすることで、点滴速度(mL/時間)への換算プロセスを排除し、電子カルテの希釈倍率機能を用いて総量の計算を自動化した。その結果、標準化群では点滴速度設計時間が有意に減少した。標準化の有用性の例として、内田らはインスリンスライディングスケールの標準化により作業効率が向上したと認識した医師・看護師が多かったと報告している<sup>13)</sup>。本調査の結果からも、標準化プロトコルによりIsa投与方法の効率化が期待できると考えられる。

標準化プロトコルの安全性に関して、IRの発現に関連する投与速度は、ICARIA-MM試験<sup>5)</sup>において安全性が確認されている投与速度プロトコルを遵守しており、両群でIRの発現率および重症度は同程度であった。標準化群でGrade 3以上の骨髄抑制、特に白血球減少、好中球数減少、血小板数減

少の発現数が多い傾向にあった。このことは、対照群と比較して標準化群の患者背景で前治療レジメン数が多い傾向にあったことが、骨髄抑制の発現率および重症度が高かった要因の一つである可能性が考えられる。同様に、標準化群でGrade 3以上の感染症の発現数が多い傾向にあったと考えられる。標準化プロトコルでは希釈後総量が標準化前と比較して増加する可能性があり、本調査では最大で希釈液量が450 mLとなった症例があった。希釈後総液量が250 mLを上回った症例および心不全の既往を有する症例において、心不全の新規発症・増悪は認められなかったが、希釈後総量が増えることにより循環血液量が増加し、うっ血性心不全が増悪する可能性がある。

2020年の日本医療機能評価機構において、輸液ポンプの流量設定を誤った事例などの分析が行われ、投与速度の誤入力や流量単位の誤認識などの事例が確認されている<sup>14)</sup>。約135の投与法に及ぶ点滴速度(mL/時間)の換算プロセスは、点滴速度間違いなどの医療安全上の潜在的なリスクになり得ると考えられる。内田らの報告<sup>13)</sup>ではインスリンスライディングスケールの標準化により80%以上の看護師はインシデントが減少していると回答しており、三宅らの報告<sup>15)</sup>では標準化によりインシデント件数が定量的に減少した。標準化プロトコルでも同様により換算プロセスを排除し、点滴速度指示を統一することでインシデントの低減効果が期待できると考えられる。本調査では調査期間内にIsaの投与方法に関するインシデントは認められなかった。本薬剤の導入初期は投与方法の標準化は実施されていなかったが、事前に投与速度間違いのリスクが高い薬剤であることを薬剤師より事前に問題提起し、積極的に点滴速度設計に関与してリスク低減に努めた。その後、標準化プロトコルを導入し、投与全体におけるリスクが低減したことから、調査期間においてインシデントの発生を認めず、薬剤師による主導的な投与管理および標準化プロトコルがインシデントの未然回避につながったと考えられる。

副次評価項目であるORRについては、本調査において既報<sup>5)</sup>より高い傾向にあり、特に両群ともにsCRが多い傾向にあったが、交絡因子を調整した統計学的解析ができていないため、今後はさらに症例を蓄積して評価する必要がある。

本調査には限界点がある。本調査は単施設の後ろ向き研究かつ、症例数が限られており、十分な検出力が得られていない可能性があるため、 $\beta$ エラー(第二種の過誤)を考慮して結果を解釈する必要がある。また、血液・腫瘍内科専任の薬剤師2名のみでの検証であるため、一般化するには血液・腫瘍内科専任以外の薬剤師、薬剤師の経験年数や認定の有無を含めた様々な背景の薬剤師での検証が望まれる。

多発性骨髄腫における標準化プロトコルの有用性および安全性の評価については、さらなる症例の蓄積が必要である。

一方で、日本人における Isa の安全性を評価した臨床試験の症例数は、国際共同第 III 相試験の ICARIA-MM 試験<sup>5)</sup> で 9 例、IKEMA 試験<sup>16)</sup> で 7 例、海外第 I/II 相試験の TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2<sup>17)</sup> で 1 例 (アジア人)、国内第 I/II 相試験の TED14095 試験<sup>18)</sup> で 33 例と限られており、日本人を対象とした本調査の結果は一定の価値はあると考える。

米国で承認されている「固定輸注量を用いた投与方法 (Fixed-volume Infusion Method)」は投与時間の短縮が期待でき、IR 発現率は 40% と報告されている<sup>6)</sup>。IR 発現率を直接比較することはできないが、既報<sup>5)</sup> の 38% や本調査結果の標準化群の 36% と同程度の頻度であった。しかし、固定輸注量を用いた投与方法は日本人での安全性は確立しておらず、本邦ではまだ承認された投与方法ではない。標準化プロトコルは、希釈濃度を固定することで本邦において承認されている「体重に基づく輸注量を用いた投与方法 (Weight-based Infusion Method)」のプロトコルを遵守しつつ、点滴速度換算表<sup>8)</sup> や点滴速度換算ツールなどの外部ツールを用いない最適な投与方法を実現した。

本邦においては、標準化プロトコルにより投与方法を効率化することで病院のリソースへの負担を軽減しつつ、安全性を損なうことなく、これまでもよりも円滑に化学療法を実施できることが示唆された。

## 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) 日本血液学会, 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版. <http://www.jshem.or.jp/gui-he-mali/table.html>, 2022 年 3 月 19 日アクセス
- 2) Ozaki S, et al.: Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma, *Blood Cancer J* 2015; 5(9): e349. doi: 10.1038/bcj.2015.79
- 3) Kumar SK, et al.: Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients, *Leukemia* 2014; 28(5): 1122–1128.
- 4) Verelst SGR, et al.: Long-term outcomes in patients with multiple myeloma: A retrospective analysis of

the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS), *HemaSphere* 2018; 2(4): e45. doi: 10.1097/HS9.0000000000000045

- 5) Attal M, et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM) a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study, *Lancet* 2019; 394(10214): 2096–2107.
- 6) Usmani SZ, et al.: Final results of a phase 1b study of isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma, *Leukemia* 2021; 35(12): 3526–3533.
- 7) サークリサ® 点滴静注添付文書 サノフィ株式会社, 2021 年 11 月改訂: 第 3 版.
- 8) サークリサ® 適正使用ガイド サノフィ株式会社, 2021 年 12 月改訂.
- 9) Nissinboim N, et al.: Process standardization and error reduction: A revisit from a choice approach, *Saf Sci* 2018; 103: 43–50.
- 10) サークリサ® 点滴静注に係る医薬品リスク管理計画書 サノフィ株式会社, 2021 年 12 月更新.
- 11) Durie BGM, et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma, *Leukemia* 2006; 20(9): 1467–1473.
- 12) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452–458.
- 13) 内田祝子, 他: インスリン治療の安全性向上のための取り組み—インスリンスライディングスケールの標準化—, 日本医療マネジメント学会雑誌, 2006; 17: 329–334.
- 14) 日本医療機能評価機構, 2020 年第 61 回報告書 輸液ポンプ・シリンジポンプの設定に関連した事例 [https://www.med-safe.jp/pdf/report\\_2020\\_1\\_T002.pdf](https://www.med-safe.jp/pdf/report_2020_1_T002.pdf), 2021 年 9 月 20 日アクセス
- 15) 三宅祥三, 他: 医療安全への終わりなき挑戦 武蔵野赤十字病院の取り組み, エルゼビア・ジャパン, 2005: 35–40.
- 16) Moreau P, et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet* 2021; 397(10292): 2361–2371.
- 17) Dimopoulos M, et al.: Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, *Blood* 2021; 137(9): 1154–1165.
- 18) Sunami K, et al.: Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: A Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study, *Cancer Sci* 2020; 111(12): 4526–4539.

# 外来処方箋の発行様式が異なるがん拠点病院の外来化学療法に対する保険薬局薬剤師の薬学的管理の比較

平井俊明<sup>1,†</sup>, 栗原晋太郎<sup>2</sup>, 磯貝明彦<sup>1</sup>, 橋本佳浩<sup>1</sup>  
堀川俊二<sup>2</sup>, 渡邊英晶<sup>3</sup>, 山下大介<sup>4</sup>, 安保圭介<sup>5</sup>

Toshiaki Hirai<sup>1,†</sup>, Shintaro Kurihara<sup>2</sup>, Akihiko Isogai<sup>1</sup>, Yoshihiro Hashimoto<sup>1</sup>  
Shunji Horikawa<sup>2</sup>, Hideaki Watanabe<sup>3</sup>, Daisuke Yamashita<sup>4</sup>, Keisuke Abo<sup>5</sup>

## Comparison of Pharmacological Management by Insurance Pharmacy Pharmacists for Outpatient Chemotherapy in Designated Cancer Care Hospital with Different Outpatient Prescription Patterns

### Abstract

In recent years, cancer chemotherapy is shifting to outpatients, and community-hospital pharmacists collaboration has been established for the early detection of adverse events. In addition, health insurance pharmacists can contribute to safe drug therapy by keeping track of medication information. However, information is limited regarding medical institutions that provide in-hospital medication dispensing.

Therefore, in order to understand the current situation and to establish future collaboration, we conducted a survey on the actual status of pharmacological management of anticancer drugs and compared the results with those of health insurance pharmacist in the respective practice areas of designated cancer care hospital, which issue outpatient prescriptions over a wide area and collaborate with health insurance pharmacist, and designated cancer care hospital, which do not collaborate with health insurance pharmacist due to in-hospital medication dispensing.

The survey results revealed no significant differences in the teaching methods, contents, or methods of confirming adverse events between the two areas. Thus, the results show that in-hospital medication dispensing of designated cancer care hospitals has little effect on the medication guidance of local insurance pharmacists. Therefore, it was thought that collaboration was possible.

### Key words

designated cancer care hospital, in-hospital medication dispensing, anticancer drugs, health insurance pharmacist, community-hospital pharmacists collaboration

### 要旨和訳

近年、がん化学療法は外来へと移行しており、有害事象の早期発見のために病院と地域の保険薬剤師の間で連携がなされている。それにより、保険薬剤師は投薬情報を把握することができ、安全な薬物療法に貢献できる。しかし、外来院内調剤を行っている医療機関の地域では、連携に関する報告が少なく不明な点が多い。

そこで今回、現状を把握し今後の連携を構築するために、院外処方箋を発行し保険薬局と連携を行っているがん診療連携拠点病院（拠点病院）と、外来院内調剤で保険薬局と連携を行っていない拠点病院、それぞれの診療エリアの保険薬局薬剤師に、抗がん剤の薬学的管理に関する実態調査を行い比較した。調査結果から、両地域間で指導方法や内容、有害事象

〔受付：2022年1月7日 受理：2022年4月18日〕

- 1 広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院薬剤科 Department of Pharmacy, Hiroshima Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives Hiroshima General Hospital
- 2 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院薬剤科 Department of Pharmacy, Hiroshima Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives Onomichi General Hospital
- 3 廿日市市薬剤師会 Hatsukaichi City Pharmaceutical Association
- 4 広島佐伯薬剤師会 Hiroshima-Saeki Pharmaceutical Association
- 5 尾道薬剤師会 Onomichi Pharmaceutical Association

† Corresponding author

の確認方法に大きな違いはなかった。従って、拠点病院が外来院内調剤であることが、地域の保険薬剤師の服薬指導に及ぼす影響は少ないことが示唆された。このことから、連携は可能と考えられた。

キーワード がん診療連携拠点病院, 外来院内調剤, 抗がん剤, 保険薬剤師, 薬薬連携

## 緒言

がん診療連携拠点病院(拠点病院)は、全国どこでも質の高いがん医療を提供できるよう、厚生労働省により全国で405箇所指定されている<sup>1)</sup>。各病院は地域を対象に、市民公開講座、がん治療や緩和ケアに関する講演会等を行っており、緩和ケアやがん教育をはじめとするがんに関する普及啓発に努めている。薬学的管理においては、2020年度診療報酬改定で連携充実加算および薬剤服用歴管理指導料特定薬剤管理指導加算2が新設され、病院と地域の保険薬剤師との連携は益々加速し、がん薬物療法有害事象の早期発見に取り組んでいる<sup>2)</sup>。その多くは処方元の医療機関と処方箋を受取する保険薬局との間の連携によるもの<sup>3,4)</sup>である。しかし、外来院内調剤を行っている拠点病院の診療エリアにおける保険薬剤師は、処方箋をきっかけとした連携をとりづらい。その為か、保険薬剤師からの取り組みについての報告は少なく、薬学的管理には不明な点が多い。

現在、広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院(広島総合病院)と広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院(尾道総合病院)はともに、国指定の地域がん診療連携拠点病院である。広島総合病院は外来院内調剤を行っており、連携充実加算を算定していない。内服薬に関する情報は、薬歴を患者

表1 廿日市地区および尾道地区の現状と病院の概要

	廿日市地区	尾道地区
病院数	20	11
薬局数	115	101
国勢調査人口	253,736	131,170
高齢化率	28.85%	36.1%

	広島総合病院	尾道総合病院
病床数	531	393
勤務薬剤師数	36	26
外来化学療法担当薬剤師数	4	3
日本臨床腫瘍薬学会	3	0
外来がん治療認定薬剤師数		
日本病院薬剤師会	1	2
がん薬物療法認定薬剤師数		
外来化学療法件数	494件/月	364件/月
がん患者指導管理料(八)	22件/月	44件/月
トレーシングレポート受領枚数	2枚/月	63枚/月

が希望した場合にだけお薬手帳に記載しており、注射抗がん剤の情報は提供していない。同地域においてがん治療を主として診療を行っている医療機関は無く地域のがん診療を担っている。一方、尾道総合病院は2002年4月から院外処方箋を発行しており、連携充実加算を2020年9月から算定している。お薬手帳にレジメン名を記載しレジメンをホームページ上で公開している。同地域においてがん治療を行っている医療機関が他にもあり、いずれも院外処方箋を発行している。

そこで今回、外来院内調剤を行っている拠点病院の診療エリアにおける保険薬局との情報共有の方法やがん薬物療法有害事象の早期発見に取り組む方法を構築するため、広島総合病院の地域の保険薬局と、尾道総合病院の地域の保険薬局それぞれの保険薬剤師に、抗がん剤の薬学的管理に関する実態調査を行い比較した。

## 方法

### 1. 対象および調査期間

広島総合病院の診療エリアにある廿日市市薬剤師会・広島佐伯薬剤師会(廿日市地区)の会員、尾道総合病院の診療エリアにある尾道薬剤師会(尾道地区)の会員に対しアンケート調査を行った。アンケートは各薬剤師会の代表者から会員の所属する保険薬局へメールまたはFAXにより、アンケート依頼書を送付しGoogle formを用いて回答を得た。メールアドレスは収集せず、ログインも不要とした。調査期間を廿日市地区は2021年6月1日~6月30日まで。尾道地区は2021年6月21日~7月16日とした。

### 2. アンケート内容

抗がん剤の服薬指導実態について調査した。保険薬剤師が行っている抗がん剤の服薬指導の現状を把握するために「抗がん剤の服薬指導の経験および現状」に関する6項目(33選択肢)、お薬手帳でがん治療が記載してあった場合の対応方法を把握するために「がん治療がお薬手帳等に記載されている患者への服薬指導」に関する5項目(22選択肢)を調査した。複数回答可の質問には、自由記載も可能とした。また、薬剤師の経験年数や勤務薬局の状況、病院での勤務経験、薬局の加算の算定状況についても

調査を行った。

### 3. 統計解析

調査結果の検定には、廿日市地区と尾道地区で回答を分けて集計し、回答数が5以下を含む項目の比較には、Fisherの正確確率検定を用い、回答数が6以上の項目の比較には $\chi^2$ 検定を用い $p<0.05$ を統計学的有意とし評価した。すべての統計解析にはEZR<sup>5)</sup>を使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学付属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。

### 4. 倫理的配慮

本研究において、アンケートは無記名で行われ、広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院倫理委員会の審査を受け実施した。(審理番号21-18)

## 結果

### 1. アンケート回収状況および回答者の内訳(表2)

アンケートは廿日市地区52名(回収率23%)、尾道地区42名(回収率42%)から回答を得て比較した。両地区において薬剤師の性別、職歴に差はなかった。廿日市地区では「単一の開業医」(廿日市地区:81% vs 尾道地区:45%)、尾道地区では、「総合病院」(4% vs 38%)から処方を受ける薬剤師が有意に多かった( $p<0.05$ )。両地区において「健康サポート薬局」の認定および「専門医療機関連携薬局」の認定取得予定には差がなく、廿日市地区では「地域連携薬局」(56% vs 29%)( $p<0.05$ )を取得予定と答えた薬剤師が多かった。

### 2. 保険薬局での抗がん剤の服薬指導についての現状

#### (1) 抗がん剤の服薬指導の経験および現状(表3-a)

抗がん剤の服薬指導経験の有無に差は認めなかった(87% vs 88%)。

指導方法、指導内容に地域差は認めなかった。更に、有害事象や体調の確認時期も地域差は認めなかったが、確認方法では、地域差があり廿日市地区には訪問して確認する薬剤師が有意に多かった(13% vs 0%)( $p<0.05$ )。

#### (2) がん治療がお薬手帳に記載されている患者への薬学的管理(表3-b)

お薬手帳等にレジメンが記載されているのを見たことがある割合は尾道地区が有意に高かった(19% vs 67%)( $p<0.05$ )。レジメンの記載を見て良

かった点については、地域差は認めなかった。困った点では、「内容がわかりにくい」の回答が尾道地区で有意に多かった(0% vs 71%)。他の薬局や医療機関で調剤された抗がん剤をお薬手帳等で見たとある薬剤師に地域差は認めず(77% vs 83%)、指導時に確認した内容も同様に地域差を認めなかった。

## 考察

外来処方箋の発行様式が異なる病院の地域の保険薬局薬剤師に対し、抗がん剤の薬学的管理について実態調査を行った。

回答した薬剤師の内訳に大きな地域差はなかったが、服薬指導内容で「分子標的治療薬」の指導経験に地域差(表3-a, 2)があった。これは、拠点病院からの処方箋の有無により、受取する処方内容に違いがあったと思われる。「注射抗がん剤」の指導経験に地域差が出たのは、廿日市地区には認定薬剤師がいること(表2, 6)や専門医療機関連携薬局の取得予定薬局があったこと(表2, 3)が影響したと考えられる。地域にがん治療に精通した薬剤師がいることで総合的ながん治療の指導が行えていることが推測された。

服薬指導の方法および内容、有害事象や体調の確認時期に地域差はなかったが、確認方法では地域差がみられた。在宅患者訪問薬剤管理指導料の算定の有無に地域差がない(表3-a, 6)にも関わらず、廿日市地区では「訪問して確認」の回答があった(表3-a, 6)。これについては今回の調査が不十分なため詳細は不明であるが、開業医の処方箋を受取する薬局が多かった(表2, 1)ことが関係しているのかもしれない大変興味深い結果であった。

「お薬手帳等でがん化学療法のレジメンが記載されているのを見たことがありますか」の問いに関して「見たことがある」と答えた薬剤師に地域差があった(19% vs 67%)( $p<0.05$ )ものの、見た場合の対応に違いはなかった(表3-b, 8)。また、「お薬手帳等で他の薬局や医療機関から抗がん剤が調剤されているのを見たことがありますか」の問いに関して「見たことがある」と答えた薬剤師が両地域ともに75%以上(表3-b, 10)であり、「調剤した薬以外については確認していない」と答えた薬剤師が両地域ともに10%以下(表3-b, 11)であった。さらに、お薬手帳などで抗がん剤や併用薬の情報を提供されることで、「用法・用量」、「相互作用」、「有害事象の有無」についても確認できていた(表3-b, 11)。また、廿日市地区ではお薬手帳に内服薬の情報しか記載されていないにも関わらず広島総合病院へのトレーニングレポートを作成していた(表1)。これらのこと

表2 回答した薬剤師の内訳

	廿日市地区	尾道地区	
会員数	222	101	
回答者数 (回答率)	52 (23%)	42 (42%)	
	廿日市地区 (n=52)	尾道地区 (n=42)	p 値
1. 薬局に来る処方箋はどこの医療機関からの処方が多いですか.			
総合病院	2 (4%)	16 (38%)	<0.05 <sup>**2</sup>
単科の病院	8 (15%)	7 (17%)	1 <sup>**1</sup>
単一の開業医	42 (81%)	19 (45%)	<0.05 <sup>**1</sup>
2. 在宅患者訪問薬剤管理指導料の算定をしていますか.			
算定あり	36 (69%)	30 (71%)	0.996 <sup>**1</sup>
算定なし	16 (31%)	12 (29%)	
3. 特定薬剤管理指導加算2の算定をしていますか.			
算定あり	0 (0%)	0 (0%)	1 <sup>**2</sup>
算定なし	52 (100%)	42 (100%)	
4. 薬局の取得しているまたは取得する予定の認定を教えてください。(複数回答可)			
健康サポート薬局	19 (37%)	12 (29%)	0.41 <sup>**1</sup>
専門医療機関連携薬局 (予定)	3 (6%)	0 (0%)	0.11 <sup>**2</sup>
地域連携薬局 (予定)	29 (56%)	12 (29%)	<0.05 <sup>**1</sup>
取得は無く取得の予定もない	22 (42%)	23 (55%)	0.23 <sup>**1</sup>
5. 性別を教えてください.			
男	18 (35%)	15 (36%)	1 <sup>**1</sup>
女	34 (65%)	27 (64%)	
6. 職歴を教えてください。(どちらも勤務歴がある場合は両方でチェック)			
保険薬局の勤務年数			
3年未満	8 (15%)	2 (5%)	0.176 <sup>**2</sup>
3年以上5年未満	4 (8%)	1 (2%)	0.376 <sup>**2</sup>
5年以上10年未満	7 (13%)	2 (5%)	0.181 <sup>**2</sup>
10年以上20年未満	16 (31%)	17 (40%)	0.445 <sup>**1</sup>
20年以上	17 (33%)	20 (48%)	0.208 <sup>**1</sup>
病院の勤務年数			
病院での勤務経験はない	28 (54%)	22 (52%)	1 <sup>**1</sup>
3年未満	8 (15%)	8 (19%)	0.846 <sup>**1</sup>
3年以上5年未満	7 (13%)	5 (12%)	1 <sup>**1</sup>
5年以上10年未満	6 (12%)	5 (12%)	1 <sup>**1</sup>
10年以上20年未満	2 (4%)	1 (2%)	1 <sup>**2</sup>
20年以上	1 (2%)	1 (2%)	1 <sup>**2</sup>
7. 現在取得している認定を教えてください。(複数回答可)			
日本臨床腫瘍薬学会	1 (2%)	0 (0%)	1 <sup>**2</sup>
外来がん治療認定薬剤師			
日本医療薬学会	1 (2%)	0 (0%)	1 <sup>**2</sup>
地域薬学ケア専門薬剤師 (がん)			

※1:  $\chi^2$  検定、※2: (n≤5) Fisher 検定

から、拠点病院が外来院内調剤であるか否かによって地域の保険薬剤師の治療に対する関心の程は左右されるものではないと考えられる。

昨今、抗がん剤の併用療法や新規作用機序の薬剤が増加し、有害事象は多岐にわたっている。安全に治療を継続するには患者に応じたフォローアップ

表 3-a 服薬指導の経験および現状

	廿日市地区 (n=52)	尾道地区 (n=42)	p 値
1. 抗がん剤の服薬指導の経験はありますか。(複数回答可)			
服薬指導の経験がある	45 (87%)	37 (88%)	1 <sup>※1</sup>
服薬指導の経験がない	7 (13%)	5 (12%)	
	廿日市地区 (n=45)	尾道地区 (n=37)	p 値
2. 服薬指導を行ったことがある内容を教えてください。(複数回答可)			
殺細胞性抗がん剤	19 (42%)	17 (46%)	0.859 <sup>※1</sup>
分子標的治療薬	13 (29%)	25 (68%)	<0.05 <sup>※1</sup>
ホルモン剤	42 (93%)	30 (81%)	0.413 <sup>※1</sup>
支持療法薬	18 (40%)	17 (46%)	0.712 <sup>※1</sup>
注射抗がん剤	7 (16%)	0 (0%)	<0.05 <sup>※2</sup>
3. 服薬指導を行う方法を教えてください。(複数回答可)			
薬剤情報提供書を用いて	34 (76%)	23 (62%)	0.403 <sup>※1</sup>
メーカー冊子を用いて	36 (80%)	31 (84%)	0.796 <sup>※1</sup>
紙に記載しながら	7 (16%)	2 (5%)	0.286 <sup>※2</sup>
資料は用いず口頭	9 (20%)	9 (24%)	0.809 <sup>※1</sup>
4. 服薬指導を行う内容を教えてください。(複数回答可)			
用法・用量	44 (98%)	35 (95%)	1 <sup>※1</sup>
治療スケジュール	30 (67%)	29 (78%)	0.359 <sup>※1</sup>
点滴治療について	6 (13%)	6 (16%)	0.931 <sup>※1</sup>
内服抗がん剤の有害事象	37 (82%)	31 (84%)	0.957 <sup>※1</sup>
点滴抗がん剤の有害事象	7 (16%)	4 (11%)	0.747 <sup>※2</sup>
休薬期間	31 (69%)	28 (76%)	0.625 <sup>※1</sup>
支持療法薬	18 (40%)	15 (41%)	1 <sup>※1</sup>
生活上の注意点	31 (69%)	26 (70%)	0.989 <sup>※1</sup>
5. 有害事象や体調の確認時期を教えてください。(複数回答可)			
来局時	39 (87%)	33 (89%)	0.872 <sup>※1</sup>
治療開始2~3日後	6 (13%)	2 (5%)	0.284 <sup>※2</sup>
治療開始4~6日後	1 (2%)	2 (5%)	0.586 <sup>※2</sup>
治療開始1週間後	6 (13%)	9 (24%)	0.32 <sup>※1</sup>
治療開始2週間後	1 (2%)	3 (8%)	0.323 <sup>※2</sup>
治療開始3週間後	1 (2%)	0 (0%)	1 <sup>※2</sup>
確認出来ていない	2 (4%)	1 (3%)	1 <sup>※2</sup>
その他：治療の中間日	1 (2%)	0 (0%)	1 <sup>※2</sup>
6. 有害事象や体調の確認方法を教えてください。(複数回答可)			
来局時に口頭で確認	43 (96%)	35 (95%)	1 <sup>※1</sup>
来局時にチェックリストを用いて確認	6 (13%)	12 (32%)	0.0683 <sup>※1</sup>
患者に自己記載してもらった内容を確認	5 (11%)	3 (8%)	0.724 <sup>※2</sup>
電話で確認	12 (27%)	14 (38%)	0.382 <sup>※1</sup>
メールやインターネットを用いて確認	3 (7%)	0 (0%)	0.248 <sup>※2</sup>
訪問して確認	6 (13%)	0 (0%)	<0.05 <sup>※2</sup>
確認出来ていない	0 (0%)	3 (8%)	0.0877 <sup>※2</sup>

※1:  $\chi^2$  検定、※2: (n≤5) Fisher 検定

は必須である。また、高齢化率<sup>6)</sup>は上がり、がんの罹患率も増加している<sup>7)</sup>。このような中、フォローアップを行うことは病院薬剤師だけでは、不十分に

なると思われる。本調査では有害事象や体調の確認時期および方法は「来局時」(表3-a, 5, 6)が大半であった。日本薬剤師会は、保険薬剤師が薬剤使用期

表3-b がん治療がお薬手帳等に記載されている患者への薬学的管理

	廿日市地区 (n=52)	尾道地区 (n=42)	p 値
7. お薬手帳等でがん化学療法のレジメンが記載されているのを見たことがありますか。			
見たことがある	10 (19%)	28 (67%)	<0.05 <sup>*1</sup>
見たことがない	42 (81%)	14 (33%)	
	廿日市地区 (n=9)	尾道地区 (n=28)	p 値
8. レジメンを見て良かった点を教えてください。(複数回答可)			
疑義照会を行えた	1 (11%)	2 (7%)	1 <sup>*2</sup>
治療スケジュールをきちんと説明できた	6 (67%)	23 (82%)	0.606 <sup>*1</sup>
点滴治療について説明を行うことができた	4 (44%)	10 (36%)	0.705 <sup>*2</sup>
点滴治療についての有害事象の確認ができた	5 (56%)	11 (39%)	0.458 <sup>*2</sup>
点滴抗がん剤との相互作用を確認できた	4 (44%)	13 (46%)	1 <sup>*2</sup>
	廿日市地区 (n=4)	尾道地区 (n=17)	p 値
9. レジメンを見て困った点を教えてください。(複数回答可)			
記載されている内容がわかりにくい	0 (0%)	12 (71%)	<0.05 <sup>*2</sup>
何を確認して良いかわからない	2 (50%)	5 (29%)	0.236 <sup>*2</sup>
疑義照会する際にどこに連絡して良いかわからない	1 (25%)	1 (6%)	1 <sup>*2</sup>
その他：困った点はない	2 (50%)	0 (0%)	0.5 <sup>*2</sup>
その他：過去の記載しかない場合	0 (0%)	1 (6%)	0.447 <sup>*2</sup>
	廿日市地区 (n=52)	尾道地区 (n=42)	p 値
10. お薬手帳等で他の薬局や医療機関から抗がん剤が調剤されているのを見たことがありますか。			
見たことがある	40 (77%)	35 (83%)	0.609 <sup>*1</sup>
見たことがない	12 (23%)	7 (17%)	
	廿日市地区 (n=40)	尾道地区 (n=35)	p 値
11. 抗がん剤の記載を見て抗がん剤について確認した内容を教えてください。(複数回答可)			
用法・用量	29 (73%)	17 (49%)	0.205 <sup>*1</sup>
治療スケジュール	14 (35%)	14 (40%)	0.654 <sup>*1</sup>
相互作用	18 (45%)	20 (57%)	0.286 <sup>*1</sup>
検査結果	7 (18%)	7 (20%)	0.887 <sup>*1</sup>
有害事象の有無	15 (38%)	13 (37%)	1 <sup>*1</sup>
点滴治療の有無	3 (8%)	7 (20%)	0.174 <sup>*2</sup>
生活上の注意点	4 (10%)	5 (14%)	0.726 <sup>*2</sup>
患者の理解力	9 (23%)	4 (11%)	0.238 <sup>*2</sup>
アドヒアランス	12 (30%)	10 (29%)	1 <sup>*1</sup>
調剤した薬以外については確認していない	3 (8%)	3 (9%)	1 <sup>*2</sup>

※1:  $\chi^2$  検定、※2: (n≤5) Fisher 検定

間中の患者のフォローアップの手引き<sup>8)</sup>をもとに、薬学的知見に基づいたフォローアップを推奨している。また、がん化学療法において薬剤師による指導を継続的に行うことで、服用間違いを減らすという報告<sup>9)</sup>やセルフケアに貢献できるという報告<sup>10)</sup>もある。外来院内調剤の病院であっても、病院薬剤師と保険薬剤師が連携を行うことで、保険薬剤師はレジメン情報や併用薬を含めた薬剤情報から、患者へのフォローアップや指導を継続的に行うことができると考える。

しかし、情報提供を行っている地域においても70%以上の薬剤師がレジメンの「記載内容がわかりにくい」と答えている(表3-b, 9)。また両地域ともに「何を確認して良いかわからない」との回答(表3-b, 9)もあり、地域の保険薬剤師と情報の記載内容を協議していく必要がある。また、一方的に情報を提供するだけではなく、地域保険薬剤師からの相談に応じたり、知識の向上にむけ勉強会の開催および症例検討会を実施するなどが必要と思われる。

本調査では多くの項目で地域差がみられなかつ

た。これは、廿日市地区の回収率が23%と低く、診療エリア外の拠点病院等からの処方箋を受け、抗がん剤を扱っている保険薬剤師による回答に偏っていた可能性がある。また、地域連携薬局の取得に積極的(表2,4)であることから在宅治療において開業医と連携し薬学的管理を行っている薬剤師が多かった可能性も考えられた。特定薬剤管理指導加算2を算定している保険薬局がどちらの地域もなかった(表2,3)こと、尾道地区では専門医療機関連携薬局の取得予定(表2,4)や認定を取得した薬剤師がいなかった(表2,6)ことも結果に影響したと考えられた。薬剤師会に所属していない保険薬剤師との連携についても検討する必要がある。

## 謝辞

アンケート調査にご協力いただきました廿日市市薬剤師会、広島佐伯薬剤師会、尾道薬剤師会の先生方に深く感謝申し上げます。

## 利益相反 (COI)

すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省, がん診療連携拠点病院等 厚生労働省 ([http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/gan/gan\\_byoin.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin.html)) (2022年1月5日参照)
- 2) 河添仁, 他: S-1における院外処方箋を利用した双方向性の情報共有の取り組みとその評価, 日本医療薬学会雑誌, 2014; 40: 441-448.
- 3) 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, 日本医療薬学会雑誌, 2015; 41: 471-479.
- 4) 山崎紀子, 他: がん化学療法における病薬連携を目指した地域薬局の取り組み—皮膚障害を副作用に持つ薬への対策—, 日本医療薬学会雑誌, 2016; 42: 746-756.
- 5) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452-458.
- 6) 広島県, 広島県における高齢化率及び後期高齢化率について (<http://www.pref.hiroshima.lg.jp/soshiki/64/koureikaritsu.html>) (2022年1月5日参照)
- 7) がん情報サービス, 年次推移 ([https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/annual.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html)) (2022年3月12日参照)
- 8) 公益社団法人日本薬剤師会, 薬剤使用期間中の患者フォローアップの手引き(第1.1版), 2020年9月. ([https://www.nichiyaku.or.jp/assets/uploads/pharmacy-info/followup\\_1.1.pdf](https://www.nichiyaku.or.jp/assets/uploads/pharmacy-info/followup_1.1.pdf)) (2022年1月5日参照)
- 9) 祝千佳子, 他: 外来化学療法部におけるTS-1服用患者に対する継続的な薬学的管理, 日本医療薬学会雑誌, 2009; 35: 866-874.
- 10) 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: 1741-1745.

# 解説：2021年6月施行「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の概要について

漆原尚巳

Hisashi Urushihara

## Overview of Ethical Guidelines for Medical and Biological Research Involving Human Subjects Enforced on June 2021

### Key words

Research Ethics, Guideline, Privacy Information Protection Law

### はじめに

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2014年施行)及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2013年施行)については(図1)、科学及び医学、医療技術の進歩に伴い変化する医療環境や社会情勢を考慮し、その施行後5年を目処として全般的に検討を行い見直すこととされていた。2021年の見直しに際して、特筆すべき点は前述の2指針が統合され、新たに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(統合指針)が制定されたことであり、これは2021年6月30日より施行された<sup>1)</sup>。統合指針の発効に伴い、従来の旧2指針は廃止された。さらに、個人情報の保護に関する法律(個人情報保護法)の一部改正(令和2年)<sup>2)</sup>、及び「デジタル社会の形成を図るための関係法律の整備に関する法律」の制定(令和3年)<sup>3)</sup>に伴い、2022年4月1日に施行された改正個人情報保護法に合わせ<sup>4)</sup>、2022年3月10日付けで、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の一部改正版が制定され、同年4月1日から施行された。2022年一部改正では、同日付で発行する改正個人情報保護法とかかわる部分の整理と用語の整合が図られており、これまで個人情報保護法の適用除外だった学術研究を個人情報保護法に基づき管理実施することなど、多岐に渡った改正がなされている。本稿では、主に2021年6月30日施行の統合指

針発効に伴う変更点について取り上げ<sup>5)</sup>、2022年4月1日施行の統合指針一部改正については、制定後まだ間もないため、改正個人情報保護法との関係を解説するのみに止めた。なお、(旧)人を対象とする医学系研究に関する倫理指針から変更がなかった項目については、筆者が日本臨床腫瘍薬学会雑誌第2巻(2015年6月)に寄稿した、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に関する紹介記事についても合わせて参照されたい<sup>6)</sup>。

### 主たる変更点

旧2指針と比較し、統合指針にて変更もしくは新たに設けられた項目を図2に示す。既に述べた通り、指針の名称を変更し医学系以外の研究領域を含めることを明示した。統合指針の適用範囲は、図3に示す通り、「国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得る」活動、もしくは、「人由来の試料・情報を用いて、ヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能並びに遺伝子の変異又は発現に関する知識を得る」目的で実施される人を対象とした研究活動とされている。この統合指針が定義する「生命科学・医学系研究」は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が適用範囲としてきた、後世に受け継がれる生殖細胞系列変異(germline mutation)または多型(polymorphism)を解析する研究を必然的に適用

### 廃止

- ・「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」  
(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)
- ・「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」  
(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)

### 新規制定

- ・「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」  
(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)  
2021年3月23日公示、2021年6月30日施行  
2022年3月10日改正、2022年4月1日施行

図1 研究倫理指針の改廃

- ・ 医学系指針とゲノム指針の統合
- ・ 用語の見直し (第2)
  - ・ 人を対象とする生命科学・医学系研究 (医学系以外の領域を含むことを明示)
  - ・ 「研究協力機関」「多機関共同研究」「研究代表者」
- ・ 地域住民への説明と理解 (第4)
- ・ 多機関共同研究に関する研究計画書の一括審査 (第6)
- ・ 研究登録義務 (介入研究) と努力義務 (それ以外) (第6)
- ・ インフォームドコンセント (第8)
  - ・ 研究協力機関におけるインフォームドコンセント
  - ・ 電磁的方法によるインフォームドコンセント
- ・ 研究により得られた結果の取り扱いの規定を新設 (第10)
- ・ 軽微な変更を倫理審査委員会への報告項目とする (第17)
- ・ 倫理審査委員会への付議 (第6)、重篤な有害事象事象報告 (第15) の主体の研究責任者に変更

図2 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おける主な変更点

人を対象として、次のア又はイを目的として実施される活動をいう。

ア 次の①、②、③又は④を通じて、国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ること。

- ① 傷病の成因 (健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を含む。) の理解
- ② 病態の理解
- ③ 傷病の予防方法の改善又は有効性の検証
- ④ 医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証

イ 人由来の試料・情報を用いて、ヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能並びに遺伝子の変異又は発現に関する知識を得ること。

図3 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の対象範囲

範囲とし、かつ、当初より(旧)人を対象とする医学系研究に関する倫理指針が対象としてきた、がんの研究などで多い後世には受け継がれない体細胞変異 (somatic cell mutation) の解析を行う研究もその適用範囲とする。このように、旧2指針が適用対象とされていた範囲は全て統合指針の適用対象範囲になる。

また、統合指針策定にあたって「医学系以外の領域で行われる研究 (工学系学部の医工連携による研究への参画や、人文社会学系学部が人類学的観点から行う研究など) も含むことに留意した」として、その対象範囲の拡大が示されている。

## 多機関共同研究における研究協力機関の役割

統合指針で新たに追加された重要な用語には、「多機関共同研究」、「研究代表者」及び「研究協力機関」がある。統合指針では、各研究機関で倫理審査委員会に審査依頼を行う主体は、発生した重篤な有害事象の報告の責務と共に、研究機関の長から、研究責任者へと移行した。多機関共同研究（一般的な多施設共同研究とほぼ同義）に参加する各研究機関の研究責任者を代表する立場である研究代表者は、臨床研究法施行規則による多施設共同研究における研究代表医師に相当する。多機関共同研究では、一つの研究計画書に基づく共同研究実施の審査と承認を効率的に行うために、参加する研究機関ごとに倫理審査を通すことなく、研究代表者が一つの倫理審査委員会による一括審査を求め、研究実施許可を得ることが可能になった。この時、研究代表者が各研究者の利益相反状況を取りまとめて一つの倫理審査委員会に報告することとなるが、実際に倫理審査委員会に何の資料を提供するのかについて具体的な検討が必要であろう。多機関共同研究に参加する共同研究機関の研究責任者は、研究代表者が審査依頼した一つの倫理審査委員会の審査結果を入手し、自機関で再度の審査なしに研究機関の長から研究実施許可を得ることができる。また、研究責任者は、上記に拠らず、多機関共同研究について個別に自施設の倫理審査委員会に付議することは可能である。その場合、（主たる）共同研究機関における実施許可と、（必要に応じて）研究全体の進捗を提出し、自施設の倫理審査委員会に諮ることとなろう。このように、多機関共同研究の場合に、一括審査と各研究機関での審査が混在することはありうる。これら手続の明確化のため、各研究機関では、自施設以外の倫理審査委員会による審査結果に基づく研究実施許可手続きを追加整備する必要がある。なお、研究計画の変更申請、継続申請などの手続きは、当初研究代表者が研究計画実施について審査を依頼した倫理審査委員会に継続して審査を求める必要があるため、一括審査の際に手続き簡略化を狙って、倫理審査委員会の継続性・持続性が疑われるような委員会を選択する“委員会 Shopping”は避けるべきと思われる。

新たに設けられた「研究協力機関」は、「共同研究機関」ではないが、被験者を募集し新たに研究データや検体を取得、研究（実施）機関に提供することが可能である。しかし、研究協力機関に属するものは研究者等には該当しないため、自施設であるにもかかわらず研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることはできない。軽微な侵襲以上の侵

襲を伴う研究の場合には、共同研究機関の研究者等として参加し、インフォームド・コンセントを受ける必要がある。実質、軽微な侵襲のみを伴う前向き研究、もしくは既存試料及び情報のみを提供する研究の場合にのみ、共同研究機関となることなく研究協力機関として提供が可能である。研究協力機関がデータ・試料を研究機関に提供する事例には、薬局やクリニック等でのデータ・試料収集が想定される。特に、軽微な侵襲があり新たに検体を収集する場合で、研究協力機関にてデータや検体の収集が行われる時には、（主たる）研究機関の研究者等が、恐らくオンラインなどの方法を通じて事前にインフォームド・コンセントを受ける必要が生じる。研究協力機関として研究に参加する場合には、倫理審査結果に基づく研究実施許可は不要であるが、その際には研究データや検体を提供の際の匿名化や情報・検体などの管理に係る手順の整備が必要な場合もあろう。

## インフォームド・コンセントと適切な同意

統合指針では、インフォームド・コンセントについて、新たに電磁的方法による手続きが規定された。電磁的方法によるインフォームド・コンセントには、直接対面で電磁的に記録された文章をタブレット端末などに表示する、オンラインツールによる対面にてパソコン画面上で説明文書を共有、または非対面にて電子メールで説明文書を送付し閲覧に供するといった、デジタルデバイスやネットワークを介した説明と同意取得が可能とされた。オンラインで非対面の場合、研究対象者が説明を受け、内容を理解したことを確実に確認してから同意を受ける必要がある点が、ホームページ上の掲示・通知によるオプトアウトと異なる点である。以上のオンラインの過程で、研究対象者の閲覧に供する画面や動画も倫理審査の対象である。文書によるインフォームド・コンセントに代えて、このような電磁的方法による場合の留意点を以下に示す。

1. 研究対象者等に対し、本人確認を、身元確認や本人認証により適切に行うこと。
2. 研究対象者等が説明内容に関する質問をする機会を与え、かつ、当該質問に十分に答えること。非対面の場合には、問い合わせフォームや電話、電子メールによる質問も可とされる。
3. インフォームド・コンセントを受けた後も、研究対象者が説明事項を含めた同意事項を容易に閲覧できるようにし、特に研究対象者等が求め

る場合には文書を交付すること。

統合指針においては「インフォームド・コンセント」と「適切な同意取得」という用語は明確に書き分けられている点に留意されたい。「インフォームド・コンセント」を受けることは、研究者等が承認された「説明事項（文書または口頭）に基づき十分な説明を行った上で研究の実施又は継続されることに関する同意を受けるのに対し、「適切な同意」を受けるとは、研究対象者が同意に係る判断を行うために必要と考えられる研究に関する利用目的を必要な範囲で、合理的な方法によって明示した上で、必要な範囲の同意を受けると、統合倫理指針ガイダンス（R3.4.16版）にて説明されている<sup>5)</sup>。具体的には、口頭意思表示、書面の受領、メール受信（と読了）、確認欄へのチェックやウェブサイト上のボタンの押下により適切な同意を受けているとされ、適切な同意には研究対象者による何らかの能動的アクションを伴う必要があると考えられる。無記名アンケート調査を実施する時、研究の概要のみ通知し、アンケート用紙に同意を受けべき事項について確認するチェック欄が設けられていない場合、アンケート用紙を回収した事実そのものによって適切な同意とみなされないことに注意すべきである。

## その他の変更事項

他の変更点として、研究対象者への結果報告に関する章が新たに設けられ（第5章 研究により得られた結果等の扱い）、研究により得られた結果について、その内容と特性に応じて、研究対象者への

説明方針を定めて研究計画書に記載すること及び結果の説明方針についてインフォームド・コンセント時に説明し理解を得ることが新たに求められた。遺伝子解析に伴う研究などで研究の目的とするものではないが、偶発的に見つかった研究対象者の生命に重大な影響を及ぼすおそれのある所見 Incidental findingが見つかった場合に、そのような遺伝情報を伝える際の遺伝カウンセリングの提供の必要性、また、研究成果をどのように研究対象者にフィードバックするかなどについて研究実施計画書に規定する必要があるとされた。

倫理審査委員会に関する変更点は、迅速審査以外にも、予め委員会が事前に確認のみでよいと認められた軽微な変更については報告事項とされ、審査不要になることが追加されており、倫理審査における負担軽減が図られている。

## R4 年施行改正個人情報保護法との関わり

最後に、2022年4月1日に施行された統合指針一部改正と改正個人情報保護法との関係について触れたい。従来の個人情報保護法は、民間事業者が個人情報を扱う際の義務等を定めていたが、その一方で行政機関は「行政機関個人情報保護法」、独立行政法人等は「独立行政法人等個人情報保護法」に従い、また各地方公共団体が策定する「個人情報保護条例」が適用されるというように、個人情報保護法制が縦割りでバラバラに存在している状況であった

大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者

- 「大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体」とは、私立大学、公益法人等の研究所等の学術研究を主たる目的として活動する機関や「学会」
- 「それらに属する者」とは、私立大学の教員、公益法人等の研究所の研究員、学会の会員等をいう。なお、民間団体付属の研究機関等における研究活動についても、当該機関が学術研究を主たる目的とするものである場合には、「学術研究機関等」に該当する。
- 一方で、当該機関が単に製品開発を目的としている場合は「学術研究を目的とする機関又は団体」には該当しないが、製品開発と学術研究の目的が併存している場合には、主たる目的により判断する。
- 国公立の大学等、学術研究機関等にも該当するものについては、原則として民間の大学等、民間の学術研究機関等と同等の規律が適用される。

図4 個人情報保護法による学術研究機関等の定義

個人情報保護委員会. 個人情報保護法令3年改正等について（学術研究分野・公的部門関係）. 第2回生命科学・医学系研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議. 令和3年10月11日より改変

が、本改正により統一した個人情報保護の法制度へ移行した<sup>7)</sup>。これに伴い、今回の改正統合指針と改正個人情報保護法では両者のより一層の整合性が確保され、その結果、改正統合指針では改正個人情報保護法における用語の定義と規定を参照することとなった。また、民間事業者である私立大学等と国公立の病院・大学等で違いがあった規律の適用を同等とした。旧個人情報保護法では、学術団体による研究目的に供する個人情報の取り扱いについて、第76条1の3による除外規定が適用されていたが、改正個人情報保護法では、この学術研究の除外規定が削除され、学術研究についても個人情報保護法の適用下での実施を求めようになり、そして学術研究機関の定義が追加された(図4)。学術研究機関は今後個人情報保護法の個人情報取扱事業者として個人情報の適正な利用と安全管理義務などの遵守が必要となっている。学術研究機関による学術研究については、第三者提供の制限に関する第27条の規定にて、本人同意を得ずして個人データの提供ができる3つの除外規定を設けており、「個人の権利利益を不当に侵害するおそれがある場合を除き」という条件が課せられた上で、学術目的での個人情報の活用を推進することになった。病院を含む民間事業者などで学術研究機関等に該当しない場合に、学術研究を実施する場合の除外規定はないため、民間企業や、一般病院等による学術研究をどのように実施するのかといった点については今後の明確化が待たれる。

## 引用文献

- 1) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針: 令和3年3月23日, 2021.
- 2) 日本国政府: 個人情報の保護に関する法律等の一部を改正する法律. 令和二年法律第四十四号. 東京, 2020.
- 3) 日本国政府: デジタル社会の形成を図るための関係法律の整備に関する法律. 令和三年法律第三十七号. 東京, 2021.
- 4) 日本国政府: 個人情報の保護に関する法律(一部改正). 平成十五年法律第五十七号. 東京, 2022.
- 5) 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室, 厚生労働省大臣官房厚生科学課, 医政局研究開発振興課, 経済産業省商務・サービスグループ生物化学産業課: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス: 令和3年4月16日, 2021.
- 6) 漆原尚巳: 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」序論. 日本臨床腫瘍薬学会雑誌 2015; 2: 9-12.
- 7) 個人情報保護委員会: 個人情報保護法令和3年改正等について(学術研究分野・公的部門関係). In: 第2回生命科学・医学系研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議, 令和3年10月11日. 東京, 2021.

## 名誉会員記の授与について

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会監事（前理事長） 加藤 裕芳

令和4年3月12日、名誉会員記が遠藤一司氏に授与されました。

遠藤氏は、日本臨床腫瘍薬学会の前身である臨床腫瘍薬学研究会の会長として本学会の創立に、また創立後は初代理事長として6年間、その後監事として4年間に涉り、学会の発展に尽力されてきました。理事長在任中は、発展途上の学会の運営に情熱を持って取り組み、学術大会・各種セミナーの開催や外来がん治療認定薬剤師制度の構築、日本臨床腫瘍薬学会雑誌の発刊など、学会の礎となるものを築き上げました。また、監事での4年間は、理事会などにおいて、学会の方針決定に際して常に適切な助言をいただきました。これらの功績に対して学会から名誉会員に推挙しました。

### 学歴・職歴

1973年 明治薬科大学製薬学科卒業  
1973年 明治薬科大学分析化学教室 助手  
1975年 北海道地区の国立病院薬剤科勤務  
1987年 厚生省薬務局 厚生技官  
1989年 医薬品副作用被害救済・研究振興基金  
1992年 厚生省保険局、老人保健福祉局、北海道地方医務局  
2000年 北海道地区の国立病院に薬剤科長として勤務  
2005年 国立がんセンター東病院 薬剤部長  
2010年 明治薬科大学医薬品安全管理学 教授  
2014年 日本病院薬剤師会 専務理事  
2018年 KKR 札幌医療センター 薬剤部



### 学会活動等

2010年 臨床腫瘍薬学研究会 (JASPO) 会長  
2012年～2018年 日本臨床腫瘍薬学会 (JASPO) 理事長  
2018年～2022年 同監事

### 受賞

2019年 日本病院薬剤師会賞

### 執筆等

「がん化学療法レジメンハンドブック」 編集 (羊土社)  
「臨床腫瘍薬学」 編集 (じほう)  
「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル」 編集 (じほう)



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会