

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 9
2019年1月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

JASPO2019 開催のご案内

JASPO2019 大会長 田崎 嘉一 1

短 報

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トラッキングの取り組み

松田 枝里¹, 縄田 修一^{2,3}, 高見 結加¹, 村田 勇人¹
市倉 大輔^{2,3}, 臼田 昌弘^{2,3}, 峯村 純子^{2,3}, 村上 恵一¹ 5

1 クオール株式会社 クオール薬局港北店 2 昭和大学 薬学部 病院薬剤学講座
3 昭和大学横浜市北部病院 薬剤部

原 著

ゲフィチニブ単剤療法における肝機能障害発現と BMI の関連性に関する後方視的調査

古野 龍也¹, 木村 早希子¹, 荒金 尚子², 田崎 正信¹, 成澤 寛¹ 13

1 佐賀大学医学部附属病院 薬剤部 2 佐賀大学医学部附属病院 血液・呼吸器腫瘍内科

総 説

研究方法のレクチャー：(1) 研究方法 ～臨床薬学的研究の紹介～

河添 仁, 鈴木 小夜, 横山 雄太, 地引 綾, 中村 智徳 20

慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門

JASPO2019開催のご案内

JASPO2019 大会長
田崎 嘉一

2019年3月23日（土）、24日（日）に札幌コンベンションセンターにて日本臨床腫瘍薬学会学術大会2019を開催いたします。多くの会員の皆様にご参加いただけるよう、実行委員の先生方とともに様々なプログラムを企画していますので、ご来場をお待ちしています。

プログラムとしては、特別講演として厚生労働省健康局がん・疾患対策課の佐々木昌弘様にご講演いただきます。また、同じく特別講演で北海道大学大学院医学研究院腫瘍内科学教室の秋田弘俊先生にご講演いただきます。さらに、オランダRadboud university medical centerのNielka P. van ErpさんにPrecision Medicine in Oncology -From Bench To Bedsideをお話しいただきます。同時通訳も準備していますのでお気軽に足を運んでいただければと思います。その他、臨床上の実務にも参考となるシンポジウムを多数準備しています。詳しくは、大会ホームページをご覧ください。（<http://convention.jtbcom.co.jp/jaspo2019/index.html>）懇親会も皆様に喜んでいただけるように企画しますので、こちらもぜひご参加ください。

さて、大会の行われる3月の札幌はやや肌寒い天気の場合もありますが、天候が良ければ遠くの山が本当にきれいに見える時期でもあります。新しく成長する季節の訪れを感じ自己研鑽への意欲を高めていただけるものと思っています。楽しみにしててください！皆様を歓迎いたします。



日本臨床腫瘍薬学会 学術大会 2019

協働と連携による最適ながん薬物療法の推進
～希望と安心を患者へとつなぐ～

会期

2019年3月23日(土)～24日(日)

会場

札幌コンベンションセンター 〒003-0006 札幌市白石区東札幌6条1丁目 1-1

大会長

田崎 嘉一 (旭川医科大学病院 教授・薬剤部長)

実行委員長

福土 将秀 (旭川医科大学病院 准教授・副薬剤部長)

主催

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会

事前参加登録締切間近!!

2019年
1月15日(火)
14:00まで延長

参加登録費

※「学生(社会人大学院生を除く)」の方は、主任教授または所属長等の証明書が必要です。

参加区分	事前登録	当日登録
JASPO会員	8,000円	10,000円
非会員	10,000円	12,000円
学生(社会人大学院生を除く)※	3,000円	3,000円

<http://convention.jtbcom.co.jp/jaspo2019>

事務局

旭川医科大学病院 薬剤部
〒078-8510 旭川市緑が丘東2条 1-1-1

運営事務局

株式会社JTBコミュニケーションデザイン ミーティング & コンベンション事業部
〒541-0056 大阪市中央区久太郎町 2-1-25 JTBビル7F
Tel: 06-4964-8869 Fax: 06-4964-8804 E-mail: jaspo2019@jtbcom.co.jp

ご挨拶 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2019を開催するにあたって
日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2019
大会長 田崎 嘉一 (旭川医科大学病院教授・薬剤部長)

日本臨床腫瘍薬学会学術大会を2019年3月23日(土)・24日(日)の日程で札幌コンベンションセンターにて開催することとなりました。本学術大会の参加者は、年々増加しており2,3千人が集まる大きな学術大会へと成長を続けています。2019年の大会も、これまでの大会と同様、活気溢れる会にしていきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

最近のがん薬物療法を取り巻く環境では、特に外来で化学療法を受ける患者さんが増えており、適切な薬物療法の推進や副作用対策に多くの薬剤師が尽力しています。当然のことですが病院薬剤師だけでなく、薬局薬剤師の力も必要となり、外来がん治療認定薬剤師もそれぞれの場所で活躍していることと思います。また近年は、がん薬物療法がさらに複雑化しており、病院でどのような治療が行われているかを薬局と共有する取り組みや自宅での患者さんの副作用発現状況を確認する取り組みなどが行われ、適切な薬物療法に寄与している事例もあります。このような情報共有は、患者さんにとって安全で安心な治療を受けるために必要な事であり、それにより希望の持てる治療結果へと繋がって行けば理想的であると思っております。こういった状況下で私達薬剤師は、薬剤師同士はもちろんのこと職種とも協働と連携をしていくことが必要であると思っております。

そのような思いから、今回の大会テーマを「協働と連携による最適ながん薬物療法の推進 ～希望と安心を患者さんへとつなぐ～」と致しました。最適ながん薬物療法を提供するための日頃の研究成果や取り組みを発表していただき、参加者の皆さんと議論を深めてさらに良いものを生み出すきっかけとなればと願っています。もちろん、大会テーマにとらわれず皆様の様々な研究発表もお待ちしております。私達大会事務局としては、アドバイザーや実行委員の先生方の力もお借りして、学術大会として参加者の皆様により良い環境を整えられるように努力していきたいと思っております。

学術大会が行われる3月の札幌は、まだまだ寒い日もあります。しかし、長い冬から春の兆しが出てくるこの頃は、雪山も美しく見え、まさに希望に向かうという本大会に相応しい時期とも思っています。多くの皆様のご参加を、心よりお待ちしております。

主なプログラム
【学会開催時間(予定)】 3月23日(土) 8:50～17:50 3月24日(日) 8:50～16:30
【懇親会】 日時:3月23日(土) 18:00～20:00 会場:札幌コンベンションセンター
特別講演 1
座長: 田崎 嘉一 (旭川医科大学病院 薬剤部)

「がん医療政策と薬剤師への期待(仮)」
演者: 佐々木 昌弘 (厚生労働省健康局 がん・疾患対策課)

特別講演 2
座長: 井関 健 (北海道大学病院 薬剤部)

「がんゲノム医療と薬剤師への期待(仮)」
演者: 秋田 弘俊 (北海道大学大学院医学研究院 腫瘍内科学教室)

特別講演 3
座長: 福土 将秀 (旭川医科大学病院 薬剤部)

「Pharmacological challenges and possibilities to optimize the treatment with oral targeted oncolytics」
演者: Nielka P. van Erp (Department of Clinical Pharmacy, Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands)

シンポジウム

- 妊娠可能期の乳がん発症 ～その時、患者は何を知りたい?どう寄り添う?医療者にできることは何?～
- 注射用抗がん剤を適切に複数回使用するために
- 外来がん薬物療法における薬学的介入のアウトカム ～さらなる患者サポートの充実を目指して～
- irAEマネジメント ～薬剤師の関わり方を考える～
- がん医療における安全対策の実践 ～副作用報告・RMP・JADERを活用した薬剤師による安全性監視活動～
- どこよりも早い、「がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019年版」の解説(薬剤師編)
- 外来化学療法中の「ツラさ」をチームで支える
- がんゲノム医療に求められる薬剤師力
- 現場目線のレジメン運用
- 検査値・レジメン名の院外処方せん記載と薬薬連携
- Precision dosingを目指したTKIと抗体医薬品のTDM
- チームサイエンスによる革新的ながん医療 ～社会感受性の育成と協働による効果について～
- 小児がん(学童～AYA世代)への関わりについて考える

ワークショップ

- 終末期の在宅緩和ケア、どうとる?どうとれる?患者さんとのコミュニケーション

教育セミナー

- 最先端のがん治療を学ぶ ～がん医療における遺伝子治療の実践～
- 認定がん医療ネットワークナビゲーター制度について
- 外来がん治療認定薬剤師になるためには、そしてその後

市民公開講座

座長：田崎 嘉一 (旭川医科大学病院 薬剤部)

「がんを予防し健康寿命を延ばそう!」

演者：津金 昌一郎 (国立がん研究センター、社会と健康研究センター)

ベーシックセミナー 1

座長：松原 和夫 (京都大学医学部附属病院 薬剤部)

「乳がん治療に求められる Shared Decision Making」

演者：中山 健夫 (京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野)

共催：ファイザー株式会社

ベーシックセミナー 2

座長：増田 智先 (九州大学病院 薬剤部)

「がん微小環境と腫瘍免疫応答 (仮)」

演者：富樫 庸介 (国立がん研究センター 腫瘍免疫研究分野・免疫 TR 分野)

共催：中外製薬株式会社

ベーシックセミナー 3

座長：本郷 文教 (手稲溪仁会病院 薬剤部)

「胃癌治療ガイドラインにおける標準化学療法 (仮)」

演者：中村 路夫 (市立札幌病院 消化器内科)

共催：大鵬薬品工業株式会社

ベーシックセミナー 4：準備中

共催：小野薬品工業株式会社

大会長講演/一般演題(口演・ポスター)/ランチョンセミナー 他

会場周辺図



JASPO2019事前参加登録者を対象に、下記の申込を受付ます。

申込をご希望の方は、2019年1月15日(火)までに、事前参加登録をお願いいたします。

- ワークショップ : 事前申込制、定員36名(予定)
- ランチョンセミナー : 事前申込制(若干数の当日配布整理券あり)

≪申込開始時期:1月中旬予定 ※定員になり次第締切≫

※詳細は、後日学会ホームページへ掲載いたします。

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フォローアップの取り組み

松田枝里¹, 縄田修一^{2,3}, 高見結加¹, 村田勇人¹
市倉大輔^{2,3}, 臼田昌弘^{2,3}, 峯村純子^{2,3}, 村上恵一¹

Eri Matsuda¹, Shuichi Nawata^{2,3}, Yuka Takami¹, Hayato Murata¹
Daisuke Ichikura^{2,3}, Masahiro Usuda^{2,3}, Atsuko Minemura^{2,3}, Keiichi Murakami¹

Efforts of “Telephone follow up” via communication between community pharmacists and hospitals for oral outpatient chemotherapy patients

Summary

The number of outpatients treated for cancer with oral anticancer drug is increasing. However, the support system for the treatment is insufficient. It is very important to provide at-home support to patients with the oral anticancer drug treatment. We conducted a follow-up over telephone with oral anticancer drug-treated patients as an intervention for the foreign cancer therapy performed by the community pharmacist.

We conducted 110 “telephone follow-up” in total for 61 patients during the period. We handled 49 adverse events, and four of these cases called off remedy. We compared the induction patients with 21 people in approximately intervention in the S-1 first time, respectively. There were four cases of adverse event consultations out of the reservation before intervention, but the number decreased to one after intervention. S-1 Initial introduction In the comparison before and after the intervention of 21 patients, the number of cases where the hospital and pharmacy instructed the drug discontinuation due to the adverse event of S-1 was 0 and 2 cases. By implementing telephone follow-up, it was possible to prevent serious adverse events from occurring. By implementing telephone follow-up, it was possible to prevent serious adverse events from occurring.

A questionnaire was administered to the patients who received support, and approximately 90% of them replied, “We felt relieved.” Based on the above, “telephone follow-up” for oral anticancer drug-treated patients by community pharmacists through collaboration with hospitals is thought to provide an environment in which patients can receive treatment with peace of mind and contribute to safe treatment continuation.

Key words

oral anticancer drug-treated patients, Telephone follow up, community pharmacists, hospital pharmacist, oral anticancer drug

要旨和訳

経口抗がん薬によるがん治療を行う外来がん患者は増えているが、治療に対するサポート体制は十分でない。在宅療養中の患者サポートを行うことは、経口抗がん薬治療を受ける患者に重要である。我々は、保険薬剤師による外来がん治療への介入手段として、受診後の経口抗がん薬治療患者に対し電話による患者サポートを行った。期間中61名の患者に対して計110回のテレフォンフォローアップを実施し、49件の有害事象に対応、4件は服用中止となった。S-1初回導入患者各21名の介入前後比較では、S-1の有害事象により病院と薬局の連携で休薬指示を行った件数が、介入前0件、介入後2件であった。テレフォンフォローアップの実施により、有害事象の重篤化を未然に防ぐことができた。サポートを受けた患者のアンケート調査では、約90%が「安心に繋がった」と回答した。以上から、病院との連携による保険薬局薬剤師の経口抗がん薬服用患者に対するテレフォンフォローアップは、患者が安心して治療を受けられる環境を提供し、安全な治療継続に貢献できると考えられた。

〔受付：2017年12月13日 受理：2018年6月12日〕

1 クオール株式会社 クオール薬局港北店 QOL Yakkyoku Kohhokuten, QOL Co., Ltd.

2 昭和大学 薬学部 病院薬剤学講座 Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

3 昭和大学横浜市北部病院 薬剤部 Department of Pharmacy Services, Showa University Northern Yokohama Hospital

緒言

近年、がん化学療法は入院治療から外来治療へシフトしており、患者が自宅療養中に有害事象を発生するリスクが高まっている。特に経口抗がん薬は、服用中に有害事象が発生した場合は、速やかな休薬が重篤な有害事象回避に不可欠である。そのため、保険薬局薬剤師（以下薬局薬剤師）が、病院薬剤師と情報を共有し、自宅療養中の服薬状況の把握、有害事象のモニタリングや対処法の指導、緊急性の高い場合に病院との連携を行うことは、経口抗がん薬治療を安全かつ有効に実施する上で重要である。平成27年10月に厚生労働省から通知された「患者のための薬局ビジョン」では、「高度薬学管理機能」と称し、保険薬局（以下薬局）は専門医療機関と連携した抗がん薬の副作用フォローや服薬支援を担う必要があると提示している¹⁾。

このような現状に対し、病院と薬局との連携システム・患者指導強化に関する報告²⁻⁵⁾や、病院薬剤師による電話対応の取組みに関する報告⁶⁾はあるものの、薬局薬剤師による経口抗がん薬服用患者の自宅療養中における有害事象Grade評価を用いたリスクマネジメントや、病院との連携に関する報告は少ない。今回我々は、経口抗がん薬服用患者に対し、抗がん薬の副作用フォローや服薬支援を目的に薬局薬剤師から患者宅へ電話をかけ、有害事象Grade評価と対応するアドバイスやアドヒアランス確認をする取組みを行った。さらに、必要に応じて処方元病院である昭和大学横浜市北部病院の化学療法室担当薬剤師へ電話にて情報共有する取組みを実施したので報告する。

方法

1. 対象患者

2016年4月1日～2017年3月31日を対象期間とし、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、S-1）、カペシタビン（以下、CAP）、テガフル・ウラシル（以下、UFT）、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩（以下、TAS-102）のいずれかが処方され、投薬時にテレフォンプォローアップについて同意が得られた患者63名のうち、電話連絡を行った患者61名を対象とした。

2. 電話連絡、有害事象評価シート、テレフォンプォローアップ予約票の作成

テレフォンプォローアップは、基本的に経口抗がん薬処方日数の中間日に1回行うものとし、テレフォンプォローアップ予約時に連絡希望時間を患者に確認した。テレフォンプォローアップ時に評価する発症頻度の高い有害事象8項目（手足症候群、下痢、悪心・嘔吐、口内炎、骨髄抑制、末梢神経障害、食欲不振、味覚異常）について、Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0（有害事象共通用語規準 v 4.0 日本語訳 JCOG 版；以下CTCAE v4.0 - JCOG）に基づき、有害事象をGrade評価するためのシートを作成した。各シートには有害事象Gradeの判定基準、発症した有害事象に対応するアドバイス、対症療法などを掲載した。テレフォンプォローアップ時に使用し、薬剤師による有害事象の評価のバラつきとアドバイスが異なることを防いでいる（図1）。また、テレフォンプォローアップ日時を予約する際、お薬手帳にテレフォンプォローアップ予約票を貼付した。テレフォンプォローアップ予約票には患者が自宅にて回

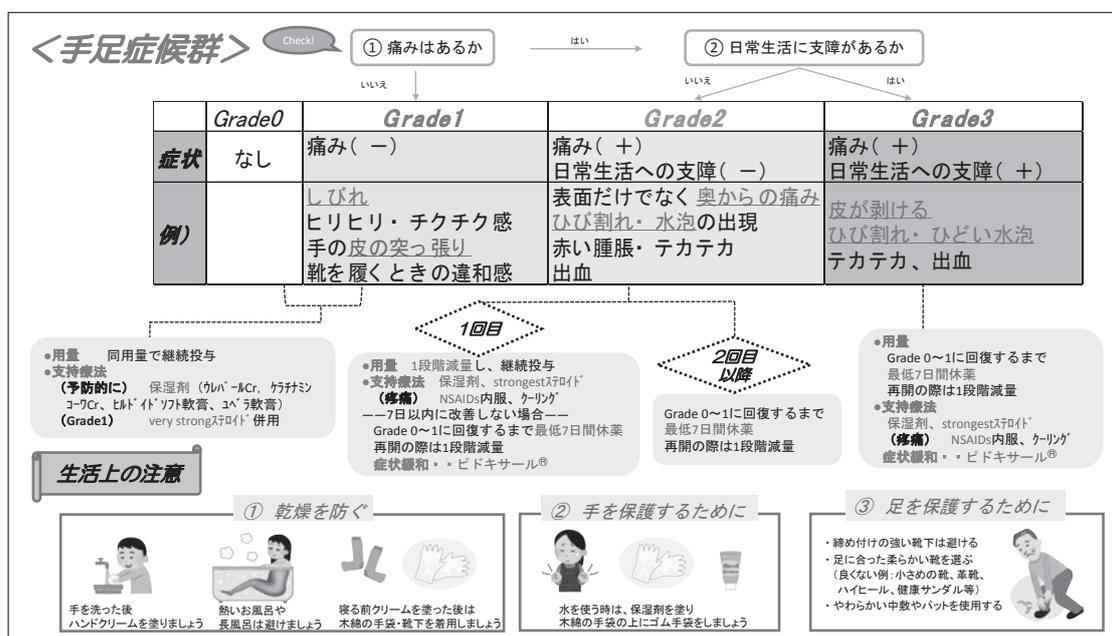


図1 テレフォンプォローアップ時に薬局薬剤師が使用するツール例（手足症候群）

答するための準備ができるように簡単な質問内容を記載し、さらに患者が医師への伝達事項などを記載する為のメモ欄を設けた。また、患者が有害事象発症時などにすぐに薬局に連絡ができるように、薬局の連絡先を見やすく表示した(図2)。

3. テレフォンフォローアップ監査票の作成・記入

テレフォンフォローアップ当日に薬剤師が聞き漏らすことなく患者の有害事象を聞き取り、アドヒアランスの確認ができるようにテレフォンフォローアップ監査票を作成した(図3)。薬剤師は、テレフォンフォローアップ時にテレフォンフォローアップ監査票に記載されている順に有害事象の発生の有無やその状況を患者から聞き取り、そのグレードを評価した。また、アドヒアランスの確認を行い、テレフォンフォローアップ監査票へ記入後、電子薬歴へ記録した。

テレフォンフォローアップ 予約票

年 月 日 () 時 ~ 時

印



内服薬

クオール薬局 港北店
電話番号 045-949-5800
FAX 045-949-6001

メモ

・主に以下の内容をお聞きます

- ・お腹の調子(便秘・下痢)
- ・発熱、皮膚の症状
- ・気持ち悪さ(嘔吐)
- ・手足のしびれ、皮剥け
- ・だるさ
- ・処方された薬の残りの数
- ・口内炎の有無・味の変化
- ・その他不安なこと
- ・食生活の変化、体重の変化

※サポートダイヤル担当薬剤師がご連絡致します。
※気になることがあれば、予約日以外でもご連絡してください。

図2 テレフォンフォローアップを実施する患者のお薬手帳に貼付するシール

テレフォンフォローアップ監査票

H ____年 ____月 ____日 () ____時 ____分 ~ ____時 ____分 DT担当印

・北部ID _____

・患者氏名 _____

・レジメン _____

・スケジュール ____月 ____日 () ~ ____月 ____日 () 次回受診日 ____月 ____日 ()

・休薬期間 ____月 ____日 () ~ ____月 ____日 ()

・予想残薬数 ____錠 実残薬数 ____錠

・コンプライアンス: 良好・不良(問題点 _____)

<副作用チェック項目> ★ レジメン・副作用確認表、CTCAE Ver 4.0を用いてグレード評価し、アドバイスをを行う。

下痢: 1日 ____回 グレード ()・無 ・ロペラミド服用 有 (____回)・無 ・整腸剤服用 有・無

※ 1日に7回以上の下痢または発熱を伴えば、ホットラインを行う。

便秘: グレード ()・無

悪心(気持ち悪さ): 有・無

嘔吐: 1日 ____回 グレード ()・無

※ 食事摂取量 50%以下またはコントロール不良の場合はホットラインを行う。

口内炎: グレード ()・無

※ 食事の摂取が困難であればホットラインを行う。

味覚障害: 有(具体的に _____)・無

倦怠感(だるさ): グレード ()・無

食欲不振: グレード () {体重減少(現在のクール開始日より- ____kg)}・無

※ 倦怠感、身体・手が黄色い、白目が黄色い、尿の色が濃いなどの症状が伴えば肝機能障害を疑いホットラインを行う。

眼の障害: 有(具体的に _____ 使用点眼薬 _____)・無

発疹: 有(具体的に _____)・無

発熱: 有 (____度)・無

※ 38度以上、または発疹が伴えばホットラインを行う。

手足症候群: グレード ()・無

※ 手、足の裏両方しっかり確認していただく。

末梢神経障害: グレード ()・無

浮腫: 有 {体重増加(現在のクール開始日より+ ____kg)}・無

呼吸苦: 有・無 空咳: 有・無

※ 呼吸苦、空咳、息切れ、発熱がある場合は間質性肺炎を疑いホットラインを行う。

その他: _____

図3 テレフォンフォローアップ時に患者の有害事象を記載する監査票

4. ホットラインの設置

昭和大学横浜市北部病院と連携し、薬局薬剤師と病院のがん専門薬剤師が直接コミュニケーションをとるためのホットライン（以下HL）を設置した。有害事象Grade3以上の症例においては必ずHLを利用し、Grade1～2の症例では必要に応じて連絡を行った。また服薬支援上必要であれば、検査値などの患者情報についてもHLを用いて入手した。

5. 患者から薬局への電話の問い合わせ

自宅療養中の体調変化や疑問、不安に思うことについて24時間体制で電話受付を行った。その際、有害事象が発症していればGradeを評価し、対応するアドバイスをを行い、評価内容を薬歴に記載した。

6. 患者アンケートの実施

対象患者に患者アンケートを実施した。無記名式のアンケート用紙を1回目のテレフォントフォロアップを実施した後の初回の来局時に配布し、選択記載方式・自由記載方式で回答を得た。選択記載方式は、いずれの設問も、「そう思う」、「ややそう思う」、「ややそう思わない」、「そう思わない」からの選択とした。

7. 介入効果の評価

薬局薬剤師の介入による効果を評価するために、以下の事項について、本薬局の薬歴ならびに昭和大学横浜市北部病院の診療録から後方視的検討を行った。

(1) 有害事象のグレード調査

テレフォントフォロアップ及び患者からの薬局への問い合わせにおける有害事象のGradeをGrade別に集計し、その回数を調査した。

(2) 介入による治療への影響

テレフォントフォロアップ実施または患者から薬局への問い合わせを受け付けることによる治療への影響について調査した。

病院診療録を調査し、介入した患者の薬局からの連絡で病院薬剤師が記載した内容、それに対する医師の診療記録への反映、予約外受診や抗がん薬の中止指示、次回処方時の抗がん薬の減量・中止の有無、支持療法薬の追加状況を調査した。

(3) テレフォントフォロアップ実施前後での病院への症状相談や予約外受診、緊急入院件数に与える影響

テレフォントフォロアップを実施する事により患者の予約外受診や緊急入院、病院への電話相談に与える影響を調査した。テレフォントフォロアップ実施患者のうち、S-1単剤療法1クール目にテレフォントフォロアップを行った群を介入群とし、非介入群としてテレフォントフォロアップを行っていない2015年4月1日から2016年3月31日の期間にS-1単剤療法が実施された患者を介入群と同数の21名について、治療目的（術後補助化学療法または進行・再

発化学療法）が同じ割合になるように抽出した。

8. 倫理的配慮

本研究は、昭和大学横浜市北部病院臨床試験審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：17H014）。また、患者アンケートは、アンケートの趣旨を説明し、回答の提出をもって同意を得たものとした。

結果

1. テレフォントフォロアップの実施状況

対象期間中にテレフォントフォロアップに関して同意が得られた全患者63名のうち、61名へ電話連絡を実施した。2名については同意が得られたが連絡がつかず、今回の調査から除外した。処方薬剤の内訳は、S-1 27名、CAP 22名、UFT 10名、TAS-102 2名であった。患者1人当たりのテレフォントフォロアップ回数は、1回41名（67%）、2回8名（13%）、3回5名（8%）、4回1名（2%）、5回3名（5%）、6回2名（3%）、7回1名（2%）、合計110回/61名、平均1.8回/人、テレフォントフォロアップ所要時間の平均は15.0分であった。また、テレフォントフォロアップで何らかの有害事象を確認した患者は49名（80.3%）であった（表1）。

2. テレフォントフォロアップで把握した有害事象の件数

薬剤師が患者61名に行ったテレフォントフォロアップ110回と、患者からの問い合わせ15回で把握した有害事象とそのGradeの調査結果を表2に示す。把握した有害事象は、14の有害事象で、Grade1が178件、Grade2が22件、Grade3が5件であった。Grade3の内訳は、悪心、食欲不振、末梢神経障害、口内炎、下痢がそれぞれ1件であった。Grade1、2に関しては対応するアドバイスをを行い、必要に応じてHLを使用し、病院薬剤師との協議を行った。Grade3に該当する患者は4名で、全ての症例において、服薬が中止となった。そのうち薬局薬剤師が病院へHLの使用により服薬中止となった症例は2件、残りの2名は患者自身が病院へ問い合わせを行い中止となった。

3. 薬局から病院へのHLを用いた情報共有

調査期間中のHLの件数は合計で24件であり、有害事象17件（71%）、服用方法6件（25%）、併用薬1件（4%）であった。HLを用いた全症例に関して、薬局薬剤師からの情報は、病院薬剤師がカルテに記載し、医師や看護師と情報の共有を行った。また、24件中、医師が検査項目（尿検査）を追加した症例が1例、服薬中止が4例であった。服薬中止となった4件は全て有害事象によるものであり、発疹、嘔吐・食欲不振、末梢神経障害、動悸がそれぞれ1件であった。

表1 テレフォンフォローアップ実施患者の背景

患者背景	全患者 (N = 61)	
	No.	%
性別		
男性	34	55.7
女性	27	44.3
年齢中央値(範囲)	66 (35 - 87)	—
がん種		
胃がん	13	21.3
大腸がん	35	57.4
胆管がん	2	3.3
膵臓がん	2	3.3
乳がん	3	4.9
肺がん	4	6.6
頭頸部がん	1	1.6
原発不明がん	1	1.6
病期分類		
I	4	6.6
II	15	24.6
III	21	34.4
IV	21	34.4
治療意図		
切除不能進行・再発癌に対する化学療法	24	39.3
術後補助化学療法	37	60.7
処方薬剤		
S-1	27	44.3
単剤	23	
SOX	2	
SOX + BV	1	
S-1 + BV	1	
CAP	22	36.1
単剤	6	
CapeOX	10	
CapeOX + BV	5	
Capecitabine + T-mab	1	
UFT	10	16.4
単剤	1	
UFT + LV	9	
TAS102	2	3.3
テレフォンフォローアップ		
テレフォンフォローアップ件数		
1回	61	100.0
2回	20	32.8
3回	12	19.7
4回	7	11.5
5回	6	9.8
6回	3	4.9
7回	1	1.6
総テレフォンフォローアップ数	110	—
患者からの問い合わせ	15	—
有害事象把握人数	49	80.3

※処方元：昭和大学横浜市北部病院(100%)

SOX: S-1 + オキサリプラチン

BV: ペバシズマブ

CapeOX: カペシタビン + オキサリプラチン

T-mab: トラスツズマブ

UFT + LV: テガフル・ウラシル + ホリナートカルシウム

表2 テレフォンフォローアップで把握した有害事象の件数

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
悪心	29	3	1	0
倦怠感	28	2	0	0
食欲不振	20	5	1	0
末梢神経障害	19	5	1	0
味覚障害	19	0	0	0
便秘	16	0	0	0
手足症候群	13	3	0	0
口内炎	11	1	1	0
下痢	7	1	1	0
浮腫	6	0	0	0
発疹	5	1	0	0
嘔吐	3	1	0	0
発熱	1	0	0	0
めまい	1	0	0	0

Grade: CTCAE Ver.4 (件数)

4. 患者から薬局への問い合わせ

対象期間中に対象患者61名の中で14名(23.0%)から電話での問い合わせが薬局にあった。問い合わせ内容の内訳は、有害事象7件(50%)、服用方法5件(36%)、併用薬2件(14%)であった。有害事象の内訳は、倦怠感3件、口内炎、下痢、末梢神経障害、動悸がそれぞれ1件であった。そのうち有害事象6件、服用方法1件に関してはHLを使用し病院と情報共有を行った。

5. 症例報告

テレフォンフォローアップにより患者への積極的介入が出来た代表症例を以下に示す。

(1) 「S-1による薬疹をテレフォンフォローアップで発見し、重症化を回避できた症例」

[患者背景]

年齢：70歳代女性

病名：肝内胆管がん (Stage II 術後)

レジメン名：S-1単独療法 (2週投与1週休業)

[経過]

1クール目からテレフォンフォローアップにて消化器症状を把握したが、Grade1のため経過観察とした。その後、外来診察時、皮疹の出現でS-1が一時休業となる。その後、症状が改善したため再開となる。3クール目Day7のテレフォンフォローアップで消化器症状Grade1、皮疹の悪化 (Grade2) を患者の訴えで把握し、HLで病院薬剤師に連絡した。病院薬剤師と処方医の協議で、S-1を中止することになり、患者に休業の指示を行う。休業により皮疹は改善し予約外受診には至らなかった。その後の皮膚科受診にてS-1継続は困難と判断され治療は中止となった。

[まとめ]

早期に皮疹の再出現を電話で確認し、休業指示を行ったことで薬疹の重症化を未然に防ぐことができた。

(2) 患者からの訴えにより早期にUFT+LV療法を中止したことで消化器症状の悪化を未然に防ぐことができた症例

[患者背景]

年齢：50歳代女性

病名：S状結腸がん (Stage IIIa 術後)

レジメン名：UFT/ホリナート (以下、UFT+LV) 療法

[経過]

1クール目Day6にテレフォンフォローアップ1回目を実施したが、有害事象の訴えはなかった。Day24に患者より薬局へ電話連絡があり、悪心

Grade3、食欲不振Grade3、嘔吐Grade1、体重減少 (56→51kg) を把握した。薬局からHLを用いて病院薬剤師と協議し、医師に確認の上、内服を一時中止とする。その後、症状は改善し、緊急受診はなく定期受診日の受診となる。

[まとめ]

早期にUFT+LV療法を中断したことで消化器症状の悪化による緊急受診や入院を未然に防ぐことができた。

(3) 病院から薬局にテレフォンフォローアップを依頼し、副作用発見につながった症例

[患者背景]

年齢：50歳代女性

病名：直腸がん (Stage IIIa 術後)

レジメン名：UFT+LV療法

[経過]

1クール目に下痢、悪心等の症状があったが、服薬を継続し、症状悪化にて緊急入院となった。そのため、2クール目から薬局によるテレフォンフォローアップを依頼される。定期フォローで重篤な有害事象がないことを確認した。しかし、3クール目Day30 (5日投与2日休業の変則服用中) に37.9℃の発熱の電話相談があった。HLにて病院へ連絡をした結果、休業し翌日病院へ連絡することになる。翌日、解熱し体調も問題なかったため、予約外受診後に服薬再開となる。

[まとめ]

定期的なフォローアップで自ら症状について薬局に相談できるようになったことで、早期休業、服薬再開が可能となった。

6. 患者アンケート

対象患者61名中43名 (70%) から有効回答を得た。回答を得られなかった18名は (30%) の理由は、アンケート実施前に来局しなくなったことやアンケートへの不同意であった。テレフォンフォローアップを

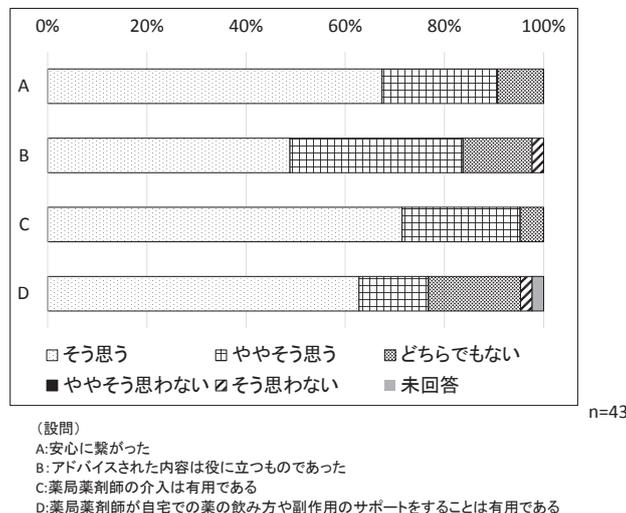


図4 アンケート調査による患者のテレフォンフォローアップに対する評価

利用して「安心に繋がった」、「アドバイスされた内容は役に立つものであった」、「電話で話したことを、病院へ共有して欲しいと思う」という設問では、「そう思う」「ややそう思う」と答えた患者はそれぞれ計39名(90%)、36名(84%)、33名(77%)であった。また、「薬局薬剤師が自宅での薬の飲み方や副作用のサポートをすることは有用である」という設問では「そう思う」「ややそう思う」と答えた患者は計40名(93%)を占めた(図4)。テレフォンプォロアップに対する感想や意見では、「病院にも薬剤師がいて、薬の説明はしてもらおうが、そこで聞き損ねたことや何かあった時に相談できそうなので安心する」という意見や、患者家族より「今まで薬や治療に関して、あまり関心を持っていなかったが、電話のときには色々話していた様子で、当初よりも本人も治療に参加している様子に見えた」などがあつた。また「主旨説明をもう少しした方が良くと思う」という指摘もあつた。

7. S-1単剤初回導入患者でのテレフォンプォロアップが症状相談や予約外受診に与える影響

テレフォンプォロアップによる介入がS-1単剤初回化学療法に与える影響を検討するために、介入前後でのS-1単剤療法を受けた患者を抽出した(表3)。各群における初回化学療法導入後のS-1の1クールに相当する6週間の状況を調査した(表4)。

(1) 予約外受診

非介入群は、5件の予約外受診があつた。症状は、薬疹、咽頭痛、悪寒戦慄、下肢浮腫、ヘモグロビン

低下に伴うめまいやふらつきの症状であり、医師によりS-1関連の有害事象と診断された。介入群は、3件の予約外受診があつた。症状は、1件は薬疹であり、医師によりS-1関連の有害事象と診断された。2件は、胆管炎による発熱と原因不明の意識消失発作であり、いずれもS-1との関連は低いが、精査・加療が必要と診断され入院となつた。

(2) S-1による有害事象に伴う緊急入院

非介入群では、S-1の服用に伴う有害事象と診断された感染症による入院が1件であつた。介入群では、緊急入院はなかつた。

(3) 患者から病院への連絡

非介入群は、患者が病院へ直接連絡した件数が2件であり、薬疹が1件、服用方法に関する相談が1件であつた。介入群は、4件の病院への連絡があり、1件は薬疹であつた。3件は、事前に患者から薬局に相談があり、薬局と病院薬剤師による協議を行った。2件は、S-1による口内炎と嘔気と考えられたため、病院薬剤師から事前に医師に情報を提供した後に、患者から病院へ連絡を行い、S-1は医師の指示により中止となつた。1件は、睾丸の腫脹であつたため、S-1との関連は低いと判断し、病院薬剤師から近医泌尿器科受診を患者に推奨し受診となつた。

(4) S-1の途中休薬

非介入群は、予約外受診をした5件がいずれもS-1に関連する有害事象と診断され休薬となつた。介入群は、予約外受診をした1件(薬疹)、患者から薬局経由で病院に連絡があつた2件(口内炎、嘔気)が休薬となつた。

表3 テレフォンプォロアップ介入前後でのS-1初回投与患者の背景

	介入前 (N=21)		介入後 (N=21)	
年齢(歳)*	69(56-88)		73(45-87)	
性別				
男性	17	81.0%	14	66.7%
女性	4	19.0%	7	33.3%
治療目的				
切除不能進行・再発癌に対する化学療法	16	76.2%	16	76.2%
術後補助化学療法	5	23.8%	5	23.8%
がん種				
胃がん	5	23.8%	11	52.4%
大腸がん	1	4.8%	0	
胆管がん	3	14.3%	2	9.5%
膵臓がん	4	19.0%	3	14.3%
乳がん	0		1	4.8%
肺がん	3	14.3%	3	14.3%
頭頸部がん	5	23.8%	0	
原発不明がん	0		1	4.8%

*中央値(最小-最大)

表4 S-1単剤1コース目(6週間)の介入有無による比較

	非介入群		介入群	
患者数	21		21	
予約外受診	5		3	
S-1関連有害事象	5	100%	1	33%
S-1非関連有害事象	0	0	2	67%
S-1の有害事象に伴う緊急入院	1		0	
患者から病院への連絡	2		4	
病院へ直接連絡した件数	2	100%	1	25%
薬局連絡後に病院へ連絡した件数	0	0	3	75%
S-1の途中休薬	5		5	
予約外受診後に休薬	5	100%	3	60%
患者からの連絡で受診せずに休薬	0	0	2	40%

考察

がん治療における薬薬連携において、相互での情報共有の手段については様々な方法の試みがある。佐藤ら⁴⁾は、手帳シールとワークシートによる情報提供、川添ら⁵⁾は、処方せんに病院、薬局相互で記載できる項目を追加した有用性をそれぞれ報告している。いずれも病院と薬局の情報共有として有効な手段である。その一方、薬局での患者からの情報収集は投薬時の情報が主であり、調剤後、次回、患者が病院を受診するまでの情報収集とその活用に関する報告は少ない。今回、我々は、病院からの情報を基に患者の治療状況を把握し、患者の自宅に電話を行い、有害事象を把握するテレフォンプォロアップを実施した。この取組みにより把握した有害事象、治療に直接影響を及ぼした事例、患者による取組みの評価を行った。

薬局薬剤師により経口抗がん薬服用患者が自宅療養中に訴えた有害事象Grade1~3合計205回に対して、必要となるアドバイスや受診勧奨などの対応を行った。テレフォンプォロアップまたは患者から

の問い合わせ時に薬局薬剤師が有害事象Grade評価を行い、緊急性が高いと判断した事例は、病院へHLを用いた情報共有を行ったことで、4例の経口抗がん薬服薬中止例があった。

また、S-1単剤の初回導入患者を対象にした介入前後での有害事象とその後の転帰を検討した。検討に当たっては、介入群と非介入群で有害事象や緊急入院につながる症状出現に特に影響すると考えられる「術後補助化学療法」、「進行・再発化学療法」患者の割合を同一とした。その結果、非介入群の予約外受診4件、緊急入院1件がいずれもS-1関連の有害事象と考えられたのに対して、介入群は、S-1関連有害事象による予約外受診は1件、テレフォンプォローアップにより早期にS-1を中止し、予約外受診に至らなかったと考えられた症例が2件あった。

さらに、今回の取組みに対する患者の評価をアンケート結果から検討した。テレフォンプォローアップについて「安心に繋がった」、「薬局薬剤師が自宅での薬の飲み方や副作用のサポートをすることは有用である」という設問に対し「そう思う」「ややそう思う」と答えた患者が9割以上であった。このことは、薬局薬剤師が患者の不安に対し適切に対応できていることを示唆すると共に、自宅療養中にテレフォンプォローアップを行うことへの患者ニーズは高かったということを示していると考えられた。

以上から、従来の薬薬連携の取組みに加えて、薬局薬剤師が経口抗がん薬自宅療養中の患者にテレフォンプォローアップを行い、有害事象のGradeを評価し、病院と連携を行うことは、外来化学療法を安全に行う上で有益であると考えられる。

次に本研究の限界を述べる。本研究では、テレフォンプォローアップへの参加は患者の任意であり、参加した患者は治療や有害事象の報告に積極的であった可能性がある。また、介入群と非介入群の検討では、両群で有害事象などの症状に影響すると考えられる術後補助化学療法及び進行・再発化学療法患者の数が同じ割合になるように非介入群を抽出した。しかし、疾患の偏りがあり、このことが予約外受診などの有害事象に影響した可能性は否定できない。患者アンケートについては、任意の回答であることから研究に否定的な意見をもった患者はアンケート自体に回答しなかった可能性もある。これらのことから、薬局の介入の有用性を評価するには、前向きデザインの多施設共同試験が必要と考えられる。具体的に

は、薬局の介入方法や基準を明確にし、予め処方元医療機関と「プロトコルに基づく薬物治療管理 (Protocol-Based Pharmacotherapy Management : PBPM)⁷⁾」を導入する方法が考えられる。PBPMを薬局と病院で共有することで、医療者間で共通の認識を持つことが可能となり、地域で広く活用することも可能になると考えられる。そこで、現在、PBPMによる薬局と病院の連携による経口抗がん薬治療を受けている患者への影響を多施設で検討している。

引用文献

- 1) 患者のための薬局ビジョン概要, https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/gaiyou_1.pdf. 2018.11.4 アクセス.
- 2) 吉留美慧子, 三宅麻文, 松山怜奈, 楠本知代, 岩井惇子, 西山啓介, 小林和博, 伊藤俊和, 近藤 篤, 上田 覚, 石川弘子, 河原宏之, 尾上雅英, 保険薬局による電話連絡とトレーシングレポートを利用した経口抗がん剤服用外来患者に対する情報提供方法の確立, *医療薬学*, 2016 ; 42(6) : 476-482.
- 3) 遠藤征裕, 齋藤雅隆, 森川和夫, 経口抗がん剤単剤に対する病院薬局と保険薬局間の双方向情報共有による共同指導の効果について, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2016 ; 52(5) : 523-527.
- 4) 佐藤由美子, 諸角一成, 川上隼人, 鈴木雅和, 長谷川雄哉, 岡田千華, 脇田充史, 山田浩一, がん化学療法レジメンラベルとレジメンワークシートを用いた保険薬局への情報提供とその利用状況に関する実態調査, *医療薬学*, 2015 ; 41(7) : 471-479.
- 5) 河添 仁, 上野昌紀, 済川聡美, 田中 守, 田中亮裕, 荒木博陽, S-1における院外処方せんを利用した双方向性の情報共有の取り組みとその評価, *医療薬学*, 2015 ; 40(8) : 441-448.
- 6) 清水浩幸, 廣岡賢輔, 米田栄子, 山口由美, 西土井英昭, 外来がん化学療法の有害事象に対する電話対応の取り組み, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2010 ; 46(8) : 1091-1095.
- 7) プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) 導入マニュアル, <http://www.jsphcs.jp/news/banner/20160613-1.pdf>. 2018.11.4 アクセス

ゲフィチニブ単剤療法における肝機能障害発現とBMIの関連性に関する後方視的調査

古野龍也¹, 木村早希子¹, 荒金尚子²
田崎 正信¹, 成澤 寛¹
Tatsuya Furuno¹, Sakiko Kimura¹, Naoko Aragane²
Masanobu Tasaki¹, Yutaka Narisawa¹

Retrospective Study of Relationship between BMI and Hepatic Dysfunction Induced by Gefitinib Monotherapy

Summary

Several studies have reported that first-line treatment with gefitinib, an epidermal growth factor receptor (EGFR) - targeted tyrosine kinase inhibitor, is significantly superior to standard chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR sensitive mutations. On the other hand, one of the adverse events leading to discontinuation of treatment is serious hepatic dysfunction. There are several reports that high plasma concentration may induce hepatic dysfunction. However, it is unknown relationship between the physique difference and serious hepatic dysfunction during gefitinib monotherapy in real world. We focused on body mass index (BMI) and examined risk factors of serious hepatic dysfunction.

A retrospective analysis was performed on 113 patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations, who received gefitinib monotherapy in Saga University Hospital between July 2007 and August 2016. Patients were classified into two groups according to the grade of the hepatic dysfunction (grade 0-1 was defined as low grade group and \geq grade 2 was defined as serious grade group). On multiple logistic analysis, BMI at starting gefitinib monotherapy was significantly associated with serious hepatic dysfunction (adjusted odds ratio 0.860; 95% confidence interval 0.741-0.997; $p=0.046$). When the BMI is analyzed using receiver operating characteristic curve in order to predict the serious hepatic dysfunction induced by gefitinib monotherapy, the cutoff value of BMI is 21.6 kg/m². These results suggest that we need to pay close attention to serious hepatic dysfunction for patients of low BMI at onset of the gefitinib monotherapy.

Key words

Gefitinib, Epidermal growth factor receptor (EGFR) - tyrosine kinase inhibitor, Non-small-cell lung cancer (NSCLC), Hepatic dysfunction, Body mass index (BMI)

要旨和訳

ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: 以下、EGFR) チロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であり、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の1次治療において有用性が示されている。一方で、ゲフィチニブの投与継続性に影響を及ぼす重篤な有害事象も報告されており、その1つに、肝機能障害 (以下、肝障害) が挙げられる。ゲフィチニブによる肝障害発現に、ゲフィチニブの血中濃度高値が示唆される報告も散見されるが、実臨床において、体格差と肝障害発現の関連性を評価した報告は未だない。本研究は、body mass index (以下、BMI) に着目し、ゲフィチニブ投与後の重篤な肝障害発現に関するリスク因子を調査した。

対象は、2007年7月から2016年8月に、佐賀大学医学部附属病院でゲフィチニブ単剤療法を開始したEGFR遺伝子変異陽

[受付：2018年9月17日 受理：2018年12月17日]

1 佐賀大学医学部附属病院 薬剤部 Department of Pharmacy, Saga University Hospital

2 佐賀大学医学部附属病院 血液・呼吸器腫瘍内科 Division of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Saga University Hospital

性非小細胞肺癌患者113名とした。軽度/非肝障害群 (Grade0-1) と重篤な肝障害発現群 (\geq Grade2) の2群に分け、多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、ゲフィチニブ単剤療法開始前のBMI値が重篤な肝障害の発現に有意に関連していた (調整OR,0.860;95%CI,0.741~0.997;p=0.046)。また、receiver operating characteristic解析により投与開始前BMI値のカットオフ値を求めたところ、21.6kg/m²であった。BMIが低値の症例にゲフィチニブ単剤療法を施行する際には、重篤な肝障害の発現に十分注意する必要があると考えられる。

緒言

ゲフィチニブはepidermal growth factor receptor (以下、EGFR) チロシンキナーゼを選択的に阻害し、細胞表面から核内への細胞増殖シグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である¹⁾。ゲフィチニブは、肺癌診療ガイドライン2017年版において、EGFR遺伝子変異を有する進行期非小細胞肺癌の1次治療として強く推奨されており、performance status (以下、PS) 不良例や高齢者に対しても投与可能とされている²⁾。また最近では、1次治療におけるゲフィチニブとプラチナ製剤ベースの併用療法の有効性がPhase II 試験で報告³⁾され、Phase III 試験 (NEJ009) が実施されるなど、現在においてもゲフィチニブの有用性が謳われるとともに、有害事象に対するマネジメントの重要性が今後も増すものと考えられる。

ゲフィチニブの比較的頻度の高い有害事象として、肝機能障害 (以下、肝障害) が挙げられる。日本人を対象としたゲフィチニブの臨床試験 (NEJ002⁴⁾、WJTOG3405⁵⁾) によると、Grade3以上の肝逸脱酵素の上昇は26.3-27.6%に認められ、重篤な肝障害は投与中止の要因となっている。

ゲフィチニブの承認時審査資料によると、ゲフィチニブ未変化体の薬物動態パラメータには、大きな個体間変動が認められたこと⁶⁾、体重当たりの投与量が多いと肝障害が発現したこと⁶⁾、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase : 以下、ALT) の上昇率は、日本人 (33.3%) と日本人以外 (8.4%) で異なり、またGrade3以上についても、日本人 (6.9%) と日本人以外 (0.9%) で差が認められること^{7) 8)} が記載されており、体格が小さいと肝障害が起こる可能性も示唆されている。

ゲフィチニブの肝障害には、体格差が関与している可能性が考えられるが、実臨床において、肝障害発現リスクと体格差がどのように関連しているかについては十分に解明されていない。重篤な肝障害はゲフィチニブの投与継続性に影響を及ぼす有害事象であり、ゲフィチニブ単剤療法施行前に肝障害リスクを予測できれば、よりよい薬物療法の提供が可能となる。本研究は、ゲフィチニブ単剤療法開始前のbody mass index (以下、BMI) に着目し、ゲフィチニブ単剤療法開始前のBMIと重篤な肝障害発現リ

スクの関連性について調査を行った。

方法

1. 対象患者

佐賀大学医学部附属病院 (以下、当院) にて2007年7月1日~2016年8月31日にゲフィチニブ錠250mgによる治療を開始されたEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者113名のうち、治療開始前にGrade2以上の肝障害を認めた患者2名および2018年3月まで内服継続している7名を除外した、計104名を対象とした。肝障害の重症度スケール (Grade) は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0に従って評価した。調査項目は、患者背景 [年齢、性別、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : 以下、AST)、ALT、血清アルブミン (albumin : 以下、Alb)、BMI、PS、stage (術後再発または進行)、治療歴 (1st line / 2nd lineあるいは3rd line以降)、喫煙習慣 (無/過去/有)、飲酒習慣の有無、肝転移の有無、B型肝炎の既往の有無]、肝障害発現の有無とした。PSはEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (ECOG performance status, <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>) による評価尺度を用いた。

2. 調査方法

患者情報は、当院で使用されている電子カルテより後方視的に収集した。肝障害発現の判定は、治療開始後、Grade2以上の肝障害を発現した患者を重篤な肝障害群 (\geq Grade2)、それ以外を、軽度/非肝障害群 (Grade0-1) とした。主要評価項目は、ゲフィチニブ単剤療法における重篤な肝障害発現に関連する因子とした。重篤な肝障害群と軽度/非肝障害群に分け、投与開始時の患者情報を統計解析で比較した。単変量解析 (Mann-Whitney U-test、 χ^2 test)、および多重ロジスティック回帰分析により群間補正を行い、調整OR (odds ratio) を算出し、有意水準を5%未満として ($p < 0.05$)、有意差検定を行った。さらに、多重ロジスティック回帰分析において肝障害の独立したリスク因子と考えられたBMIについて、receiver operating characteristic (以下、ROC) 解析を行い、「感度 - (1 - 特異度)」

を計算し、この値が最も大きい値となる投与開始前BMIをカットオフ値とした。BMIとAlbの関連に関しては、Spearmanの順位相関係数を用いて評価した。なお、統計ソフトは、EZR version1.33⁹⁾を用いた。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、自治医科大学附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。

3. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

結果

1. 患者背景

対象患者は104名で、軽度/非肝障害群が66例、重篤な肝障害群が38例であった。患者背景を表1に示す。BMIの中央値は21.9kg/m²（第1四分位数-第3四分位数：19.8-24.4）であった（図1）。軽度/非肝障害群と重篤な肝障害群で、患者背景のうちBMIのみ有意な差が認められた（p=0.038）。その他、年齢、性別、AST、ALT、Alb、PS、Stage、治療歴、喫煙習慣、飲酒習慣、肝転移の有無、B型肝炎の既往の有無では、有意差は認められなかった（表1）。また、重篤な肝障害が発現した38例（36.5%）のうち、

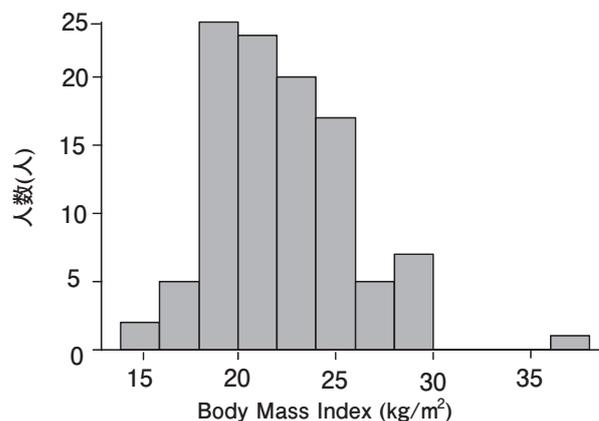


図1 Body Mass Index のヒストグラム

Grade2が12例（11.5%）、Grade3が23例（22.1%）、Grade4が3例（2.9%）であった（表2）。

2. 重篤な肝障害発現に関連する因子

ゲフィチニブ投与後における重篤な肝障害発現のリスク因子の解析を行った。年齢、性別、BMI、PS、Stage、治療歴、喫煙習慣、飲酒習慣、肝転移の有無、B型肝炎の既往の有無を変数として、多重ロジスティック回帰分析を行い、調整ORと95% CI (confidence interval)を算出した。その結果として、ゲフィチニブ投与における重篤な肝障害発現と関連性の高い因子として、「BMI」（調整OR, 0.860；95% CI, 0.741 ~ 0.997；p = 0.046）が抽出された（表3）。

表1 患者背景

項目	軽度/非肝障害群 (n = 66)	重篤な肝障害群 (n = 38)	p 値
年齢 (歳)	72 (63-77)	72 (61-77)	0.938 ^{a)}
性別	男性 / 女性 (人)	10 / 28	0.062 ^{b)}
AST (U/L)	20.5 (16.3-25.8)	19.5 (17.0-24.0)	0.797 ^{a)}
ALT (U/L)	14.0 (12.0-25.8)	16.0 (12.3-20.0)	0.629 ^{a)}
Alb (mg/dL)	3.7 (3.4-4.0)	3.8 (3.5-4.1)	0.210 ^{a)}
BMI (kg/m ²)	22.4 (20.4-24.5)	20.5 (19.4-24.1)	0.038 ^{a)}
PS	0-2/3-4 (人)	34 / 4	0.253 ^{b)}
Stage	術後再発 / 進行 (人)	18 / 27	1.000 ^{b)}
治療歴	1-2次 / 3次以降 (人)	36 / 2	0.230 ^{b)}
喫煙習慣	無 / 過去 / 有 (人)	26 / 9 / 3	0.379 ^{b)}
飲酒習慣	有 / 無 (人)	13 / 24	0.187 ^{b)}
肝転移	有 / 無 (人)	6 / 32	0.477 ^{b)}
B型肝炎の既往 [§]	有 / 無 (人)	5 / 33	1.000 ^{b)}

数値は中央値（第1四分位数 - 第3四分位数）AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, Alb: albumin, BMI : Body Mass Index, PS: Performance Status
a) Mann-Whitney U-test, b) χ^2 test, §B型肝炎の既往 :HBs抗原陽性、HBs抗体陽性、HBc抗体陽性

表2 ゲフィチニブ単剤療法中の肝障害の発現頻度

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		全 Grades		≥Grade 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AST	53	51.0	15	14.4	12	11.5	1	0.9	81	77.9	28	26.9
ALT	40	38.5	11	10.6	22	21.2	3	2.9	76	73.1	36	34.6
Any parameters	49	47.1	12	11.5	23	22.1	3	2.9	87	83.7	38	36.5

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase
Any parameters は AST,ALT のうち、より重篤度の高い Grade に該当する方に分類する

表3 重篤な肝障害に関する多重ロジスティック回帰分析

項目	調整 OR	95%CI	p 値
年齢 (歳)	0.98	0.937-1.030	0.482
男性	0.49	0.138-1.720	0.264
BMI (kg/m ²)	0.86	0.741-0.997	0.046
PS3-4	1.32	0.168-10.400	0.792
術後再発	0.67	0.246-1.830	0.434
3 次治療以降	0.38	0.071-2.070	0.265
喫煙習慣有り	1.01	0.384-2.680	0.976
飲酒習慣有り	0.65	0.225-1.880	0.428
肝転移有り	3.20	0.763-13.400	0.112
B 型肝炎の既往有り	1.21	0.317-4.600	0.782

OR: Odds Ratio, 95%CI: 95% confidence interval, BMI: Body Mass Index, PS: Performance Status

3. 投与開始前BMI値に基づいた重篤な肝障害発現の予測

投与開始前BMI値に基づいた重篤な肝障害発現の予測能について、ROC曲線を用いて解析した。その結果、投与開始前BMIのカットオフ値は21.6kg/m²であった (ROC曲線下面積0.623, 感度63.2%, 特異度60.6%) (図2)。

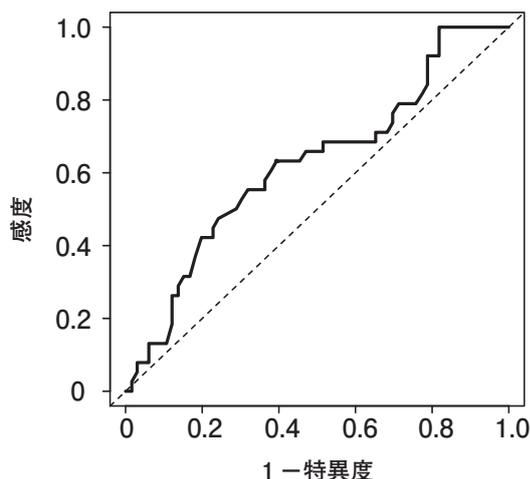


図2 ゲフィチニブ投与開始前の BMI 値に基づいた重篤な肝障害発現の ROC 曲線

ROC : receiver operating characteristics. BMI のカットオフ値は 21.6kg/m² であった (ROC 曲線下面積 : 0.623, 感度 : 60.6%, 特異度 : 63.2%, 95% 信頼区間 : 0.51-0.74)

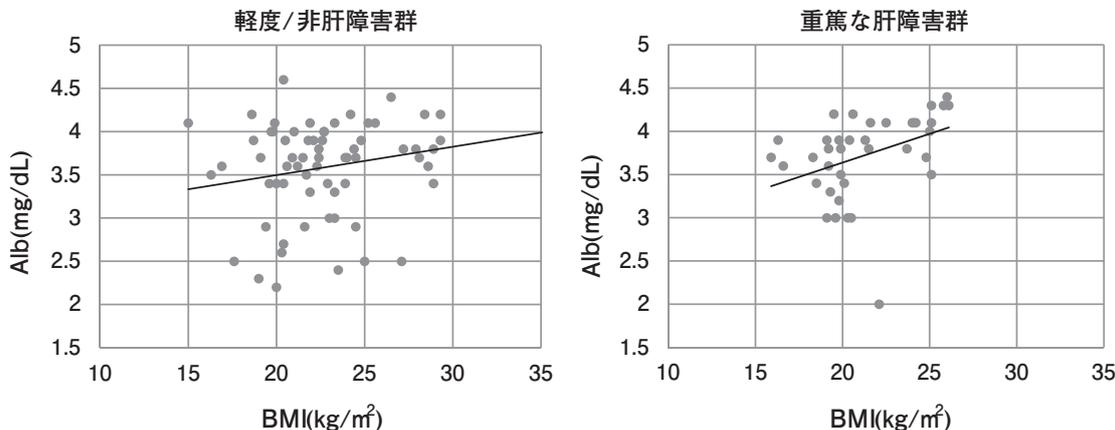


図3 BMI と Alb の相関関係

軽度 / 非肝障害群の $r=0.221$ $p=0.075$, 重篤な肝障害群の $r=0.388$ $p=0.016$, Spearman's rank correlation coefficient

また、BMI値21.6kg/m²で2群に分け、単変量解析を行ったところ、BMI<21.6kg/m²の群において重篤な肝障害発現率は高かった (22.1% vs 14.4%, $p=0.043$) (表4)。

表4 BMI 値 21.6 kg/m² で2群に分けた肝障害発現の比較

BMI	軽度 / 非肝障害群 (n = 66)	重篤な肝障害群 (n = 38)	p 値 ^{a)}
BMI < 21.6kg/m ²	25 (24.0%)	23 (22.1%)	0.043
BMI ≥ 21.6kg/m ²	41 (39.4%)	15 (14.4%)	

BMI: Body Mass Index, a) χ^2 test

4. スペシャルポピュレーション (BMI<18.5 kg/m²の低体重) 症例に関する検討

WHOの肥満度分類¹⁰⁾で、低体重に該当するBMI<18.5kg/m²の低体重症例における患者背景とゲフィチニブ投与前後のAST/ALT値とそのGrade評価について表5に示している。重篤な肝障害の発現は8例中4例 (50%) で認めた。

5. BMIとAlbの相関関係 (図3)

BMIとAlbの関連を調べるため、Spearmanの順位相関係数を算出したところ、弱い正の相関を認めた ($r=0.233$, $p=0.017$)。また、軽度/非肝障害群及び重篤な肝障害群に分け、関連を調べたところ、軽度/非肝障害群では、相関は認めなかった ($r=0.221$, $p=0.075$) が、重篤な肝障害群において、弱い正の相関関係を認めた ($r=0.388$, $p=0.016$)。

考察

ゲフィチニブ単剤療法の登場により、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者の全生存期間が延長し¹¹⁾、長期に渡って治療を継続するためには、副作用マネジメントが重要である。一方で、ゲフィチニブによる治療経過の中で、しばしば肝障害を経験する。重篤な肝障害は治療を中断する有害事象であるが、重

篤な肝障害の発現に関するリスク因子は十分に解明されていない。

本研究の解析対象者における肝障害発現率はALL Gradesで83.7%、Grade2以上が36.5%、Grade3以上で25.0%であった。NEJ002⁴⁾ 及びWJTOG3405⁵⁾ で報告されている肝障害発現率は、それぞれALL Gradesで55.3%、70.1%、Grade2以上の肝障害発現率は、WJTOG3405では報告されていないもののNEJ002で37.7%、Grade3以上の肝障害発現率は、それぞれ26.3%、27.6%であり、同等の推移を示していることから、本研究において対象とした患者群は、臨床経過を評価する集団として問題ないと考えられる。

Grade3以上の肝障害は長期休薬または中止を要する有害事象であり、実臨床においてはGrade2以上の肝障害発現で肝機能改善まで短期休薬が検討される。本研究では、Grade2以上の肝障害を用量規制因子とし、重篤な肝障害として評価した。

本研究の解析対象者においては、重篤な肝障害に寄与する因子として、投与開始前のBMI値のみが独立した因子として抽出された。患者背景において、男性に比して女性が多い傾向が認められたが、重篤な肝障害発現に関する多変量解析において、性別が抽出されていないことから、研究対象の男女比率は調査結果に影響しないと考える。

また、治療開始前のAST/ALT値は、軽度/非肝障害群と重篤な肝障害群で差は認めておらず、本研究対象において、ベースラインの肝機能値が結果に及ぼす影響度は低いと考えられる。

ゲフィチニブ投与開始前のBMI値を重篤な肝障害のリスク因子として臨床に活かすためには、重篤な肝障害が発現する確率が高い患者を特定する目安が必要となる。そこで、対象患者104名において、

ROC解析により投与開始前のBMIのカットオフ値を求めた。解析の結果、BMIのカットオフ値は21.6kg/m² (ROC曲線下面積0.623, 感度63.2%, 特異度60.6%) であった。投与開始前のBMI値21.6kg/m²を基準として、対象患者104名を2群に分けた結果、BMI値21.6kg/m²以上の患者群と比較して、BMI値21.6kg/m²未満の患者群で重篤な肝障害発現率は有意に高かった。しかしながら、リスク因子の予測能は弱~中等度であるため、症例数を増やし更なる検討が必要である。また、今回のBMIカットオフ値21.6kg/m²は、標準体格を示しており、臨床では、最も多い患者集団であることが予想される。そこで、薬物動態や薬物感受性が一般の患者集団と異なることが予想され、有害事象の重篤化に注意すべきスペシャルポピュレーションに焦点をあてた。WHOの肥満度分類¹⁰⁾ で低体重に該当する18.5kg/m²未満の症例の詳細について表5に示した。今回我々の研究で、低体重症例に該当した全8例中4例(50%)で重篤な肝障害を認めた。これは全解析対象者における重篤な肝障害の発現頻度(36.5%)に比して、高い傾向といえる。投与開始前のBMIが低値の症例に、ゲフィチニブ単剤療法を施行する場合には、重篤な肝障害の発現に十分注意する必要があると考えられる。特に、低体重症例においては、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の副作用プロファイルの違いを考慮し、他剤変更について医師との協議を検討する余地を残すと考える。

一般的に、薬物性肝障害は薬物自体またはその代謝産物が肝毒性を持ち、用量依存的に発現する「肝細胞障害」とアレルギーや代謝能などの個人の体質に起因する「特異体質」によるものに分類される¹²⁾。本研究では、ゲフィチニブ単剤療法施行中の重篤な肝障害発現と患者の体格的因子BMIとの関連性が認

表5 スペシャルポピュレーション (BMI<18.5kg/m²の低体重) 症例

症例	年齢/ 性別	BMI (kg/m ²)	Alb (mg/dL)	PS	Stage	治療歴	喫煙習慣	飲酒習慣	肝転移	B型肝炎 の既往	AST/ALT (U/L) Grade 評価	
											投与前	投与後
1	72/ 男性	15.0	4.1	0-2	進行	≥3次	有	有	無	無	21/16 Grade0	37/47 Grade1
2	66/ 女性	15.9	3.7	3-4	進行	1-2次	無	無	無	有	33/47 Grade1	81/122 Grade3
3	77/ 女性	16.3	3.9	0-2	進行	1-2次	無	有	無	無	22/13 Grade0	259/231 Grade3
4	85/ 女性	16.3	3.5	0-2	進行	1-2次	無	無	有	無	35/15 Grade1	39/23 Grade1
5	84/ 男性	16.6	3.6	3-4	進行	1-2次	過去	無	無	無	26/15 Grade0	114/52 Grade2
6	80/ 女性	16.9	3.6	0-2	進行	1-2次	無	無	無	無	18/13 Grade0	47/43 Grade1
7	69/ 女性	17.6	2.5	3-4	進行	1-2次	無	無	無	無	8/14 Grade0	15/20 Grade0
8	79/ 女性	18.3	3.7	0-2	進行	1-2次	無	無	無	無	24/16 Grade0	337/304 Grade3

BMI: Body Mass Index, Alb: albumin, PS: Performance Status, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, 投与前のAST/ALT値は、ゲフィチニブ内服開始前直近の値を、投与後のAST/ALT値は、ゲフィチニブ服用中に認めた値のうち、いずれかが最も高値を認めた同日の値を示している。また、Grade評価はAST/ALTのうち、より重篤度の高いGradeに該当する方に分類する

められた。つまり、重篤な肝障害の発現に体格差による相対的な薬物濃度（薬剤曝露量）の変化が関与している可能性が考えられた。ゲフィチニブの投与量は体重当たりの投与量ではなく、固定用量（250mg/body）で承認されている。従って、患者によっては、体格当たりの投与量が過剰となっている可能性が考えられる。しかしながら、国内第I相試験¹³⁾で行われた忍容性試験を参照すると、ゲフィチニブの投与量が50-700mg/dayまで増量されているにも関わらず、肝障害発現率は、All gradesで19.4%と本研究や前述の臨床試験（NEJ002⁴⁾及びWJTOG3405⁵⁾）に比べて低く、肝障害に対する薬剤曝露量の影響は低いようにも考えられる。ただし、第I相試験と本研究の相違点としては、ゲフィチニブの服薬スケジュールが現在と異なっていること（14日服用後、14日の休薬期間が設定されている）や患者背景が異なっていることが挙げられ、本研究の肝障害発現率と比較することは困難と考える。特に、患者背景の違いの中で着目すべきこととして、本研究の対象患者が高齢であったことが挙げられる（第I相試験の年齢中央値：61歳、本研究の年齢中央値：72歳）。一般に高齢者は、肝薬物代謝能の低下や α 酸性糖タンパク質濃度の上昇、総体液量の減少など様々な生理が知られており、その一つに加齢に伴い血中Alb濃度が減少するため、蛋白結合率の高い薬物では遊離薬物濃度が増加し、薬理作用が増強する可能性が考えられている¹⁴⁾。本研究の対象患者においても、低Alb血症を認めており、ゲフィチニブは蛋白結合率が高い薬剤¹⁵⁾であるため、毒性に影響した可能性は考えられる。患者背景のAlb値は、重篤な肝障害群と軽度／非肝障害群において統計学的有意差を認めていないものの、重篤な肝障害群においては、AlbとBMIで弱い相関も認めており、両者の交絡の可能性を完全に否定することはできない。しかし、低Alb血症が実際に薬物動態ひいては、ゲフィチニブの肝障害に影響を与えたかについては、本研究において血中濃度を測定しておらず不明であり、また、ゲフィチニブに対する感受性そのものが、非高齢者と異なっていたため毒性が増強した可能性も排除できない。これらの研究限界に関しては今後の課題として考える。現在、薬剤曝露量の増加が薬物性肝障害の一因とされる見解として、ゲフィチニブの血中トラフ濃度が高いと肝障害が発現しやすいとの報告¹⁶⁾や体表面積が小さい患者では、ゲフィチニブの減量・中止に影響を及ぼしたという報告¹⁷⁾が散見されている。また一方で、本研究では低BMI患者で重篤な肝障害の発現リスクが増加したのに対し、過体重患者（BMI \geq 25kg/m²）で重篤な肝障害の発現リスクが増加するといった先行研究¹⁸⁾もある。先行研究における過体重が重篤な肝障害の発現リスクを増加させる要因として、過体重患者で

は、肝に脂肪が蓄積されている可能性¹⁹⁾やCYP3A活性が低下している可能性^{20) 21)}等が考察されている。その因果関係についての詳細は不明とされているが、ゲフィチニブの肝障害には、個人の代謝能や体質に起因した機序も関与している可能性が考えられている。

ゲフィチニブ単剤療法施行時における肝障害発現をマネジメントする上で、本研究や先行研究の見解を踏まえると、低体重症例・過体重症例では、重篤な肝障害が発現する可能性が示唆されるため、慎重なモニタリングが重要である。しかし、本研究の考慮すべき事項として、単施設での後方視的調査であり症例数が少なく、検出力が不足している。また、ゲフィチニブ単剤療法中に発現した肝障害が、ゲフィチニブ自身によるものであるか、肝への腫瘍増悪に伴うものであるか、肝炎ウイルス再活性化によるものであるかなどを特定することは出来ていない。また併用薬の影響やゲフィチニブとの薬物相互作用に関する十分な情報が収集できていないことなど肝障害の発現に関する他のリスク因子を見逃している可能性は大いに考えられる。今後、このようなリスク因子を排除した前向きな検討によって、本研究の結果が検証されることが望まれる。

本研究では、ゲフィチニブ単剤療法を施行したEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者において、投与開始前のBMI値が重篤な肝障害発現の危険因子となり得る可能性が示唆された。現在、ゲフィチニブ単剤療法は、高齢者に対する有効性及び安全性が評価されており、高齢者に対する1次治療の選択においては、毒性が強く出現しないように特に注意を払うことが重要である。ゲフィチニブ単剤療法による非小細胞肺癌治療において、投与開始前のBMI値を評価することで肝障害発現リスクを把握し副作用管理を支援することは、薬剤師の重要な役割と考える。本研究で得られた知見が、ゲフィチニブ投与継続性の向上に繋がることを期待する。

利益相反

荒金尚子（日産化学、アストラゼネカ）

引用文献

- 1) Siegel-Lakhai WS et al, Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa), *Oncologist*. 2005; 10:579-589.
- 2) 日本肺癌学会編, 肺癌診療ガイドライン IV期 非小細胞肺癌薬物療法 2017年版: 金原出版, 2017: 12-13.

- 3) Oizumi S, Sugawara S, Minato K et al, Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations, *ESMO Open*. 2018 ; 3 : e000313. doi : 10.1136/esmoopen-2017-000313.
- 4) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al, Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR, *N Engl J Med*. 2010 ; 362 : 2380-2388.
- 5) Mitsudomi T, Morita S, Yalabe Y et al, Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*. 2010; 11 : 121-128.
- 6) イレッサ[®]錠250 (アストラゼネカ社) インタビューフォーム, 2015年1月改定19版.
- 7) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al, Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected], *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 (12) : 2237-2246.
- 8) 塚越 茂ら, 新しい分子標的癌治療薬, イレッサ (Iressa) の開発—その基礎および臨床研究より—, *癌と化学療法*. 2003 ; 30 : 2155-2167.
- 9) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplantation*. 2013 ; 48 : 452-458.
- 10) WHO, Obesity : Preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO consultation on obesity. WHO, Geneva, 1998.
- 11) Takano T, Fukui T, Ohe Y et al, EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan, *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 5589-5595.
- 12) 厚生労働省, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性肝障害, 平成20年4月.
- 13) Nakagawa K, Tamura T, Negoro S et al, Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Annals of Oncology*. 2003 ; 14 : 922-930.
- 14) 谷川原 祐介, 高齢者の薬物動態—最新の進歩—, *日老医誌*. 2003 ; 40 : 109-119.
- 15) 南 博信, 平井みどり, 外来治療をサポートするがん薬物療法マネジメントブック : じほう, 2016 : 152.
- 16) Kobayashi H, Sato K, Niioka T et al, Relationship Among Gefitinib Exposure, Polymorphisms of Its Metabolizing Enzymes and Transporters, and Side Effects in Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer, *Clin Lung Cancer*. 2015 ; 16 : 274-281.
- 17) 政 賢悟, 北岡明子, 宇都直哉ら, ゲフィチニブの処方実態並びに減量・中止に影響を及ぼす患者因子に関する他施設共同調査, *日本病院薬剤師会雑誌*. 2014 ; 50 : 67-70.
- 18) Oda N, Hotta K, Yoshioka H et al, Potential influence of being overweight on the development of hepatic dysfunction in Japanese patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer undergoing gefitinib monotherapy : the Okayama Lung Cancer Study Group experience, *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 ; 78 : 941-947.
- 19) Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H et al, Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 : 1553-1561.
- 20) Yoshinari K, Takagi S, Yoshimasa T et al, Hepatic CYP3A expression is attenuated in obese mice fed a high-fat diet. *Pharm Res*. 2006 ; 23 : 1188-1200.
- 21) Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM et al, Significant weight reduction in obese subjects enhances carbamazepine elimination. *Clin Pharmacol Ther*. 1992 ; 51 : 501-506.

研究方法のレクチャー: (1) 研究方法 ～臨床薬学的研究の紹介～

河添 仁, 鈴木小夜, 横山雄太
地引 綾, 中村智徳

Hitoshi Kawazoe, Sayo Suzuki, Yuta Yokoyama
Aya Jibiki, and Tomonori Nakamura

Lecture Series of Research Method: (1) Research Method Introduction of Clinical Pharmacy Research

Summary

This review describes the introduction to clinical pharmacy research as a lecture series of research method. Research methods vary depending on the professor, director of pharmacy, or supervisor of research. Consequently, there are varying opinions on research methods. At the beginning of any research project, it is fundamental to ask the question, "Why do you write a manuscript?" and make the decision to complete the research project. Firstly, research subjects are needed some clinical questions focused on clinical practice, improvement strategies, and chemotherapy-induced adverse effects in a practice setting. Clinical researchers then transfer from clinical questions to research questions. Secondly, the study design should be a simple comparison between two arms. The problem-related structure called on PECO, and essential requisites for good research called on FINER should be considered. The acronym PECO stand for patients, exposure, comparison, and outcome, and FINER stands for feasible, interesting, new, ethical, and relevant, respectively. Thirdly, outcome evaluation of research and statistical analyses of the data must be conducted. In conclusion, research pharmacists should consider these specific steps when conducting clinical pharmacy research projects.

Key words

research method, clinical question, research question, PECO, FINER

要旨和訳

本総説では、研究方法の講義連載として、臨床薬学研究を概説する。研究方法は大学教員、薬剤部長あるいは研究指導者によって様々である。結果として、研究方法には様々な考え方がある。研究計画に先だて、「なぜあなたは論文を書くのか？」に対する自分なりの答えを持っておくことだけでなく、研究計画をやり遂げる覚悟を持った方が良い。第一に、研究課題は実臨床における臨床業務、改善策およびがん化学療法による副作用などに着目した臨床的疑問が良い。この研究の種となる「clinical question: 臨床的疑問」を研究実施可能な形の「research question: 研究的疑問」に変換・構造化する。第二に、研究デザインはまずは2群間の単純比較から始めてみることを推奨する。PECOと呼ばれる疑問の構造化およびFINERと呼ばれる良い研究の必須条件を考慮した方が良い。いずれも研究デザインする際に重要な要素の頭文字をとった言葉であり、PECOはそれぞれ対象患者、要因、比較および結果を意味する。一方、FINERはそれぞれ実現可能性、科学的興味深さ、新規性、倫理性および社会的意味を意味する。第三に、研究には評価およびデータの統計解析が必須となる。以上、臨床薬学研究計画時には、これらのステップを考慮した方が良い。

キーワード 研究方法, 臨床的疑問, 研究的疑問, PECO, FINER

〔受付：2019年1月16日 受理：2019年1月21日〕

慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門 Division of Pharmaceutical Care Sciences, Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences, Keio University Faculty of Pharmacy
東京都港区芝公園1-5-30 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo, 105-8512 Japan

緒言

研究方法の講義連載として、第一回目は病院薬剤師による臨床薬学的研究の具体例を挙げて、研究方法を概説する。臨床薬学的研究を行うのは薬剤師に限らないが、本稿においては、特に薬剤師が業務を行う中で研究に着手することに焦点を置き、「医療現場における問題解決を目標とした薬剤師による研究」と定義する。最近では、研究の進め方や論文の書き方に関する書籍も数多く出版されているが、実際には若手薬剤師が教わる研究方法、論文の書き方および査読対応などのほとんどは、大学教員、薬剤部長あるいは研究指導者からのノウハウの伝授、指導および経験則に基づいている。そのため、指導方法および指導環境によって、研究の進め方には様々な考え方があつた。そこで、本稿は臨床研究の方法および論文執筆方法の成書^{1,2)}を参考に、著者の考えおよび経験も交えて、読者に少しでも役立てて頂けるような内容を心掛けた。最初に、研究を行うに当たって、「あなたはなぜ論文を書くのか？」の質問に対する自分なりの答えを持っておくこと、さらに「研究をやり遂げる覚悟」が求められる^{1,2)}。本稿の読者は、少なからず研究に興味があるという前提となるが、ワークライフバランス、働き方改革あるいはダイバーシティの観点など、研究を行うことがあなた自身の価値観から無駄と思うならばやめた方が良く考える。一方、学位取得、社会貢献あるいは未来の患者へ還元したいなど、研究を行うことがあなた自身の価値観から有益と思えるなら覚悟を持って前進すべきである。

本稿は研究に着手したい、解決したい疑問があるがどのように進めてよいかわからないあるいは研究

を論文投稿できるものにまとめたいがどのような流れで進めてよいかわからないと考えている読者を対象とした。日常の臨床業務の中から見つけた疑問を研究課題とし、論文投稿にまとめるまでのステップを図1にまとめたので、参照しながら以下を読み進めて頂きたい。

1. 研究課題の見つけ方

日常の臨床業務の中から見つけた疑問を研究課題にすることを勧めする。疑問のままでは何の解決にもならず研究にはならない。日常の臨床業務から生じた臨床的疑問 (clinical question : CQ) を、研究を進めることが可能な形の研究的疑問 (research question : RQ) に変換・構造化する必要がある。著者の知人医師からの助言だが、仮に臨床現場の疑問が全くないあるいは思い浮かばない薬剤師は、もう少し真面目に臨床業務を行うことを勧めする。日常の臨床業務から生じる疑問、改善策および患者が困っている副作用など、研究課題は臨床現場に数多く存在する。前述した疑問に対する解決策があるかどうかは、PubMedおよび医学中央雑誌で論文検索したり、海外の添付文書あるいは国内外ガイドラインなどを参照したりして検索する。なお、PubMedとはUS National Library of Medicine National Institutes of Health, National Center for Biotechnology Information (米国国立医学図書館 国立生物科学情報センター) が作成しているデータベースである。疑問に対してエビデンスとなる情報がある場合は、そのエビデンスに基づく薬学的介入を行うことが可能となる。一方、エビデンスとなる十分な情報がない場合は、新規性のある研究課題となり得る。次に、そのような研究課題の中から、自分の専門分野、興味あるいは関心がある領域に絞って取り組むとモチ

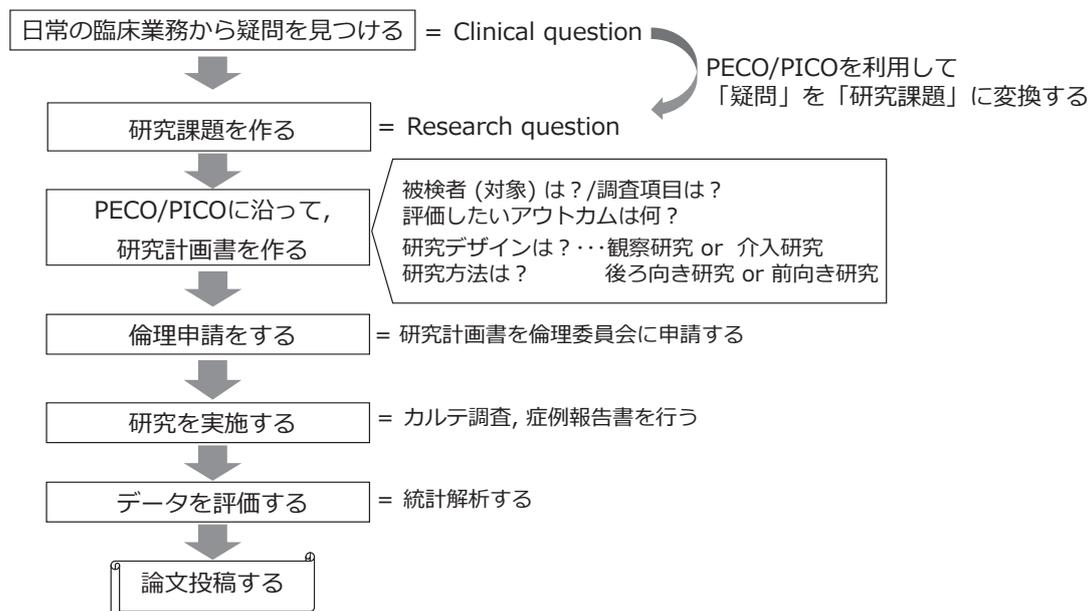


図1 臨床的疑問から論文投稿までのステップ

バージョンを維持して研究ができる²⁾。論文のための研究ではなく、PDCAサイクル³⁾を回すことにより、その研究成果が未来の患者へ還元できる研究をお勧めする。PDCAサイクルとはPlan（計画）、Do（実行）、Check（評価）およびAct（改善）を繰り返すことによって、業務を継続的に改善していく手法である³⁾。つまり、臨床現場の疑問に対して「こういう要因が関連しているのではないか？」という仮説を立て、その仮説を検証するのが研究である。仮説に基づき改善案を「計画」して「実行」し、その結果、仮説通りの結果が得られたのかあるいはより改善すべき点があったかどうかを「評価」することにより、更なる「改善」へ繋げる。

なお、著者はがん薬物療法における副作用に着目して、副作用の予防⁴⁻⁷⁾、副作用マネジメント⁸⁾あるいは危険因子の探索^{9, 10)}の研究に取り組んできた。なかでも、オランザピン研究⁴⁾を具体例として取り上げる。研究では、アンストラサイクリン初回投与の乳癌患者に対してオランザピン5mgを加えた4剤併用制吐療法の有効性と安全性を、従来の標準3剤併用制吐療法と比較することを目的に、後ろ向き観察研究を行った結果、オランザピン併用4剤の非常に高い有効性と認容性が得られた。

2. 研究デザインの仕方

臨床研究は、質的研究と疫学研究（量的研究）に分けられ、疫学研究は、研究者が対象者（被検者）に意図的に何らかの介入を行い、その介入結果を評価する「介入研究」と、介入せず事象の自然な経過を観察することで「要因」と「結果」の関連を評価する「観察研究」に大別される。また、時間軸の観点からは「前向き研究（前方視的研究）」と「後ろ向き研究（後方視的研究）」に分けられる。過去、現在および未来の時間軸における両者の関係を図2に示す。例えば、ある薬剤Aの副作用に対する薬剤Bの軽減効果を調べるために、薬剤Bを使用する患

者群と薬剤Bを使用しない患者群を意図的にグループ分けし、1ヶ月後の副作用の重症度を調べるという場合は介入研究であり、未来に向かって追跡して得られた結果を評価する「前向き研究」である。一方、現在から過去1年間分のカルテを調査し、その中で薬剤Bを使用した患者群と薬剤Bを使用しなかった患者群の副作用の重症度を調べるという場合は観察研究であり、過去に遡って要因を評価する後ろ向き研究である。いきなり前向き研究ではなく、まずは後ろ向き観察研究をお勧めする。

次は、CQをRQに変換する必要がある。そこでシンプルな2群間の比較で検討することをお勧めする。この際、後ろ向き観察研究の場合はPECOに沿って整理すると、シンプルかつクリアな研究課題に構造化することができる（表1）²⁾。例えば、先の例であれば、「P：薬剤Aを使用した患者」、「E：薬剤Bを使用した」、「C：薬剤Bを使用しなかった」、「O：副作用の重症度」となる。前向きの介入研究であれば意図的に薬剤Bを使うあるいは薬剤Bを使わないという介入を行うので、exposureではなくintervention（介入）のPICOに当てはめて考える。オランザピン研究⁴⁾をPECOに当てはめると、「P：アンストラサイクリン初回投与の乳癌患者」、「E：オランザピン5mgを加えた4剤併用制吐療法」、「C：標準3剤併用制吐療法」、「O：完全奏効（嘔吐なしかつレスキューなし）率」となる。

次に、良い研究の必要条件として用いられるFINERを表2に示す²⁾。本稿では、FINERのうち、feasible、new、ethicalおよびrelevantについて解説する。第一に、feasibleは実現可能性を指す。自らが行おうとする研究は、本当に実施できるかどうかを考慮する必要がある。オランザピン研究⁴⁾は、自施設で対象患者の症例集積が可能であった。仮に、乳腺科あるいは腫瘍内科がなく乳癌化学療法が行われていない施設あるいは現状でオランザピンを実臨床で全く使用していない施設の場合は、それぞれ対象患者が存在しないことと2群間の比較ができないため研究

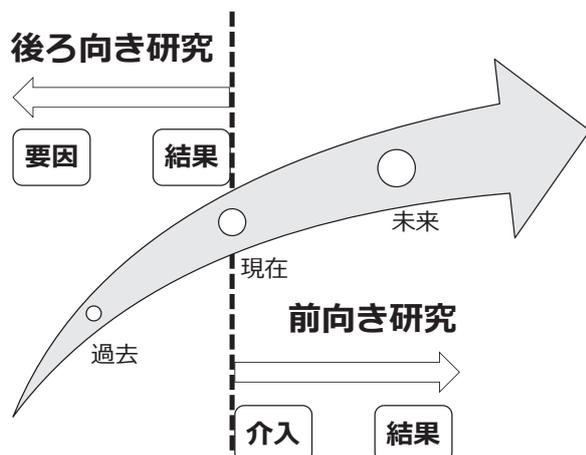


図2 過去、現在および未来の時間軸における「前向き研究」と「後ろ向き研究」の関係

表1 PECO

P: population または patients	対象患者	誰に?
E: exposure	要因	何が要因か?
C: comparison または control	比較	何と比較して?
O: outcome	結果	どうなるのか?

表2 FINER

F: feasible	実現可能性
I: interesting	科学的興味深さ
N: new	新規性
E: ethical	倫理性
R: relevant	必要性、社会的意味

ができない。特に、前向き介入研究では患者の協力のみならず時間とお金をかけて行う研究であるため、実現可能性を十分に考慮する必要がある。

第二に、newは新規性を指す。先述した研究課題の見つけ方の内容となるが、研究には新規性が求められる。逆を言えば、既にエビデンスのあることを同じように研究しても意味がないものとなる。オランザピン研究⁴⁾は、国内外で制吐療法の論文が多数あることから、切り口を工夫した。近年、高度催吐性リスクを対象とした海外第Ⅲ相試験において、従来の標準制吐療法である3剤にオランザピン10mgを加えた4剤併用の非常に高い有用性が報告された¹¹⁾。さらに、シスプラチンを対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験において、日本人へはオランザピン5mgが推奨用量となった¹²⁾。現在、シスプラチンを対象とした国内第Ⅲ相試験として、オランザピン5mgを加えた4剤併用の優越性を検証するJ-FORCE試験が進行中である¹³⁾。そのような中、2017年にオランザピンは公知申請および保険適応拡大となり、臨床応用されている。そこで、高度催吐リスクに分類されるアンストラサイクリンを使用した乳癌患者を対象に、オランザピン5mgを加えた4剤併用の有効性と安全性の評価を新規性とした。

第三に、ethicalは倫理性を指す。平成30年4月から臨床研究法が適応されている。前向き介入研究はもちろんのこと、後ろ向き観察研究においても「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って、倫理審査が必要とされる。そのため、プロトコルと呼ばれる研究計画書を作成して、倫理審査委員会の承認を得る必要がある。なお、2017年の日本乳癌学会学術集会では、倫理審査が必要な研究について倫理審査委員会での審査を経ずに施設長だけの承認で行われた研究は演題採用不可となった。今後は薬剤師の関連学会においても、この流れになることが予想される。仮に自施設において、倫理審査委員会がない場合は、第三者機関として日本病院薬剤師会の臨床研究倫理審査委員会¹⁴⁾あるいは日本薬剤師会の臨床・疫学研究倫理審査委員会¹⁵⁾などへ審査を依頼することが可能である。さらに、後ろ向き観察研究においても、オプトアウトと呼ばれる研究参加拒否に対応できる情報公開が必要となる。現在、多くの大学病院薬剤部では院内での掲示もしくはホームページ上にオプトアウトが掲載されているが、未実施の施設も散見されるので早期対応が必要である。

最後に、relevantは必要性あるいは社会的意味を指す。自らが行おうとする研究は、実臨床に還元できるような臨床的意味があるかどうかを考慮する必要がある。オランザピン研究⁴⁾は、国内外で報告されたエビデンスに基づき、自施設における実臨床への介入（制吐薬の3剤併用を4剤併用へ切り替え）が完全奏効率を改善できたかどうかを検証した。日

本痛治療学会の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）¹⁶⁾では、高度催吐性リスクのレジメンには従来通り3剤併用が推奨されているが、海外のエビデンス¹¹⁾およびガイドライン^{17, 18)}を優先して乳腺科医師の合意を得て、実臨床へ適応した。臨床的意味があるということは、実臨床における改善が可能ということであり、先述したPDCAサイクル³⁾を回すことに繋がる。本研究では、急性期における完全奏効率が遅発期と比べて低値という結果が得られた。その原因として、オランザピンの内服タイミングが化学療法初日の眠前と遅かった可能性が考えられたため、その後は眠前から夕食後へ変更した。オランザピン研究⁴⁾をPDCA³⁾に当てはめると、「P：実臨床における制吐薬介入の研究計画書を作成」、「D：計画に沿って実行」、「C：完全奏効率を評価」、「A：オランザピンの内服タイミングを夕食後へ変更することで完全奏効率の更なる改善を期待」となる。

なお、本来は前向き介入研究として、仮説の検証を行うことで、実臨床にフィードバックされる。現在、アンストラサイクリンを投与される乳癌患者を対象とした前向き介入研究が計画されており、J-FORCE試験¹³⁾に続いて、本邦からエビデンスが創出され、患者へ還元されることを期待する。

3. 統計解析の手法選択

研究成果をエビデンスとして発信するには、論文にする必要がある。論文にはデータの評価、比較および統計解析は必須となる。薬剤師は生物統計学の専門家ではないので、まずはどのようなデータの比較にどのような統計解析を行うかを理解すれば統計解析はできる²⁾。まず、基本的なデータの種類について解説する。データは間隔尺度（連続尺度）、順序尺度、分類尺度（名義尺度）のわずか3つしかない。間隔尺度は数値の間隔に意味があるデータで、年齢、身長およびvisual analogue scaleなどが該当する。次に、順序尺度は数値の間隔には意味がないデータで、numerical rating scale、有害事象共通用語基準のGrade評価およびアンケートで用いられる5段階のリッカート尺度などが該当する。5段階のリッカート尺度とは、例えばアンケート用紙で「満足」、「やや満足」、「どちらとも言えない」、「やや不満」および「不満」の選択肢の回答をそれぞれ5、4、3、2および1へ数値化する方法が該当する。なお、リッカート尺度で得られた数値を間隔尺度として解析することは間違いである。最後に、分類尺度は間隔尺度および順序尺度でもないデータで、性別、がん種、病期分類などが該当する。なお、間隔尺度および順序尺度は数値（数量）が異なるかどうかを調べる手法であり、先の例で言えば、薬剤Aによる副作用が肝機能障害であったとして、薬剤Bを

使用した患者群と使用しなかった患者群とで、アラニンアミノ基転移酵素 (alanine transaminase : ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate transaminase : AST) あるいは総ビリルビン (total bilirubin : TB) 値を比較する場合に用いる。一方、分類尺度は分布が異なるかどうかを調べる手法である。つまり、薬剤Bを使用した患者群と使用しなかった患者群とで、肝機能障害の重症度が「改善した患者」と「改善しなかった患者」の割合が異なるかどうかを比較する場合に用いる。次に、比較対象のデータが同一かどうかで、対応のない検定と対応のある検定を使い分ける。さらに、解析対象のデータが正規分布に従うかどうかで、パラメトリック検定とノンパラメトリック検定を使い分ける。注意すべき点として、単一施設のカルテ調査研究はn数が少ないので、間隔尺度のデータであっても正規分布に従わない場合がある。その場合は、間隔尺度データであってもノンパラメトリック検定を用いる。2群間の比較で行う統計解析の一覧を表3に示す。オランザピン研究⁴⁾は、図3に示すように、4剤群と3剤群における完全奏効率をフィッシャーの正確確率検定で解析した。さらに、交絡を調整するために用いた多変量ロジスティック回帰分析や治療割り当て確率を用いた傾向スコア解析は、高度な統計手法となることから生物統計家に相談することをお勧めする。なお、本稿では3群以上の比較に用いる統計解析

については割愛したが、2群比較でも3群以上でも重要なことは、1) データが間隔尺度、順序尺度あるいは分類尺度のどれか、2) 正規分布に従うかどうか (パラメトリック検定あるいはノンパラメトリック検定)、3) 群間比較を行う対象集団が同一かどうか (対応のある検定あるいは対応のない検定) の3点である。これらは常に確認すべき項目であり、これらに基づく適切な解析手法を選択する必要がある。

結語

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する高齢化社会となり、がん医療の重要性が増している。患者・家族が安全・安心な外来化学療法を継続できるように、がん薬物療法の更なる改善に繋がる研究をエビデンスとして公表することで、得られた知見が患者へ還元されることを期待する。日常の業務から生じる疑問、改善策および患者が困っている副作用など研究課題は臨床現場にたくさん存在する。薬学部の臨床系教員は、臨床現場の薬剤師と協働してこれらの研究課題の解決に取り組んでいきたい。研究方法や統計解析の支援も行っており、著者へ問い合わせして頂きたい。これを機会に、漠然と研究をしてみたいと考えている臨床現場の薬剤師が一步を踏み出すきっかけになることを期待する。最後に、日本臨床腫瘍薬学会の会誌編集委員として、薬剤師による研究成果が本誌へ論文投稿および掲載されることを願って本稿を終える。

謝辞

本稿執筆にあたりご協力いただきました藤田行代志博士に御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

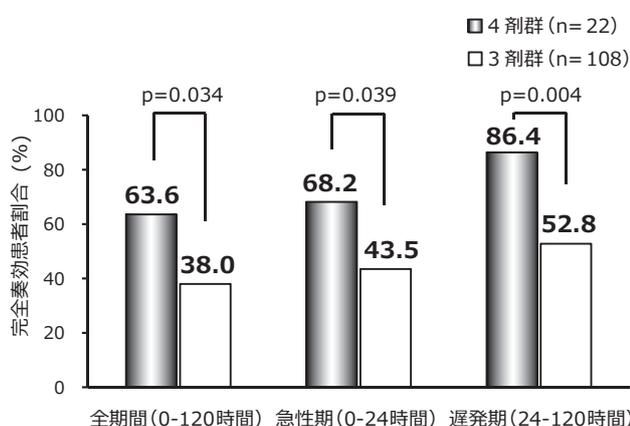


図3 全期間、急性期および遅発期における完全奏効患者割合⁴⁾
本稿に合わせて一部改変。フィッシャーの正確確率検定。

表3 2群間の比較を行う際の統計手法一覧

	パラメトリック検定	ノンパラメトリック検定	
評価対象	間隔尺度	順序尺度	分類尺度
独立する2標本	対応のないt検定	マン-ホイットニーのU検定	カイ2乗検定
		ウィルコクソンの順位和検定	フィッシャーの正確確率検定
関連する2標本	対応のあるt検定	ウィルコクソンの符号順位検定	マクネマー検定

独立する2標本の順序尺度に適用するマン-ホイットニーのU検定とウィルコクソンの順位和検定は同じである。一般的には、マン-ホイットニーのU検定と呼ばれる。統計ソフトのJMP[®]では、ウィルコクソンの順位和検定となる。独立する2標本の分類尺度に適用するカイ2乗検定とフィッシャーの正確確率検定は、n数が少ない(5より小さい期待度数がある)場合はフィッシャーの正確確率検定を用いる。

引用文献

- 1) 佐藤雅昭, なぜあなたは論文が書けないのか? 理由がわかれば見えてくる, 論文を書ききるための処方箋: メディカルレビュー社, 2016: 8-43.
- 2) 原 正彦, 臨床研究立ち上げから英語論文発表まで最速最短で行うための極意 すべての臨床医に捧ぐ超現場重視型の臨床研究指南書: 金芳堂, 2017: 1-67.
- 3) <https://www.bulsuk.com/2009/02/taking-first-step-with-pdca.html#more>, 2019年1月7日アクセス
- 4) Kawazoe H, Uozumi R, Murakami A, Yamashita M, Kobayashi-Taguchi K, Kusakabe E, Yamasawa H, Yakushijin Y, Nakamura T, Kamei Y, Olanzapine plus aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracycline: A retrospective study, *Sci Rep*. 2018; **8**: 16232. doi: 10.1038/s41598-018-34618-x.
- 5) Uchida M, Kawazoe H, Takatori S, Namba H, Uozumi U, Tanaka A, Kawasaki H, Araki H, Preventive effects of renin-angiotensin system inhibitors on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: A retrospective observational study, *Clin Ther*. 2018; **40**: 1214-1222.
- 6) Toda H, Kawazoe H, Yano A, Yamamoto Y, Watanabe Y, Yamamoto Y, Hiasa Y, Yakushijin Y, Tanaka H, Araki H, Antiemetic effectiveness and cost-saving of aprepitant plus granisetron is superior to palonosetron in gastrointestinal cancer patients who received moderately emetogenic chemotherapy, *J Cancer*. 2017; **8**: 1371-1377.
- 7) Kawazoe H, Sumikawa S, Nakauchi K, Yakushijin Y, Yamamoto Y, Watanabe Y, Tanaka A, Araki H, Preventive effect of pre-warming, hot compress, and pH adjustment in oxaliplatin-induced venous pain, *Int J Clin Pharm*. 2017; **39**: 1291-1297.
- 8) 河添 仁, 外来化学療法における薬学的介入と双方向性の情報共有の臨床的アウトカム, 医療薬学. 2018; **44**: 323-332.
- 9) Kawazoe H, Murakami A, Yamashita M, Nishiyama K, Kobayashi-Taguchi K, Komatsu S, Aoki R, Kusakabe E, Yamasawa H, Yakushijin Y, Nakamura T, Kamei Y, Patient-related risk factors for nausea and vomiting with standard antiemetics in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy: a retrospective observational study, *Clin Ther*. 2018; **40**: 2170-2179.
- 10) Kawazoe H, Yano A, Ishida Y, Takechi K, Katayama H, Ito R, Yakushijin Y, Moriguchi T, Tanaka M, Tanaka A, Araki H, Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce severe hematologic toxicities in lung cancer patients receiving pemetrexed plus carboplatin: a retrospective cohort study, *PLoS One*. 2017; **12**: e0171066. doi:10.1371/journal.pone.0171066.
- 11) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM, Loprinzi CL, Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, *N Engl J Med*. 2016; **375**: 134-142.
- 12) Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, Ohyanagi F, Takiguchi T, Takeda K, Nakao M, Sakai H, Nakayama T, Minato K, Arai T, Suzuki K, Shimada Y, Nagashima K, Terakado H, Yamamoto N, A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10mg or 5mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy, *Int J Clin Oncol*. 2018; **23**: 382-388.
- 13) Hashimoto H, Abe M, Yanai T, Yamaguchi T, Zenda S, Uchitomi Y, Fukuda H, Mori M, Iwasa S, Yamamoto N, Ohe Y, Study protocol for J-SUPPORT 1604 (J-FORCE): a randomized, double blind, placebo-controlled Phase III study evaluating olanzapine (5mg) plus standard triple antiemetic therapy for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy, *Jpn J Clin Oncol*. 2018; **48**: 950-952.
- 14) <https://www.jshp.or.jp/banner/rinsyorinri.html>, 2019年1月15日アクセス
- 15) <https://www.nichiyaku.or.jp/activities/research/announced.html>, 2019年1月15日アクセス
- 16) <http://www.jsco-cpg.jp/item/29/index.html>, 2019年1月8日アクセス
- 17) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Somerfield MR, Lyman GH, Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol*. 2017; **35**: 3240-3261.
- 18) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, 2019年1月16日アクセス



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会