

氏名（本籍） はやし としのぶ
林 稔展 (福岡県)

学位の種類 博士（薬学）

報告番号 甲第 1508 号

学位授与の日付 平成 26 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

がん領域における医薬品適正使用に関する研究

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	岩崎 克典
（副査）	福岡大学	教授	二神 幸次郎
	福岡大学	教授	神村 英利
	福岡大学	教授	三島 健一

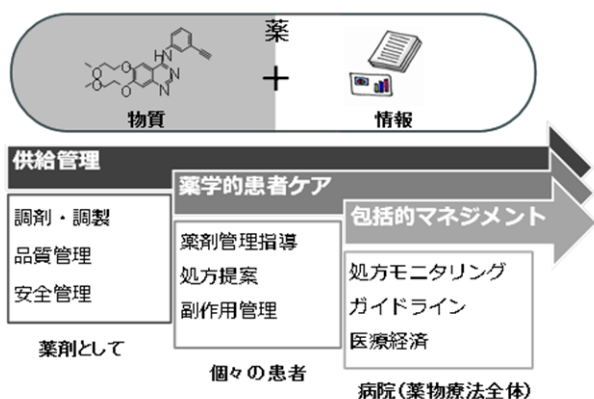
がん領域における医薬品適正使用に関する研究

薬学部・大学院薬学研究科・博士課程（後期）

臨床疾患薬理学教室 PD110508 林 稔展

はじめに

わが国では、二人に一人ががんになり、三人に一人ががんで亡くなる時代となり、がんは日本人の死亡原因の第一位となっている。がん治療は高度に専門化し、特に抗がん剤を中心とするがん薬物療法が手術、放射線治療と並び大きなウエイトを占めている。次々に新しい治療方法が開発され、薬剤の取り扱いや治療管理が複雑になり、投薬過誤による医療事故や重篤な副作用の発現なども問題となっている。がん薬物療法を安全かつ効果的、効率的に施行するためには、安全管理や副作用管理、治療の標準化が重要な要素であり、薬剤師の視点で科学的根拠に基づいて積極的に参画することが期待されている。人口の高齢化とともに、がんの罹患者の数、死亡者の数は今後とも増加していくことが見込まれ、標準的な治療がどこでも受けられる「がん医療の均霑化」も重要な課題である。このような現状において、がん患者に対して安全で有効な薬物治療を支援するために医薬品適正使用がますます重要となっている。医薬品適正使用は、医薬品使用における有効性・安全性・経済性を確保する方策であり、がん薬物療法では薬剤師がチーム医療の一員として果たすべき役割は多岐に渡る。

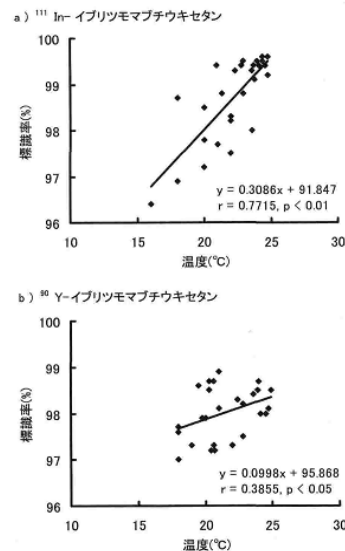


本研究では、がん領域における医薬品適正使用を推進するため、①医薬品の安定供給と安全管理、②副作用管理、③経済性も含めたがん化学療法における支持療法の標準化、④医薬品適正使用のための情報提供、について医療薬学的見地から検討し、より安全かつ効果的、経済的ながん薬物療法の実践に貢献することを目的とした。

1. 医薬品の安定供給と安全管理

イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)による放射免疫療法における標識調製条件の最適化

国内初の放射免疫療法薬であるイブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)は、院内で放射性同位元素の標識が必要であり、標識率 95%以上が投与条件となっている。また、非常に高価(約 500 万円)であること、調製者の被曝に注意が必要であるなど、従来の化学療法にない特徴を有するため、より安全確実な標識調製が求められる。しかしながら、調整条件や調製時の被曝について詳細な情報は乏しい。標識不良はそのまま患者の治療計画の遅延につながり、薬剤費も非常に高価であることから標識調製者の心理的重圧も大きい。実際、海外では一定の割合で標識不良が発生しているとの報告がある。本研究では、最適な標識調製の条件と安全性について検討した結果、温度と標識率に有意な正の相関が認められ、標識調製時の温度管理が重要であるこ



とが示唆された。調製時の温度設定を 20-25°C (マニュアルでは 15-25°C) とした。また、実際の標識調製操作における被曝については、被曝線量の限度を大きく下回り、安全性を確認することができた。これらの情報は、治療薬の安定供給、薬剤や調製材料のロスの回避、運用スケジュールの最適化、標識調製者の物理的、心理的負担を軽減することにつながると考えられる。

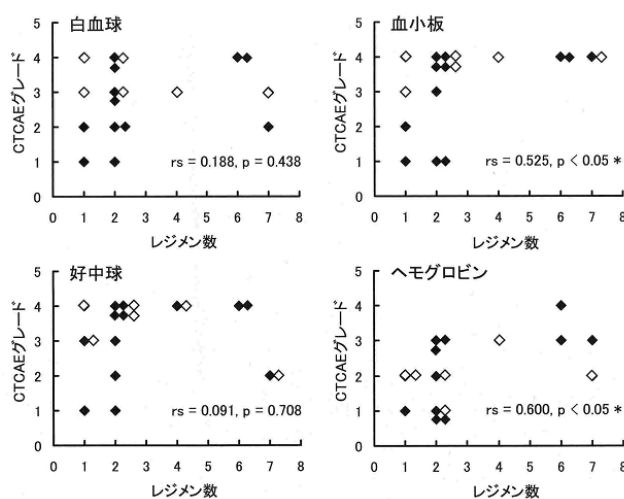
日本病院薬剤師会雑誌 46(7): 969-973, 2010

2. がん薬物療法の副作用管理

2-1. イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン)による放射免疫療法における副作用解析

ゼヴァリンによる放射免疫療法の副作用については、国内第Ⅱ相試験の 46 症例以外に日本人における情報がない。当院でのゼヴァリンの導入後、既報と異なり血小板減少が重篤となる症例が相次いだ。そこで、副作用をレトロスペクティブに調査し、国内第Ⅱ相試験と比較することでその特徴について検討した。その結果、白血球、好中球、ヘモグロビンについては、既報と同様の傾向であったが、血小板減少については Grade4 が 66.7%と国内第Ⅱ相試験 5.0%と比較して有意 ($p < 0.001$) に多かった。化学療法歴と血小板減少 ($rs = 0.525, p < 0.05$) あるいはヘモグロビン減少 ($rs = 0.600, p < 0.05$) の重篤度に有意な相関が認められた。また、血小板減少は高齢者で重篤となる傾向がみられ、調査対象の年齢層は国内第Ⅱ相試験と比較して高齢である傾向があったことから、血小板減少と年齢が関連している可能性が考えられた。国内臨床試験と比べ、当院では高齢の症例が多かったことがデータ相違の一因と考えられた。

血小板減少は他の血球系より早期に減少し始め、Grade4 となる症例が多く注意が必要である。また、白血球および好中球減少は約半数で Grade4 となり、従来の化学療法と異なり遅発的であった。一方、従来の報告通り非血液毒性は軽度であった。投与後は外来通院となるため、副作用対策などセルフケアについて入院中の患者教育が重要であると考えられる。本調査で得られた情報は薬剤管理指導や副作用モニタリングの質的向上につながり、患者の安全管理、ひいては QOL の維持と向上に寄与するものと考えられた。



◆ 65歳未満 ◇ 65歳以上

日本病院薬剤師会雑誌 46(7): 959-962, 2010 Jpn J Radiol. 30(8):642-647, 2012

2-2. ティーエスワンによる食欲不振に対する新規支持療法の探索に向けたラット食欲不振モデルの作成

ティーエスワン® (TS-1) による副作用の中で、食欲不振は治療継続を困難にする大きな要因となっている。一般に、がん患者には化学療法などの治療や原疾患そのものに由来する食欲不振が高頻度にみられる。食欲不振についてはいくつかの研究報告が行われているものの、依然として対応には難渋する場合が多く、必ずしも悪心嘔吐や明らかな消化管障害がみられない場合にも起こっている。

本研究では、明らかな消化管障害がない状況での食欲不振の発現を評価するため、ラット食欲不振モデルの作成を試みた。TS-1 の用量設定として、予備的検討の結果を参考に 15mg/kg および 30mg/kg を 7 日間連日経口投与することにより評価した。その結果、1 サイクル目から 15mg/kg 投与群では体重の

増加の抑制が、30mg/kg 投与群では体重減少が認められた。しかしながら、30mg/kg では最終的に全例が死亡したことから、投与量が過剰であると考えられた。食欲不振の要因を検討するため、運動量と糖負荷試験を行ったところ、TS-1 投与により運動量が減少しなかったことから、倦怠感による食欲不振の可能性は低いものと考えられた。また、スクロース投与による糖負荷試験においても TS-1 投与により、血糖値に変化が見られなかった。このことから、糖吸収と体重減少に関連がある可能性は低いと考えられた。また、皮膚障害の評価として TS-1 15mg/kg 投与群では、コントロール群と比べ皮膚の硬化や乾燥が見られたが軽微であった。

本検討の結果より、TS-1 の投与量は 15mg/kg が有力な候補の一つとなることが示唆された。今後は、このモデルを用いて食欲不振の機序の解明並びに新規支持療法の開発につなげたい。

3. 処方の標準化と医療経済学的検討

軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法の院内統一における臨床効果の検証及び経済評価

質の高いがん薬物療法を提供するため、化学療法レジメンの標準化は重要である。標準化によってインシデントや医療過誤の未然回避だけでなく、在庫管理やコスト削減にもつながり、患者の QOL の向上も期待できる。制吐療法についてはガイドラインが公表されているが、軽度催吐リスク (LEC) の制吐療法については、エビデンスが乏しく慣習的な処方も多かった。当院では海外の制吐療法ガイドラインを参考に LEC の制吐療法をデキサメタゾン単剤推奨とした。しかし、効果と安全性を懸念する意見があったことから、効果と安全性の検証と経済評価を行った。2008 年 5 月～2009 年 4 月の間に乳がんの術前または術後補助化学療法としてドセタキセル(DTX)単独療法を受けた患者 97 名(制吐療法変更前 41 名および変更後 56 名)を対象とした。院内における制吐療法を、オンダンセトロン(OND)4mg とリン酸デキサメタゾン(DEX)8 mg の併用から DEX12mg 単剤へと変更し、変更による効果の評価するため、後方視的に医療者の視点から費用最小化分析を行った。変更前後の悪心、嘔吐、便秘および不眠の発現頻度は有意差は認めなかった。化学療法 1 コースあたりの薬剤費は 5,895 円削減された。一方、人件費は 41,955 円であった。これにより導入後 1 年間のコスト削減効果は 7,690,424 円と推定された。LEC における制吐療法として、DEX 単独療法は OND+DEX 併用療法と効果および安全性は同等であり、患者ケアの質を低下させることなくコスト削減につながることを示唆された。

Adverse events	OND and DEX (n=41) (Before)	DEX alone (n=56) (After)	p-value
Nausea			
Grade 1	8 (19.5%)	9 (16.1%)	0.660 ^a
Grade 2 or more	0 (0%)	0 (0%)	-
Vomiting			
Grade 1	1 (2.4%)	0 (0%)	0.423 ^b
Grade 2 or more	0 (0%)	0 (0%)	-
Constipation			
Grade 1	12 (29.3%)	15 (26.8%)	0.788 ^a
Grade 2	2 (4.9%)	2 (3.6%)	0.566 ^b
Grade 3 or more	0 (0%)	0 (0%)	-
All grades	14 (34.1%)	17 (30.4%)	0.693 ^a
Insomnia			
Grade 1	7 (17.1%)	10 (17.9%)	0.920 ^a
Grade 2 or more	0 (0%)	0 (0%)	-
Dyspepsia			
Grade 1	0 (0%)	0 (0%)	-
Grade 2 or more	0 (0%)	0 (0%)	-

OND ondansetron, DEX dexamethasone.

院内における制吐療法を、オンダンセトロン(OND)4mg とリン酸デキサメタゾン(DEX)8 mg の併用から DEX12mg 単剤へと変更し、変更による効果の評価するため、後方視的に医療者の視点から費用最小化分析を行った。変更前後の悪心、嘔吐、便秘および不眠の発現頻度は有意差は認めなかった。化学療法 1 コースあたりの薬剤費は 5,895 円削減された。一方、人件費は 41,955 円であった。これにより導入後 1 年間のコスト削減効果は 7,690,424 円と推定された。LEC における制吐療法として、DEX 単独療法は OND+DEX 併用療法と効果および安全性は同等であり、患者ケアの質を低下させることなくコスト削減につながることを示唆された。

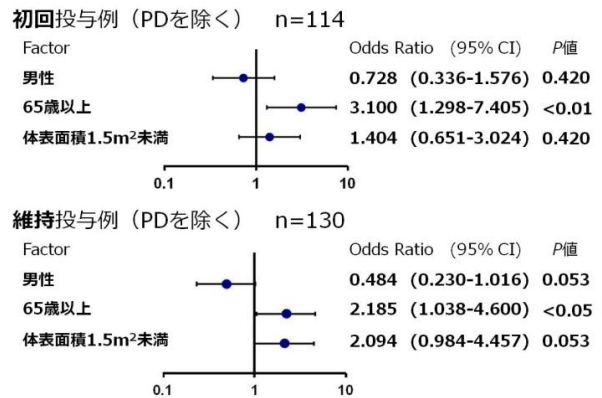
Antiemetic treatment	Unit cost (\$)	Before		After	
		No. of courses	Cost (\$)	No. of courses	Cost (\$)
AZA 10 mg + DEX 8 mg	67.8	58	3,932.1	26	1,762.7
OND 4 mg + DEX 8 mg	68.0	822	55,862.3	0	0
OND 4 mg + DEX 4 mg	65.7	288	18,921.6	336	22,075.2
GRA 3 mg	65.3	11	718.3	13	848.9
DEX 12 mg	7.5	297	2,226.7	824	6,177.9
Total	-	1,476	81,661.0	1,198	30,864.7
Cost per treatment (\$)			55.3		25.8

果および安全性は同等であり、患者ケアの質を低下させることなくコスト削減につながることを示唆された。

4. 適正使用推進に向けた処方実態の調査

エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査

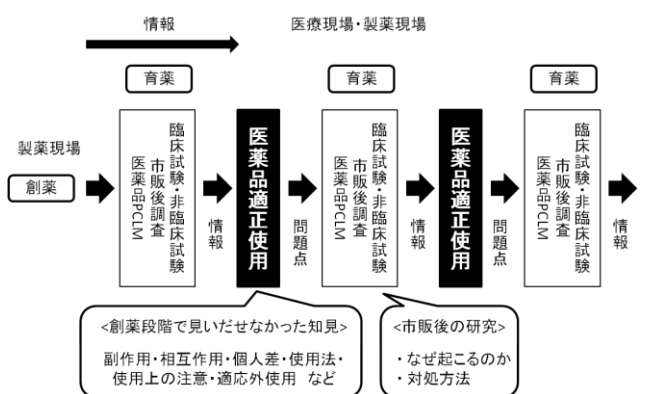
エルロチニブの標準量は、欧米同様に 150mg とされている。しかしながら、実地診療において日本人における副作用の発現頻度は欧米人より高いことが臨床上指摘されている。そのため、標準量で治療継続困難な症例も少なくなく、副作用発現に応じた用量調節が行われている。また、エルロチニブは生存期間の延長のみならず、患者の QOL を改善することも報告されており、服用継続が重要である。そこで、エルロチニブにおける投与量および適正使用に関する実態調査を行った。調査期間中に服用を開始し服用が 3 カ月以下の症例を初回投与例、服用継続中の症例を維持時投与例とした。初回投与例について、標準投与量 150mg を維持していた症例は 73 例 (57.0%) であった。減量を要したのは 31 例 (24.2%)、中止例は 24 例 (18.6%) であった。一方、維持時投与例については、標準投与量 150mg を維持していた症例は 43 例 (28.8%) であった。減量を要したのは 77 例 (50.9%)、中止例は 31 例 (20.5%) であった。以上より、多くの患者において標準投与量が維持できていないことが明らかとなった。次に減量や中止に影響を与える背景因子について検討した。その結果、初回投与例と維持時投与例ともに減量中止となった症例の年齢が標準投与量を維持していた症例と比べ有意に高く、年齢 65 歳以上で減量中止が有意に多かった。また、体表面積が小さい方が、減量中止が多い傾向がみられた。高齢者では生理機能が低下していること、エルロチニブの投与量は体格によらず一定であるため、相対的に薬剤曝露量が大きくなることが一因と考えられた。エルロチニブは空腹時投与とされているが、本検討では不適切な用法指示が 9.0% に認められた。減量、中止への明らかな関連は認められなかったが、食事の影響で AUC が増加し副作用増強の可能性も懸念されるため、適正使用への積極的な介入が必要であると考えられた。治療効果向上のためには、服薬アドヒアランスや副作用のマネジメントとともに、特に 65 歳以上ではより慎重なモニタリングが必要である。



日本病院薬剤師会雑誌 49(5) : 1-5, 2013

5. 総括

本研究では、安全管理と安定供給、副作用管理、医療経済、処方実態調査による情報提供に関して医薬品適正使用につながる新知見を得た。がん医療においては、依然として多くの解決すべき課題が残されており、がん専門薬剤師は、安全、安心、効果的ながん薬物療法を実践するために一層の貢献が求められている。そのためには、臨床現場における問題点を抽出し、薬学的視点から研究を行いエビデンスを構築していくことが必要である。医療と研究をバランスよく展開し、患者中心の医療の発展に貢献したい。



本	論	文	は	、	が	ん	領	域	に	お	け	る	医	薬	品	適	正	使						
用	を	推	進	す	る	た	め	、	以	下	の	4	つ	の	医	療	薬	学	的					
見	地	か	ら	検	討	し	、	よ	り	安	全	か	つ	効	果	的	、	経	済					
的	な	が	ん	薬	物	療	法	の	実	践	に	貢	献	す	る	こ	と	を	目					
的	と	し	て	い	る	。																		
①	医	薬	品	の	安	定	供	給	と	安	全	管	理											
②	が	ん	薬	物	療	法	の	副	作	用	管	理												
③	処	方	の	標	準	化	と	医	療	経	済	学	的	検	討									
④	適	正	使	用	推	進	に	向	け	た	処	方	実	態	の	調	査							
①	医	薬	品	の	安	定	供	給	と	安	全	管	理	:										
イ	フ	リ	ツ	モ	マ	フ	チ	ウ	キ	セ	タ	ン	に	よ	る	放	射	免	疫	療	法	に	お	け
る	標	識	調	製	条	件	の	最	適	化														
	国	内	初	の	放	射	免	疫	療	法	薬	で	あ	る	イ	フ	リ	ツ	モ	マ	フ	チ		
	ウ	キ	セ	タ	ン	(ゼ	ヴ	ァ	リ	ン	°)	は	、	院	内	で	放	射	性	同	位		
	元	素	の	標	識	が	必	要	で	あ	る	た	め	、	最	適	な	標	識	調				
	製	の	条	件	と	安	全	性	に	つ	い	て	検	討	し	た	。	そ	の	結				
	果	、	標	識	調	製	時	の	温	度	管	理	が	重	要	で	あ	る	こ	と				
	が	わ	か	り	、	調	製	時	の	温	度	設	定	を	2	0	-	2	5	°C	と	定		
	め	た	。	ま	た	、	実	際	の	標	識	調	製	操	作	に	お	け	る	被				
	曝	線	量	は	そ	の	限	度	を	大	き	く	下	回	り	、	安	全	性	を				

確	認	す	る	こ	と	が	で	き	た	。	こ	れ	ら	の	結	果	は	、	治
療	薬	の	安	定	供	給	と	標	識	調	製	者	の	安	全	性	を	保	障
で	き	る	情	報	で	あ	る	。											
②	が	ん	薬	物	療	法	の	副	作	用	管	理	:						
イ	フ	リ	ツ	モ	マ	フ	チ	ウ	キ	セ	タ	ン	に	よ	る	放	射	免	疫
る	副	作	用	解	析														
	イ	フ	リ	ツ	モ	マ	フ	チ	ウ	キ	セ	タ	ン	の	副	作	用	を	レ
調	査	し	、	国	内	第	Ⅱ	相	試	験	と	比	較	し	た	結	果	、	白
血	球	、	好	中	球	、	ハ	モ	ク	ロ	ヒ	ン	に	つ	い	て	は	、	既
同	様	の	傾	向	で	あ	っ	た	が	、	血	小	板	減	少	に	つ	い	て
は	G	r	a	d	e	4	が	6	6	.	7	%	と	国	内	第	Ⅱ	相	試
比	較	し	て	有	意	に	高	か	っ	た	。	こ	の	原	因	と	し	て	、
調	査	対	象	の	年	齢	層	が	国	内	第	Ⅱ	相	試	験	と	比	べ	て
高	齢	で	あ	る	傾	向	が	あ	っ	た	こ	と	か	ら	、	血	小	板	減
少	と	年	齢	が	関	連	し	て	い	る	可	能	性	が	考	え	ら	れ	た
こ	の	こ	と	は	、	年	齢	を	考	慮	し	た	副	作	用	対	策	な	ど
セ	ル	フ	ケ	ア	に	つ	い	て	入	院	中	の	患	者	教	育	が	重	要
る	と	考	え	ら	れ	る	。												
③	処	方	の	標	準	化	と	医	療	経	済	学	的	検	討	:			
軽	度	催	吐	リ	ス	ク	化	学	療	法	に	対	す	る	制	吐	療	法	の
院																			

エルロチニブ [®] の投与量並びに適正使用に関する実
態調査
エルロチニブ [®] における投与量および適正使用に
関する実態調査を行った結果、年齢65歳以
上で減量中止が有意に多いことがわかった。
このことから、治療効果向上のためには、服
薬アト [®] ヒアランスや副作用のマネジメントとともに、特
に65歳以上では減量、中止リスクが高いことを
念頭により慎重なモニタリング [®] が必要である。
以上、本研究は、がん領域における医薬品
適正使用に関する薬剤師主導の臨床研究であ
り、安全管理と安定供給、副作用管理、医療
経済、処方実態調査による情報提供について
新しい知見を得ていることから高く評価でき
る。また、論文業績ならびに公聴会審査にお
ける申請者の質疑応答は、学位を授与するの
に適切な能力であると判断した。本論文は、
今後のがん領域における医薬品適正使用への
応用に期待が持たれ、学位論文として十分に
評価できるものと判定した。