

# 学位論文要旨

外来がん薬物療法にかかわる薬剤業務の適正化に関する研究

令和 2年度

北海道医療大学大学院薬学研究科

中村 勝之

【背景】がん薬物療法における薬剤師の業務はレジメン管理に基づく処方監査，抗がん薬の調製，治療経過に応じた服薬説明と有害事象の観察と評価，副作用の軽減などの支持療法への対応，および医薬品情報提供など多岐にわたっており，より有効かつ安全に治療を遂行するためには薬剤師の役割は大きい．新規薬剤の導入や支持療法の進歩をはじめとするがん医療の発展とともに，入院診療費の包括化，外来化学療法加算，がん患者指導管理の診療報酬新設など社会環境や制度の変化を背景として，がん薬物療法は外来診療が主流になってきている．それに伴い病院薬剤師の業務も変化してきており，新たな取り組みも行われている．札幌医科大学附属病院では外来化学療法室稼働とともに薬剤師が治療経過中の患者の面談指導や支持療法の提案を行ってきた．また2015年には外来患者に対する診察前（後）に面談をくみあわせた，がん専門薬剤師によるがんサポート・薬剤師外来を開始し，患者説明指導業務とともに，患者から聞き取った情報や副作用の発現状況，および必要に応じて副作用軽減のための処方提案内容をカルテに記載し，診察前（後）で医師と治療方針の協議を行うなど，外来診療の一助を担っている．

【目的】近年，殺細胞性抗がん剤に加えて，数多くの分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新規薬剤が上市され，遺伝子情報をもとに薬剤選択を行うなど個別化も行われるなかで，がん薬物療法は複雑になり，逐次化している．それに伴い治療中に発現する有害事象の管理がこれまで以上に重要になっているが不明な点が多い．また，がん診療においては診療ガイドラインに沿った診断と治療が行われており，診療の標準化と均てん化がすすんでいるが，実地における診療ガイドラインとの適合に関する検証は極めて少ない．本研究発表では，外来がん薬物療法における薬剤業務の適正化の取り組みのうち，有害事象の管理として進行腎細胞癌の逐次的な分子標的薬治療で発現する蛋白尿について，診療ガイドラインとの適合として外来診療で施行されるG-CSF療法をとりあげ，検証と対策の検討を行ったので報告する．

【方法】1. 進行腎細胞癌の分子標的薬治療におけるUPCRを用いた蛋白尿の評価の検討  
2015年4月から2019年3月に札幌医科大学附属病院において，進行腎細胞癌に対しスニチニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，ソラフェニブ，およびエベロリムスを施行した患者のうち，薬剤師外来で診察前面談を行った患者を対象に，蛋白尿の発現頻度とその程度について診療録をもとに後方視的に調査を行なった．蛋白尿はCTCAE ver4.0を用いて評価し，定

期検査として行われる尿蛋白定性検査(uPr), 随時尿の尿蛋白クレアチニン比(UPCR)を用いて, 逐次療法における蛋白尿の発現とその程度の検討を行った.

2. 進行腎細胞癌のニボルマブ治療におけるUPCRを用いた蛋白尿の評価の検討 進行腎細胞癌に対しニボルマブを施行した患者の蛋白尿の発現頻度とその程度について診療録をもとに後方視的に調査を行った.

3. 外来で施行されるG-CSF療法の診療ガイドラインとの適合に関する検証 2010年4月~2011年3月に札幌医科大学附属病院の外来診療でG-CSF製剤の投与を受けたがん化学療法施行中の患者を対象に, レノグラステム(以下, LG), フィルグラステム(以下, FG)の使用状況, 施行時の白血球数, 好中球数および血小板数について, 診療録を用いて後方視的に調査し, American Society of Clinical Oncology(以下, ASCO)のガイドラインへの適合性の検討を行った.

【結果・考察】

1. 進行腎細胞癌の分子標的薬治療におけるUPCRを用いた蛋白尿の評価の検討 蛋白尿の発現は全Gradeでスニチニブ86.7%, パゾパニブ88.9%, アキシチニブ93.8%, ソラフェニブ100%, およびエベロリムス85.7%であった. 治療施行可否の基準のひとつとしてuPrとUPCRが用いられているが, 施行不可となりうるuPr3+ではスニチニブ70.6%, パゾパニブ100%, ソラフェニブ83.3%, エベロリムス83.3%, ニボルマブ95.5%, およびアキシチニブはuPr2+, 3+でそれぞれ67.7%, 26.5%がUPCRの基準を満たしており, 施行可能範囲であった. uPrのみで施行可否の判断を行った場合, 過大評価の可能性があると考える. 今回の検証結果をもとに, 適切な治療機会の提供と有害事象を慎重に管理するためには, 定期検査でのUPCRの確認が必須である.

2. 進行腎細胞癌のニボルマブ治療におけるUPCRを用いた蛋白尿の評価の検討 蛋白尿の発現はall gradeで69.2%であった. 蛋白尿の出現については間質性腎炎の報告もあるが, 詳細はわからない. また蛋白尿そのものはニボルマブによる影響であると考えられた. 他のirAEと共に, 起こりうる有害事象として認識する必要があると考えられる.

3. 外来で施行されるG-CSF療法の診療ガイドラインとの適合に関する検証 ASCOガイドラインとの適合では, 516例中395例(76.5%)は投与基準を満たしておらず, G-CSF製剤の過剰使用の可能性が示唆された. 投与時の臨床検査値の比較ではLG 100 $\mu$ gと250 $\mu$ g製剤の両群間に差を認めなかったが, FG 75 $\mu$ gと150 $\mu$ g製剤では投与時の白血球数, 好中球数で差を認めた( $p=0.010$ ,  $p=0.006$ ). LG100 $\mu$ gとFG150 $\mu$ g製剤では投与時の好中球数, 血小板数, および投与回数で差を認めた( $p=0.012$ ,  $p=0.032$ ,  $p=0.02$ ). 外来診療でG-CSF療法は処置的に行われることが一般的で, 適正使用面で薬剤師の介入が行き届いていない可能性がある. 外来でのG-CSF療法の用量選択とガイドラインへの準拠を考慮した投与計画に薬剤師の積極的な介入が必要なことが示唆された.

【結語】薬剤師は日々の薬剤業務の中で, 現場で発生する治療関連のさまざまな問題を抽出し, これまでのエビデンスを調査評価した上で解決しているが, その過程では新たなエビデンスを現場にフィードバックすることもまた必要である. 外来がん薬物療法においても薬剤師の診療への積極的な関与が, 患者に最大限の安全性と有効性向上に寄与できると考える.