

## がん化学療法における安全性の向上に関する研究

渡邊, 裕之

<https://doi.org/10.15017/1398451>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（薬学）, 論文博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名 : 渡邊 裕之

論文題名 : がん化学療法における安全性の向上に関する研究

区 分 : 乙

#### 論 文 内 容 の 要 旨

がん化学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鑑査、抗がん剤の調製、副作用対策、服薬指導、医薬品情報提供など多岐にわたっている。高度化するがん医療の進歩に伴い、より有効かつ安全ながん化学療法を実施するために、薬剤師は臨床業務において抱える問題を解決しながら新たなエビデンスを創出し、その情報を国内外に発信しなければならない。

がん患者の中にはがん以外の疾患に対する治療薬と抗がん剤・支持療法剤が併用されるケースは多い。フッ化ピリミジン系抗がん剤である TS-1 は様々な固形がんに対して幅広く用いられているが、ワルファリンとの相互作用に関する報告はまだ少なく詳細な検討も不十分である。TS-1 併用によってワルファリンの抗血液凝固能が亢進し始める時期についての検討は、副作用を未然に回避する上で非常に重要である。がん化学療法において最も頻度が高く、かつ重篤な副作用の一つとして、好中球減少症がある。肺がん化学療法において使用されるアムルピシンは好中球減少症をきたしやすく、アムルピシン単独療法における用量制限毒性の1つになっている。好中球が大幅に低下すると感染症の発症リスクは非常に高くなり、時に致命的転帰をたどることがあるため、細心の注意が必要である。しかしながら、アムルピシンの好中球減少症に影響を及ぼす因子はほとんど明らかにされていない。また、抗がん剤投与時、明らかな血管外漏出がないにも関わらず、注射部位近辺に血管痛や静脈炎などの血管障害がしばしば認められる。臨床現場において血管障害が問題となっている抗がん剤のひとつにベンダムスチンがある。国内臨床試験におけるベンダムスチンの静脈炎の発現頻度は 30.8%と高いが、海外での臨床試験における静脈炎の発現頻度は5%程度で国内ほど高くない。この違いの理由の1つとしては、最終投与液量の違いが考えられる（最終投与液量、国内 250 mL : 海外 500 mL）が、この関連性を検討した報告はない。

一方、がん化学療法においては、複数の抗がん剤による併用療法が行われることが多く、治療は、抗がん剤の種類、量、投与方法などを時系列で示したレジメン単位で行われる。レジメンを審査・登録・管理することにより標準的ながん化学療法を実施することができ、過剰投与や重複投与による医療事故を防止することも可能となる。レジメン管理における薬剤師の果たす役割は大きく、院内でのがん化学療法の有効性と安全性を確保するうえでもきわめて重要である。抗がん剤はその多くが細胞毒性を有しており、古くから医療現場では抗がん剤取り扱い者への抗がん剤曝露の危険性が指摘されてきた。近年、薬剤師によ

る抗がん剤調製業務は拡大しているが、多くの施設では医師や看護師が抗がん剤を調製せざるを得ない状況も依然として残されている。加えて、抗がん剤を取り扱う際の曝露の危険性について、医師や看護師の認識度は薬剤師に比べ低く、曝露防止対策も十分に講じられていないなど問題がある。

そこで本研究では、第 1 章において、ワルファリンと TS-1 の相互作用として、ワルファリンの抗凝固能への影響について調査を行った。併用前後における INR の推移をレトロスペクティブに調査し、抗凝固能増強の程度、時期について解析した。その結果、TS-1 併用から少なくとも 3 週間経過後には INR 値は併用前と比較して上昇することが明らかとなった。またワルファリンの抗血液凝固作用の亢進は、TS-1 併用後 1 週目から発現する可能性があり、TS-1 とワルファリンの併用開始から少なくとも 2 週間以内には INR を測定し、ワルファリン投与量の調節を行う必要があることを医師および患者に説明することが極めて重要であると考えられた。次に、アムルビシンによる重篤な好中球減少症のリスク因子解析を行った結果、高用量のアムルビシン、投与開始時の低いヘマトクリット値、および女性が、再発・進行性肺がん患者におけるアムルビシン誘発性の重篤な好中球減少症と有意に関連していることを見出した。このことはアムルビシンを受ける患者の適切な好中球減少症に対する管理、およびアムルビシンの適正使用に貢献し、がん化学療法の安全性向上に寄与すると考えられた。さらに、ベンダムスチンによる血管障害の発現状況について診療録を調査分析し、要因に基づいた投与方法の変更を行った。すなわち、ベンダムスチンの希釈液を生理食塩液 250 mL から 500 mL に増量することで、血管障害発現頻度は有意に低下し、薬学的介入がきわめて有効であることを示した。薬剤師が副作用の発現因子についての情報を集積しエビデンスを創出したり、一定の根拠に基づいた抗がん剤の調製方法や投与方法を含め、より適切なレジメンを構築していくことは、抗がん剤の適正使用につながるだけでなく、医療安全の観点からも非常に重要であると考えられた。

第 2 章においては、第 1 章で行ったエビデンスの創出の重要性およびレジメン構築の必要性を念頭に置き、実務面からのさらなる安全性の向上に努めた。まず、薬剤師が、がん化学療法レジメンの妥当性を医学・薬学的観点から確実に効率よく評価するための、レジメン評価支援ツールの作成、およびレジメン評価の標準化に取り組んだ。がん化学療法に対する業務経験の浅い当院の薬剤師を対象に、レジメン評価に関する教育を実施し、支援ツールの有用性を評価した。その結果、乳がんの標準化学療法である FEC 療法を提示してレジメン評価を実施させると、レジメン評価に関する教育や評価支援ツールの利用により、レジメン評価能力が向上することが明らかとなった。さらに FEC 以外のレジメンに対しても応用可能であることが示唆された。このことから、レジメン評価支援ツールはレジメン評価の標準化に有用であると考えられた。次に、抗がん剤による職業曝露防止の観点から、抗がん剤の危険性や曝露防止対策および詳細な抗がん剤調製手技等に関する教育プログラムを考案し講習会を通して、薬剤師が医師と看護師に対して教育・指導を行った。その結果、講習会開催前後において抗がん剤曝露防止の必要性に関する医師と看護師の理

解度は有意に上昇した。このことから、医師と看護師が安全に抗がん剤を取り扱う上で、薬剤師による教育・指導はきわめて重要であり、また教育プログラムの有用性も高いことが示唆された。

以上、本研究では、がん化学療法における安全性の向上のため、抗がん剤投与による副作用情報の収集・解析を通してエビデンスの創出を図ること、またレジメン評価方法の標準化を図り、良質なエビデンスに基づいた最適ながん化学療法を患者に提供すること、さらに抗がん剤曝露教育プログラムを考案し、医師・看護師に教育・指導することがきわめて効果的であることを示した。このような研究を続けていくことにより、がん化学療法における安全性の向上にさらに貢献できると考えられる。