

特集：当院におけるがん診療の現在地—当院が生き残るためには

県立がんセンター新潟病院におけるがん専門薬剤師の活動の軌跡と今後の展望

Trajectory of activities of board certified oncology pharmacist and future outlook at the Niigata Cancer Center Hospital.

田川千明 田中佳美 木村宏之
Chiaki TAGAWA, Yoshimi TANAKA, Hiroyuki KIMURA

要 旨

がん薬物療法について高度な知識・技術並びに臨床経験を備え、医療法上の広告標ぼう可能な資格であるがん専門薬剤師の役割は、化学療法レジメンの適正管理、支持療法の妥当性評価および処方提案、有害事象対策に関する患者やスタッフのサポートなど、多岐に渡る。病院において様々な職種がそれぞれの職能を生かして参加するチーム医療における活動の場は幅広く、求められる役割は多い。がん治療は日進月歩であり、最新情報を収集・評価する能力が求められ、臨床研究などを通して、その成果を質の高いがん薬物療法に繋げることが必要となる。取り組みは継続的に行われ、後進育成にも関わる役割がある。当院薬剤部においてがん専門薬剤師が中心となって取り組んできた業績を振り返り、がん治療において薬剤師がどのように貢献しているかを考察すると共に、今後の展望について報告する。

はじめに

2006年、「がん対策基本法」が成立し、がん対策を総合的に策定・実施し均てん化を促進する取り組みが法制化された¹⁾。同年、高度化するがん医療の進歩に伴い、薬剤師の専門性を活かし良質かつ安全な医療を提供するという社会的要請に応えるために、がん薬物療法について高度な知識・技術並びに臨床経験を備える薬剤師を養成し、国民の医療・健康・福祉に貢献することを目的として、日本病院薬剤師会（日病薬）は「がん専門薬剤師研修事業」を開始した²⁾。本研修事業では、がん領域において優れた実践能力を有する「がん薬物療法認定薬剤師」と、これに加え後進指導と研究能力を有する「がん専門薬剤師」の2つの資格を認定することとなった³⁾。

当院薬剤部では、制度開始直後の2007年に国立がん研究センター中央病院で研修を受けた薬剤師が、県内で初めて「がん薬物療法認定薬剤師」として認定された。その後、種々の認定要件（がん関連講習

会の受講、複数査読性の論文2報以上、全国レベルの学会発表3回以上、複数がん種の薬剤管理指導実績50症例以上の提出など）を満たすことで「がん専門薬剤師」として認定された。同年、当院は「がん専門薬剤師研修施設」として認定され、自施設での研修が可能となった。2010年、本研修事業は学術団体である日本医療薬学会に移管され、「がん専門薬剤師」は医療法上の広告標ぼう可能な資格として生まれ変わった⁴⁾。2023年現在における、「日本医療薬学会認定がん専門薬剤師」の認定基準は表1に示す通りである（表1）。当院薬剤部が本研修事業でこれまでに養成した薬剤師は、県立病院職員および他施設からの研修受け入れを含め20名近く（2023年現在における退職者および認定失効者を含む）に達しており、継続的な認定者輩出に尽力している。

がん専門薬剤師の役割は、化学療法レジメンの適正管理、支持療法の妥当性評価および処方提案、有害事象対策に関する患者やスタッフのサポートなど、多岐に渡る。臨床業務では、がん治療に関する知識・経験の他、薬剤師本来の高い専門性が求めら

新潟県立がんセンター新潟病院 薬剤部

Key words : がん専門薬剤師 (board certified oncology pharmacist), 薬学的介入 (pharmaceutical intervention), 臨床研究 (clinical research)

表1 日本医療薬学会認定がん専門薬剤師の認定基準

- (1) 日本国の薬剤師免許を有し、薬剤師として優れた人格と見識を備えていること。
- (2) 薬剤師としての実務経験を5年以上有すること。
- (3) 申請時において、引き続き5年以上継続して日本医療薬学会会員であること。
- (4) 「日本薬剤師研修センター研修認定薬剤師」, 「日本病院薬剤師会日病薬病院薬学認定薬剤師」, 「日本薬剤師会生涯学習支援システム (JPALS) クリニカルラダー5以上」, いずれかの認定を受けていること。
- (5) 本学会が認定する「がん専門薬剤師研修施設」において、本学会の定めた研修ガイドラインに従って、がん薬物療法に関する5年以上の研修歴を有すること。
- (6) がん専門薬剤師集中教育講義などがん治療に関する講習会・集合研修により与えられるクレジットを5年で50単位以上取得していること。
- (7) がん専門薬剤師集中教育講座に1回以上参加したこと。
- (8) 日本医療薬学会の年會に1回以上参加したこと。
- (9) 自ら実施した5年のがん患者への薬学的介入を伴った症例報告50症例 (3領域以上のがん種) を提出すること。
- (10) 以下の研究活動のうち、発表あるいは論文の条件のどちらか一方を満たすこと。
 学会発表: 医療薬学に関する全国学会, 国際学会あるいは別に定める地区大会での発表が2回以上あること。本学会が主催する年會において本人が筆頭発表者となった発表を含んでいること。
 論文: 本人が筆頭著者である医療薬学に関する学術論文を1報以上有すること。学術論文は、国際的あるいは全国的学会誌・学術雑誌に複数査読制による審査を経て掲載された医療薬学に関する学術論文あるいは症例報告であること (編集委員以外の複数の専門家による査読を経ない論文や商業誌の掲載論文は、本条の対象外)。
- (11) 日本医療薬学会が実施するがん専門薬剤師認定試験に合格すること。

表2 制吐剤使用推奨基準 ver 6 (院内マニュアルより一部抜粋)

嘔吐リスク別分類	悪心・嘔吐対策 急性期			遅延性
	NK1Antagonist	5-HT3 Receptor Antagonist	Corticosteroid	
高度 >90% シスプラチン $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ AC療法 (EC)	ホスネツピタント1V (day1のみ)	+5-HT3受容体拮抗薬 (ハロ/セロノ/グラニセトロン)	+デキササート 9.9mg	デキササート6.6mg day2-4 or デカドロン8mg day2-4 内服 AC (EC) 時 day2以降のDEXAは省略可
アドリアシン $\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$ イホマイド $\geq 2\text{g}/\text{m}^2/\text{回}$ エピルピシン $\geq 90\text{mg}/\text{m}^2$ エンドキサン $> 1500\text{mg}/\text{m}^2$ ザノサー シスプラチン $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ ダカルバジン $\geq 500\text{mg}/\text{m}^2$	アプレピタント 125mg	+5-HT3受容体拮抗薬 (グラニセトロン)	+デキササート 9.9mg	アプレピタント80mg (day2,3)+ デカドロン 1日8mg day2-4(5)内服* (*他に点滴注射施行中であれば、静脈投与も可)
中等度 30~90% カルボプラチン イホマイド $< 2\text{g}/\text{m}^2/\text{回}$ イリノテカン メントレキセート $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$	高度リスクに準じた扱い アプレピタントを使用する場合			
アクブラ 5-FU $\geq 1000\text{mg}/\text{m}^2$ アドリアシン $\geq 20\text{mg}/\text{m}^2 < 60\text{mg}/\text{m}^2$ アルケラン イダマイシン エピルピシン $< 90\text{mg}/\text{m}^2$ エポルトラ エンドキサン $\leq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ エンハーツ オキサリプラチン カルセド キロサイド $> 200\text{mg}/\text{m}^2$ コスメゲン サイメリン シスプラチン $\geq 10\text{mg}/\text{m}^2 < 50\text{mg}/\text{m}^2$ シタラピン $> 200\text{mg}/\text{m}^2$ ダウノマイシン ダカルバジン $> 200\text{mg}/\text{m}^2 < 500\text{mg}/\text{m}^2$ テモダール テラルピシン トリセノックス トレアキシンRTD ビダーザ プスルフェクス ベスポンサ ミリプラ ヨンデリス	アプレピタント 125mg	+5-HT3受容体拮抗薬 (グラニセトロン) 5-HT3受容体拮抗薬 (グラニセトロンまたはパロノセトロン)	+デキササート 3.3mg +デキササート \otimes 6.6mg	アプレピタント80mg (day2,3)+ (デカドロン 1日4mg day2-4内服*) (*他に点滴注射施行中であれば、静脈投与も可) デカドロン \otimes 1日4~8mg、2-3(4)日間内服* (*他に点滴注射施行中であれば、静脈投与も可) または 5-HT3受容体拮抗薬2-4日間内服 (ハロ/セロノ投与時を除く)

表3 遅発性悪心発現に関連する要因の多変量ロジスティック回帰分析⁶⁾

要因	Odds Ratio (95% C.I. *)	P
65歳未満	1.307 (0.796-2.146)	0.290
女性	1.659 (0.950-2.897)	0.075
消化器がん (胃, 食道, 大腸がん)	1.290 (0.677-2.455)	0.439
化学療法後の便秘発現	3.303 (1.990-5.484)	<0.001
シスプラチン含有レジメン	3.505 (2.046-6.003)	<0.001
抗がん剤連日投与レジメン (FP療法, EP療法**ほか)	1.366 (0.752-2.481)	0.306

* 95% C.I. : 95% Confidence Interval

** FP : 5FU+シスプラチン, EP : エトポシド+シスプラチン

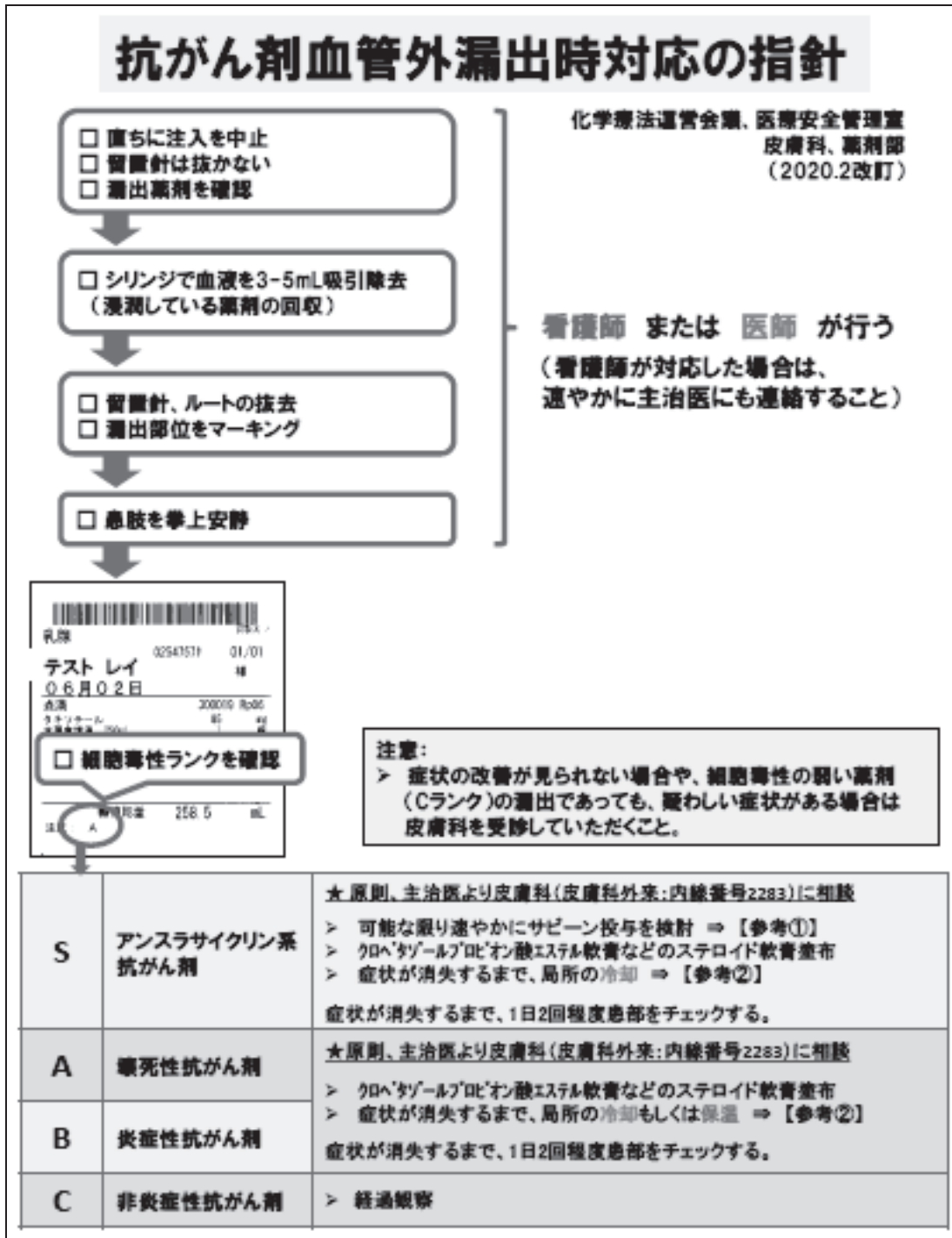


図1 抗がん剤血管外漏出時対応の指針 (院内マニュアルより一部抜粋)

表4 fAPRを末梢投与する化学療法におけるISR発生危険因子⁸⁾

N=124	Number of cases	ISR (+) (N=31)	Univariate analysis P value	Multivariate analysis	
				Odds ratio (95% confidence interval)	P value
Sex (Female)	67	24	0.0050a)	3.122 (1.177-8.283)	0.022
Age (65 ≤ years)	40	7	0.2674a)		
BMI (25kg/m ² ≤)	34	10	0.6420a)		
Complications that cause vascular fragility* (+)	23	7	0.6890a)		
Performance status (2 ≤)	10	4	0.2661b)		
Number of chemotherapy courses (2 ≤)	70	17	1.0000a)		
Administration method of fAPR (main-route)	25	6	1.0000a)		
Combined with anthracyclines	12	4	0.4926b)		
Use of drugs with vascular pain (+)	57	13	0.7550a)		
Injection site to avoid** (+)	20	12	0.0002a)	5.275 (1.833-15.177)	0.002

a) χ^2 -test, b) Fisher's exact test

ISR: injection site reaction, fAPR: fosaprepitant

*Known diseases or situations associated with an altered or impaired circulation like Raynaud syndrome, advanced diabetes, severe peripheral vascular disease, lymphedema or superior cava syndrome.

**Injection sites to avoid: joints, inner wrist, dorsum of the hand

れ、がんチーム医療における活動の場は実に幅広い。また、日々更新される最新情報を収集・評価する能力が求められ、時に臨床研究などを通して、その成果を現場に還元し、質の高いがん薬物療法を支援してきた。本論文では、がん専門薬剤師が中心となって取り組んできた当院薬剤部の様々な業績を振り返り、がん治療において薬剤師がどのように貢献しているかを考察すると共に、今後の活動展開についても検討する。

I. 院内化学療法マニュアルの標準化と患者個別へのアプローチ

1. 制吐薬使用基準

制吐薬使用ガイドライン⁵⁾を参考として、当院で使用可能な抗がん薬およびレジメンの催吐性リスクに準じた制吐薬処方を整備し一覧表を作成している(表2)。定期的なメンテナンスの他、新規レジメンの登録時や新規制吐薬の採用のタイミングなどにおいても、適宜更新を図っている。

吉野ら⁶⁾は、この制吐薬使用基準で標準化した制吐対策を適応した症例について、悪心・嘔吐の症状制御率、制吐薬由来と思われる有害事象の発現状況とその危険因子を調査した。その結果、遅発性悪心の制御率が36.7%と特に低いこと、また制吐薬由来と思われる有害事象として、便秘を高頻度(40.5%)に認めていることが分かった。多変量解析の結果、「化学療法後の便秘」が遅発性悪心発現の危険因子の一つとして抽出された(表3)。この結果をもとに、化学療法後の便秘対策を講ずること

で、遅発性悪心の制御にも役立てた。

2. 抗がん剤血管外漏出時対応の指針

抗がん薬の血管外漏出時において迅速かつ適正に対処できるよう、医療安全管理室や皮膚科医と協議のもと、院内における標準的対応フローを作成した(図1)。資料では、抗がん薬の組織侵襲に基づく分類と推奨される対応などをまとめている。最新のガイドライン⁷⁾を参考とし、定期的なメンテナンスを図っている。

佐々木ら⁸⁾は、制吐薬ホスアプレピタント(fAPR)を末梢投与する化学療法施行後の患者に多く発生した注射部位反応(ISR)について実態調査を行い、発生要因や危険因子について検討した。ISRは25%発生しており、発生例中5例においてfAPRの中止並びに内服薬への切り替えが必要となった。女性、特にアンスラサイクリン系薬剤併用化学療法症例に多い傾向がみられ、また男女問わず回避すべき注射部位とされている手首・手背からの投与例で発生率が高い傾向にあった。多変量解析の結果、「女性」と「回避すべき注射部位(手首・手背)からの投与」がISR発生の有意な危険因子として抽出された(表4)。この結果をもとに、fAPRを末梢投与する化学療法において、症例ごとの危険因子を把握し穿刺を行う医療者と情報共有することで、ISRの早期発見と対応に役立てた。

3. シスプラチン(CDDP)投与時における急性腎障害の予防対策

各種ガイドライン^{9, 10)}を参考として、CDDPの投与量に応じた水分負荷および電解質補充、利尿薬投

表5 CDDP投与量に応じた水分負荷の基準（院内マニュアルより一部抜粋）

CDDP (mg/m ²)	水分負荷の目安 /day	補正用 電解質	利尿剤
>80	4000mL/12hr	随時補正	マンニトール300mL/hr または ラシックス20mg (尿量に応じて追加可)
60-80	2000mL/6hr		
40-60	1000mL/3hr		
<40	500mL/1.5hr	CDDP60mg/m ² < 投与の場合、原則 Mgを前投与	

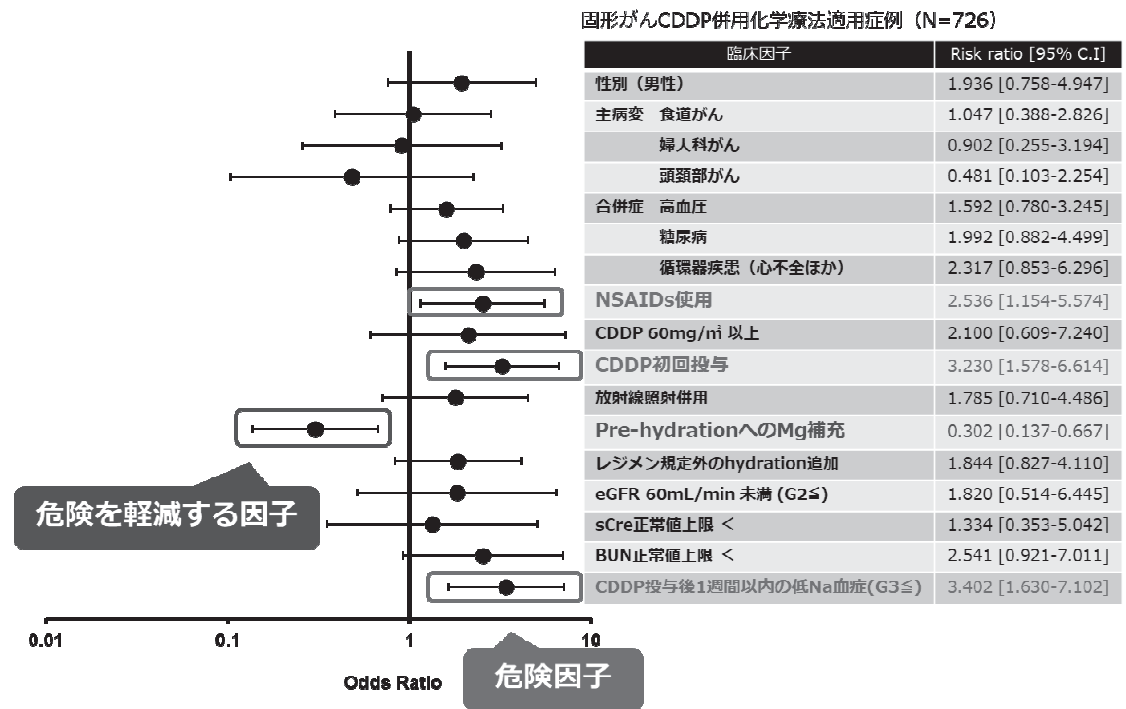
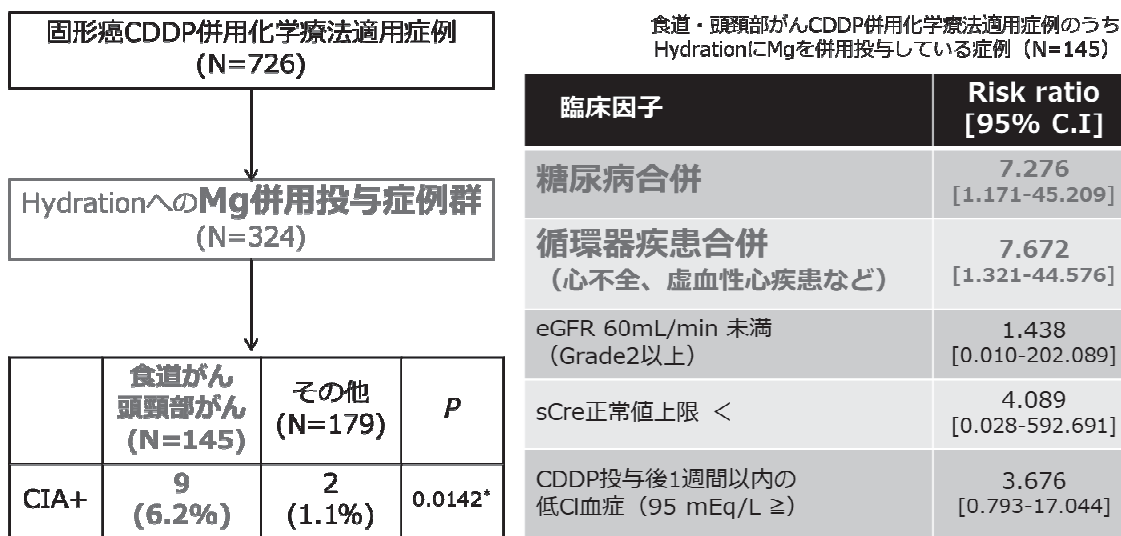


図2 CIA発現と臨床因子との関連性¹²⁾

与に関する指針を作成し、CDDP併用化学療法のレジメン登録時において運用している（表5）。近年では必要最低限の水分負荷で腎毒性管理を実践するShort hydration法も普及してきたが、院内の一部レジメンでは、その体制整備も図った。

CDDP併用化学療法による急性腎障害（CIA）に関する調査研究は、当院薬剤部としても数年に渡り取り組んできた。山下ら¹¹⁾は、従来から行っていた腎保護目的のPre-Hydrationへのマグネシウム（Mg）補充の有用性を実証し、CIA対策において効果があるというエビデンスを改めて創出した。一方、著者ら¹²⁾の追加調査では、これらの対策を講

じてもおお発現するCIAに対し、その発現に関わる危険因子について検討した。全がん種を対象とした解析では、「糖尿病合併」、「NSAIDsの定時使用」、「CDDP初回投与」、「CDDP投与後1週間以内の低ナトリウム血症（Grade 3以上）」に該当する症例にCIA発現が多い傾向を示した（図2）。また、Mg補充はCIA発現を軽減する因子として抽出されたが、食道・頭頸部がん症例ではMg補充がなされていてもCIA発現率が高い傾向が示され、その危険因子として「糖尿病合併」、「心血管障害合併」が抽出された（図3）。この結果をもとに、糖尿病や心疾患を合併する食道・頭頸部がんのCDDP併用化学療法を



* Fisher's exact test

図3 食道・頭頸部がん症例におけるCIAの危険因子¹²⁾

表6 ボルテゾミブ由来の有害事象発現状況 (アゾール系抗真菌薬の有無による比較)¹⁴⁾

	非併用群 (n = 51)	併用群 (n = 22)	P
血液毒性			
All grade			
白血球減少	27 (52.9%)	15 (68.2%)	0.34 ^{a)}
好中球減少	36 (70.6%)	14 (63.6%)	0.75 ^{a)}
ヘモグロビン減少	50 (98%)	21 (95.5%)	0.51 ^{b)}
リンパ球減少	35 (68.6%)	20 (90.9%)	0.08 ^{a)}
血小板減少	45 (88.2%)	20 (90.9%)	1.00 ^{b)}
Grade 3/4			
白血球減少	9 (17.6%)	10 (45.5%)	<0.05 ^{a)}
好中球減少	13 (25.5%)	10 (45.5%)	0.16 ^{a)}
ヘモグロビン減少	12 (23.5%)	8 (36.4%)	0.40 ^{a)}
リンパ球減少	20 (39.2%)	13 (59.1%)	0.19 ^{a)}
血小板減少	15 (29.4%)	7 (31.8%)	1.00 ^{a)}
末梢神経障害			
All grade			
感覚性神経障害 (しびれ)	45 (88.2%)	20 (90.9%)	1.00 ^{b)}
感覚性神経障害 (痛み)	16 (31.4%)	11 (50%)	0.21 ^{a)}
運動性神経障害	3 (5.9%)	2 (9.1%)	0.63 ^{b)}
Grade 3/4			
感覚性神経障害 (しびれ)	2 (3.9%)	6 (27.3%)	<0.05 ^{b)}
感覚性神経障害 (痛み)	0	2 (9.1%)	0.09 ^{b)}
運動性神経障害	0	0	1.00 ^{b)}
有害事象による休薬・減量			
休薬・減量を要した症例	24 (47.1%)	16 (72.7%)	0.07 ^{a)}
休薬・減量の回数	1 (0-11)	2 (1-7)	0.06 ^{a)}

Numbers are expressed as the median (min-max)

a) χ^2 test

b) Fisher's exact test

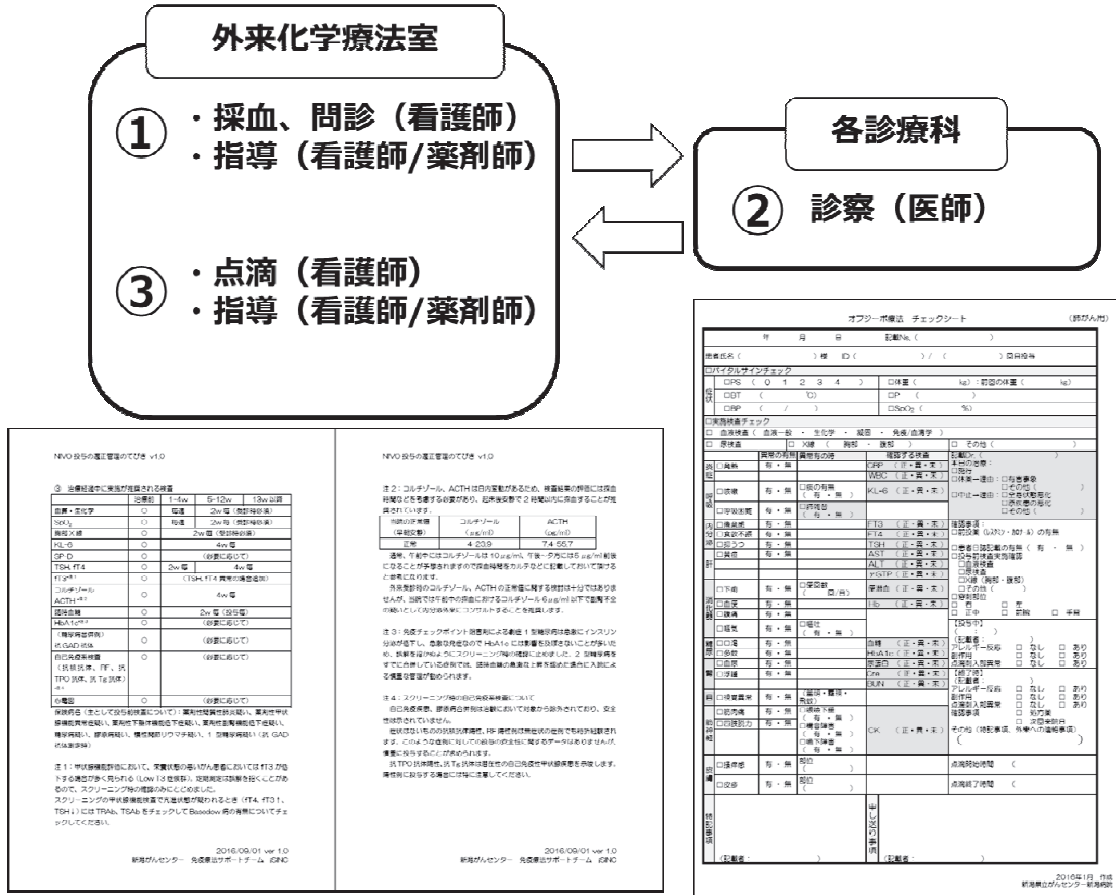


図4 「適正管理のてびき」と専用のチェックシートを活用した外来免疫療法

施行する症例ではCIA重篤化のリスクが高いことを念頭に置き、患者やかかわるスタッフにはより一層のフォローが必要となることをアピールした。

II. 新薬の適正使用にむけた薬学的介入

1. ボルテゾミブ療法における帯状疱疹対策と薬物間相互作用に関する新知見

多発性骨髄腫治療薬のボルテゾミブは、細胞性免疫を低下させるために帯状疱疹が高頻度に発症する。長谷川ら¹³⁾は、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法を施行した症例を後方視的に調査し、アシクロビル投与の有無で発症率に差があること、アシクロビル投与群で低い発症率であったことを見出した。この結果を受け、当院でのボルテゾミブ治療症例では全例にアシクロビルの予防投与を行うこととし、以降の発症率を大いに低下させることができた。また2016年には、社会保険診療報酬支払基金によりボルテゾミブ投与時のアシクロビル予防投与が保険審査上認められることとなった。

ボルテゾミブの代謝にはCYPが関与している。血液疾患で予防や治療を目的として繁用されるアゾール系抗真菌薬は典型的なCYP阻害薬であるが、両者の薬物間相互作用が有害事象の発現に与える影響に

ついての情報は少ない。吉野ら¹⁴⁾は、ボルテゾミブ適応症例を対象とし、アゾール系抗真菌薬併用の有無で有害事象の発現状況を比較し、アゾール系抗真菌薬がボルテゾミブ由来の有害事象(白血球減少・末梢神経障害)を増悪させる可能性があることを見出した(表6)。この結果を受け、両剤の併用では薬物間相互作用に配慮したかわりが必要であることを、診療医に還元することができた。

2. 新しいタイプの有害事象(免疫関連有害事象)のマネジメント

従来の抗がん薬とは異なった有害事象プロファイルである免疫関連有害事象 (immune related adverse event: irAE) が、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の治療マネジメントを難解なものとしている。適正使用と安全管理を目指すべく、最新知見やガイドライン¹⁵⁾を参考として各種マニュアルやツール(図4)の作成・運用に参与した¹⁶⁾。

腎細胞がんの薬物療法では、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) やICIが治療の主翼を担う。両者に共通した有害事象に甲状腺機能低下症があるが、TKI先行治療で発症した甲状腺機能低下症が、逐次投与されたICIで誘発されるirAE甲状腺機能低下症にどのような影響を与えるか、については明らかではな

表7 腎細胞がんに対するニボルマブ適用症例の甲状腺機能に先行治療のチロシンキナーゼ阻害薬投薬後の甲状腺機能低下症が与える影響 (TSH数値別の症例比較)¹⁷⁾

TSH値 (TKI→Nivo時点)	10 μ IU/mL以上 High群 (N=8)	10 μ IU/mL未満 Low群 (N=18)	P
irAE甲状腺機能低下症 (Grade 2 \leq)	1 (12.5%)	2 (11.1%)	1.000 ^{a)}
Nivo投与中における甲状腺機能検査値			
TSH (μ IU/mL) *	4.7 (0.02-17.1)	1.4 (0.04-13.7)	<0.05 ^{b)}
FT4 (ng/dL) *	1.0 (0.68-3.32)	1.1 (0.86-1.73)	0.413 ^{b)}
抗ペルオキシダーゼ抗体陽性	2	1	0.215 ^{a)}
levothyroxine内服あり	3	4	0.635 ^{a)}
先行治療TKI			
sunitinib	2	11	0.202 ^{a)}
axitinib	6	6	0.090 ^{a)}
TKI投与継続期間 (日) *	287 (135-1588)	261 (14-1370)	0.505 ^{b)}
TKI終了→Nivo開始までの間隔 (日) *	32 (8-125)	30 (5-143)	1.000 ^{b)}

* 中央値 (範囲)

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U test

TKI: チロシンキナーゼ阻害薬, Nivo: ニボルマブ

い。牛腸ら¹⁷⁾の報告では、TKI治療後の甲状腺機能低下症の有無は、以降のICI治療でのirAE甲状腺機能低下症の発症に影響しないことを確認した(表7)。TKIによる甲状腺機能低下症が内在しても、定期的な検査フォローと甲状腺ホルモン補充療法にて良好な経過を得ているようであれば、引き続きICI療法の導入を躊躇する必要はないという結論を臨床現場に還元することができた。

Ⅲ. 医療安全を志向した領域横断的なかわり

1. がん化学療法症例の転倒・転落インシデントと安全対策の考案

貝瀬ら¹⁸⁾は入院患者の転倒インシデントを分析し、患者の転倒・転落の原因、背景要因について調査した。その結果、化学療法施行群は非施行群と比較して転倒率に関するオッズ比が有意に高く、化学療法が転倒要因に大きく影響していることが示唆された。内訳として、CDDPと5-FUの併用療法を施行している症例に胸痛・胸部不快感などの循環器症状が多く(9.8%)、その発生時期は化学療法の初回、開始後1週間以内の発生が多いことが明らかとなった。さらに、転倒の時間帯に影響する要因として、特に日中のイベントは利尿薬の使用が危険因子となることが特定された。これらの成果は医療安全を通じて周知され、特にCDDPと5-FUの併用療法では利尿薬の負荷による循環器症状からの所見としてイベントが発生する可能性があり、特に治療初期の段階で起こり得るということを臨床現場に意識づける

ことができた。薬剤部では、対象症例に対して注意を促す冊子(図5)などを配布し、安全対策に関与している。


2. ベバシズマブ(BV)併用化学療法における安全対策向上に関する取り組み

BVは血管新生阻害作用に由来する多様な有害事象を誘発する。特に、静脈血栓塞栓症(VTE)にかかわる諸問題に対し継続的な取り組みを行ってきた。吉野ら¹⁹⁾は、皮下埋没型中心静脈ポート(CVP)留置後BV併用化学療法を施行した大腸がん症例を対象として、合併症の発現状況や危険因子などを調査した。その結果、BV併用群ではCVP留置部位周囲のVTE発生例が多く、特にCVP留置後化学療法開始までの経過日数が短い症例において顕著である傾向が示された(表8)。その後の追加調査の結果も含め、院内「ポート管理マニュアル」では、「BVなどの血管新生阻害薬を投与する場合はCVP留置後1週間程度の間隔をおいてから開始すること」という趣旨の一文を盛り込むに至った。運用後、VTEイベントは著明に減少している。

これに引き続き、大平ら²⁰⁾は、大腸がんに対するBV併用化学療法施行後のVTE発症リスク高める要因を検討した。化学療法中のVTE予測モデルとして、海外ではKhorana score²¹⁾やVienna score²²⁾などが有用とされているが、これらを参考として、「血小板数 $\geq 350,000$ 個/ μ L」,「血色素 < 10 g/dL」,「白血球数 $> 11,000$ 個/ μ L」,「BMI ≥ 25.3 kg/m²」,「D-dimer ≥ 1.44 μ g/mL」の5項目をVTEリスク因子と定めて検討した。その結果、該当項目数が多くなるにつれ

5-FU+シスプラチン療法*を受ける患者さんへ

（*放射線併用療法を含む）





頻度は少ないですが、心臓に関連する副作用が生じることがあり、注意が必要です。

治療期間中に、以下の症状に気づいた場合はすぐにお知らせください。

- ・急な胸の痛み・胸が絞めつけられるような感じ
- ・動いている時や安静時や睡眠時の胸痛・胸部圧迫感、不快感
- ・動悸、脈が跳ぶような感じがする
- ・失神、ふらつき、めまい
- ・疲労感・息切れ・夜間の咳き込み
- ・顔や手足のむくみなど

少しでも変わったことがありましたら、医療スタッフ（医師・看護師・薬剤師）にお知らせ下さい。

また、治療期間中、夜間やお手洗いなど、身体を動かされる際は、ふらつき、転倒に十分ご注意ください。体調のすぐれない場合は、スタッフをお呼びください。

新潟県立がんセンター新潟病院 薬剤部

図5 FP療法施行患者への情報提供用紙

治療初期における、循環器症状を含めた転倒要因に関する注意喚起。初回は必ず配布する。

てVTEの発症率は上昇し、特に3項目以上が該当する症例群ではVTE発症率が高まる傾向を見出した(図6)。この結果を踏まえ、大腸がんに対してBV

併用化学療法を適用する症例において、事前にVTE発症リスクを評価し、ハイリスクと判定される症例では特に注意を要してかわることが可能となっ

表8 CVP留置から化学療法開始までの間隔と合併症発生との関連¹⁹⁾

CVP留置から化学療法開始までの間隔	BV+群 (n=96)		BV-群 (n=63)	
	翌日開始	2日以上	翌日開始	2日以上
	36	60	37	26
CVP留置後合併症総数 (重複あり)	11	15	7	4
動脈血栓塞栓症	0	3	0	1
静脈血栓塞栓症	4*	2	0	0
CVP留置部位の異常 (創し開・創治癒不良・創傷感染ほか)	14*	13	6	3
CVP離開・再挿入	8**	2	3	0

BV+群：BVと併用化学療法は同日投与開始

* p<0.05 他の症例群との比較 (χ²検定)

** p<0.01 他の症例群との比較 (χ²検定)

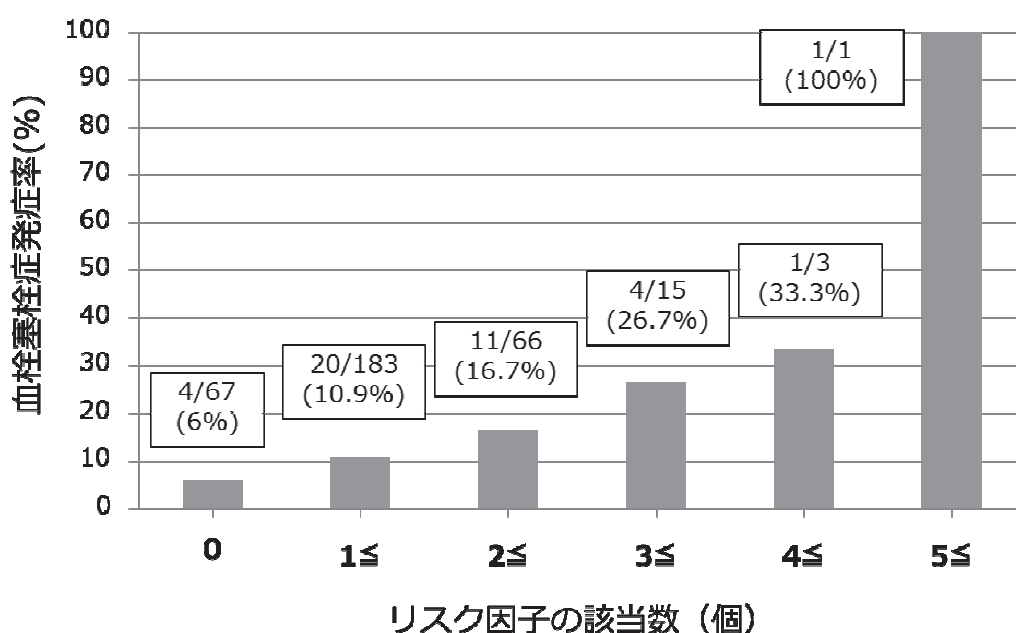


図6 大腸がんBV併用化学療法適用症例におけるVTE発症率とリスク因子との関連性²⁰⁾

大腸がんBV併用化学療法を適用した250症例を対象とした。

「血小板数 $\geq 350,000/\mu\text{L}$ 」, 「血色素 $< 10\text{g/dL}$ 」, 「白血球数 $> 11,000/\mu\text{L}$ 」, 「BMI $\geq 25.3\text{kg/m}^2$ 」, 「D-dimer $\geq 1.44\mu\text{g/mL}$ 」の5項目を血拴塞栓症のリスク因子と定め、該当数別の発症率を調査した。枠内の数値は血拴塞栓症発症例数/リスク因子該当症例数(発症率)を示す。該当項目数が特に3項目以上を満たす症例群において発症率が高まる傾向が示された。

た。

D-dimer値の測定は血拴形成や二次線溶を反映した値と考えられており、VTEなどの予測のために測定が推奨されているが、CVP留置後合併症との関連性について明確に示すものはなかった。そこで、上田ら²³⁾はCVP留置下でBV併用化学療法を適用された大腸がん症例を対象とし、CVP留置後合併症とD-dimerとの関連性について調査した。CVP留置後合併症発症例のうちVTEを認めた症例では発症時のD-dimerが高値を示し、その経時変化を比較した結果、VTE症例では発症時にD-dimerが急激な上昇する特徴を認めた(図7)。継続的にD-dimerをモニタ

リングすることは、大腸がんBV併用化学療法のCVP留置後合併症におけるVTEの発症を推測する上で有用と推察され、定期的な測定の妥当性を実証することができた。

IV. 今後の活動展開

2020年度診療報酬改定にて、病院と保険調剤薬局との連携を含めたチーム医療を評価する「連携充実加算」が新設され、当院薬剤部では2021年より加算に向けた活動を展開している²⁴⁾。本論文で紹介した活動経緯はおおよそ院内における業績であり、外来がん化学療法に対するニーズが益々高まっている昨

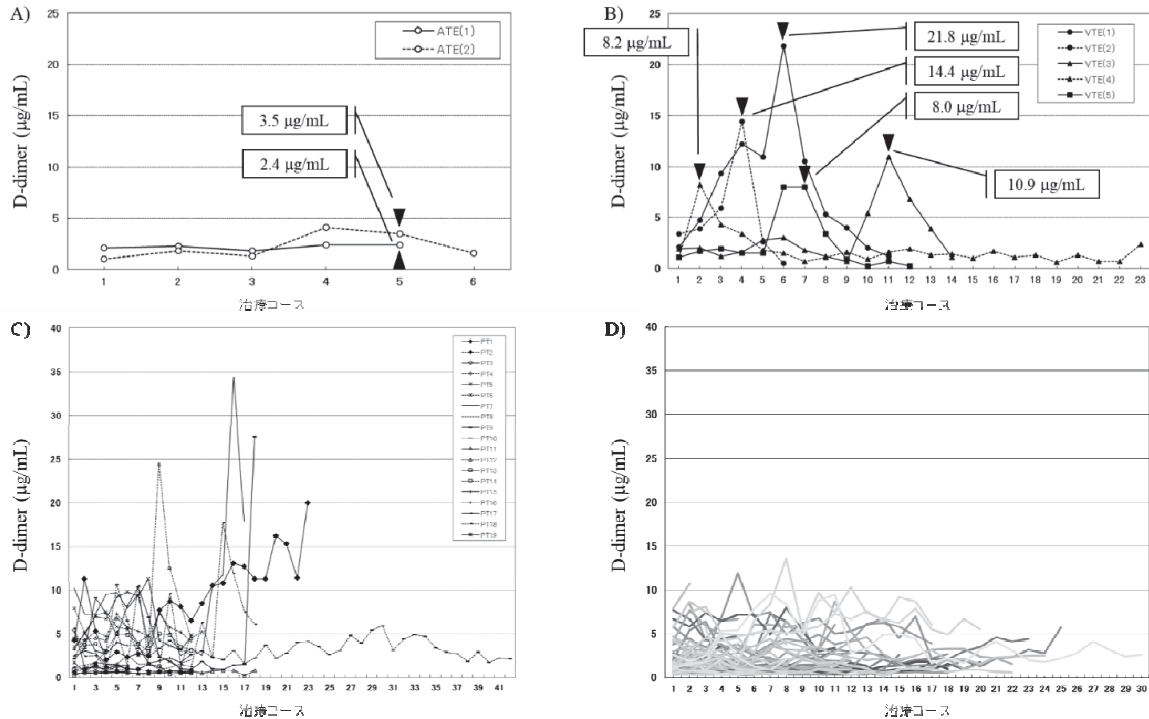


図7 BV併用化学療法を適用された大腸がん症例におけるCVP留置後合併症とD-dimerとの関連性（症例群別のD-dimer値推移）²¹⁾

A) ATE；動脈血栓塞栓症（n=2），B) VTE；静脈血栓塞栓症（n=5），C) PT；CVP留置部位の異常（n=19），D) CVP留置後合併症なし（n=67）

▼は動脈血栓塞栓症および静脈血栓塞栓症のイベント発生時の測定値を示す。

今において、保険調剤薬局や地域医療機関との連携は無視できず、施設の枠組みを超えた活動展開が必要である。質の高い薬学的介入の広域化と後進育成は、適正ながん治療や真の患者サポートを継続的に実践する上で今後の大きな課題であり、当院薬剤部としても前向きに取り組んでいきたいと考えている。

考 察

日本薬剤師会が規定する薬剤師綱領・行動規範²⁵⁾において、薬剤師は生涯にわたり知識と技能の水準を維持及び向上するよう研鑽すること、また研究や職能の実践を通じて、専門的知識、技術及び社会知の創生と進歩に尽くすように示されている。がん薬物療法の最新の情報を理解し、正しく評価して業務に生かす能力が求められており、その結果は患者がより有効かつ安全な薬物療法の恩恵を受けることに結びつかなくてはならない。

がん治療および支持療法に関するガイドラインは数多く存在するが、日々精読し日常診療においてこれを活用することは最低限の職務と言える。現在は多くの施設で一般的に行われている業務であるが、当初よりがん専門薬剤師などの認定者が中心となって整備がなされた経緯があり、当院も例外ではな

い。化学療法の制吐薬処方標準化、抗がん薬の血管外漏出時の対応、シスプラチン投与時における急性腎障害の予防対策などは代表的な例であり、当院でも世の潮流に遅滞なく体制整備を図ってきた。一方、臨床ではガイドラインに基づく対応がなされたとしても、救済に難渋する症例が一定数存在する。本論文にて紹介した通り、このような症例に対して薬学的な見地から介入すること、臨床研究などを通して現場に還元することは、がん治療における真の恩恵を患者に与え得る活動ではないかと考えられ、がん専門薬剤師の果たすべき役割の一つとして示唆された。

がん治療では目まぐるしい速度で新薬や新治療が生み出されるが、承認時において医薬品情報や有害事象対策などの情報は必ずしも充足されていない。本論文で引用したボルテゾミブの支持療法や医薬品情報に関する報告^{13, 14)}、免疫チェックポイント阻害薬の適正使用を目指すチーム活動や有害事象マネジメントに関する基礎情報の調査研究^{16, 17)}では、がん専門薬剤師ならではの積極的なアプローチと研究者としての未開な領域への探求心をうかがわせる。これらは個々の症例に対する丁寧な関わりと薬剤師の専門性を意識した取り組みに基づくものであり、がんチーム医療における薬剤師の職能を明確に

するものでもあった。

医療安全において、医薬品に関連するものは約3割を占めるとされているが、がん治療で散見される事例は、その発生に多種多様な要因が複雑に関連することが多い。薬剤部がリスクマネジメントといった見地からかかわった報告^{18, 19)}では、発生の要因分析に加え、対策に一定の根拠を持たせて現場に還元することの必要性和、併せて、薬剤師が行う臨床研究において、アウトカムに医療安全を設定することの重要性を示唆するものであった。また、医療安全はそもそも多職種・多領域が横断的にかかわるものであるが、我々は活動を通じて、がん治療と医療安全、腫瘍と循環器疾患といった横断的な関わりを意識することができた。学際領域を横断して網羅的に関わることは、がん専門薬剤師として期待される新たな側面ではないかと考えている。

がん治療では、様々なシチュエーションで多職種がかかわり、最適な治療や安全管理を患者に提供することが求められている。我々薬剤師は、独自の目線からこれをサポートし、専門性を活かした薬学的な介入を実践することが重要である。これまでの活動や業績を客観的に振り返り一定の考察を得たが、これらの活動は必ずしもがん専門薬剤師のみのものではなく、業務にかかわるすべてのスタッフで取り組んだ成果である。この度とりあげた臨床研究という機会は職員の研鑽や後進育成の場でもあり、我々がん専門薬剤師はその指導的な立場で今後も尽力していきたい。

【引用文献】

- 厚生労働省：政策レポート がん対策について、<https://www.mhlw.go.jp/seisaku/24.html>
- 河原昌美. がん専門薬剤師制度の紹介. 薬剤学 80 (4): 198-202. 2020.
- 寺田智祐. がん専門薬剤師制度と人材育成. Japanese Journal of Informatics 12 (3): 108-110. 2011.
- 日本医療薬学会：がん専門薬剤師制度 制度概要, <https://jsphcs.jp/nintei/2-1.html>
- 日本癌治療学会・編：制吐薬適正使用ガイドライン第2版 一部改訂版 ver.2.2 (2018.10). 金原出版, 2015.
- 吉野真樹, 貝瀬眞由美, 田中佳美, 他. がん化学療法制吐剤適用時の有害事象調査. 医療薬学. 37 (4): 225-231. 2011.
- 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会・編：がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン 2023年版 第3版. 金原出版, 2023.
- 佐々木奈穂, 吉野真樹, 樽松尚子, 他. ホスアプレピタンを末梢投与する化学療法における注射部位反応の実態調査と発生要因に関する検討. 日本緩和医療薬学雑誌. 13 (4): 111-117. 2020.
- BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. DRUG NAME: Cisplatin, http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cisplatin_monograph.pdf
- 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓療法学会・編：がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022. ライフサイエンス出版, 2022.
- 山下弘毅, 吉野真樹, 佐々木奈穂, 他. 肺癌に対してのシスプラチン併用化学療法における急性腎不全と臨床因子との関連性. 癌と化学療法. 42 (11): 1379-1383. 2015.
- 田川千明, 吉野真樹, 山下弘毅, 他. 固形がんシスプラチン併用化学療法適用症例における急性腎不全の危険因子に関する調査. 癌と化学療法. 47 (12): 1697-1702. 2020.
- 長谷川佳美, 川原史子, 長井春樹, 他. ボルテゾミブ併用療法時の帯状疱疹発症とアシクロビル予防投与の有効性. 臨床血液. 50 (6): 488-494. 2009.
- 吉野真樹, 長井春樹, 貝瀬眞由美, 他. ボルテゾミブ療法におけるアゾール系抗真菌薬併用時の有害事象調査. 医療薬学. 38 (10): 664-671. 2012.
- 日本臨床腫瘍学会・編：がん免疫療法ガイドライン第3版. 金原出版, 2023.
- 三浦理, 磯貝佐知子, 吉野真樹, 多職種チームで支える免疫チェックポイント阻害剤治療. 新潟県立病院医学雑誌. 58 (2): 48-54. 2019.
- 牛腸明広, 吉野真樹, 樋口智恵, 他. 腎細胞がんに対するニボルマブ適用症例の甲状腺機能に先行治療のチロシンキナーゼ阻害薬投薬後の甲状腺機能低下症が与える影響. 日本病院薬剤師会雑誌. 58 (12): 1427-1433. 2022.
- 貝瀬眞由美, 田中克幸, 吉野真樹, 他. がん化学療法と転倒・転落インシデントとの関連に関する調査. 日本病院薬剤師会雑誌. 48 (7): 849-852. 2012.
- 吉野真樹, 川原史子, 田中佳美, 他. 大腸がんベバシズマブ併用化学療法における皮下埋没型中心静脈ポート留置後合併症の実態調査—ベバシズマブ併用群と非併用群の比較—. 日本病院薬剤師会雑誌. 48 (3): 307-311. 2012.
- 大平直樹, 吉野真樹, 樽松尚子, 他. 大腸がんに対するベバシズマブ併用化学療法における血栓塞栓症発症の危険因子. 癌と化学療法. 46 (10): 1531-1535. 2019.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 111 (10): 4902-4907. 2008
- Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. Thromb Haemost 108: 1042-1048. 2012.
- 上田深理, 吉野真樹, 大平直樹, 他. 大腸がんベバシズマブ併用化学療法における皮下埋没型中心静脈ポート留置後合併症とD-dimer値との関連性. 癌と化学療法. 50 (6): 713-717. 2023.
- 勝山里佳, 吉野真樹, 木村宏之. 当院における連携充実加算の算定に向けた取り組み. 県立がんセンター新潟病院医誌. 61 (1): 29-37. 2023.
- 日本薬剤師会：薬剤師綱領 薬剤師行動規範・解説, 平成30年3月1日発行