

学位論文内容要旨

氏名： 小川 千晶

題目：効果的で安全ながん薬物療法を実践するための科学的検討

要旨：

昨今、がん薬物療法は著しく進歩しており、従来の殺細胞性抗がん薬に加え、新規作用機序を有した分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場などにより、がん治療は複雑多様化しており、がん薬物療法に対する薬剤師の関わり方も変化している。これまでの抗がん薬治療は入院を中心として行われていたが、外来治療を可能とする経口抗がん薬の登場や、副作用を軽減する画期的な支持療法薬の登場により、抗がん薬治療の中心は入院から外来へとシフトしてきている。このような状況下、安全で効果的ながん薬物療法を実践する上で、薬剤師も治療薬の選択や副作用管理など、がん薬物療法に対し積極的に参画していくことが必須である。

安価な後発医薬品の使用を促進することは医療経済の観点から重要であるが、抗がん薬は他領域に比較して高額な薬剤が多いにも関わらず、本邦における後発医薬品の普及率は諸外国に比較して低い傾向にある。一方、本邦のみならず世界的に見ても、先発医薬品と後発医薬品の安定性や安全性を前向きに比較した臨床研究のデータは報告されておらず、後発医薬品の安全性情報は十分ではない。

ドセタキセルは、現在も国内外のがんの臨床試験において標準治療群として用いられており、乳癌をはじめ非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌など様々な固形癌の治療に汎用されている。ドセタキセル製剤は、添付溶解液（13%エタノール）で溶解して調製する点滴静注用製剤と、プレミックスが不

要な点滴静注用製剤の2種類がある。前者は製品に添付されている溶解液で製剤を溶解して調製するため、アルコールに過敏な患者に対しての投与が困難となる。そのため、アルコール不耐患者に投与する場合、添付溶解液の代わりに生理食塩液（PSS）または5%ブドウ糖液（5% Glu）で溶解することが可能であるが、調製スキルが必要とされ、調製に時間を要するなどのデメリットがある。その後、複数の製薬企業からプレミックスが不要な非エタノール製剤の後発医薬品が販売され、これらは安価であること、調製が簡便であること、曝露対策が講じられたシュリンクラップ製剤であることなど、先発医薬品にはない長所を有している。しかしながら、これまで希釈後の化学的挙動、生物学的同等性について、先発医薬品と比較した報告はなされていない。そこで第I章では、ドセタキセルをPSSまたは5% Gluに希釈したあとの安定性について、薬学的視点から、先発医薬品（OR-non-alc-DTX）、後発医薬品（GE-non-alc-DTX）における比較検討を行った。

GE-non-alc-DTXをPSSまたは5% Gluに希釈したあとのDTX残存率はそれぞれ、調製直後から72時間において変化は見られなかった。一方、OR-non-alc-DTXを5% Gluで希釈後のDTX残存率に有意差は見られなかったが、PSSで希釈後のDTX残存率は、時間経過とともに徐々に減少し、48時間目で91%、72時間目では65%と有意な減少を示した。さらに両製剤に含有されているpolysorbate 80をPSSまたは5% Gluに希釈後、GE-non-alc-DTXのみに含有されている添加物であるpolyethylene glycol 400とクエン酸を加え、クエン酸濃度を変化させて希釈溶液の曇点を測定した。その結果、polyethylene glycol 400、クエン酸を添加することによりそれぞれの曇点は増加した。これらのことから、polyethylene glycol 400ならびにクエン酸の添加は、polysorbate 80の塩析効果を受けにくくしていると考えられ、添加物としてpolyethylene

glycol 400 ならびにクエン酸を含有しない OR-non-alc-DTX では、polysorbate 80 の溶解度が低下して析出が生じたと考えられた。

後発医薬品の安全性は先発医薬品とほぼ同等であるという報告がある一方で、有害事象の発生状況に差があるとの報告もある。そこで第 II 章では、乳がん術後患者を対象とし、術後補助療法として DTX alone 療法か TC 療法（ドセタキセル+シクロホスファミド療法）を施行した患者における有害事象の発生状況において、各製剤間における発生頻度の差異について後方視的調査を行い、OR-non-alc-DTX（36 名）と GE-non-alc-DTX（37 名）における有害事象発生頻度の差異について比較検討した。その結果、各製剤において、重篤な有害事象（ \geq Grade3）は見られず、発現した副作用は大多数が Grade 1 以下であった。また、抗がん薬治療の中断や中止、主薬の減量などもみられなかった。これらのことから、GE-non-alc-DTX は OR-non-alc-DTX と安全性はほぼ同等であると考えられた。

抗がん薬治療に携わる者は、日々、医療現場における抗がん薬の職業性曝露の危険に曝されている。実際に抗がん薬との因果関係が否定できない医療従事者の健康被害の報告が 1990 年代より、様々な薬物において国内外から報告されている。職業性曝露のリスクを軽減すべく、「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」が発刊され、ガウンテクニックの徹底、作業手順の策定、曝露時の対処方法などについて言及されている。また、2016 年度の診療報酬改定では、閉鎖式接続器具（CSTD）を使用した場合に「無菌製剤処理料 1」の算定が可能となり、CSTD の活用が推進されている。しかしながら、実臨床においては CSTD の適正使用やガイドラインを遵守してもなお、Hazardous drugs（HD）の曝露を完全に予防することは困難である。抗がん薬による職業性曝露に対する安全性対策を効果的に進めるためには、抗がん薬調製現場の

実態調査と安全対策の評価が必要である。そこで第Ⅲ章では、我々医療従事者のHDによる職業性曝露を極力低減するための安全対策を効果的に推進していくため、3ヶ年にわたり Cyclophosphamide (CPA) および 5-Fluorouracil (5-FU) の調製環境における曝露調査を実施し、実態把握と曝露調査結果を鑑みた安全対策を講じその効果を検討した。さらに、抗がん薬が患者に投与されるまでには、薬剤の注入、輸液ラインのプライミング、三方活栓への接続等、閉鎖系が解除される様々な過程において、抗がん薬に曝露する危険性が存在する。そこで大腸がんの標準治療である

FOLFOX/FOLFIRI 療法において、携帯型持続注入ポンプ（以下、注入ポンプ）に 5-FU を充填する際、希釈用溶媒によるプライミング手技により、注入ポンプのチューブ先端から 5-FU が漏出し、それが曝露に起因する可能性を考え調査を行った。その結果、CSTD の使用により曝露量を軽減できたが、完全にゼロにすることはできなかった。特に 5-FU においては、CSTD 導入後も安全キャビネット内部、ガウンや手袋から高濃度の 5-FU が検出された。また、注入ポンプ先端から 5-FU スペクトルが確認されるまでの時間を調査した結果、約 15 分で 5-FU が検出された。このことから、安全キャビネット内部の 5-FU 曝露の原因は、注入ポンプ調製時におけるプライミング手技が問題であった可能性が考えられた。

近年、外来化学療法加算の新設や診療群分類別包括評価制度（Diagnosis Procedure Combination ; DPC）の導入、また新規経口抗がん薬や、治療効果の高い支持療法薬などの登場により、がん薬物療法は入院から外来へシフトしている。入院で抗がん薬治療を実施する場合には、がん患者の身近に医療従事者がいるため、重篤な副作用が発現しても迅速に対応することができ、内服抗がん薬の服薬コンプライアンスも確保される。その一方で外来にて抗がん薬治療を実施する場合には、重篤な副作用が発現し

た場合の対策や服薬アドヒアランスの重要性などについて、患者やその家族に、懇切丁寧の説明し教育を行う必要がある。しかしながら日々多忙な医師の短い診療時間内において、病状の説明、検査、治療法、抗がん薬の副作用まで全てを行うことは医師の負担が大きい。これまで、抗がん薬治療中の患者に対し薬剤師が介入することの有用性が多施設から報告されている。そこで国立病院機構東京医療センターでは、安全かつ効果的ながん薬物療法を実践し、良質ながん治療を患者に提供すること、さらに医師の業務負担軽減を図ることを目的に、「薬剤師外来（抗がん薬）」を開設した。第IV章では、安全で効果的な外来がん薬物療法を実施するため、がん薬物療法における専門的知識を有した薬剤師による「薬剤師外来（抗がん薬）」に求められている役割、その意義や有用性について検討した。その結果、我々薬剤師が実施した主薬に対する処方支援、支持療法薬の処方提案などの処方支援の採用率は90%以上と高率であったことから、医師の薬剤師に対する信頼が高いことが示された。さらに、主治医への対面調査の結果からその有益性が高く評価されていることが判明し、主治医が「薬剤師外来（抗がん薬）」に期待していることも明らかになった。

抗がん薬治療に携わる臨床薬剤師は、基礎および臨床の両面から効果的で安全な薬物療法を提供することで、患者および他の医療職の信頼を獲得し、さらには薬剤師自身が安全に働くことのできる職場環境を整備していくことが肝要である。本研究が、これからの抗がん薬治療に携わる臨床薬剤師の活躍に貢献することが期待される。

以上