

—総説—

がん化学療法における薬剤師業務の拡大とその評価に関する研究

藤井友和^{a, b)}*, 神谷恒行^{a)}, 足立哲夫^{b)}

要約: がん化学療法の安全管理において、薬剤師による処方鑑査の役割は大きい。著者らは、がん化学療法を受ける患者を対象とし、処方鑑査に必要な項目を一目で確認できる「薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製記録」を汎用コンピュータソフトである Microsoft Office Excel を用いて作成した。本記録の薬学的管理情報を積極的に活用することで、より早い段階で精度の高い疑義照会を行うことができるようになり、抗がん剤の減量やレジメンの変更など重要な処方変更に貢献することで患者の不利益を未然に防ぐことができた。次に、抗がん剤の適正使用推進の観点から、がん化学療法における薬物相互作用に関する実態調査を行った。そのロジスティック回帰分析の結果、がん化学療法と緩和療法における相加・相乗効果を期待した併用を除いた“意図しない相互作用”について、併用薬数の増加と他院で処方されている薬剤の併用がリスクを有意に増大させることが明らかとなった。また、cytochrome P450 (CYP) で代謝される抗がん剤やジフェンヒドラミンを含むレジメンを使用したがん化学療法を行う場合、降圧薬、糖尿病用薬、中枢神経抑制作用を有する薬剤等を併用する場合など注意すべき状況を絞り込むことで処方鑑査や経過観察でのチェックポイントを明確にすることができた。さらに、糖尿病合併がん患者を対象に、がん化学療法開始後の血糖値およびヘモグロビン A_{1c} (以下、HbA_{1c}) 値に及ぼすデキサメタゾン併用の影響について調査した。その結果、12 ヶ月後までの血糖値および HbA_{1c} 値の変化量とその間の累積デキサメタゾン投与量との間に有意な正の相関関係が認められた。また、解析結果から累積デキサメタゾン投与量 150 mg を一つの指標として厳格な血糖コントロールの導入を考慮する必要があることを提示できた。

索引用語: がん化学療法、安全管理、薬学的管理情報、意図しない相互作用、糖尿病合併がん患者

Evaluation of the Pharmacist's Effort for Cancer Chemotherapy

Tomokazu FUJII^{a, b)}*, Tsuneyuki KAMIYA^{a)}, Tetsuo ADACHI^{b)}

Abstract: For the safety management of cancer chemotherapy, pharmacists are expected to play an important role in prescription checking. Therefore, we prepared “aseptic preparation records attached with pharmaceutical management information (PMI)” using the comment function of Microsoft Office Excel to facilitate quick referencing concerning matters necessary for prescription checking in patients undergoing cancer chemotherapy. The active use of PMI attached to these records made earlier and more precise inquiries possible, contributing to important changes in prescriptions such as dose reductions and regimen changes, and preventing the disadvantaging of patients in advance. From the viewpoint of promotion for proper use of the anticancer agents, we analyzed information on drug interactions among patients undergoing cancer chemotherapy. Logistic-regression analysis showed that the risks of “unintended drug interactions”, which are drug interactions other than the additive or synergistic effects expected from the combination of medications administered for cancer chemotherapy and palliative care therapy are heightened by increases in the numbers of concomitant drugs and the presence of drugs prescribed by other clinics. Then, we have to pay attention to unintended drug interactions and to perform follow-up carefully when we administer regimens that include diphenhydramine or anticancer drugs that are metabolized by cytochrome P450 (CYP), or when administering antihypertensive drugs, antidiabetic drugs or central nervous system suppressants as concomitant drugs. In addition, we investigated the influence of dexamethasone on blood sugar level and of hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) value in cancer patients with concurrent diabetes. A significant positive correlation was observed between the accumulation of dexamethasone and change of blood sugar level or HbA_{1c} within 12 months. It was suggested that severe control of pathophysiological conditions of diabetes is necessary when the accumulated dosage of dexamethasone exceeds 150 mg.

a) JA 愛知厚生連渥美病院薬剤科 (〒441-3415 愛知県田原市神戸町赤石 1-1)

Department of Pharmacy, Kouseiren Atsumi Hospital, Aichi (1-1 Akaishi, Kanbe-cho, Tahara-shi, Aichi 441-3415, Japan)

b) 岐阜薬科大学 臨床薬剤学研究室 (〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)

Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University (1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan)

Key phrases: Cancer Chemotherapy, Safety Management, Pharmaceutical Management Information, Unintended Drug Interactions, Cancer Patient with Concurrent Diabetes

1. 緒言

がんは、1981年以降、それまで約30年間にわたり第1位だった脳血管疾患と入れ替わり死亡原因の第1位を占める疾患となっている。現在、がんによる年間の死亡者数は30万人を超え、総死亡者数の約3割を占めるまでに増加している(平成22年度厚生労働省死因順位別にみた死亡数・死亡率の年次推移：<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/sui09/deth7.html>)。がんの罹患数も人口の高齢化に伴い増加し続けており、がん患者の治療は、がんセンターなどのがん専門病院だけでなく、一般の病院や診療所においても日常的に広く行われるようになってきている。

がんの撲滅が国民的課題となっている昨今、分子標的薬など新しい作用機序をもつ抗がん剤や新規抗がん剤を組み込んだレジメンが次々と開発され、がん医療の急速な高度化・細分化が進んでいる。そのため、医師、薬剤師、看護師、放射線技師、臨床検査技師などが、各職種専門性を活かしたチーム医療を実践し、がん患者に最善の医療を提供することが必要とされている¹⁾。

医薬品の適正使用はすべての疾患の薬物療法に共通する問題であるが、細胞傷害作用をもつ抗がん剤はその特性上治療域が非常に狭く、抗腫瘍効果とともに薬物有害反応も不可避であり、投与計画も複雑であることから、投与量、投与速度、投与間隔などを誤ったために起きた医療事故やそれによるがん患者の死亡事故などに関する報道があとを絶たない。2003年11月には「医療機関における医療事故防止対策の強化について」として、各医療機関において抗がん剤を処方する場合の条件を明確にし、処方ミス防止する対策を講じ、薬剤部において抗がん剤の種類、投与量などの二重確認を可能な限り行うなど安全体制を確立するとともに、それが有効に機能しているか確認することという医政発第1127004号・薬食発第1127001号厚生労働省医政局・医薬食品局長通知(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mhcq-att/2r9852000000mi01.pdf#search=>)が出され、翌年の6月にも「医療機関における医療事故防止対策の強化・徹底について」として、レジメンによる処方を活用したり、販売名が類似した抗がん剤は一般名を併記したりするなど、処方ミス防止策を講じるほか、薬歴管理の徹底、調剤・投薬時のダブルチェックなど二重、三重の対策を講じることという医政発第0602012号・薬食発第0602007号厚生労働省医政局・医薬食品局長通知(<http://www.info.pmda.go.jp/iryujiko/file/20040602-1.pdf#search=>)が出された。事故防止対策として、レジメン管理に基づく処方の点検、注射用抗がん剤の無菌調製、患者への

薬剤管理指導などに薬剤師が積極的に関与することが必須であると考えられるが、関与の方法は各医療機関の特色や人員、設備面などから様々であり、「できることからまず始めていく」ことがシステムの確立や充実には欠かせない姿勢であると思われる。集学的治療と言われるがん医療における薬剤師の役割としては、安全管理と抗がん剤適正使用の推進に集約することができるが、医師からは、個別の患者に対する薬剤管理指導を通して患者quality of life (QOL)の向上に貢献したり、レジメン管理や臨床研究へ積極的に関与し薬学的観点から助言したりすることが求められている²⁾。一方、看護師からも、薬物療法の中でも最もハイリスクながん化学療法における安全管理と支持療法の提案を含む副作用管理、あるいは患者のセルフケアを支援するための薬剤管理指導と看護にあたるスタッフへの情報提供など、薬剤師が職能を発揮することに大きな期待が寄せられている³⁾。

本総説では、がん化学療法における安全管理および抗がん剤の適正使用推進の観点から、JA 愛知厚生連渥美病院(以下、当院)にて設備や人員を考慮しながら段階的にやってきた薬剤師業務の拡大による効果を検証し得られた知見を述べる。

2. 「薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製記録」の作成とその有用性⁴⁾

がん化学療法の安全管理においては、特別な薬剤部門システムの構築や優れたレジメン管理機能を備えた電子カルテの導入により処方鑑査の精度を向上させることが理想ではあるが^{5,6)}、費用の問題もあり、がん化学療法を行う全ての施設にこれらを導入することは不可能と思われる。一方、市販のコンピュータソフトを利用したシステムの開発や、手書き処方チェックシートの作成など費用をかけずに成果を上げている報告もある^{7,8)}。

当院では、処方鑑査に必要な項目を一目で確認できる薬学的管理情報を汎用コンピュータソフトである Microsoft Office Excel のコメント機能を利用して付記した抗がん剤無菌調製記録を作成し、本ツールの導入前後における疑義照会に対する処方変更率、疑義照会のタイミング、処方変更事例などを比較することでこの「薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製記録」の有用性について評価を行った。

調査期間

処方鑑査および無菌調製時に電子カルテ(MegaOakHR)の内容を確認し、抗がん剤無菌調製記録にはレジメン名称

と抗がん剤調製日のみを入力していた時期を期間 A (2008 年 1 月～2008 年 6 月の 6 ヶ月間)、「薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製記録」の処方鑑査および抗がん剤無菌調製への活用開始後の時期を期間 B (2009 年 1 月～2009 年 6 月の 6 ヶ月間) とした。

「薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製記録」の導入

オリジナルな情報共有ツールである「薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製記録」の一例を図 1 に示す。従来使用していた抗がん剤無菌調製記録は Microsoft Office Excel の 1 シートに 1 ヶ月分のカレンダーを作成し、患者 ID、患者氏名、レジメン名称、入院外来区分、抗がん剤調製日を入力するだけのシンプルなものであった。そこへ Microsoft Office Excel のコメント機能を利用して、抗がん剤の処方鑑査に必要な薬物治療歴、身長・体重・体表面積、投与量、投与速度、投与後の副作用などの発生状況、次回の処方変更予定などの情報を確認し入力する本ツールを作成した。各患者の化学療法施行日のセルにカーソルを合わせると薬学的管理情報が表示され、必要な情報を確認することができるようにした。本調製記録は院内全ての電子カルテの端末で参照および編集することができ、病棟、外来化学療法室、注射調剤室、抗がん剤混合調製室などの各現場で得た情報をその場で入力することができる。入力した情報は抗がん剤投与前日に行う計数調剤時あるいは投与当日の無菌調製時に最新の情報に更新する運用とした。また、病

棟や外来化学療法室で得た副作用発生状況やレジメン変更予定、調剤および無菌調製時に得た投与量変更や検査結果への対応に関する情報などを各担当者が各々の現場で薬学的管理情報として積極的に入力する運用とした。

疑義照会率および処方変更率

各調査期間中のレジメン数および注射抗がん剤処方せん枚数は、それぞれ期間 A : 21 レジメン、457 枚、期間 B : 24 レジメン、510 枚というように増加傾向にあったが、疑義照会件数および疑義照会率は、期間 A : 26 件、5.7%、期間 B : 21 件、4.1%であり、期間 A に比べ期間 B の疑義照会件数は減少傾向 ($p=0.08$; χ^2 検定) にあった。一方、処方変更件数および処方変更率は、期間 A : 11 件、42.3%、期間 B : 16 件、76.2%で処方変更件数が有意に増加 ($p=0.03$) していた。本ツール導入前の期間 A では、抗がん剤の処方量が標準投与量より少ない場合には全てのケースで疑義照会を行っていたが、導入後の期間 B では患者の病態を考慮した減量であることを薬学的管理情報で把握できている場合には疑義照会をしていない。その結果、真に重要な疑義照会の割合が増加したことにより、疑義照会件数が減少したにも関わらず処方変更件数が増加したものと考えられた。

疑義照会の内容分類、件数およびタイミング

各調査期間中に行った疑義照会の内容を従来の報告⁹⁻¹³⁾

	A	B	C	D	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	ID	患者氏名	レジメン名称	入外区分												
2					4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
15			③RPMI + Bev	外来(外)		2/5							延期	2/13		
16			w-PTX (3投1休)	外来(外)	2/4											
19			w-PTX (3投1休)	外来(外)							2/10					
20			②w-PTX (3投1休)	外来(外)							2/10					
33	以下入院															
34			①mFOLFOX6 (2週毎)	入院(4東) 外科	2/4											
35			②FOLFIRI (2週毎)	入院(4東) 外科												
36			FOLFOX4 (2週毎)	入院(4東) 外科												
37			FOLFOX4 (2週毎)	入院(4東) 外科												
38			②FOLFIRI (2週毎)	入院(4東) 外科	2/4											
39			②FOLFIRI + Bev (2週毎)	入院(4東) 外科												
40			FEC (3週毎)	入院(4東) 外科												
41			②HER + VNB療法	入院(4東) 外科												
42			TIS-1 + CDDP	入院(4東) 外科												
43			②CPT-11 (3投1休)	入院(4東) 外科												
44			AC (3週毎)	入院(4東) 外科	2/4											
45			GEM療法 (3投1休)	入院(4東) 外科												
46			TIS-1 + CDDP	入院(4東) 外科												
57	集計															
58	外来(外科)				3											
59	外来(内科)				2											
60	外来(泌尿器)															
61	入院(外科)				3											
62	入院(内科)															
63	入院(泌尿器)															
65	合計				8	7	5	2	0	1	2	0	6	2	0	0
66	中止				1	1	1					1	1			
68	調製者															
69	鑑査者															

mFOLFOX6 8クール終了 末神経障害(+)
次回から FOLFIRI に変更予定

2009/1/21
160.5cm 51.7kg 1.48m²

<標準投与量>
L-LV 200mg × 1.48 = 296mg
L-OHP 85mg × 1.48 = 125.8mg
5FU 400mg × 1.48 = 592mg
5FU 2400mg × 1.48 = 3552mg(46時間)

<実際オーダ量>
L-LV : 300mg → 5%TZ200mL[^] (100mL/hr)
L-OHP : 125mg → 5%TZ200mL[^] (93mL/hr)
5FU(急速): 550mg → 生食50mL[^] (全開)
5FU(持続): 550mg → 生食500mL[^] × 6回
(1本7.6時間かけて 71 mL/hr)

図 1. 薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製

を参考に分類し集計した結果を表1に示す。期間Aでは、抗がん剤の投与量に関する疑義照会が12件と最も多く、次いで当日の血液検査結果への対応が7件、抗がん剤希釈液の種類・量が3件であり、期間Bでは、抗がん剤の投与量および当日の血液検査結果への対応に関する疑義照会件数が各々6件と最も多く、次いで前投薬処方漏れ、投与スケジュール、投与速度に関する疑義照会が各々2件であった。また、期間Aでは抗がん剤の投与量に関する12件の疑義照会のうち2件(17%)のみが処方変更されたのに対し、期間Bでは6件の疑義照会のうち5件(83%)が処方変更された。

疑義照会のタイミングについては、外来化学療法のプロトコルが提出された時点や入院化学療法の事前オーダー入力となされた時点で行う「計数調剤前」、抗がん剤注射処方せんに基づく計数調剤を行う際の「計数調剤時」、抗がん剤治療当日の「無菌調製時」という3つの時点に分類し集計した。計数調剤前に疑義照会を行った件数は、期間Aでは全26件中3件(11.5%)であったのに対し、期間Bでは全21件中8件(38.1%)と有意に増加($p=0.03$; χ^2 検定)していた。一方、計数調剤時に疑義照会を行った件数は、期間Aの13件(50.0%)から期間Bの4件(19.0%)と有意に減少($p=0.03$; χ^2 検定)してした。無菌調製時の件数は、期間Aの10件(38.5%)と期間Bの9件(42.9%)であり有意な差はなかった($p=0.76$)。このように疑義照会のタイミングが早くなった理由としては、本ツールの活用で薬剤師間の情報の共有が可能となり、主に病棟担当薬剤師が積極的に情報収集するとともに事前入力されたオーダー内容の確認を行うようになったためと考えられた。

業務の効率化および安全管理における効果

処方鑑査に要する時間は、期間Aと同様の方法では平均178.4±19.7秒(n=30、最短147秒、最長220秒)、期間Bと同様の方法では平均56.6±7.6秒(n=30、最短44秒、最長69秒)であり、本ツールの導入により処方鑑査に要する時間は有意に短縮($p<0.01$: Welch's t-test 検定)された。

本ツールの導入による安全管理上の効果として、薬学的管理情報が副作用の回避につながった可能性がある処方変更の事例の一部を以下に示す。

事例1：mFOLFOX6の8クール終了後に末梢神経障害が発症し、次回からFOLFIRIに変更する予定であることを主治医とディスカッションした病棟薬剤師が、薬学的管理情報欄にその旨を記載した。2週間後に再度mFOLFOX6がオーダーされたため、調剤担当薬剤師が疑義照会したところFOLFIRIに変更された。

事例2：FEC初回にGrade3の好中球減少が発症し、次回より20%減量するとカルテに記載されていた。情報を得た病棟薬剤師がその旨を薬学的管理情報欄に記載した。次のクールも前回と同量でオーダーされたため無菌調剤担当薬剤師が疑義照会したところ減量された。

 これらの事例は、レジメンに基づく処方鑑査だけでは発見されにくく、薬学的管理情報が無ければ計数調剤や無菌調製の段階でも気づくことができなかった可能性が高いと思われた。

岩本ら¹³⁾、中西ら¹⁴⁾は、病棟担当薬剤師と抗がん剤無菌調剤担当薬剤師の担う役割は異なり、各々が入手できる情報や疑義照会の内容が異なることから、両者の連携を高めることが重要であると述べている。「薬学的管理情報付

表1. 疑義照会の内容分類別の件数、処方変更率および疑義照会のタイミング

	期間 A					期間 B				
	件数	変更件数 (%)	疑義照会のタイミング			件数	変更件数 (%)	疑義照会のタイミング		
			計数調剤前	計数調剤時	無菌調製時			計数調剤前	計数調剤時	無菌調製時
抗がん剤投与量	12	2(17)	2	10	0	6	5(83)	4	2	0
抗がん剤希釈液の種類・量	3	2(67)	1	2	0	1	0	1	0	0
前投薬処方漏れ (ジフェンヒドラミン)	2	2(100)	0	0	2	2	2(100)	0	0	2
投与スケジュール (投与日・休業期間・内服 抗がん剤処方漏れ)	0	0	0	0	0	2	2(100)	2	0	0
抗がん剤の種類	0	0	0	0	0	1	1(100)	0	1	0
抗がん剤の規格	1	1(100)	0	1	0	0	0	0	0	0
投与速度	0	0	0	0	0	2	2(100)	1	1	0
当日の血液検査結果への対応	7	3(43)	0	0	7	6	3(50)	0	0	6
抗がん剤投与24時間以内の G-CSFのオーダー	1	1(100)	0	0	1	1	1(100)	0	0	1
合計	26	11 (42.3%)	3 (11.5%)	13 (50.0%)	10 (38.5%)	21	16 (76.2%)	8 (38.1%)	4 (19.0%)	9 (42.9%)

き抗がん剤無菌調製記録」を積極的に活用し、各々の現場で得た情報を入力し共有することで患者個々の病態を考慮した的確な疑義照会を行うことが可能となった結果、抗がん剤の減量やレジメンの変更など重要な処方変更に寄与し、患者ベネフィットの向上に貢献することができたと考えている。

3. がん化学療法施行患者の使用薬剤を対象とした薬物相互作用の実態調査¹⁵⁾

がん化学療法においては、単剤での治療効果には限界があるため複数の抗がん剤を併用し効果の増強を図ったり、副作用を軽減するための支持療法剤を併用したりすることが一般的に行われている。さらに、がん患者にはがん以外の疾患に対する治療薬が抗がん剤・支持療法剤と併用されるケースも多いことから、がん化学療法施行患者における薬物相互作用については当該患者の使用レジメンから可能性のある相互作用を把握し、患者に不利益な相互作用の発生を未然に防ぐことが必要と思われる。しかしながら、一部の薬剤間の相互作用に関する報告¹⁶⁻²⁶⁾はあるものの、抗がん剤とその併用薬との間の相互作用全般に関しては Riechelmann らの報告²⁷⁾ など、非常に限定的である。

そこで、がん化学療法施行患者に処方されている薬剤について、添付文書などに記載されている薬物相互作用の組み合わせの調査を行い、相互作用の発生に繋がるリスク因子を明らかにするとともに重点的に注意を払うべき薬剤の抽出を行った。

抗がん剤および支持療法剤の薬物相互作用情報

院内登録レジメンで使用している抗がん剤および支持療法剤について、各薬剤の添付文書を用いて相互作用に関する情報として併用禁忌の組み合わせおよび併用注意の組み合わせを調査した。

62 種類の院内登録レジメンに含まれる抗がん剤（便宜上レボホリナートを含む）21 種類中の 8 種類（38.1%：シクロホスファミド（注射用）、シクロホスファミド（内服）、フルオロウラシル、パクリタキセル、イリノテカン、カペシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、レボホリナート）、支持療法剤 7 種類中の 1 種類（14.3%：アプレピタント）、合計 28 種類中の 9 種類（32.1%）に併用禁忌の記載が確認された。併用注意の記載は抗がん剤 21 種類中の 19 種類（90.5%）、支持療法剤 7 種類中の 6 種類（85.7%）、合計 28 種類中の 25 種類（89.3%）に確認された。なお、併用注意の記載がなかった薬剤は、ベバシズマブ、セツキシマブ、グラニセトロン³⁾の 3 剤のみであった。

また、院内登録レジメン中 35 レジメン（56.5%）に併用禁忌の記載がある薬剤が含まれ、62 レジメンすべてに併

用注意の記載がある薬剤が含まれていた。抗がん剤自体に併用注意をもつ薬剤が多いうえに、複数の抗がん剤を併用したり、前投薬としてデキサメタゾンや塩酸ジフェンヒドラミンなどの併用注意の多い薬剤を組み込んだレジメンが多いためと考えられた。

対象患者と薬物相互作用に関する情報の調査

2009 年 9 月～2010 年 8 月の 1 年間に外来および入院化学療法にて点滴抗がん剤を使用した 83 名中、薬剤管理指導を行った患者 80 名に対し処方された薬剤を対象とした。80 名の患者の年齢の中央値（範囲）は 63 歳（33 歳～88 歳）であり、男性 37 名、女性 43 名であった。外来患者は 19 名、入院患者は 22 名、外来と入院の両方で治療を行った患者は 39 名であった。がん種は大腸がん 24 名、乳がん 21 名、胃がん 14 名、膵臓がん 7 名、肺がん 5 名、前立腺がん 3 名、食道がん 2 名、その他 4 名であった。抗がん剤治療および緩和治療に併用された薬剤数の中央値（範囲）は 4（0～21）であった。他院の処方薬を服用している患者数は 26 名（32.5%）、当院他科の処方薬を服用している患者数は 17 名（21.3%）であった。また、緩和治療を行っている患者数は 19 名（23.8%）であった。

薬剤管理指導時に作成した対象患者の薬歴と、各薬剤の添付文書および SAFE-DI Matrix Search（（株）SAFE）を用いて薬物相互作用の検索を行い、当該患者に処方されている薬剤の間で確認される相互作用情報の有無とその件数を算出した。

薬物相互作用の組み合わせの実態

併用注意に該当する組み合わせの薬剤を併用している患者は 80 名中 72 名（90.0%）であり、抽出された相互作用の組み合わせの総件数は 532 件であった。なお、併用禁忌に該当する組み合わせはなかった。この 532 件から、単一レジメン中の抗がん剤とステロイドの併用、降圧薬同士の併用および糖尿病薬同士の併用など、意図した併用療法を除いた組み合わせを“意図しない相互作用”の組み合わせとすると、これに該当する組み合わせの薬剤を併用している患者は、80 名中 54 名（67.5%）であり、その件数は 207 件であった。対象患者 80 名に対し、実際に抗がん剤に併用されていた薬剤は、悪心・嘔吐、胃部不快感、口内炎などの消化器症状や末梢神経障害などの副作用への対策目的の薬剤が最も多く 58 名（72.5%）の患者が服用していた。次に多かったのがカルシウム拮抗薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬などの降圧薬 29 名（36.3%）、続いて睡眠薬 21 名（26.3%）、経口糖尿病薬やインスリン製剤などの糖尿病用薬 18 名（22.5%）、以下、オピオイド、脂質異常症治療薬、精神神経用薬などが続いた。抗がん剤治療や緩和治療の薬剤に対して併用薬のない患者は 80 名中 4 名（5.0%）であった。

リスク因子の検索

相互作用（併用注意の組み合わせ）をもつリスクとなる因子を抽出するため、ロジスティック回帰分析を行った。“意図しない相互作用”に限定した場合、年齢、性別、入院・外来区分、がん種の違いは相互作用の組み合わせをもつリスク因子とならなかったが、“併用薬数の増加”のオッズ比が1.250 ($p=0.033$)、“他院で処方されている薬剤の使用”のオッズ比が1.954 ($p=0.014$)であり、この2つの状況が相互作用の組み合わせをもつ有意なリスク因子となることが判明した（表2）。そこで、これらのリスク因子に着目してさらに分析した結果、他院で処方された薬剤があるグループではそれが無いグループに比べ降圧薬 ($p<0.01$)、糖尿病用薬 ($p=0.03$)、脂質異常症治療薬 ($p<0.01$) の併用が有意に多いことが判明した。

がん化学療法施行時に注意が必要な相互作用の組み合わせ

207件の“意図しない相互作用”に該当する組み合わせのうち、抗がん剤治療と緩和治療に用いる薬剤およびこれらの副作用対策に用いる薬剤と、それ以外の併用薬との間の相互作用の組み合わせは167件であった。その内容を分類したところ、表3に示すように、デキサメタゾンと降圧薬との組み合わせが49件と最も多く、塩酸ジフェンヒドラミンと中枢抑制作用を有する薬剤（オピオイドを含む）との組み合わせ31件、デキサメタゾンと糖尿病用薬との組み合わせ29件、オピオイドと中枢抑制作用を有する薬

表2. 意図しない相互作用の組み合わせをもつリスク因子

背景	オッズ比	p 値
年齢	0.977	0.427
性別		
男性	1.0 (referent)	1.0 (referent)
女性	0.907	0.877
入院・外来区分		
外来	1.0 (referent)	1.0 (referent)
入院	0.413	0.322
外来・入院両方	0.708	0.650
がん種		
大腸がん	1.0 (referent)	1.0 (referent)
乳がん	1.000	1.000
胃がん	1.250	0.761
膵臓がん	3.000	0.345
肺がん	0.333	0.277
前立腺がん	1.000	1.000
食道がん	0.500	0.639
その他	1.500	0.742
併用薬の数	1.250	0.033
他院の処方薬の使用	1.954	0.014
当院他科の処方薬の使用	1.574	0.106
緩和治療の薬の使用	0.813	0.814

剤（塩酸ジフェンヒドラミンを除く）との組み合わせ16件が続いた。件数は少なかったが、イリノテカン、シクロホスファミド、ビンレリピン、パクリタキセルなどいずれも cytochrome P450 (CYP) が代謝に関与する抗がん剤と併用薬との組み合わせが6件認められた。

以上の結果より、CYP で代謝される抗がん剤、デキサメタゾンを含むレジメンと降圧薬または糖尿病用薬の併用、ジフェンヒドラミンを含むレジメンと中枢抑制作用を有する薬剤（オピオイドを含む）の併用、緩和治療でオピオイドを使用している患者における中枢抑制作用を有す

表3. 抗がん剤治療および緩和治療に用いる薬剤と併用薬との間の意図しない相互作用の組み合わせ

相互作用の分類	件数	人数	相互作用の実例	
抗がん剤	イリノテカン : 併用薬	3	2	イトラコナゾール、ニフェジピン、フェニトイン
	シクロホスファミド : 併用薬	1	1	プレドニゾン
	ビンレリピン : 併用薬	1	1	ニフェジピン
	パクリタキセル : 併用薬	1	1	ニフェジピン
デキサメタゾン : 降圧薬	49	25	ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン/ヒドロクロロチアジド、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、テルミサルタン、メシル酸ドキサゾン 等	
デキサメタゾン : 糖尿病用薬	29	15	グリメピリド、グリベンクラミド、ミチグリニドカルシウム水和物、ピオグリタゾン塩酸塩、ミグリトール、ボグリボース、インスリン製剤	
デキサメタゾン : NSAIDs	8	6	ジクロフェナクナトリウム、メロキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、	
塩酸ジフェンヒドラミン : 中枢抑制作用を有する薬剤 (オピオイドを含む)	31	16	アルプラゾラム、ハロペリドール、プロクロルペラジン、フルニトラゼパム、プロチゾラム、塩酸リルマザホン、酒石酸ゾルピデム、オキシコドン塩酸塩、塩酸モルヒネ、フェンタニル経皮吸収型製剤	
オピオイド : 中枢抑制作用を有する薬剤 (ジフェンヒドラミンを除く)	16	8	エチゾラム、フルニトラゼパム、ハロペリドール、プロチゾラム、塩酸リルマザホン、酒石酸ゾルピデム	
プロクロルペラジン : 中枢抑制作用を有する薬剤 (ジフェンヒドラミンを除く)	5	2	エチゾラム、フルニトラゼパム、プロチゾラム、酒石酸ゾルピデム	
その他	23	16	ジクロフェナクナトリウム : ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド、ジクロフェナクナトリウム : アスピリン、デキサメタゾン : フェニトイン、デキサメタゾン : イトラコナゾール 等	

る薬剤の併用など、注意すべき組み合わせを絞り込むことができた。現状では初回から外来での化学療法を行っている患者が薬剤管理指導を希望しない場合は薬剤師が薬剤管理に十分に関与できないケースがある。今回の結果から、他院の処方薬を服用している場合に“意図しない相互作用”のリスクが高くなる可能性があることが判明したため、がん化学療法開始前に患者が現在服用しているすべての薬剤を確認する必要があると考えられた。

4. 糖尿病合併がん患者の血糖コントロールに及ぼすデキサメタゾンの影響²⁸⁾

がん化学療法における制吐²⁹⁾ や浮腫軽減³⁰⁾ など患者 QOL の向上や、抗がん剤投与時のアレルギー反応予防³¹⁾ という安全性の向上を目的として、デキサメタゾンが多く のレジメンに併用されており、糖尿病を合併しているがん患者にも処方される場合が多い。一方、デキサメタゾンは糖尿病を増悪するおそれがあることから、コントロール不良の糖尿病患者への投与は原則禁忌となっている。また、経口糖尿病剤やインスリン製剤と併用する場合はそれらの作用を減弱するおそれがあるため、用量について注意することと添付文書に記載されている。しかし、糖尿病合併がん患者の血糖コントロールに及ぼすデキサメタゾン長期投与の影響については明らかにされておらず、リスクとベネフィットのバランスを考えるうえでのデキサメタゾン使用量の指標がないのが現状である。そこで当院の糖尿病合併がん患者におけるデキサメタゾンの投与量と血糖コントロールとの関係について調査を行った。

対象患者および調査項目

2006年4月～2011年9月の間に、12ヵ月以上がん化学療法および糖尿病治療を継続しデキサメタゾンが投与された患者14名を診療支援システムを用いて電子カルテより抽出した。対象患者は男性10名、女性4名、平均年齢は61.6±7.2歳であった。がん種は膵臓がん、胆道がん、大腸がん、乳がん、膀胱がん、前立腺がんの6がん種(Stage I B～IV)、使用レジメンは11種類(実施クール数4～18)であり、すべての患者でデキサメタゾンが併用されていた。これら対象患者の血糖値(抗がん剤投与日の随時血糖値)、HbA_{1c}値(但しJapan Diabetes Society値)、累積デキサメタゾン投与量について調査を行った。また、がん化学療法を行っていない(デキサメタゾン未使用)対照糖尿病患者として、2010年4月～2011年4月の間に、抗がん剤治療およびデキサメタゾンを含むステロイドの投与歴がなく、1年以上糖尿病治療を継続した2型糖尿病患者929名の血糖値およびHbA_{1c}値のデータを抽出した。

糖尿病合併がん患者の血糖値および HbA_{1c} 値の推移と累

積デキサメタゾン投与量

デキサメタゾンが投与された14名の糖尿病合併がん患者の平均血糖値は、表4に示すように、がん化学療法開始直前(0ヵ月)の血糖値に比べ、3ヵ月後($p=0.896$: paired t検定)、6ヵ月後($p=0.621$)、12ヵ月後($p=0.536$)の血糖値はいずれも有意な変化ではなかったものの経時的に上昇する傾向にあった。一方、HbA_{1c}値についても、3ヵ月後($p=0.158$)、6ヵ月後($p=0.856$)、12ヵ月後($p=0.379$)において有意な変化は認められなかった。

次に、がん化学療法を行っていない(デキサメタゾン未使用)対照糖尿病患者の検査値と比較した結果、血糖値については0ヵ月($p=0.379$: t検定)、3ヵ月後($p=0.258$)、6ヵ月後($p=0.126$)では両群間に有意差は認められなかったが、12ヵ月後($p=0.018$)ではデキサメタゾン使用の糖尿病合併がん患者の血糖値の方が有意に高値であった。HbA_{1c}値については0ヵ月($p=0.679$)、3ヵ月後($p=0.084$)、6ヵ月後($p=0.193$)、12ヵ月後($p=0.068$)のいずれの時期でも、両群間に有意な差は認められなかったもののデキサメタゾン使用がん患者の方が高値を示す傾向にあった。

表4. 糖尿病合併がん患者の血糖値, HbA_{1c} 値の経時的推移

	血糖値 (mg/dL)	
	糖尿病合併がん患者 (デキサメタゾン使用)	糖尿病患者 (デキサメタゾン未使用)
0ヵ月	173.2 ± 83.4	158.2 ± 62.9
3ヵ月後	179.8 ± 93.6	150.1 ± 52.8
6ヵ月後	192.0 ± 87.4	153.7 ± 54.2
12ヵ月後	196.4 ± 72.1	159.9 ± 57.2
		P=0.018

	HbA _{1c} (%)	
	糖尿病合併がん患者 (デキサメタゾン使用)	糖尿病患者 (デキサメタゾン未使用)
0ヵ月	7.12 ± 1.18	7.00 ± 1.10
3ヵ月後	7.72 ± 1.79	6.82 ± 0.99
6ヵ月後	7.18 ± 1.44	6.65 ± 1.01
12ヵ月後	7.58 ± 1.36	6.97 ± 1.09

さらに、累積デキサメタゾン投与量と0ヵ月からの血糖値および HbA_{1c} 値の変化量との間の相関性について検討した結果、3ヶ月後ならびに6ヵ月後までの累積デキサメタゾン投与量はその間の血糖値変化量および HbA_{1c} 値変化量のいずれとの間にも有意な相関関係は認められなかったのに対し、12ヵ月後までの累積デキサメタゾン投与量はその間の血糖値変化量($r=0.697, p=0.006$)および HbA_{1c} 値変化量($r=0.712, p=0.004$)のいずれとの間にも有意な正の相関関係が認められた(図2)。また、12ヵ月後までの血糖値変化量と HbA_{1c} 値変化量の間には有意な強い相関性が認められた($r=0.823, p=0.0003$)。

松村ら³²⁾ は外来がん化学療法患者54名を対象とした調査で、経時的に血糖値が上昇し、18.5%の患者が新たに糖尿病を発症していると報告している。本調査では、対象

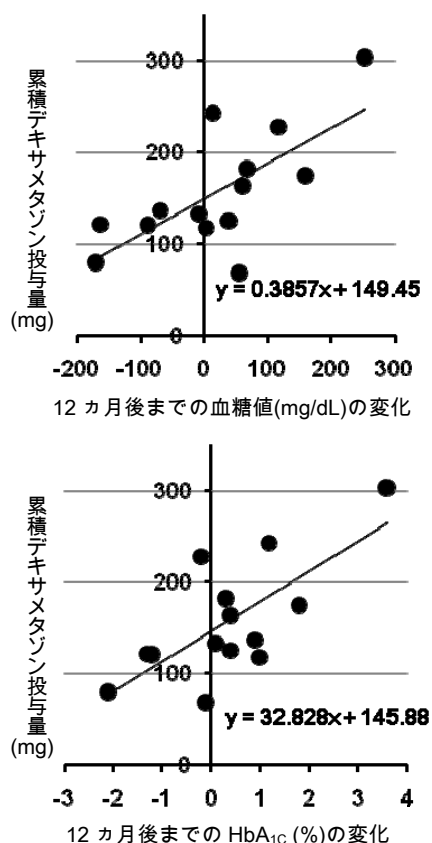


図2. 累積デキサメタゾン投与量と12ヵ月までの血糖値およびHbA_{1c}値の変化量との相関性

患者の12ヵ月間の血糖値には有意な変化は認められなかったものの経時的に上昇する傾向にあり、これは、デキサメタゾン未使用の対照糖尿病患者ではみられない傾向であった。さらに、糖尿病合併がん患者の12ヵ月後の血糖値は対照糖尿病患者のそれに比べ有意に高い値を示した。また、12ヵ月までの累積デキサメタゾン投与量とその間の血糖値およびHbA_{1c}値の変化量との間には有意な正の相関関係が認められた。累積デキサメタゾン投与量が図2の相関性のグラフにおける近似直線のy軸切片の値(約150mg)を超える範囲では、血糖値およびHbA_{1c}値の12ヵ月間の変化量がともに正の値になることが読み取れる。デキサメタゾンの使用量は患者により大きく異なるが、今回の対象患者14名の平均ではがん化学療法開始12ヵ月後に累積デキサメタゾン使用量がほぼ150mgに達していた。また、12ヵ月後までの血糖値変化量とHbA_{1c}値変化量の間には有意な強い相関性が認められると同時に、その近似直線がほぼ原点を通ることから、血糖値およびHbA_{1c}値のいずれの変化量もデキサメタゾンを併用して長期間がん化学療法を行う際の血糖コントロールの指標となること、累積デキサメタゾン投与量150mgを一つの指標として厳格な血糖コントロールの導入を考慮する必要があることが示唆された。

5. 結論

疑義照会時の処方変更率の増加には、情報共有ツールである「薬学的管理情報付き抗がん剤無菌調製記録」の寄与するところが大きく、本ツールの導入により処方鑑査に要する時間が有意に短縮し、より早い段階で精度の高い疑義照会を行うことが可能となった。その結果、抗がん剤の減量やレジメンの変更など重要な処方変更に関与し患者ベネフィットの向上に貢献することができた。また、がん化学療法施行患者の使用薬剤を対象とした薬物相互作用の実態調査を行った結果、相互作用が発生するリスク因子を明らかにするとともに、注意すべき組み合わせを絞り込むことで処方鑑査や経過観察でのチェックポイントを明確にすることができた。さらに、糖尿病合併がん患者の血糖値およびHbA_{1c}値に及ぼすデキサメタゾンの影響についての解析から、累積デキサメタゾン投与量が150mgを超えることが予想される場合には血糖コントロールをより厳格に行う必要があることを見出した。以上より、著者らの取り組みは^{4, 15, 28, 33-35)}、がん化学療法の安全管理と抗がん剤の適正使用推進に大いに貢献できているものと考えられた。

本研究で得られた知見は、その活用際に特別なシステムや技術を必要としないため、国の方針であるがん医療の均質化において、薬剤師が広く専門的な職能を発揮するうえで有用な情報であると考えられた。また、がん化学療法の全体像をとらえた安全管理から患者個別の適正使用をすすめていく本研究手法は、他の領域の薬物療法にも応用することが可能で、当該薬物療法のさらなる質の向上に貢献できるものと思われる。

6. 参考文献

- 1) 北条泰輔, 国枝卓, 齋藤完治, 米村雅人, 橋本浩伸, 宇佐美至, 樋口順一, 小井土啓一, 赤木徹, 佐橋幸子, 加藤裕久, 牧野好倫, 伊藤巖, 中山綾乃, 小島良紀, 川崎敏克, 市田泰彦, “がん専門薬剤師を目指すための抗がん剤業務ハンドブック”, じほう, 東京, 2006, pp.1-39.
- 2) 中村清吾, *月刊薬事*, **49**, 1501-1504 (2007).
- 3) 田墨恵子, *月刊薬事*, **49**, 1505-1507 (2007).
- 4) Fujii T., Nomura K., Sawayanagi N., Nakamura H., Iwase S., Adachi T., Kamiya T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 179-186 (2011).
- 5) 佐藤雄己, 阿部智英, 鈴木陽介, 西村文宏, 半田有希子, 河島史絵, 伊藤弘樹, 大津智, 白尾國昭, 武山正治, *日本病院薬剤師会雑誌*, **46**, 373-377 (2010).
- 6) 合澤啓二, 宮崎美香, 福永栄子, 吉田稔, 橋本幸広, 仲田清幸, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 1247-1250

- (2008).
- 7) 砂田和幸, 三阪高春, 二渡久智, 松枝文子, 新村弥生, 岸本真, 長ヶ原琢磨, 荻尾夕起子, 吉村真, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 1777-1781 (2008).
 - 8) 鈴木薫, 松田美樹子, 石山ふみ, 緒方操, 長岡由香, 庄司好子, 小嶋文良, 仲川義人, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 396-400 (2008).
 - 9) 佐藤雄己, 安部智英, 鈴木陽介, 西村文宏, 半田有希子, 河島史絵, 伊東弘樹, 大津智, 白尾國昭, 武山正治, *日本病院薬剤師会雑誌*, **46**, 373-377 (2010).
 - 10) 北川直子, 一木孝治, 篠原義剛, 浅原稔生, 牛尾敏彦, 江藤精二, 高橋浩二郎, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 1359-1363 (2008).
 - 11) 宮本康敬, 鈴木吉成, 堀雄史, 天野祐里, 山本知広, 後藤実穂, 渡邊進士, 田中達郎, 大西一功, 川上純一, *日本病院薬剤師会雑誌*, **43**, 1222-1226 (2007).
 - 12) 上野千奈美, 酒井洋子, 樫本考司, 今田雅子, 坂本健一, 原田保徳, *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 385-389 (2009).
 - 13) 岩本卓也, 佐々木典子, 杉本浩子, 石橋美紀, 川瀬亮介, 奥田真弘, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 1065-1069 (2008).
 - 14) 中西晶子, 名徳倫明, 末村奈津子, 岩本千晶, 富田由美, 田井ひろ子, 川口進一, *日本病院薬剤師会雑誌*, **43**, 1525-1528 (2007).
 - 15) 藤井友和, 野村賢一, 澤柳直樹, 中村治彦, 塚本久之, 足立哲夫, 神谷恒行, *医療薬学*, **37**, 573-578 (2011).
 - 16) 井出貴之, 勝山善彦, 小川由則, 酒井圭一, 本郷一博, 松永民秀, 大森 栄, *日本病院薬剤師会雑誌*, **46**, 789-791 (2010).
 - 17) 内田佳菜子, 豊田 隆, 川端康弘, 中山 昇, 水谷義勝, *日本病院薬剤師会雑誌*, **41**, 1013-1016 (2005).
 - 18) 深海広平, 関 恭子, 北村瑞穂, 丸尾栄次, 竹田克明, 辻野政司, 白石幸成, 前田頼伸, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 286-288 (2008).
 - 19) 五十嵐弘幸, 前田康裕, 笠松依子, 福山公美子, 寺下朋江, 伊藤妃佐子, 水野賀夫, 佐野正毅, 高嶋孝次郎, *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 1321-1324 (2009).
 - 20) Konishi H., Morita K., Minouchi T., Nakajima M., Matsuda M., Yamaji A., *Ann. Pharmacother.*, **36**, 831-834 (2002).
 - 21) Camidge R., Reigner B., Cassidy J., Grange S., Abt M., Weidekamm E., Jodrell D., *J. Clin. Oncol.*, **23**, 4719-4725 (2005).
 - 22) 高木麻里, 望月千枝, 田村麻衣, 稲本優子, 志村和子, 藤川郁世, 榎 喜恵, 脇條康哲, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 1511-1514 (2008).
 - 23) 小嶋文良, 志田敏宏, 山澤真之, 加藤祐太, 後藤眞弥, 白石 正, *医療薬学*, **35**, 778-781 (2009).
 - 24) Thompson M.E., Highley M.S., *Ann. Oncol.*, **14**, 500 (2003).
 - 25) Brown M.C., *Pharmacotherapy*, **17**, 631-633 (1997).
 - 26) Gilbar P.J., Brodribb T.R., *Ann. Pharmacother.*, **35**, 1367-1370 (2001).
 - 27) Riechelmann R.P., Tannock I.F., Wang L., Saad E.D., Taback N.A., Kizyzanowska M.K., *J. Natl. Cancer Inst.*, **99**, 592-600 (2007).
 - 28) 藤井友和, 鈴木宏, 澤柳直樹, 中村治彦, 塚本久之, 柴田孝太郎, 足立哲夫, 神谷恒行, *日本病院薬剤師会雑誌*, **48**, 627-631 (2012).
 - 29) 一般社団法人日本癌治療学会編, “制吐薬適正使用ガイドライン第1版”, 金原出版株式会社, 東京, 2010, pp.36-38.
 - 30) Schrivers D., Wanders J., Dirix L., Prove A., Vonck I., Oosterom A.V., Kaye S., *Ann. Oncol.*, **4**, 610-611 (1993).
 - 31) Onetto N., Canetta R., Winograd B., Catane R., Dugan M., Grechko J., Burroughs J., Rozenzweig M., *J. Natl. Inst. Monogr.*, **15**, 131-139 (1993).
 - 32) 松村千佳子, 倉田義昭, 柳田佐江子, 中村暢彦, 青松幸雄, 小林経宏, 桑田博文, *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 1209-1212 (2009).
 - 33) 藤井友和, 野村賢一, 澤柳直樹, 中村治彦, 岩瀬定利, 足立哲夫, 神谷恒行, *日本病院薬剤師会雑誌*, **46**, 1377-1380 (2010).
 - 34) 藤井友和, 藤目光良, 齋竹達郎, 水藤博章. 渥美病院における薬剤師の外来化学療法に対する取り組み. *医療薬学*, **31**, 729-734 (2005).
 - 35) 野村賢一, 藤井友和, 中村治彦, 澤柳直樹, 神谷恒行, *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 225-229 (2009).

7. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲133号）の内容を中心にまとめたものである。