

氏名（本籍）	藤井 宏典（鳥取県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第365号
学位授与年月日	平成28年9月20日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	大腸癌化学療法における副作用対策の臨床アウトカム評価に関する研究
論文審査委員	主査 北市 清幸 副査 足立 哲夫 副査 中村 光浩

論文内容の要旨

大腸癌化学療法の成績は、新規抗がん剤や分子標的抗がん剤の登場により、格段に進歩したが、悪心・嘔吐のような従来の副作用に加えて、分子標的抗がん剤による蕁麻疹や低マグネシウム(Mg)血症などの特徴的な副作用の発現もみられるようになった。これらの副作用は、治療の中断や抗がん剤の減量により、治療効果の低下に繋がるため、その副作用のコントロールは、極めて重要な課題である。本論文では、大腸癌化学療法における副作用対策の臨床アウトカムとして、以下の3つの検討を行った。

1. 悪心・嘔吐の発現リスクの解析および制吐薬適正使用推進の臨床評価

制吐対策において、ガイドラインに準拠した対策が行われていないエビデンス-診療ギャップが散見される。実際、中等度催吐性リスク抗がん剤が施行された大腸癌患者における制吐ガイドライン遵守率について調査した結果、極めて低い遵守率であった。そのため、制吐剤の処方提案を行い、ギャップ充填を行うことで、制吐対策ガイドライン遵守率の大幅な改善とともに、制吐率、特に悪心抑制率が有意に向上した。さらに、その処方介入取り組み後5年間経過した時点でも高い遵守率と制吐率が維持されていた。一方、化学療法に伴う悪心・嘔吐の発現リスクの解析を行った結果、その発現リスクとして、女性と年齢(50歳未満)が明らかとなり、これらのリスク患者に対して制吐対策を強化により、さらなる制吐率の向上が期待できることが示唆された。

2. 抗EGFR抗体による蕁麻疹の対策の立案に関する研究

抗EGFR抗体のパニツムマブによって高頻度に発現する蕁麻疹は、重篤化すると治療効果の低下に繋がる可能性がある。MASCCガイドラインでは、抗EGFR抗体による蕁麻疹に対して、テトラサイクリンを含めた予防対策が推奨されている。そこで、パニツムマブによる蕁麻疹に対するミノサイクリンの予防効果について評価した。その結果、ミノサイクリンの予防投与により、蕁麻疹

の発現率は有意に低下し、また、症状発現までの期間も有意に延長した。さらに、パニツムマブの治療期間も予防投与群では長い傾向が見られたことから、治療効果の向上に繋がる可能性が示唆された。

3. 抗EGFR抗体による低Mg血症およびざ瘡様皮疹の発現と抗腫瘍効果との関連についての研究

抗EGFR抗体による低Mg血症やざ瘡様皮疹の発現が、抗腫瘍効果と関連することが報告されているが、一定の見解は得られていない。そこで、1次治療として抗EGFR抗体が投与された大腸癌患者を対象として、低Mg血症及びざ瘡様皮疹の発現と抗腫瘍効果との関連について検討した。その結果、低Mg血症の発現群は、非発現群と比較して奏効率は有意に高く、治療継続期間も長い傾向がみられた。一方、ざ瘡様皮疹の発現と抗腫瘍効果との相関は見られなかった。したがって、低Mg血症は、抗EGFR薬を1次治療で使用した場合、有用な治療効果の予測因子となりうることが示唆された。

以上より、適切な副作用対策は、副作用発現率の低下や重症度の軽減に繋がることが明らかとなった。さらに、副作用と治療効果が関連する場合、より積極的な副作用対策は、治療効果の向上に繋がる可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、「薬剤業務に基づく研究」であり、「外来がん化学療法における診察前患者面談」の成果をまとめたものである。

具体的な成果は次に示すとおりであり、薬剤師による、①がん化学療法時における制吐薬の適正使用推進により、特に遅発性悪心嘔吐の抑制率が向上すること、②ミノサイクリン予防投与の推進により、抗EGFR抗体製剤で起こるざ瘡様皮疹の発症の制御が可能となること、③さらに後方視的なデータ解析により、抗EGFR抗体製剤投与時に起こる低Mg血症の発症が抗EGFR抗体製剤の奏功の指標となること、を明らかにした。

薬剤業務から臨床疑問（Clinical Question）を持ち、患者データを収集、解析し、エビデンスレベルの高いデータに基づく医療（Evidence-based medicine：EBM）を推進することを指向したこれらの研究はいずれも重要であり、チーム医療における薬剤師の新たな職能を提示する上でも大変貴重な成果であると考えられる。

以上より、これからの病院薬剤師業務の向上に貢献する可能性の高い本研究論文を博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。