

博士論文要旨

乳癌化学療法における制吐対策に関する研究

名和（西垣） 美奈子

これまで外来がん化学療法室において、患者面談による副作用モニタリングや副作用対策への取り組み、多職種カンファレンスでの協議に参加してきた。このような経験をもとに、本研究では乳癌化学療法にて問題となる悪心や嘔吐について取り上げた。

1. 高度催吐性リスク（HEC）レジメン間での制吐状況の違いによるアプレピタント（APR）の適正使用の実施

HEC レジメン間での制吐状況の違いについて調査した。APR の導入を考慮する際、HEC の単回投与レジメンならびに反復投与レジメンにおける 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾン（DEX）の 2 剤併用制吐対策を実施した時の制吐状況を調査した。その結果、初回コースで APR が必ずしも必要ではないレジメンがあることが明らかになった。乳癌のエピルビシン/シクロホスファミド（CPA）療法では APR を加えることにより、全期間の嘔吐抑制率が有意に増加した。また、反復投与レジメンでは APR の投与期間を延長することが制吐対策に効果的であった。

2. DEX 含有口腔内速溶解フィルムの臨床における有用性についての研究

DEX 錠の服用容量が多いことによる服薬コンプライアンスの低下を改善する目的で DEX4mg を含有する口腔内速溶解フィルムを開発した。フィルムの含有均一性試験やラットでの血中動態特性についての試験を行い、臨床適用が可能な製剤を得ることができた。この製剤を用いて、アントラサイクリン/CPA（AC）療法が実施された乳癌患者を対象とした DEX フィルムと DEX 錠の制吐効果の無作為化クロスオーバー試験を実施した。その結果、悪心もしくは嘔吐抑制率が両群間で差がなく、服用感についてはフィルム製剤が優れていたことから、臨床的有用性が証明された。

3. 乳癌患者に対する AC 療法の制吐対策におけるオランザピンの有用性評価に関する研究

AC 療法における 3 剤併用標準制吐対策実施下における制吐コントロール状況につい

て調査した結果、標準的な制吐対策を行ったにもかかわらず、制吐コントロール不良例が数多く見られた。遅発期における悪心コントロール不良が AC 療法での制吐コントロール不良の主たる原因となっていた。次いで、悪心および嘔吐の発現に影響を及ぼすリスク要因について多変量ロジスティック回帰分析により解析した結果、年齢 55 歳未満が悪心ならびに嘔吐に対する唯一のリスク要因であることが明らかとなった。一方、AC 療法が初回に施行される乳癌患者の制吐対策として 3 剤併用標準制吐対策にオランザピンを追加すると、遅発期における悪心が顕著に改善した。

海外の報告によれば、悪心ならびに嘔吐はかつては患者が最も辛いと訴える有害事象であり、服薬拒否に繋がる原因となっていた。その後、臨床腫瘍に関するいくつかの学会において制吐対策に関するガイドラインが策定され、その普及によって悪心や嘔吐はある程度コントロール可能となった。ただし、全ての医療施設で制吐対策ガイドラインに準拠した制吐対策が実施されているとは必ずしも言い難く（エビデンスー診療ギャップ）、ガイドラインから逸脱すれば、悪心や嘔吐はかつてのように患者が最も辛いと訴える有害事象となってしまう。したがって、薬剤師を中心とした医療従事者が制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップを監視し、このギャップを補填するとともに、さらなる制吐率向上を目指した取り組みを行うことにより、患者の QOL 向上、服薬コンプライアンス改善による治療の継続に貢献できると考えられる。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	名和(西垣)美奈子 (岐阜県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 7 5 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 1 0 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	乳癌化学療法における制吐対策に関する研究
論文審査委員	(主査) 北市 清幸
	(副査) 中村 光浩
	(副査) 井口 和弘

本研究は、病院薬剤師として、乳癌化学療法における制吐対策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、①高度催吐性リスクレジメンにおけるアプレピタントの導入は悪心嘔吐の抑制に効果を示すが、レジメン毎に効果は異なるため、個別のレジメンに応じた導入を行う必要があること、②著者らによって作製されたデキサメタゾン口腔内速溶解フィルムの使用は制吐治療における服薬アドヒアランスの向上に有用であること、③乳癌の AC 療法における制吐不良で問題となるのは、遅発期における悪心であること、④この遅発性悪心の制御にはオランザピンの導入が有効であること、が明らかにされた。

近年、がん化学療法に対する制吐対策はガイドラインの導入により大きく進展しているが、さらにきめ細かい対策を薬剤師業務の一環として推進することは、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。