岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

外来がん化学療法における
薬学的支援に関する研究

岩井　美奈

目　次

序論・・・

第３節　結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・41
第４節　考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45

第４章　Stage II および III の大腸がんに対する術後補助化学療法の薬剤経済学的解析
第１節　緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・48
第２節　方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・50
第３節　結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・52
第４節　考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・57

第５章　進行・再発大腸がんに対する regorafenib と trifluridine/tipiracil の費用対効果の比較
第１節　緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・59
第２節　方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・61
第３節　結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・63
第４節　考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・70

総括・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・72
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・75
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・76
略語・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・88

序　論

国立がん研究センターによると、がんの罹患者数は 1985 年以降増加し続けており、2012 年は 1985 年の約 2.5 倍である 86 万人と推計されている [1)]。一方、2001 年に分子標的治療薬が上市され、これまでの殺細胞性抗がん薬による治療から切除不能・進行再発がん患者の治療に適応が拡大されたことなどにより、がん化学療法施行件数が増加してきた [2)]。

がん化学療法は副作用の発現頻度が高いため、入院治療が主流であった。がん化学療法の中でも悪心・嘔吐は、新規の 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist (5-HT_3 antagonist) などの副作用に対する支持療法の進歩により軽減された。また、化学療法施行件数の増加、急性期医療における入院医療費の包括化、患者のワークライフバランスなども考慮し、外来がん化学療法が増加してきた [3-5)]。分子標的治療薬は、殺細胞性抗がん薬とは異なる、高血圧、皮膚障害などの新たな副作用が報告されている [6)]。外来がん化学療法は、抗がん薬の点滴を通院で行うため、副作用は自宅で発現することが多いので、副作用が発現し、その治療が遅れないよう早期に対処することが重要である。そのため、薬剤師は患者およびその家族に副作用の初期症状を説明し、十分理解してもらう必要がある。

このような背景から、日本では 2006 年に「がん対策基本法」が成立し、翌年 4 月に施行された。さらに、厚生労働省はがん対策推進基本計画 (第 2 期) の中で安心かつ安全で質の高いがん医療を提供できるチーム医療を推進した [7)]。

それを受け、2007 年から大垣市民病院では、「通院治療センター」を開設し、外来がん化学療法を施行している。医師、薬剤師、看護師は患者の治療や副作用などの情報を共有し、迅速かつ継続的な対応を行っている。具体的には、薬剤師はチーム医療の一員として、治療を継続し治療効果を向上させるために、治療に関する患者への説明や指導、副作用モニタリング、薬剤の減量・休薬や支持療法の提案などを行い、アドヒアランスの向上と副作用の軽減に努めている。

胃がん術後補助化学療法 tegaful/gimeracil/oteracil potassium (S-1) は、1 年間の継

続投与が標準治療とされており、ACTS-GC 試験の結果から、S-1 の服薬期間が長い、あるいはアドヒアランスが高い群で生存率が良好であることが示されている[8, 9]。また、経口抗がん薬の単剤・併用療法におけるアドヒアランスは、治療効果に影響を及ぼすことが知られている[10]。そこで、2013 年からは経口抗がん薬のみの患者に対しても薬剤師外来を開始し、経口抗がん薬のアドヒアランスの確認や副作用管理などを行い、医師への情報提供、処方提案を行っている。しかし、薬剤師外来の有用性を検討した報告はほとんどない[11]。

国民医療費は年々増加しており、2015 年度は 2014 年度比 3.8%増で過去最高の 42 兆 3,644 億円、人口 1 人当たり 33 万 3,300 円であった[12]。中でもがん領域では、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬など高額な薬剤の上市およびそれらの適応拡大による使用量の増大により、2015 年度は 2014 年度比 4.1%増と最も大きくなった[12]。患者は、医療費の自己負担の増加に対する不安が増し、その結果、薬剤師に対して薬剤費に関する質問が増加してきた。これからは、費用対効果を考慮した治療レジメンを患者に提案する必要がある。しかし、抗がん薬治療に対する費用対効果に関する研究はまだ十分行われていない[13, 14]。

そこで今回、副作用モニタリングの必要性、薬剤師による支援の効果とレジメン選択の参考となる費用対効果を明らかにする目的で、研究に着手した。

第 1 章では、bevacizumab (Bmab) 併用化学療法が施行された大腸がん患者 192 例のうち、Bmab 開始時に降圧薬による治療を行っていない患者の高血圧 grade 3 の発現頻度は 12.9%であったのに対し、降圧薬による治療中の患者では降圧薬が増量・追加となった患者はいなかった。また、治療開始時の服用降圧薬による影響はないことが見出された。Bmab 投与前の血圧コントロールが良好であれば治療開始時に服用中の降圧薬に関係なく、降圧薬による治療を行っていない患者と同様の血圧モニタリングで対応可能であることを明らかにした。

第 2 章では、S-1 または capecitabine を服用している患者にアンケート調査を行ったところ、単剤療法を行っている患者では併用療法を行っている患者と比較し

てアドヒアランスが有意に低いことが見出された。併用療法を行っている患者では薬剤師による継続的な患者指導が行われていたことから、薬剤師による患者への継続的な指導はアドヒアランスの向上につながることを明らかにした。

第 3 章では、経口抗がん薬服用患者に対して薬剤師外来を開始した患者 47 例に、初回指導時と約 1 か月後にアンケート調査を行ったところ、継続的な支援は薬に対する不安を有意に改善することが見出された。また、処方提案受諾率は 94.9%と高いことが見出された。継続的な支援は、不安の軽減につながること、外来患者の薬物療法の支援に役立つことを明らかにした。

第 4 章では、大腸がんの術後補助化学療法 capecitabine + oxaliplatin (CapeOX) 療法の薬剤関連費は 1,363,060 円に対し、5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (FOLFOX) 6 療法は 1,609,649 円であり、同等であることが見出された。Capecitabine 療法および uracil and tegafur/leucovorin (UFT/LV) 療法については、それぞれ 360,039 円、884,841 円であり、capecitabine 療法の方が薬剤費の削減に優れていることが見出された。Capecitabine 療法は、UFT/LV 療法より大腸がん患者の化学療法に関する費用の削減に寄与する選択になること、CapeOX 療法と FOLFOX6 療法の費用は同等であることを明らかにした。

第 5 章では、regorafenib の費用効果比は 377,856 円/median survival time (MST)、trifluridine/tipiracil は 198,857 円/MST で、その増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) は-1,437,707 円/MST で、dominant であることが見出された。Trifluridine/tipiracil は regorafenib より優れた費用対効果を示すことを明らかにした。

以上の結果について、本論文では 5 章にわたり詳述する。

第１章　降圧薬服用中の大腸がん患者における **bevacizumab** 誘発高血圧の発現頻度

第１節　緒　言

分子標的治療薬の Bmab はヒト血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体で、腫瘍細胞において VEGF の働きを阻害することにより、血管新生や腫瘍の増殖、転移を抑制する[15, 16]。2007 年 4 月、Bmab は治癒切除不能な進行・再発大腸がんに対して承認された。その後、2009 年 11 月に扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発非小細胞肺がん、2011 年 9 月に手術不能または再発乳がん、2013 年 6 月に悪性神経膠腫、2013 年 11 月に卵巣がんに対して承認され、広く使われるようになった。

Bmab の副作用の一つに高血圧があり、その発現頻度は 50～70%といわれている[17, 18]。血圧と治療効果の関連性について検討した研究では、血圧上昇群において高い抗腫瘍効果と無増悪生存期間の延長がみられた[19]。そのため、高血圧発現時にも治療は継続されることとなる。一方、高血圧は、脳卒中および心疾患の危険因子である。リスクを回避するためには、適正な血圧にコントロールしていく必要がある。アバスチン®点滴静注用 (結腸・直腸癌) 適正使用ガイド (中外製薬株式会社、2014 年 5 月改訂) によると、Bmab 誘発高血圧治療の第 1 選択薬は、angiotensin II receptor blocker (ARB) または angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) である。これら 1 剤でコントロールが不十分な場合には Ca 拮抗薬の追加が推奨されている。しかし、高血圧症治療患者のほとんどはすでにこれらの薬剤による治療中である。これらの降圧薬による治療を行っている患者に Bmab が投与された場合の血圧変動、血圧の上昇に対する降圧薬の使用状況についての研究

はない。

　そこで、本研究では、降圧薬による治療を行っている大腸がん患者に対して、Bmab 投与後の高血圧の発現頻度、血圧の変動、降圧薬の使用状況を明らかにするために、遡及的調査を行った。

第２節　方　法

１．調査対象

2007 年 7 月から 2013 年 9 月までの間に、大垣市民病院において Bmab 併用化学療法が施行された大腸がん患者 192 例を対象とした。

２．調査項目

調査項目は、患者の年齢、性別、使用レジメン、投与コース数、血圧、使用降圧薬とし、電子カルテより遡及的に調査した。

血圧はカフにてオシロメトリック法により測定した。Bmab 投与前の測定時刻は午前 9 時から 10 時とほぼ一定していた。Bmab 投与終了後の測定時刻は、初回は投与開始 90 分後、2 回目以降は 60 分または 30 分後に測定した。本調査では、高血圧の副作用カテゴリー・重症度分類は、アバスチン®点滴静注用 (結腸・直腸癌) 適正使用ガイド (中外製薬株式会社、2014 年 5 月改訂) に従って、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE v3.0-JCOG) を用いた。高血圧の評価は Bmab 投与各コースで評価した grade のうち最大 grade を用いた。

降圧薬のコンプライアンスは、薬剤管理指導記録より遡及的に調査した。なお、薬剤管理指導を行うときに、薬剤師は内服薬の残薬を必ず確認しており、その旨を薬剤管理指導記録に残している。

３．統計解析

Bmab 開始時に降圧薬による治療を行っていない患者を降圧薬非服用群、降圧薬による治療中の患者を降圧薬服用群の 2 群に分類し、その比較には、Student’s

t-test または Chi-square for independence test を使用した。1 コース目開始日の Bmab 投与前の血圧により 3 群に分類し Chi-square for independence test を使用した。なお、いずれも $P < 0.05$ を有意差ありとした。さらに、調整済み残差の値で|残差| > 2.58 は 1%未満で有意差ありと判定した。

統計学的検討には、Stat View 5.0J® (SAS Institute Inc.、Cary、NC、USA) を用いた。

４．倫理的配慮

倫理指針を遵守し、大垣市民病院の臨床研究審査委員会の承認 (承認日 2014 年 3 月 4 日) を得た後、実施した。

第３節　結　果

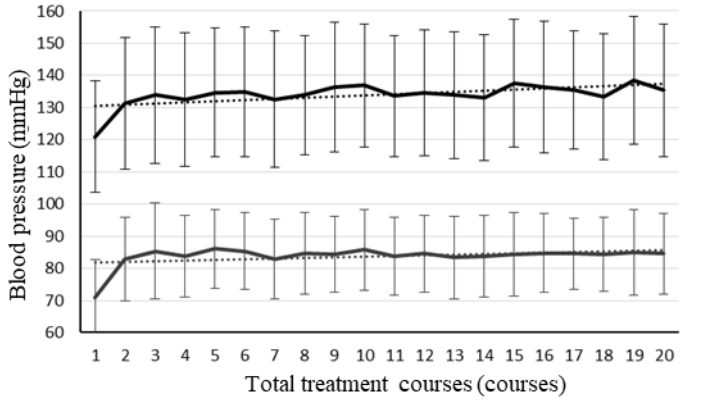
全患者は 192 例で、降圧薬非服用群が 171 例、降圧薬服用群が 21 例であった。患者背景を **Table 1** に示した。コンプライアンスが不良な患者は認めなかったので、全例良好であったと判断した。

Table 1 Characteristics of the patients

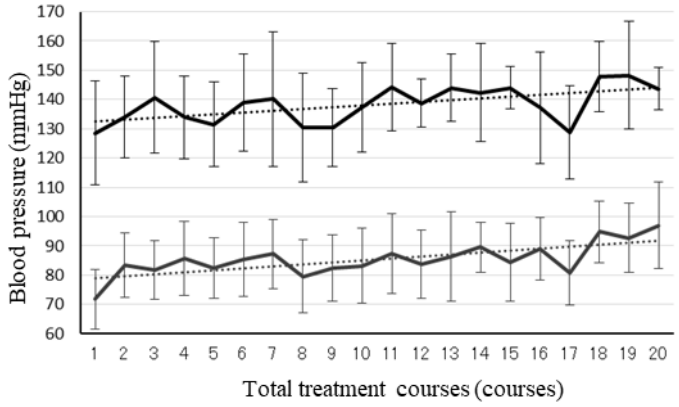
Characteristics		Non-administration group of antihypertensive medicine (n =171)	Administration group of antihypertensive medicine (n = 21)	*P*
Age, years				
Mean ± SD		63.1 ± 8.8	69.3 ± 6.4	< 0.001
Gender, n				
Male/female		109/62	10/11	0.151
Total treatment cycles, cycles		14.6 ± 9.7	11.4 ± 8.3	0.119
Main chemotherapy regimen, n	FOLFOX	98	7	0.016
	CapeOX	21	8	
	FOLFIRI	20	2	
	FOLFOX or CapeOX and FOLFIRI	32	4	

SD: standard deviation, FOLFOX: 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin, CapeOX: capecitabine + oxaliplatin, FOLFIRI: 5-fluorouracil/leucovorin + irinotecan

降圧薬服用群では投与コース数の増加に伴い血圧が徐々に上昇した。降圧薬非服用群でも血圧は徐々に上昇したが、降圧薬服用群に比べてその上昇は小さかった（**Figure 1**）。



A) Non-administration group of antihypertensive medicine



B) Administration group of antihypertensive medicine

Figure 1 Blood pressure fluctuation during administration of Bmab

Blood pressures were expressed as mean ± standard deviation using values before each course administration, and dotted lines showed regression line.

降圧薬非服用群では、171 例中 100 例 (58.5%) が高血圧を発現した。Grade 1 が 63 例 (36.8%)、grade 2 が 15 例 (8.8%)、grade 3 が 22 例 (12.9%) であった。一方、降圧薬服用群では、21 例中 10 例 (47.6%) が grade 1 の高血圧を発現した (**Table 2**)。

Table 2 Hypertension frequency during administration of Bmab

		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypertension		Asymptomatic, transient (< 24 hrs) increase by > 20 mmHg (diastolic) or to > 150/100 if previously WNL; intervention not indicated	Recurrent or persistent (≥ 24 hrs) or symptomatic increase by > 20 mmHg (diastolic) or to > 150/100 if previously WNL; monotherapy may be indicated	Requiring more than one drug or more intensive therapy than previously	Life-threatening consequences (e.g., hypertensive crisis)
Non-administration group of antihypertensive medicine	(n = 171)	63 (36.8)	15 (8.8)	22 (12.9)	0
Administration group of antihypertensive medicine	(n = 21)	10 (47.6)	0	0	0

Unit: n (%)
WNL: within normal limits

降圧薬非服用群を Bmab 投与開始前の血圧で 3 群に分類し、高血圧 grade 2 以上と grade 2 未満でクロス集計を行った。Grade 2 以上の高血圧を発現した割合は、収縮期血圧 120 mmHg 以上かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上が 41.0%、収縮期血圧 120 mmHg 以上または拡張期血圧 80 mmHg 以上が 14.3%、収縮期血圧 120 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 未満が 16.3%で 3 群間に有意差がみられた (**Table 3C**、$P = 0.003$)。さらに、調整済み残差を求めたところ、収縮期血圧 120 mmHg 以上かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上の患者が grade 2 以上の高血圧を発現した場合の調整済み残差が 3.4 と有意に高い値であった (**Table 3C**、$P < 0.01$)。降圧薬服用群では Bmab 投与開始前の血圧の違いによる高血圧の発現に有意差を認めなかった (**Table 3**)。なお、**Table 3A** において 1 コース目開始日の Bmab 投与前の血圧が不明である 3 例は、「その他」に分類した。しかし、前日までの血圧は 120/80 mmHg 未満でコントロール良好であった。

Table 3 Grade of blood pressure before starting Bmab

A) Non-administration group of antihypertensive medicine

		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	≥ Grade 2
Systolic blood pressure ≥ 120 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg	(n = 39)	7 (17.9)	16 (41.0)	8 (20.5)	8 (20.5)	16 (41.0)
Systolic blood pressure ≥ 120 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg	(n = 49)	20 (40.8)	22 (44.9)	2 (4.1)	5 (10.2)	7 (14.3)
Systolic blood pressure ＜ 120 mmHg and diastolic blood pressure ＜ 80 mmHg	(n = 80)	42 (52.5)	25 (31.3)	5 (6.3)	8 (10.0)	13 (16.3)
Other	(n = 3)	2 (66.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)

B) Administration group of antihypertensive medicine

		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Systolic blood pressure ≥ 120 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg	(n = 4)	4 (100.0)	0	0	0
Systolic blood pressure ≥ 120 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg	(n = 10)	5 (50.0)	5 (50.0)	0	0
Systolic blood pressure ＜ 120 mmHg and diastolic blood pressure ＜ 80 mmHg	(n = 7)	2 (28.6)	5 (71.4)	0	0

Unit: n (%)

The blood pressure before the start of Bmab administration shows the blood pressure on the first course before administration of Bmab.

"Other" in non-administration group of antihypertensive medicine is a patient whose blood pressure is unknown. However, the blood pressure before and after the first course of them was less than 120/80 mmHg, and there was no particular problem.

C) Statistical analysis of non-administration group of antihypertensive medicine

		< Grade 2		≥ Grade 2		*P*
		%	Adjusted residual	%	Adjusted residual	
Systolic blood pressure ≥ 120 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg	(n = 39)	58.9	-3.4	41.0	3.4	
Systolic blood pressure ≥ 120 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg	(n = 49)	85.7	1.4	14.3	-1.4	0.003
Systolic blood pressure ＜ 120 mmHg and diastolic blood pressure ＜ 80 mmHg	(n = 80)	83.8	1.6	16.3	-1.6	

降圧薬非服用群においてgrade 2および3の高血圧を発現した患者が使用した降圧薬を **Table 4** に示した。第 1 選択薬の多くが ARB または ACEI であったが、Ca 拮抗薬が投与された患者もいた。いずれも降圧薬 1 または 2 剤の投与により、血圧コントロールは良好であった。1 例、Bmab 治療中にもかかわらず血圧が低下し、降圧薬の投与が終了となった患者がいた。

37 例中 16 例 (43.2%) が Bmab 治療の終了とともに降圧薬が中止された。その他の症例はその後も降圧薬が継続投与された。

Table 4 Usage status of antihypertensive drugs used for treatment of Bmab-induced hypertension

Primary selection medicine	Additional/Change medicine (1)	Additional/Change medicine (2)	n (%)
Valsartan 40 mg	—	—	9 (24.3)
	→ Valsartan 80 mg	—	2 (5.4)
	→ Valsartan 80 mg	+ Amlodipine 2.5 mg	1 (2.7)
	→ Valsartan 80 mg	+ Amlodipine 5 mg	5 (13.5)
	→ Valsartan 80 mg	+ Azelnidipine 8 mg	1 (2.7)
	→ Valsartan 80 mg	+ Azelnidipine 16 mg	1 (2.7)
Valsartan 80 mg	+ Amlodipine 10 mg	—	1 (2.7)
Olmesartan 20 mg	—	—	1 (2.7)
	+ Amlodipine 5 mg	—	3 (8.1)
	+ Azelnidipine 16 mg	—	1 (2.7)
Olmesartan 40 mg	—	—	2 (5.4)
	+ Amlodipine 2.5 mg	→ Amlodipine 5 mg	2 (5.4)
Telmisartan 20 mg	→ Telmisartan 40 mg	—	2 (5.4)
Candesartan 4 mg	→ Candesartan 8 mg	+ Amlodipine 5 mg	1 (2.7)
Candesartan 8 mg + Amlodipine 5 mg	—	—	1 (2.7)
Losartan 50 mg	+ Amlodipine 2.5 mg	—	1 (2.7)
Amlodipine 5 mg	—	—	3 (8.1)

→: Change, +: Addition

降圧薬服用群において、Bmab 投与開始前に服用していた降圧薬と高血圧の発現頻度に差はなかった (**Table 5**)。

表には示さないが、高血圧 grade 0 および 1 の平均総投与コース数が 13.1 ± 9.1 コース、grade 2 および 3 が 19.9 ± 10.1 コースと、高血圧 grade 2 および 3 の方が有意に長かった。

Table 5 Grade of hypertension classified by antihypertensive drugs used before administration of Bmab

	ARB or ACEI	Calcium channel blocker	Diuretic	n	Grade 0	Grade 1
ARB or ACEI	Valsartan 40 mg			1	0	1
	Valsartan 80 mg			1	1	0
	Losartan 25 mg			1	0	1
	Losartan 50 mg			1	0	1
ARB or ACEI + Calcium channel blocker	Valsartan 80 mg	Nifedipine 20 mg		1	1	0
	Candesartan 8 mg	Amlodipine 5 mg		1	0	1
	Enalapril 5 mg	Amlodipine 5 mg		1	1	0
Calcium channel blocker		Amlodipine 2.5 mg		2	1	1
		Amlodipine 5 mg		7	4	3
		Azelnidipine 8 mg		1	1	0
		Cilnidipine 10 mg		1	1	0
		Benidipine 4 mg		1	0	1
		Amlodipine 2.5 mg + Nifedipine 20 mg		1	1	0
Other	Olmesartan 10 mg		Trichlormethiazide 2 mg	1	0	1

ARB: angiotensin II receptor blocker, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor

第４節　考　察

Bmab の投与により血圧が上昇することは知られている[17, 18]が、降圧薬服用患者と降圧薬非服用患者との血圧変動を比較した報告はない。本研究では、降圧薬による治療を行っている大腸がん患者における Bmab 誘発高血圧の発現頻度、血圧の変動、降圧薬の使用状況について調査を行った。

降圧薬非服用群の高血圧発現頻度は 58.5%、grade 3 は 12.9%であり、Tamiya らの報告[17]と近似していた。降圧薬服用群の発現頻度は 47.6%と、降圧薬非服用群と同程度であった。降圧薬服用群では、grade 2 および 3 の高血圧は認めず、降圧薬非服用群と比較すると有意に少なかった。

高血圧の発現頻度は Bmab の用量に相関して上昇する傾向が報告されており(アバスチン®添付文書、中外製薬株式会社、2007 年 6 月)、今回の調査においても軽度ではあるが血圧が上昇していた。降圧薬服用群では grade 2 および 3 の高血圧を認めなかったため、降圧薬の追加投与がなかった。一方、降圧薬非服用群では高血圧の発現後、早期に降圧薬が追加・増量され、血圧がコントロールされていた。そのため、血圧の変動が少なく、血圧上昇も降圧薬服用群と比べて軽度であったと考えられた。

降圧薬非服用群では、Bmab 開始前の収縮期血圧 120 mmHg 以上かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上の患者は grade 2 以上の高血圧の発現頻度が有意に高く、高血圧を発現する可能性が高いことが示された。一方、降圧薬服用群においては、高血圧の発現頻度に有意差を認めなかった。今回、1 コース目開始日の Bmab 投与前の血圧で 3 群に分類し、高血圧の発現頻度を評価した。降圧薬服用群は Bmab 投与開始前より降圧薬を服用しており、全症例で Bmab 投与開始前の血圧コントロールは良好であった。そのため、降圧薬服用群では grade 2 以上の高血圧を発現し

た患者がいなかったと考えられた。降圧薬服用群で grade 1 の高血圧を発現した患者は全例、降圧薬を増量・追加されていなかった。Bmab 投与後、血圧 150/100 mmHg 以上へ一過性に上昇した患者を認めた。しかし、一過性の血圧上昇に対する対処法は特に規定がなく、今後の課題であると考える。以上のことから、Bmab 投与開始前の血圧コントロールが良好な場合、Bmab 投与開始後も血圧コントロールは可能であると考えられた。

降圧薬服用群において、grade 1 の高血圧を発現した時期は 1〜8 コース目であった。降圧薬非服用群と同様、比較的早期に高血圧を発現する可能性が高いといえる。Bmab 誘発高血圧の発現機序は、VEGF がレニン-アンジオテンシン系、特にアンジオテンシン I および II 受容体が関与していると考えられている[20]。Bmab 誘発高血圧発現時の第 1 選択薬は ARB または ACEI が推奨されている (アバスチン®点滴静注用 (結腸・直腸癌) 適正使用ガイド、中外製薬株式会社、2014 年 5 月改訂)。また、これら 1 剤でコントロールが不十分な場合には Ca 拮抗薬の追加が推奨され、利尿薬の投与は推奨されていない (アバスチン®点滴静注用 (結腸・直腸癌) 適正使用ガイド、中外製薬株式会社、2014 年 5 月改訂)。降圧薬非服用群で grade 2 および 3 の高血圧を発現した患者のほとんどは、第 1 選択薬が ARB または ACEI であった。Ca 拮抗薬が選択されている患者もいた。しかし、いずれも 1 または 2 剤の降圧薬を投与することで、血圧がコントロールされていた。Bmab 治療終了後、降圧薬が継続投与された患者は中止となった患者と同程度であった。Bmab 治療終了後も引き続き血圧をモニタリングしていく必要があると考えられた。

ARB または ACEI は、Bmab 誘発高血圧の発現に関与すると考えられているアンジオテンシン受容体に作用する。これらを Bmab 投与開始前より服用している場合には、他剤より Bmab 誘発高血圧の発現頻度が低いと推測した。しかし、今

回の調査では、Bmab 開始前の使用降圧薬の違いは、高血圧の発現頻度に有意差を示さなかった。Bmab 開始前から Ca 拮抗薬のみの服用で血圧がコントロールされている場合には、特に ARB または ACEI に変更する必要はなく、高血圧発現時に ARB または ACEI の追加が選択肢になると考えられた。Bmab 開始前より ARB と利尿薬を併用している患者の血圧は、一過性の上昇を示した。しかし、患者は 1 例のみであり、利尿薬の服用が Bmab 誘発高血圧に関与するかは不明である。

高血圧 grade 2 および 3 を発現した患者の平均総投与コース数が grade 0 および 1 の患者に比べて有意に長かった。これは高血圧 grade 2 および 3 を発現した患者は grade 0 および 1 の患者に比べて progressive disease と判断されるまでの期間が長かったことを示している。堀ノ内ら [19] の報告と同様に高血圧の発現は治療効果の予測因子となる可能性が考えられた。

今回、比較対象とした降圧薬服用群と降圧薬非服用群で年齢、レジメンにおいて差があった。高血圧症は高齢になるほどその発症頻度は高くなる [21]。Bmab 誘発高血圧についても高齢になるほど高頻度・重篤となる可能性があり、高齢者に対する Bmab 投与はより慎重に適応を検討するべきであると報告されている [22]。レジメンについては、CapeOX 療法における Bmab の 1 回投与量は 7.5 mg/kg、投与間隔は 21 日毎で、他のレジメンにおける Bmab の 1 回投与量は 5 mg/kg、投与間隔は 14 日毎と用法用量が異なっている。以上より、本研究の限界として、年齢、Bmab 投与量の違いが高血圧の発現頻度に影響している可能性は否定できない。

結論として、降圧薬による治療を行っている患者は Bmab 投与前の血圧コントロールが良好であれば治療開始時に服用中の降圧薬に関係なく、降圧薬による治療を行っていない患者と同様の血圧モニタリングで対応可能であることを明らかにした。

第２章　外来患者における経口抗がん薬のアドヒアランスと治療に対する意識調査

第１節　緒　言

がん化学療法の効果、副作用およびその対処法について患者が理解することにより治療効果は確実なものとなり、その結果、安全性と継続性の向上につながることが報告されている[23-25]。がん化学療法において患者のアドヒアランスを向上させることは、最優先課題であると考える。

これまでに、経口抗がん薬治療が施行されている患者のアドヒアランスに関する研究成果は多数報告されている[23, 24, 26-30]。著者は S-1、capecitabine あるいは分子標的治療薬を服用している患者のアドヒアランスに及ぼす可能性のある因子を検討した[25]。質問項目は、服用方法、薬の効果、副作用、現治療の理解、治療方針の同意およびコンプライアンスの 6 項目で、5 段階の Likert scale を用いて評価した。なお、全ての項目が評価 4 以上の場合はアドヒアランス良好、それ以外はアドヒアランス不十分とした。アドヒアランスが不十分な患者は 36.0%で、そのうち、コンプライアンスの項目について評価 4 以上を選択した患者は 64.5%であった。一方、効果と副作用の理解の項目については評価 3 以下を選択しており、完全に理解してはいなかった。アドヒアランスの各項目の最低値を目的変数とし、アドヒアランスに影響を及ぼすと考える因子に関する各質問を説明変数として customer satisfaction (CS) 分析を行った。CS 分析から、服用薬への関心、服用薬に関する相談、患者の全身状態が改善項目として抽出された。アドヒアランスの向上には、患者自身が服薬の必要性や効果と副作用を理解し、病気や治療に対する関心を持つよう、個々の患者の状態に応じた介入を行っていく必要があること

が明らかとなった。しかし、抗がん薬や治療目的の違いがアドヒアランスおよび患者の意識に及ぼす影響については検討しなかった。進行・再発治療と比較して、腫瘍切除後の再発予防に術後補助化学療法を行っている患者は、アドヒアランスおよび患者の意識が異なる可能性が考えられる。

そこで、本研究では、S-1 または capecitabine を服用している患者において、服用薬および治療目的の違いがアドヒアランスおよび患者の意識に及ぼす影響を明らかにすることを目的に調査を行った。

第２節　方　法

１．調査対象

2013 年 7 月に大垣市民病院において S-1 または capecitabine を服用している外来患者 172 例を対象に、アンケート調査を実施した。

２．調査項目

アドヒアランスに関するアンケート調査項目は、服用方法、薬の効果、副作用、現治療の理解、治療方針の理解およびコンプライアンスの 6 項目とした。 服用に対する意識は 1 項目、薬に対する意識は 5 項目、病気の理解は 1 項目、信頼感は 2 項目、期待および姿勢は 2 項目とした (**Table 6**)。

調査項目は、「そう思う」が 5 点、「ややそう思う」が 4 点、「どちらともいえない」が 3 点、「あまりそう思わない」が 2 点、「そう思わない」が 1 点と点数化し、5 段階の Likert scale を用いて評価した。

３．統計解析

2 群間の差の比較には、Mann-Whitney *U*-test を使用した。単剤療法の割合の比較には、Chi-square for independence test を使用した。

アドヒアランスの全ての項目が 4 点以上であった患者を服薬良好群、それ以外を服薬不良群の 2 群に分類し、その比較には Chi-square for independence test を使用した。意識スコアと、年齢および服薬期間との相関については、Spearman’s correlation coefficient by rank test を使用した。なお、いずれも $P < 0.05$ の場合を有意差ありとした。

統計学的検討は、JMP8 software (SAS Institute Inc.、Cary、NC、USA) を用いた。

Table 6 Questionnaire analysis items

Topic		Item
A. Medication adherence	1	I understand how to take the medication.
	2	I know the effect (efficacy) of the medication.
	3	I know the side effects of the medication.
	4	I understand the current therapy.
	5	I agree with the current treatment policy.
	6	I have forgotten to take the medication or I have mistakenly taken the medication.
B. Dosing awareness	7	I take care not to forget my medication.
C. Medication awareness	8	I believe the medication is necessary for me.
	9	I believe the medication is effective.
	10	I have actively researched about my medication.
	11	I worry about side-effects.
	12	I would like to talk to someone further about the medication.
D. Understanding of the stage of the disease	13	I have a good understanding of my disease.
E. Sense of trust	14	I trust the attending physician.
	15	I trust the pharmacist.
F. Expectations and attitude	16	I hope that the medication is valuable in curing the disease or that it will be able to improve my quality of life.
	17	I have a positive attitude towards the disease.

４．倫理的配慮

倫理指針を遵守し、患者に研究の詳細について口頭で説明後、同意が得られた場合に調査を行った。なお、大垣市民病院の臨床研究審査委員会の承認 (承認日 2013 年 7 月 2 日) を得た後、実施した。

第３節　結　果

S-1 を服用している患者は、S-1 単剤が 65 例、S-1 + cisplatin が 15 例、S-1 + oxaliplatin が 2 例、S-1 + gemcitabine が 1 例であった (**Table 7**)。Capecitabine を服用している患者は、capecitabine 単剤が 13 例、CapeOX が 7 例、CapeOX + Bmab が 4 例、capecitabine + lapatinib が 1 例、capecitabine + cisplatin が 1 例であった (**Table 7**)。S-1 単剤療法を行っている患者の割合は、capecitabine 単剤療法と比較して有意に多かった ($P = 0.005$)。その他の項目については有意な差がみられなかった。

S-1 または capecitabine を服用している患者のアドヒアランスおよび患者属性を比較した (**Table 8**)。 S-1 を服用している患者では、服薬良好群が 54 例、服薬不良群が 29 例であった。Capecitabine を服用している患者では、服薬良好群が 16 例、服薬不良群が 10 例であった。アドヒアランスは S-1 と capecitabine で有意な差がみられなかった ($P = 0.459$)。術後補助化学療法と進行・再発治療との間にも有意な差はみられなかった。

S-1 を服用している患者において、服薬良好群の年齢平均値が 66.1±10.5 歳、服薬不良群が 72.1±7.9 歳で、服薬不良群が有意に高かった ($P = 0.004$)。Capecitabine を服用している患者では、2 群間で有意な差がみられなかった ($P = 0.348$)。

Table 7 Patient characteristics

Characteristics	S-1 (n = 83)	Capecitabine (n = 26)
Age, years		
Mean ± SD	67.2 ± 9.9	63.5 ± 12.2
Gender, n		
Male/female	48 / 35	13 / 13
Cancer type, n		
Gastric	44	2
Colorectal	8	17
Liver	5	0
Pancreatic	9	0
Esophageal	8	0
Breast	2	7
Others	7	0
Stage, n		
Adjuvant	28	10
Progressive	55	16
Chemotherapy regimen, n		
S-1 only	65 (adj: 28, prg: 37) [a)]	-
S-1 + cisplatin	15 (adj: 0, prg: 15)	-
S-1 + oxaliplatin	2 (adj: 0, prg: 2)	-
S-1 + gemcitabine	1 (adj: 0, prg: 1)	-
Capecitabine		13 (adj: 4, prg: 9)
CapeOX	-	7 (adj: 6, prg: 1)
CapeOX + Bmab	-	4 (adj: 0, prg: 4)
Capecitabine + lapatinib	-	1 (adj: 0, prg: 1)
Capecitabine + cisplatin	-	1 (adj: 0, prg: 1)
Dosing timespan, months [b)]		
Median (range)	144 (24-1989)	133 (54-641)

a) S-1 has been used in monotherepy rather than capecitabine ($P = 0.005$).
For other items, no difference was observed between S-1 and capecitabine.
b) Dosing timespan indicates the period of time up to the date the survey was conducted.
SD: standard deviation, S-1: tegaful/gimeracil/oteracil potassium, adj: adjuvant, prg: progressive,
CapeOX: capecitabine + oxaliplatin, Bmab: bevacizumab

Table 8 Medication adherence and patient attributes in individuals taking S-1 or capecitabine [a)]

Attribute	S-1			Capecitabine		
	Good adherence (n = 54)	Insufficient adherence (n = 29)	*P*	Good adherence (n = 16)	Insufficient adherence (n = 10)	*P*
Age, years						
Mean ± SD	66.1 ± 10.5	72.1 ± 7.9	0.004	62.1 ± 12.9	66.3 ± 11.7	0.348
Gender, n						
Male/female	30/24	18/11	0.377	8/8	4/6	0.567
Stage, n						
Adjuvant/progressive	15/39	13/16	0.202	7/9	3/7	0.391
Therapeutic agents [b)], n						
Mean ± SD	4.1 ± 2.5	4.9 ± 2.8	0.197	3.1 ± 1.7	4.4 ± 2.4	0.163
Dosing timespan, days						
Median (range)	132 (26-1989)	150 (24-1292)	0.756	118 (38-456)	158 (24-641)	0.375

a) No significant difference in adherence between S-1 and capecitabine patients (*P* = 0.459).
b) Includes medication other than anticancer agents.
S-1: tegaful/gimeracil/oteracil potassium, SD: standard deviation

S-1 または capecitabine の単剤療法と併用療法とのアドヒアランスを比較した (**Table 9**)。S-1 または capecitabine の併用療法を行っている患者の服薬良好群の割合は、単剤療法と比較して、有意に高かった (P = 0.005)。

Table 9 Medication adherence with regard to monotherapy or combined therapy with S-1 and capecitabine

Therapeutic strategy	Medication adherence		P
	Good, n	Insufficient, n	
S-1			
Monotherapy	38 (58.5%)	27 (41.5%)	0.013
Combined therapy	16 (88.9%)	2 (11.1%)	
Capecitabine			
Monotherapy	6 (46.2%)	7 (53.8%)	0.113
Combined therapy	10 (76.9%)	3 (23.1%)	
Total			
Monotherapy	44 (56.4%)	34 (43.6%)	0.005
Combined therapy	26 (83.9%)	5 (16.1%)	

S-1: tegaful/gimeracil/oteracil potassium

薬に対する意識スコアを術後補助化学療法と進行・再発治療で比較した (**Table 10**)。項目番号 10「自分の薬について調べている」に関して、S-1 術後補助化学療法を行っている患者の意識スコアは、進行・再発治療と比較して差がみられなかった。Capecitabine 術後補助化学療法を行っている患者の意識スコア (平均 4 点、範囲 1〜5 点) は、進行・再発治療 (平均 1 点、範囲 1〜4 点) と比較して有意に高かった (P = 0.025)。項目番号 11「副作用に対して不安である」に関して、S-1 術後補助化学療法を行っている患者の意識スコア (平均 4 点、範囲は 1〜5 点) は、進行・再発治療 (平均 3 点、範囲 1〜5 点) と比較して有意に高かった (P = 0.040)。Capecitabine では、2 群間の意識スコアに差はみられなかった。

薬に対する意識スコアと、年齢および服薬期間との関連性を分析した。項目番号 10「自分の薬について調べている」では、意識スコアと年齢との間に有意な負の相関がみられた (n = 109、r = -0.2735、P = 0.005)。さらに、項目番号 11「副作用に対して不安である」では、意識スコアと、年齢 (n = 109、r = -0.2049、P = 0.034) および服薬期間 (n = 109、r = -0.2701、P = 0.005) との間に負の相関がみられた。その他の項目については相関がみられなかった。

Table 10 Score value of medication awareness in adjuvant therapy or advanced and recurrent therapies

	Topic	S-1, mean (range)		*P*	Capecitabine, mean (range)		*P*
		Adjuvant (n = 28)	Progressive (n = 55)		Adjuvant (n = 10)	Progressive (n = 16)	
1	Understanding of dosing method	5 (4-5)	5 (3-5)	0.653	5 (4-5)	5 (3-5)	0.461
2	Understanding of effect	5 (1-5)	5 (1-5)	0.754	5 (3-5)	5 (1-5)	0.447
3	Understanding of side effects	5 (1-5)	5 (1-5)	0.498	5 (3-5)	5 (3-5)	0.283
4	Understanding of treatment method	5 (4-5)	5 (3-5)	0.611	5 (3-5)	5 (3-5)	0.833
5	Agreement of treatment policy	5 (3-5)	5 (3-5)	0.716	5 (3-5)	5 (1-5)	0.764
6	Compliance	5 (2-5)	5 (2-5)	0.961	5 (4-5)	5 (1-5)	0.273
7	Attention for forgetting medication	5 (4-5)	5 (3-5)	0.352	5 (4-5)	5 (4-5)	0.703
8	The medication is necessary	5 (1-5)	5 (3-5)	0.764	5 (3-5)	5 (4-5)	0.861
9	The medication is effective	5 (3-5)	5 (2-5)	0.736	5 (3-5)	5 (3-5)	0.264
10	Research about medication	1 (1-5)	1 (1-5)	0.897	4 (1-5)	1 (1-4)	0.025
11	Worry about side effect	4 (1-5)	3 (1-5)	0.040	4 (1-5)	4 (2-5)	0.607
12	Desire to consult about medication	2 (1-5)	1 (1-5)	0.986	3 (1-5)	3 (1-5)	0.567
13	Understanding of disease	5 (3-5)	5 (2-5)	0.966	5 (1-5)	5 (4-5)	0.676
14	Confidence in doctor	5 (4-5)	5 (1-5)	0.099	5 (4-5)	5 (3-5)	0.675
15	Confidence in pharmacist	5 (2-5)	5 (1-5)	0.620	5 (3-5)	5 (3-5)	0.107
16	Hope of medication	5 (2-5)	5 (2-5)	0.348	5 (4-5)	5 (2-5)	0.303
17	Positive attitude	5 (3-5)	5 (3-5)	0.122	5 (4-5)	5 (1-5)	0.128

S-1: tegaful/gimeracil/oteracil potassium

第４節　考　察

がん化学療法は、経口薬単独、注射薬単独、または経口薬と注射薬との併用で投与される[31-33]。経口薬単独によるがん化学療法は、注射薬と比較すると自宅で治療できるが、アドヒアランスが問題となる。今回、S-1 と capecitabine、術後補助化学療法と進行・再発治療においてアドヒアランスを比較したところ、差はなかった。このことから、S-1 または capecitabine を服用している患者において、服用薬および治療目的の違いはアドヒアランスに影響しないことが示唆された。

アドヒアランスと年齢との関係において、S-1 を服用している患者では服薬不良群の年齢平均値が服薬良好群より有意に高く、高齢患者のアドヒアランスは不十分であると考えられた。Capecitabine を服用している患者では、2 群間で差がみられなかった。一方、長谷川らおよび坪井らは、高齢患者のアドヒアランスは良好であったと報告している[34, 35]。アドヒアランスは年齢以外の要因に大きく左右される可能性があると考えられた。

今回の調査では、S-1 または capecitabine の服薬期間は、アドヒアランスに影響を与えなかった。以前の研究では、アドヒアランスが不十分な患者の服薬期間は約 220 日であり、アドヒアランスが良好な患者より長かった[25]。Tsang らは、治療開始後 6 か月を過ぎるとアドヒアランスが急速に低下すると報告している[36]。本研究では服薬期間が約 150 日と比較的短かったため、アドヒアランスに影響を及ぼさなかったと考えられた。

S-1 単剤療法を行っている患者のアドヒアランスは、経口薬と注射薬との併用療法を行っている患者と比較して有意に低かった。併用療法は、大垣市民病院の通院治療センターで行っており、点滴治療中に薬剤師と看護師が継続的に患者に

指導している。一方、経口薬単独の治療については指導が行われていなかった。患者への指導が、アドヒアランスに影響を与えたと考えられた。

「自分の薬について調べている」に関する患者の意識スコアは、capecitabine 術後補助化学療法の方が進行・再発治療より有意に高かった。Capecitabine の術後補助化学療法 10 例のうち併用療法は 6 例で、進行・再発治療 16 例中 7 例より多かった。前述のように薬剤師による継続的な患者指導は、患者が服用薬に対して大きな関心を示すきっかけとなったと考える。一方、S-1 を服用している患者はほとんどが単剤療法であり、薬剤師による患者指導が行われていなかった。そのため、S-1 を服用している患者は服用薬に対する関心が低かったと考えられた。

「副作用に対して不安である」に関して、意識スコアと服薬期間との間に負の相関がみられた。服薬期間が短いほど副作用に対する不安が強いことが示唆された。

「自分の薬について調べている」および「副作用に対して不安である」に関して、意識スコアと年齢との間に負の相関がみられた。このことから、若年患者は副作用に対する不安があり、服用薬について調べていたと考えられた。一方、高齢患者は服用薬について調べておらず､副作用に対する不安も低いと考えられた。そのため、高齢患者は副作用マネジメントが不十分になる可能性が高い。以前の研究で、アドヒアランスが不十分な患者は副作用に対する理解が不十分であることを明らかにした [25)]。患者の副作用およびその対処法の理解が、がん化学療法の安全性と継続性の向上につながる。したがって、患者が薬への関心を持つことが重要であり、薬剤師による継続的な指導が患者の副作用マネジメントを向上させる可能性があると考える。

結論として、S-1 または capecitabine を服用している患者において、服用薬および治療目的の違いはアドヒアランスに影響しないことを明らかにした。薬剤師に

よる継続的な指導は患者が服用薬に関心を示すきっかけとなり、アドヒアランスの向上につながることも明らかにした。

第３章　経口抗がん薬単剤療法施行患者に対する薬剤師外来の役割と有用性の評価

第１節　緒　言

我が国における院外処方箋発行率は、年々増加傾向を示し、2016 年では 70%を超えた [37]。院外処方箋の発行とともに薬局薬剤師が患者に服薬指導をする機会が増え、現在では薬局薬剤師による指導が定着してきた。

一方、入院におけるがん化学療法施行件数の増加、急性期医療における入院医療費の包括化、患者のワークライフバランスの変化などの背景から、外来がん化学療法が増加してきた [3-5]。外来がん化学療法では、アドヒアランスおよび副作用の確認と、副作用に応じた投与量の減量や中止、支持療法の提案など、薬剤師から医師への迅速な情報提供が必要である [38]。そのため、注射抗がん薬を用いた外来がん化学療法では、多くの病院薬剤師が医療チームに参画するようになった。薬剤師の参画により、がん化学療法の治療支援および患者の生活の質 (quality of life: QOL) の改善に貢献した報告が多数ある [39-48]。一方、経口抗がん薬単剤療法を行っている患者に対し、薬剤師が参画している施設は少ない [11, 46]。

近年、経口分子標的治療薬が上市され、高血圧、皮膚障害などの新たな副作用が報告された [6]。皮膚障害の悪化は、患者の日常生活に影響を与えるなど患者の QOL の低下が問題となる [49]。そのため、経口がん化学療法を施行している患者に対する支援体制を確立し、より安全で安心な薬物療法を提供する必要がある。

大垣市民病院では、2013 年 7 月に regorafenib を服用している大腸がん患者を対象に薬剤師外来を開始した。2014 年 8 月には trifluridine/tipiracil、2014 年 11 月には S-1、2015 年 5 月には lenvatinib を服用している患者にも薬剤師外来を開始した。

そこで、本研究では、大垣市民病院の薬剤師外来において指導を行った患者を対象に、薬剤師から医師への処方提案内容を解析するとともに、患者の治療薬に対する理解度と不安レベルを明らかにするために、調査を行った。さらに経口抗がん薬単剤療法を行っている患者に対する薬剤師外来の役割と有用性を評価した。

第２節　方　法

１．薬剤師外来の運用

薬剤師外来の流れを **Figure 2** に示した。日本医療薬学会認定のがん専門薬剤師が、初回は治療計画 (治療薬、投与量) 決定後に、治療内容、副作用、日常生活における注意点 (アルコール摂取、感染予防、食事) などについて文書を用いて指導した。2 回目以降は、医師の診察前の待ち時間を利用し、服薬状況の確認と副作用モニタリングを行った。必要に応じて副作用の対処法や日常生活の注意点について指導した。腎機能、肝機能などの採血結果も確認した後、薬剤管理指導記録 (**Figure 3**) を作成し、医師に投与量、投与方法、支持療法などの提案を行った。医師の診察では、薬剤師が作成した薬剤管理指導記録が情報源の 1 つとなる。

なお、平日の勤務時間内 (8:15～17:15) は、患者からの電話相談にも対応した。

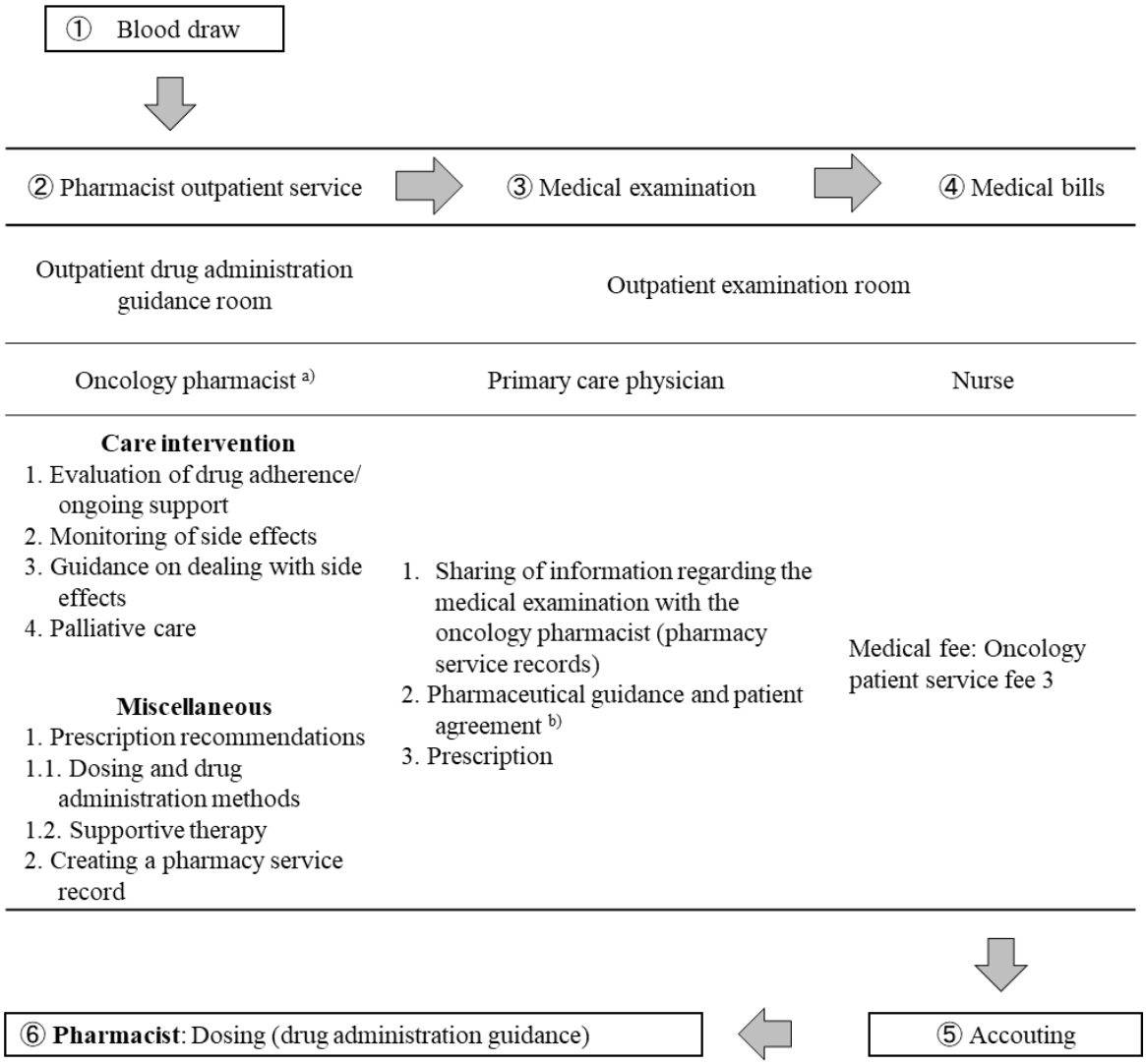


Figure 2 Flow chart of the pharmacist outpatient service

Pharmacist outpatient consultations were conducted after blood collection.
a) The oncology pharmacist was certified by the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences.
b) The patient expressed his/her agreement with the guidance provided by the pharmacist.

Tegaful/gimeracil/oteracil potassium management table

Name of patient:_____(No.__) Age:_____

1. Evaluation (prescription suggestions and guidance contents)

2. Diagnosis ☐Gastric cancer ☐Colorectal cancer ☐Pancreatic cancer
☐Biliary tract cancer ☐Breast cancer
☐Adjuvant therapy ☐Advanced or recurrent

3. Dosage and administration, number of courses, and the dosing interval
Method of administration
☐Four week of medication followed by two weeks without medication
☐Two week of medication followed by one weeks without medication
☐Two week of medication followed by two weeks without medication
☐Every other day ☐Unknown
Taking start date: _____ S-1 : ____mg/day
☐no problem with the method of administration, and washout

4. Height and weight
Preoperative body weight: ____kg、BMI : ____ BSA:_____
At the start: Height: cm Weight: kg BMI: Alb: g/dL CrCl: mL/min
Current: Height: cm Weight: kg BMI: Alb: g/dL CrCl: mL/min
Performance Status:_____

CrCl (mL/min) ≧80: Reference amount, 80> ≧60: Reference amount (1-step dose down as required), 60> ≧30: In principle, one or more stages of dose down (30-40 less than: two-step dose down is desirable)

5. Current oral ingestion situation
☐Normal (1) ☐a little (1/2) ☐a little (1/3) ☐Hardly take (0)

6. Combination care drugs ☐No ☐Phenytoin ☐Warfarin potassium PT-INR:_____

7. Adverse effects monitoring
Non-hematologic toxicity

Malaise	☐No	☐Yes	grade____
Anorexia	☐No	☐Yes	grade____
Nausea	☐No	☐Yes	grade____
Diarrhea	☐No	☐Yes	grade____
Stomatitis	☐No	☐Yes	grade____
Pigmentation	☐No	☐Yes	grade____
Watering eyes	☐No	☐Yes	grade____
Others ( )	☐No	☐Yes	grade____

Hematologic toxicity

Leukopenia	☐No	☐Yes	grade____
Thrombocytopenia	☐No	☐Yes	grade____
Anemia	☐No	☐Yes	grade____
AST/ALT increase	☐No	☐Yes	grade____
Blood bilirubin increase	☐No	☐Yes	grade____

8. Proper use evaluation
☐It is in the proper usage ☐It should change dose ☐It is desirable to change the dose

Figure 3 Pharmacist service records (S-1 management table)

CrCl (creatinine clearance) was calculated by the Cockcroft-Gault equation. Adverse effects were not included here but were added to the list (constipation, taste alteration, rash, etc.).
AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

２．調査対象

２−１．薬剤師外来における処方提案

2013 年 7 月から 2015 年 9 月までの間に、大垣市民病院において regorafenib、trifluridine/tipiracil、S-1 または lenvatinib を服用し、薬剤師外来で指導を行った患者 154 例を対象とした。

２−２．薬剤師外来の有用性

2015 年 4 月から 2015 年 8 月までの間に、大垣市民病院の薬剤師外来において経口抗がん薬の指導を行った患者 47 例を対象に、自己記入式のアンケート調査を行った。なお、経口抗がん薬の服用期間が 1 か月未満の患者は除外した。

３．調査項目

３−１．薬剤師外来における処方提案

処方提案内容は薬剤管理指導記録から収集し、薬剤師外来における処方提案受諾率を算出した。

３−２．薬剤師外来の有用性

アンケート調査項目は、通常のケアを考慮して独自に作成した (**Table 11**)。(1) アドヒアランスについては No.1〜6、(2) 薬に対する意識と理解については No.7〜14、(3) 薬剤師外来の有用性 については No.15、16 の質問とした。アンケート調査は、経口抗がん薬の初回指導時と 1 か月後に行った。

回答については、「そう思う」が 5 点、「ややそう思う」が 4 点、「どちらともいえない」が 3 点、「あまりそう思わない」が 2 点、「そう思わない」が 1 点と点数化し、5 段階の Likert scale を用いて評価した。

Table 11 Questionnaire

A questionnaire relating to taking your medication

Date

Please answer the following questions by indicating the answers which apply to you (please circle the number or position which applies to you)

	Question	Yes	I think so	I cannot say either way	I do not think so	No
1	I understand how to take the medication.	5	4	3	2	1
2	I know the effect (efficacy) of the medication.	5	4	3	2	1
3	I know the side effects of the medication.	5	4	3	2	1
4	I understand the current therapy.	5	4	3	2	1
5	I agree with the current treatment policy.	5	4	3	2	1
6	I have forgotten to take the medication or I have mistakenly taken the medication.	Never	Rarely	I cannot say either way	Occasionally	Often
7	I believe the medication is necessary for me.	5	4	3	2	1
8	I worry about side effects.	5	4	3	2	1
9	I think the appearance of side effects causes stress.	5	4	3	2	1
10	I have a positive attitude towards the therapy.	5	4	3	2	1
11	I would like to talk to someone further about the medication.	5	4	3	2	1
12	I have interest in medicine.	5	4	3	2	1
13	I think it's important to explain the medication's side effects.	5	4	3	2	1
14	I think it's necessary to understand the medication's side effects and know how to deal with them.	5	4	3	2	1
15	I think the pharmacist's explanation alleviates my concerns regarding the medication.	5	4	3	2	1
16	I feel that the pharmacist outpatient service was useful.	5	4	3	2	1

Thank you for your cooperation

４．統計解析

アドヒアランスの 6 項目が 4 点以上の場合をアドヒアランスが良好、それ以外をアドヒアランスが不十分とした。

経口抗がん薬の初回指導時と 1 か月後の比較には、Wilcoxon signed-ranks test を使用した。なお、$P < 0.05$ の場合を有意差ありとした。

統計学的検討は、JMP8 software (SAS Institute Inc.、Cary、NC、USA) を用いた。

５．倫理的配慮

倫理指針を遵守し、患者に研究の詳細について文書を用いて説明後、同意が得られた場合に調査を行った。なお、大垣市民病院の臨床研究審査委員会の承認 (承認番号 20170223-3) を得た後、実施した。

第３節　結　果

１．薬剤師外来の運用実績

2013 年 7 月から 2015 年 9 月までの間に、薬剤師外来で指導を行った患者数は 154 例、件数は 1,018 件であった (**Table 12**)。2015 年 9 月に薬剤師外来で指導を行った患者数および件数はそれぞれ 89 例、132 件であった。

２．薬剤師外来における処方提案

薬剤師外来で行った処方提案内容およびその受諾率について **Table 12** に示した。処方提案のうち、投与量に関する提案が 50 件、投与間隔についてが 25 件、支持療法についてが 158 件であった。提案した支持療法薬については、保湿薬および鎮痛薬が 20.9%、ステロイド軟膏が 12.7%、降圧薬が 10.8%であった。

処方提案の受諾率は 94.9% (223/235 件) であった。

電話相談は 44 件で、皮膚障害や下痢などに関する内容であった。

Table 12 Operational performance of the pharmacist outpatient service, prescription recommendations, and adherence rates

Operational performance

	Number of patients	Number of consultations	Number of prescription recommendations	Number of recommendations accepted by the physician	Prescription proposal acceptance rate (%)
S-1	114	687	75	70	93.3
Lenvatinib	4	26	25	21	84.0
Regorafenib	9	105	98	98	100
Trifluridine/tipiracil	27	200	37	34	91.9
Total	154	1,018	235	223	94.9

Prescription recommendations

	Number of prescription recommendations (%)			
	Medication dose	Administration interval	Supportive therapy	Others
S-1	24	6	51	2
Lenvatinib	4	3	16	0
Regorafenib	13	9	66	0
Trifluridine/tipiracil	9	7	25	0
Total	50 (21.3)	25 (10.6)	158 (67.2)	2 (0.9)

Supportive therapy

Event	Proposed drug		Number of prescription recommendations (%)
	Type	Generic name	
Skin disorders	Moisturizing agents	Urea, white petrolatum	33 (20.9)
	Steroid ointments	Difluprednate, alclometasone dipropionate, diflorasone diacetate	20 (12.7)
Constipation	Laxatives	Magnesium oxide, senna, sodium picosulfate hydrate	5 (3.2)
Diarrhea	Antidiarrheas	Lactomin, loperamide hydrochloride	7 (4.4)
Nausea, vomiting	Antiemetics	Domperidone, metoclopramide, dexamethasone	14 (8.9)
Stomatitis	Stomatitis remedies	Triamcinolone acetonide, sodium gualenate hydrate	9 (5.7)
Hypertension	Antihypertensives	Amlodipine besilate, telmisartan, olmesartan medoxomil *etc*.	17 (10.8)
Other	Analgesics	Acetaminophen, loxoprofen sodium hydrate, oxycodone hydrochloride hydrate *etc*.	33 (20.9)
	Hypnotics	Zolpidem tartrate, brotizolam	4 (2.5)
	Nutritional supplements	Elental®, Ensure Liquid®, Racol®	12 (7.6)
	Others	Fexofenadine hydrochloride *etc*.	4 (2.5)

Telephone consultations

Event	Number of telephone consultation
Skin disorders	8
Diarrhea	7
Nausea	6
Pain	6
Fever	4
Blood pressure	3
Others	10

S-1: tegaful/gimeracil/oteracil potassium

３．薬剤師外来の有用性

薬剤師外来で指導を行った患者 47 例のうち､初回指導時と 1 か月後のアンケート調査で回答が得られた患者は 44 例であった。そのうち、アドヒアランスが良好な患者は 93.2% (41/44 例) であった。

薬剤師外来における初回指導時とその 1 か月後の患者の意識と治療薬に対する理解度の変化を **Table 13** に示した。継続的な指導により、No.3「薬の副作用を理解している」は、指導前評価中央値 4 点 (ややそう思う) から、指導後評価中央値 5 点 (そう思う) に改善した (P = 0.005)。同様に、No.8「副作用について不安である」は、指導前評価中央値 5 点 (そう思う) から、指導後評価中央値 2 点 (あまりそう思わない) (P < 0.001)、No.12「処方薬に関心がある」は、指導前評価中央値 3 点 (どちらともいえない) から、指導後評価中央値 4.5 点 (そう思う～ややそう思う) (P = 0.016) に改善した (**Table 13**)。

No.16「薬剤師外来は有用である」については、全ての患者が有用であると回答した。

Table 13 Changes in the patients' perception and understanding of their therapy associated with guidance provided by the pharmacist outpatient service

No.	Survey item	After initial guidance (immediately), median (range)	After continued guidance (after one month), median (range)	*P*
1	I understand how to take the medication.	5 (4–5)	5 (5)	0.879
2	I know the effect (efficacy) of the medication.	5 (3–5)	5 (5)	0.214
3	I know the side effects of the medication.	4 (3–5)	5 (4–5)	0.005 [b)]
4	I understand the current therapy.	5 (4–5)	5 (5)	0.214
5	I agree with the current treatment policy.	5 (1–5)	5 (5)	0.214
6	I have forgotten to take the medication or I have mistakenly taken the medication.	- [a)]	5 (5)	-
7	I believe the medication is necessary for me.	5 (2–5)	5 (3–5)	0.899
8	I worry about side effects.	5 (3–5)	2 (1–5)	<0.001 [b)]
9	I think the appearance of side effects causes stress.	- [a)]	2 (1–5)	-
10	I have a positive attitude towards the therapy.	5 (2–5)	5 (5)	0.058
11	I would like to talk to someone further about the medication.	4 (1–5)	3 (1–4)	0.331
12	I have interest in medicine.	3 (2–5)	4.5 (3–5)	0.016 [b)]
13	I think it's important to explain the medication's side effects.	5 (4–5)	5 (4–5)	0.876
14	I think it's necessary to understand the medication's side effects and know how to deal with them.	5 (3–5)	5 (4–5)	0.866
15	I think the pharmacist's explanation alleviates my concerns regarding the medication.	- [a)]	5 (5)	-
16	I feel that the pharmacist outpatient service was useful.	- [a)]	5 (5)	-

Note: The questionnaire was completed by 44 patients. Good medication adherence was found in 93.2% of the patients (41 out of 44).

a) Items 6, 9, 15, 16 were not part of the first survey because at this time point, patients were not yet taking the medicines.

b) Statistically significant difference.

第４節　考　察

外来がん化学療法を行っている患者は、治療や病気に対する不安が大きい[25, 40]。本研究では、「副作用について不安である」が、薬剤師による指導前評価 5 点 (そう思う) から指導 1 か月後評価 2 点 (あまりそう思わない) に有意に改善した。薬剤師の継続的な指導により、副作用に対する不安を軽減することができた。中島ら[38] は、薬剤師外来に初めて受診した患者と 2 回以上受診した患者を比較したところ、不安の程度に差がないと報告した。すなわち、初回に十分な説明・指導をすることにより、患者の治療や副作用に対する不安は十分軽減されると考えられる。しかし、今回調査した regorafenib などの経口分子標的治療薬は肝機能障害や手足症候群などを発現するため、副作用に対する支持療法は、初回の説明のみでは十分とは言い難い。副作用が発現したときに個別に適切な支持療法を提案するなど、きめ細かな指導をすることにより分子標的治療薬の治療継続が可能となる。そのため、継続した適時適切なマネジメントが必要であると考える。また、regorafenib および trifluridine/tipiracil は、大腸がんの 3 次治療以降に用いられるため、特に患者の状態が良好でない、あるいは不安が強い場合がある。Winkeljohn らは、初回のみではなく随時、患者に病気の症状や薬の副作用の対処法を指導したり、患者の不安や疑問に介入したりするべきであると報告している[33]。このように、薬剤師外来における継続的な支援と指導は重要であると考える。

今回提案した支持療法は、皮膚障害治療のための保湿薬とステロイド軟膏、鎮痛薬が多かった。これは、継続的な支援により患者は副作用への理解が深まり、

副作用の予防や治療が適切に行われたことを示している。同様に、アンケート調査でも、「薬の副作用を理解している」が指導前評価 4 点 (ややそう思う) から指導 1 か月後評価 5 点 (そう思う) に改善し、副作用への理解が深まったことが示された。

全ての患者が現在の薬剤師外来は有用であると回答した。MacLeod らは、化学療法への看護師や薬剤師の介入は、安全で効果的で、ほとんどの患者に受け入れられると報告している [43]。このように、経口抗がん薬を服用している患者にとって薬剤師の介入は重要であると考える。

Wong らと Simons らは薬剤師が介入した結果、アドヒアランスは 90%以上であったと報告している [44, 45]。今回の調査でも同様に、継続的な指導後のアドヒアランスは 93.2%であった。処方提案は 235 件のうち 223 件 (94.9%) が医師に受け入れられた。この高い受諾率は、薬剤師による副作用評価や処方提案が適切であったことを示している。Holle らは、経口がん化学療法に対する医師と薬剤師による共同モニタリングにおいて、薬剤関連の問題は、副作用が 40%、不適切な治療が 20%、およびコンプライアンス不良が 18%であったと報告している [48]。今回、副作用に対する支持療法の提案が大部分 (67.2%) を占めていた。これは、薬剤師が薬剤師外来において患者の訴えに対し適時適切なサポートを行った結果である。

がん化学療法の副作用を評価するには、症状を適切に評価する必要がある。しかし、医師 1 人では煩雑な外来診察で適切なサポートを提供することは難しい [40]。医師は短時間で患者の全身状態を把握し、治療効果と副作用を確認し、治療継続

の可否を判断する。さらに、次回の診察日時を決めたり、検査を予約したりしなければならない。薬剤師は、医師とは異なった視点で治療効果と副作用を評価し、支持療法を提案することができる。医師が気付きにくかった点に介入することができると考える。

本研究の限界の 1 つとして、アドヒアランスの評価方法が患者またはその家族による自己記入式であったという点が挙げられる。したがって、薬の残数の確認や一般的な薬物管理に関する情報は、不正確で信頼性が低い可能性がある。さらに、今回使用したアンケートは、独自に作成したものである点が挙げられる。

結論として、経口抗がん薬単剤療法を行っている患者に対する薬剤師による継続的な支援は、不安の軽減につながること、外来患者の薬物療法の支援に役立つことを明らかにした。

第４章　Stage II および III の大腸がんに対する術後補助化学療法の薬剤経済学的解析

第１節　緒　言

大腸がんは、日本において悪性腫瘍の部位別死亡数 (2014 年) と罹患数 (2011 年) がともに第 2 位である [50]。毎年、125,000 人以上の患者が大腸がんと診断され [50]、基本的に手術が選択される。しかし、2007 年では、stage I の 5.9%、stage II の 14.6%、stage IIIa の 25.2%、stage IIIb の 40.9%、stage IV の 51.3%が術後再発している [51]。腫瘍の再発を抑制し予後を改善する目的で、全身化学療法である術後補助化学療法が実施される場合もある。特に、がんの遺残がない R0 切除が行われた stage III および再発リスクの高い stage II の大腸がん患者に対して標準的な治療となっている [52, 53]。

MOSAIC 試験は、stage II または III の結腸がん患者に対する術後補助化学療法として FOLFOX 療法と 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) 療法とを比較した試験である [54]。3 年無病生存率は FOLFOX 療法が 78.2%、5-FU/LV 療法が 72.9%で、FOLFOX 療法で有意に改善した。NO16968 試験では、stage III の結腸がん患者に対し、CapeOX 療法と 5-FU/LV 療法とを比較した結果、3 年無病生存率はそれぞれ 70.9%、66.5%、5 年全生存率はそれぞれ 77.6%、74.2%で、CapeOX 療法で有意に改善した [55]。大腸がんの術後補助化学療法において oxaliplatin の併用による上乗せ効果が示された。

また、NSABP C-06 試験では、UFT/LV 療法と 5-FU/LV 療法とを比較した結果、3 年無病生存率はともに 74.5%、5 年全生存率はそれぞれ 78.5%、78.7%と類似していた [56]。X-ACT 試験では、capecitabine 療法と 5-FU/LV 療法とを比較した結果、

3 年無病生存率はそれぞれ 64.2%、60.6%、3 年全生存率はそれぞれ 81.3%、77.6%と同等であった[57]。この結果、UFT/LV 療法と capecitabine 療法は大腸がんの術後補助化学療法において 5-FU/LV の効果的な代替薬となっている。

以上の臨床試験結果から、日本の大腸がん治療ガイドラインにおける標準的な術後補助化学療法の選択肢として 5-FU/LV 療法、CapeOX 療法、FOLFOX 療法、UFT/LV 療法および capecitabine 療法が推奨されている[58]。医師は、個々の患者における効果、副作用を考慮して、これらの治療を選択している。一方、国民医療費は年々増加しており、抗がん薬治療にかかる高額な医療費が大きな問題となっている。そこで、費用対効果も考慮した治療レジメンを選択する必要がある。海外の報告では、大腸がんの術後補助化学療法に対する CapeOX 療法は FOLFOX6 療法と比較して優れた費用対効果が示された[59-61]。しかし、UFT/LV 療法と capecitabine 療法を比較した研究の報告はない。

そこで、本研究では、大腸がん患者の術後補助化学療法における FOLFOX6 療法と CapeOX 療法、および UFT/LV 療法と capecitabine 療法の有効性が同等であると仮定して、薬剤関連費用を比較するために、遡及的調査を行った。

第２節　方　法

１．調査対象

2013 年 1 月から 2014 年 12 月までの間に、大垣市民病院において大腸がんに対して R0 切除された stage III または再発リスクが高い stage II で、術後補助化学療法が施行された患者 104 例を対象とした。なお、根治手術の 2 か月以内に術後補助化学療法を開始できなかった患者または深刻な他の疾患がある患者は除外した。

２．治療レジメン

CapeOX 療法は、1 日目に 130 mg/m^2 の oxaliplatin を 2 時間点滴静注および、2,000 mg/m^2/day の capecitabine を 1 日 2 回食後に 14 日間服用し 7 日間休薬した。これを 1 コースとして 8 コース施行した。

FOLFOX6 療法は、200 mg/m^2 の LV および 85 mg/m^2 の oxaliplatin を 2 時間点滴静注後、400 mg/m^2 の 5-FU を急速静注し、続いて 2,400 mg/m^2 の 5-FU を 46 時間持続静注した。14 日を 1 コースとして 12 コース施行した。

Capecitabine 療法は、2,500 mg/m^2/day の capecitabine を 1 日 2 回食後に 14 日間服用し 7 日間休薬した。これを 1 コースとして 8 コース施行した。

UFT/LV 療法は、300 mg/m^2 の UFT および 75 mg の LV を 1 日 3 回 8 時間毎に 4 週間服用し 1 週間休薬した。これを 1 コースとして 5 コース施行した。

３．調査項目

薬剤関連費として化学療法薬の費用および化学療法に関連した副作用の予防や治療にかかった費用 (支持療法費) を電子カルテより遡及的に調査した。化学療法中の診察および検査の間隔、検査項目はレジメン間で類似しており、さらに、

これらが総費用に占める割合は少ないと考え、薬剤費のみを調査することとした。なお、費用分析には 2016 年の薬価を用いた。

用量強度は、総用量を投薬期間で割ったものとし、計画用量強度は、総計画用量を計画投薬期間で割ったものとして計算した。相対用量強度 (relative dose intensity: RDI) は、用量強度/計画用量強度 × 100 として計算した。

副作用の評価は、CTCAE v4.0-JCOG を用いた。

４．統計解析

患者背景の年齢の比較には student's *t*-test を用いた。性別、原発腫瘍部位および病期の比較には Chi-square for independence test を用いた。治療完遂率と治療費の比較には student's *t*-test を用いた。有害事象の発生率の比較には Fisher's exact test を用いた。なお、いずれも $P < 0.05$ の場合を有意差ありとした。

統計学的検討は、EZR v1.30 (自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉、日本) を用いた [62]。

５．倫理的配慮

倫理指針を遵守し、大垣市民病院の臨床研究審査委員会の承認 (承認番号 20160324-3) を得た後、実施した。

第３節　結　果

UFT/LV 療法が 42 例、capecitabine 療法が 13 例、FOLFOX6 療法が 8 例、CapeOX 療法が 41 例であった。UFT/LV 療法と capecitabine 療法、FOLFOX6 療法と CapeOX 療法の患者背景に差はなかった **(Table 14)**。

Table 14 Patient characteristics

Characteristics	UFT/LV (n = 42)	Capecitabine (n = 13)	*P*	FOLFOX6 (n = 8)	CapeOX (n = 41)	*P*
Age, years						
Median (range)	72 (45-83)	71 (51-79)	0.696	66 (47-72)	62 (41-76)	0.470
Gender, n						
Male/female	21/21	7/6	0.809	6/2	22/19	0.265
Primary tumor site [a)], n						
Cecum	5	1	0.795	0	2	0.567
Colon	24	9		4	27	
Rectum	15	4		4	14	
Disease stage, n						
II	12	3	0.783	0	1	0.508
IIIa	10	5		5	15	
IIIb	16	4		2	21	
IIIc	4	1		1	4	
Treatment cycles, cycles						
Median (range)	5 (1-6)	8 (1-9)		12 (2-12)	8 (2-8)	

a) Duplications are present.
UFT/LV: uracil and tegafur/leucovorin, FOLFOX6: 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin, CapeOX: capecitabine + oxaliplatin

治療コース数中央値は、UFT/LV 療法が 5 コース (範囲 1～6)、capecitabine 療法が 8 コース (範囲 1～9)、FOLFOX6 療法が 12 コース (範囲 2～12)、CapeOX 療法が 8 コース (範囲 2～8) であった。UFT/LV 療法の中止理由は、下痢、肝機能障害、再発であった。Capecitabine 療法では、手足症候群、治療開始前に診断された肝機能障害の遷延であった。手足症候群を発症した患者のうち 1 例は、UFT/LV 療法に変更となった。FOLFOX6 療法では、末梢神経障害、CapeOX 療法では、下痢、悪心、嘔吐および骨髄抑制の遷延であった。UFT/LV 療法と capecitabine 療法、FOLFOX6 療法と CapeOX 療法の治療完遂率および RDI 中央値に差はなかった (**Table 15**)。

Table 15 Treatment completion rate and median relative dose intensities

		Treatment completion rate, %	Relative dose intensity, % (range)	
UFT/LV	(n = 42)	73.8	UFT LV	96.2 (65.4-100) 99.5 (69.4-100)
Capecitabine	(n = 13)	69.2	Capecitabine	92.3 (70.8-100)
FOLFOX6	(n = 8)	75.0	Oxaliplatin 5-FU	77.3 (60.9-97.1) 74.0 (60.9-97.1)
CapeOX	(n = 41)	75.6	Capecitabine Oxaliplatin	88.9 (41.4-100) 86.5 (36.4-100)

UFT/LV: uracil and tegafur/leucovorin, FOLFOX6: 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin, CapeOX: capecitabine + oxaliplatin, 5-FU: 5-fluorouracil

患者 1 例あたりの化学療法薬の平均費用は、UFT/LV 療法が 882,632 円、capecitabine 療法が 353,290 円、FOLFOX6 療法が 1,436,218 円、CapeOX 療法が 1,255,630 円であった (**Table 16**)。患者 1 例あたりの支持療法薬の平均費用は、UFT/LV 療法が 2,210 円、capecitabine 療法 が 6,749 円、FOLFOX6 療法が 173,432 円、CapeOX 療法が 107,430 円であった (**Table 16**)。

Table 16 Per-patient costs for 6 months

		Chemotherapeutic drugs costs, yen ± SD	*P*	Adverse event-associated related costs, yen ± SD	*P*	Drug-related costs, yen ± SD	*P*
UFT/LV	(n = 42)	882,632 ± 345,411		2,210 ± 4,071		884,841 ± 345,985	
			< 0.001		0.007		< 0.001
Capecitabine	(n = 13)	353,290 ± 164,628		6,749 ± 7,669		360,039 ± 162,933	
FOLFOX6	(n = 8)	1,436,218 ± 478,182		173,432 ± 58,486		1,609,649 ± 534,814	
			0.364		0.015		0.262
CapeOX	(n = 41)	1,255,630 ± 515,045		107,430 ± 48,246		1,363,060 ± 551,362	

UFT: uracil and tegafur, LV: leucovorin, FOLFOX6: 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin, CapeOX: capecitabine + oxaliplatin, SD: standard deviation

患者 1 例あたりの capecitabine 療法の化学療法費は、UFT/LV 療法の約 40.0%であった。Capecitabine 療法の支持療法費は、UFT/LV 療法の 3 倍以上であったが、化学療法費のわずか 2%程度であった。Capecitabine 療法の薬剤関連費は、UFT/LV 療法と比較して有意に安かった ($P < 0.001$)。

患者 1 例あたりの CapeOX 療法の化学療法費は、FOLFOX6 療法と同程度であった。大垣市民病院では、FOLFOX6 療法に先発医薬品を使用している。LV、oxaliplatin および 5-FU を後発医薬品に置き換えた場合、患者 1 例あたりの FOLFOX6 療法および CapeOX 療法の化学療法費は、それぞれ 825,124 円および 830,351 円であった。したがって、これら 2 群間の化学療法費は差がなかった。CapeOX 療法の支持療法費は、FOLFOX6 療法と比較して有意に安かった ($P = 0.015$)。しかし、化学療法費と支持療法費を合わせた薬剤関連費は、2 群間で差がなかった。

副作用は、UFT/LV 療法が 95.2% (grade 3 および 4 が 14.3%)、capecitabine 療法が 92.3% (grade 3 および 4 が 7.7%)、FOLFOX6 療法が 87.5% (grade 3 および 4 が 50.0%)、CapeOX 療法が 100% (grade 3 および 4 が 41.5%)であった (**Table 17**)。最も頻度が高かった grade 3 または 4 の副作用は、UFT/LV 療法が下痢、FOLFOX6 療法および CapeOX 療法が好中球減少症であった。Oxaliplatin により発現する末梢神経障害は FOLFOX6 療法および CapeOX 療法で頻度が高かった。

Table 17 Most common treatment-related adverse events

A) All grades

Adverse event	UFT/LV (n = 42)	Capecitabine (n = 13)	*P*	FOLFOX6 (n = 8)	CapeOX (n = 41)	*P*
Leukopenia	12 (28.6)	5 (38.5)	0.741	7 (87.5)	18 (43.9)	0.062
Neutropenia	18 (42.9)	4 (30.8)	0.650	7 (87.5)	32 (78.0)	0.899
Thrombocytopenia	1 (2.4)	2 (15.4)	0.269	5 (62.5)	19 (46.3)	0.653
Anemia	23 (54.8)	6 (46.2)	0.822	3 (37.5)	23 (56.1)	0.564
Nausea	4 (9.5)	4 (30.8)	0.147	6 (75.0)	17 (41.5)	0.177
Anorexia	9 (21.4)	1 (7.7)	0.477	1 (12.5)	10 (24.4)	0.784
Stomatitis	4 (9.5)	1 (7.7)	0.725	4 (50.0)	4 (9.8)	0.022
Diarrhea	16 (38.1)	2 (15.4)	0.235	1 (12.5)	9 (22.0)	0.899
Constipation	4 (9.5)	0	0.586	6 (75.0)	18 (43.9)	0.221
Malaise	9 (21.4)	3 (23.1)	0.796	1 (12.5)	8 (19.5)	0.976
Hand-and-foot syndrome	0	5 (38.5)	< 0.001	4 (50.0)	22 (53.7)	0.843
Peripheral neuropathy	0	0	-	6 (75.0)	34 (82.9)	0.976
Any adverse event	40 (95.2)	12 (92.3)	0.770	7 (87.5)	41 (100.0)	0.357

B) Grade 3/4

Adverse event	UFT/LV (n = 42)	Capecitabine (n = 13)	*P*	FOLFOX6 (n = 8)	CapeOX (n = 41)	*P*
Leukopenia	0	0	-	0	1 (2.4)	0.357
Neutropenia	1 (2.4)	0	0.531	4 (50.0)	9 (22.0)	0.228
Thrombocytopenia	0	0	-	1 (12.5)	4 (9.8)	0.686
Anemia	1 (2.4)	0	0.531	0	2 (4.9)	0.735
Nausea	1 (2.4)	0	0.531	0	1 (2.4)	0.357
Anorexia	1 (2.4)	0	0.531	0	1 (2.4)	0.357
Stomatitis	0	1 (7.7)	0.531	0	0	-
Diarrhea	2 (4.8)	1 (7.7)	0.770	0	1 (2.4)	0.357
Constipation	0	0	-	0	0	-
Malaise	0	0	-	0	0	-
Hand-and-foot syndrome	0	0	-	0	2 (4.9)	0.735
Peripheral neuropathy	0	0	-	0	1 (2.4)	0.357
Any adverse event	6 (14.3)	1 (7.7)	0.883	4 (50.0)	17 (41.5)	0.956

Values are presented as percentages. Treatment-related adverse events that occurred in ≥ 20 percent of patients were included in the safety analysis.
UFT/LV: uracil and tegafur/leucovorin, FOLFOX6: 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin, CapeOX: capecitabine + oxaliplatin

第４節　考　察

本研究から大腸がんの術後補助化学療法である CapeOX 療法と FOLFOX6 療法の薬剤関連費用を比較したところ、同等であることが明らかになった。Capecitabine 療法と UFT/LV 療法の比較では、capecitabine 療法の方が費用を削減できることが明らかになった。

CapeOX 療法と FOLFOX6 療法の比較では、CapeOX 療法の化学療法費は FOLFOX6 療法と差がなかった。CapeOX 療法の支持療法費は、FOLFOX6 療法と比較して安価であったが、化学療法費の 10%前後であった。Xie らは、術後補助化学療法として CapeOX 療法を使用した場合、FOLFOX6 療法と比較して費用を削減できると報告している [60]。大垣市民病院では、先発医薬品を使用しており、本研究では CapeOX 療法の費用は FOLFOX6 療法の費用と比較して少ない傾向ではあったが、有意差はなかった。すべて後発医薬品を使用した場合でも、FOLFOX6 療法と CapeOX 療法の費用は同等であることが示された。化学療法の効果に関連する FOLFOX6 療法と CapeOX 療法の治療完遂率および RDI には差がなく、副作用も同程度であった。投与に関しては、FOLFOX6 療法では、ポートの挿入が必要となり、概算で 70,000 円かかるが、CapeOX 療法では不要である。さらに、FOLFOX6 療法の投与時間は 48 時間以上かかるが、CapeOX 療法は 2 時間半程度である。今回、FOLFOX6 療法と CapeOX 療法の費用は同等であったが、FOLFOX6 療法はポートの挿入と治療時間を必要とすることによる患者負担を考慮すると、CapeOX 療法が優先されると考えられた。

Capecitabine 療法と UFT/LV 療法の比較では、capecitabine 療法の化学療法費は UFT/LV 療法より安価であった。一方、支持療法費は capecitabine 療法の方が高かった。これは、副作用の発現予防および増悪回避のために支持療法を行った結果

と考えられた。実際、capecitabine 療法と UFT/LV 療法の副作用発現頻度は同程度であったが、capecitabine 療法の grade 3 および 4 の副作用発現頻度は UFT/LV 療法より低かった。支持療法費は化学療法費のわずか 2%程度であり、薬剤関連費に影響を与えなかった。化学療法の効果に関連する capecitabine 療法と UFT/LV 療法の治療完遂率および RDI に差はなかった。以上から、capecitabine 療法は、UFT/LV 療法よりも薬剤関連費の削減に優れていることが見出された。

術後補助化学療法による治療効果は、治療完遂率および RDI に影響される。本研究では、薬物療法間で治療完遂率に差はみられなかった。副作用により治療が中止された症例は治療期間中に支持療法が実施されていなかった。また、中止症例のうち 2 例は、UFT/LV 療法と capecitabine 療法であり、他のレジメンに変更され、治療が継続された。治療開始時から支持療法が適切に行われていれば、治療が継続できた可能性が考えられた。今回の研究で、支持療法費は薬剤関連費の一部にすぎなかったため、適切な支持療法を行い、治療完遂率を上げることが費用対効果を上げることになると考える。このためには、薬剤師は副作用マネジメントを積極的に行う必要があると考える。

結論として、capecitabine 療法は、UFT/LV 療法より大腸がん患者の化学療法に関する費用の削減に寄与する選択になること、CapeOX 療法と FOLFOX6 療法の費用は同等であることを明らかにした。

第５章　進行・再発大腸がんに対する **regorafenib** と **trifluridine/tipiracil** の費用対効果の比較

第１節　緒　言

進行・再発大腸がんに対する化学療法には、CapeOX ± Bmab 療法、FOLFIRI ± cetuximab 療法、FOLFOX ± cetuximab 療法などがあり、生存期間の延長が認められている[63-65]。一方、医薬品の薬価が高く、治療費が高額となり、大きな問題になっている。

大腸がん化学療法の 1 次から 2 次治療で主に用いられる Bmab、cetuximab、panitumumab は高額であるので、医療費削減の観点から、薬剤経済学の概念が重要である。海外では薬剤経済学の概念が普及しており、進行・再発大腸がんに対する治療法に関して、有効性と同時に経済的効率性を比較した報告が多数ある[66-76]。転移性大腸がんの 1 次治療において、5-FU/LV に Bmab を追加すると約 88,436 ポンド/質調整生存年 (quality adjusted life year: QALY) の費用がかかる[71]。Cetuximab においても、KRAS 野生型の患者に投与した場合の ICER は 1,600 万円/QALY、1,100 万円/生存年 (life-year gained: LYG) であり、費用対効果の高い治療法とは言い難いと報告されている[72]。

進行・再発大腸がんに対する 3 次以降の治療として、regorafenib および trifluridine/tipiracil が推奨されている[58]。Trifluridine/tipiracil は、RECOURSE 試験[77]の結果に基づき日本や米国で使用され、欧州では欧州医薬品庁 (EMA) の医薬品委員会 (CHMP) が承認勧告している。一般的に期待余命の短い最終治療においては、抗がん薬の費用対効果は低いと推測される。Goldstein らは、転移性大腸がんの 3 次治療における regorafenib の ICER は 900,000 ドル/QALY であり、1 QALY あ

たりの高い増分費用で最小の増分効果しか得られないことを報告した[78]。しかし、進行・再発大腸がんに対する 3 次以降の治療法に関して regorafenib と trifluridine/tipiracil を直接比較した報告はない。

そこで、本研究では、進行・再発大腸がん患者における regorafenib および trifluridine/tipiracil の薬剤経済学的な優位性を明らかにするために、遡及的調査を行った。

第２節　方　法

１．調査対象

2013 年 5 月から 2015 年 12 月までの間に、大垣市民病院において進行・再発大腸がんに対して regorafenib または trifluridine/tipiracil を 2 コース以上投与された患者 44 例を対象とした。

２．治療レジメン

Regorafenib は 1 日 160 mg を 3 週間服用し 1 週間休薬した。これを 1 コースとして施行した。

Trifluridine/tipiracil は trifluridine として 1 回 35 mg/m^2 を 1 日 2 回朝夕食後に 5 日間服用し 2 日間休薬した。これを 2 回繰り返した後、14 日間休薬した。これを 1 コースとして施行した。

３．調査項目

化学療法期間中の総費用である薬剤関連費 (化学療法費、支持療法費)、検査費および外来診察費について電子カルテより遡及的に調査した。なお、費用分析には 2012 年の薬価および 2008 年の医科診療報酬点数表を用いた。画像診断料 (胸部 CT 検査) および医療従事者の人件費は各化学療法で等しく加算されると考え、除外した。

Regorafenib および trifluridine/tipiracil の治療効果については、CORRECT 試験 [79] および RECOURSE 試験 [77] の MST データを用い、総費用を MST で除することで、それぞれの化学療法の費用効果比を算出した。また、regorafenib に対する trifluridine/tipiracil の優位性を検討するため、 (trifluridine/tipiracil の期待費用 －

regorafenib の期待費用) / (trifluridine/tipiracil の MST － regorafenib の MST) で ICER を算出した。

副作用の評価は、CTCAE v4.0-JCOG を用いた。

４．統計解析

費用対効果の比較には Welch's *t*-test を、患者背景および外来受診回数の比較には student's *t*-test を用いた。なお、いずれも $P < 0.05$ の場合を有意差ありとした。

統計学的検討は、JMP8 software (SAS Institute Inc.、Cary、NC、USA) を用いた。

５．倫理的配慮

倫理指針を遵守し、大垣市民病院の臨床研究審査委員会の承認 (承認番号 20160324-5) を得た後、実施した。

第３節　結　果

対象患者は 44 例で、regorafenib が 10 例、trifluridine/tipiracil が 34 例であった。患者の年齢中央値は、regorafenib が 67.5 歳 (範囲 53～71 歳)、trifluridine/tipiracil が 69 歳 (範囲 37～77 歳) で、年齢中央値を含め、全ての項目で差はなかった (**Table 18**)。

Table 18 Patient characteristics

Characteristics	Regorafenib (n = 10)	Trifluridine/tipiracil (n = 34)	*P*
Age, years			
Median (range)	67.5 (53-71)	69 (37-77)	0.949
Gender, n			
Male/female	8/2	18/16	0.121
ECOG performance status, n			0.121
0	4	17	
1	5	14	
2	1	3	
Number of previous treatment lines			
Median (range)	3.5 (3-5)	3 (3-5)	0.102
Body surface area, m^2			
Median (range)	1.69 (1.34-1.82)	1.53 (1.09-1.96)	0.204
Disease status, n			0.218
Unresectable	2	2	
Recurrent	8	32	
Metastatic site, n			0.483
Liver	6	19	
Lung	3	15	
Peritoneum	0	11	
Lymph node	3	11	
Bone	1	4	
Skin	1	1	

ECOG: Eastern cooperative oncology group

Regorafenib の総費用は、薬剤費として化学療法費が 329,212 円、支持療法費が 7,390 円の他、検査費が 5,031 円、外来診察費が 3,358 円であった。Trifluridine/tipiracil の総費用は、薬剤費として化学療法費が 174,843 円、支持療法費が 131 円の他、検査費が 2,768 円、外来診察費が 1,727 円であった。いずれの医療費も regorafenib の方が、trifluridine/tipiracil より高額であった (**Table 19**)。

Table 19 Treatment costs per course

Source of cost	Regorafenib	Trifluridine/tipiracil	*P*
Medication			
Anticancer drugs	329,212	174,843	< 0.001
Supportive care drugs	7,390	131	0.018
Inspection	5,031	2,768	< 0.001
Outpatient medical examination	3,358	1,727	< 0.001
Management of malignant tumour-specific substance and therapeutic management	4,500	4,500	1.000
Other [a)]	3,174	1,632	< 0.001
Total	352,665	185,599	< 0.001

a) Includes fees for providing drug information, prescriptions for outpatients, dispensing of oral preparations and basic fees for dispensing technology.

費用効果比は、regorafenib が 377,856 円/MST、trifluridine/tipiracil が 198,857 円/MST で、有意な差が認められた (**Table 20**, $P < 0.001$)。Regorafenib に対する trifluridine/tipiracil の ICER は -1,437,707 円/MST で、dominant であった。Trifluridine/tipiracil は regorafenib と比較して費用対効果が有意に高かった。

Table 20 Cost-effectiveness ratio

	Regorafenib	Trifluridine/tipiracil	*P*
Expected cost per person	2,418,276	1,411,881	< 0.001
Cost-effectiveness ratio[a)]	377,856	198,857	< 0.001
MST (months)	6.4	7.1	NA

a) The cost-effectiveness ratio was the expected cost per person/the effectiveness determined by the MST.
MST: median survival time, NA: not applicable

Regorafenibの外来受診回数は、1コース目が4.6 ± 0.5回、2コース目が4.0 ± 0.5回、trifluridine/tipiracil は 1 コース目が 2.8 ± 1.1 回、2 コース目が 2.0 ± 0.7 回で、有意な差がみられた (**Figure 4**)。

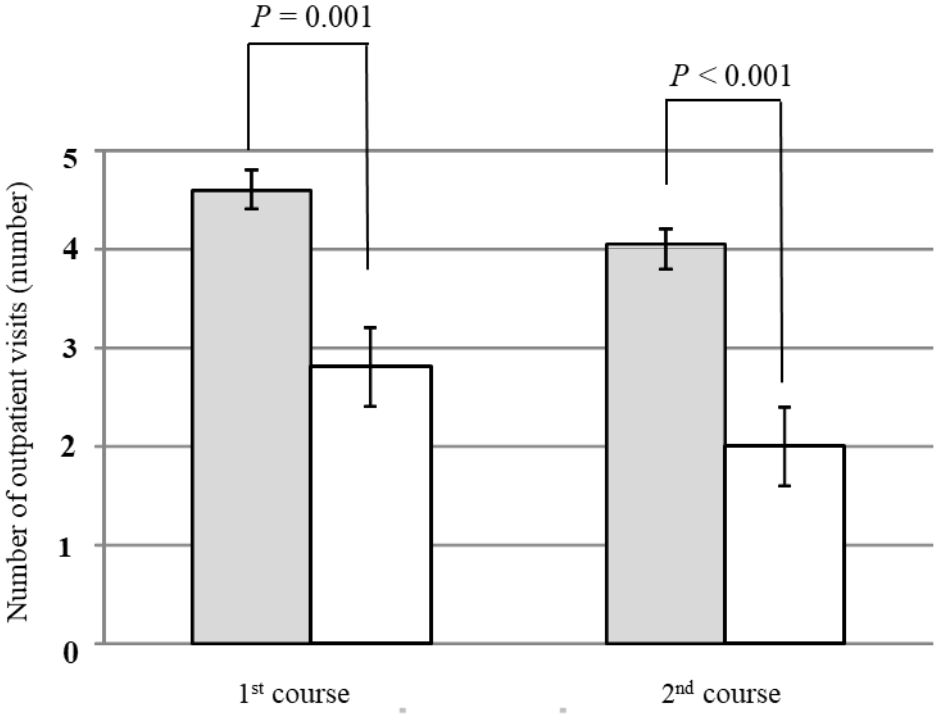


Figure 4 Number of outpatient visits during the courses of treatment

: regorafenib
: trifluridine/tipiracil

主な副作用を **Table 21** に示した。Regorafenib は倦怠感と手足症候群が 70.0%、高血圧と嗄声が 60.0%、aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) 上昇が 50.0%であった。これらのうち grade 3 以上の副作用は 90.0%であった。また、横紋筋融解症もみられた。Trifluridine/tipiracil は好中球減少症が 61.8%、貧血が 58.8%、悪心が 44.1%、倦怠感が 26.5%、食欲不振が 20.6%で、grade 3 以上の副作用は 37.5%であった。

Table 21 Adverse events

A) Patients treated with regorafenib (n = 10)

Adverse event	Grade				All grades
	1	2	3	4	
Thrombocytopenia	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	2 (20.0)
Anemia	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
T-Bil increase	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	3 (30.0)
AST/ALT increase	0	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	5 (50.0)
Malaise	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	7 (70.0)
Anorexia	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)
Nausea	2 (20.0)	0	0	0	2 (20.0)
Stomatitis	2 (20.0)	0	0	0	2 (20.0)
Hand-and-foot syndrome	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	0	7 (70.0)
Rash (face)	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
Hypertension	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	0	6 (60.0)
Proteinuria	0	1 (10.0)	0	-	1 (10.0)
Hoarseness	6 (60.0)	0	0	0	6 (60.0)
Fever	2 (20.0)	0	0	0	2 (20.0)

B) Patients treated with trifluridine/tipiracil (n = 34)

Adverse event	Grade				All grades
	1	2	3	4	
Neutropenia	2 (5.9)	8 (23.5)	8 (23.5)	3 (8.8)	21 (61.8)
Thrombocytopenia	5 (14.7)	1 (2.9)	0	0	6 (17.6)
Anemia	7 (20.6)	8 (23.5)	5 (14.7)	0	20 (58.8)
T-Bil increase	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
AST/ALT increase	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
Creatinine increase	2 (5.9)	0	0	0	2 (5.9)
Malaise	5 (14.7)	3 (8.8)	1 (2.9)	0	9 (26.5)
Anorexia	3 (8.8)	4 (11.8)	0	0	7 (20.6)
Nausea	12 (35.3)	0	3 (8.8)	0	15 (44.1)
Vomiting	3 (8.8)	0	0	0	3 (8.8)
Stomatitis	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
Diarrhea	2 (5.9)	1 (2.9)	0	0	3 (8.8)
Alopecia	1 (2.9)	0	-	-	1 (2.9)
Dysgeusia	2 (5.9)	0	-	-	2 (5.9)
Headache	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
Eye disorders (conjunctivitis)	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
Hyperkalemia	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)

T-Bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

第４節　考　察

本研究では、進行・再発大腸がんの 3 次治療以降に用いられる化学療法である regorafenib および trifluridine/tipiracil の薬剤経済学的優位性について比較した。Regorafenib および trifluridine/tipiracil の MST は類似していたが、費用対効果については、trifluridine/tipiracil の方が優れていることが明らかになった。

進行・再発大腸がんに対するがん化学療法は、がんを完治させることはできず、がんの進行・再発の抑制や QOL の維持、生存期間の延長などが期待される。しかし、がん化学療法による無増悪生存期間や全生存期間の延長は、数週間から数か月程度しか期待できない場合も少なくない。Regorafenib および trifluridine/tipiracil の無増悪生存期間は 2 か月程度である [77, 79]。したがって、治療にかかる費用に対して十分な結果が得られているかが課題となる。

本研究では、trifluridine/tipiracil の費用対効果は regorafenib より優れていた。ただし、本研究で用いた費用のデータは単一施設の患者集団より算出しており、今後、より多くの施設の費用データを算出することで、より広範囲に適用可能なデータになると考えられた。

本研究では、患者の QOL について考慮しなかった。郷らは、抗がん薬による手足症候群および皮膚障害は患者の QOL を低下させることを報告している [80]。本研究でも、regorafenib は、手足症候群の発現頻度が高く、患者の QOL を低下させたと推測される。また、regorafenib を投与された患者は、grade 3 以上の手足症候群、高血圧、肝機能障害の発現頻度が高かった。そのため、外来受診が頻回に必要となり、患者の負担が増加した可能性が考えられた。Regorafenib では、発現した手足症候群や高血圧に対する支持療法薬の費用が加算された。ただし、手足症候群への適時適正なマネジメントを行うことにより QOL の低下を最小限にすることは可能であると考える。

Trifluridine/tipiracil の支持療法費や外来受診費は、regorafenib と比較して安価であったため、費用対効果が高い治療であると考えられた。本研究の知見は、3 次治療以降の進行・再発大腸がん化学療法として、どちらを選択するかの指標になると考える。

結論として、3 次治療以降の進行・再発大腸がんに対する trifluridine/tipiracil は regorafenib より優れた費用対効果を示すことが明らかとなった。

総　括

薬剤師はチーム医療の一員として患者に最適な薬物療法を提供する必要がある。がん化学療法において、薬剤師は患者に投与スケジュールおよび起こりうる副作用を説明するのみでなく、副作用の早期発見・早期治療に寄与し、安心で安全ながん化学療法を提供することが非常に重要である。また、近年上市される抗がん薬は高額であり、国民医療費および患者の負担は増大している。そのため、がん化学療法薬の費用対効果を解明し、それを考慮した治療レジメンを患者に提案することは重要である。

本研究では、副作用モニタリングの必要性、薬剤師による支援の効果とレジメン選択の参考となる費用対効果を明らかにするために、「薬剤管理指導業務」および「薬剤師外来」で蓄積したデータをもとに解析を行い、有用な知見を得た。

第 1 章では、2007 年 7 月から 2013 年 9 月までの間に、大垣市民病院において Bmab 併用化学療法が施行された降圧薬服用中の大腸がん患者について、Bmab 誘発高血圧の発現頻度、降圧薬の使用状況を遡及的に調査した。解析の結果、Bmab 開始時に降圧薬による治療を行っていない患者の高血圧 grade 3 の発現頻度は 12.9%であったのに対し、降圧薬による治療中の患者では降圧薬が増量・追加となった患者はいなかった。また、Bmab 開始前の使用降圧薬の違いは、高血圧の発現頻度に有意差を示さなかった。以上より、降圧薬による治療を行っている患者は Bmab 投与前の血圧コントロールが良好であれば治療開始時に服用中の降圧薬に関係なく、降圧薬による治療を行っていない患者と同様の血圧モニタリングで対応可能であることを明らかにした。

第 2 章では、2013 年 7 月に、大垣市民病院において S-1 または capecitabine を服用している患者について、服用薬および治療目的の違いがアドヒアランスおよ

び患者の意識に及ぼす影響に関するアンケート調査を行った。アドヒアランスはS-1 と capecitabine、術後補助化学療法と進行・再発治療で差がみられなかった。S-1 または capecitabine の単剤療法を行っている患者は、併用療法と比較して、アドヒアランスが有意に低かった ($P = 0.005$)。併用療法を行っている患者では薬剤師による継続的な患者指導が行われていたことから、薬剤師による患者への継続的な指導はアドヒアランスの向上につながることを明らかにした。

第 3 章では、2015 年 4 月から 2015 年 8 月までの間に、大垣市民病院の薬剤師外来において regorafenib、trifluridine/tipiracil、S-1 または lenvatinib の指導を行った患者 47 例を対象に、薬剤師外来の役割を遡及的に、薬剤師外来の有用性をアンケートにより調査した。初回指導時および約 1 か月後のアンケート調査で回答が得られた患者 44 例のうち、アドヒアランスが良好な患者は 93.2%であった。「副作用について不安である」が、薬剤師による指導前評価 5 点 (そう思う) から指導 1 か月後評価 2 点 (あまりそう思わない) に改善し、薬剤師による継続的な支援は薬に対する不安を有意に改善することが見出された。また、処方提案受諾率は 94.9%と高いことが見出された。継続的な支援は、不安の軽減につながること、外来患者の薬物療法の支援に役立つことを明らかにした。

第 4 章では、2013 年 1 月から 2014 年 12 月までの間に、大垣市民病院において大腸がんの術後補助化学療法が施行された患者 104 例を対象に、FOLFOX6 療法と CapeOX 療法、および UFT/LV 療法と capecitabine 療法の有効性が同等であると仮定して、薬剤経済学的解析を行った。患者 1 例あたりの FOLFOX6 療法の薬剤関連費は 1,609,649 円、CapeOX 療法は 1,363,060 円であり、同等であることが見出された。Capecitabine 療法および UFT/LV 療法については、capecitabine 療法の薬剤関連費は 360,039 円、UFT/LV 療法は 884,841 円であり、capecitabine 療法の方が薬剤費の削減に優れていることが見出された。Capecitabine 療法は、UFT/LV 療

法より大腸がん患者の化学療法に関する費用の削減に寄与する選択になること、CapeOX 療法と FOLFOX6 療法の費用は同等であることを明らかにした。

第 5 章では、2013 年 5 月から 2015 年 12 月までの間に、進行・再発大腸がんに対して regorafenib または trifluridine/tipiracil を 2 コース以上投与された患者 44 例を対象に、regorafenib および trifluridine/tipiracil の薬剤経済学的解析を行った。Regorafenib の化学療法費は 329,212 円、支持療法費は 7,390 円、trifluridine/tipiracil の化学療法費は 174,843 円、支持療法費は 131 円で、regorafenib の方が trifluridine/tipiracil より高額であった。Regorafenib の費用効果比は 377,856 円/MST、trifluridine/tipiracil は 198,857 円/MST であることが見出された。3 次治療以降の進行・再発大腸がんに対する trifluridine/tipiracil は regorafenib より優れた費用対効果を示すことを明らかにした。

ここに報告する第 1 章から第 5 章までの研究は、外来がん化学療法における副作用モニタリングおよび薬剤師による支援の必要性、大腸がん化学療法薬の費用対効果を明らかにした。薬剤師がチーム医療の一員としてがん化学療法を支援することは重要である。

以上、本研究によって得られた知見は、薬剤師がチーム医療の一員としてがん化学療法時に薬学的介入を実践することにより、安全で安心ながん化学療法の施行に貢献できると考える。また、大腸がん化学療法を選択する際の有用な指標となり、治療選択に貢献できると考える。

謝　辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授　寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授　舘知也先生に深く感謝いたします。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授　足立哲夫先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授　北市清幸先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授　井口和弘先生に深く感謝いたします。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました大垣市民病院薬剤部長　吉村知哲先生ならびに同薬剤部　木村美智男先生、多岐に渡るご協力を賜りました大垣市民病院薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

引　用　文　献

1) 国立がん研究センター　がん登録・統計 (2017). (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html, 2018/08/27)

2) 厚生労働省　化学療法の外来実施率 (2012). (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002puj1-att/2r9852000002qbfz.pdf, 2018/08/27)

3) 後藤功一, 抗悪性腫瘍薬治験の外来運用と日本の外来化学療法の現状, *Pharma Medica*, **28**, 61-65 (2010).

4) 藤原恵一, クリニカルカンファレンス (腫瘍領域); 4. がん化学療法に関する最近の考え方 3) 外来化学療法, 日本産科婦人科学会雑誌, **59**, 356-360 (2007).

5) 松尾宏一, 飯原大稔, 岩本卓也, 緒方憲太郎, 川上和宜, 組橋由記, 黒田純子, 林稔展, 日置三紀, 吉村知哲, 米村雅人, 平成 24 年度学術委員会学術第 3 小委員会報告 外来化学療法における薬剤師の業務展開に関する調査・研究, 日本病院薬剤師会雑誌, **49**, 796-800 (2013).

6) 南博信, 山口研成, 岡野晋, 山崎直也, 新しい分子標的治療の副作用対策, がん分子標的治療, **13**, 72-78 (2015).

7) 厚生労働省　がん対策推進基本計画 (2012). (https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/gan_keikaku02.pdf, 2018/07/08)

8) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y,

Kurita A, Arai K, ACTS-GC Group, Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine, *N Engl J Med*, **357**, 1810-1820 (2007).

9) 桜本信一, 各科領域における術後補助化学療法の現状 Stage II – III 胃癌 D2 郭清後の補助化学療法, 日本癌治療学会誌, **43**, 321 (2008).

10) Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, Price KN, Ejlertsen B, Debled M, Gelber RD, Goldhirsch A, Smith I, Rabaglio M, Forbes JF, Neven P, Láng I, Colleoni M, Thürlimann B, Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence, *J Clin Oncol*, **34**, 2452-2459 (2016).

11) 四十物由香, 根本昌彦, 佐藤渉, 齋藤祥子, 青山芳文, 城向富由子, 丸山常彦, 鴨志田敏郎, 経口分子標的薬治療における薬剤師外来有用性の検討, 癌と化学療法, **40**, 901-905 (2013).

12) 厚生労働省　平成 27 年度国民医療費の概況　結果の概要 (2017). (https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/15/dl/kekka.pdf, 2018/08/27)

13) Diaby V, Tawk R, Sanogo V, Xiao H, Montero AJ, A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, **151**, 27-40 (2015).

14) Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, Harvey RD, El-Rayes BF, Flowers CR, Cost effectiveness analysis of pharmacokinetically-guided 5-fluorouracil in FOLFOX chemotherapy for metastatic colorectal cancer, *Clin Colorectal Cancer*, **13**, 219-225 (2014).

15) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N, Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders, *Cancer Res*, **57**,

4593-4599 (1997).

16) Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Kozin SV, Mino M, Cohen KS, Scadden DT, Hartford AC, Fischman AJ, Clark JW, Ryan DP, Zhu AX, Blaszkowsky LS, Chen HX, Shellito PC, Lauwers GY, Jain RK, Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer, *Nat Med*, **10**, 145-147 (2004).

17) Tamiya A, Yamazaki K, Boku N, Machida N, Kojima T, Taku K, Yasui H, Fukutomi A, Hironaka S, Onozawa Y, Safety of bevacizumab treatment in combination with standard chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a retrospective review of 65 Japanese patients, *Int J Clin Oncol*, **14**, 513-517 (2009).

18) 山村和生，石榑清，進行再発結腸直腸癌に対する First-Line　Bevacizumab 投与患者における高血圧の検討，癌と化学療法, **38**, 85-88 (2011).

19) 堀ノ内裕也，櫻田巧，中村敏己，田島壮一郎，西迫寛隆，阿部真治，寺岡和彦，久次米敏秀，川添和義，水口和生，血圧上昇を指標としたベバシズマブ投与結腸・直腸がん患者の効果予測に関する検討，薬学雑誌，**131**，1251-1257 (2011).

20) Sane DC, Anton L, Brosnihan KB, Angiogenic growth factor and hypertension, *Angiogenesis*, **7**, 193-201 (2004).

21) 島本和明，高齢者高血圧の治療，日本老年医学会雑誌, **38**, 628-630 (2001).

22) 土田知史，浅利昌大，沼田幸司，吉田達也，大佛智彦，米山克也，笠原彰夫，山本裕司，利野靖，益田宗孝，高齢者進行再発大腸癌に対する Bevacizumab 併用化学療法の安全性の検討，癌と化学療法, **39**, 1379-1383 (2012).

23) Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Bollu VK, Guo, Griffin JD, Retrospective real-world

comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukaemia, *Curr Med Res Opin*, **26**, 2861-2869 (2010).

24) Reginster JY, Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources, *Bone*, **38**, S18-S21 (2006).

25) Kimura M, Usami E, Iwai M, Nakao T, Yoshimura T, Mori H, Sugiyama T, Taramachi H, Oral anticancer agent medication adherence by outpatients, *Oncol Lett*, **8**, 2318-2324 (2014).

26) Macintosh PW, Pond GR, Pond BJ, Leung V, Siu LL, A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes, *Eur J Cancer Care (Engl)*, **16**, 380-386 (2007).

27) Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozlowski K, Paliompeis C, Latham V, Foroni L, Molimard M, Reid A, Rezvani K, de Lavallade H, Guallar C, Goldman J, Khorashad JS, Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic response on imatinib, *J Clin Oncol*, **28**, 2381-2388 (2010).

28) Nilsson JL, Andersson K, Bergkvist A, Björkman I, Brismar A, Moen J, Refill adherence to repeat prescriptions of cancer drugs to ambulatory patients, *Eur J Cancer Care (Engl)*, **15**, 235-237 (2006).

29) Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, Martiat P, Mineur P, Van Eygen K, MacDonald K, De Geest S, Albrecht T, Abraham I, Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study, *Blood*, **113**, 5401-5411

(2009).

30) Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, Grenier D, Perez E, Wolff AC, Wang X, Kastrissios H, Berry D, Hudis C, Winer E, Muss H, Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104, *J Clin Oncol*, **28**, 2418-2422 (2010).

31) Ruddy K, Mayer E, Partridge A, Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment, *CA Cancer J Clin*, **59**, 56-66 (2009).

32) Russmann S, Curkovic I, Huber M, Adverse reactions and risks associated with non compliance. *Ther Umsch*, **67**, 303-307 (2010).

33) Winkeljohn D, Adherence to oral cancer therapies: nursing interventions, *Clin J Oncol Nurs*, **14**, 461-466 (2010).

34) 長谷川浩平, 栗谷良孝, 足立充司, 新家惠子, 西井諭司, 藤田芳一, 服薬コンプライアンスのさらなる向上と薬剤管理指導業務―患者の好む薬とは―, 医療薬学, **34**, 800-804 (2008).

35) 坪井謙之介, 寺町ひとみ, 葛谷有美, 水井貴詞, 後藤千寿, 土屋照雄, 服薬アドヒアランスに影響を及ぼす患者の意識調査, 医療薬学, **38**, 522-533 (2012).

36) Tsang J, Rudychev I, Pescatore SL, Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukaemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM), *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts; Suppl) **24**, 6119 (2006).

37) 厚生労働省　院外処方率 (2009). (https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa09/1-9.html, 2019/04/04)

38) 中島輝一, 真野泰成, 大内かおり, 佐藤大輔, 岩田杏子, 樋口安耶, 江原

邦明，加藤芳徳，廣澤伊織，田島正教，土屋文人，山田治美，小瀧一，旭満里子，外来がん患者に対する薬剤師外来の役割とその評価，医療薬学, **38**, 599-608 (2012).

39) Uramoto H, Kagami S, Iwashige A, Tsukada J, Evaluation of the quality of life between inpatients and outpatients receiving cancer chemotherapy in Japan, *Anticancer Res*, **27**, 1127-1132 (2007).

40) 今村牧夫，名倉弘哲，武本千恵，外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性の検討，医療薬学, **36**, 85-98 (2010).

41) 前勇太郎，横川貴志，川上和宜，八木奈央，末永光邦，篠崎英司，松阪諭，水沼信之，濱敏弘，XELOX 療法における薬剤師外来の有用性，医療薬学, **37**, 611-615 (2011).

42) 井上忠夫，癌化学療法における薬剤師の役割，癌と化学療法，**31**，11-16 (2004).

43) MacLeod A, Branch A, Cassidy J, McDonald A, Mohammed N, MacDonald L, A nurse-/pharmacy-led capecitabine clinic for colorectal cancer: results of a prospective audit and retrospective survey of patient experiences, *Eur J Oncol Nurs*, **11**, 247-254 (2007).

44) Wong SF, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E, Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic, *Am J Health Syst Pharm*, **71**, 960-965 (2014).

45) Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, Schmidt-Wolf I, Kuhn W, Jaehde U, Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care, *Support Care Cancer*, **19**, 1009-1018 (2011).

46) Arakawa-Todo M, Yoshizawa T, Zennami K, Nishikawa G, Kato Y, Kobayashi I, Kajikawa K, Yamada Y, Matsuura K, Tsukiyama I, Saito H, Hasegawa T, Nakamura K, Sumitomo M, Management of adverse events in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib and clinical outcomes, *Anticancer Res*, **33**, 5043-5050 (2013).

47) Shah NN, Casella E, Capozzi D, McGettigan S, Gangadhar TC, Schuchter L, Myers JS, Improving the safety of oral chemotherapy at an academic medical center, *J Oncol Pract*, **12**, 71-76 (2016).

48) Holle LM, Puri S, Clement JM, Physician-pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: Insights from an academic genitourinary oncology practice, *J Oncol Pharm Pract*, **22**, 511-516 (2016).

49) 成沢香織，佐藤冨美子，柏倉栄子，佐藤菜保子，外来で分子標的治療を受けるがん患者の症状体験と QOL の関連，日本がん看護学会誌，**28**, 5-12 (2014).

50) 国立がん研究センター，がんの統計 ’14 (2016). (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2014_jp.html, 2016/3/14).

51) 大腸癌研究会，「全国大腸癌登録」報告書 vol.33 (2018). (http://www.jsccr.jp/registration/report.html, 2019/06/06).

52) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International multicentre pooled analysis of B2 colon cancer trials (IMPACT B2) investigators, *J Clin Oncol*, **17**, 1356-1363 (1999).

53) Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, Jones J, Rockette H, Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes’ B versus Dukes’ C colon cancer: Results from four National surgical

adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04), *J Clin Oncol*, **17**, 1349-1355 (1999).

54) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators, Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer, *N Engl J Med*, **350**, 2343-2351 (2004).

55) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer, *J Clin Oncol*, **29**, 1465-1471 (2011).

56) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Colman LK, Soran A, Yothers G, Wolmark N, Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National surgical adjuvant breast and bowel project protocol C-06, *J Clin Oncol*, **24**, 2059-2064 (2006).

57) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W, Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer, *N Engl J Med*, **352**, 2696-2704 (2005).

58) Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K,

Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer, *Int J Clin Oncol*, **20**, 207-239 (2015).

59) Wen F, Yao K, Du Z-D, He X-F, Zhang P-F, Tang R-L, Li Q, Cost-effectiveness analysis of colon cancer treatments from MOSAIC and No. 16968 trials, *World J Gastroenterol*, **20**, 17976-17984 (2014).

60) Xie Q, Wen F, Wei YQ, Deng HX, Li Q, Cost analysis of adjuvant therapy with XELOX or FOLFOX4 for colon cancer, *Colorectal Dis*, **15**, 958-962 (2013).

61) Maniadakis N, Fragoulakis V, Pectasides D, Fountzilas G, XELOX versus FOLFOX6 as an adjuvant treatment in colorectal cancer: an economic analysis, *Curr Med Res Opin*, **25**, 797-805 (2009).

62) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458 (2013).

63) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J, Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study, *J Clin Oncol*, **26**, 2013-2019 (2008).

64) Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F, Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status, *J Clin Oncol*, **29**,

2011-2019 (2011).

65) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P, Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study, *Ann Oncol*, **22**, 1535-1546 (2011).

66) Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, Flowers CR, First- and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis, *J Clin Oncol*, **33**, 1112-1118 (2015).

67) Carter HE, Zannino D, John Simes R, Schofield DJ, Howard K, Zalcberg JR, Price TJ, Tebbutt NC, The cost effectiveness of bevacizumab when added to capecitabine, with or without mitomycin-C, in first line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the Australasian phase III MAX study, *Eur J Cancer*, ***50***, 535-543 (2014).

68) Ruiz-Millo O, Albert-Mari A, Sendra-Garcia A, Jimenez-Torres NV, Comparative cost-effectiveness of bevacizumab-irinotecan-fluorouracil versus irinotecan-fluorouracil in first-line metastatic colorectal cancer, *J Oncol Pharm Pract*, **20**, 341-350 (2014).

69) Díaz-Rubio E, Pietrantonio F, de Braud F, Continuing single-agent bevacizumab as maintenance therapy after induction XELOX (or FOLFOX) plus bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer, *Oncologist*, **17**, 1426-1428 (2012).

70) Rinaldi F, George E, Adler AI, NICE guidance on cetuximab, bevacizumab, and panitumumab for treatment of metastatic colorectal cancer after first-line

chemotherapy, *Lancet Oncol*, **13**, 233-234 (2012).

71) Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C, The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales, *Eur J Cancer*, **43**, 2487-2494 (2007).

72) Shiroiwa T, Motoo Y, Tsutani K, Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer, *Mol Diagn Ther*, **14**, 375-384 (2010).

73) Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY, PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol*, **32**, 2240-2247 (2014).

74) 野村久祥，永井茂，篠原高雄，岩下光利，矢島正純，高戸谷繁通，婦人科卵巣がん患者 Weekly Paclitaxel Carboplatin 併用化学療法 (TC 療法) における医療費の比較，癌と化学療法, **34**, 1091-1094 (2007).

75) 稲毛俊介，伊勢雄也，大林雅彦，片山志郎，弦間昭彦，切除不能非小細胞肺がんにおける Carboplatin and Weekly Paclitaxel 併用療法と Cisplatin and Docetaxel 併用療法の薬剤経済学的比較検討，癌と化学療法，**37**，2093-2100 (2010).

76) 栗原竜也，小林真理子，向後麻里，米山啓一郎，伊東那々子，須永登美子，小西一男，井廻道夫，戸部敞，木内祐二，切除不能進行膵がん患者に対する化学療法の費用効果分析—Gemcitabine 療法 vs S-1 療法—，癌と化学療法, **37**, 659-664 (2010).

77) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A, RECOURSE Study Group, Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med*, **372**, 1909-1919 (2015).

78) Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, Flowers CR, Cost-effectiveness analysis of regorafenib for metastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol*, **33**, 3727-3732 (2015).

79) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group, Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, **381**, 303-312 (2013).

80) 郷真貴子，五十川万喜幸，木村美智男，岩井美奈，宇佐美英績，吉村知哲，安田公夫，経口分子標的薬による肺がん化学療法施行患者の QOL 評価と副作用に対する意識調査，日本病院薬剤師会雑誌, **51**, 1462-1466 (2015).

略　語

5-HT_3 antagonist	5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist
5-FU	5-fluorouracil
5-FU/LV	5-fluorouracil/leucovorin
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor
ALT	alanine aminotransferase
ARB	angiotensin II receptor blocker
AST	aspartate aminotransferase
Bmab	bevacizumab
CapeOX	capecitabine + oxaliplatin
CS	customer satisfaction
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern cooperative oncology group
FOLFIRI	5-fluorouracil/leucovorin + irinotecan
FOLFOX	5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
LV	leucovorin
LYG	life-year gained
MST	median survival time
QALY	quality adjusted life year
QOL	quality of life
RDI	relative dose intensity
S-1	tegaful/gimeracil/oteracil potassium

SD	standard deviation
T-Bil	total bilirubin
UFT/LV	uracil and tegafur/leucovorin
VEGF	vascular endothelial growth factor
WNL	within normal limits