

氏名(生年月日) **野口裕介** (1976年4月30日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博薬 第222号

学位授与の日付 2021年3月20日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 薬剤師による有害事象モニタリング業務に基づくタキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避とその危険因子の探索

論文審査委員 (主査) 教授 西口 工 司

(副査) 教授 矢野 義 孝

(副査) 教授 長澤 一 樹

論文内容の要旨

序章

がん薬物療法における有害事象は、発現頻度が高く、生命を脅かす重篤な症状を呈する機会が多いことが大きな特徴である。一方で、医療従事者にも患者自身にも認知が容易でない有害事象が存在し、生命を脅かすことは少ないものの、重症化により患者の生活の質が著しく低下する場合がある。認知が容易でない有害事象は、その発現頻度さえ不明であることが多く、重症化を検知する方策も確立されていない。このような問題点を解決するためには、医師だけではなく、あらゆる薬剤に関して幅広い知識を有している薬剤師が、併用薬なども加味し、患者の薬物療法全体を視野に入れて、抗がん薬の有害事象を網羅的にモニタリングすることが有益であると考えられている。しかし、これまで、実践例はほとんど報告されていなかった。

そこで本研究では、外来化学療法室に常駐する薬剤師による全患者を対象とした有害事象モニタリング業務を構築し、これまで医療従事者の関心が低く認知が容易でなかったタキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避に向けた検討を実施した。

第1章 外来がん化学療法における有害事象モニタリング業務の構築

外来化学療法室に常駐する薬剤師による全患者を対象とした有害事象モニタリング業務を構築し、業務効率化のために有害事象チェックシートを導入した。本章では、有害事象モニタリング業務の有用性を明らかにする目的で、有害事象モニタリング業務導入前後に対象となった患者(37例)のカルテを遡及的に調査し、有害事象の検出頻度を比較検討した。チェックシートを用いることで外来化学療法記録の作成時間は有意に短縮した。血液毒性などの臨床検査値を用いて評価可能な有害事象の検出頻度は、業務導入前後でほぼ同等であったものの、疲労や食欲不振などの検出頻度は、業務導入前の値を20%以上顕著に上回った。また、これまで認知が容易でなかった有害事象(心悸亢進や眼瞼機能障害など)の検出にも有効であった。さらに、オキサリプラチンによる末梢神経障害やイリノテカンによる下痢などの有害事象の重症化回避に有用であった症例(7例)も存在した。したがって、薬剤師による有害事象モニタリング業務が、認知が容易でない有害事象の検出のみならず、重症化の回

避についても有用である可能性が示唆された。

第2章 タキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避とその危険因子の探索

第1章では、限定した期間に少数の患者を対象とした検討であったため、有害事象モニタリング業務の有用性を担保するには限界があった。一方、本業務の対象を外来患者だけではなく入院患者も含めた院内の全患者に拡大し、長期間にわたって業務を実施するなかで、タキサン系抗がん薬を投与中の患者において、眼障害を発現する症例が散見された。すでに、タキサン系抗がん薬の有害事象として眼障害の存在は報告されていたものの、併用薬の影響や発現の危険性が高い患者集団の特徴などは明らかにされていなかった。そこで本章では、タキサン系抗がん薬であるパクリタキセルおよびドセタキセルによる有害事象としての眼障害に着目し、その重症化回避に必要な情報を明らかにするとともに、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性について検証した。

第1節 パクリタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索

患者背景、臨床検査値、併用薬などのデータを電子カルテから後方視的に収集し、パクリタキセルの眼障害発現に関連する危険因子について検討した。眼障害は、パクリタキセル投与患者の10.2% (128名中13名) に認められた。41項目の独立変数のなかから眼障害発現の危険因子を探索した結果、多変量ロジスティック回帰分析により、パクリタキセルの総投与量 (819 mg/m²以上)、ならびにパクリタキセル投与開始時のALP高値 (256 U/L以上) が、パクリタキセルによる眼障害発現の危険因子であることが示された。そこで眼障害を発現した患者 (13名) の臨床経過を追跡した結果、視力低下、霧視などの眼障害が不可逆的であること、ならびにパクリタキセルの投与量増加が眼障害の重症化を引き起こす要因である可能性が示唆された。また、ALPの高値は胆管障害に起因することから、それによるパクリタキセルの胆汁排泄の減少がその眼部への分布を増大させ、眼障害発現を誘発したと考えられる。

第2節 ドセタキセルによる眼障害発現に関する危険因子の探索

流涙や涙道閉塞などの眼障害が報告されているドセタキセルの眼障害発現に関連する危険因子について、前節と同様に解析に用いるデータを電子カルテから後方視的に収集し、検討した。その結果、眼障害は、ドセタキセル投与患者の7.9% (89名中7名) に認められた。44項目の独立変数のなかから眼障害発現の危険因子を多変量ロジスティック回帰分析により探索したところ、ドセタキセルの総投与量 (300 mg/m²以上)、ならびにシクロホスファミドの併用が、ドセタキセルによる眼障害発現の危険因子であることが示された。眼障害を発現した患者 (7名) の臨床経過の追跡調査により、ドセタキセルによる流涙は可逆的であるが、視力低下は不可逆的であることが示唆された。また、ドセタキセルは主にCYP3A4によって代謝されるが、同様にそれによって代謝されるシクロホスファミドが併用された結果、ドセタキセルの血中濃度が上昇し、眼組織などへの分布量が増大したため、眼障害発現の危険性が高くなったことが推察される。

総括

本研究では、薬剤師による患者面談の実施が、患者自身に身体症状の変化と抗がん薬との因果関係を認識させ、これまで認知が容易でなかったタキサン系抗がん薬による眼障害の存在を明らかにすることが示された。これは薬剤師による積極的な患者への働きかけが患者教育に繋がり、信頼関係が築

けたことによるものであり、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性を明確に示す根拠であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

《緒言》

がん薬物療法における有害事象として、医療従事者にも患者自身にも認知が容易でない有害事象が存在し、重症化により患者の生活の質が著しく低下する場合がある。このような有害事象は、その発現頻度さえ不明であることが多く、重症化を検知する方策も確立されていない。そこで申請者は、このような問題点を解決する目的で、外来化学療法室に常駐する薬剤師による有害事象モニタリング業務を構築し、これまで認知が容易でなかったタキサン系抗がん薬に起因する眼障害に関して検討したうえで、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性について検証した。

《審査結果の要旨》

第1章 外来がん化学療法における有害事象モニタリング業務の構築

有害事象モニタリング業務導入前後の患者カルテを遡及的に調査した。疲労や食欲不振などの検出頻度は業務導入前の値を顕著に高めるとともに、心悸亢進や眼瞼機能障害などの認知が容易でない有害事象の検出にも有用であることを示唆した。また、本業務を介した薬剤師の介入は、有害事象の重症化回避に有用である可能性を示した。したがって、薬剤師による有害事象モニタリング業務が、がん化学療法による有害事象の制御に有効である可能性を明らかにした。

第2章 タキサン系抗がん薬に起因する眼障害の重症化回避とその危険因子の探索

パクリタキセルおよびドセタキセルによる認知が容易でない有害事象として眼障害に着目し、その重症化回避に必要な情報を明らかにするとともに、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性について検証した。患者背景、臨床検査値および併用薬に関して患者カルテから後方視的に収集した結果、眼障害はパクリタキセル投与患者の10.2%およびドセタキセル投与患者の7.9%に認められた。また、眼障害発現の危険因子について探索した結果、いずれについても投与量の増加に伴い重症化する可能性を示唆した。さらに、パクリタキセルについては投与開始時に胆管障害を有する患者の場合、およびドセタキセルについてはシクロホスファミドを併用する患者の場合、眼障害発現の危険性が高まる可能性を示した。

《結論》

本研究では、これまで認知が容易でなかったタキサン系抗がん薬による眼障害の存在に加えて危険因子を明らかにするとともに、薬剤師による有害事象モニタリング業務の臨床的有用性を明確に示した。これらの知見は、タキサン系抗がん薬の適正使用に対して有益な情報を提供するとともに、がん薬物療法における薬剤師業務の科学的な基盤形成に寄与するものと考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。