

## 題目：乳がんの治療効果向上に関する研究

医療・生命薬学専攻

杉山奈津子

キーワード: 乳がん、平均相対用量強度、術前化学療法、個別化医療、薬剤師ニーズ

### 【研究の背景と目的】

化学療法を含むがん治療は、近年、入院治療から外来治療へシフトしつつあり、薬剤師の外来での関わりが望まれている。しかし、外来薬剤師業務で保険診療上の算定が可能となっているのは、一部の業務のみであるため、多くの施設では業務として確立していない現状がある。本研究では、乳がん患者等への外来薬剤師業務を探索し新たな業務の確立をめざすべく検討を行った。

乳がんはサブタイプに分類され、術後の薬物療法はサブタイプによって異なるものの、術前薬物療法レジメンの化学療法メニューや用量はサブタイプによる違いはない。本研究では、乳がんの各サブタイプにおける治療効果向上を目的とした個別化医療への新たな知見を得るための検討を行った。

### 【方法】

#### 1. 外来における薬剤師の取組みについての検討

##### 1) 外来診察室陪席における薬剤師ニーズ

順天堂大学医学部附属順天堂医院乳腺センター外来(以下、乳腺センター外来)において、2010年4月～7月、週2日、乳腺専門医の外来診察室に1日8時間陪席し、薬剤師が関わった全件数について多重応答分析を用いて調査した。

##### 2) ニボルマブ投与後にスティーブンス・ジョンソン症候群とCPK上昇を呈した1症例

国際医療福祉大学病院外来において、左腎細胞がん左腸骨転移再発で、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)を含め多くの薬剤が投与された患者にスティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS)とCPK上昇が発現し、被疑薬の推定・検索を行った。

##### 3) 外来における副作用早期発見のためのフローチャート作成

国際医療福祉大学病院薬剤部において、ICIの皮膚障害に対する独自のフローチャートを作成した。2018年7月、同病院の薬剤師31名を対象に、フローチャートの有用性についてのアンケート調査を実施した。

#### 2. 乳がんの各サブタイプにおける術前化学療法の用量強度と予後との関係についての検討

乳腺センター外来において、2009年1月～2018年1月に術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)後手術を行った女性乳がん患者409名を平均相対用量強度[average relative dose intensity: ARDI(%)]100%群と100%未満群との2群に分類した。全生存期間(overall survival: OS)および無再発生存期間(recurrence-free survival: RFS)を評価項目とし、サブタイプ別にCox比例ハザードモデルを用いて、後ろ向きコホート研究にて調査した。

### 3. ホルモン受容体陽性乳がん患者に対するホルモン値（E2）と予後の関係についての検討

乳腺センター外来において、2007年2月～2018年5月にNACを行ったホルモン受容体陽性の乳がん患者で、手術後抗ホルモン治療薬(tamoxifen:TAM)投与中かつホルモン値(E2、FSH)を測定している患者44名を「卵巣機能低下(シニア)群(FSH  $\geq$  10 mIU/mLかつE2 < 30 pg/mL)」と「卵巣機能正常(ヤング)群」の2群に分類した。OSおよびRFSを評価項目とし、Cox比例ハザードモデルを用いて後ろ向きコホート研究にて調査した。

#### 【倫理上の配慮】

本研究は本学と順天堂大学の倫理審査委員会の承認を得ている（国際医療福祉大学承認番号18-Io-27、順天堂大学受付承認番号17-269）。

#### 【結果および考察】

##### 1. 外来における薬剤師の取組みについての検討

- 薬剤師の関わり件数は193件/4か月(193/554)であり、外来での薬剤師ニーズは「患者への副作用聴取」「患者からの質問(副作用、薬物治療)対応」から「患者への問診」へと変化した。薬剤師が医師の診察前に問診を行い、その情報を共有することで医師の負担軽減に寄与すると考えられた。
- 「医師からの質問」では「副作用」が40%(33/82)と最も多かった。タイムラグなく質問できる環境にある場合、医師からの薬剤師ニーズは高いと考えられ、薬学的問題解決プロセスが効率化されると考えられた。
- ICI投与中に免疫学的有害事象(immune-related Adverse Event: irAE)を発現した場合、腫瘍縮小効果の有無にかかわらず、投与中止後もirAEの発現について常に注意する必要があると考えられた。
- ICIの皮膚障害対応フローチャートは職種間の共通ツールとしての一案にすぎないが、84%(26/31)の薬剤師から有用であるという回答が得られた。よって、本フローチャートは活用しやすいと考えられる。

##### 2. 乳がんの各サブタイプにおける術前化学療法の用量強度と予後との関係についての検討

- OSはいずれのサブタイプにおいても有意差は認められなかった。RFSはLuminal typeにおいて、有意差を認め( $P < 0.01$ )、それ以外のサブタイプでは有意差は認められなかった。Luminal typeは化学療法の感受性が低いといわれているため、ARDI 100%が重要になると考えられた。
- OSでは有意な差がみられなかったが、今回の観察期間の中央値は5.5年であり、観察期間10年を満たさないものが多く結果に影響したと考える。

##### 3. ホルモン受容体陽性乳がん患者に対するホルモン値（E2）と予後の関係についての検討

- E2産生量の多いヤング群において予後不良であると予想されたが、OSおよびRFSにおいて有意差は認められなかった。このことより、TAM服用患者は術後治療よりもNACの完遂状況が予後に影響を及ぼすと考えられた。

#### 【結語】

外来診察室における薬剤師ニーズは、従来の薬剤師業務に加え問診業務があった。今後の外来での薬剤師業務の展望として、問診スキルの修得(問診項目マニュアル、外来薬剤師のクリニカルラダーの整備)と副作用の早期発見のための取組み(ICIフローチャートの作成、院内周知)が重要であると考えられた。乳がんにおける個別化医療として、Luminal typeでありかつTAMを服用する患者においては、NACのARDIを100%に維持することが重要であることが示唆された。その他のサブタイプにおいては、NACのARDI維持は予後に影響しない可能性があると考えられた。