

安全かつ効果的ながん薬物治療をめざして レンビマ外来と経口抗がん薬勉強会

大分大学医学部附属病院

【病院概要】 大分大学医学部附属病院

所在地：大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

診療科目：消化器内科、循環器内科、総合内科・総合診療科、
精神科、乳腺外科、心臓血管外科、脳神経外科、
整形外科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、麻酔科、
救命救急科 ほか

病床数：618床（一般588床、精神30床）

薬剤師数：36名

外来で経口抗がん薬による治療を受けるがん患者が増え続ける中、大分大学医学部附属病院薬剤部はレンバチニブ（レンビマ）服用患者を対象とする薬剤師外来や医師との共同研究をはじめ、数々の先駆的な試みを進めています。さらに、地域の病院・薬局薬剤師を対象とした経口抗がん薬の勉強会も定期的開催。豊富な専門的知識やノウハウを有する大学病院の薬剤部として、全体的な薬剤師の対応力向上にも積極的に取り組んでいます。

取材：2019年8月9日 大分大学医学部附属病院（大分県由布市）



大分大学医学部附属病院 副病院長
薬剤部教授 薬剤部長
伊東 弘樹 先生



大分大学医学部附属病院 薬剤部
副薬剤部長 / がん専門薬剤師
龍田 涼佑 先生



大分大学医学部附属病院 薬剤部
副薬剤部長
田中 遼大 先生

レンビマ服用患者を対象に薬剤師外来 治療継続を図り、大学の役割を果たす

大分大学医学部附属病院（以下、同院）の薬剤部は、2018年8月からレンビマを服用する外来患者に継続的な服薬指導や副作用モニタリングを行うための薬剤師外来（以下、レンビマ外来）を開始しました。薬剤部長の伊東弘樹先生は「外来患者をフォローアップする必要性を感じていました」と振り返ります。

「2012年から外来化学療法室に薬剤師を常駐させて患者指導を行うなど、もともとがん薬物療法の対応には力を入れていました。また、外来患者の支援に関していえば、2015年から物忘れ外来を受診する認知症の患者さんや家族に、服薬アドヒアランスの向上を目的とした面談を行ってきました。近年は経口抗がん薬の種類も増え、支持療法の進歩などもあり、がん薬物治療は入院から外来へとシフトしてきて

います。一方で当院の外来化学療法室での患者指導は注射薬のみであり、経口抗がん薬服用患者にも介入する必要性を強く感じていました。経口抗がん薬でも認知症と同じような取り組みを行うべきと考え、レンビマ外来をスタートさせたのです」

数ある経口抗がん薬の中から、なぜレンビマを対象としたのでしょうか。一つは、消化器内科医が薬剤師外来での介入を望んでいたこと。さらに、治療の中断を防ぐ、大学病院としての役割を果たすという観点からも、「レンビマ服用患者に介入する意義は大きい」と伊東先生は考えたそうです。「レンビマは高血圧をはじめ複数の副作用が報告されており、休薬や投与中止に至らないようにするには、副作用の早期発見や重篤化防止、そのための患者指導が重要になります。しかし、切除不能な肝細胞癌に関しては2018年3月に効能・効果追加の承認がなされたばかりということもあり、薬剤師外来で介入しているという事例は私が知る限りではありませんでした。先例のない試みを行い、その効果や意義を発信していくことは、大学病院の薬剤師が積極的に担うべき役割の一つだと私は思っています」

診察前の空き時間に面談 独自ツールを活用し、対応を標準化

同院ではレンビマは原則、入院導入となります。入院中は病棟担当薬剤師が薬剤の服用方法や生活上の注意点などの指導および副作用モニタリングを行い、2〜3週間で退院、外来へと移行します。「退院時指導の際に病棟担当薬剤師は、退院後も薬剤師外来で継続指導を行うことについてあらかじめ説明します。また、入院時の患者さんの状態や指導内容などは、外来担当薬剤師と情報共有が図られています。レンビマ外来での介入は初回の外来受診時から開始しますが、入院から外来への引き継ぎはきちんと行われており、患者さんが戸惑うようなこともありません」

こう説明するのは、がん専門薬剤師であり、レンビマ外来担当の龍田涼佑先生です。外来受診のために来院した患者さんは、まず採血を実施。その後、診察までの空き時間を利用し、外来化学療法室の一室で薬剤師が面談を行います。血圧や皮膚の状態などを直接チェックするとともに、自宅での様子を書き込んだレンビマDIARYと面談前に記入してもらう問診票(図1)を用いて、副作用の有無や程度、服薬アドヒアランスなどについて聞

図1: レンビマ問診票

レンビマ問診票 外来用(肝細胞癌)

ID _____ お名前 _____ 月 日 (内服開始 日目)

1. 気になる身体の症状はありますか?

☐ 元気がない ☐ 疲労感 ☐ 悪寒 ☐ 発熱 ☐ 息苦しさ
☐ 食欲不振 ☐ 首元の腫れ ☐ 出血 ☐ 激しい腹痛 ☐ むくみ
☐ 尿が泡立つ ☐ 便秘

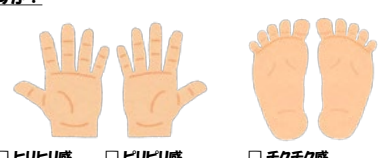
2. 血圧管理の頻度を教えてください

☐ 本日の血圧: mmHg / mmHg
☐ 毎日測定している ☐ 週に1回程度 ☐ 来院時のみ ☐ 測っていない
☐ 血圧の気になる日の有無 (有・無)
☐ 収縮期血圧/拡張期血圧目安(記憶にある範囲で): ~ mmHg / ~ mmHg

★Point★
 ① 1日2回、毎日同じ時間に測る習慣をつけましょう。
 ② 1〜2分静かに座ってから測りましょう。

3. 手足の症状はありますか?

☐ なし ☐ あり



☐ 皮膚の違和感 ☐ ひびき感 ☐ びりびり感 ☐ チクチク感
☐ 痛みのない症状 ☐ ぼてい感 ☐ 赤み ☐ むくみ
☐ その他() ☐ 乾燥 ☐ ひび割れ ☐ 角質が厚くなる

＜予防で使用しているお薬＞

保湿剤(ベリリン類似物質) 使用回数 _____ 回 朝 昼 夕 眠前 その他()
 ステロイド軟膏() 使用回数 _____ 回 朝 昼 夕
 化粧品・OTCなど()

★Point★
 ① 保湿剤の使用量も意識しましょう。
 ② お風呂あがりに保湿剤を塗りましょう。靴下や手袋も効果的です。
 ③ 最低でも1日2〜3回は保湿する習慣をつけましょう。
 ④ 手や足に負担がかかることは控えましょう。

大分大学医学部附属病院 薬剤部

4. 下痢は起こしていませんか? 激しい腹痛を伴う下痢便はありませんでしたか?

☐ なし ☐ あり (症状はどのくらい続きましたか: 月 日 ~ 月 日)
☐ 1日4〜6回 ☐ 1日7回以上 排便回数が増加した (ロペラミドは内服しましたか?)
☐ していない ☐ 1日1回 ☐ 1日2〜3回 ☐ 1日4回以上

★Point★ 下痢をした時は水分摂取や食事の内容にも意識しましょう。

5. 意識障害(多幸感や抑うつ状態)、異常行動(時・場所がわからない、物を取り違える)、羽ばたき振戦(手のひらを反すと手指がふるえる)等はありませんでしたか?

☐ なし ☐ あり ⇒ 症状 ()

6. 胸の痛みや締め付け感、手足のしびれ、片足の急激な痛み等はありませんか?

☐ なし ☐ あり 症状の程度や頻度はどれくらいですか?
 (程度:) (頻度: 回/週)

<<その他相談したいことがあればお伝え下さい>>

<医療従事者 記入欄>

☐ 分子標的薬の治療歴 (無・有 ⇒ 薬剤名:)
☐ 退院時の体重 (60kg未満・60kg以上)
☐ 発疹・掻痒 (有・無)
☐ 脱毛 (有・無)
☐ 消化器症状 (有・無) ⇒ 有の場合は、下記項目にチェック (吐き気・嘔吐・口内炎・下痢・便秘・腹痛)
☐ 声のかすれ (有・無)
☐ お薬手帳 (有・無)
☐ 血圧手帳 (有・無)
☐ その他()
☐ 血小板: _____ 万/μl ☐ TSH: _____ μU/mL
☐ 血中アンモニア値: _____ μg/dL
☐ 脳症症状: なし or あり (昏睡度分類 I □ II □ III □ IV □ V)
☐ 尿蛋白(定性検査): 陰性 1+ 2+ 3+ 4+ or 蛋白/クレアチニン比: _____ P/C
 ※ 3+ 以上であれば定量検査: Grade _____
☐ その他()

記載者 _____

大分大学医学部附属病院 薬剤部

き取りを進めていきます。このとき得た情報およびそれに基づく処方提案などは、すべて診察前に医師に伝えられます。

「レンビマ服用中に起こる可能性のある副作用は多岐にわたります。面談時に用いる問診票は、それらを漏れなくピックアップするために考案したものです。また、担当する薬剤師によって対応や提案の内容にバラツキが生じないように、副作用ごとの対応方法を具体化したマニュアル(図2)や支持薬のフローチャートも作成しています。いずれも医師と協議してまとめました」(龍田先生)

レンビマ外来を担当するのは龍田先生を含む3名の薬剤師で、オンコール体制で対応しています。面談の所要時間は15~20分。2018年8月からの1年間で15名に介入し、休薬や減量、支持療法などの処方提案はすでに20件を超えています。薬剤を交付する保険薬局(以下、薬局)との連携は、「必要に応じてお薬手帳を介して指導内容などを伝えていきます」(龍田先生)とのこと。なお、次の受診日までの間に副作用が出現、症状が悪化するなどした場合は、電話での対応も行っているそうです。

より効果的かつ安全に用いるために 母集団薬物動態モデルを構築へ

レンビマのより効果的かつ安全な投与法の確立をめざして、入院患者を対象とした医師との共同研究も進めています。田中遼大先生は、その背景を以下のように説明します。
「現在進めている研究と今後予定している研究は、一口で言う

とTDM(Therapeutic Drug Monitoring)に関連するものです。TDMというと、まずイメージするのは抗菌薬や免疫抑制剤ではないかと思います。ですが、近年はいくつかの経口の分子標的薬において、血中濃度と有効性、安全性の関連について報告されています¹⁾。当院でも、複数のBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬において、高感度同時測定法の確立やその臨床応用に関する研究を行ってきました」

レンビマでも同種の研究を開始したのは、同剤が根治切除不能な肝細胞癌の効能・効果追加の承認を取得してから日が浅く、根治切除不能な甲状腺癌以外の薬物動態に関連する報告がないことに加え、「臨床的意義が大きい」からだと田中先生は説明します。

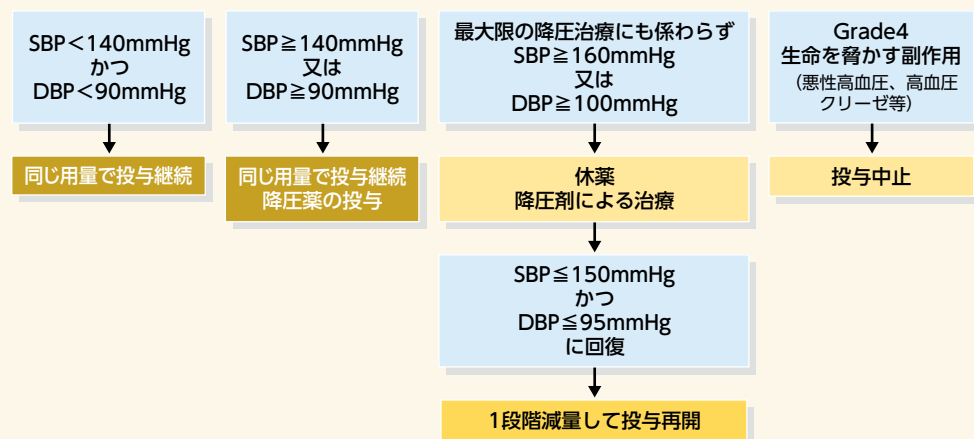
「レンビマは血漿蛋白結合率が約98%と非常に高く²⁾、代謝に関わるCYP3Aには遺伝子多型が存在します³⁾。肝細胞癌症例では、たとえば肝炎ウイルスの感染などが原因で肝硬変に進展しているケースもあり、その進行度によって蛋白合成能やCYP3Aの発現に個人差が生じ、個体間変動が大きくなる可能性があります。至適投与量を決定することが困難な薬剤といえるのです。したがって、体重のみを基準に投与量を決定するのではなく、母集団薬物動態(Population Pharmacokinetics: PPK)モデルによる投与设计が望ましいと考えました」

母集団薬物動態モデルの構築に向けては、すでに10例を超える肝細胞癌患者のレンビマ初回投与時の血中濃度の推移、薬物動態パラメータおよびそれに影響を与える因子などについて調

査を進めているとのことで、「もう少し症例を追加して本格的な解析に入りたい」と田中先生は言います。

医師との新たな共同研究も視野に入れています。レンビマ外来で介入している肝細胞癌患者を対象に血中濃度を測定し、有効性および安全性との相関を評価するというものです。「母集団薬物動態モデルの研究の過程で、医師から『血中濃度と副作用が関係している可能性もあるのでは』と指摘されたことがきっかけです」と田中先生。具体的な開始時期は未定ながらも、仮にこの研究

図2: 副作用対応マニュアル(高血圧のみ抜粋)



大分大学医学部附属病院 薬剤部 提供

レンビマの〔用法・用量に関する使用上の注意〕 (切除不能な肝細胞癌)

2. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて、添付文書記載の〔減量段階基準〕〔減量、休薬及び中止基準〕を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。

レンビマの〔使用上の注意〕

1. 慎重投与 (1) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〔用法・用量に関する使用上の注意〕、〔重要な基本的注意〕及び〔重大な副作用〕の項参照〕

を通して有効血中濃度が明らかになれば、TDMの結果に基づいた薬剤師外来での用量調節も可能になるなど、個別化医療への貢献が期待できます。

地域の薬剤師をバックアップ がん薬物療法相談窓口と 経口抗がん薬勉強会

繰り返しになりますが、がん薬物治療の入院から外来へのシフトが進む中で、薬剤師への期待や求められる役割も拡大しています。しかし、大分県ではそれを担うことのできる人材が不足していると伊東先生は言います。

「大分県内でがん専門薬剤師の資格を持つ薬剤師は3名しかおらず、うち2名は当院の所属です(2019年8月時点)。がん薬物療法認定薬剤師の認定者も8名しかいません(2019年8月時点)。大分県にはがん診療連携拠点病院が6カ所ありますが、専門ないしは認定薬剤師が不在の病院もあるのです。また、経口抗がん薬による治療の拡大に伴い、病院薬剤部と薬局による薬業連携の重要性も増してきていますが、抗がん薬を扱った実績が少ないことなどから、がん薬物治療への対応に消極的な薬局も少なくありません」

現状を変えるはじめての一步として、同院薬剤部は2017年5月に『がん薬物療法相談窓口』を開設しました。化学療法のレジメンやスケジュール、投与量、抗がん剤の調製方法などについて、地域の病院・薬局薬剤師からのFAXやメール、電話(緊急時のみ)での相談に、同院の専門・認定薬剤師が対応しています。「つい先日、抗がん剤の調製方法について問い合わせを受けました。その施設で扱ったことのない抗がん薬だったため、当院でどう調製しているのかを知りたいとのことでした」(龍田先生)

2017年11月からは、地域の病院、薬局薬剤師を対象とした経口抗がん薬の勉強会も開始しました。大腸がん、乳がん、肺がん、血液がんそれぞれの病態や疫学、治療方法、経口抗がん薬の処方監査や副作用マネジメント、支持療法などについて、同院の専門および認定薬剤師が講義を行うもので、2019年6月までに計6回開催しています。これまでに178名の薬剤師が参加。内訳は病院薬剤師が103名、薬局薬剤師が75名となっています。

毎回50名程度の薬剤師が出席しており、満足度調査でも「満足」「やや満足」とする回答が9割を超えるなど、好評であることは間違いありません。龍田先生は「今後は施設ごとにどのような変化があったかを評価していきたい」と話します。

「5回目の勉強会ではケーススタディ形式のグループワークを取り入れました。[座学だと思っていた]など最初は歓迎されなかったのですが、終わってみると「もっとゆっくり話す時間がほしかった」といった意見も多く聞かれました。このときは

大腸がんと肺がんの2症例を取り上げていたことを踏まえ、6回目のグループワークは乳がんの1症例に絞り、十分なディスカッションの時間を設けました」(龍田先生)

地域の中小病院に薬剤師を派遣 県内全域で対応力の底上げをめざす

大分県には薬学部を有する大学がなく、薬剤師そのものが少ないという地域事情があります。中小病院ともなれば常勤薬剤師が1名しかいない病院も少なくありません。こうした病院の薬剤師をバックアップするために、同院薬剤部では自院の薬剤師を地域の病院に派遣するという全国的にも稀な活動を2015年から続けています。伊東先生や龍田先生、田中先生らが竹田市、豊後大野市、中津市などの4病院に毎週もしくは2週おきに出向き、薬物治療やそれに関わる業務全般について大学病院のノウハウを提供するなど、助言や指導を行っています。

伊東先生は「薬剤師不足の手助けのために始めた取り組みですが、当院の薬剤師にもプラスとなっています」と言い、実際に地域の病院に出向く龍田先生や田中先生も同調しました。「当院では電子カルテや抗がん薬の調製支援システムを利用して業務を行っています。しかし一歩外に出れば、そうしたシステムが整っていない現場も多く、当院がいかに恵まれた状況にあるかがよくわかりました」(龍田先生)

「当院でTDMを行った場合、すぐに測定結果が出ます。一方、地域の病院では外部委託するため、結果が数日後になることがほとんどです。そうしたタイムラグも考慮して投与設計を考えなければなりません。大学と異なる対応が求められ、自分自身の薬剤師としての幅を広げる助けになったと感じています」(田中先生)

大学から地域へ——。先の経口抗がん薬の勉強会についても、いずれは同じスタンスで行いたいと伊東先生は展望を語ります。「開催が平日夜ということもあり、勉強会に参加している薬剤師の多くが大分市やその周辺の方々です。遠方から参加するのはなかなか難しい。一方で、県内全域において薬剤師の対応力の底上げを図っていく必要性は感じています。いままでは無理でも、当院から出向くかたちで勉強会を行うことは視野に入れていかなければならないと思っています」

大学病院の使命は「臨床」「教育」「研究」の3つの機能を果たすこと。地域でがん患者を支える、支えようとする薬剤師を積極的に支援する同院の薬剤部のあり様は、まさしくその一翼を担うものといえるのではないのでしょうか。

1) Gao B et al. J Clin Oncol. 2012 Nov 10; 30(32): 4017-25.

2) Mano Y et al, Biopharm Drug Dispos. 2019 Sep; 40(8): 307-311.

3) Gardiner SJ et al, Pharmacol Rev. 2006 Sep; 58(3): 521-90.