

＝総 説＝

がん専門薬剤師の誕生と育成の歴史、臨床における役割

History of the establishment and training of the oncology pharmacist in Japan, and their role in clinical practice

河原昌美*

Masami Kawahara *, Ph.D.

愛知学院大学薬学部臨床薬学講座

Department of Clinical Pharmacy and Sciences, School of Pharmacy, Aichi-Gakuin University

Summary

Malignant tumors are the leading cause of death in Japan, and various policies are being implemented, including Cancer Control Act enacted in 2006. Since the 1990s, the work of pharmacists in wards has been highly evaluated and their work have expanded. In the United States, the board-certified oncology pharmacist (BCOP) authorization was started in 1998 by the Board of Pharmacy Specialties established in 1976 as an autonomous division of the American Pharmacists Association. The BCOPs improve patient care and play an important role in multidisciplinary healthcare team. The Japanese Society of Hospital Pharmacists started the system for the oncology pharmacist in 2006, based on the US system, and a three-month training program was launched. It was consisted from lecture training, practical training, and clinical research. This three-month training program has resulted in an increase in the number of oncology pharmacists. Many oncology pharmacists have begun the clinical researches, and evidences are emerging. In 2009, the oncology pharmacist system was transferred to the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences, and became the first pharmacist's license to be eligible for advertising under the Medical Law. The duties of the oncology pharmacists are wide-ranging, including regimen management, participation in and support for anti-tumor drug prescription design, guidance about the side effect to patients, supportive care, and conducting outpatient preliminary consultations. The presence of oncology pharmacist is essential for implementing cancer chemotherapy, and it is necessary to train more certified pharmacists.

Keywords: oncology pharmacist, cancer chemotherapy, cancer control act, clinical research

*Corresponding author:

Masami Kawahara *, Ph.D.

Tel: +81-52-757-6767, Fax: +81-52-757-6799

e-mail address: m-kawa@dpc.agu.ac.jp

1. はじめに (がん対策の推移とがん専門薬剤師誕生の背景)

日本人の死亡原因の第一位は、1981年以降変わらず悪性新生物であり、2022年の全死亡者の24.6%を占めている¹⁾。ライフスタイルの変化等の影響もあって大腸がん、乳がん、肺がんなど欧米型のがんも増加を続けており、早期発見による生存率向上

が望まれる。日本のがん対策は、1984年～1993年度の「対がん10ヵ年総合戦略」(厚生省)に始まる。1981年に悪性新生物が死亡原因の第1位となり、克服のための戦略が急務として策定されたものである。続く1994～2003年度には、「がん克服新10ヵ年戦略」(厚生省、文部省、科学技術庁)が策定され、がんの本体解明を目指して、がん対策

事業が継続した。2004～2013年度は、「第3次対がん克服新10か年総合戦略」（厚生労働省、文部科学省）が策定され、「がん罹患率と死亡率の激減」を目指し、がん研究の推進および質の高いがん医療を全国に普及することを目的に、「がん予防の推進」と「がん医療の向上とそれを支える社会環境の整備」が柱となった²⁾。現在は、2014年度からの10年計画で「がん研究10か年戦略」（厚生労働省、文部科学省、経済産業省）が進められているところである（Table 1）。

2004年にスタートした「第3次対がん克服新10か年総合戦略」では、がんの罹患率・死亡率の激減を目指し、①がん研究の推進、②がん予防の推進、③がん医療の向上とそれを支える社会環境の整備を3つの柱として、政策が進められた（Fig. 1）。③がん医療の向上とそれを支える社会環境の整備では、「がん研究・治療の中核的拠点病院の整備」、「がん医療の均てん化」が求められている。「がん医療の均てん化」は、全国のどこの病院においても最適ながん医療を受けることができることを目標にしており、そのためには、がん治療に携わる医師、薬剤師、看護師など専門的医療人の育成が重点課題とされた。一方、がん研究だけでなく臨床現場に

においても、がん医療の向上を目指すためにがん対策推進本部が厚生労働省に設置され、2005年に「がん対策推進アクションプラン2005」が公表された。そして、2006年には「がん対策基本法」が成立し、翌2007年から施行された。「がん対策基本法」の早期成立背景には、がんに罹患した国会議員による働きかけも契機となった。2007年6月には、「がん対策推進基本計画」が策定され、重点的に取り組むべき課題として、①放射線療法・化学療法の推進、及びこれらを専門的に行う医師等の育成、②治療の初期段階からの緩和ケアの実施、③がん登録の推進が挙げられた³⁾。

2000年代は、がん医療に携わる医療者の環境が激変した時代だったと考えられる。そのような中、日本のがん専門薬剤師制度の始まりは、2005年に遡る。ちょうど薬学6年制への移行を翌年に控え、薬剤師職能の拡大と専門家としての高度な能力の拡充が期待されていた年でもある。筆者は、この激動の時代に、がん専門薬剤師制度に継続して関わってきた。現在は、知名度があがってきたがん専門薬剤師であるが、がん専門薬剤師の認定及び育成に関する歴史と臨床への貢献について紹介したい。

Table 1. History of Cancer Prevention Act

Law	Japanese Government	Cancer Control Promotion Council*	Cancer Educational Program for Professional Oncologists**
	1984 Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control (~1993)		
	1994 New 10-year Strategy to Overcome Cancer (~2003)		
2005 Action Plan 2005 for Promotion of Cancer Control	2004 The 3rd-term Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control (~2013)	2007 Basic Plan to Promote Cancer Control Program	2007 Cancer Educational Program for Professional Oncologists (~2111)
2006 Cancer Control Act was enacted		2012 Basic Plan to Promote Cancer Control Program revised	2012 Cancer Educational Program for Professional Oncologists advanced plan (~2016)
2016 Amendment and Implementation of a law to revise a part of the Cancer Control Act	2014 Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control formulated (~2023)	2018 Basic Plan to Promote Cancer Control Program revised	2017 Cancer Educational Program for Professional Oncologists for divers needs (~2021)
		2023 Basic Plan to Promote Cancer Control Program revised	2023 Cancer Educational Program for Professional Oncologists next stage (~2028)

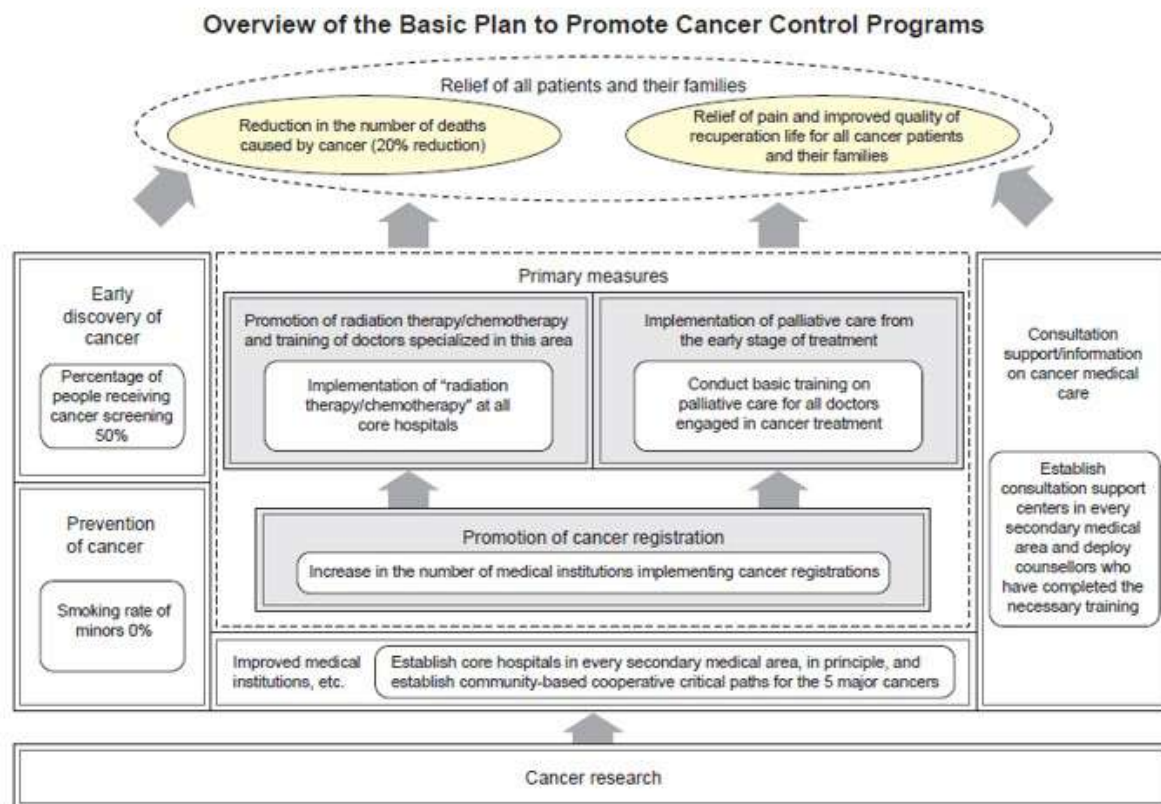


Fig. 1 Overview of the Basic Plan to Promote Cancer Control Programs

Cited from White Papers & Reports, Annual Health, Labour and Welfare Report 2009-2010, 2. Health and Medical Services, No.50.

https://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw4/dl/health_and_medical_services/P74.pdf, (accessed Oct. 23, 2023).

2. 米国の専門薬剤師制度

薬剤師が専門性を発揮している米国では、1976年にアメリカ薬剤師会(APhA: American Pharmacists Association)によって専門薬剤師認定委員会(BPS: Board of Pharmaceutical Specialties)が設立された。高度化する医療技術の進歩に伴い、専門性を活かし、患者により良質の医療を提供するという社会的要請に応えるために制定された。薬剤師免許取得後の専門薬剤師認定に向けた制度や教育体系の整備を進め、1990年の核医学の専門薬剤師認定を皮切りに、薬物療法専門薬剤師、栄養サポート専門薬剤師、精神科専門薬剤師、がん専門薬剤師(1998年)と様々な分野の専門薬剤師制度が整備され、現在では14の領域の専門薬剤師制度がある(Table 2) 4.5)。

Table 2. Number of Active Certifications Issued by the Board of Pharmacy Specialties

Category	Abbreviation	Start year	Number
Nuclear Pharmacists	BCNP	1990	364
Pharmacotherapy Specialists	BCPS	1991	30,505
Nutrition Support Pharmacists	BCNSP	1992	1,028
Psychiatric Pharmacists	BCPP	1996	1,525
Oncology Pharmacists	BCOP	1998	4,121
Ambulatory Care Pharmacists	BCACP	2009	5,763
Cardiology Pharmacists	BCCP	2017	633
Critical Care Pharmacists	BCCCP	2013	3,993
Geriatric Pharmacists	BCGP	2017	4,640
Infectious Diseases Pharmacists	BCIDP	2017	1,731
Pediatric Pharmacy Specialists	BCPPS	2013	1,722
Sterile Compounding Pharmacists	BCSCP	2018	1,358
Solid Organ Transplant Pharmacists	BCTXP	2020	255
Emergency Medicine	BCEMP	2023	-
Pain Management		in preparation	
Pharmacoinformatic		under consideration	

Created based on annual report BPS 2022⁵⁾

日本学術会議・薬学委員会の提言、専門薬剤師の必要性和今後の発展—医療の質の向上を支えるために⁶⁾によると、米国臨床薬学系大学協会 (ACCP: American Clinical College of Pharmacy) 白書 2006⁷⁾では、専門薬剤師について次のように述べられているという。

- 1) 将来の臨床薬剤師は、専門薬剤師を有しているべきである
- 2) 専門領域の認定は、医師、薬剤師に共通して存在するものと言える。
- 3) 医師との協定に基づく処方行為を行う薬剤師は全て専門薬剤師資格を有しているべきである。
- 4) レジデンシーの教師は全て専門薬剤師資格を有しているべきである
- 5) 専門薬剤師資格を有しているものが行った業務には、それ相当の報酬が与えられるべきである。
- 6) 専門薬剤師有資格者の特権を追求するにあたって、さまざまな障害が存在するが、専門薬剤師資格の価値を立証していくことで、解消されると信ずる。

これは、約 20 年前の米国における将来の薬剤師のあり方についての提言であるが、現在の日本でも、当てはまる内容と考えられる。米国では PharmD (Doctor of Pharmacy) 取得後に、日本の研修医制度のような PGY1 (Post Graduate Year 1) や PGY2 (Post Graduate Year 2) という研修制度が準備されており、卒業後すぐに就職するよりも、短期間で専門薬剤師が取得できるシステムになっている。専門薬剤師の制度は、BPS によって整備統一されており、7 年毎に資格更新することが、必須となっている (Table 3)。

日本で専門薬剤師制度が発足した 2005 年当時、米国では、核医学、薬物療法、栄養サポート、がん、精神科の 5 つの分野で合計 5,000 名ほどの専門薬剤師が認定されていたが、2023 年 8 月現在、14 の領域で 57,629 名の専門薬剤師が認定されている⁵⁾ (Table 2)。最も多いのは、薬物療法専門薬剤師で、全体の約 50% を占めている。がん専門薬剤師は、1998 年に認定開始され、2005 年に 500 人程度であったものが、2022 年 12 月時点で 4,121 名に増加した。米国では極めて多くの専門薬剤師が臨床現場で活躍していることがわかる。

3. 日本の専門薬剤師制度成立への準備

日本の認定薬剤師、専門薬剤師の制度の歴史は、約 30 年前に遡る。進歩する薬物治療に対し、最新の知識を持ち、医薬品適正使用に貢献すべく薬剤師の生涯学習を支援・推進するために 1989 年に薬剤師研修センターが設立され、1994 年から薬剤師研修センターの「研修認定薬剤師」が発足した⁸⁾。同じ年に日本病院薬剤師会も病院薬剤師の研修への意欲をさらに増進させ、その倫理的及び学問的水準を高め、国民の公衆衛生の向上及び増進に寄与することを目的として「日病薬生涯研修認定制度」を発足させている⁹⁾。薬剤師の知識と能力を維持・向上させることの重要性が認識され始めた時期と考える。しかし、これら 2 つの認定薬剤師は、「自己研鑽」をしているジェネラリストの薬剤師を認定する性質のものであった。

Table 3. Application requirement for oncology pharmacist in Japan and US

Board-Certified Oncology Pharmacist (BCOP- JSPHCS*)	Board Certification in Oncology Pharmacy (BCOP)
<ul style="list-style-type: none"> ● Requirements <ul style="list-style-type: none"> ● Pharmacy degree + 5 years practice with > 50% oncology experience according to the guidelines ● Active pharmacy license ● 50 case reports of own experience ● 50 points of attendance to oncology seminar ● A member of JSPHCS ● Pass examination ● Renewal every 5 years ● Optional 	<ul style="list-style-type: none"> ● Requirements <ul style="list-style-type: none"> ● Pharmacy degree + oncology residency + 1 year oncology practice OR ● Pharmacy degree + 4 years practice with > 50% oncology experience ● Active pharmacy license ● Pass examination ● Renewal every 7 years ● Optional

*: Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

薬剤師が薬局内から病棟へ活躍の場を広げていた1980年代、病棟での活動に対し、「入院調剤技術基本料」が診療報酬として認められた(1998年)。薬剤師が行う医師・看護師への医薬品情報提供、患者ごとの服薬説明・指導、薬歴作成、注射薬個別セットという業務に対し、入院患者1人につき月1回、100点が加算できるものであった。薬剤師の調剤以外の仕事に対する診療報酬は、1981年の特定薬剤治療管理料(TDM: Therapeutic Drug Monitoring)以来の画期的なものであり、自発的な業務に対する加算という点では初めてだった。入院調剤技術基本料は、薬剤師の病棟での活動が認められ、その後は1990年に200点に増額され、1994年に名称を「薬剤管理指導料」と変更、診療報酬は月600点に増額し、さらに480点x2回、350点x4回へと増額された。このように薬剤師の能力が評価される時期、日本臨床薬理学会は、1995年に認定薬剤師制度を制定した。「臨床薬理学の専門家としての高度な知識と錬磨された技能を備える薬剤師を養成し、国民がより有効でかつ安全な薬物治療の恩恵を受けられるために貢献し、併せて臨床薬理学の普及向上を図る」ことを目的にしている(日本臨床薬理学会 認定薬剤師制度規則 第1条)。この制度では、生涯研修認定とは異なり、学会が認める臨床薬理学領域の教育・臨床試験・薬物治療の専門家にあふさしい実力を備え、学会発表、論文発表の実績を有し、認定試験に合格することが課せられた初めての「認定薬剤師」の制度であった。そして、1998年には日本医療薬学会が、医療薬学分野の実務経験に基づく一定水準以上の知識・技能と学術活動・研究活動の実績を有する認定薬剤師を認定する制度を開始した。薬剤師が薬局内から病棟へと活躍の場を広げると、病院薬剤師の仕事は拡大し、さらに医療の高度化に伴って、より専門的な知識と業務が要求されるようになる。日本生薬学会漢方薬・生薬認定薬剤師(2000年)、日本糖尿病学会糖尿病療養指導士(2001年)、日本臨床栄養代謝学会(元日本静脈経腸栄養学会)NST 専門療養士(2004年)、など特定の分野の認定も開始され、学会主導の認定薬剤師制度が広がっていくこととなった。

同時期、日本病院薬剤師会は、拡大する薬剤師の専門性について検討するため、学術委員会を立ち

上げ、1998年から4年に亘り、「認定薬剤師・専門薬剤師制度に関する調査研究」と「薬剤師の専門性に関する業務領域の調査研究」を実施した¹⁰⁾。日本における認定薬剤師・専門薬剤師制度、認定状況に関する調査、日本において必要とされる専門薬剤師領域および認定制度への提言が目的であった。そして、AphAによって設立されたBPSが認定する専門薬剤師の業務内容と活動状況を参考に、「がん薬物療法」、「感染制御・感染管理」、「栄養療法支援」、「TDMおよびPK/PD解析を基盤とした薬物療法」に関する専門薬剤師が必要であると提言した。これら4分野のうち、当時手付かずであった「がん薬物療法」と「感染制御・感染管理」の専門薬剤師制度の立ち上げが必要であると結論し、感染制御専門薬剤師制度とがん専門薬剤師制度に着手することになる。2000年当時は、専門薬剤師という制度の認知度はほとんどなかった。制度設計にあたって、がん領域を専門とする医師にアンケート調査を実施した結果、薬剤師に求める業務内容として、①レジメン管理、②処方設計への参画・支援、③副作用説明と支持療法が期待されていることが明らかになった¹¹⁾。これらの情報を参考に、「がん専門薬剤師」に関する認定申請資格が制定された(Table 3)。認定要件制定には、関連する医学・臨床医学系学術団体関係者との連携も行われた¹⁰⁾。おりしも、「第3次対がん10か年総合戦略」にあるがん医療水準均てん化を推進するため、都道府県がん診療拠点病院等がん専門医療機関の薬剤師を対象とした研修コースを設置してがん専門薬剤師を育成することを目的に、2006年度に1億1,400万円が予算化され、これが日本病院薬剤師会に委託された¹⁰⁾。

4. がん専門薬剤師制度の整備と研修開始

こうして、がん専門薬剤師の養成を目的に、日本病院薬剤師会による「がん専門薬剤師養成のための3ヶ月研修」(以下、3ヶ月研修)がスタートすることになる。研修開始にあたり、まず指導者と研修施設が必要となる。さらに、認定試験問題作成を担う人材も必要となった。そこで、Table 3に示すがん専門薬剤師の要件のうち、試験合格を除いた要件を満たす薬剤師を暫定的に認定し、指導お

よび試験問題作成を行うことになった。当時の日本病院薬剤師会会長であった全田浩氏によって、全国を8つのブロックに分け、がん専門病院等研修にふさわしい全20施設を想定して、がん専門薬剤師の適格者の推薦を依頼し、認定委員会での審査後に、最初のがん専門薬剤師を委嘱することになった。これが、2005年12月12日である。候補者は、2006年1月27日までの短期間に推薦するよう依頼された。約1ヶ月しか猶予はなかった。その結果、2006年3月に41名が認定（12名が正式認定、29名が暫定認定（1年以内に論文条件を満たす必要あり））された。29名の暫定認定のうち、1年以内に論文条件を満たさず認定取り消しとなったものもあり、2006年度末で、最終的に合計29名が第1期のがん専門薬剤師となった。筆者は、当時の薬剤部長から申請するよう要請され、短期間での準備の末、正式認定を得ることができた。その後、約半年で研修受け入れ準備を行い、2006年9月1日から、第1期の研修を開始することになる。

3ヶ月研修は、講義研修、実務研修、課題報告の3つからなっており、筆者も金沢大学附属病院で、2006年9月から1期各3名、年間3期のがん専門薬剤師の研修を指導することになった。「講義研修」では、がんに関する総論、各論、緩和ケア、栄養管理、薬物療法、支持療法など、がん診療の第一線で活躍する医師、看護師等に依頼し22時間の講義プログラムを組んだ。がんに関する体系的な講義が聴講できるよい機会であり、薬剤師だけでなく、研修医、看護師、医療スタッフにも広く聴講してもらった。「実務研修」では、抗がん剤の調剤、ミキシング、血中濃度モニタリング、骨髄移植と免疫抑制剤の管理、移植片対宿主病（GVHD: Graft Versus Host Disease）の対処法、副作用モニターに加え、消化器がん、乳がん、血液がん、骨軟部腫瘍、肝がん、膵臓がん、小児がんの病棟をローテーションし実際のがん医療について学んだ。また、緩和ケア、NST（栄養サポート）、褥瘡などのチーム医療へも参加、外来化学療法室でのミキシングや病棟での患者指導、レジメン管理、臨床試験、クリニカルパスへの関与についても実習した。さらに英語論文を抄読し、最新の情報に対する批判的吟味や情報収集を学ぶという濃密な内容であった。そして、「課題報

告」では、3ヶ月研修を通して、興味を持ったがんに関する臨床課題に取り組んでもらった。その成果は、学会発表につなげるよう指導し、いくつかの成果は論文発表にもつながった。

日本病院薬剤師会の当初の目標は、年間300人のがん専門薬剤師の育成であったが、残念ながら思うようには増えなかった。その原因の一つは、がん専門薬剤師の申請には、がんに関する論文2報と学会発表3回という研究業績が必要とされていたことが大きい。しかし、がん専門薬剤師取得を目指す病院薬剤師たちは、3ヶ月研修を機に積極的に学会や論文の発表に取り組み始めた。当時、臨床現場の薬剤師が、業務の傍ら研究を行って学会や論文で発表を行う例は、必ずしも多くなかったが、2006年以降、日本医療薬学会年会での発表数が飛躍的に増加し、日本病院薬剤師会雑誌や医療薬学誌などへのがん関連の論文投稿も増加した（Fig.2）。がん専門薬剤師の取得を目標にしたことが一つの契機になったと感じている。

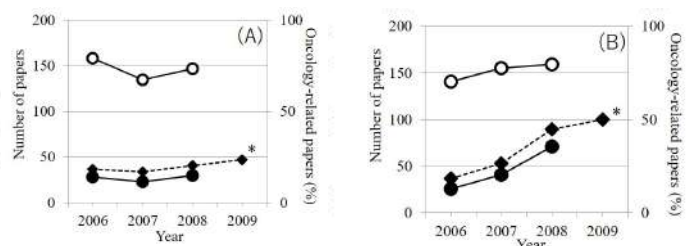


Fig. 2 Changes in the number of oncology-related papers in the total number of papers in the two journals for hospital pharmacists

Open circles represent the total number of accepted papers, closed circles represent the number of oncology-related papers, closed diamonds with dotted lines represent the percentage of oncology-related papers in the total papers. (A) Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences, (B) Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists. *: the data for 2009 is 6 months.

5. がんプロフェッショナル養成プラン、がん診療拠点病院の整備

がん対策基本法が制定され、がん専門薬剤師制度が創設された2006年当時、がん医療水準の均てん化は喫緊の課題として、全体的な医療水準の底上げが必要であった。文部科学省は、2006年のがん医療に携わる専門的な人材を養成するために、

「がんプロフェッショナル養成プラン」の事業を開始した。がんを横断的・集学的に診療できる専門家の養成、高度化したがん医療の推進のために、がん医療に習熟した医師、薬剤師、看護師、その他の医療スタッフの養成を行うことを目的としている。全国で18のプランが選定され、2007年から2011年までの5年間で、がんに特化した医療人材の養成に向けた取り組みが行われ、特に放射線療法、化学療法、緩和医療等に関する専門資格取得に特化した大学院教育コースが開設されるなど、日本のがん専門医療人の教育システムが大きく変革を遂げた¹²⁾。

2006年は、さらに、がん診療連携拠点病院の整備がスタートした年でもあった。がん診療拠点病院の整備に関する通知(健発第0201004号、平成18年2月1日、厚生労働省健康局長)で、都道府県に概ね1ヶ所の都道府県がん診療拠点病院を指定、各2次医療圏に1ヶ所程度の地域がん診療連携拠点病院が指定された。この要件には、「がん薬物療法に精通した薬剤師が1人以上配置されていることが望ましい」と記載されている。本通知は2008年に改訂され、「専任の化学療法に携わる専門的な知識及び技能を有する常勤の薬剤師を1人以上配置すること」、「緩和ケアチームに協力する薬剤師を1人以上配置することが望ましい」と示され、薬剤師への期待がさらに大きくなっている。がん診療連携拠点病院に指定されることで、病院評価や診療報酬にも影響する。専門資格を持つ薬剤師の存在が、がん医療に貢献することが認知され、日本でのがん専門薬剤師の活躍が期待された。

6. がん専門薬剤師が医療法上の標ぼう可能な資格へ

がん専門薬剤師は、2010年に、医療法上広告標ぼうが可能な初めての薬剤師資格として認められた。2002年に制定された医療法上広告標ぼう可能な専門資格は、2023年現在、専門医師(59)、歯科医師(5)、看護師(27)、薬剤師(2)が認められている。広告標ぼう可能な資格は、それぞれの医療職の専門性を社会に対してわかりやすくアピールすることに役立っており、患者が医療サービスを受ける際の目安になる。医療法上の広告標ぼう可

能な資格には、医療法で規定する下記のいくつかの条件がある。

- ① 学術団体として法人格を有した組織が認めるものであること
- ② 学術団体は会員数が千人以上であり、その八割以上が当該認定に関わる医療従事者であること
- ③ 5年以上のカリキュラムに沿った研修を積む必要があること
- ④ 適正な認定試験を実施していること
- ⑤ 定期的な更新にかかる制度があること
- ⑥ 認定者を公表すること

がん専門薬剤師制度を立ち上げた日本病院薬剤師会は、学術団体ではなく、病院薬剤師の職能団体であったため、上記の「学術団体として法人格を有した組織が認める」条件に当てはまらなかった。そこで、がん専門薬剤師を広告標ぼう可能な資格にするために、2009年に認定母体を日本医療薬学会に移行することになった。

がん専門薬剤師を広告標ぼう可能な資格にすることは、薬剤師のがん医療への関与を正式に評価認定するものであり、画期的であったと考えられる。

米国の専門薬剤師は、BPSによって、制度が組織的に規定され、専門性が保証されている。日本では、2023年現在、名簿で専門薬剤師認定者が公表されているものは8学会、計16専門薬剤師資格があるが、各学会や職能団体、認定組織が独自に設立したものであり統一性がない。日本でも、国民のニーズに応える新たな第三者機関認証の必要性が議論され始めている¹³⁾。

7. がん専門薬剤師の研修ガイドライン作成

がん専門薬剤師制度が日本医療薬学会に移行するにあたり、制度の見直しと整備が行われ、がん専門薬剤師の認定委員会、研修小委員会、試験小委員会を設置した。認定委員会では、がん専門薬剤師の認定、更新、その他制度に関わることを検討する。研修小委員会では、がん専門薬剤師の研修コアカリキュラムと研修ガイドラインを作成し、研修制度を確立する。試験小委員会では、がん専門薬剤師

として必要な知識を問う試験問題を作成し、試験を実施することになる。

認定母体が日本医療薬学会に移行して、大きく変化したのは5年間の研修施設での研修が課せられたことだった。移行前までは、日本病院薬剤師会が認定する研修施設での3ヶ月間の研修あるいは研修施設での3年以上のがん薬物療法への関与であったものが、医療法上の広告標ぼう可能な資格の要件に合わせ、日本医療薬学会が認定する研修施設において指導薬剤師のもと、5年以上のカリキュラムに沿った研修を積むことが必要となった。質の高い研修を担保するため、日本医療薬学会のがん専門薬剤師研修小委員会は、5年間の研修ガイドラインを策定し、がん専門薬剤師に必要とされる知識や経験を具体的に示した¹⁴⁾。筆者も委員としてガイドラインの作成に携わったが、ガイドラインの策定には約2年間の時間を要し、2012年12月によりやく公開された。コアカリキュラムが4ページであったのに対し、ガイドラインは40ページの大作となった。現在は、改定を重ね、第7版(53ページ)が公開されている。本ガイドラインは、専門薬剤師のあり方を問うものであり、がんに関する基礎知識はもちろんのこと、患者のモニタリング、抗がん剤の取り扱い、がんに関する情報収集と評価能力、支持療法、臨床知識に関する研修内容を細かく示している。

がん専門薬剤師の研修施設として認められるための要件は、日本医療薬学会が認定する「がん指導薬剤師」あるいは「医療薬学指導薬剤師」が1名以上勤務し、ガイドラインで必要とされる研修が実施可能な施設に限られる。そこで、研修施設をできる限り多く確保するため、日本医療薬学会への移行時には、日本病院薬剤師会認定のがん専門薬剤師であれば、一定の審査を経て暫定的ではあるが、がん専門薬剤師、がん指導薬剤師に移行できることになった。この制度の開始で、日本病院薬剤師会のがん専門薬剤師233名のうち69名が日本医療薬学会認定の広告標ぼう可能ながん専門薬剤師として認定を受けた。がん専門薬剤師の数は、Fig.3に示すように徐々に増加し2023年3月現在、786名である。

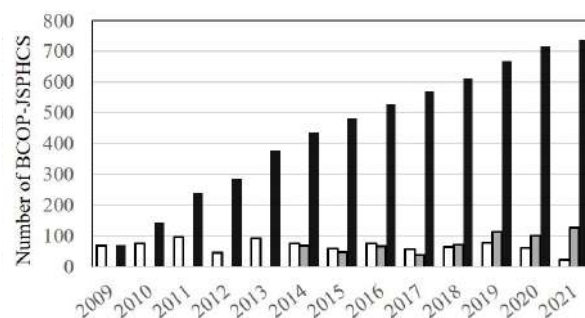


Fig. 3 Increasing of Board certified Oncology Pharmacists of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences (BCOP-JSPHCS)

Closed bars represent the total number, gray bars represent the renewal number and open bars represent the newly approved number for BCOP-JSPHCS, respectively.

8. がん専門薬剤師取得のための症例検討会

がん専門薬剤師制度が日本医療薬学会に移行した時、論文業績の条件が削除されたが、50症例の薬学的介入が次の課題となった。筆者は、がん専門薬剤師認定委員会の委員あるいは委員長として、長く審査に関わってきた経験から、薬剤師としての介入の仕方や症例の記載方法を指導したいと考え、2012年に科学研究費補助金を取得し、北陸地区の薬剤師を対象に症例検討会を開催した。(科学研究費補助金:奨励研究 24929009)がん専門薬剤師資格取得者をファシリテーターとして、参加者がそれぞれ症例報告書を持ちより、グループディスカッションでブラッシュアップ後、最後に内容を共有する形式とした。参加者へのアンケートでは、25名の参加者のうち12名が、がん専門薬剤師取得へのハードルは、50症例の薬学的介入の症例提出であると回答した。本セミナーは2012年に2回開催したが、Fig.4に示すように大変良かった(5段階評価の5)と答えた参加者が88%、よかった(5段階評価の4)と答えた参加者が12%であり、全員が次回以降も参加したいと回答した。そこで、翌年から石川県高度専門医療人材育成事業の援助を受け、石川県のがん専門薬剤師取得者とともに、症例検討会を2022年まで継続した。この事業では症例検討会のみならず、近隣の薬局や病院との薬業連携研修会を開催し、がん医療の均てん化も進めていった¹⁵⁾。これらの取り組みを通し、石川県のがん

専門薬剤師数は、2012年には全国17位だったものが、2019年には第7位まで増加、がん指導薬剤師数も7位に増加した。これら石川県のがん専門薬剤師の活動が、がん医療の均てん化に貢献したことを評価され、2021年には日本病院薬剤師会の江口記念がん優秀活動賞を受賞するに至った。

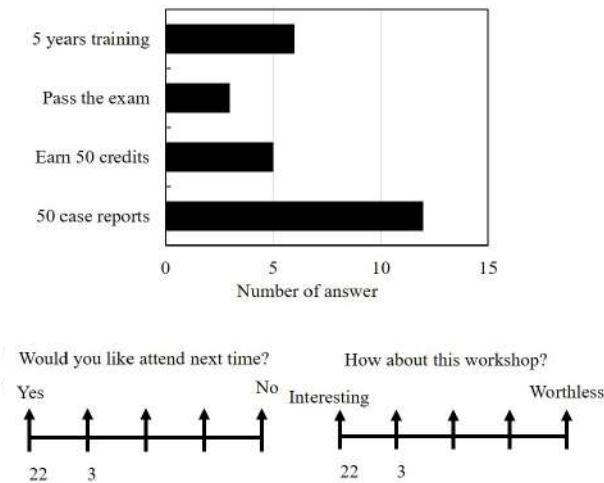


Fig. 4 Survey results for participants

A questionnaire survey was conducted among 25 participants of the first case review meeting. Submitting 50 case reports was the most difficult task, and all participants answered that they would like to participate in the next time.

9. がん専門薬剤師の役割と臨床への貢献

2011年に小林がん学術振興会の助成を受け、MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)に研修に行く機会を得た。薬剤部長 Lucarelli C.Dによると、米国のがん専門薬剤師は、次のような責務を行っているとのことだった。

Oncology Pharmacist Responsibilities

1. Interpretation of Physician Orders--All orders are checked with the patient's medication profile and protocol (when appropriate) for the agent, dose, frequency and schedule
2. The pharmacist shall check for the accuracy of dosage; observance of attenuation schedules; route and mode of administration; ensures that, when necessary, pre and post therapy medication is given; checks the pretreatment lab values, signs the order and initials appropriate lab values

3. The pharmacist shall verify patient registration and informed consent prior to dispensing the treatment

これらを間違いなく実施するために、2011年には、すでに化学療法指示の記載に関するガイドライン、独自の制吐療法ガイドライン、スタッフ用レジメンと患者用の詳細な情報提供書、薬剤毎の最大投与量一覧が作成され（処方オーダー上も上限を超えると警告が発せられる）、検査値についても、異常値が認められれば警告が発せられるシステムができていた。抗がん剤の投与過誤は、生命に直接かわるため、がん治療における投与過誤を防ぐための注意事項一覧が作成され、医師の処方オーダーは、薬剤師の承認がなければ、入力を完了できない。専門薬剤師に課せられた責任は重く、信頼も厚いことを強く感じる機会であった。日本で、がん専門薬剤師制度を立ち上げたときに、医師から期待されていた内容と同じであったことも印象深い。

現在、日本において、がん専門薬剤師に求められる主な役割は下記のように多岐にわたっている。

- ① レジメン審査(申請されたレジメンがエビデンスに基づいた正しいものであるか確認)
- ② 承認されたレジメンを実施するための輸液、ルート、調製方法、投与方法など具体的な内容整備と電子カルテへの登録
- ③ 医師から示された治療法を患者にわかりやすく説明し、複数の治療法から選択するための相談（がん患者指導管理料 200 点）
- ④ 院内のがん治療に関する講義や曝露対策などの体制整備
- ⑤ 一部の病院で実施されている薬剤師外来での患者相談や体調管理
- ⑥ がん化学療法に伴う副作用に対する支持療法の提案と実践及び患者指導
- ⑦ がんに関する臨床研究への関与
- ⑧ 検査値、体表面積に基づいた投与量確認
- ⑨ 抗がん剤の調製

治療法の選択をする場合には、患者毎の生理機能、家族や仕事など患者状況、患者の希望を考慮し、薬の特性を考えて、最もよいと思われる方法を提案する。患者の背景はさまざま、小さなお子さん

がいる場合、介護が必要な家族がいる場合、併存疾患があるために抗がん剤との相互作用が生じる場合、時には脱毛を受け入れがたい方や、経済的事情で治療の選択肢が限られる方もいる。また、妊孕性に関する相談が必要な場合もある。がん化学療法はガイドラインに沿って実施されるが、個別に考慮しなくてはならない事柄は多く、日々、全力でエビデンスを探しているといっても過言ではない。

櫻井らは、がん診療連携拠点病院の薬剤部門長に対し、がん専門薬剤師の有無で業務や意識に差があるかどうかを調査した¹⁶⁾。その結果、経口抗がん剤のレジメン監査状況、経口支持療法薬や併用薬の確認に有意な差を認め、がん専門薬剤師がいる施設の方が、がん化学療法の安全性が担保されていると考えていることが分かった。その理由として、薬剤師の知識不足やマンパワー不足を上げている。がん専門薬剤師の存在は、安全ながん化学療法には重要な役割を果たすと考えられる。

10. がん専門薬剤師の研究の紹介

がん専門薬剤師は、安全で効果的な治療を見守る番人のような役割を果たす。その一方で、忘れてはならないのが、チーム医療における薬剤師の科学者としての役割である。薬剤師が大学で教育された研究能力は、臨床で科学者の視点としても活かされる。医療現場で起きた、さまざまな問題に対し、それが個人差によるものなのか、未知の事象なのかを見極め、原因を探り、エビデンスに基づいた回答を導き出すことも期待されている。

がん専門薬剤師は、多くの臨床課題を研究によって明らかにして発表している。3ヶ月研修やその後の研修施設での成果を紹介したい。

1) 乳がん化学療法における爪に対する副作用の実態調査¹⁷⁾

乳がんの術前あるいは術後化学療法で、標準的に用いられていたアンスラサイクリン系抗がん剤とタキサン系抗がん剤を用いた化学療法では、爪の着色、変形を訴える患者が添付文書より多いことに着目し、実態調査を行った。外来化学療法室で治療を受ける患者を対象として、爪の副作用の発現状況、発現時期、用いられたレジメンを調査した結果、EC (Epirubicin + Cyclophosphamide) または

FEC (5FU + Epirubicin + Cyclophosphamide) 療法を受けた患者では、2クール目から3クール目に爪の副作用が起きる頻度が高いが、ECまたはFECからDOC (DOC: docetaxel) に移行した患者では、より早期に副作用が見られることがわかった。また、ECやFECでは、Grade 1の副作用がほとんどであったが、DOCに移行すると、より多彩な副作用が見られ、Grade 2の副作用が57%になることも明らかとなった。これらのことから、添付文書で報告されているよりも、実際の爪の副作用の頻度は高く、用いられるレジメンによる発現時期を考慮し、患者に爪の観察と皮膚科受診勧奨等の対処法を指導することが重要であることがわかった。

2) シスプラチン投与後の低ナトリウム血症への対応¹⁸⁾

骨軟部腫瘍に対し、シスプラチンを含む化学療法を実施した患者で、治療開始4日目～5日目に低ナトリウム血症を繰り返す症例を経験し、検査値を元にナトリウムの排泄率、血症浸透圧等を算出し、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群と腎尿細管障害の鑑別を行い対処法の検討を行った。レジメンを見直した結果、4日目からナトリウムの総投与量が減少することがわかった。ナトリウムは、輸液中のみならず他の投与薬剤にも含まれることから、レジメン全体のナトリウムの総投与量を算出し、注意が必要であることを報告した。また、シスプラチンなど腎障害を引き起こしやすい抗がん剤の投与時には、低ナトリウム血症を認めた場合、尿中N-アセチルグルコサミニダーゼの測定を行うことで、早期の腎尿細管障害発見につながることをわかった。

3) シスプラチン化学療法時の吃逆の危険因子に関する検討¹⁹⁾

シスプラチンを含む化学療法を施行された患者で、吃逆の副作用が起きることが多いことから、吃逆の危険因子と有効な対処法について検討した。シスプラチン投与患者162名中40名(25%)の患者に吃逆が発現しており、男性、シスプラチンの投与量、デキサメサゾン投与量16 mg/day以上、グラニセトロン投与量6 mg/day以上で、有意差を認めた(Fig.5)。吃逆は、初回投与時に出現することが多く(55%)、投与を繰り返すと頻度が減少する。

夜間の睡眠を阻害する例も 30%に見られたことから、早期の対応が重要であり、効果的な治療として、事前に準備可能で適応があるクロルプロマジンやメトクロプラミドの有用性が示唆された。

4) がん化学療法時のステロイド連日投与が発熱性好中球減少症の診断と抗菌薬投与を遅らせる可能性²⁰⁾

発熱性好中球減少症は、がん化学療法によって骨髄抑制を起こしている患者にとって致命的な状況をもたらす可能性があり、適切な抗菌薬投与が

望まれる。しかし、がん化学療法でステロイド剤を用いると発熱が抑制され、抗菌薬投与が遅れる可能性がある (Fig. 6)。ステロイド投与量と抗菌薬投与までの時間を調べた結果、ステロイドを連日投与するレジメンにおいて、体温が 37.5 度以上になるまでの時間とプレドニゾロンの投与量には正の相関性があることが判明した (Fig. 7)。つまり、実際には発熱性好中球減少症を引き起こしているにも関わらず、発熱が抑制されているために、抗菌

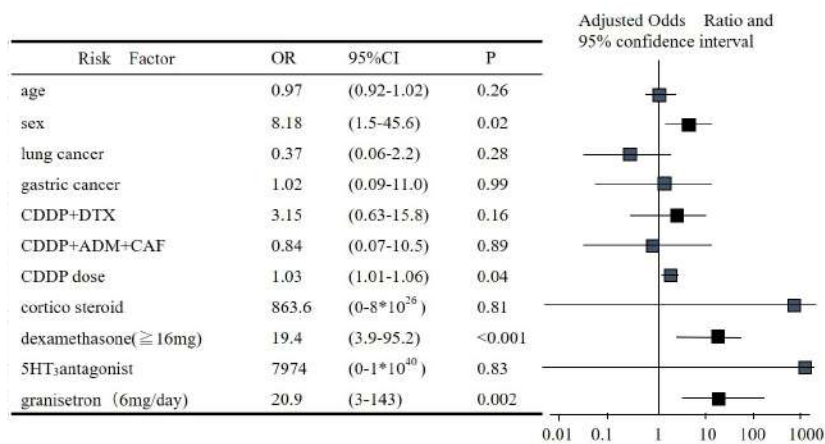


Fig. 5 Risk Factors of hiccups, adjusted odds ratio by multiple logistic regression.

Patients who received cisplatin-containing chemotherapy at Kanazawa University Hospital or National Hospital Organization Kanazawa Medical Centre, from April to September in 2007. There were 40 patients with hiccups and 122 patients without hiccups. All risk factors adjusted odds ratio by multiple logistic regression method. (Ref. 19)

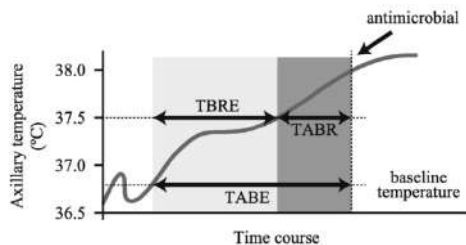


Fig. 6 Definition expressing the degree to which febrile neutropenia is blunted. Definition expressing the degree to which febrile neutropenia is blunted. The gray line shows examples of body temperature variation. TBRE: the time to body temperature reaching 37.5°C from the time when body temperature exceeded the baseline temperature, TARE: the time to antimicrobial administration from the time when body temperature exceeded the baseline temperature, TABR: the time to antimicrobial administration from the time when body temperature reached 37.5°C. The judgment of exceeding baseline temperature was defined as directly related to reaching 37.5°C. TABR values can be negative. (Ref. 20)

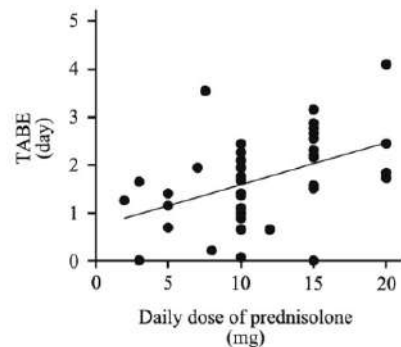


Fig. 7 Correlation between TARE and daily dose of prednisolone in the multiday group

Correlation between TARE and daily dose of prednisolone in the multiday group. TARE increased with an increase in the daily dose of prednisolone ($R = 0.45$, $P = 0.003$, Spearman's rank correlation coefficient). TARE: the time to antimicrobial administration from the time when body temperature exceeded the baseline temperature. (Ref. 20)

薬投与が遅れる可能性があることを証明した。発熱性好中球減少症診療ガイドラインで指摘されている「ステロイド投与が発熱を不顕化する可能性」を初めて検証し、臨床現場への警鐘となった論文となった。

これらの研究が示すように、がん化学療法時の支持療法は、治療を継続する上で必須のことであり、薬剤師の貢献が大きい。最近では、がん専門薬剤師による薬剤師外来が設けられている病院も多く、あらかじめ服薬状況や副作用症状などを薬剤師外来で確認し、医師に情報提供したり、支持療法を提案することが報告されている²¹⁾。また、がん化学療法が外来通院に移行し、がん治療を受けながら日常生活を送る患者が増えたことから、副作用症状が起きやすい時期に電話でフォローすることで、患者のアドヒアランスが向上し、治療期間の短縮にもつながる²²⁾。

免疫チェックポイント阻害剤で新たに問題となってきた免疫関連の副作用は、従来の殺細胞性抗がん剤とは全く異なるプロファイルを持っているため、診療科横断的な注意と支持療法が必要となる。がん専門薬剤師は、これら抗がん剤によって引き起こされる複雑な副作用に対し薬学的観点から、チーム医療に貢献していることも報告されている²³⁾。

Hashimotoらは、薬剤師主導の臨床試験として、オランザピンを標準制吐療法に上乘せする臨床試験を行い、シスプラチンベースの高度催吐性化学療法へのオランザピンの有用性を示した²⁴⁾。現在、制吐剤適正使用ガイドラインの高度催吐性リスクのレジメンに対し、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬、ステロイドにオランザピンを加えた4剤が標準療法として認められるが、その根拠ともなった。支持療法だけでなく、がん専門薬剤師が安全な化学療法や医療経済に貢献した報告もある。Saitoらは、レジメン審査において33.9%に疑義紹介を行い、84.5%が採択されたことを報告している²⁵⁾。またレジメン審査にあたっては、がん専門薬剤師がチェックリストを示すことで、資格を持っていない薬剤師でも基本的なレジメン審査を効果的に行い、その後がん専門薬剤師が確認することでより多くの疑義紹介を行うことができたとして

いる。他にも、がん専門薬剤師が、がん化学療法支援を行うことで、医療経済的に有益であることが明らかになる²⁶⁾など、多くのアウトカムが報告されている。

抗がん剤調製がロボットに移行していることで、がん専門薬剤師は、患者のもとに行く時間をより多く確保することができるようになり、その役割は、さらに広がっていくと考えられている。

11. おわりに

がん化学療法では、抗がん剤の副作用として、口内炎、末梢神経障害、骨髄抑制、皮膚障害、聴覚障害、腎障害、肝障害、便秘、下痢、血栓塞栓症、腫瘍崩壊症候群など実に様々な症状が引き起こされるため、薬剤師が事前に患者に初期症状を伝えたり、対処法を指導することで患者に大きな利益がもたらされる。科学の進歩によって、遺伝子レベルでの情報が増え、新規作用機序の抗がん剤が、コンパニオン診断薬とともに使われるようになり、予期せぬ副作用も多く報告されている。また、免疫チェックポイント阻害剤では、免疫系の生体反応による有害事象も引き起こされる。がん専門薬剤師に求められることは、ますます多くなる。

Holleらは、がん専門薬剤師の存在は、患者の安全、アドヒアランスの向上、患者満足度の向上にもつながり、経済的にも効果がある。がん専門薬剤師が介入することで、がん患者の予定外通院が減り、医師や医療スタッフの業務軽減にもつながる上、腫瘍内科医が不足している中、がん専門薬剤師はチームに不可欠の存在であると報告している²⁷⁾。日本においても、がん専門薬剤師が臨床でがん化学療法の安全と効果を担保していくことは、がん患者だけでなく、その家族や医療者にとっても大きな利益となるであろう。

米国では、PharmDを取得している大学教員で、PhDを取得している教員はほとんどいないという報告がある²⁸⁾。しかし、日本では、臨床系教員の多くが学位を取得しており、近年、臨床現場のがん専門薬剤師でも、学位を取得する薬剤師が増加してきた。科学者としての教育を受けた日本の薬剤師は、自分の目で事実を確かめて解決する能力があると期待される。日本医療薬学会のがん専門薬剤

師認定委員会には、能力向上小委員会という委員会があり、がん専門薬剤師を対象として、アドバンスド研修、がん専門薬剤師全体会議を開催し、資格取得者の知識や技術の維持向上の支援を行っている。これらの活動では、最新の知識の提供や、全国のがん専門薬剤師同士が集い高いモチベーションを保つことに役立っている。がん専門薬剤師の数はまだ不十分であり、がん診療拠点病院であっても、がん専門薬剤師がいない病院もある。今後も、さらなるがん専門薬剤師の育成が必要である。

不治の病の印象が強かった「がん」は、近年の医療の進歩とともに、治癒あるいは共存が望めるようになってきた。患者が治療を受けながら、がんとともに生活や仕事を継続できるようにすること、がんによる疼痛や精神的苦痛を軽減することに、がん専門薬剤師は貢献している。

謝辞

筆者は、愛知学院大学に赴任してから、まだ日が浅いが、臨床現場では長くがん専門薬剤師の育成に携わってきた。きっかけは、骨肉腫患者への安全で効果的ながん化学療法の提供であった。当時、金沢大学整形外科で行われていたカフェイン併用療法の効果と安全性に関して、患者のカフェイン血中濃度測定²⁹⁾と、動物実験による効果の検証³⁰⁾を行った。骨肉腫患者は若い年代が多く、彼らを少しでも助けたいという一心で研究を進めたことが、がん専門薬剤師取得につながったことは、自分にとって予想外であった。金沢大学附属病院では、3ヶ月研修で13名のがん専門薬剤師研修生を指導し、そのうち9名が、がん専門薬剤師を取得したことも望外の喜びであった。後に異動した金沢市立病院においても2名のがん専門薬剤師を育成した。

これらの活動は、本文中で述べたように、第3次対がん10か年総合戦略による日本病院薬剤師会からの助成、北陸がんプロフェッショナル養成コースからの補助、科学研究費補助金（奨励研究24929009）、石川県高度専門医療人材育成事業の助成（2013年度－2022年度）を受けて実施することができた。また、MSKCCへの研修には、平成23年度小林がん学術振興会からの助成を受けた。がん医療を取り巻く環境や、薬剤師を取り巻く環境が

大きく変化した時代において、これらの助成は極めて有効で貴重であった。

最後に、がん専門薬剤師制度の設立・運営に尽力された日本病院薬剤師会諸氏、日本医療薬学会諸氏、研究の遂行及び研修にご指導いただいた宮本謙一先生（金沢大学名誉教授）、がん専門薬剤師の育成に共に携わってくれた石川県がん専門薬剤師の諸氏に心から感謝する。

開示すべき利益相反はありません。

REFERENCES

1. 厚生労働省令和4年人口動態統計月報年計（概数）の概況、<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/dl/kekka.pdf>, (accessed Oct. 23, 2023).
2. 第3次対がん10か年総合戦略について、<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/07/h0725-3.html>, (accessed Oct. 23, 2023).
3. がん対策推進基本計画の概要、<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1b.pdf>, (accessed Oct. 23, 2023).
4. Carter B.L., *Drugs Aging*, 33, 169-177 (2016).
5. 2022 Annual Report, Board of Pharmacy Specialties, Washington DC, 2022.
6. 専門薬剤師の必要性と今後の発展－医療の質の向上を支えるために－、日本学術会議、薬学委員会、専門薬剤師分科会, Aug. 28, 2008.
7. Saseen J.J., Grady S.E., Hansen L.B., Hodges B.M., Kovacs S.J., Martinez L.D., Murphy J.E., Page R.L. 2nd, Reichert M.G., Stringer K.A., Taylor C.T., *Pharmacotherapy*, 26, 1817-1825 (2006).
8. 武立啓子, *Yakushigakuzasshi*, 55, 38-53 (2020).
9. 日病薬生涯研修認定制度ガイドライン, 日本病院薬剤師会, Apr. 2011.
10. 岩本喜久生, *Farumashia*, 46, 785-789 (2010).
11. 後藤伸之, 政田幹夫, 井関健, 直良浩司, 渡辺文子, 平林利康, 瀬戸山修, 真岡泰雄, *Nichibyokushu*, 38, 1001-1005 (2002).
12. がんプロフェッショナル養成プランの最終評価結果, https://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/kaikaku/gan/_icsFiles/a_fieldfile/2012/03/26/1319002_01.pdf, (accessed Oct. 23, 2023).
13. 厚生労働科学研究費補助金「国民のニーズに応える薬剤師の専門性のあり方に関する調査研究」総括研究報告書, (2022).
14. がん専門薬剤師研修ガイドライン第1版, 日本医療薬学会がん専門薬剤師研修小委員会, Dec. 2012.
15. 山田千代子, 米澤美和, 河原昌美, 林誠, 菅幸生, 高橋喜統, 北國憲剛, 山口加代子, 柏原宏暢, *Zenjibyokozasshi*, 53, 382-385 (2014).
16. 櫻井洋臣, 鈴木真也, 川澄賢司, 遠藤一司, *Iryoyakugaku*, 39, 717-725 (2013).
17. 竹下英里, 橋本秀子, 石本聖, 河原昌美, 橋本政和, 宮本謙一, *Iryoyakugaku*, 34, 79-84 (2008).

18. 山田千代子, 河原昌美, 長田幸恵, 山本憲男, 北國憲剛, 竹下英里, 森正昭, 宮本謙一, *Nichibyoyakushi*, 44, 587-591 (2008).
19. 林誠, 杉村勇人, 菅幸生, 河原昌美, 相宮光二, 宮本謙一, *Iryoyakugaku*, 35, 89-95 (2009).
20. Uda H., Suga Y., Toriba E., Staub AY., Shimada T., Sai Y., Kawahara M., Matsusita R., *J. Pharm. Health Care Sci.*, 2019 Feb 4;5:3., doi: 10.1186/s40780-018-0130-2.
21. Suzuki H., Suzuki S., Kamata H., Sugama Y., Demachi K., Ikegawa K., Igarashi T., Yamaguchi M., *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 25, 1558-1563 (2019).
22. Tsumura S., Shimose S., Nizeki T., Kuboyama E., Iwamoto H., Tanaka M., Morimiya E., Shirono T., Takaki T., Noda Y., Nakano M., Inoue M., Tsustumi K., Kuromatsu R., Koga H., Higuchi K., Kawaguchi T., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 38, 1140-1147 (2023).
23. Saito Y., Uchiyama K., Sakamoto T., Yamazaki K., Kubota K., Takekuma Y., Komatsu Y., Sugawara M., *Biol. Pharm. Bull.*, 43, 1969-1974 (2020).
24. Hashimoto H., Abe M., Tokuyama O., Mizutani H., Uchitomi Y., Yamaguchi T., Hoshina Y., Sakata Y., Takahashi TY, Nakashima K., Nakao M., Takei D., Zenda S., Mizukami K., Iwasa S., Sakurai M., Yamamoto N., Ohe Y., *Lancet Oncol.*, 21, 242-249 (2020).
25. Saito Y., Uchiyama K., Sakamoto T., Kubota K., Oki H., Iwai M., Takekuma Y., Komatsu Y., Sugawara M., *Biol Pharm Bull.*, 44, 293-297 (2021).
26. 佐藤淳也, 照井一史, 藤田祥子, 早狩誠, *Nichibyoyakushi*, 43, 1179-1181 (2007).
27. Holle LM., Segal EM., Jeffers KD., *Pharmacy*, 2020, Jul. 25, 8, 130, doi: 10.3390/pharmacy8030130.
28. 桐野豊, *Yakugakukyoiku*, 6, 1-16 (2022).
29. Kawahara M., Kagiya H., Kanazawa Y., Tsuchiya H., Tomita K., Yokogawa K., Miyamoto K., *Biopharm. Drug Dispos.*, 25, 61-67 (2004).
30. Kawahara M., Takahashi Y., Takazawa K., Tsuchiya H., Tomita K., Yokogawa K., Miyamoto K., *Anticancer Res.*, 28, 3A, 1681-1685 (2008)