

平成30年度 活動報告書

文部科学省 研究拠点形成費等補助金（先進的医療イノベーション人材養成事業）
多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン

— 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン —

慶應義塾大学大学院
薬学研究科



目次

はじめに	1
薬学研究科がんプロ実施体制	2

薬学研究科主催研修会

2018年6月10日開催 2018年度 慶應義塾大学薬学部 公開講座 第1回慶應義塾大学薬学がんプロフェッショナル研修会	3
2018年10月14日開催 2018年度 慶應義塾大学薬学部 公開講座 第2回慶應義塾大学薬学がんプロフェッショナル研修会	33
2019年1月20日開催 2018年度 慶應義塾大学薬学部 市民公開講座 第3回慶應義塾大学薬学がんプロフェッショナル研修会	90

はじめに



慶應義塾大学大学院 薬学研究科 研究科委員長

教授 金澤 秀子

文部科学省「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン」第3期では、「多様な新ニーズに対応する『がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)』養成プラン」を全体のテーマとし、全国で11の拠点が形成されています。慶應義塾大学薬学研究科は、医学研究科および健康マネジメント研究科とともに、東京医科歯科大学を代表とする8大学12研究科からなる拠点到属しております。我々のグループでは「未来がん医療プロフェッショナル養成プラン」を拠点テーマとして、各大学の先進的な取組みを将来のがん医療に活かせるような特色ある活動が展開されています。2018年度は、薬学系においても、3研究科間(慶應義塾大学のほか東京薬科大学、国際医療福祉大学)でそれぞれの活動に他大学の学生も参加できるように連携を取りながら研修会や講演が行われました。

学内では、新しい形で大学院コース(薬学がん研究者養成コース)がスタートし、がんプロを意識した博士課程のカリキュラムの変更を行いました。その一例として、がん臨床研修に単位が付与されるようになっております。インテンシブコースにおいても3回の研修会が開催され、学外者にも多数参加していただき、盛況のうちに終了しております。進歩の著しいがん医療の現場でリーダーシップの取れる薬剤師、薬学研究者が、本学のがんプロを通じて沢山の育っていただければこれ程嬉しいことはありません。



慶應義塾大学大学院 薬学研究科 コーディネーター

教授 服部 豊

第3期がんプロも 2018年度は2年目を迎え、本格的に活動を開始いたしました。慶應義塾内では、がんプロ運営委員会を発足し医学研究科・健康マネジメント研究科と定期的に密な議論を重ねております。今期がんプロでは、がんゲノム、小児・若年者(AYA)がん、希少がん、多様なライフステージへの対応、緩和医療の教育の推進などがキーワードになっております。これらを踏まえて、学内外の教職員の協力を得ながら特色ある活動が開始されております。大学院コースでは、ゲノム医療を意識したがん専修特論が組まれ、これに加えて、がん専門施設での臨床研修についても単位化を行っております。インテンシブコースとして薬剤師向けの研修を2回(2018年6月、10月)、2019年1月にはゲノム医療をわかりやすく解説した一般市民向け講演会を行いました。薬剤師向け研修では、がんの薬物治療の安全性に関する講演会を6月に行い、10月には今年は胃がんをテーマとして講義のあと小グループでの症例検討を行いました。これらには新人からベテランに至るまで幅広い年齢層の方々にご参加いただき、この中には学会認定の各種がん専門資格をお持ちの方も多く、皆様から大変高い評価を頂戴しております。なお、薬剤師向け研修は、慶應義塾大学認定薬剤師、日本臨床腫瘍薬学会認定の外来がん治療認定薬剤師、日本医療薬学会のがん専門薬剤師の講習会として認定され、該当する受講者には単位取得ができるようになっております。来年度以降は、これらをさらに充実させ、大学院入学者、研修会参加者が増加することを望んでおります。

薬学研究科がんプロ実施体制

事業総括

学部長/研究科委員長

教授 金澤 秀子

薬学部がんプロ運営委員会委員

コーディネーター

病態生理学講座

教授 服部 豊

薬学部がんプロ運営委員会委員

化学療法学講座

教授 杉本 芳一

薬学部がんプロ運営委員会委員

医療薬学・社会連携センター

医療薬学部門

教授 中村 智徳

薬学部がんプロ運営委員会委員

医療薬学・社会連携センター

社会薬学部門

教授 山浦 克典

薬学部がんプロ運営委員会委員

薬剤学講座

教授 登美 斉俊

薬学部がんプロ運営委員会委員

薬効解析学講座

教授 松元 一明

薬学部がんプロ運営委員会委員

薬物治療学講座

准教授 齋藤 義正

薬学部がんプロ運営委員会委員

病院薬学講座

准教授 青森 達

未来がん医療プロフェッショナル養成
プラン専門部会 薬剤師部会担当

医療薬学・社会連携センター

医療薬学部門

専任講師 河添 仁

医療薬学・社会連携センター

医療薬学部門

助教 横山 雄太

2018年6月10日(日)

9:50～13:00

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2018年度

慶應義塾大学薬学部 公開講座

第1回 がんプロフェッショナル研修会

◆ 講演

みんなで学ぼう安全ながん治療への薬学的介入
～医療連携、副作用マネジメントを中心に～

慶應義塾大学薬学部医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 専任講師 河添 仁

受講資格：薬剤師

受講者：112名

河添 仁 博士(薬学)

慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門

<学歴・職歴>

2001年 徳島大学薬学部 卒業

2003年 徳島大学大学院博士前期課程 修了

2003年 札幌東徳洲会病院薬剤部

2003年 香川医科大学医学部附属病院薬剤部

2004年 香川大学医学部附属病院薬剤部

2008年 徳島大学大学院博士後期課程 修了

2008年 愛媛大学医学部附属病院薬剤部

2013年 愛媛大学医学部附属病院薬剤部 主任

2016年 松山大学薬学部 非常勤講師兼任

2018年 慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門 専任講師

現在に至る

<認定資格>

日本医療薬学会 がん専門薬剤師・がん指導薬剤師

日本医療薬学会 認定薬剤師・指導薬剤師

日本病院薬剤師会 生涯研修履修認定薬剤師

日本病院薬剤師会 認定指導薬剤師

日本薬剤師研修センター 認定薬剤師

日本薬剤師研修センター 認定実務実習指導薬剤師

<所属学会>

日本医療薬学会

日本臨床腫瘍学会

日本臨床腫瘍薬学会

<社会貢献>

日本臨床腫瘍薬学会 会誌編集委員

<賞罰>

2017年 日本医療薬学会 奨励賞受賞

<主要著書>

- ・外来治療をサポートする がん薬物療法マネジメントブック、じほう、2016年9月発行
- ・がん化学療法 レジメン管理マニュアル 第2版、医学書院、2016年6月発行
- ・臨床の疑問に答える がん薬物療法アップデート、じほう、2016年1月発行



第1回がんプロフェッショナル研修会

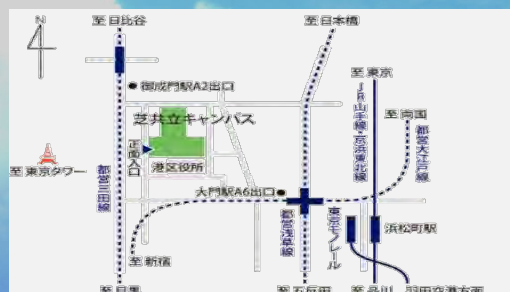
2018年 6月10日(日)

9:50 - 13:00 (受付 9:00~)

・定員：50名 / 受講料：2,500円

・申込締切：6月3日(日)

・会場：慶應義塾大学 芝共立キャンパス 1号館B1階 マルチメディア講堂



みんなで学ぼう安全ながん治療への薬学的介入 ～医療連携、副作用マネジメントを中心に～

■講師のプロフィール

河添 仁

慶應義塾大学薬学部医療薬学・社会連携センター医療薬学部門 専任講師

2001年 徳島大学薬学部 卒業

2008年 徳島大学大学院博士後期課程 修了

2013年 愛媛大学医学部附属病院薬剤部 主任

2016年 松山大学薬学部 非常勤講師兼任

2018年 慶應義塾大学薬学部医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 専任講師
現在に至る

【講座情報】

第一部として、経口抗がん剤治療における医療連携を紹介する。医薬分業では全国の院外処方率が75%を超え、地域包括ケアシステムに向けて保険薬局の果たす役割は大きい。そこで、愛媛大学医学部附属病院と保険薬局における双方向性の情報共有の取り組みとアウトカム、現状の課題、その克服に向けた将来展望を概説する。

第二部として、がん化学療法誘発悪心・嘔吐の副作用マネジメントを紹介する。薬剤師は科学的根拠に基づく介入や臨床研究を通して、安全ながん治療へ貢献する必要がある。そこで、国内外制吐療法ガイドライン、最新のエビデンス、薬学的介入とアウトカム、SNPsに基づく個別化の展望を概説する。

<取得可能単位>

- ・慶應義塾大学薬学部 生涯研修認定単位 2単位
- ・日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師講習(研修)認定単位 2単位
- ・日本医療薬学会 がん専門薬剤師講習会・教育セミナー認定単位 1単位

<申込方法>

- ・下記生涯学習Webサイトからお申込下さい。
受講料の振込みをもって受講申込となります。
- ・HP https://cpec.pha.keio.ac.jp/o_class/list.html
- * 個人情報の取扱: 申込時に提供された個人情報は受講者管理及び御案内の発送以外の目的には使用いたしません。

■主催：慶應義塾大学薬学部

■共催：文部科学省 多様な新ニーズに対応する
「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン
未来がん医療プロフェッショナル養成プラン

■問い合わせ先：慶應義塾大学大学院薬学研究科
がんプロフェッショナル事務局

〒105-8512 東京都港区芝公園1-5-30

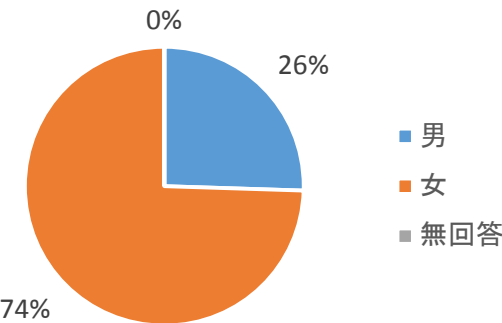
E-mail: kyg-sympo2@adst.keio.ac.jp

日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師講習(研修)認定/日本医療薬学会 がん専門薬剤師講習会・教育セミナー認定

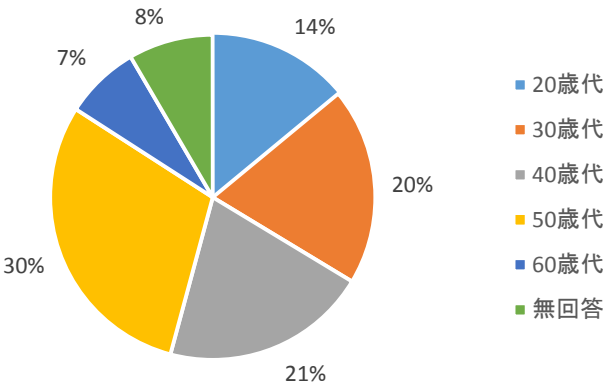
第 1 回 がんプロフェッショナル研修会 アンケート集計結果

(受講者数：112名 回収枚数：98枚)

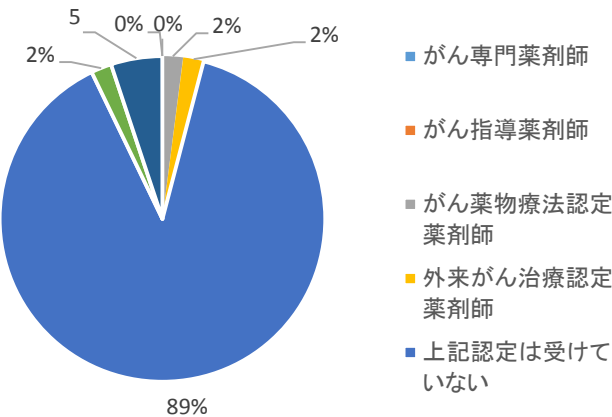
(1) 性別
男：25名
女：73名
無回答：0名



(2) 年齢
20歳代：15名
30歳代：21名
40歳代：22名
50歳代：32名
60歳以上：8名
無回答：9名

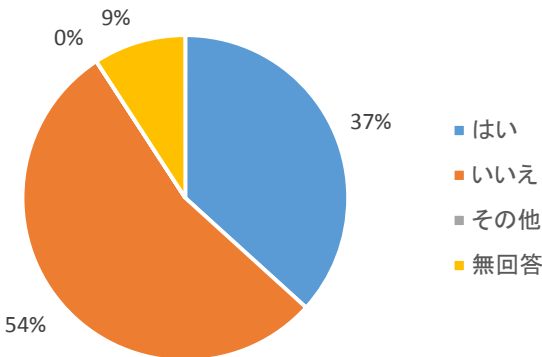


(3) 職業（資格）
がん専門薬剤師：0名
がん指導薬剤師：0名
がん薬物療法認定薬剤師：2名
外来がん治療認定薬剤師：2名
上記認定は受けていない：87名
その他：2名
無回答：5名



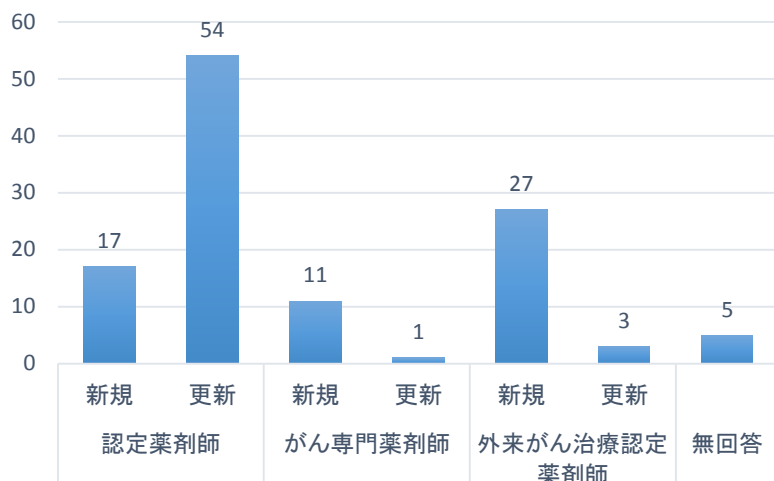
(4) 今後、がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師、がん指導薬剤師、外来がん治療認定薬剤師の資格を取得する予定はありますか。

はい： 36名
いいえ：53名
その他：0名
無回答：9名



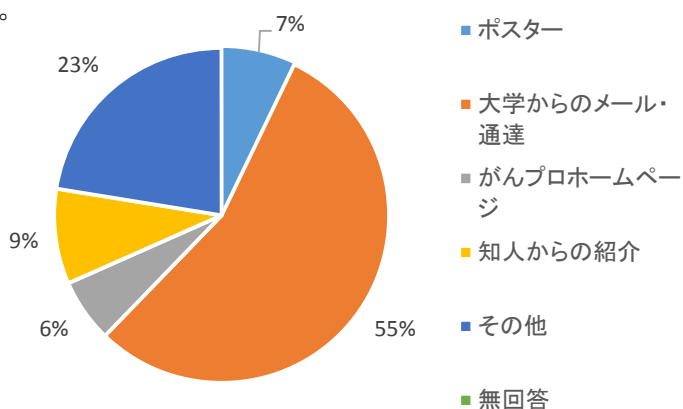
(5) 今回取得する認定単位をどのように使用しますか。(複数回答)

- ・ 認定薬剤師
(新規：17名 更新：54名)
- ・ がん専門薬剤師
(新規：11名 更新：1名)
- ・ 外来がん治療認定薬剤師
(新規：27名 更新：3名)
- ・ 無回答：5名



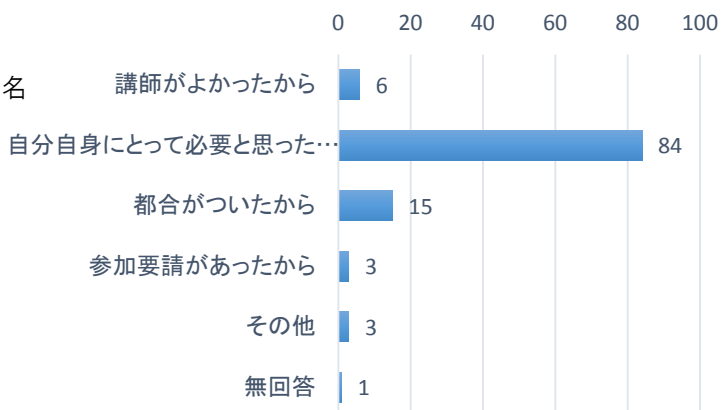
(6) 本研修会は、どのような方法で知りましたか。

ポスター：7名
大学からのメール・通達：54名
がんプロホームページ：6名
知人からの紹介：9名
その他：22名
無回答：0名



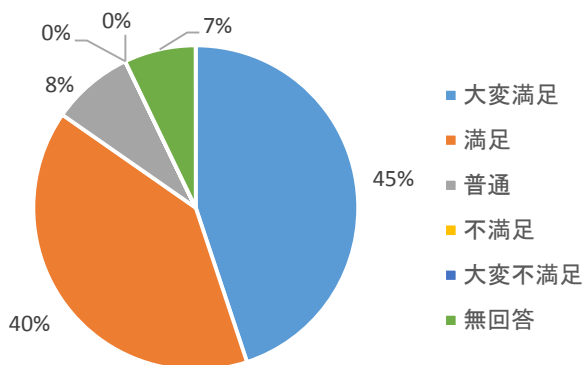
(7) 本研修会に参加して頂いた理由は何でしょうか。(複数回答)

講師が良かったから：6名
自分自身にとって必要と思ったから：84名
都合がついたから：15名
参加要請があったから：3名
その他：3名
無回答：1名



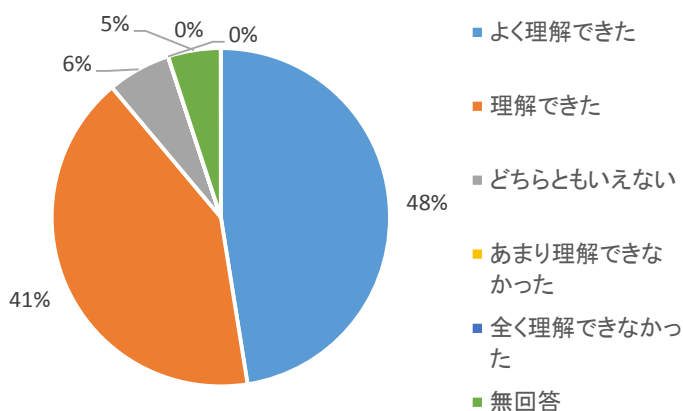
(8) 本講演会について感想をお聞かせ下さい。

大変満足：44名
満足：39名
普通：8名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：7名



(9) 研修会の内容について理解できましたか。

良く理解できた：47名
理解できた：41名
どちらともいえない：6名
あまり理解できなかった：0名
全く理解できなかった：0名
無回答：5名



* 4又は5と回答された方へ。差し支えなければその理由をお聞かせください。

- ・ 調剤薬局に勤務している薬剤師ですが、がんの患者が増えてきています。病院の薬剤師との連携が本当に必要だと思います。今後勉強して薬物療法がうまくいくよう努力していきます。長い時間でしたが、とても素晴らしく理解できました。ありがとうございました。
- ・ 少し難しいところがありました。

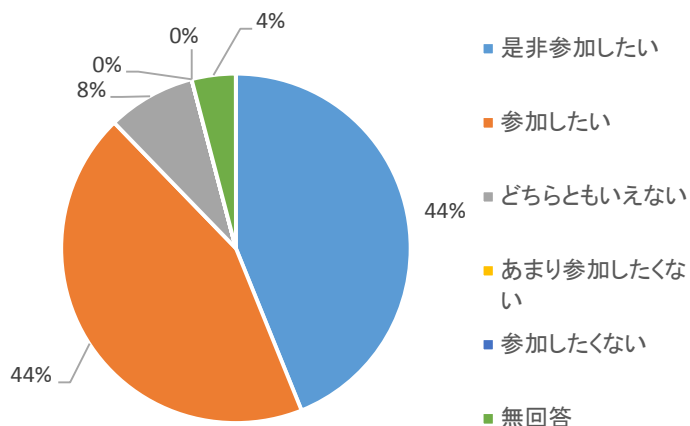
(10) 本講演会に関する感想、ご意見などを自由にお書きください。

- ・ 在宅医療が推進される中で、患者さんに何を伝え、何を考えて対応すればいいのを感じる事ができました。
- ・ 最近のがん治療を教えていただけてとても役立ちました。田舎の勉強会はメーカーの製品説明会になっています。ためになりません。薬薬連携は難しいことと思います。病院薬剤師は医療人ですが、薬局薬剤師は商人になっていると思います。薬局は開設がどの方でも開くことができるので利益追求になっています。
- ・ 大変分かりやすい説明で論文の内容も理解することができました。日本と海外の現状、制吐剤の使用について勉強させていただきました。今後の業務に生かしていきたいと思います。
- ・ とても理解しやすく、先生の実際に行われた指導などが心にひびきました。前に愛媛大学のTS1の流涙の講演会をきいて実際にヒアラインから点眼液をかえた事があります。明日から、はき気等で苦しんでいる患者さんになにかよいアドバイスができればいいなあと思っています。調剤薬局にすすめられる食事なども教えていただけるとありがたいです。はずかしいですがオランザピンが処方されている患者さんにガンになり精神的に安定するのかと思っていた事がありました。本当に勉強になります。
- ・ 講義時間、題目数が良い配分だった。
- ・ 制吐の手法がよくわかりました。

- ・薬薬連携をする事が目的ではなく、それによって如何にアウトカムを良くし、患者さんをハッピーにするかが重要なのだと改めて認識しました。
- ・がん治療の第一線で活躍されている河添先生のデータも用いたお話がとてもわかりやすく、自分の中で頭の整理が出来ました。
- ・制吐剤の使用法、ガイドラインなど具体的で分かりやすかった。実際の患者さんでのデータから解析されている点も納得できる。院内での支持療法の取りくみも知ることができた。
- ・今のがん治療の進歩する様子がわかりました。これからがん治療に対する知識を深めたいと思いました。
- ・普段の業務で行っていることでも論文の結果を絡めて説明していただき、深く理解できたと思います。
- ・抗がん剤処方箋を受けることは、現在の薬局ではほとんどありませんが、精神科クリニック門前であるため、現在ガン治療中でうつ症状、又は自分が手術を受けた後、又は家族で大変な不安を抱えている方に接することが多いので参考になります。
- ・抗がん剤治療中の患者さんは来局していないのですが、来局した際ていねいな説明対応ができるよう本日勉強したことを生かしていきたいと思います。
- ・薬々連携の具体例を提示していただいて大変参考になった。とてもわかり易く説明していただいた。
- ・日々触れている制吐剤についてわかりやすい講演を聞くことができ、明日からの臨床に役立てたいと思います。
- ・薬剤師はドクターと同じに臨床試験ができるのだと知りました。
- ・抗がん剤の制吐剤について理解が深まった。
- ・未来につながる治療の有用性を実感した。

(11) 今後の研修会にも参加したいと思いますか。

是非参加したい：43名
 参加したい：43名
 どちらともいえない：8名
 あまり参加したくない：0名
 参加したくない：0名
 無回答：4名



(12) 今後、多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プランの企画等への希望や期待することなど、自由にご意見をお書きください。

- ・病院か薬局か、どの部位か、どれ位の進行状況かと、とても広い範囲のことなので、少し分けて企画していただくと参加しやすいと思います。
- ・日曜日の開催を多く行っていただききたいです。
- ・癌に関する認定には、症例報告など一般薬局勤務には難しい事であるため、専門の方に対する講義と併行して、底辺の底上げをするためにも、今回のような内容を生涯学習公開講座に取り入れていただきたいです。
- ・疼痛プログラムも楽しみにしています。
- ・がん治療が高度化し、新薬も出てくる中で、医療費が高額になる問題に対して、がん専門薬剤師がどう関わっていけば良いか道筋を示していただけたいと思います。
- ・保険薬局にて勤務しております。レジメンについて詳しく教えて頂きたいです。麻薬の使い分けについてもお願い致します。
- ・支持療法、処方への介入の勉強会をお願いしたい。
- ・CAR-T療法の概要と薬剤師が介入出来る場面に関して。統計、論文解析の仕方。副作用マネジメント（脱毛、しびれ）。ネガティブな情報（副作用）の患者への指導の仕方など。

(12) 今後、多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プランの企画等への希望や期待することなど、自由にご意見をお書きください。（つづき）

- ・ このがんプロシリーズに継続して参加させていただいているので、もっと回数を増やしていただきたい。いつもとても勉強になります。
- ・ ガンの領域の進歩はあまりにもダイナミックで臨床のスピードについてゆくのがとても大変。基本とアップデート区別しての学びの必要性を感じる。また基本の基本のところで、薬学部の先生の話聞きたい。
- ・ 調剤薬局に勤務していると、様々なガン治療を受けている患者さんと接します。最近血液ガンの患者さんが多いところで勤務していますので、個々のガンについて、もう少し踏み込んだ講座があれば参加したいと思います。
- ・ AYA世代、小児ガンについての講義があれば是非参加したいです。
- ・ Hp 薬剤師との知識差に愕然とします。大学レベルで今教えている事も、卒後数十年の薬局薬剤師にはフォローできぬ事もあるし。基礎講座みたいなのも、例えばE-learningでやってもらえたらと思うのですが。薬々連携できる場で、役に立ちたいと、大学Hp 門前に転職した薬局薬剤師からのお願いです。また面に対応している薬局の薬剤師が、何もしていないわけではなく、努力を自分なりにしたいが、分からない中模索する状況に役立つツールを作ってもらえないかとも思います。
- ・ 血液がんなど、あまり学べない分野にも、焦点をあてていただきたい。
- ・ 人材養成については、基礎～応用といったシステムチックにベース0のところからでもわかるというような養成システムの構築を希望します。

第一部

みんなで学ぼう安全ながん治療への薬学的介入
医療連携の推進に向けて！

慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 専任講師
がん専門薬剤師 河添 仁

1

利益相反

私は今回の発表に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

本講演内容は、企業とは独立した発表者本人の意見
に基づくものです。

本講演内容には論文未公表データが含まれています。

2

始めよう経口抗がん剤服薬指導セミナーの開催

【目的】

保険薬局におけるがん化学療法の知識向上と服薬指導の標準化

第1回

- TS-1®に伴う副作用の情報提供
- 愛大薬剤部と保険薬局におけるTS-1®薬・薬連携の試験的運用
- 胃癌術後補助化学療法模擬患者へのTS-1®服薬指導の実演

第2回

- ゼローダ®に伴う副作用とその対処方法
- 大腸癌治療におけるゼローダ®の位置づけと薬学的介入症例提示
- 切除不能・進行再発大腸癌模擬患者へのゼローダ®の服薬指導 (XELOX療法) の実演

第3回

- ジオトリフ®に伴う副作用とその対処方法
- 肺癌治療におけるEGFR-TKI、ジオトリフ®の位置づけと薬学的介入症例提示
- 手術不能・再発非小細胞肺癌模擬患者へのEGFR-TKI服薬指導の実演

3

外来化学療法チーム

外来化学療法室カンファレンス (毎朝8:30~9:00)

- 腫瘍センター医師、看護師、薬剤師は外来化学療法予定患者における患者情報、治療上の問題点、副作用の発現状況を情報共有する。

顔の見える薬薬連携として、保険薬局薬剤師も参加している。

- 治療上の問題点がある場合は外来化学療法チームで協議し、問題解決に向けて対応する。



がん薬物療法専門医

内科医

医学生

がん専門薬剤師

薬剤師

保険薬局薬剤師

看護師

4

がん化学療法チーム

- Vision (未来像): 地域に根差したがんチーム医療の拡散を通して、患者と家族が安心して過ごせる社会を創る。
- Mission (使命): 切れ目のない連携、患者中心のチーム医療を担う次世代教育、エビデンスに基づく薬学的介入を通して、全ての患者と職員に高い満足をお届ける。



5

本日の内容

1. 胃癌術後補助化学療法TS-1の位置づけ
2. 胃癌術後補助化学療法TS-1の服用中断となる危険因子の探索
3. 院外処方せんを利用した双方向性の情報共有の取り組み
4. 患者情報共有のアウトカム

6

本日の内容

1. 胃癌術後補助化学療法TS-1の位置づけ
2. 胃癌術後補助化学療法TS-1の服用中断となる危険因子の探索
3. 院外処方せんを利用した双方向性の情報共有の取り組み
4. 患者情報共有のアウトカム

7

胃癌治療ガイドライン医師用2018年1月改訂



出典: 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン, 金原出版.

8

胃癌術後補助化学療法: ACTS-GC

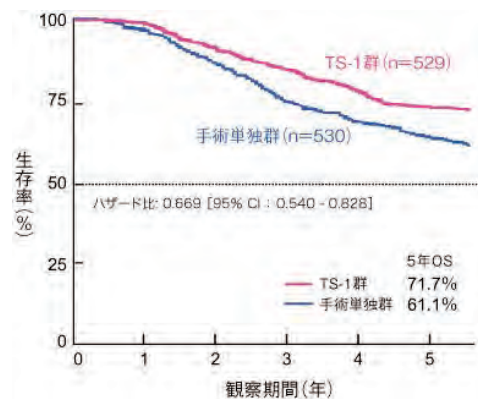
Stage II/III 胃癌治癒切除症例に対する手術単独とTS-1療法の無作為化比較試験



出典: <http://ts-1.taiho.co.jp/>

9

生存期間はTS-1内服群が有意に延長



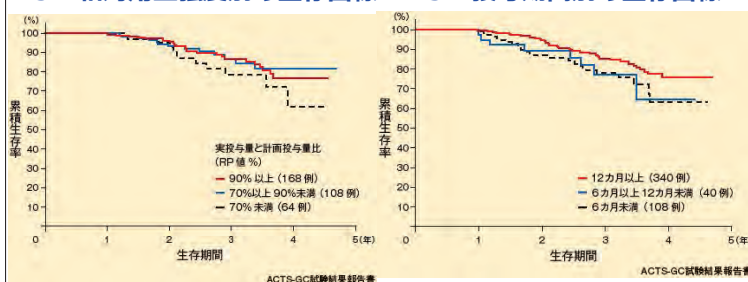
出典: <http://ts-1.taiho.co.jp/>

10

TS-1の治療継続率とアウトカム

RP値が70%以上と未満で予後に差
1年間服薬継続と未満で予後に差

TS-1相対用量強度別の生存曲線 TS-1投与期間別の生存曲線



出典: ACTS-GC試験結果報告書

11

小括

- 胃癌 stageII/III の術後補助化学療法において、TS-1の1年間内服は標準治療
- ACTS-GC試験において、消化器症状などの副作用により、継続服用が困難な患者が存在、TS-1の服用中断率は**34.2%** (NEJM 2007; 357: 1810-20)
- 予後には相対用量強度と1年間の治療継続が影響
実地臨床において、2投1休、TS-1減量、支持療法で対応
- TS-1の服用中断となる危険因子を明らかにすることは、医師、保険薬局薬剤師にとって患者支援に有用

12

本日の内容

1. 胃癌術後補助化学療法TS-1の位置づけ
2. 胃癌術後補助化学療法TS-1の服用中断となる危険因子の探索
3. 院外処方せんを利用した双方向性の情報共有の取り組み
4. 患者情報共有のアウトカム

13

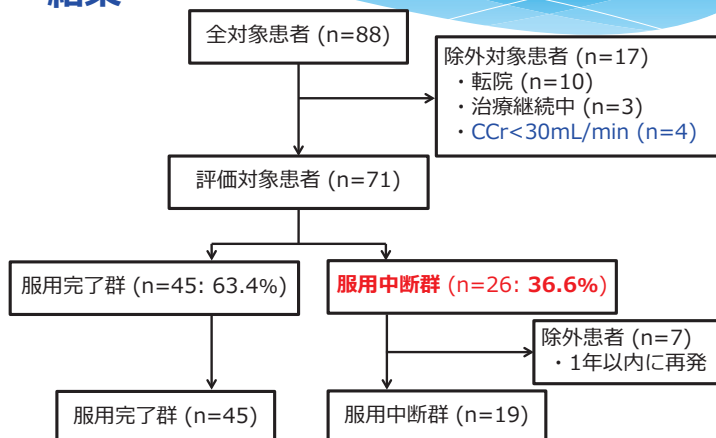
方法

- 愛媛大学医学部附属病院の電子カルテの診療記録を用いて後方視的に調査
- 倫理委員会にて承認を得て実施 (承認番号: 1402005号)



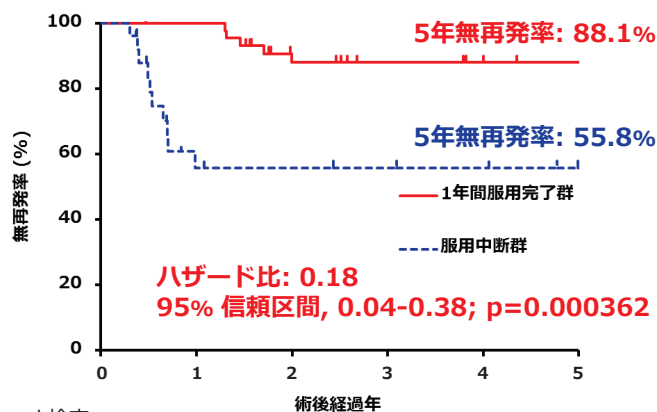
14

結果



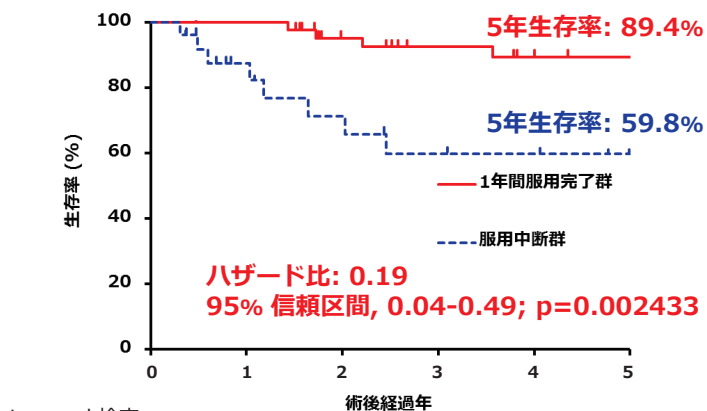
15

無再発生存期間は1年間服用完了群が有意に延長



16

全生存期間は1年間服用完了群が有意に延長



17

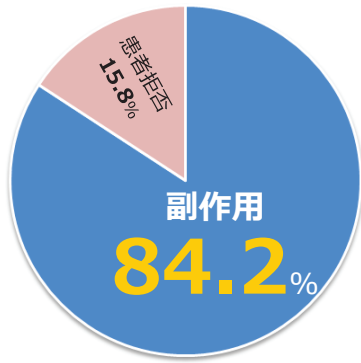
患者背景

	1年間服用完了群 (n=45)	服用中断群 (n=19)	p値
性別, n (%)			
男性	29 (64.4)	12 (63.2)	0.922
女性	16 (35.6)	7 (36.8)	
年齢*	67 [25 - 87]	71 [46 - 89]	0.134
BMI (kg/m ²)*	21.5 [14.7 - 31.2]	21.6 [16.9 - 26.9]	0.817
体表面積 (m ²)*	1.55 [1.28 - 2.04]	1.59 [1.34 - 1.78]	0.472
血清アルブミン (g/dL)*	3.8 [3.0 - 4.5]	3.5 [2.4 - 4.3]	0.008
CCr (mL/min)*	57.1 [32.7 - 118.4]	52.8 [35.0 - 95.2]	0.120
術式, n (%)			
LATG	2 (4.4)	1 (5.3)	0.810
LADG	18 (40.0)	9 (47.4)	
TG	10 (22.2)	5 (26.3)	
DG	15 (33.3)	4 (21.1)	
Stage, n (%)			
I	8 (17.8)	8 (42.1)	0.149
II	14 (31.1)	6 (31.6)	
III	15 (33.3)	4 (21.1)	
IV	8 (17.8)	1 (5.3)	

*: 中央値 [範囲], CCr: クレアチニンクリアランス, LATG: 腹腔鏡下胃全摘術, LADG: 腹腔鏡下幽門部胃切除術, TG: 開腹下胃全摘術, DG: 開腹下幽門部胃切除術

18

服用中断理由

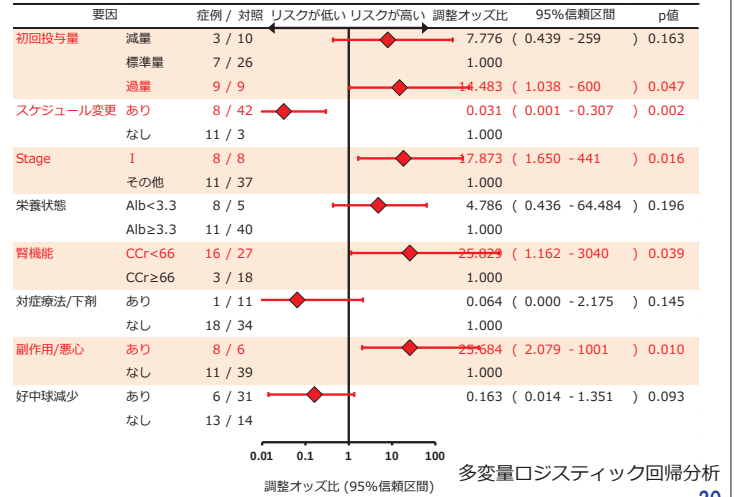


副作用, n (%)	16 (84.2)
悪心	3
食欲不振	2
下痢	2
血小板減少	2
手足症候群	1
イレウス	1
腹痛	1
感染症	1
味覚異常	1
涙道狭窄	1
薬剤性肺炎	1
倦怠感	1
不明	3

重複回答有り

19

服用中断の要因解析



20

小括

- 愛媛大学医学部附属病院におけるTS-1の服用中断率 **36.6%** (ACTS-GC試験: **34.2%**)
- 服用中断の主な理由: 副作用 (**84.2%**)
消化器毒性
- 継続服用に及ぼす因子: **投与スケジュールの変更**
- 服用中断に及ぼす因子: **過量投与量での開始、stage I、CCr < 66 mL/min、悪心の発現**

出典: Kawazoe H., Shimasaki M., et al., J Cancer 2015; 6: 464-9.

21

TS-1適正使用ガイドの適正使用の目安

	ヘモグロビン (g/dL)	9.0以上	8.0~9.0未満
骨髄機能	白血球数 (/mm ³)	3500~12000	2000~3500未満、12000以上
	好中球数 (/mm ³)	2000以上	1000~2000未満
	血小板数 (/mm ³)	10万以上	7.5万~10万未満
肝機能	総ビリルビン (mg/dL)	ULN×1.5倍以内	ULNの1.5倍を超えて3mg/dL未満
	AST (GOT) (IU/L)	ULN×2.5倍以内	ULNの2.5倍を超えて150 IU/L未満
	ALT (GPT) (IU/L)	ULN×2.5倍以内	ULNの2.5倍を超えて150 IU/L未満
腎機能	クレアチニンクリアランス (mL/min)	80以上	80 > ≥ 60
	投与開始量	初回基準量	初回基準量 (必要に応じて1段階減量)
			原則として1段階以上の減量 (30~40未満は2段階減量が望ましい)

投与開始量は、クレアチニンクリアランス (実測値あるいは推定値) だけで定まるものではなく、患者の状態によっては80 mL/min以上の症例であっても減量が必要な場合があります。
クレアチニンクリアランス実測値がない場合は、クレアチニンクリアランス推定値を用いてください。

$$\text{クレアチニンクリアランス推定値} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値}} \quad (\text{女性の場合はさらに得られた値を0.85倍にする})$$

投与不可
クレアチニンクリアランス
30 mL/min未満

出典: http://ts-1.taiho.co.jp/guide/gu_04-2.html

22

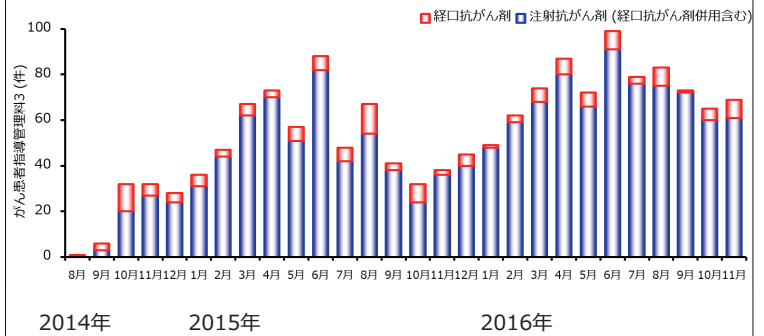
本日の内容

- 胃癌術後補助化学療法TS-1の位置づけ
- 胃癌術後補助化学療法TS-1の服用中断となる危険因子の探索
- 院外処方せんを利用した双方向性の情報共有の取り組み
- 患者情報共有のアウトカム

23



24

[illegible][illegible]

院外処方せんのおくすり伝言板

処方せん取り扱い上の注意

●「処方せん」の有効期限は、平成27年11月13日です。
 ●「処方せん」の調剤発行は、処方せんを提出した薬局で、処方せんを提出した薬局の調剤科で行ってください。

副作用モニタリングシート 貼付欄

おくすり伝言板

おくすり伝言板は、処方せんを提出した薬局の調剤科に貼付してください。

おくすり伝言板の貼付場所は、処方せんを提出した薬局の調剤科の受付カウンター付近です。

おくすり伝言板の貼付方法は、おくすり伝言板の裏面に記載されています。

副作用モニタリングシート 貼付欄

おくすり伝言板

おくすり伝言板は、処方せんを提出した薬局の調剤科に貼付してください。

おくすり伝言板の貼付場所は、処方せんを提出した薬局の調剤科の受付カウンター付近です。

おくすり伝言板の貼付方法は、おくすり伝言板の裏面に記載されています。

小括

- 顔の見える**薬薬**連携として、**保険薬局薬剤師**が外来化学療法室カンファレンスに参加
- 院外処方せんに検査値、体重、体表面積を印字
- 外来化学療法患者へお薬手帳用レジメンシール貼付
- 院外処方せんを利用した**双方向の情報共有**
 - 病院⇒薬局: 疾患、治療目標、投与スケジュールなど
 - 病院⇐薬局: 副作用モニタリング

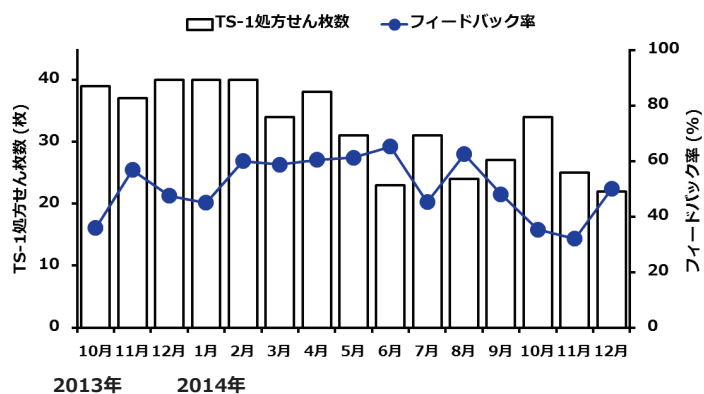
33

本日の内容

- 胃癌術後補助化学療法TS-1の位置づけ
- 胃癌術後補助化学療法TS-1の服用中断となる危険因子の探索
- 院外処方せんを利用した双方向性の情報共有の取り組み
- 患者情報共有のアウトカム

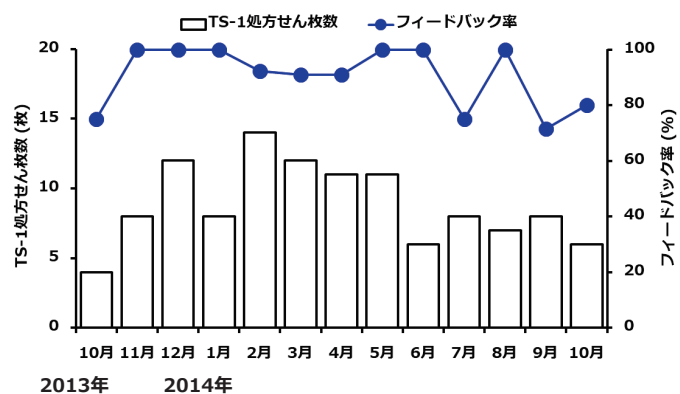
34

全体フィードバック率の平均値は51±10%



35

門前薬局フィードバック率の平均値は90±11%



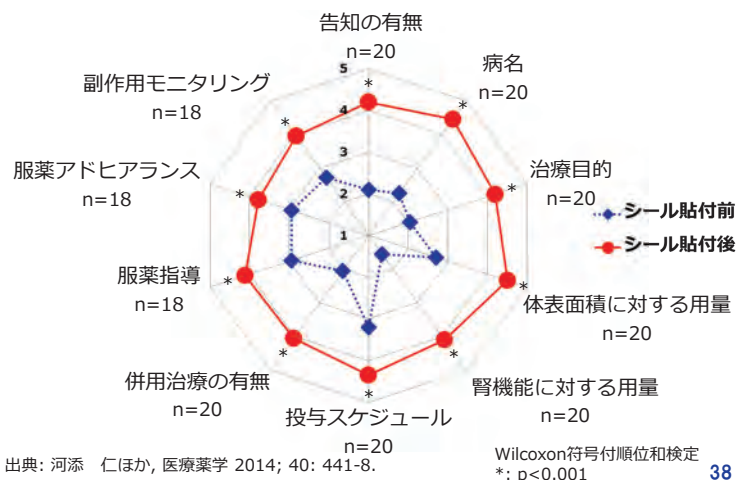
36

方法

- 調査期間: 2013年12月～2014年1月
- 対象: 門前薬局4店舗の薬剤師21名
- 各質問はシール貼付前後の状況についてそれぞれ質問した。
- 各質問の回答は5段階のリッカート尺度に分類した。
1; 不足、2; やや不足、3; どちらでもない、4; やや十分、5; 十分
- アンケートは無記名方式で行い、個人のプライバシーに配慮し、個人を特定することができないようにした。

37

各項目の把握度、実施度の平均値は全て有意に改善



38

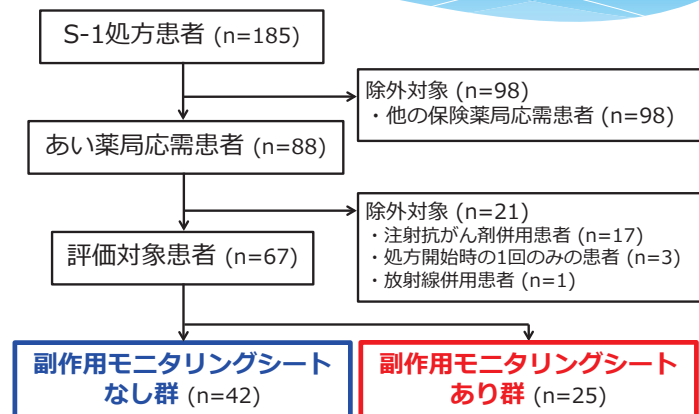
方法

- 当院の診療録を用いて後方視的に調査
- 当院臨床研究倫理委員会にて承認 (承認番号: 1505007号)
(承認番号: 1505016号)

期間	➤ 2012年9月～2014年10月
対象	➤ あい薬局応需S-1患者 ➤ 除外基準: 注射抗がん剤併用等
評価	➤ 各副作用発見率、各副作用対応率

39

結果



40

患者背景

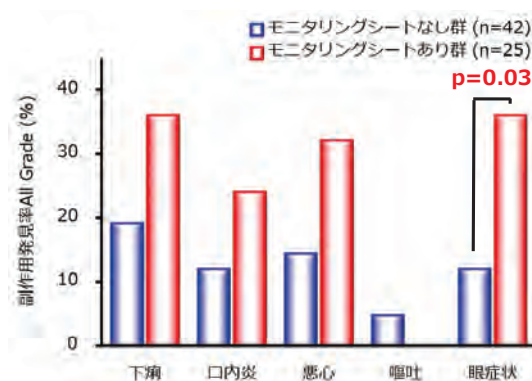
	副作用モニタリングシート なし群 (n=42)	副作用モニタリングシート あり群 (n=25)	P 値
年齢 (歳)*	69 [37 - 87]	69 [29 - 88]	0.86 ^{a)}
性別, n (%)			0.60 ^{b)}
男性	27 (64.3)	18 (72.0)	
女性	15 (35.7)	7 (28.0)	
体表面積 (m ²)*	1.59 [1.28 - 2.04]	1.60 [1.27 - 1.85]	0.69 ^{a)}
CCr推定値 (mL/min)*	52.9 [27.1 - 107.5]	50.2 [31.0 - 91.1]	0.98 ^{a)}
S-1既治療, n (%)			1.00 ^{b)}
あり	30 (71.4)	14 (56.0)	
なし	12 (28.6)	11 (44.0)	
S-1投与量 (mg/day)*	100 [50 - 120]	100 [80 - 120]	0.96 ^{a)}
S-1投与量, n (%)			0.99 ^{c)}
過量	10 (23.8)	6 (24.0)	
標準量	23 (54.8)	14 (56.0)	
減量	9 (21.4)	5 (20.0)	
S-1処方回数*	3 [1 - 18]	4 [1 - 13]	0.88 ^{a)}

*: 中央値 [範囲]

a) Mann-WhitneyのU検定、b) Fisherの正確確率検定、c) カイ二乗検定

41

眼症状は副作用モニタリングシートあり群で有意に上昇

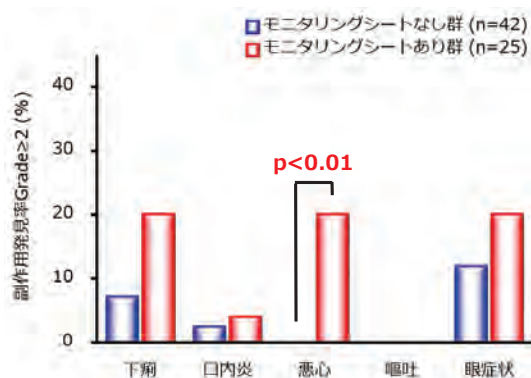


出典: 河添 仁ほか, 医療薬学 2017; 43: 94-103.

Fisherの正確確率検定

42

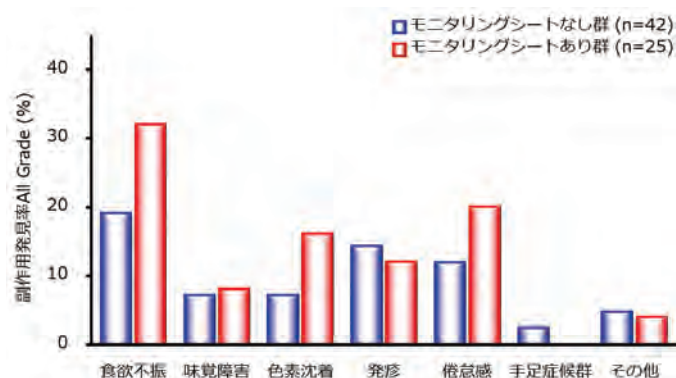
悪心は副作用モニタリングシートあり群で有意に上昇



出典: 河添 仁ほか, 医療薬学 2017; 43: 94-103.

Fisherの正確確率検定 43

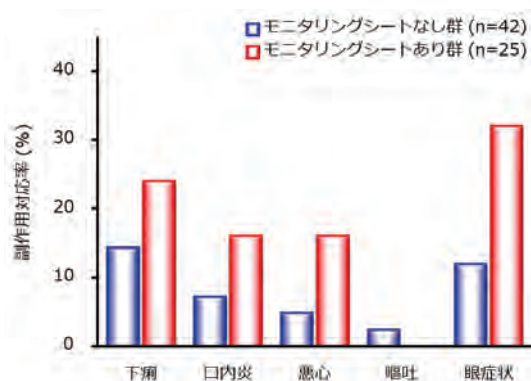
モニタリングシート項目以外は両群において有意差なし



出典: 河添 仁ほか, 医療薬学 2017; 43: 94-103.

Fisherの正確確率検定 44

各副作用対応率は両群において有意差なし



出典: 河添 仁ほか, 医療薬学 2017; 43: 94-103.

Fisherの正確確率検定 45

小括

- 保険薬局における「告知の有無」、「病名」、「投与スケジュール」などの把握度の平均値は情報共有の実施前後で、**全て有意に改善**
- 眼症状All Grade発現率、悪心Grade≥2発現率は副作用モニタリングシートあり群で**有意に上昇**
- 各副作用対応率は両群において有意差がなく、**支持療法の処方提案など薬学的介入を増やすことが今後の課題**

46

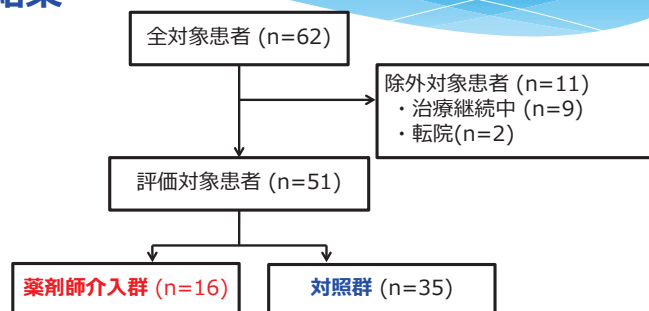
方法

- 愛媛大学医学部附属病院の診療記を用いて後方視的に調査
- 当院臨床研究倫理委員会にて承認 (承認番号: 1604023号)



47

結果



- 病院薬剤師かつ保険薬局薬剤師の介入 (n=6)
- 病院薬剤師のみ介入 (n=6)
- 保険薬局薬剤師のみ介入 (n=4)

48

患者背景

	対照群 (n=35)	薬剤師介入群 (n=16)	p値
年齢*	68 [25 - 86]	70 [60 - 84]	0.399
性別, n (%)	男性 22 (62.9)	11 (68.8)	0.683
	女性 13 (37.1)	5 (31.3)	
BMI (kg/m ²)*	20.9 [14.7 - 27.8]	21.3 [16.8 - 28.5]	0.273
体表面積 (m ²)*	1.53 [1.28 - 1.79]	1.62 [1.41 - 1.78]	0.100
血清アルブミン (g/dL)*	3.8 [2.4 - 4.5]	3.9 [3.2 - 4.3]	0.699
CCr (mL/min)*	53.9 [22.4 - 94.2]	54.4 [38.1 - 78.2]	0.685
TS-1初回投与量 (mg/day)*	100 [80 - 120]	100 [80 - 120]	0.586
TS-1初回投与量, n (%)	15 (42.9)	0 (0)	
	標準量 14 (40.0)	12 (75.0)	0.001
	減量 6 (17.1)	4 (25.0)	
術式, n (%)	LATG 1 (2.9)	1 (6.3)	0.963
	LADG 13 (37.1)	6 (37.5)	
	TG 7 (20.0)	3 (18.8)	
	DG 14 (40.0)	6 (37.5)	
Stage, n (%)	Ⅱ 17 (48.6)	12 (75.0)	0.143
	Ⅲ 18 (51.4)	4 (25.0)	

カイ二乗検定, Mann-WhitneyのU検定

*: 中央値 [範囲], CCr: クレアチニンクリアランス, LATG: 腹腔鏡下胃全摘術,

LADG: 腹腔鏡下幽門部胃切除術, TG: 開腹下胃全摘術, DG: 開腹下幽門部胃切除術

49

TS-1 or ゼロダの腎機能に応じた減量基準目安表

- 初回導入時には腎機能を評価して、下表を目安に減量を検討する（注射抗がん剤併用時も適応）
- 副作用がなければ現投与量を継続、副作用Grade2があれば休薬、減量を検討する

➤ **Step1 日本腎臓学会のGFR推算式を用いる**

男性の場合: $eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 \times \text{血清Cr値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性の場合: $eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{血清Cr値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$

- ただし、85歳以上かつ活動性の低い高齢者では、Cockcroft-Gault式で血清Cr値に0.2を加える。

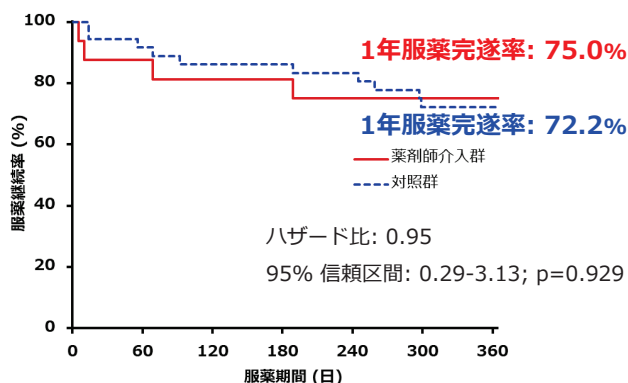
➤ Step2 体表面積 (mg/m²) に応じた初回基準量を減量する

➤ TS-1の減量基準（開始用量）		➤ ゼローダの減量基準（開始用量）	
eGFR (Ccr) ≥ 60	㊟ 減量不要	eGFR (Ccr) > 50	㊟ 減量不要
eGFR (Ccr) 40～59	㊟ 1段階減量*	eGFR (Ccr) 30～50	㊟ 1段階減量
eGFR (Ccr) 30～39	㊟ 2段階減量*	eGFR (Ccr) < 30	㊟ 投与禁忌
*最低投与量は80mg/day		参考文献	
eGFR (Ccr) < 30	㊟ 投与禁忌	1) がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016	
		2) TS-1適正使用ガイド (http://ts-1.taiho.co.jp/guide/gu_04-2.html)	
		3) ゼローダ適正使用ガイド	

2) ゼロータ適正使用ガイド 50

50

服薬継続期間は両群において有意差なし

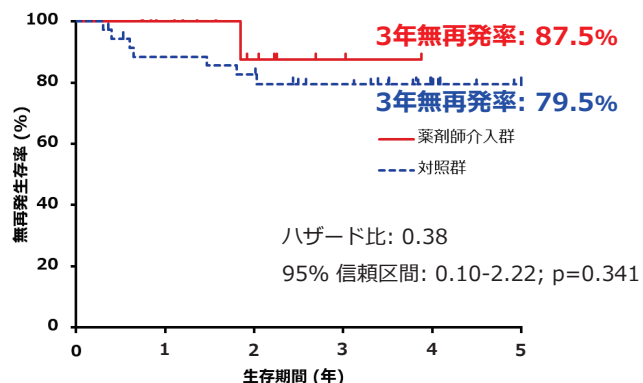


出典: 論文未公表データ

Log rank検定 51

51

無再発生存期間は両群において有意差なし



出典：論文未公表データ

Log rank検定 52

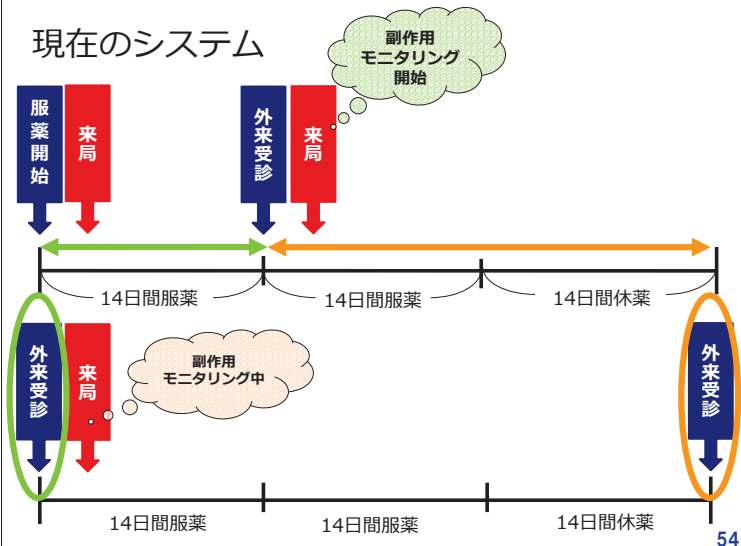
52

小括

- TS-1投与量において、病院薬剤師が介入することで患者の体表面積・腎機能にあった**適正量服薬に繋がった。**
- 薬剤師介入群の1年服薬完遂率**75.0%** (ACTS-GC試験：**65.8%**)。薬剤師介入群は対照群と有意な差はなかった。
- 患者に発現している副作用と副作用モニタリングシートのフィードバックには**タイムラグ**が生じた。**薬剤師による早期発見**はできたが、**医師の早期対応**に繋がらなかった。

53

現在のシステム



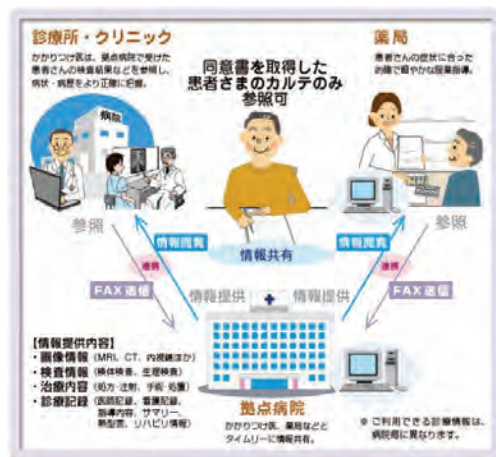
54

展望

- 患者の副作用発現時に早期対応が行えるよう、**保険薬局薬剤師による積極的な疑義照会が必要**
- 疑義照会を受けた病院薬剤師は処方医師へ患者情報をフィードバック
- TS-1休薬の指示、外来受診の必要性の判断、支持療法の処方提案が可能
- **薬剤師による早期発見が医師の早期対応に繋がると考える。**

55

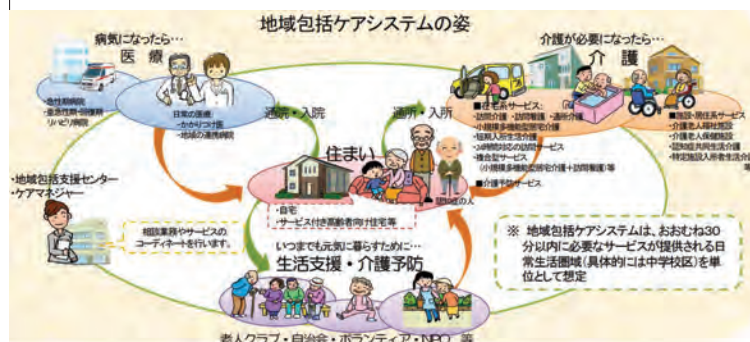
あじさいネット



出典: http://www.ajisai-net.org/ajisai/07_outline/index.html

56

地域包括ケアシステム (ご当地システム)



出典: <http://www.mhlw.go.jp/>

57

謝辞

- 本研究の遂行にあたり終始ご指導賜りました愛媛大学 荒木博陽 名誉教授 (現 就実大学薬学部教授) に深く御礼申し上げます。
- 本研究において外来化学療法室でご協力頂きました愛媛大学医学部附属病院腫瘍センター 薬師神芳洋 教授に深く御礼申し上げます。
- 共同研究者である愛媛大学医学部附属病院薬剤部、看護部、あい薬局の皆様へ心から感謝致します。さらに、ご協力頂きました愛媛大学医学部附属病院薬剤部、看護部、保険薬局の皆様へ心から感謝致します。

58

謝辞

- アドバンスト実習生の松山大学薬学部 嶋崎真耶氏、中村知弘氏、吉田春香氏に感謝申し上げます。
- アンケート調査にご協力頂いた保険薬局薬剤師の皆様へ深く感謝申し上げます。
- 保険医療機関及び保険医療費担当規則に従い、特定の保険薬局への誘導を行っていない。

59

60

2018.6.10

第二部

みんなで学ぼう安全ながん治療への薬学的介入 制吐療法をマスターしよう！

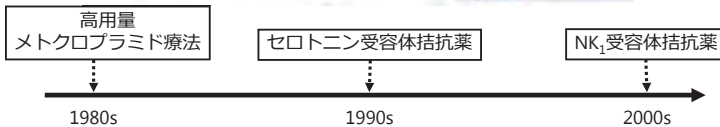
慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター

医療薬学部門 専任講師
がん専門薬剤師 河添 仁

61

がん化学療法で患者が最も辛いと訴える問題

1983年		1995年		2000年	
順位	副作用	順位	副作用	順位	副作用
1	嘔吐	1	悪心	1	家族への思い
2	悪心	2	脱毛	2	脱毛
3	脱毛	3	嘔吐	3	倦怠感
4	治療を継続すること	4	倦怠感	4	仕事や家事への思い
5	治療時間の長さ	5	注射を受けること	5	社会活動への影響
6	注射を受けること	6	便秘	6	性機能の低下
7	思切れ	7	治療を継続すること	7	眩暈、立ちくらみ
8	倦怠感	8	家族への思い	8	下痢
9	不眠	9	がんによる鬱気分	9	体重減少
10	家族への思い	10	がんへの不安感・緊張感	10	思切れ
				11	嘔吐



出典: Carelle N. et al., Cancer 2002; 95: 155-53.

出典: de Boer-Dennert M. et al., Br J Cancer 1997; 76: 1055-61.

62

本日の内容

1. 国内の制吐療法ガイドライン
2. 最新のトピックス
3. SNPsに基づく個別化

63

本日の内容

1. 国内の制吐療法ガイドライン
2. 最新のトピックス
3. SNPsに基づく個別化

64

制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月【第2版】



出典: 日本癌治療学会編, 制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月【第2版】, 金原出版

65

催吐性リスク分類

- シスプラチン
- アンスラサイクリン
- カルボプラチン
- オキサリプラチン

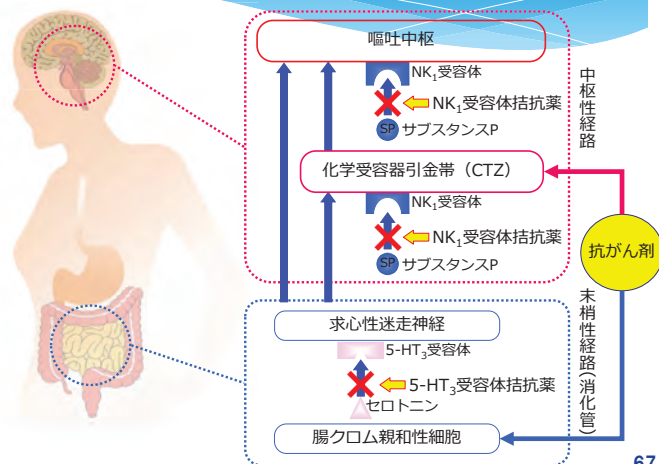
軽度
最小度

中等度 高度

出典: 日本癌治療学会編, 制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月【第2版】, 金原出版

66

嘔吐メカニズムと制吐剤の主な作用点



67

急性期の悪心・嘔吐

がん化学療法後24時間以内
セロトニンが主に関与

遅発期の悪心・嘔吐

がん化学療法後24時間～数日
サブスタンスPが主に関与

出典: Navari RM. et al., N Engl J Med 2016; 374: 1356-67.

68

高度催吐性リスクの注射抗がん薬に対する制吐療法

	1	2	3	4	5 (日)
アプレピタント (mg)	125	80	80		
もしくは ホスアプレピタント (mg)	150				
5-HT ₃ 受容体拮抗薬					
デキサメタゾン (mg)	9.9	8	8	8	8
	急性	遅発性			

注) アプレピタントを使用しない場合は、1日目のデキサメタゾン注射薬は13.2～16.5mgとする(→「制吐薬一覧」の注を参照)。
高度催吐性リスクのなかで、アントラサイクリン系抗がん薬とシクロホスファミドを含むレジメンは根拠となる臨床試験が他の高度リスク抗がん薬とは異なる。AC療法のエビデンスから、2日目以降のデキサメタゾンの上乗せ効果は証明されていない。また、ホスアプレピタントの有効性や安全性も、アントラサイクリン系抗がん薬とシクロホスファミドを含むレジメンを用いる乳がん症例ではデータが少ないため、合併症に注意して慎重に投与する必要がある。

出典: 日本癌治療学会編, 制吐薬適正使用ガイドラインver.1.2

69

中等度催吐性リスクの注射抗がん薬に対する制吐療法

	1	2	3	4	5 (日)
5-HT ₃ 受容体拮抗薬					
デキサメタゾン (mg)	9.9 (6.6)*	8	8	8	8
注) デキサメタゾンを積極的に利用できない場合は、デキサメタゾン2～4日間の代わりに、5-HT ₃ 受容体拮抗薬2～4日間を追加する(→CQ3参照)。					
カルボプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサートなど使用時(→CQ2)					
アプレピタント (mg)	125	80	80		
もしくは ホスアプレピタント (mg)	150				
5-HT ₃ 受容体拮抗薬					
デキサメタゾン (mg)	4.95 (3.3)*	4	4	4	4
	急性	遅発性			

出典: 日本癌治療学会編, 制吐薬適正使用ガイドラインver.1.2

70

CQ4 第2世代のセロトニン受容体拮抗薬をどのように使い分けるか

推奨グレード

C1

高度リスク 抗がん薬 (50 mg/m²未満のシスプラチンおよびCHOP療法を除く) に対するCINVの予防として、NK₁受容体拮抗薬+セロトニン受容体拮抗薬 (1日目)+デキサメタゾン (1～4日目) の3剤併用には、**第2世代セロトニン受容体拮抗薬が好まれる。**

推奨グレード

C1

中等度リスク に分類される抗がん薬であるが、催吐性の高いレジメンに対するCINVの予防として、NK₁受容体拮抗薬を用いる場合には第1世代のセロトニン受容体拮抗薬が推奨され、NK₁受容体拮抗薬を用いない場合には第2世代のセロトニン受容体拮抗薬が好まれる。

* 第1世代に比べて第2世代が明らかに優れていることを示す確たるエビデンスはない。

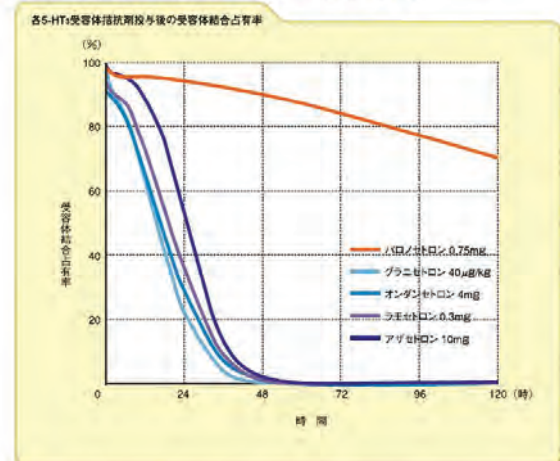
推奨: 確たるエビデンスのあるもの

好まれる: 確たるエビデンスはないが、二次評価項目やサブセット解析の結果によりコンセンサスが得られる場合

出典: 日本癌治療学会編, 制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月【第2版】、金原出版

71

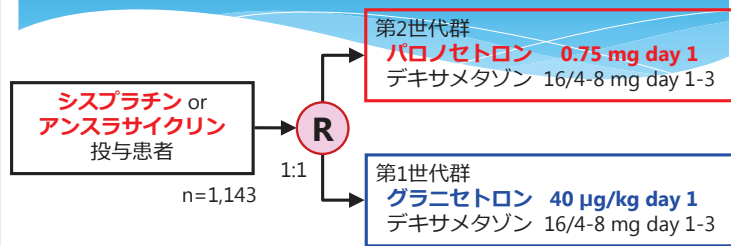
各種5-HT₃受容体拮抗剤のヒトにおける血漿中濃度推移、血漿蛋白結合率及びヒト5-HT₃受容体に対するK_i値を用いて、各薬剤投与後の5-HT₃受容体結合占有率の時間推移をシミュレートした結果、パロノセトロンは、単回投与後2日目以降も高い5-HT₃受容体結合占有率を維持し、その持続性が示唆されました。



出典: アロキシ®総合情報サイト

72

PROTECT試験

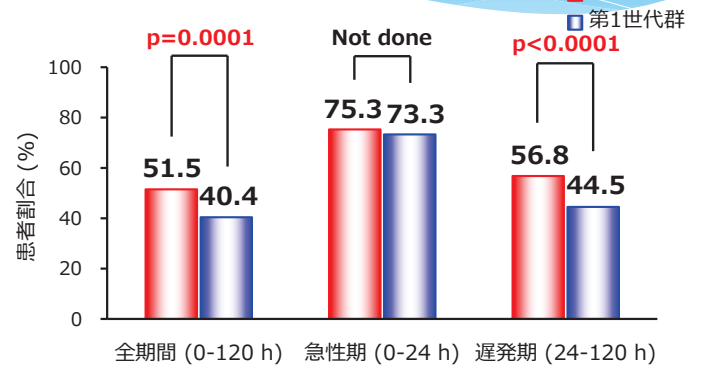


出典: Saito M. et al., Lancet Oncol 2009; 10: 115-24.

73

パロノセトロンは全期間、遅発期を有意に改善

主要評価項目: 完全奏効 (急性期の非劣勢、遅発期の優越性検証)



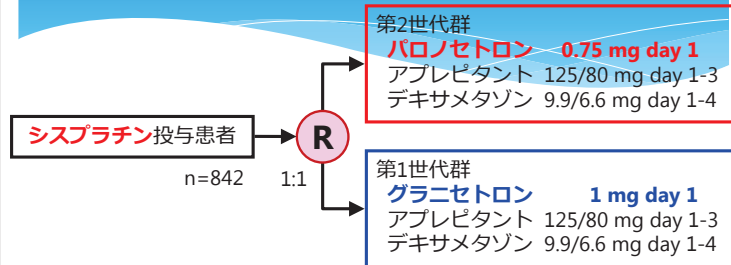
n=1,114

出典: Saito M. et al., Lancet Oncol 2009; 10: 115-24.

Cochran-Mantel-Haenszel test

74

TRIPLE試験

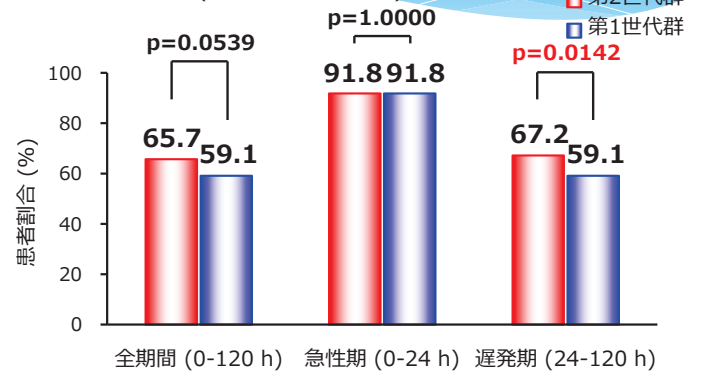


出典: Suzuki K. et al., Ann Oncol 2016; 27: 1601-6.

75

パロノセトロンは遅発期を有意に改善

主要評価項目: 完全奏効 (全期間の優越性検証)



n=827

出典: Suzuki K. et al., Ann Oncol 2016; 27: 1601-6.

Exact Cochran-Mantel-Haenszel test

76

小括

- 悪心・嘔吐は患者が最も辛い副作用
- 国内の制吐療法ガイドライン
 - 高度催吐性リスクには**3剤**推奨
 - 中等度催吐性リスクには**2剤** or **3剤**推奨
- 第1世代 vs 第2世代セロトニン受容体拮抗薬
 - PROTECT試験は**positive** (ただし、2剤)
 - TRIPLE試験は**negative** (臨床的有用性は?)

77

本日の内容

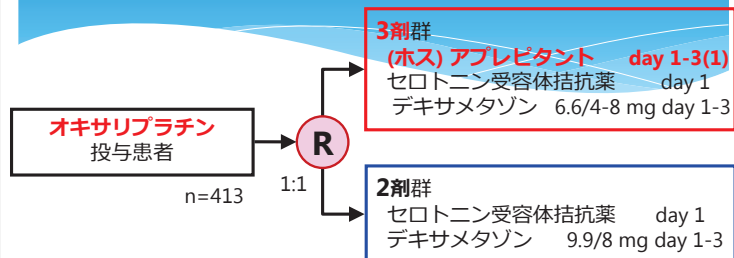
- 国内の制吐療法ガイドライン
- 最新のトピックス
- SNPsに基づく個別化

78

オキサリプラチンに対するNK₁拮抗薬

79

SENRI試験

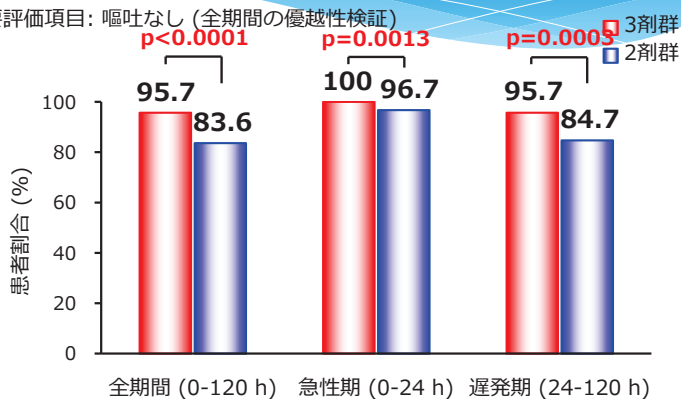


出典: Nishimura J. et al., Eur J Cancer 2015; 51: 1274-82.

80

アプレピタントは全期間、急性期、遅発期を有意に改善

主要評価項目: 嘔吐なし (全期間の優越性検証)



n=370

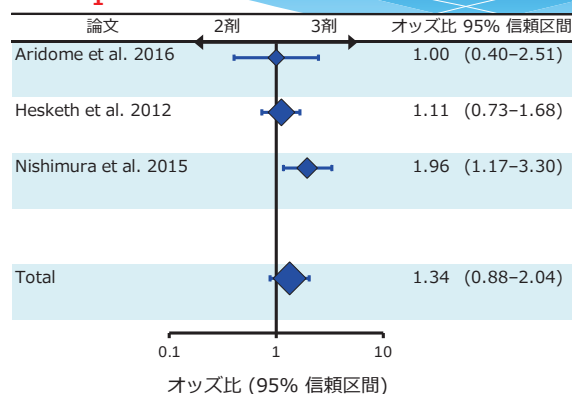
出典: Nishimura J. et al., Eur J Cancer 2015; 51: 1274-82.

Chi-square test

81

メタアナリシス

NK₁拮抗薬は統合解析では有意差なし



n=1,190

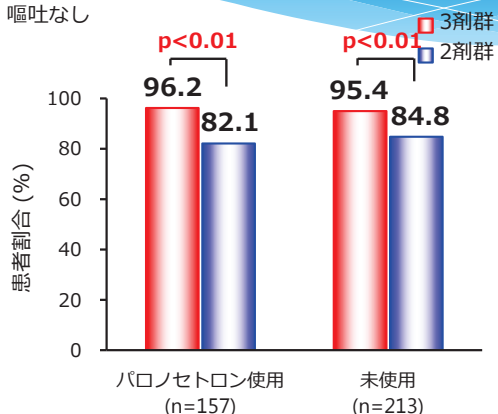
出典: Jordan K. et al., Support Care Cancer 2018; 26: 21-32.

Mantel-Haenszel random effects model

82

パロノセトロン有無に関わらず3剤は嘔吐を有意に改善

評価項目: 嘔吐なし



n=370

出典: Nishimura J. et al., Eur J Cancer 2015; 51: 1274-82.

Chi-square test

83

消化器がん中等度催吐性リスクを3剤へ

➤ 制吐効果up: SENRI試験

オキサリプラチンは3剤が2剤より優れた制吐効果

➤ 薬剤費down: 後発品の利用で約2,000円抑制

現行: アロキシ+デキサート: ¥15,132円

変更案: グラニセトロン1 mg+イメンド+デキサート ¥12,789円

アロキシ点滴静注バッグ0.75 mg: ¥14,972円

イメンドカプセル3日分: ¥11,638円

プロイメンド点滴静注用150 mg: ¥14,545円

グラニセトロン点滴静注バッグ1 mg: ¥991円

デキサート注射液6.6 mg: ¥160円

2018年度薬価

84

後方視的観察研究

2015年10月以前

n=59

2剤群
パロノセトロン 0.75 mg day 1
デキサメタゾン 6.6/8 mg day 1-3

オキサリプラチン or
イリノテカン投与患者

3剤群
アプレピタント 125/80 mg day 1-3
グラニセトロン 1 mg day 1
デキサメタゾン 3.3/6.6 mg day 1
4 mg day 2-3

2015年10月以降

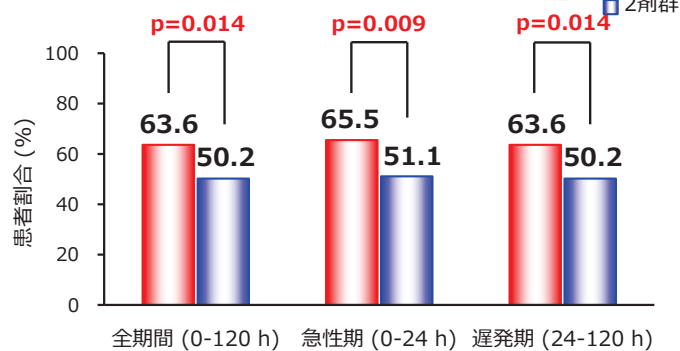
n=24

出典: Toda H., Kawazoe H. et al., J Cancer 2017; 8: 1371-7.

85

アプレピタントは全期間、急性期、遅発期を有意に改善

評価項目: 完全奏効 (全コース)



n=83

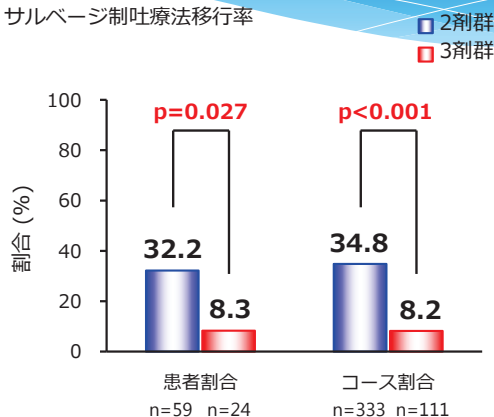
Chi-square test

出典: Toda H., Kawazoe H. et al., J Cancer 2017; 8: 1371-7.

86

アプレピタントはsalvage制吐療法移行率を有意に低下

評価項目: サルベージ制吐療法移行率

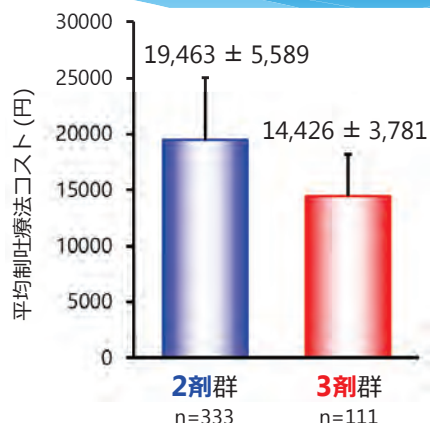


Fisher's exact test

出典: Toda H., Kawazoe H. et al., J Cancer 2017; 8: 1371-7.

87

アプレピタントは制吐療法コストを低下



一部改変

出典: Toda H., Kawazoe H. et al., J Cancer 2017; 8: 1371-7.

88

カルボプラチンに対するNK₁拮抗薬

89

MASCC/ESMO 制吐療法 ガイドライン2016



国際がんサポートティブケア学会
組織・全体委員会委員長:
Matti Aspro, MD
Richard J. Gralla, MD
Jørn Herrstedt, MD, DMSci
Alex Molassiotis, RN, PhD
Fausto Roila, MD

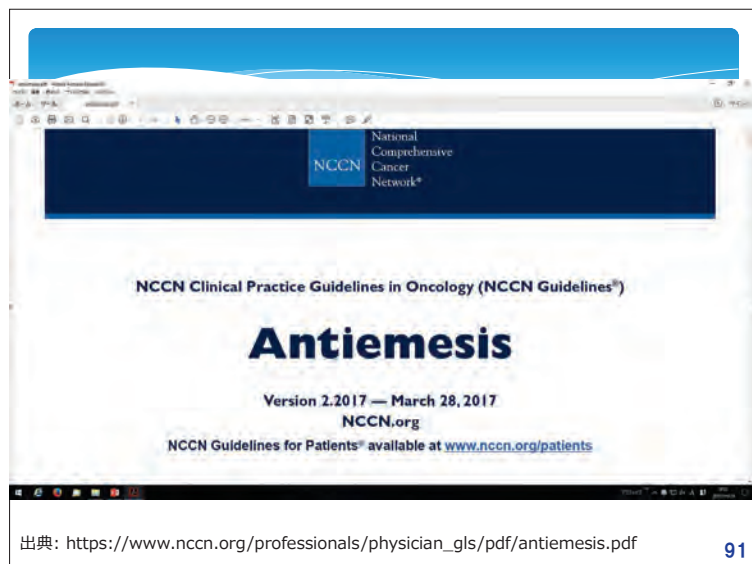
© Multinational Association of Supportive Care in Cancer™ All rights reserved worldwide.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer
Supportive Care in Cancer Group

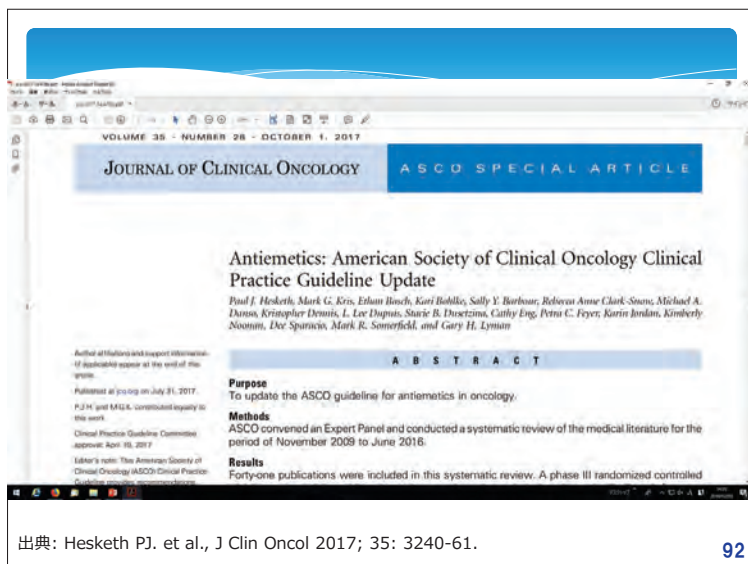


出典: <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>

90



91



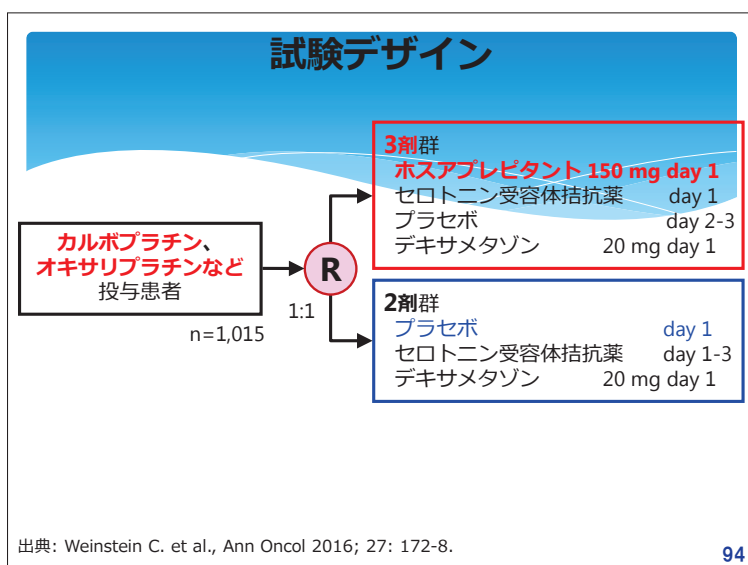
92

➤ MASCC/ESMOガイドライン
3剤推奨

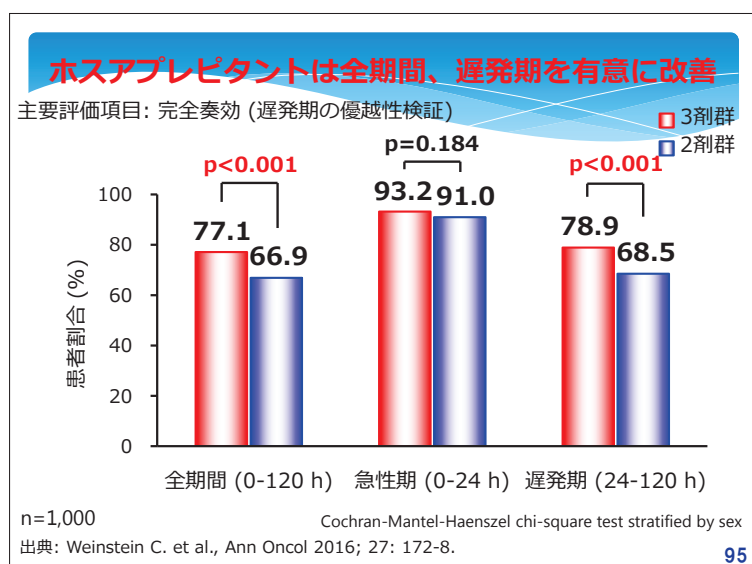
➤ NCCNガイドライン
3剤推奨 or オランザピン**3剤推奨**

➤ ASCOガイドライン
3剤推奨

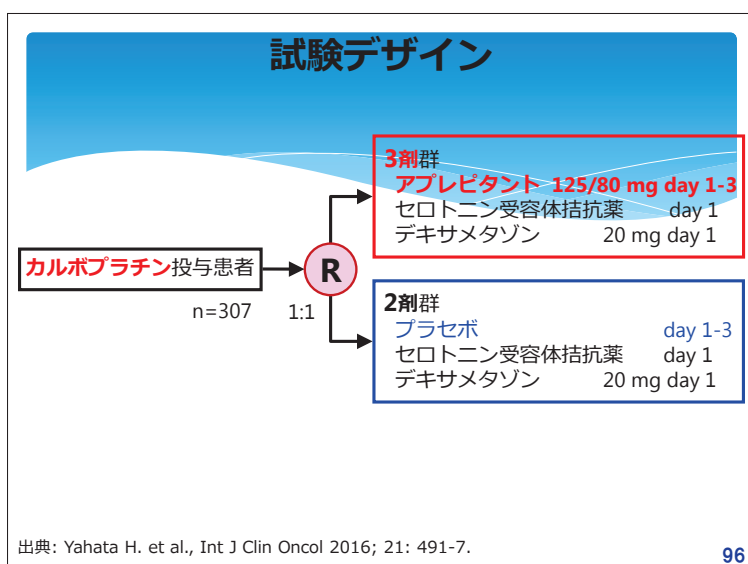
93



94



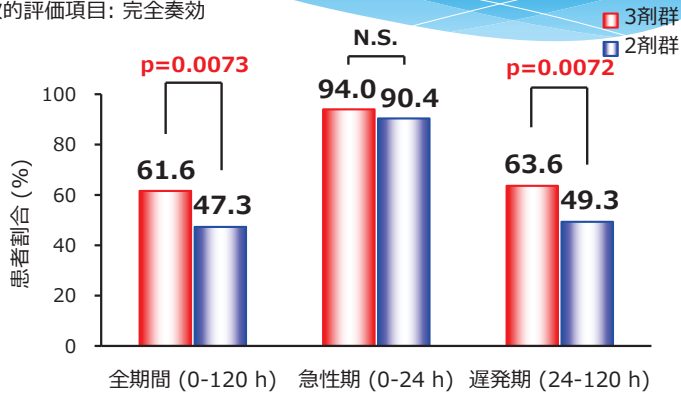
95



96

アプレピタントは全期間、遅発期を有意に改善

副次的評価項目：完全奏効



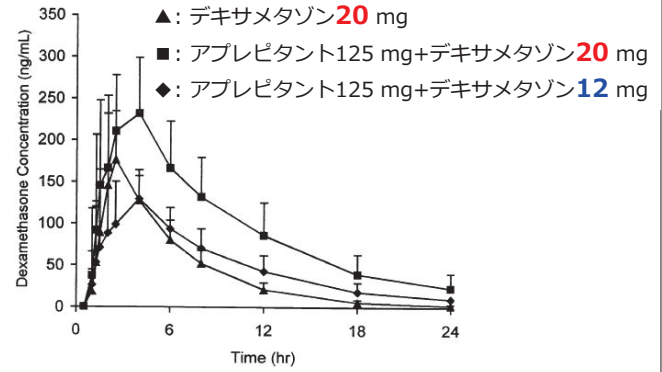
n=297

出典: Yahata H. et al., Int J Clin Oncol 2016; 21: 491-7.

Fisher's exact test

97

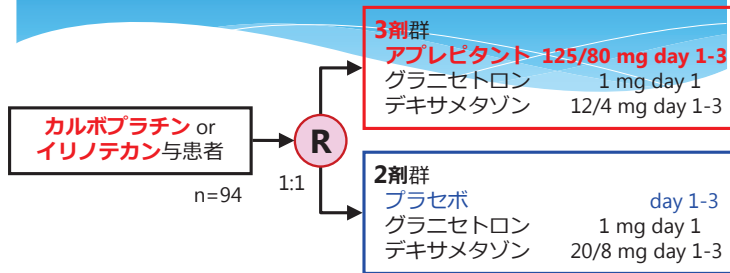
薬物相互作用: デキサメタゾン減量はCmaxを低下



出典: McCrea JB. et al., Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 17-24.

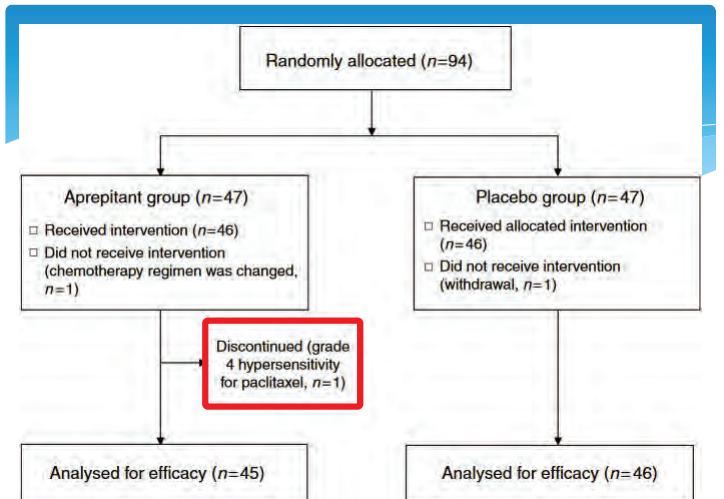
98

試験デザイン



出典: Tanioka M. et al., Br J Cancer 2013; 109: 859-65.

99



出典: Tanioka M. et al., Br J Cancer 2013; 109: 859-65.

100

症例報告

アプレピタント併用によりデキサメタゾンの前投与を減量時にパクリタキセルの過敏反応が生じた1例

佐々木 優¹, 河添 仁¹, 村上 聡¹,
守口 湖秀², 田中 亮裕³, 荒木 博陽¹
Yu Sasaki¹, Hitoshi Kanazawa¹, Satoshi Murakami¹,
Hidetoshi Moriguchi², Akihiro Tanaka³ and Hiroaki Araki¹

Hypersensitivity reactions induced by paclitaxel in a Japanese cancer patient who received a decreased dose of dexamethasone premedication in combination with aprepitant

Summary
Paclitaxel can induce hypersensitivity reactions (HRs). Aprepitant produces a drug-drug interaction with dexamethasone. We evaluated whether a dose of dexamethasone premedication in combination with aprepitant could affect paclitaxel-induced HRs in patients who received a first cycle of paclitaxel-based chemotherapy between January 2010 and December 2014. A total of 40 patients comprised the study cohort. The prevalence of paclitaxel-induced HRs in patients who received a decreased dose or a standard dose of dexamethasone in combination with aprepitant was only 1 case (2.5%) and no cases (0%), respectively, which was not significantly different ($P = 1.00$). The patient was a 56-year-old female with ovarian germ cell tumors who had a history of HRs induced by etoposide prior to paclitaxel-based chemotherapy. In this case, diphenhydramine 50 mg, aprepitant 125 mg, dexamethasone 95 mg, ranitidine 50 mg, and palonosetron 0.75 mg were administered as premedications to paclitaxel. After 34 minutes of paclitaxel 240 mg/m² administration, the patient reported symptoms including pain, a severe cold sweat, a bulging eruption with itching in the left arm, and disturbance of consciousness. As a countermeasure for paclitaxel-induced HRs, 3 L of oxygen was administered through a mask and methylprednisolone (500 mg) was intravenously administered. Consequently, the patient recovered. Care should be taken when interpreting results from a case report, but this result suggests that a standard dose of dexamethasone in combination with aprepitant should be administered to prevent paclitaxel-induced HRs.

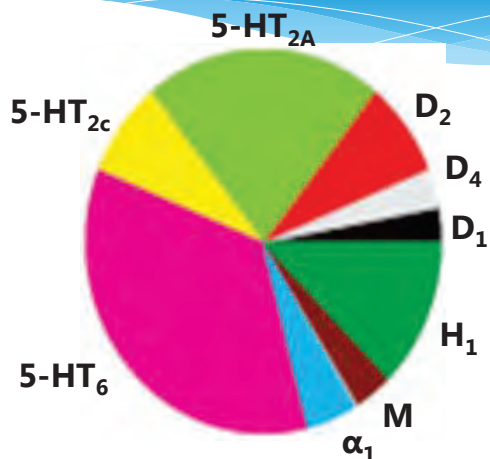
出典: 佐々木 優, 河添 仁ほか, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌. 2016; 5: 19-22.

101

高度催吐性リスクに対するオランザピン

102

MARTA: multi-acting receptor targeted agent



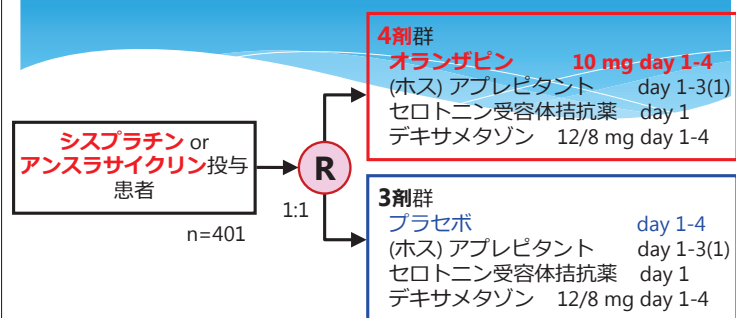
出典: Bymaster FP. et al., Neuropsychopharmacology 1996; 14: 87-96.

103

- MASCC/ESMOガイドライン
3剤推奨
- NCCNガイドライン
3剤推奨 or オランザピン**4剤**推奨
- ASCOガイドライン
オランザピン**4剤**推奨

104

試験デザイン

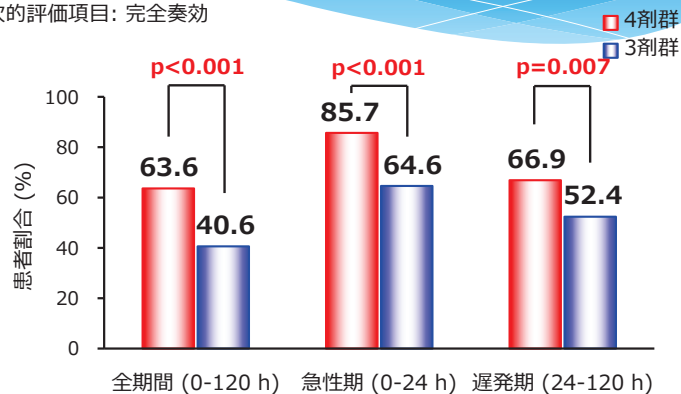


出典: Navari RM. et al., N Engl J Med 2016; 375: 134-42.

105

オランザピンは全期間、急性期、遅発期を有意に改善

副次的評価項目: 完全奏効



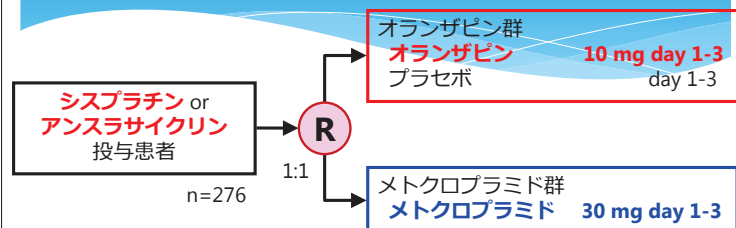
n=380

Chi-square test

出典: Navari RM. et al., N Engl J Med 2016; 375: 134-42.

106

試験デザイン

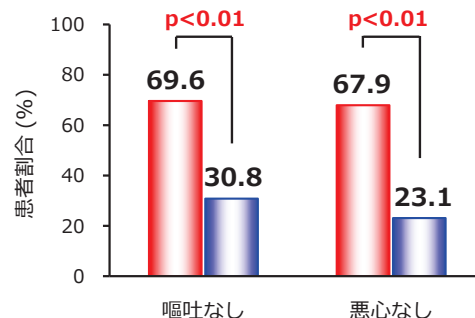


出典: Navari RM. et al., Support Care Cancer 2013; 21: 1655-63.

107

オランザピンは突出性の悪心・嘔吐を有意に改善

■ オランザピン群
■ メトクロプラミド群



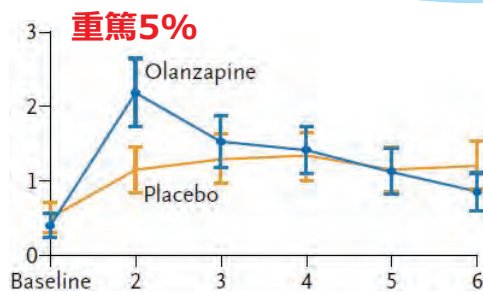
n=108

Chi-square test

出典: Navari RM. et al., Support Care Cancer 2013; 21: 1655-63.

108

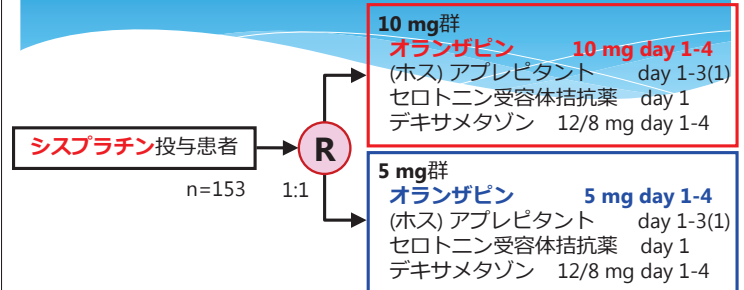
オランザピンは鎮静に注意が必要



出典: Navari RM. et al., N Engl J Med 2016; 375: 134-42.

109

試験デザイン

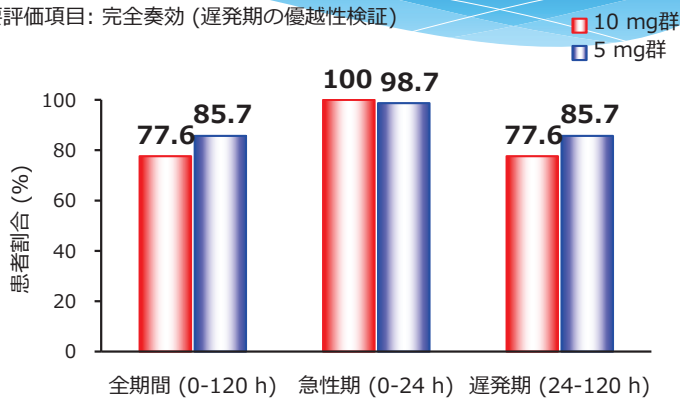


出典: Yanai H. et al., Int J Clin Oncol 2018; 23: 382-8.

110

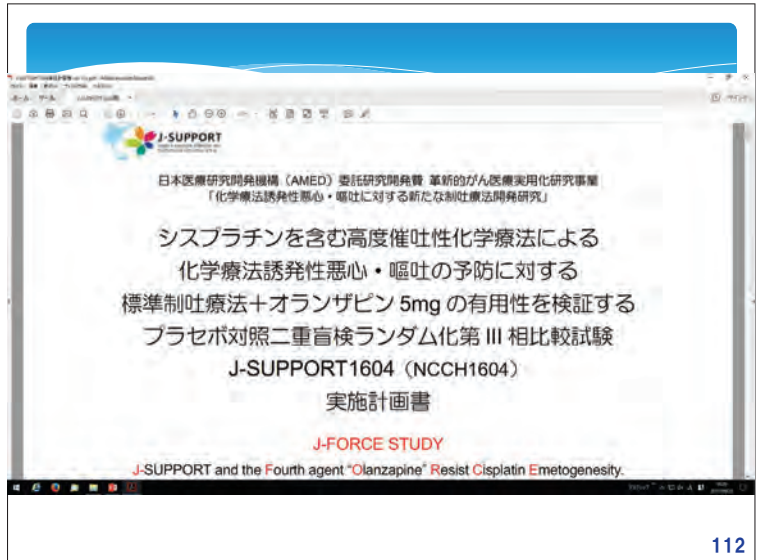
オランザピンは5 mgでも有意に改善

主要評価項目: 完全奏効 (遅発期の優越性検証)



出典: Yanai H. et al., Int J Clin Oncol 2018; 23: 382-8.

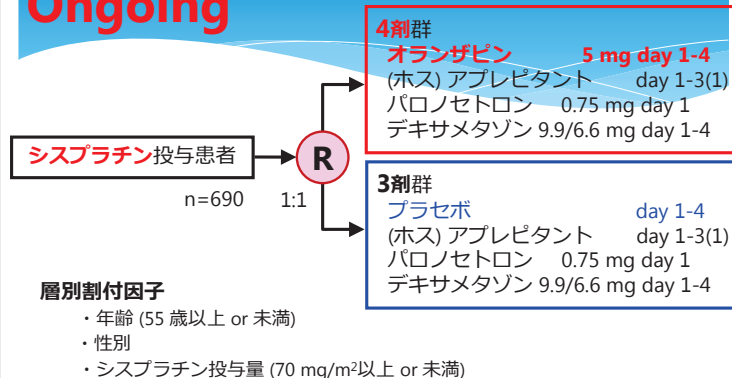
111



112

J-FORCE試験

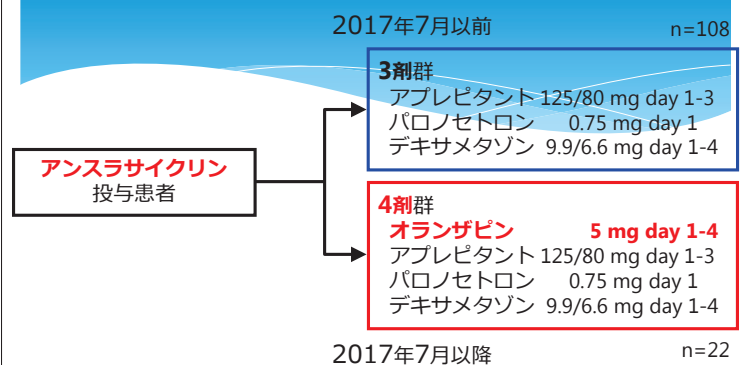
Ongoing



出典: Hashimoto H. et al., Ann Oncol 2017; 28, (supple; abstr 564)

113

後方視的観察研究

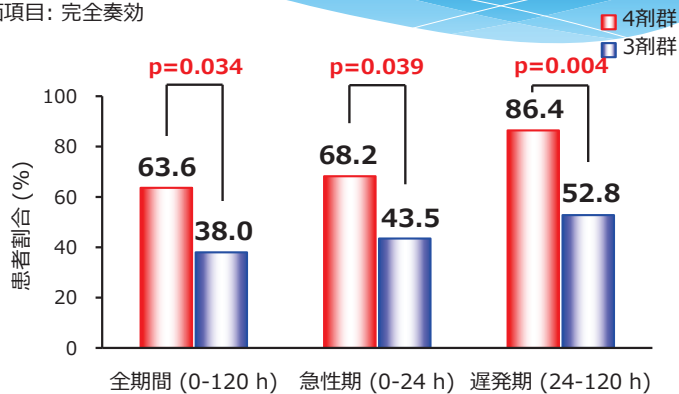


出典: Kawazoe H. et al., submitting.

114

オランザピンは全期間、急性期、遅発期を有意に改善

評価項目: 完全奏効



n=130

出典: Kawazoe H. et al., submitting.

Fisher's exact test

115

オランザピンは傾眠が増加、ただしGrade 1と軽度

	4剤群 (n=22), (%)			3剤群 (n=108), (%)		
	Grade ≥1	Grade 2	Grade 3	Grade ≥1	Grade 2	Grade 3
倦怠感	77.3	13.6	0	86.1	15.7	0.9
便秘	77.3	18.2	0	64.8	10.2	0.9
食欲不振	50.0	9.1	0	77.8	10.2	2.8
不眠症	27.3	4.5	4.5	38.0	11.1	0.9
傾眠	22.7	0	0	1.9	0	0
浮動性めまい	22.7	0	0	16.7	0	0.9
頭痛	22.7	0	0	28.7	0	0
ALT増加	18.2	0	4.5	21.3	4.6	0
AST増加	18.2	4.5	0	18.5	2.8	0
下痢	18.2	9.1	0	11.1	1.9	1.9
腹痛	4.5	0	0	6.5	0	0
動悸	4.5	0	0	3.7	0	0
高血糖	4.5	0	0	9.3	0.9	0

n=130

出典: Kawazoe H. et al., submitting.

116

小括

- オキサリプラチンに対するNK₁拮抗薬
後発品を組み合わせた**3剤**が医療費抑制に繋がる
- カルボプラチンに対するNK₁拮抗薬
海外の制吐療法ガイドラインでは**3剤**推奨
- **高度**催吐性リスクに対するオランザピン
海外の制吐療法ガイドラインでは**4剤**推奨
糖尿病、傾眠、鎮静に注意

117

本日の内容

1. 国内の制吐療法ガイドライン
2. 最新のトピックス
3. SNPsに基づく個別化

118

悪心・嘔吐と患者関連因子

- 性別: 女性
- 年齢: 若年
- 飲酒習慣: なし
- 喫煙歴: なし
- 悪阻: あり
- 乗り物酔い: あり
- Performance status: 低い

一部改変

出典: 日本癌治療学会編, 制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月【第2版】, 金原出版

119

女性、若年、PS不良、喫煙歴なし、飲酒習慣なしは危険因子

因子	低リスク	高リスク	調整オッズ比	95% 信頼区間
性別	女性	男性	2.49	(1.72-3.60)
年齢	<55	≥55	2.36	(1.78-3.12)
Performance status	1 or 2	0	1.42	(1.01-1.97)
喫煙歴	なし	あり	1.41	(1.04-1.91)
飲酒習慣	なし	あり	1.93	(1.46-2.55)

調整オッズ比 (95% 信頼区間)

一部改変

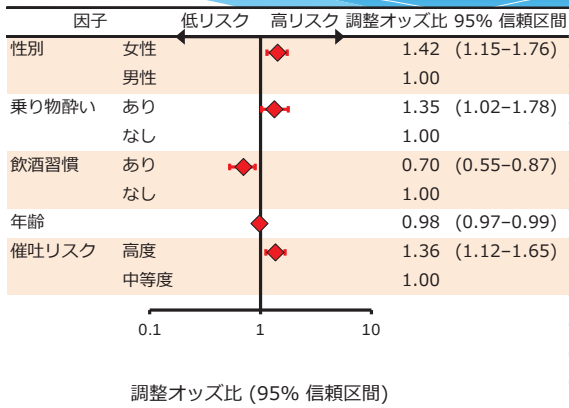
n=1,549

Multivariate logistic regression analysis

出典: Sekine I. et al., Cancer Sci 2013; 104: 711-7.

120

女性、乗り物酔いあり、飲酒習慣なし、若年は危険因子



n=1,910

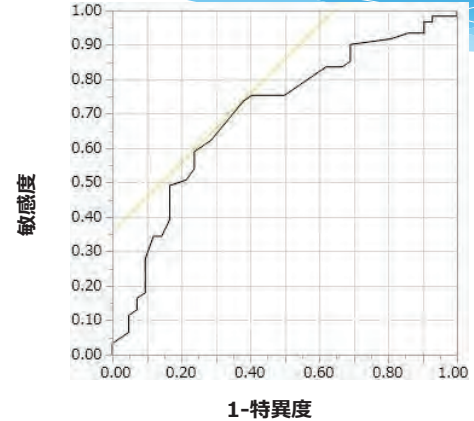
Multivariate logistic regression analysis

出典: Tamura K. et al., Int J Clin Oncol 2015; 20: 855-65.

一部改変

121

年齢と完全奏効のROC曲線を描くと、55歳がカットオフ値



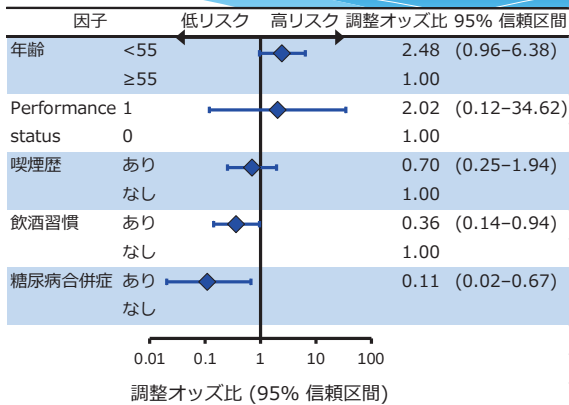
n=103

Receiver operating characteristic curve

出典: Kawazoe H. et al., submitting.

122

飲酒習慣なし、糖尿病合併なしは危険因子



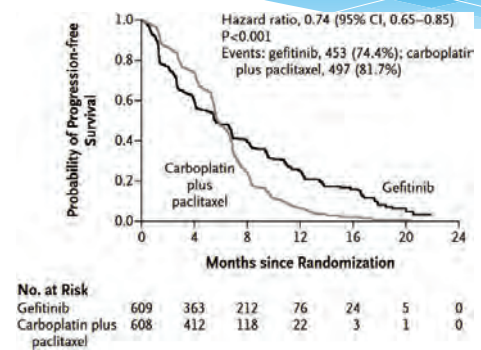
n=103

Multivariate logistic regression analysis

出典: Kawazoe H. et al., submitting.

123

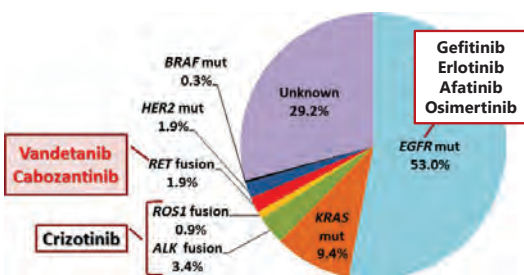
非小細胞肺癌で生存曲線が交差した臨床試験



出典: Mok TS. et al., N Engl J Med 2009; 361: 947-57.

124

非小細胞肺癌の2人に1人はEGFR陽性

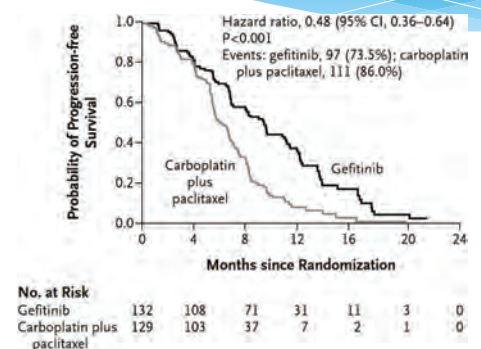


表記一部改変

出典: Kohno T. et al., Cancer Sci 2013; 104: 1396-400.

125

EGFR陽性、陰性で治療効果が異なる



出典: Mok TS. et al., N Engl J Med 2009; 361: 947-57.

126

SNPs (single nucleotide polymorphisms) が悪心・嘔吐に関連

➤ トランスポーター (P糖タンパク)

ABCB1 (adenosine triphosphate-binding cassette subfamily B member 1)
ABCG2 (breast cancer resistance protein)

➤ 薬物代謝酵素

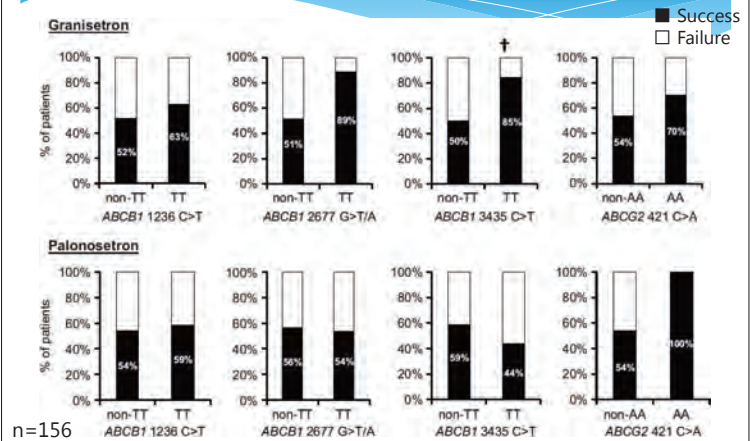
CYP (cytochrome P450) 2D6
CYP 3A4
CYP 3A5

➤ 各種受容体

HTR3A (5-HT_{3A})
HTR3B (5-HT_{3B})
HTR3C (5-HT_{3C})
TACR1 (NK₁)
DRD2 (D₂)

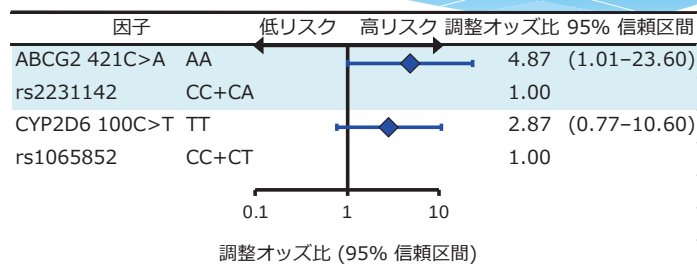
127

ABCB1 3435 C>T non-TTは危険因子



128

ABCG2 421C>A AAは危険因子



n=125

Multivariate logistic regression analysis

出典: Yokoyama S. et al., Clin Breast Cancer 2017; 29: 30142-8.

129

小括

➤ 悪心・嘔吐と患者関連因子がある

女性、若年、飲酒習慣なし、喫煙歴なし、悪阻あり、
乗り物酔いあり、PS不良

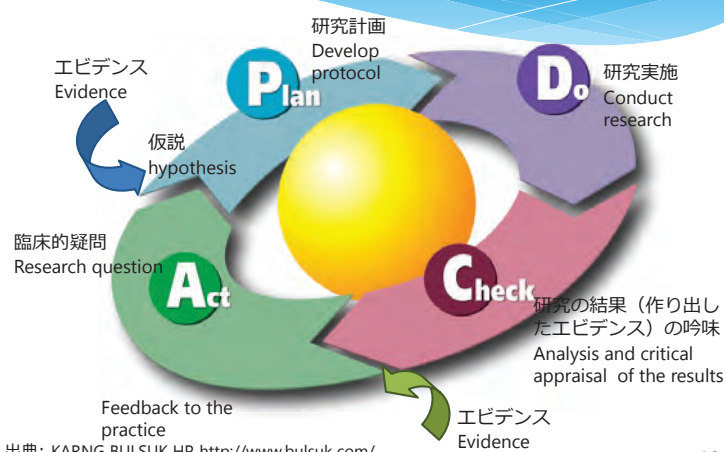
➤ SNPsと悪心・嘔吐の関連は？

現時点、エビデンスは小規模な後方視的研究

将来展望として、標準化から**個別化**を期待

130

PDCAサイクル



131

2018年10月14日(日)

9:30～16:50

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2018年度

慶應義塾大学薬学部 公開講座

第2回 がんプロフェッショナル研修会

～胃がん化学療法患者に対するファーマシューティカルケア～

◆ Opening Remarks

公益財団法人がん研究会有明病院

医療安全管理部／薬剤部 主任 川上 和宜

◆ 講演

胃がん治療において薬剤師が知っておくべき知識

(術式から抗がん薬治療まで)

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 薬剤部 大里 洋一

◆ 講演

地域中核病院側から地域連携における取り組み

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院 薬剤部 主任 国吉 央城

◆ 講演

保険調剤薬局で外来がん治療認定薬剤師を

取得した後の取り組み

あおば薬局 水井 亮

◆ 症例検討

胃がん患者に対する副作用評価と治療マネジメント

～副作用評価と治療マネジメントを学ぶ～

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 薬剤部 大橋 養賢

受講資格：薬剤師

受講者：34名

第2回がんプロフェッショナル研修会

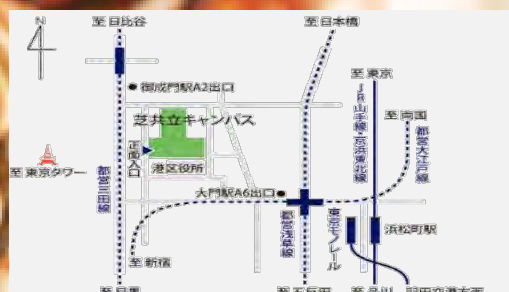
2018年 10月14日(日)

9:30 - 16:50 (受付 9:00~)

・定員：30名 / 受講料：3,000円

・申込締切：9月14日(金)

・会場：慶應義塾大学 芝共立キャンパス 3号館11階 1101会議室



～胃がん化学療法患者に対するファーマシューティカルケア～

プログラム／午前

9:35～ 9:50 Opening Remarks

講師：川上 和宜(公益財団法人がん研究会有明病院医療安全管理部/薬剤部 主任)

9:50～10:30 【講演】「胃がん治療において薬剤師が知っておくべき知識(術式から抗がん薬治療まで)」

大里 洋一(独立行政法人国立病院機構東京医療センター薬剤部)

10:30～10:50 【講演】「地域中核病院側から地域連携における取り組み」

国吉 央城(医療法人社団愛友会上尾中央総合病院薬剤部 主任)

10:50～11:30 【講演】「保険調剤薬局で外来がん治療認定薬剤師を取得した後の取り組み」

水井 亮(あおば薬局)

11:40～12:10 【症例検討】「胃がん患者に対する副作用評価と治療マネジメント

～副作用評価と治療マネジメントを学ぶ～」

大橋 養賢(独立行政法人国立病院機構東京医療センター 薬剤部)

プログラム／午後

13:00～15:05 スモールグループディスカッション

15:15～16:00 発表・ロールプレイ

16:00～16:50 解説・質疑応答

<ファシリテーター>

川上 和宜(がん研究会有明病院医療安全管理部/薬剤部 主任)

葉山 達也(日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部)

中島 寿久(国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 薬剤部)

谷川 大夢(東海大学医学部付属病院 薬剤部)

緑川 武志(みどりの薬局)

中田 英夫(慶應義塾大学病院 薬剤部)

<取得可能単位>

・慶應義塾大学薬学部 生涯研修認定単位 4単位

・日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師講習(研修)認定単位 3単位

・日本医療薬学会 がん専門薬剤師講習会・教育セミナー認定単位 2単位

*終了後、症例サマリーを作成、期日までに提出して頂きます。プログラム全てを受講し、課題を提出した受講者にのみ単位認定いたします。

<申込方法>

・下記生涯学習Webサイトからお申込下さい。

受講料の振込みをもって受講申込となります。

・HP https://cpec.pha.keio.ac.jp/o_class/list.html

*個人情報の取扱:申込時に提供された個人情報は受講者管理及び御案内の発送以外の目的には使用いたしません。

■主催：慶應義塾大学薬学部

■共催：文部科学省 多様な新ニーズに対応する

「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン

未来がん医療プロフェッショナル養成プラン

■問い合わせ先：慶應義塾大学大学院薬学研究科

がんプロフェッショナル事務局

〒105-8512 東京都港区芝公園1-5-30

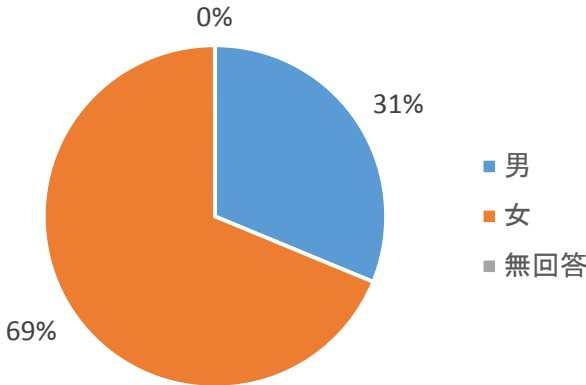
E-mail: kyg-sympo2(a)adst.keio.ac.jp

日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師講習(研修)認定/日本医療薬学会 がん専門薬剤師講習会・教育セミナー認定

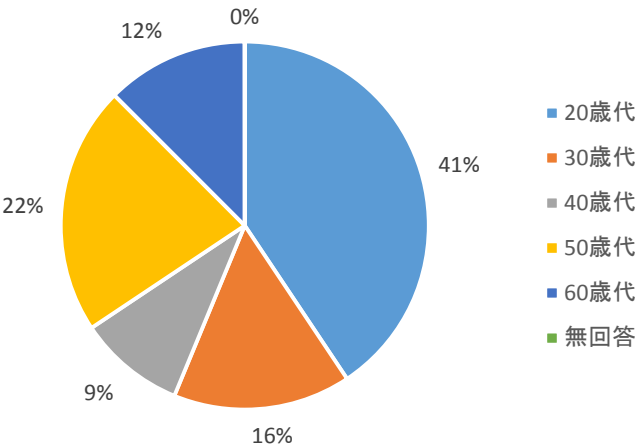
第 2 回 がんプロフェッショナル研修会 アンケート集計結果

(受講者数：34名 回収枚数：32枚)

(1) 性別
男：10名
女：22名
無回答：0名

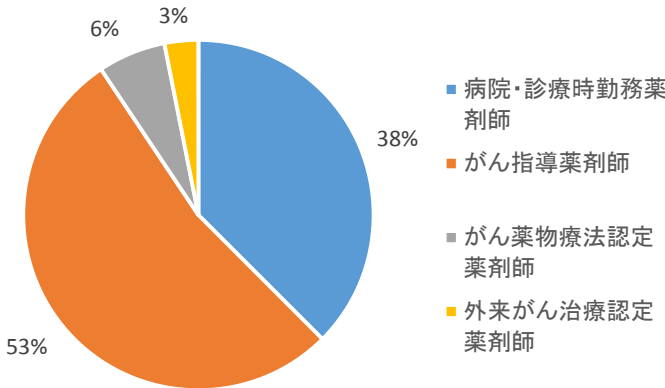


(2) 年齢
20歳代：13名
30歳代：5名
40歳代：3名
50歳代：7名
60歳以上：4名
無回答：0名



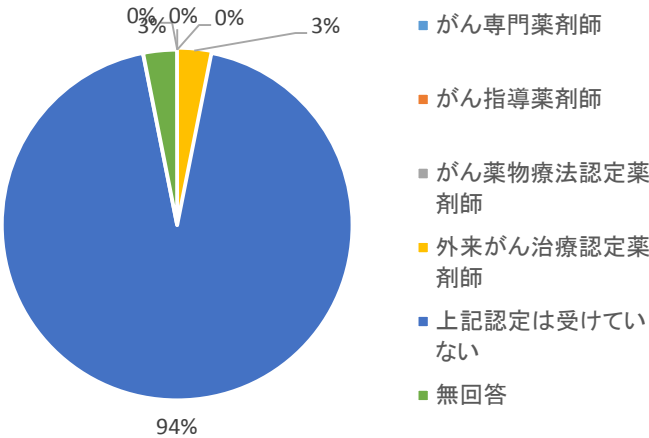
(3) 資格

病院・診療時勤務薬剤師：12名
がん指導薬剤師：17名
がん薬物療法認定薬剤師：2名
外来がん治療認定薬剤師：1名



(4) 職業 (資格)

がん専門薬剤師：0名
がん指導薬剤師：0名
がん薬物療法認定薬剤師：0名
外来がん治療認定薬剤師：1名
上記認定は受けていない：30名
無回答：1名



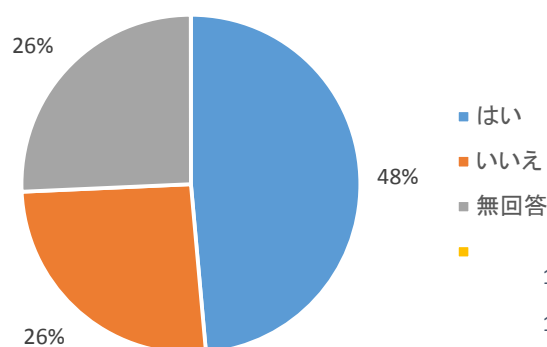
(5) 今後、がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師、がん指導薬剤師、外来がん治療認定薬剤師の資格を取得する予定はありますか。

はい：17名

(内13名：外来がん治療認定薬剤師を取得予定
内 2名：がん専門薬剤師を取得予定)

いいえ：9名

無回答：0名



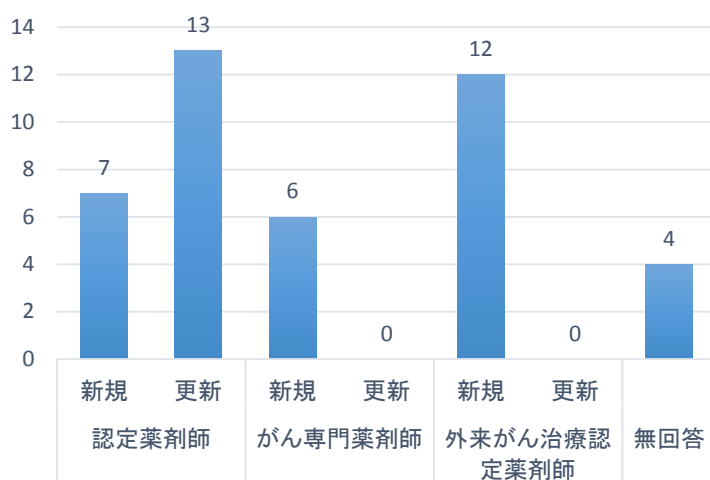
(6) 今回取得する認定単位をどのように使用しますか。(複数回答)

・認定薬剤師
(新規：7名 更新：13名 未回答：1名)

・がん専門薬剤師
(新規：6名 更新：0名)

・外来がん治療認定薬剤師
(新規：12名 更新：0名 未回答：1名)

・無回答：4名



(7) 本研修会は、どのような方法で知りましたか。

ポスター：1名

大学からのメール・通達：13名

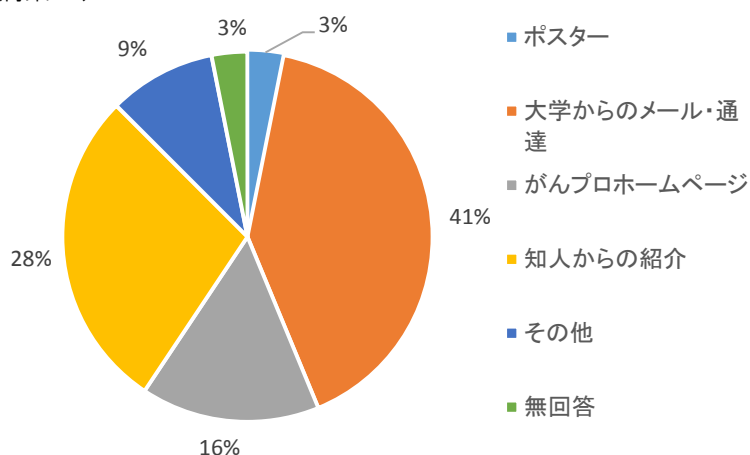
がんプロホームページ：5名

知人からの紹介：9名

その他：3名

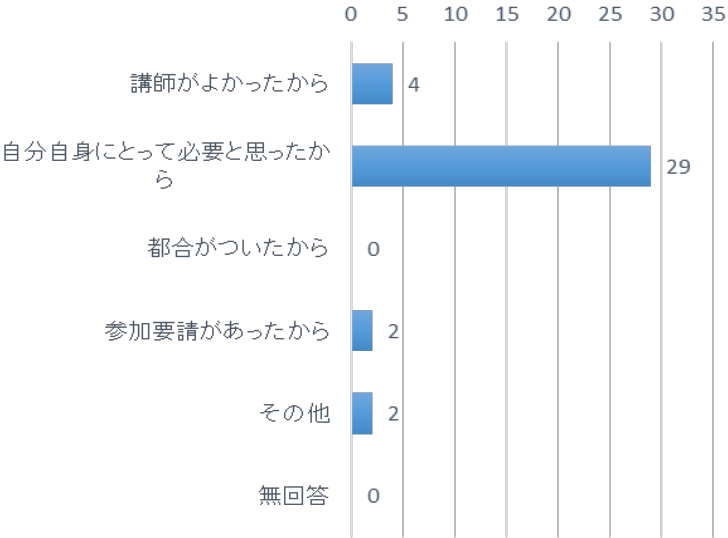
(東京都病院薬剤師会HP、慶應義塾HP、都病薬HP)

無回答：1名



(8) 本研修会に参加して頂いた理由は何でしょうか。
(複数回答)

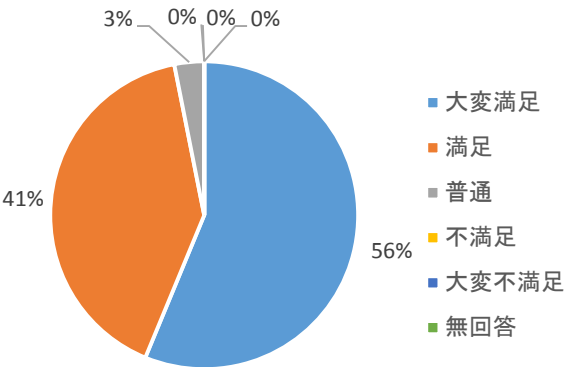
講師が良かったから：4名
自分自身にとって必要と思ったから：29名
都合がついたから：0名
参加要請があったから：2名
その他：2名（内容に興味があったから）
無回答：1名



(9) 本研修会の各講演ならびに総合討論について感想をお聞かせ下さい。

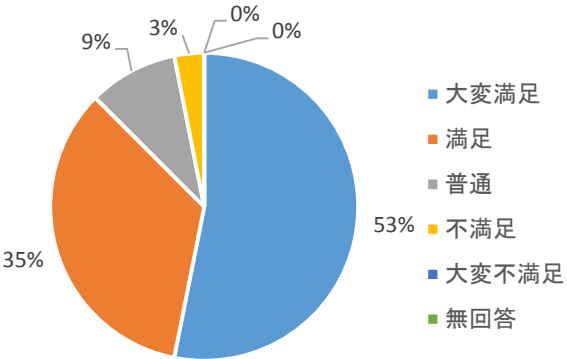
講演
「胃がんにおいて薬剤師が知っておくべき
知識（術式から抗がん薬治療まで）」

大変満足：18名
満足：13名
普通：1名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：0名



講演
「地域中核病院側から地域連携における取り組み」

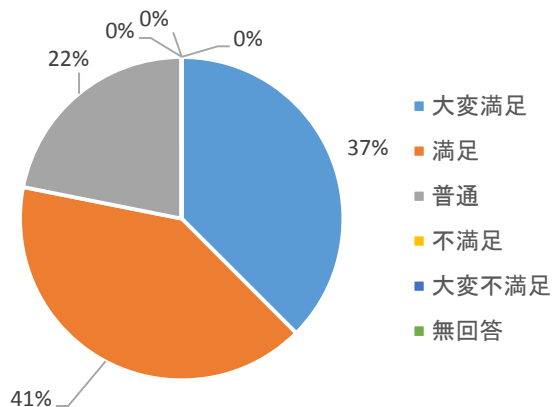
大変満足：17名
満足：11名
普通：3名
不満足：1名
大変不満：0名
無回答：0名



講演

「保険調剤薬局で外来がん治療認定薬剤師を取得した後の取り組み」

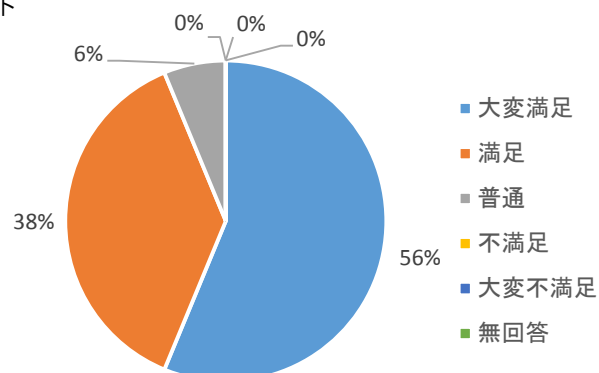
大変満足：12名
満足：13名
普通：7名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：0名



症例検討

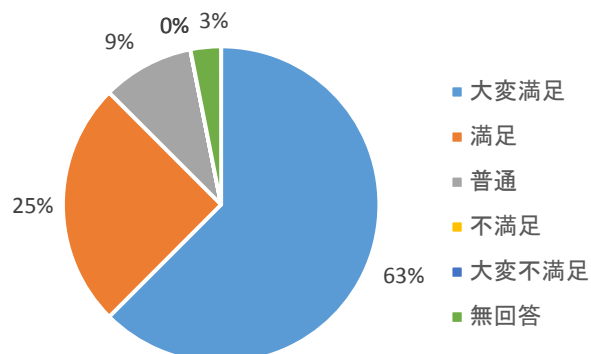
「胃がん患者に対する副作用評価と治療マネージメント
～副作用評価と治療マネージメントを学ぶ～」

大変満足：18名
満足：12名
普通：2名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：0名



総合討論

大変満足：20名
満足：8名
普通：3名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：1名



講演、総合討論にご意見があればお聞かせください。

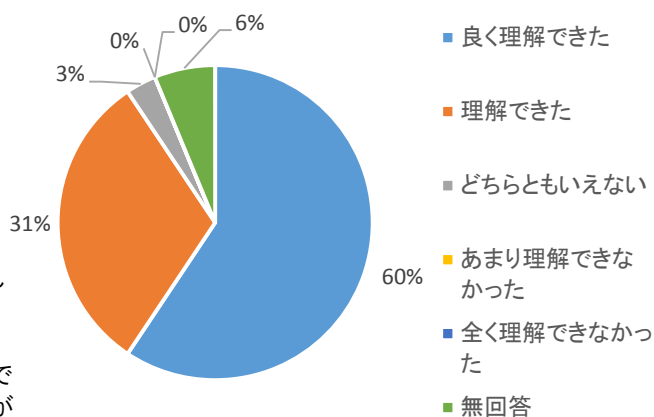
- ・ とても勉強になりました。明日からの投薬にいかしていきたいと思います。
- ・ 病院、薬局、様々な仕事環境の人が集まって討論することで、いろいろな観点で意見が出て自分だけでは考えられなかったことも知識として入手できてよかった。ペーパーでは得られない良い体験でした。
- ・ まさに明日の投薬に役立つ討論、講演でした。病院薬剤師さんたちのレベルの高さに感心しました。次回もぜひ参加したい研修会です。
- ・ 薬薬連携をしっかりと取れることができ、今後に活かしたいと思った。
- ・ 実践に即した具体的な事例検討、ディスカッションができとても有意義でした。
- ・ グループワークをすることで、気付かなかった視点をたくさん提示していただけて大変勉強になりました。予習は必要でしたが、わからなかったところを講義で教えていただけて助かりました。

(10) 研修会の内容について理解できましたか。

良く理解できた：19名
理解できた：10名
どちらともいえない：1名
あまり理解できなかった：0名
全く理解できなかった：0名
無回答：2名

* 4又は5と回答された方へ。差し支えなければその理由をお聞かせください。

- ・ 難しい所もありましたが、とてもよく理解できました。とくに副作用など、開局薬剤師が気づかなければいけない事がわかりました。

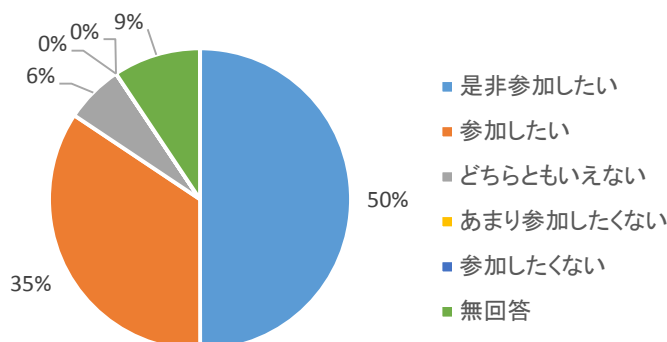


(11) 研修会に関する感想、ご意見などを自由にお書きください。

- ・ これからますますガンの患者さんが外来で出てきます。このような会に参加し勉強していきたいと思っています。
- ・ 業務上あまり体験がなく参加が不安でしたが、参加することで新たな視点到に気づき、また互いに刺激できたのでよい機会と思いました。また参加したい。
- ・ 保険薬局で活躍する外来がん治療認定薬剤師の取り組みの様な薬局と病院を相互行ききする様な取り組みをもっと知りたいと思いました。
- ・ 他の人の意見を聞くことで自分にはなかった視点到に気づくことができました。わからなかった事も、チューターの先生にサポートしていただき解決することができました。
- ・ 熱心な講師陣、積極的な薬剤師の皆さんと、活発にディスカッションでき、有意義な一日でした。
- ・ 各講義も順序だてて説明され、理解しやすく大変勉強になりました。スモールグループディスカッションは、病院薬剤師さんと一緒に検討し、処方の方の見方の違いを感じました。薬薬連携の大切さ重要さを改めて感じました。
- ・ 講義を聴いてからのスモールグループディスカッションという形だったので、とても勉強になりました。
- ・ ガン副作用のステージより薬の減量など多くの知識が得られ大変勉強になりました。

(12) 今後のシンポジウム／セミナー／研修会にも参加したいと思いますか。

是非参加したい：16名
参加したい：11名
どちらともいえない：2名
あまり参加したくない：0名
参加したくない：0名
無回答：3名



(13) 今後、多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プランの企画等への希望や期待することなど、自由にご意見をお書きください。

- ・ 開局薬剤師にとってのガンの治療はハードルが高いものでしたが、病院内での治療、その後処方箋をもってこられる患者への対応と連携していかなければならない課題等も沢山あります。また検査値の読み方なども指導していただいたり、外来でも、副作用なく薬物治療が出来る事は患者にとっても幸せにつながると思います。
- ・ 外来でのがん治療を行うケースが今後増え、病院門前以外でも対応が増えると思われます。資格有無に関わらず、学習、考える力をつけることが大事だと思います。また企画があればよろしくお願いします。
- ・ 薬薬連携についてより考えるようになりました。ありがとうございます。

Opening Remarks

公益財団法人がん研究会有明病院

医療安全管理部／薬剤部

主任

川上 和宜

川上 和宜 （かわかみ かずよし）

公益財団法人がん研究会有明病院 医療安全管理部/薬剤部 主任

【学歴】

1998年 昭和薬科大学 薬学部 生物薬学科 卒業

2000年 昭和薬科大学大学院 修士課程 薬学研究科 医療薬学専攻 修了

2013年 博士（薬学）

【職歴】

2000年 財団法人癌研究会付属病院 薬剤部 入職

2007年 財団法人癌研有明病院 薬剤部 病棟活動担当チーフ

2011年 公益財団法人がん研究会がん研有明病院 薬剤部主任(研修担当)

2015年 公益財団法人がん研究会がん研有明病院 薬剤部調剤室長代理

2016年 公益財団法人がん研究会がん研有明病院 医療安全管理部/薬剤部

現在に至る

【認定】

日本医療薬学会認定がん指導薬剤師、がん専門薬剤師、認定薬剤師、指導薬剤師

【所属学会】

日本医療薬学会

日本臨床腫瘍学会

日本緩和医療薬学会

日本薬学会

【主要著書】

今日の治療薬2018（南江堂）

がん化学療法レジメン管理マニュアル（医学書院）

がん薬物療法副作用管理マニュアル（医学書院）



Opening Remarks

公益財団法人がん研有明病院
薬剤部
川上和宜

The Cancer Institute Hospital of JFCR
Department of Pharmacy

本日の内容

1、胃がん治療において薬剤師が知っておくべき知識

東京医療センター薬剤部 大里 先生

2、地域中核病院における薬薬連携

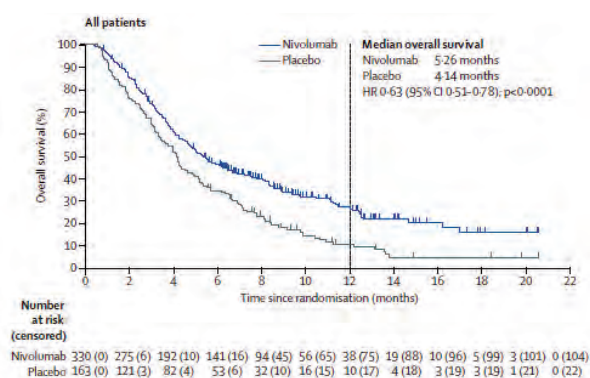
上尾中央総合病院薬剤部 国吉 先生
あおば薬局 水井 先生

3、胃がん患者に対する副作用評価と治療マネージメント

東京医療センター薬剤部 大橋 先生

The Cancer Institute Hospital of JFCR
Department of Pharmacy

多くの研修会では・・・



胃がん患者へのニボルマブの効果が証明されました・・・

Lancet, 390, 2461-2471, 2017.

生存曲線、PFS曲線
QOLが保てた上でこそ意味がある!!
そこで薬剤師は何をやるのが重要



本日の内容

1、胃がん治療において薬剤師が知っておくべき知識

東京医療センター薬剤部 大里 先生

2、地域中核病院における薬薬連携

上尾中央総合病院薬剤部 国吉 先生
あおば薬局 水井 先生

3、胃がん患者に対する副作用評価と治療マネージメント

東京医療センター薬剤部 大橋 先生

The Cancer Institute Hospital of JFCR
Department of Pharmacy

皆様を強力にサポートする ファシリテーターも全員薬剤師です。

A班：谷川大夢（東海大学医学部付属病院 薬剤部）

川上和宜（がん研有明病院 薬剤部）

B班：葉山 達也（日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部）

C班：中島寿久（がん研究センター中央病院 薬剤部）

D班：大里洋一（東京医療センター 薬剤部）

緑川武志（みどりの薬局）

E班：川添 仁（慶應義塾大学薬学部）



皆様を強力にサポートする ファシリテーターも全員薬剤師です。

F班：中田英夫（慶応義塾大学病院 薬剤部）

G班：大橋養賢（東京医療センター 薬剤部）

横山雄太（慶応義塾大学薬学部）

H班：水井亮（あおば薬局）

青森達（慶応義塾大学薬学部）



慶応義塾大学薬学部 中村 智徳



薬剤師の可能性は広がっていると思います。

今回の研修会の目的は、帰り道に明日から何かやってみようと思ってもらえることです。

研修主催側一同

胃がん治療において薬剤師が知っておくべき知識 (術式から抗がん薬治療まで)

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

薬剤部

大里 洋一

大里 洋一（おおさと よういち）

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 薬剤部

【職歴・学歴】

2004年東京薬科大学薬学部卒業後、都内私立大学病院薬剤部に入職。在籍時、2008年に米国M.D. Anderson Cancer Centerにて5週間のチーム医療などを学ぶ研修のため留学。その後、Japan TeamOncology Program (J-TOP) のチューターとなる。2014年同大学病院社会人大学院卒業後退職。2014年に現職である独立行政法人国立病院機構東京医療センター薬剤部に入職し現在に至る。

所属学会は日本医療薬学会、日本病院薬剤師会、日本臨床腫瘍薬学会、日本臨床腫瘍学会。

特に日本臨床腫瘍薬学会では会員委員会に所属している。

また、米国留学中に同施設のFaculty Developmentで受講したコミュニケーションの心理学的支援ツールであるMyers Briggs Type Indicator (MBTI®) の資格を帰国後取得し、現在MBTI認定ユーザーとしても活動中。

【参考サイト】

NCCN Guide line “Gastric Cancer”

国立がん研究センター がん情報サービス

日本癌治療学会 がん診療ガイドライン

日本胃癌学会 ホームページ

消化器がん治療の広場

胃がん治療において 薬剤師が知っておくべき知識 (術式から抗がん薬治療まで)

慶應義塾大学薬学部公開講座
第2回 がんプロフェッショナル研修会

国立病院機構東京医療センター薬剤部

日本医療薬学会 がん専門薬剤師

大里 洋一

yoichi.osato@gmail.com

本日の内容

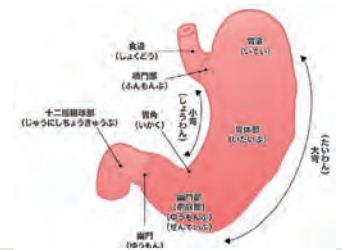
- 胃の構造と機能
- 疫学と病態生理
- 分類と治療の大まかな流れ
 - 手術療法（内視鏡的切除術含む）
 - 術後補助化学療法
 - 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法
- 薬剤師として押さえておきたい副作用

本日の内容

- 胃の構造と機能
- 疫学と病態生理
- 分類と治療の大まかな流れ
 - 手術療法（内視鏡的切除術含む）
 - 術後補助化学療法
 - 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法
- 薬剤師として押さえておきたい副作用

胃の構造について

- 食道の下、十二指腸の上に位置する。（みぞおちの辺り）
- 胃壁は3層構造（粘膜層、固有筋層、漿膜）
 - 粘膜層に胃腺がある。
- 食道側を噴門
- 十二指腸側を幽門



胃の機能

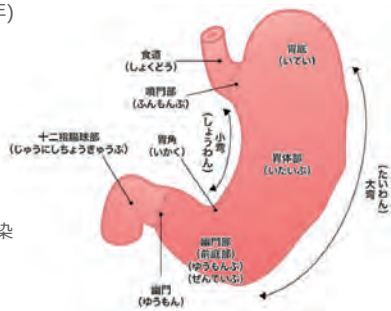
- 胃腺には壁細胞、主細胞、G細胞などの細胞がある。
 - 壁細胞から塩酸（胃酸）、内因子が分泌される。
 - 壁細胞はガストリン、アセチルコリン、ヒスタミンの刺激により塩酸を分泌する。
 - 主細胞よりペプシノゲンが分泌される。
 - 副細胞は粘液を分泌し塩酸から胃壁を守る。
- 各消化酵素の機能
 - ペプシノゲンは胃酸によりペプシンになり、蛋白質を消化する
 - 内因子はビタミンB12の吸収に関与する。

本日の内容

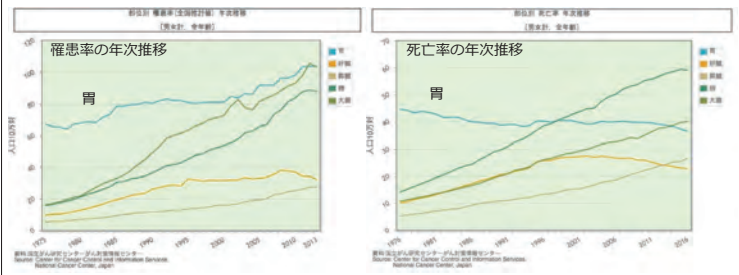
- 胃の構造と機能
- 疫学と病態生理
- 分類と治療の大まかな流れ
 - 手術療法（内視鏡的切除術含む）
 - 術後補助化学療法
 - 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法
- 薬剤師として押さえておきたい副作用

疫学と病態生理

- 死亡数：48,632 人 (2013年)
- 罹患数：132,033 人 (2011年)
- 好発部位
 - 噴門部 約10%
 - 小弯 約20%
 - 大弯 約10%
 - 幽門部 約50%
- 発症の危険因子
 - ヘリコバクター・ピロリ感染
 - 食塩過多
 - 喫煙
 - 野菜、果物の低摂取



罹患率、死亡率の年次推移



2016年の死亡数が多い部位

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	肺	胃	大腸	肝臓	膵臓
女性	大腸	肺	膵臓	胃	乳房
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓

※大腸は結腸と直腸を合算しています

(国立がん研究センターがん情報サービス 2018.09.08 現在)

本日の内容

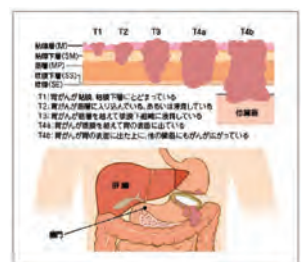
- 胃の構造と機能
- 疫学と病態生理
- 分類と治療の大まかな流れ
 - 手術療法 (内視鏡的切除術含む)
 - 術後補助化学療法
 - 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法
- 薬剤師として押さえておきたい副作用

胃がんの分類 (TNM分類)

分類に必要な因子

- 腫瘍深達度 (T)
- リンパ節転移の有無・広がり (N)
- 多臓器転移の有無 (M)
- 組織型 (分化型/未分化型)
- 組織学的特徴

腫瘍深達度

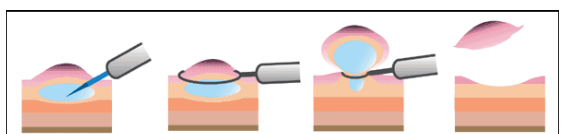


TNM分類と大まかな治療方針

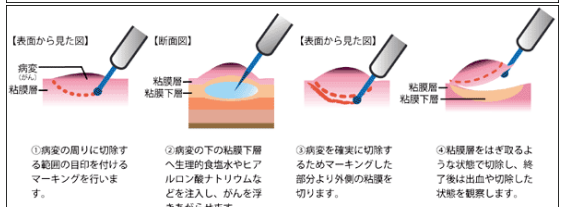
	N0	N1	N2	N3
T1a/b*	I A ESD/EMR	I B 定型手術	II A 定型手術	II B 定型手術
T2	I B 定型手術	II A 定型手術 補助化学療法	II B 定型手術 補助化学療法	III A 定型手術 補助化学療法
T3	II A 定型手術	II B 定型手術 補助化学療法	III A 定型手術 補助化学療法	III B 定型手術 補助化学療法
T4a	II B 定型手術 補助化学療法	III A 定型手術 補助化学療法	III B 定型手術 補助化学療法	III C 定型手術 補助化学療法
T4b	III B 定型手術 + 合併切除 補助化学療法	III B 定型手術 + 合併切除 補助化学療法	III C 定型手術 + 合併切除 補助化学療法	III C 定型手術 + 合併切除 補助化学療法
M1	IV: 化学療法、放射線療法、緩和手術、対症療法			

手術療法① (内視鏡的切除術)

【EMR/ESD】
2 cm 以下の
肉眼的粘膜内癌



【ESD】
2 cm を超えて
潰瘍なし or
3 cm 以下で
潰瘍ありの
肉眼的粘膜内癌

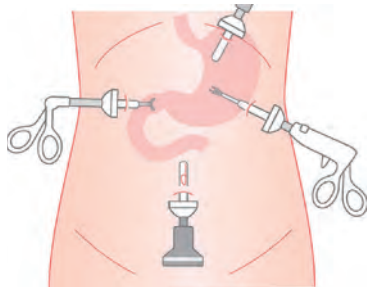


手術療法②（手術方法）

18/10/14

開腹手術

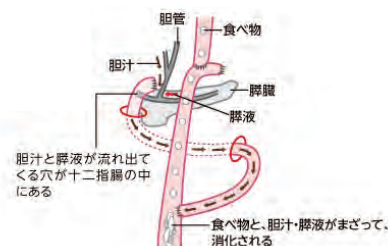
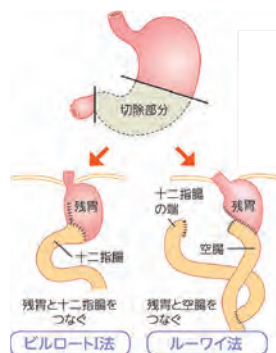
腹腔鏡手術



ONO Oncology より

手術療法③（再建術）

18/10/14



ONO Oncology より

日本臨床外科学会HP より

胃全摘術と術後合併症

18/10/14

ダンピング症状

早期（食後5-30分）

- 食物が急速に小腸に流れ込むことで起こる。
- 動機、めまい、冷汗

後期（食後2-3時間）

- 食物が小腸に移動し短時間で吸収されるため、一時的に高血糖状態になる。これに反応しインスリンが過剰分泌され**低血糖**を引き起こす。
- 高血糖（一時的）、続発する低血糖、頭痛、倦怠感

悪性貧血（巨赤芽球性貧血：MCV高値）

- 胃切除後、内因子の低下によりビタミンB12の吸収が阻害される。
- ビタミンB12の欠乏でDNA合成が障害を受け造血能に異常が出る。

ビタミンB12の補給（非経口）

ゆっくり、分けて食べる

本日の内容

18/10/14

胃の構造と機能

疫学と病態生理

分類と治療の大きな流れ

- 手術療法（内視鏡的切除術含む）
- 術後補助化学療法
- 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法

薬剤師として押さえておきたい副作用

化学療法の意義

18/10/14

術後補助化学療法

- 手術、放射線療法などの局所治療後に再発予防目的で行う。

進行・再発がんに対するがん薬物療法

- 注射や経口で薬剤を投与することにより、全身的な抗腫瘍効果を得る。
- 胃がんは「**症状緩和や延命の効果が十分に期待できる**」群に分類される。

術前化学療法

- 手術前に病期（ステージ）を下げる目的で行う。
- 胃がんに対して有用性があるという報告は少ない。

（がん診療レジデントマニュアル第7版）

術後補助化学療法レジメン

18/10/14

胃がんにおける術後補助化学療法レジメン

■ S-1 単剤療法（S-1 単剤 4週内服2週休薬を12ヶ月）

S-1 (80 mg/m²)

休薬

■ CapeOX 療法（2週内服1週休薬を6ヶ月）

オキサリプラチン
(130 mg/m²)

カベシタピン
(1000 mg/m²)

休薬

■ S-1 + ドセタキセル 療法（S-1とドセタキセル併用）

- 1サイクル目：S-1 (80 mg/m²) を2週間内服1週間休薬

- 2-7サイクル目：S-1 + ドセタキセル

ドセタキセル
(40 mg/m²)

S-1

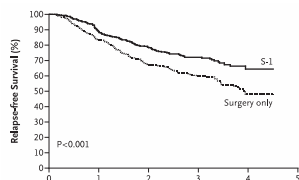
休薬

- 8サイクル目以降は S-1 を4週間内服2週間休薬で術後1年間

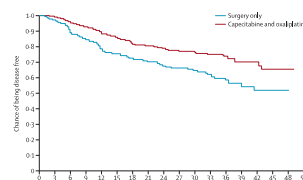
なぜ術後補助化学療法が良いのか？

臨床試験名	介入群	対照群	3年無病生存率	5年生存率
ACTS-GC	S-1 単剤	手術単独	72% (vs 60%)	72% (vs 61%)
CLASSIC	CapeOX	手術単独	74% (vs 59%)	78% (vs 69%)
JACCRO (GC-07) ※ステージⅢA, B, C	S-1 + ドセタキセル	S-1 単剤	※3年時点で有効中止 66% (vs 50%) ※3年無病生存率	

ACTS-GC (S-1 単剤療法)



CLASSIC (CapeOX 療法)



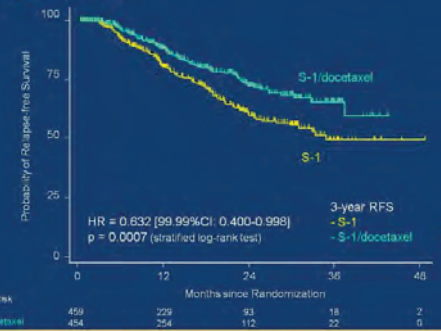
ACTS-GC、CLASSIC 共に再発率は手術単独よりも有意に低かった。

(N Engl J Med 2007; 357, 1810-1820/Lancet 2012; 379, 315-21)

JACCRO GC-07 (S-1 + DTX)

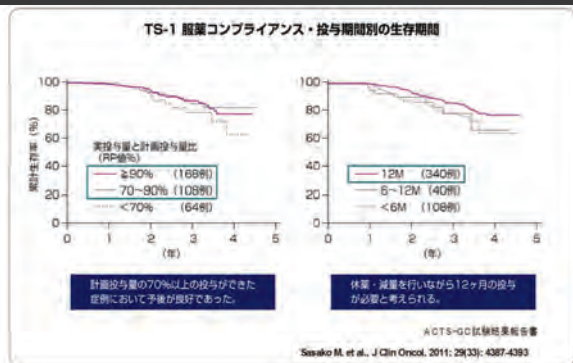
Relapse-free Survival

ITT analysis set Population



Presented By Yasuhiro Kadera at 2018 ASCO Annual Meeting

計画投与量の遵守が予後に影響する



各治療の重度の副作用 (G3-4)

		S-1 単剤	CapeOX	S-1+DTX	SOX
血液毒性	好中球減少	1.2%	22%	38%	24.1%
	血小板減少	0.2%	8%	1.2%	13%
	貧血	1.1%	-	4.4%	0%
非血液毒性	悪心	3.7%	8%	4.1%	7.4%
	下痢	3.1%	2%	3.5%	1.9%
	末梢神経障害	-	All 56%	-	All 59.3%
	手足症候群	-	1% (all 19%)	-	-
	発熱性好中球減少症	-	-	4.7%	1.9%

ステージによる治療法の選択？

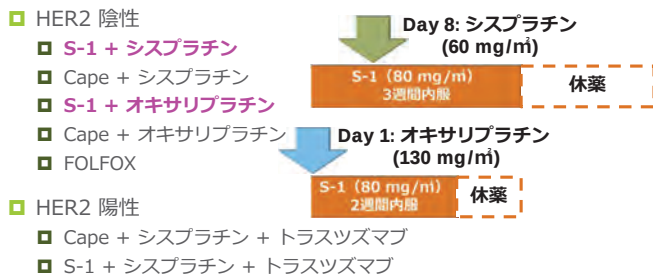
- 各ステージによって適するレジメンが異なるかもしれない。
 - 現時点では S-1 単剤、CapeOX、SOX を使い分ける明確な基準はない
 - ACTS-GC：ステージⅡ症例に対して5年生存率は80%。
 - CLASSIC：毒性を伴うが、ステージⅢに対しては良好な成績か。
 - GC-07：ステージⅢでは S-1 単剤よりも再発率は低いかもしれない。
- 問題点
 - 治療強度を下げると再発の可能性が高まる。
 - 治療強度を上げると有害事象の出現率が高まる。
 - 再発後の治療で利用できる薬剤も考慮に入れる。
- 現在は、フツ化ピリミジン系薬剤を用いた2レジメンが標準。

本日の内容

- 胃の構造と機能
- 疫学と病理生理
- 分類と治療の大まかな流れ
 - 手術療法（内視鏡的切除術含む）
 - 術後補助化学療法
 - 切除不能進行・再発がんに対する化学療法
- 薬剤師として押さえておきたい副作用

切除不能進行・再発胃がんの一次治療 (推奨される化学療法レジメン)

【代表的な2レジメンの紹介】



S-1、Cape が処方されていれば、点滴抗がん剤も投与しているかもしれない！

S-1+シスプラチン/S-1+オキサリプラチン

S-1+シスプラチン療法 (2008年)

【対象患者】局所進行・再発胃がん/初回治療

【対照群】S-1 単剤

【結果】

- ・全生存期間 13ヶ月 vs 11ヶ月
- ・増悪生存期間 6ヶ月 vs 4ヶ月

【問題点】

- ・シスプラチンによる悪心嘔吐
- ・腎機能保護のための水分負荷

(Lancet Oncol 2008; 9: 215-21)

S-1+オキサリプラチン療法 (2015年)

※オキサリプラチンは 100 mg/m²

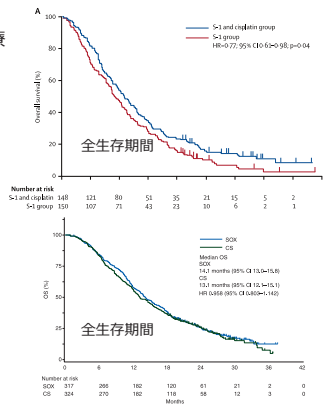
【結果】

- ・全生存期間 14.1ヶ月 vs 13.1ヶ月
- ・増悪生存期間 5.5ヶ月 vs 5.4ヶ月

【問題点】

- ・オキサリプラチンによる末梢神経障害

(Annals of Oncology 2015, 26, 141-148)



条件付きで推奨されるレジメン

- HER2 陰性
- 5-FU + シスプラチン
 - 5-FU/I-LV
 - 5-FU/I-LV + パクリタキセル
 - S-1
 - S-1 + ドセタキセル
- HER2 陽性
- 5-FU + シスプラチン + トラスツズマブ
 - Cape + オキサリプラチン + トラスツズマブ
 - S-1 + オキサリプラチン + トラスツズマブ

(胃癌治療ガイドライン第5版)

切除不能進行・再発胃がんの二次治療以降 (推奨される化学療法レジメン)

- 二次化学療法
- w-パクリタキセル+ラムシルマブ
- 三次化学療法
- ニボルマブ
 - イリノテカン
 - TAS-102 (ロンサーフ®) ?

(胃癌治療ガイドライン第5版)

二次治療以降の代表的な化学療法レジメン

【w-パクリタキセル+ラムシルマブ療法】



【ニボルマブ単剤療法】



(Lancet Oncol 2014; 15: 1224-35)

本日の内容

- 胃の構造と機能
- 疫学と病態生理
- 分類と治療の大まかな流れ
 - 手術療法 (内視鏡的切除術含む)
 - 術後補助化学療法
 - 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法
- 薬剤師として押さえておきたい副作用

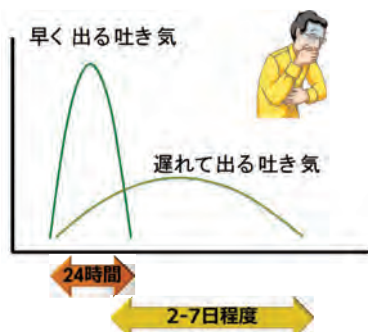
薬剤師として押さえておきたい副作用

- 悪心（嘔吐）
- 骨髄抑制
- 末梢神経障害
- 流涙
- 手足症候群

薬剤師として押さえておきたい副作用

- 悪心（嘔吐）
- 骨髄抑制
- 末梢神経障害
- 流涙
- 手足症候群

悪心（嘔吐）の時期と種類



【急性悪心・嘔吐】
治療開始24時間以内に出現する。

【遅発性悪心・嘔吐】
治療開始24時間以降に出現する。
1日から7日間継続する。

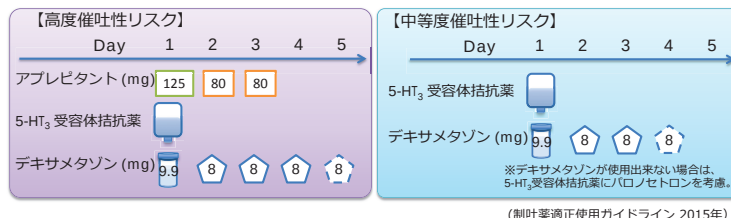
【予測性悪心・嘔吐】
以前の化学療法で悪心・嘔吐が十分にコントロールできなかった患者において、次治療前に出現する。

【突発性悪心・嘔吐】
適切な予防的制吐療法を用いても出現・継続する悪心・嘔吐。

(がん診療レジデントマニュアル第7版)

悪心のリスク分類と制吐剤

リスク分類	薬剤名（例）
高リスク	シスプラチン
中間リスク	オキサリプラチン、イリノテカン
低リスク	5-FU、パクリタキセル、nab-パクリタキセル、ドセタキセル



悪心（最近の話題）

- オランザピンの適応拡大
 - 他の制吐剤との併用
 - 通常 5 mg 1日1回
 - 最大量は 10 mgを超えない
 - **糖尿病患者**には禁忌

(ジブレキサ添付文書)

- ステロイドスパアリング
 - ステロイド使用により高血糖、粘膜障害、不眠などの有害事象
 - 新規制吐剤の登場によりステロイドの減量ができるかもしれない

J Clin Oncol 2018. 36:1000-1006

Support Care Cancer 2016. 24:1025-1034

薬剤師として押さえておきたい副作用

- 悪心（嘔吐）
- 骨髄抑制
- 末梢神経障害
- 流涙
- 手足症候群

各血球の寿命とグレード分類

白血球

好中球 → 組織に移行した好中球の寿命は2～5日間

- 骨髄プール：骨髄での産生に依存。
- 辺縁プール：血管壁に付着し、循環していない。
※副腎皮質ステロイドなどで遊離

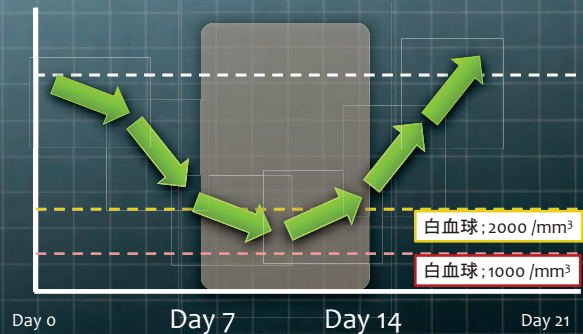
血小板 → 寿命は8～11日間（肝臓や脾臓で分解）

赤血球 → 寿命は約120日間（脾臓で分解：鉄は肝臓へ）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球減少	<LLN – 1,500/mm ³	<1,500 – 1,000/mm ³	<1,000 – 500/mm ³	<500/mm ³
血小板減少	<LLN – 75,000/mm ³	<75,000 – 50,000/mm ³	<50,000 – 25,000/mm ³	<25,000/mm ³
貧血 (Hb:g/dL)	<LLN-10.0	8.0-10.0	8.0 未満	生命を脅かす

LLN: 基準値下限

末梢血中の好中球数の推移 (内服連日投与レジメンは除く)

基準値: 3000 – 8000 /mm³

18/10/14

発熱性好中球減少症

発熱

- 口腔温が38.3度以上、もしくは38.0度以上が1時間以上持続する。
- 国内ガイドラインでは腋窩温で37.5度以上

好中球減少

- 好中球 < 500/mm³、もしくは好中球数 < 1,000 mm³で今後48時間以内に好中球数 < 500/mm³への減少が予想される。

処方例（こういう処方があるかもしれない）

- レボフロキサシン（500）1錠/日 ※発熱時
 - Day 7-14 頃の好中球減少時の発熱に使用する目的。
 - ただし、基本は受診
 - いつ抗がん剤を投与したのか？体温は何度か？その他の症状はないか？

薬剤師として押さえておきたい副作用

- 悪心（嘔吐）
- 骨髄抑制
- 末梢神経障害
- 流涙
- 手足症候群

末梢神経障害のグレード分類

CTCAE (v4.0)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性運動ニューロパチー	症状がない 治療を要さない	身の回りの日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限 補助具を要する	生命を脅かす 緊急処置を要する
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない 深部腱反射の低下または知覚異常	身の回りの日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす 緊急処置を要する

DEB-NTC	Grade 1	Grade 2	Grade 3
神経症状-感覚性毒性	末梢神経症状の出現。 ただし、7日未満で消失。	7日以上持続する末梢神経症状。ただし機能障害はない。	機能障害の出現

■ 言わない限り、誰も気付かない

- 抗がん薬による副作用と思っていないかもしれない。
- 画像や検査値には反映されない。
- Grade 3にならないうちに止める。

「このしびれ、いつ治るの？」

- オキサリプラチン投与後に、末梢神経障害は数ヶ月悪化し続ける。80%の患者は部分的には回復するが、**治療中止後多くの患者では末梢神経障害が 5～6 年持続する。**

Support Care Cancer. 2012 Nov;20(11):2959-67

- パクリタキセルの治療完遂した乳がん患者の約半数は末梢神経障害が 4～6ヶ月で改善している。しかし、**80%の患者が治療完遂後2年間、神経症状が継続した**という報告がある。

Breast Cancer Res Treat. 2011 Feb;125(3):767-74

Int J Clin Oncol. 2013 Feb;18(1):132-8

末梢神経障害対策

薬剤

- プレガバリン
- デュロキセチン
- 牛車腎気丸
- ビタミンB6、12補充
- カルバマゼピン
- オピオイド製剤など

代替療法

- クライオセラピー
- マッサージ
- 温める
- ストレッチ・ヨガ
- 適度な運動？
- 食事療法？

高いレベルの Evidence に乏しい

薬剤師として押さえておきたい副作用

- 悪心（嘔吐）
- 骨髄抑制
- 末梢神経障害
- 流涙
- 手足症候群

流涙の時期と頻度

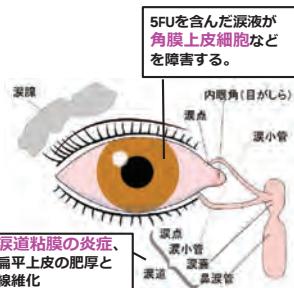
時期と頻度



【市販後調査の結果】
S-1 単独：16%、S-1+CDDP：17.6%

	回復・軽快	未回復
涙道障害	76.8%	23.2%
角膜障害	88.9%	11.1%

機序



流涙対策



- 各症状
 - 角膜障害：流涙、眼痛、異物感、視力低下、霧視
 - 涙道障害：眼脂
- 対策
 - 角膜障害：防腐剤を含まない人工涙液により wash out。
 - 涙道障害：通水試験を行う。
 - 軽度の場合は防腐剤を含まない人工涙液により wash out。
 - 進行例は涙道チューブ留置術。

薬剤師として押さえておきたい副作用

- 悪心（嘔吐）
- 骨髄抑制
- 末梢神経障害
- 流涙
- 手足症候群

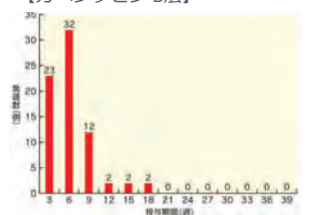
手足症候群

発現頻度と症状

- G3以上の出現頻度
 - カベシタビン A法 11.8%
 - カベシタビン B法 13.7%
 - スニチニブ 21.0%
 - ソラフェニブ 9.2%
- 初期の症状
 - 指先のピリピリ・ヒリヒリ感
- 進行期の症状
 - 疼痛を伴う発赤、腫脹、潰瘍、びらん

好発時期

【カベシタビン B法】



ほとんどの症例が第9週までに発現
(重篤副作用疾患別マニュアル手足症候群 平成22年 厚労省)

手足症候群のグレード分類

グレード1



痛みを伴わないわずかな皮膚の変化

- ・ 紅斑
- ・ 浮腫
- ・ 角質増殖症

グレード2



疼痛を伴う皮膚の変化

- ・ 水泡
- ・ 出血
- ・ 浮腫

身の回り以外の日常生活動作の制限

グレード3



疼痛を伴う高度の皮膚の変化

- ・ 水泡
- ・ 出血
- ・ 浮腫

身の回りの日常生活動作の制限

手足症候群の対策

原因薬剤の休業

投与方法	最高時グレード	完全回復までの期間	中央値
A法： 3週投与1週休業	全グレード グレード3	29.0 日 57.0 日	
B法： 2週投与1週休業	全グレード グレード3	32.0 日 —	

局所療法（確たるエビデンスは乏しいが...）

- 保湿（尿素軟膏、ヘパリン類似物質、ビタミンA含有軟膏など）
- ステロイド含有軟膏
- ビタミンB6

1FTUの概念

- 口径 5 mm のチューブから外用剤を人差し指の先端から第1関節まで絞り出すと手掌2枚分の面積の塗布量に相当する。



最後に）二次化学療法以降の注意点

■ wパクリタキセル+ラムシルマブ 療法

- 末梢神経障害
- 蛋白尿
- 高血圧
- 血栓塞栓症

■ Nivolumab 単剤療法

- 甲状腺機能亢進・低下
- 下痢
- 劇症1型糖尿病
- 間質性肺炎



本日の内容（振り返り）

- 胃の構造と機能
- 疫学と病態生理
- 分類と治療の大まかな流れ
 - 手術療法（内視鏡的切除術含む）
 - 術後補助化学療法
 - 切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法
- 薬剤師として押さえておきたい副作用

ご清聴ありがとうございました。

地域中核病院側から地域連携における取り組み

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院

薬剤部

主任

国吉 央城

国吉 央城（くによし おうき）

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院 薬剤部 主任

【学歴・職歴】

2007 年 明治薬科大学 薬学部 薬剤学科 卒業

2007 年 上尾中央総合病院 薬剤部 入職

現在に至る

【資格】

日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師

日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師

埼玉県病院薬剤師会 生涯研修認定薬剤師

【所属学会】

日本病院薬剤師会

日本医療薬学会

日本臨床腫瘍学会

日本癌治療学会

日本臨床腫瘍薬学会

地域中核病院側から 地域連携における取り組み

慶応義塾大学薬学部 公開講座

2018年10月14日
上尾中央医科グループ
医療法人社団 愛友会
上尾中央総合病院 薬剤部
国吉 央城

本日の目標

より良い地域・薬業連携の形を模索して実行する
がん領域の認定取得を目指す

上尾中央医科グループ（AMG）

関東を中心に展開するグループ病院

■ グループ施設

27 病院

21 介護老人保健施設など



上尾中央総合病院

病床数

■ 733 床
・ 外来化学療法室 24 床、緩和ケア病棟 21 床

施設認定

■ 埼玉県がん診療指定病院
■ がん薬物療法認定薬剤師研修施設 など

薬剤師数

■ 56 名
・ がん薬物療法認定 3 名、外来がん治療認定 8 名

化学療法 施行件数

■ 注射薬 490 件/月 程度
・ 外来 370 件/月、入院 120 件/月 程度

算 定

■ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算 440 件/月 程度
■ がん患者指導管理料 15 件/月 程度

部長からの指令 2014年年末



あおば薬局の2名に
外来化学療法室のカンファレンスに
一緒に参加してもらおう！

保険薬局と密に連絡を取り、
質の高い治療を提供しよう！

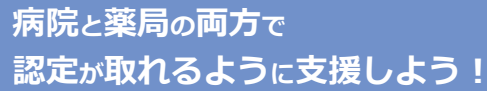
わかりました！



8年目

外来化学療法室 カンファレンス



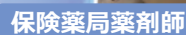


- 2 回/月
- ・ 講義と症例報告を交互に実施

■ 18:10~19:10

■ 上尾中央総合病院 薬剤部

- あおば薬局 **2名**
- 当 院 **11名**



③症例として可・不可の判定

	必須事項	その他	合計	症例の判定
	最大 33 点	最大 19 点	最大点数	52 点
獲得点数	29	14	合計点数	43 点
%	87.88	73.68	合計%	82.69 %

②コメントを記載

年齢に「歳」が記載されている

475文字。600字以内は540～600文字程度で記載することが望ましい
レジン名の「GEM」が全角。下から4行目の990mg/dayの1mgが全角

9月と12月に同一の試験を実施

1. アルキル化薬である
2. 胃癌では**1日2回、28日間投与し、14日間休薬**する
3. 胃癌では白金製剤と併用する
4. ワルファリンカリウムと「併用禁忌」である
5. TS-1投与中止後、本剤の投与を行う場合は、**少なくとも7日以上**の間隔をあける



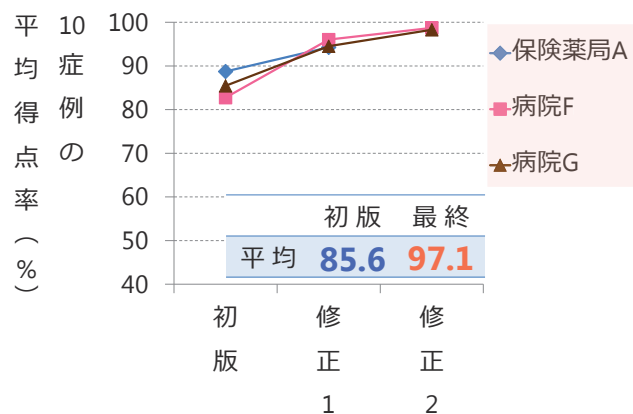
そして、2016年度

外来がん治療認定
合格

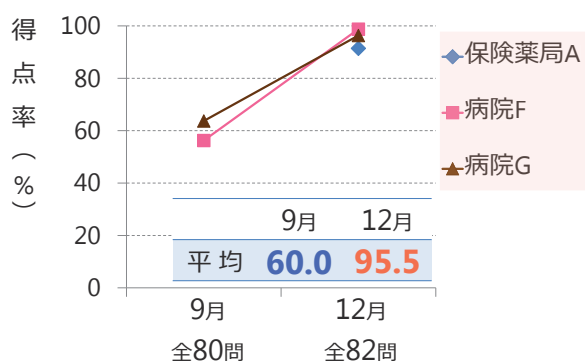


保険薬局 **1**名
病院 2名

症例添削 2017年度



模擬筆記試験 2017年度



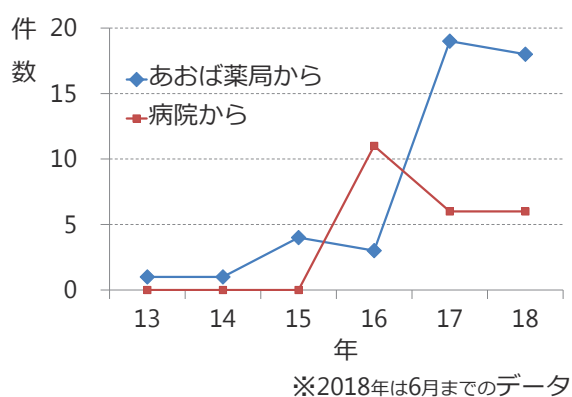
さらに...

外来がん治療認定
合格



保険薬局 **1**名
病院 2名

がん関連情報の共有 あおば薬局と当院



情報共有の内容

内 容	あおば薬局から	病院から
症状報告	10	-
投与スケジュール	5	-
投与量	5	1
介入依頼	-	9
在庫確保	-	4
指導内容の情報共有	-	3
相互作用	2	-
服用間違い	1	-
飲み忘れ	1	-
その他	22	6

がん領域専門薬剤師育成セミナー

セミナーに参加する全施設で、
がんチーム医療を実践できる薬剤師を育成する

セミナーに参加する全施設に
がん領域の認定・専門薬剤師を配置する

- 2007年～開始
- 年4回実施
- 参加者 35名前後



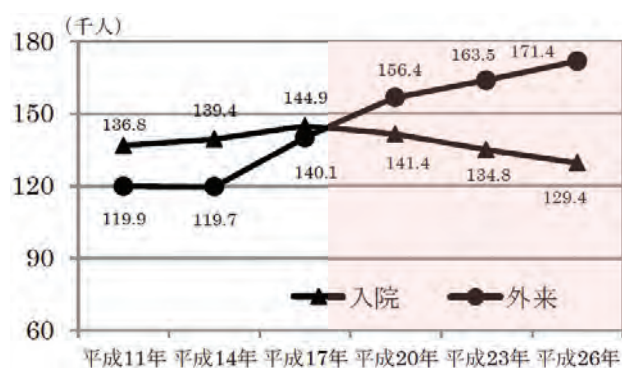
保険薬局薬剤師

1/2

1/4

1/6

がん患者 入院患者・外来患者の推移



事業場における治療と職業生活の両立支援のためのガイドライン 参考資料 がんに関する留意事項。
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000115267.html>

ある日の診察室

あおば薬局だと
すぐに分かってくれるんです



35/639

33/658

保険調剤薬局で外来がん治療認定薬剤師を 取得した後の取り組み

あおば薬局

水井 亮

水井 亮（みずい りょう）

株式会社白岡薬局 あおば薬局 主任

【学歴・職歴】

2006年 昭和薬科大学 薬学部 生物薬学科 卒業

2009年 株式会社エープラン かしわざ薬局 入職

2014年 株式会社白岡薬局 あおば薬局へ異動

現在に至る

【資格】

日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師

日本薬剤師研修センター 研修認定薬剤師

【所属学会】

日本臨床腫瘍薬学会

保険調剤薬局で 「外来がん治療認定薬剤師」 を取得した後の取り組み

2018. 10. 14

あおば薬局 水井 亮

あおば薬局について

- ・従業員
 - ・薬剤師 8人（正社員 3人、嘱託 1人、派遣 1人、パート 3人）
- ・処方箋応需枚数
 - ・2500枚/月
- ・主な処方応需医療機関
 - ・上尾中央総合病院
- ・かかりつけ薬剤師
 - ・4人
- ・研修認定薬剤師
 - ・7人
- ・外来がん治療認定薬剤師
 - ・2人



がんの勉強を始める前のイメージ

薬物療法のメインが注射薬で
治療の詳細がわからない

わからないので
介入しようがない

治療にあまり関われない
保険薬局には関係ない

認定取得に向けて

- ・薬剤部がんチームの勉強会に参加
- ・薬剤部がんチームの症例報告会に参加
- ・腫瘍内科のカンファレンスに参加
- ・外部の勉強会へ参加

勉強会に参加して

有害事象について

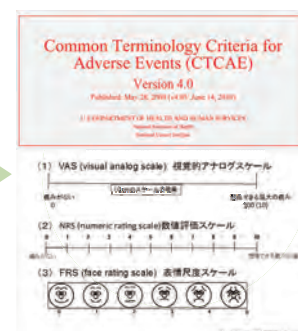
支持療法について

薬効分類ごとの特性について

適応されるがん種について

勉強会に参加して

	10%以上	1～10% 未満	0.1～1% 未満	頻度 不明
過敏症		過敏性反応 (皮膚反応 及び尋麻疹 を含む)		
血液			プロトロンビ ン時間延長、 INR上昇	
皮膚	脱毛、発 疹・皮膚 腐爛、痛 痒、皮膚 乾燥、紅 斑	潮紅、痤 瘡、過角 化	湿疹	白血球破 砕性血管 炎
精神 神経系		末梢感覚神 経障害、浮 動性めまい、 うつ、耳鳴		

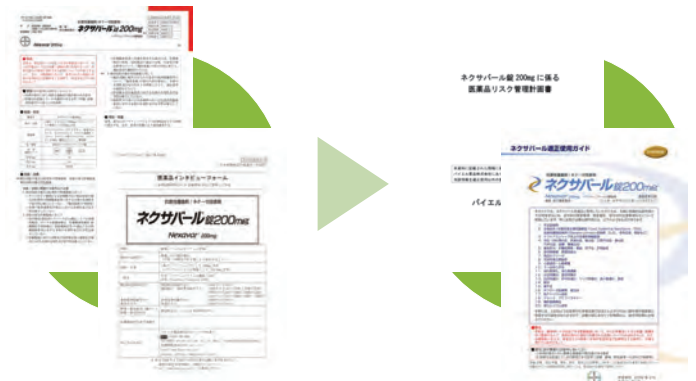


勉強会に参加して

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
下痢	ベースラインと比べて 4回/日の排便回数 増加; ベースラインと 比べて人工肛門から の排便量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6回/日の排便回数 増加; ベースラインと 比べて人工肛門から の排便量が中等度増加	ベースラインと比べて 7回以上/日の排便回数 増加; 便失禁、入院 を要する。ベースライン と比べて人工肛門 からの排便量が重度 に増加。身の回りの 日常生活動作の制限	生命を脅かす。緊急 処置を要する。	死亡	排便で本務の遂行
口内乾燥	症状があるが、顕著な 飲食習慣の変化がない (例: 口内乾燥や 唾液の濃縮); 刺激の ない状態で唾液分泌 量が >0.2 mL/min	中等度の症状がある 唾液分泌に影響がある (例: 多量の水、高 濃度の唾液); 刺激の ない状態で唾液分泌 量が >0.2 mL/min	十分な唾液分泌が不 可能; 唾液分泌量は <0.1 mL/minを要する。刺激 のない状態で唾液分泌 量が <0.1 mL/min			口唇内の唾液分泌の低下

有害事象共通用語標準 v4.0 日本語訳JCOG版

勉強会に参加して



勉強会に参加して

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

本副作用は、本剤投与前における患者への説明及び予防措置を講ずることによって発現や程度を減弱できると考えられることから、当該副作用の症状、発現状況、発現時期、対応方法、予防方法等に関する詳細情報を医療従事者に提供することにより、副作用の発現及び重症化を最小限に留め、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させることができると考えたため。

ネクサバル錠 200mg に係る医薬品リスク管理計画 手足症候群

勉強会に参加して

(1) 重大な副作用

1) 手足症候群 (10%以上)、剥脱性皮膚炎 (1~10%未満): 手足症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、療法、減量、

2) 中毒性表皮
Necrolysis :
剥脱性皮膚炎

発現状況			
特定使用成績調査 (1,109 例) における手足症候群の副作用			
副作用	発現例数	発現率 (%)	注
手足・足底発赤知覚不全症候群	570 (51.4)	36 (3.2)	
注) 「手足症候群」は MedDRA ver. 15.1 では「手足・足底発赤知覚不全症候群」となります。			
海外第Ⅲ相臨床試験における手足の皮膚反応 (安全性観察対象例)			
ネクサバル錠では 21.2% (163/257 例) に手足の皮膚反応の副作用が認められました。			
CTCAE ver. 3.0	発現例数	発現率 (%)	注
手足の皮膚反応	63 (21.2)	23 (7.7)	8 (2.6)
			1 (0.3)
注) 「手足症候群」は CTCAE ver. 3.0 では「手足の皮膚反応」となります。			
N: 総患者数。n: 副作用を発生した患者数。*: グレード 4 以上は定義されていない。			

ネクサバル適正使用ガイド 肝細胞癌編

症例報告会に参加して

問題点の整理、客観的な分析

根拠、転帰を明確にするように

妥当性の評価、適切な介入

薬剤師間の情報共有、対応の一般化

症例報告会に参加して

瞬間の評価

経時的変化

症例報告会に参加して

個人の経験
指導に格差

情報の共有
共通の指導

カンファレンスに参加して

処方箋

治療の目的
治療の全体

カンファレンスに参加して

手探り
局内で完了

事前の準備
事後の報告

病院薬剤師と一緒に勉強して

共通の見解
服薬指導

注射薬の
基本的知識

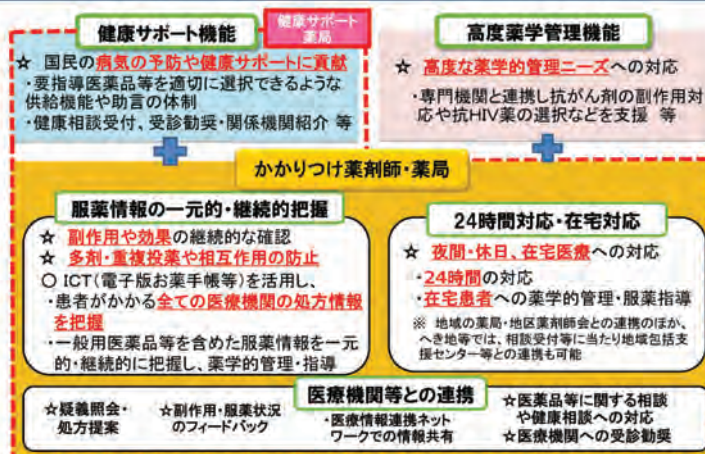
支持療法
フォローアップ

顔の見える関係
相互の情報提供

認定を取得して

- かかりつけ薬剤師・薬局
- 埼玉がん薬物療法研究会への参加
- 認定者向けサイトへの登録
- 所属薬局グループ内勉強会講師

「患者のための薬局ビジョン」 ～「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」へ～



平成27年10月23日 厚生労働省 患者のための薬局ビジョン 概要

患者等のニーズに応じて充実・強化すべき2つの機能②

高度薬学管理機能

- 学会等が提供する専門薬剤師の認定等を受けた、**高度な知識・技術と臨床経験を有する薬剤師**を配置。
- 専門医療機関との間で、**新たな治療薬や個別症例等に関する勉強会・研修会を共同で開催**する等の取組を継続的に実施。
- がんやHIV、難病のような疾患を有する患者に対して、あらかじめ**医療機関との間で対応要領を定め**、次のような高度な薬学的管理ニーズへの対応を行う。
 - **抗がん剤服用時などに、発熱等の副作用が生じた際に、担当医への受診などの対応について助言。**
 - **抗HIV薬服用患者の場合に、他の併用薬等の情報をもとに、適切な抗HIV療法を選択できるよう支援。**

6

平成27年10月23日 厚生労働省 患者のための薬局ビジョン 概要

埼玉がん薬物療法研究会

- Saitama Society of Oncological Pharmacotherapy
- 埼玉県及び近県のがん専門・認定薬剤師を中心とした研究会
- がんに関連したワークショップや講演会等を開催
- 県内がん医療の均霑化や共同研究等の活動を行う

所属薬局グループ内勉強会



所属薬局グループ内勉強会

- 2017. 4 がん薬物療法の基本的知識
- 2017. 5 有害事象と支持療法 消化器症状
- 2017. 7 有害事象と支持療法 骨髄抑制他
- 2017. 11 肺がん治療の基本的知識
- 2018. 2 乳がん治療の基本的知識
- 2018. 4 医療安全に資する取組
- 2018. 8 がん薬物療法の基本的知識

貢献できたこと

- 高血圧に関する症例
- 皮疹に関する症例

貢献できたこと

- 高血圧に関する症例
- 皮疹に関する症例

患者背景

- ・ 88歳・男性
- ・ 肝細胞癌 Stage IV
- ・ 仙台市で治療開始（時期・詳細不明）
- ・ 転居に伴い、上尾中央総合病院へ転院

症例 1 治療経過

- ・ 6月 ソラフェニブ療法にて治療開始
 - ・ 高齢のため、1段階減量して開始
- ・ 初回応需時の消化器内科処方内容

ソラフェニブ 400 mg
リバーロキサバン 10 mg
オルメサルタン 20 mg

1日1回 朝食後

アムロジピン 2.5 mg
ピタバスタチン 2 mg

1日1回 夕食後

症例 1 治療経過

- ・ 10月 アムロジピン処方中止
 - ・ 血圧コントロール良好のため
- ・ 11月 放射線治療のため入院
 - ・ 入院中よりオルメサルタン錠を中止していた
 - ・ 血圧コントロール良好のため
 - ・ 退院後も処方の再開はなく、降圧薬の服用なし

症例 1 治療経過

- ・ +1年5月
 - ・ 指導時にⅡ度高血圧(Gr3)であることが確認された



しばらく血圧の薬を服用
していないせいか、血圧
が高くなってきた。
医師には伝えていない。
別に今日は薬を追加して
もらわなくてもいい。

症例 1 治療経過

※ 本剤投与時における高血圧の管理

項目	推奨事項
血圧値の測定	・ 患者へ次のことを指導する。 ・ 簡易血圧測定器（腕または手首）を用いた、最低週1回以上（できれば毎日）の血圧自己測定。 ・ 測定結果を記録（簡易記録用紙を使用）し、来院時毎に持参。 ・ 収縮期血圧が140mmHg以上、かつ/または拡張期血圧が90mmHg以上の場合は、主治医へ連絡（電話連絡、あるいは予定日より早く来院する）、または所定の循環器内科医に連絡。
血圧値の確認	・ 来院時に医者の血圧測定器にて血圧を測定する。 ・ 自己測定結果を必ず医師に報告する。
治療	・ 高血圧が認められた場合は、標準的な降圧療法に沿って速やかに治療を行う。 ・ 本剤による治療期間中は、血圧の推移を注意深く観察する。 ・ 市販後調査期間においては、カルシウムチャネル阻害薬やアンジオテンシン受容体阻害薬（ARB）、およびその組み合わせが最も多く用いられていた。 ・ 初期治療により高血圧の改善が認められない場合、あるいは高血圧の管理の経験が少なくとお考えの場合、今後の高血圧治療のために循環器内科医に決定する。 ・ ネクスサールの製剤特性について循環器内科医に説明する。 ・ 治療抵抗性的高血圧あるいは高血圧クリーゼの際には、本剤を休業し、循環器専門医などの指示に従って治療を行う。

ネクサール適正使用ガイド 肝細胞癌編

症例 1 治療経過

すぐに健康への影響が現れる可能性は低いだろう

増悪時の報告を前提にして次回から対応していただく
患者本人から主治医に報告しないかもしれない

薬剤部へ情報提供

病院薬剤師も介入していたが、血圧のことは確認できていなかった
血圧値についてのフォローアップを依頼

症例 1 治療経過

- +1年5月 総胆管結石で入院
 - その間はソラフェニブを中止
- +1年7月 ソラフェニブ再開予定
 - 診察前に病院薬剤師が介入
 - 当日の血圧 170/65 mmHg
 - 降圧薬の再開について病院薬剤師から医師へ提案
 - アムロジピン処方再開

症例 1 治療経過

- +1年8月 血圧が正常域へ低下したことを確認
 - 現在に至るまで血圧コントロールは良好



貢献できたこと

- 高血圧に関する症例
- 皮疹に関する症例

患者背景

- ・ 68歳・男性
- ・ 横行結腸癌再発 Stage IV
- ・ RAS遺伝子 野生型
- ・ パニツムマブ単独療法で治療開始

症例 2 治療経過

- 2月 パニツムマブ単独療法にて治療開始
 - 外来導入
- 初回応需時の外科処方内容

ミノサイクリン 100 mg
発疹ひどいとき

オロパタジン 5 mg
かゆいとき

ステロイド軟膏 (M, VS)
発疹発現時

ヘパリン類似物質
乾燥するところ

症例 2 治療経過

ベクティビックス®の副作用 (2) それぞれの副作用はどんなものですか? ⑥皮膚障害

ベクティビックス®の治療を受けたほとんどの患者さんでみられる症状です。ときに症状が重くなる場合があります。

- 主な症状: にきびのような発疹や吹き出もの、ひどいかゆみ、皮膚の乾燥やひび割れ、爪のまわりの炎症
- 起こる時期 (目安)
 - ① 皮膚乾燥: 1~4週
 - ② 皮膚乾癬: 4~5週
 - ③ 爪周炎: 6~8週
- 発現、悪化を抑えるために気をつけること: 皮膚を清潔にし、保湿剤を塗布して乾燥を防ぎましょう (スキンケア)。直射日光を避けましょう。
- 皮膚障害からの感染を起こさないように、皮膚を清潔にしましょう。

スキンケアが大切です
ベクティビックス®はがんのEGFR(アギチン)に作用して治療効果を発揮します。同時に正常皮膚細胞のEGFRにも作用しますので、皮膚の乾燥や腫れを引き起こすことがあります。皮膚障害が軽度や中程度のときには、ベクティビックス®の投与を続けることが大切です。

皮膚乾燥
皮膚乾癬
爪周炎

ベクティビックス®による治療を受ける患者さんへー改訂第2版ー

症例 2 治療経過

- 3月 顔に皮疹が発現したため皮膚科を受診
- ナジフロキサシンクリームが処方された



「ひどいとき」を判断できず、外科の薬は使わなかった。
外科の薬を使うと悪化する可能性があるから、中止するように指示された。

症例 2 治療経過

症状はパニツムマブによるざ瘡様皮疹なのでは？

支持療法を行わなかったせいで悪 保湿薬やステロイドを継続した方が良いのでは？

薬剤部に相談

アクネ菌による局所感染が確認されていた

症例 2 治療経過

- ざ瘡様皮疹 (Gr3) と判断し保清の指導を行った
- 局所感染の原因は不衛生だった



実は皮疹を気持ち悪く感じて、指で潰していた。
そうしたら石鹸が染みるようになったので、洗顔しないようにしていた。

症例 2 治療経過

- 低刺激の洗顔料サンプルをいくつかお渡しし、清潔に保つよう指導した
 - その後は洗顔をしていることを確認できた
- ざ瘡様皮疹はGrade1に改善され、再度悪化することなく、PDとなるまで(半年間)治療継続できた
 - 外科の処方も再開され、皮膚のケアも少しずつ行われるようになった
- PD後はBSCが選択された



症例 2 治療経過

- 11月 電話にて相談を受けた
- 疼痛の訴えは初めてだった



腹部に強い痛みがあるので痛み止めをもらいたい。
10段階だったら間違いなく10の痛み。

症例 2 治療経過

がん性疼痛かもしれない

これまでに痛みの訴えはなく、NSAIDsやオピオイドの処方なし 苦痛の緩和のためには病院での治療が必要だろう

薬剤部に相談

速やかに外科で治療を行えるよう準備していただいた

症例 2 治療経過

- 外科を受診し、がん性腹膜炎の診断
 - ペンタゾシンを投与され、疼痛は解消された
- 治療後は在宅医療を希望し、在宅クリニックへ
- 12月 永眠

貢献できたこと

- 薬剤師同士の連携が有効に働いた



貢献できたこと

保険薬局

外来での継続介入
体調変化、副作用発現
などの治療経過
相談窓口としての役割

病院

病期、遺伝子、検査値
などの患者情報
既治療歴、治療方針
などの治療詳細

今後の目標

- 埼玉がん薬物療法研究会への参加
- 連携範囲の拡大
- 特に保険薬局同士の繋がりを強化
- 地域で協力してがん患者に貢献したい

まとめ

- 高度な薬学的管理ニーズへの対応
- 地域のがん治療水準の引き上げ
- 認定取得により薬薬連携がスムーズに
- 患者貢献への志は薬局も病院も同じ

〔 症例検討 〕

胃がん患者に対する副作用評価と 治療マネージメント

～副作用評価と治療マネージメントを学ぶ～

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

薬剤部

大橋 養賢

大橋 養賢（おおはし やすかた）

所属；国立病院機構東京医療センター 薬剤部 がん薬物療法研修マネージャー

【学歴】

2001年3月 東邦大学 薬学部 衛生薬学科 卒業

2003年3月 富山医科薬科大学大学院 薬学研究科 博士前期課程修了

【職歴】

2003年4月～ 静岡県立静岡がんセンター 薬剤部

2012年7月～ 国立病院機構東京医療センター 薬剤科

2015年4月～ 国立病院機構東京医療センター 薬剤部（名称改変）

【所属学会】

日本臨床腫瘍学会、日本肺癌学会、日本造血細胞移植学会、日本臨床薬理学会、日本医療薬学会、
日本医薬品情報学会、日本臨床腫瘍薬学会（JASPO）、日本がん薬剤学会（JSOPP）

【認定資格】

日本医療薬学会認定 がん指導薬剤師

日本医療薬学会認定 がん専門薬剤師

日本病院薬剤師会認定 がん薬物療法認定薬剤師

【主要著書】

- ・ 胃癌治療ガイドライン 医師用 2018年1月改訂 第5版 金原出版
- ・ 新臨床腫瘍学 改訂第4版 南江堂
- ・ がん診療レジデントマニュアル第7版 医学書院
- ・ 改訂第5版がん化学療法レジメンハンドブック 羊土社
- ・ がん薬物療法副作用管理マニュアル 医学書院



2018.10.14 (SUN)
2018年度 慶應義塾大学薬学部公開講座
第2回がんプロフェッショナル研修会
11:40-12:10

『症例検討』 胃がん患者に対する副作用評価 と治療マネージメント

国立病院機構東京医療センター
薬剤部 がん薬物療法研修マネージャー
大橋 養賢

今回の症例検討での到達目標

テーマ；胃がん化学療法患者に対するファーマシューティカルケア

- ・胃がん患者に対する経口抗がん薬の服薬指導・疑義照会ができる。
- ・胃がん治療に用いられる主な治療薬剤（レジメン）を理解し、適切な副作用モニタリングと客観的なアセスメントができる。
- ・治療に対する様々な問題や背景に対して患者と関係性を構築できる。



本日の内容

1. 今さら聞けない「副作用とその評価」
2. 胃がんについてのおさらい
3. 胃がん治療に用いられる抗がん薬のおさらい

1. 今さら聞けない「副作用とその評価」



有害事象と副作用



Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: Jun. 14, 2010)

有害事象 共通用語標準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0 - JCOG)
[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v20.0) 対応 - 2017 年 3 月 10 日]

http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf

2017.11.27に米国 National Cancer Institute(NCI)の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)が **CTCAE v5.0** を公表し、2018.7.30に日本語訳JCOG版がHPに掲載された。

副作用のタイプ

タイプA	医薬品の既知の性質に起因, 予測可能, 高頻度, 用量依存性 Ex) 細胞障害性抗がん薬投与後の好中球減少等
タイプB	特異体質的, 予測困難, 低頻度 Ex) Stevens Johnson症候群, 中毒性表皮壊死症等
タイプC	薬の治療対象となる集団で元々ある程度の頻度で発現する事象であり, 薬がそのリスクを高めるタイプの副作用。対照群との比較でしか因果関係が特定できない。薬の関与が大きくない場合も多く, 個別症例の因果関係の判定は困難。

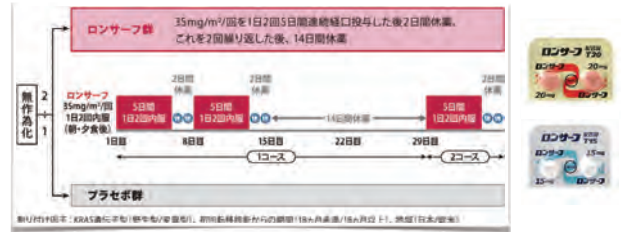
Meyboom RH, et al : Drug Saf, 16 : 355-365, 1997.

薬の薬理作用以外が引き起こす様々な症状の例

【RECOUSE試験】

標準化学療法無効な結腸・直腸癌患者を対象とした多施設国際共同二重盲検無作為化第Ⅲ相比較試験（プラセボ対照試験）

適格基準としては3次治療以降となっていたが、実際は、5次治療以降が両群ともに60%程度となっており、多くの治療を重ねてきた患者が大半。



N Engl J Med 2015;372:1909-19.

Table 3. Frequency of Adverse Events and Laboratory Abnormalities.*

Event	TAS-102 (N=133)		Placebo (N=245)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Any event — no. (%)	124 (98)	179 (88)	247 (95)	137 (52)
Any serious event — no. (%)	138 (30)		89 (34)	
Most common events — no. (%)†				
Nausea	238 (48)	10 (2)	63 (24)	3 (1)
Vomiting	149 (28)	11 (2)	38 (14)	1 (<1)
Decreased appetite	208 (39)	19 (4)	78 (29)	13 (5)
Fatigue	188 (35)	21 (4)	62 (23)	15 (6)
Diarrhea	170 (32)	16 (3)	33 (12)	1 (<1)
Abdominal pain	113 (21)	13 (2)	49 (18)	10 (4)
Fever	99 (19)	7 (1)	37 (14)	1 (<1)
Asthenia	87 (16)	38 (5)	30 (11)	9 (3)
Events associated with fluoropyrimidine treatment — no. (%)				
Fatigue neutropenia	20 (4)	20 (4)	0	0
Stomatitis	42 (8)	1 (<1)	17 (6)	0
Hand-foot syndrome	12 (2)	0	6 (2)	0
Cardiac ischemia‡	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Laboratory abnormalities — no./total no. (%)				
Neutropenia	313/528 (67)	205/528 (48)	2/263 (<1)	0
Leukopenia	407/528 (77)	113/528 (21)	12/263 (5)	0
Anemia	404/528 (77)	96/528 (18)	87/263 (33)	8/263 (3)
Thrombocytopenia	223/528 (42)	27/528 (5)	21/263 (8)	1/263 (<1)
Increase in alanine aminotransferase level	126/526 (24)	10/526 (2)	70/263 (27)	10/263 (4)
Increase in aspartate aminotransferase level	155/524 (30)	23/524 (4)	91/262 (35)	16/262 (6)
Increase in total bilirubin	189/526 (36)	45/526 (9)	69/262 (26)	31/262 (12)
Increase alkaline phosphatase level	205/526 (39)	42/526 (8)	118/262 (45)	28/262 (11)
Increase in creatinine level	71/527 (13)	5/527 (<1)	32/263 (12)	2/263 (<1)

RECOUSE試験の有害事象

(Key word)

- ・大腸がん
- ・ランサーフ® vs プラセボ
- ・3次治療以降のStage IV

N Engl J Med 2015;372:1909-19.

副作用の断定は難しい？

Laboratory abnormalities — no./total no. (%)	ランサーフ®群		プラセボ群	
	全Grade	Grade ≥ 3	全Grade	Grade ≥ 3
Neutropenia	353/528 (67)	200/528 (38)	2/263 (<1)	0
Leukopenia	407/528 (77)	113/528 (21)	12/263 (5)	0
Anemia	404/528 (77)	96/528 (18)	87/263 (33)	8/263 (3)
Thrombocytopenia	223/528 (42)	27/528 (5)	21/263 (8)	1/263 (<1)
Increase in alanine aminotransferase level	126/526 (24)	10/526 (2)	70/263 (27)	10/263 (4)
Increase in aspartate aminotransferase level	155/524 (30)	23/524 (4)	91/262 (35)	16/262 (6)
Increase in total bilirubin	189/526 (36)	45/526 (9)	69/262 (26)	31/262 (12)
Increase alkaline phosphatase level	205/526 (39)	42/526 (8)	118/262 (45)	28/262 (11)
Increase in creatinine level	71/527 (13)	5/527 (<1)	32/263 (12)	2/263 (<1)

全Gradeでの発現頻度

副作用と断定
(タイプA)

	ランサーフ®	vs	プラセボ
好中球減少	67 %	vs	1 %未満
貧血	77 %	vs	33 %
血小板減少	42 %	vs	8 %

N Engl J Med 2015;372:1909-19.

治療由来？疾患の増悪に伴う症状？

Event	ランサーフ®群		プラセボ群	
	全Grade	Grade ≥ 3	全Grade	Grade ≥ 3
Any event — no. (%)	524 (98)	370 (69)	247 (93)	137 (52)
Any serious event — no. (%)	158 (30)		89 (34)	
Most common events — no. (%)†				
Nausea	258 (48)	10 (2)	63 (24)	3 (1)
Vomiting	148 (28)	11 (2)	38 (14)	1 (<1)
Decreased appetite	208 (39)	19 (4)	78 (29)	13 (5)
Fatigue	188 (35)	21 (4)	62 (23)	15 (6)
Diarrhea	170 (32)	16 (3)	33 (12)	1 (<1)
Abdominal pain	113 (21)	13 (2)	49 (18)	10 (4)
Fever	99 (19)	7 (1)	37 (14)	1 (<1)

全Gradeでの発現頻度

ほぼ副作用と断定
(タイプA)

	ランサーフ®	vs	プラセボ
嘔気	48 %	vs	24 %
嘔吐	28 %	vs	14 %
下痢	32 %	vs	12 %

N Engl J Med 2015;372:1909-19.

コンセプト；既存情報 + a

- ・これまでの経過 & 治療歴
→ 主訴が何であったか？それがどう変化してきたか？
(例；当初痛みの部位がどこにあり、どうなったかなど)
- ・薬剤 (主に内服薬だがすべての医薬品、健康食品も)
- ・身体計測 + 直近のバイタル等
- ・アレルギー (薬剤、食べ物摂取でどうなったかまで)
- ・手術歴 (過去に受けたすべての手術や処置)
- ・既往歴 (いつ頃からか、繰り返すようなものはないか？)
- ・排便排尿習慣 (baselineとの比較が重要です！)
- ・社会生活 (退院後を見越して生活支援の状況は？、仕事は？、趣味等の聴き取りを通してADLを推察)
- ・デバイス (各種ステント、腎瘻、各種カテーテル、義歯、インプラント、CVポート、ストマなど)

我々がいつも行っている「副作用モニタリング」って？

患者個々の情報や薬歴、検査値などを踏まえて、薬物療法の最適化を考えていくもの



- ① 既往歴やこれまでの治療歴などの背景情報
- ② 患者からの具体的な症状における訴え

最低限この2点は押さえておかないと適切なモニタリングは難しいのではないかな？

2. 胃がんについてのおさらい



胃がんの疫学 (おさらい)

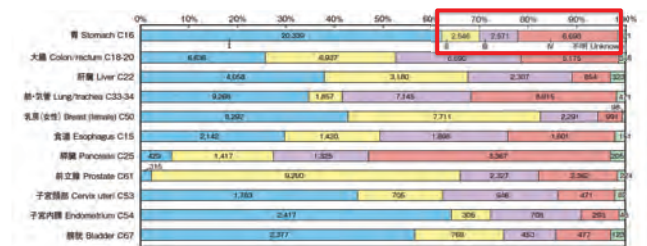
	1位 1st	2位 2nd	3位 3rd	4位 4th	5位 5th
男性 Males	肺 Lung	胃 Stomach	大腸 Colon/rectum	肝臓 Liver	膵臓 Pancreas
女性 Females	大腸 Colon/rectum	肺 Lung	膵臓 Pancreas	胃 Stomach	乳房 Breast
男女計 Both	肺 Lung	大腸 Colon/rectum	胃 Stomach	膵臓 Pancreas	肝臓 Liver

	1位 1st	2位 2nd	3位 3rd	4位 4th	5位 5th
男性 Males	胃 Stomach	肺 Lung	大腸 Colon/rectum	前立腺 Prostate	肝臓 Liver
女性 Females	乳房 Breast	大腸 Colon/rectum	胃 Stomach	肺 Lung	子宮(全体) Uterus
男女計 Both	胃 Stomach	大腸 Colon/rectum	肺 Lung	乳房 Breast	前立腺 Prostate

がんの統計'17 p15, 23

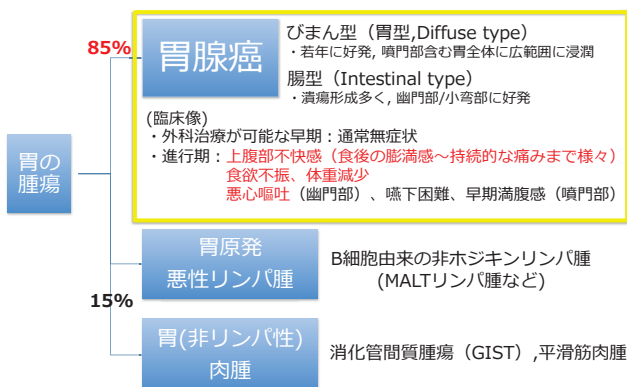
比較的早期診断例が多い

Stage II-III ; 術後化学療法 (治療目的)
Stage IV ; 化学療法 (主に延命目的)



臨床病期 (UICC TNM分類総合ステージ) 分布 男女計がんの統計'17 p28

胃の腫瘍にはいくつかあって・・・



ハリソン内科学 第4版 p664-667.

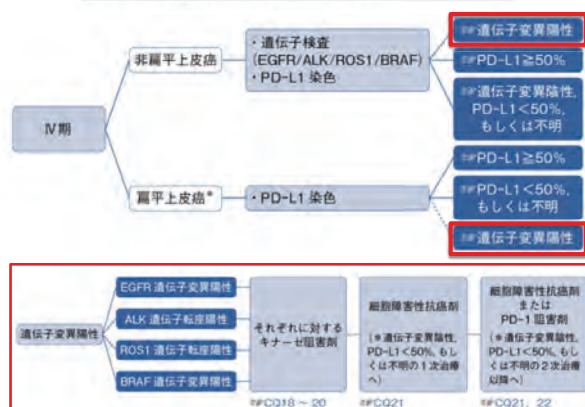
3. 胃がん治療に用いられる抗がん薬についてのおさらい



「胃癌治療ガイドライン」第5版における
「推奨される化学療法レジメン」「条件付きで推奨される化学療法レジメン」

【一次化学療法】	(細胞障害性抗がん薬)
HER2陽性の場合	・フッ化ピリミジン系
S-1+CDDP (A)	5-FU(S-1, Cape)
Cape+CDDP (A)	・プラチナ系
S-1+OHP (B)	CDDP, L-OHP
Cape+OHP (B)	・タキサン系
FOLFEX (B)	PAC, DOC
HER2陰性の場合	・CPT-11
Cape+CDDP+トラスツマブ (A)	(分子標的治療薬)
S-1+CDDP+トラスツマブ (B)	・Trastuzumab
【二次化学療法】	・Ramucirumab
PTX毎週投与法+RAM (A)	(免疫チェックポイント阻害薬)
【三次化学療法】	・Nivolumab
irinotecan (B)	

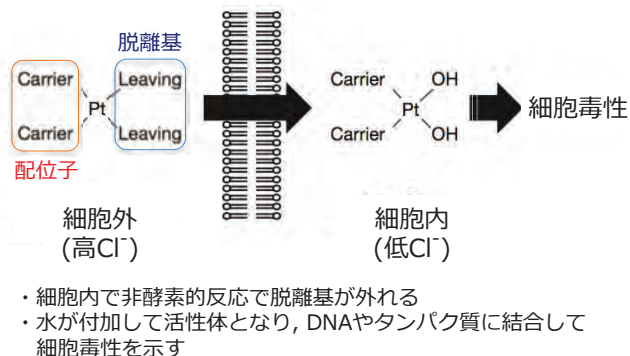
肺がんになれば・・・



細胞障害性抗がん薬の種類

1. アルキル化薬、抗がん抗生物質
2. 白金製剤 シスプラチン(CDDP)
オキサリプラチン(L-OHP)
3. 代謝拮抗薬 ティーエスワン®(S-1)
ゼロダ® (Cape)
4. トポイソメラーゼ阻害薬 イリノテカン
(CPT-11)
5. 微小管作用薬 パクリタキセル(PAC)
ドセタキセル(DOC)

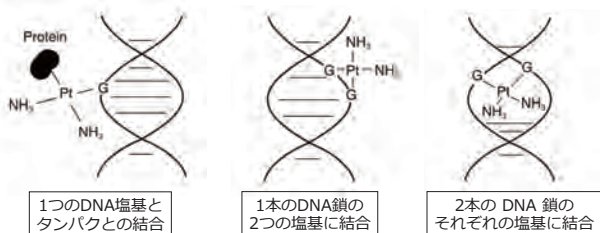
白金製剤の作用機序



Drug Delivery System 27-5, 2012 381-388.を引用改変

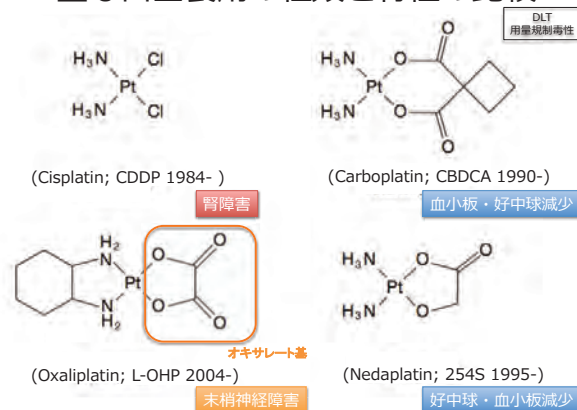
白金製剤の作用機序 = DNA合成障害

腫瘍細胞内のDNA鎖と共有結合し、DNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成



ランタ®注 インタビューフォーム 2013年10月(改訂第17版)

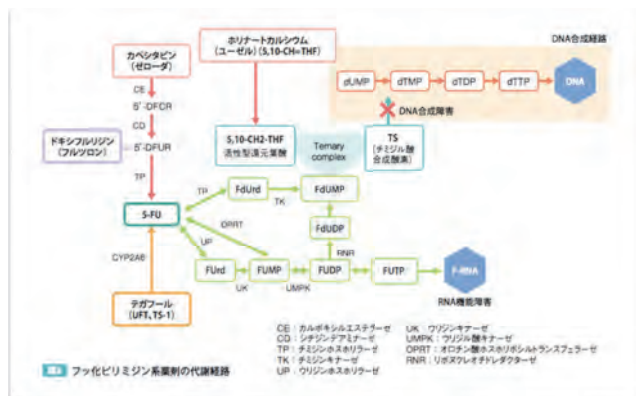
主な白金製剤の種類と特性の比較



代謝拮抗薬の種類 (抜粋)

構造による分類		一般名	商品名（先発品）	略称
フッ化ビリミジン誘導体 シチジン誘導体 チミジン誘導体 葉酸代謝拮抗薬		5-FU	5-FU錠, 軟膏, 注	5-FU
		テガフル	ディーエスワン®配合Cap, 顆粒, OD錠 ユーエフティー®配合Cap, E顆粒	FT
		ドキシフルリジン	フルツロン®Cap	5'-DFUR
		カペタシン	ゼロダ®錠	CAP
		シタラビン	キロサイド®注, キロサイド®N注	Ara-C
		ゲムシタピン	ジェムザール®注射用	GEM
		エノシタピン	サンラビン®点滴静注用	BH-AC
		トリフルリジン・チラシル	ロンサーフ®配合錠	FTD/TPI
		メトトレキサート	メソトレキサート®点滴静注用	MTX
		ペメトレキサード	アリムタ®点滴静注用	PEM
	プラタレキサート	シオルタ®点滴静注用	—	

5-FUってどうやって効いてるの？

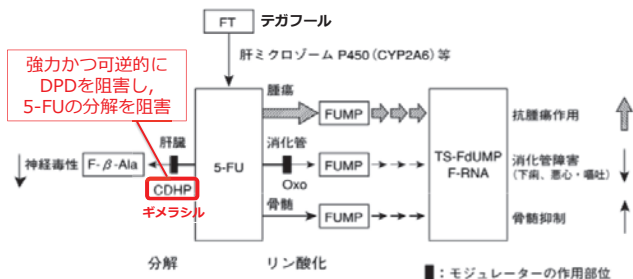


大橋養賢 Rp.レシピ 2013年冬号 Vol.12 No.1

フッ化ピリミジン誘導体の特徴を押さえよう！

TS-1 ; ギメラシル (CDHP) による **5-FU** の分解抑制
→ 血中 or 組織内の 5-FU 濃度を高濃度かつ長時間持続

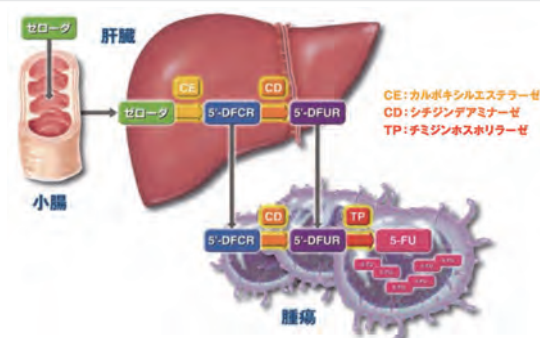
TS-1=テガフル:ギメラシル: オテラシル=1: 0.4: 1
DPD ; 5-FU分解経路における律速酵素



ティーエスワン®インタビューフォーム 2017 年 10 月改訂(改訂第 24 版)

フッ化ピリミジン誘導体の特徴を押さえよう！

カペシタビン；段階的に5-FUに代謝され、**腫瘍内濃度高く!!**

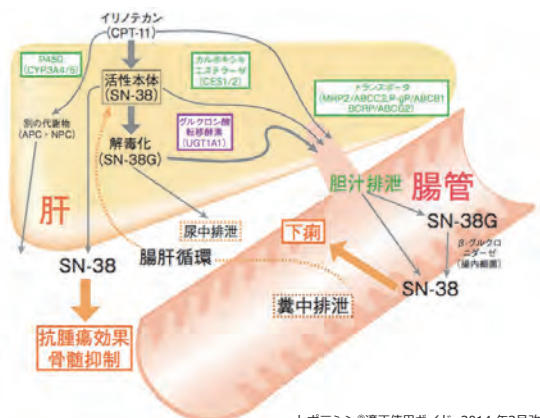


ゼロータ®適正使用ガイド 2016 年 12 月改訂版

トポイソメラーゼ阻害薬の種類 (抜粋)

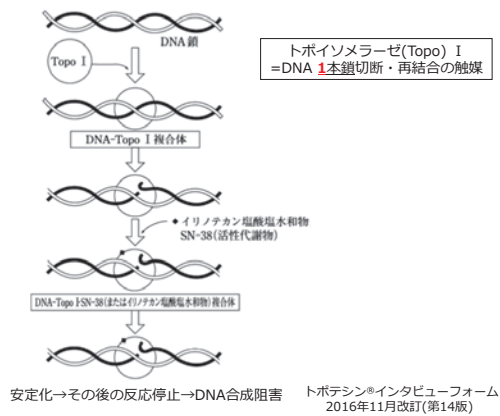
分類	一般名	商品名	略称	備考
TOPO-1 阻害薬	イリノテカン	カンプト®点滴静注, トボデシン®点滴静注	CPT-11	プロドラッグ (SN-38; 活性体)
	ノギテカン (トボデカン)	ハイカムチン®注射用	NGT	
	ドキシソルピジン	アドリアシン®注用	DXR ADR	
	リボソーム化 ドキシソルピジン	ドキシル®注	PLD	DDS製剤
TOPO-2 阻害薬	ダウノルピジン	ダウノマイシン®静注用	DNR	
	アムルピジン	カルセド®注射用	AMR	
	エビルピジン	ファルモルピジン®注射用	EPI	
	イダルピジン	イダマイシン®静注用	IDR	プロドラッグ (DNRが活性体)
	エトボシド	ベブシド®注 ラスデット®注	VP-16	非インターカレーター (後述)

イリノテカンの代謝と薬理作用



トポデシン®適正使用ガイド 2014 年3月改訂版

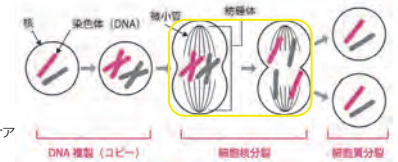
イリノテカンの作用機序（**S期特異的**反応）



微小管作用薬の種類（抜粋）

構造による分類	一般名	商品名	略称
ビンカアルカロイド	ビンクリスチン	オンコビン®注射用	VCR
	ビンブラスチン	エクザール®注射用	VLB
	ビンデシン	注射用フィルデシン®	VDS
	ビンレリピン	ナベルピン®注	VNR
タキサン	パクリタキセル	タキソール®注射液, アブラキサン®点滴静注用	PAC, nab-PAC
	ドセタキセル	タキソテル®点滴静注用	DOC (TXT)
	カバジタキセル	ジェブタナ®点滴静注	CBZ
その他	エリブリン	ハラヴェン®静注	ERI

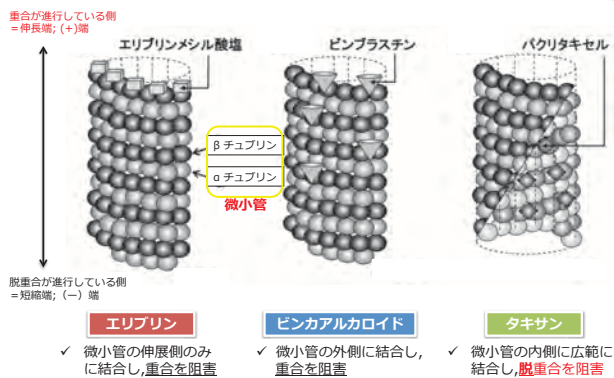
細胞増殖（分裂）のざっくりとしたイメージ



腫瘍学 知っておきたいがんの知識とケア
じほう 2015

微小管作用薬の作用機序

もう一歩踏み込んで



日薬理誌;138, 209-217, 2011.を引用改変



2018.10.14 (SUN)
2018年度 慶應義塾大学薬学部公開講座
第2回がんプロフェッショナル研修会
16:00-16:50

『症例解説』 胃がん患者に対する副作用評価 と治療マネージメント

国立病院機構東京医療センター
薬剤部 がん薬物療法研修マネージャー
大橋 養賢

問題①

初回面談として以下のポイントに関して
可能な限り考えてください。

a. 上記の【症例情報】を知り得なかった場合（処方箋と別添1；薬局での問診票のみを見て服薬指導しなければならない場合）服薬指導の際に気をつけるべき点を列挙してください。

b. aを踏まえて処方内容に疑義照会および介入すべきことがあれば提示してください。

お薬を安全に使用していただくために、お手紙ですが以下の質問にお答え下さい。

お名前 慶應 花子 目黒区が丘●●●

〒152-8502

● 今回お薬の処方、服薬は初めてですか？ 胃がん

● 服薬、この処方せんは別に、他の病院に処方されたお薬と違っていませんか？
① いえ、このお薬は初めてです。どんな服薬・用法ですか？（医師、薬剤師、看護師）
お薬名 ゾラドキシリン、アドリアマイシン、シクロホスファミド
② いいえ、はい。何回ですか？
③ はい、はい。何回ですか？
④ はい、はい。何回ですか？
⑤ はい、はい。何回ですか？

● 過去に処方されたお薬はありますか？
① はい、はい。② はい、はい。③ はい、はい。④ はい、はい。⑤ はい、はい。⑥ はい、はい。⑦ はい、はい。⑧ はい、はい。⑨ はい、はい。⑩ はい、はい。⑪ はい、はい。⑫ はい、はい。⑬ はい、はい。⑭ はい、はい。⑮ はい、はい。⑯ はい、はい。⑰ はい、はい。⑱ はい、はい。⑲ はい、はい。⑳ はい、はい。㉑ はい、はい。㉒ はい、はい。㉓ はい、はい。㉔ はい、はい。㉕ はい、はい。㉖ はい、はい。㉗ はい、はい。㉘ はい、はい。㉙ はい、はい。㉚ はい、はい。㉛ はい、はい。㉜ はい、はい。㉝ はい、はい。㉞ はい、はい。㉟ はい、はい。㊱ はい、はい。㊲ はい、はい。㊳ はい、はい。㊴ はい、はい。㊵ はい、はい。㊶ はい、はい。㊷ はい、はい。㊸ はい、はい。㊹ はい、はい。㊺ はい、はい。㊻ はい、はい。㊼ はい、はい。㊽ はい、はい。㊾ はい、はい。㊿ はい、はい。

● 服薬中や服薬後、体調が悪いものはありませんか？
① はい、はい。② はい、はい。③ はい、はい。④ はい、はい。⑤ はい、はい。⑥ はい、はい。⑦ はい、はい。⑧ はい、はい。⑨ はい、はい。⑩ はい、はい。⑪ はい、はい。⑫ はい、はい。⑬ はい、はい。⑭ はい、はい。⑮ はい、はい。⑯ はい、はい。⑰ はい、はい。⑱ はい、はい。⑲ はい、はい。⑳ はい、はい。㉑ はい、はい。㉒ はい、はい。㉓ はい、はい。㉔ はい、はい。㉕ はい、はい。㉖ はい、はい。㉗ はい、はい。㉘ はい、はい。㉙ はい、はい。㉚ はい、はい。㉛ はい、はい。㉜ はい、はい。㉝ はい、はい。㉞ はい、はい。㉟ はい、はい。㊱ はい、はい。㊲ はい、はい。㊳ はい、はい。㊴ はい、はい。㊵ はい、はい。㊶ はい、はい。㊷ はい、はい。㊸ はい、はい。㊹ はい、はい。㊺ はい、はい。㊻ はい、はい。㊼ はい、はい。㊽ はい、はい。㊾ はい、はい。㊿ はい、はい。

● お薬以外でアレルギーを起こしたことがありますか？
① はい、はい。② はい、はい。③ はい、はい。④ はい、はい。⑤ はい、はい。⑥ はい、はい。⑦ はい、はい。⑧ はい、はい。⑨ はい、はい。⑩ はい、はい。⑪ はい、はい。⑫ はい、はい。⑬ はい、はい。⑭ はい、はい。⑮ はい、はい。⑯ はい、はい。⑰ はい、はい。⑱ はい、はい。⑲ はい、はい。⑳ はい、はい。㉑ はい、はい。㉒ はい、はい。㉓ はい、はい。㉔ はい、はい。㉕ はい、はい。㉖ はい、はい。㉗ はい、はい。㉘ はい、はい。㉙ はい、はい。㉚ はい、はい。㉛ はい、はい。㉜ はい、はい。㉝ はい、はい。㉞ はい、はい。㉟ はい、はい。㊱ はい、はい。㊲ はい、はい。㊳ はい、はい。㊴ はい、はい。㊵ はい、はい。㊶ はい、はい。㊷ はい、はい。㊸ はい、はい。㊹ はい、はい。㊺ はい、はい。㊻ はい、はい。㊼ はい、はい。㊽ はい、はい。㊾ はい、はい。㊿ はい、はい。

● 服薬でお薬の副作用はありますか？
① はい、はい。② はい、はい。③ はい、はい。④ はい、はい。⑤ はい、はい。⑥ はい、はい。⑦ はい、はい。⑧ はい、はい。⑨ はい、はい。⑩ はい、はい。⑪ はい、はい。⑫ はい、はい。⑬ はい、はい。⑭ はい、はい。⑮ はい、はい。⑯ はい、はい。⑰ はい、はい。⑱ はい、はい。⑲ はい、はい。⑳ はい、はい。㉑ はい、はい。㉒ はい、はい。㉓ はい、はい。㉔ はい、はい。㉕ はい、はい。㉖ はい、はい。㉗ はい、はい。㉘ はい、はい。㉙ はい、はい。㉚ はい、はい。㉛ はい、はい。㉜ はい、はい。㉝ はい、はい。㉞ はい、はい。㉟ はい、はい。㊱ はい、はい。㊲ はい、はい。㊳ はい、はい。㊴ はい、はい。㊵ はい、はい。㊶ はい、はい。㊷ はい、はい。㊸ はい、はい。㊹ はい、はい。㊺ はい、はい。㊻ はい、はい。㊼ はい、はい。㊽ はい、はい。㊾ はい、はい。㊿ はい、はい。

● お仕事や生活の支障はありますか？
① はい、はい。② はい、はい。③ はい、はい。④ はい、はい。⑤ はい、はい。⑥ はい、はい。⑦ はい、はい。⑧ はい、はい。⑨ はい、はい。⑩ はい、はい。⑪ はい、はい。⑫ はい、はい。⑬ はい、はい。⑭ はい、はい。⑮ はい、はい。⑯ はい、はい。⑰ はい、はい。⑱ はい、はい。⑲ はい、はい。⑳ はい、はい。㉑ はい、はい。㉒ はい、はい。㉓ はい、はい。㉔ はい、はい。㉕ はい、はい。㉖ はい、はい。㉗ はい、はい。㉘ はい、はい。㉙ はい、はい。㉚ はい、はい。㉛ はい、はい。㉜ はい、はい。㉝ はい、はい。㉞ はい、はい。㉟ はい、はい。㊱ はい、はい。㊲ はい、はい。㊳ はい、はい。㊴ はい、はい。㊵ はい、はい。㊶ はい、はい。㊷ はい、はい。㊸ はい、はい。㊹ はい、はい。㊺ はい、はい。㊻ はい、はい。㊼ はい、はい。㊽ はい、はい。㊾ はい、はい。㊿ はい、はい。

● お薬の副作用がひどい場合は、医師に相談してください。
① はい、はい。② はい、はい。③ はい、はい。④ はい、はい。⑤ はい、はい。⑥ はい、はい。⑦ はい、はい。⑧ はい、はい。⑨ はい、はい。⑩ はい、はい。⑪ はい、はい。⑫ はい、はい。⑬ はい、はい。⑭ はい、はい。⑮ はい、はい。⑯ はい、はい。⑰ はい、はい。⑱ はい、はい。⑲ はい、はい。⑳ はい、はい。㉑ はい、はい。㉒ はい、はい。㉓ はい、はい。㉔ はい、はい。㉕ はい、はい。㉖ はい、はい。㉗ はい、はい。㉘ はい、はい。㉙ はい、はい。㉚ はい、はい。㉛ はい、はい。㉜ はい、はい。㉝ はい、はい。㉞ はい、はい。㉟ はい、はい。㊱ はい、はい。㊲ はい、はい。㊳ はい、はい。㊴ はい、はい。㊵ はい、はい。㊶ はい、はい。㊷ はい、はい。㊸ はい、はい。㊹ はい、はい。㊺ はい、はい。㊻ はい、はい。㊼ はい、はい。㊽ はい、はい。㊾ はい、はい。㊿ はい、はい。

● お薬の副作用がひどい場合は、医師に相談してください。
① はい、はい。② はい、はい。③ はい、はい。④ はい、はい。⑤ はい、はい。⑥ はい、はい。⑦ はい、はい。⑧ はい、はい。⑨ はい、はい。⑩ はい、はい。⑪ はい、はい。⑫ はい、はい。⑬ はい、はい。⑭ はい、はい。⑮ はい、はい。⑯ はい、はい。⑰ はい、はい。⑱ はい、はい。⑲ はい、はい。⑳ はい、はい。㉑ はい、はい。㉒ はい、はい。㉓ はい、はい。㉔ はい、はい。㉕ はい、はい。㉖ はい、はい。㉗ はい、はい。㉘ はい、はい。㉙ はい、はい。㉚ はい、はい。㉛ はい、はい。㉜ はい、はい。㉝ はい、はい。㉞ はい、はい。㉟ はい、はい。㊱ はい、はい。㊲ はい、はい。㊳ はい、はい。㊴ はい、はい。㊵ はい、はい。㊶ はい、はい。㊷ はい、はい。㊸ はい、はい。㊹ はい、はい。㊺ はい、はい。㊻ はい、はい。㊼ はい、はい。㊽ はい、はい。㊾ はい、はい。㊿ はい、はい。

- ・自発的な病名記載あり
- ・薬剤師への不安の吐露あり
- ・睡眠導入剤はいつ頃から服用？（Bad newsの影響？）
- ・乳がんの既往
→過去の治療歴を聞くと今回の治療への対応のヒントが得られるかも！
- ・生活、居住環境の把握
→独居か否かだけでなくどの程度治療への協力が得られそうかを推察する

乳癌で使用される主な抗がん剤

分類	一般名
抗生物質 (アンスラサイクリン系薬剤)	ドキソルビシン塩酸塩 エピドキシリン塩酸塩
微小管阻害薬 (タキサン系薬剤)	パクリタセル ドセタキセル
微小管阻害薬（ビンカルカロイド）	ビンレブリン酒石酸塩
その他の微小管阻害薬	エリブリンメシル酸
代謝拮抗薬	フルオロウラシル メトトレキサート ゲムシタビン塩酸塩 カベシタピン S-1
アルキル化薬	シクロホスファミド
分子標的薬剤	トラスツマブ ラパチニブ ペバシマブ
抗エストロゲン薬	タモキシフェンエン酸塩 トレミフェンエン酸塩
LH-RHアゴニスト	ゴセレリン酢酸塩 リユプロレリン酢酸塩
アロマターゼ阻害薬	アナストロゾール エキセメスタン レトゾール

アンスラサイクリン系抗がん薬 を含むレジメンの例

AC療法		
術前	アドリアマイシン 40-60mg/m ² 1日目点注	吐き気、嘔吐、脱毛、体重増加、下痢、口内炎、白血球減少、好中球減少、心機能障害
術後	シクロホスファミド 500-600mg/m ² 1日目点注	
転移再発	1サイクル：21日 4サイクル	
EC療法		
術前	エピドキシリン 75-100mg/m ² 1日目点注	吐き気、嘔吐、脱毛、血管痛、感染、心機能障害
術後	シクロホスファミド 500-600mg/m ² 1日目点注	
転移再発	1サイクル：21日 6-8サイクル	

アンスラサイクリン系薬剤によるうっ血性心不全が起こる可能性は総投与量と密接に関係する。

- ・ドキソルビシン(アドリアマイシン)：500 mg/m²
- ・エピドキシリン：900 mg/m²

上記投与量を超えると心不全の発症が増加するので超えないようにする。
ただし、この量以下であれば絶対に心不全を起こさないわけではない。

【課題1】
消化器外科受診後、下院院外処方箋をもって独歩にて一人で来局した。医師からは「指示通り内服するように」とだけ説明があり、院内の薬局でも詳細な説明はなく、患者向けのパンフレットを持参されている（「ティーエスワン」服用の手引き）。

患者：「何年も問題なかったのに再発と言われてとてもショックです。息子夫婦の仕事も忙しくて、孫も大学生になったばかりなので、何かと私も家事に忙しいのです。」

Rp1 ティーエスワン[®]00錠 (25 mg) 4錠 / 日
1日2回 朝、夕食後 14日

Rp2 デキサメタゾン錠 4 mg 2錠 / 日
1日2回 朝、昼食後 2日

Rp3 メトクロプラミド錠 5 mg 1錠 / 回
嘔気時 10回分

- ・S-1の投与量は妥当か？（体表面積、腎機能は？）
- ・デキサメタゾンを内服で2日間だけ服用する状況とは？

「胃癌治療ガイドライン」第5版における
「推奨される化学療法レジメン」「条件付きで推奨される化学療法レジメン」

【一次化学療法】	【二次化学療法】
HER2陽性の場合	HER2陽性の場合
S-1+CCDP(A)	S-1+CCDP
Cape+CCDP(A)	5-FU+エピドホシチン+オキサリプラチン(※)
S-1+OHP(B)	5-FU+エピドホシチン+オキサリプラチン
Cape+OHP(B)	5-FU+CCDP+トラスツマブ
FOLFOX(B)	Cape+OHP+トラスツマブ
HER2陽性の場合	S-1+OHP+トラスツマブ
Cape+CCDP+トラスツマブ(A)	【二次化学療法】
S-1+CCDP+トラスツマブ(B)	HER2陽性の場合
	DTX
	エリノテカン
	5-FU+OHP+トラスツマブ
	5-FU+OHP+トラスツマブ
	5-FU+OHP+トラスツマブ

たぶんこのうちのどれかだろう。
もしもガイドラインの推奨レジメンをよく知らなくても、
点滴の抗がん薬との併用でS-1が用いられることが多い
という知識だけでもだいぶ服薬指導の幅は広がります！！

デキサメタゾンの内服？



胃癌治療で使用される抗がん薬は意外と少ない

中等度（催吐性）リスク moderate emetic risk （催吐頻度 30～90％）	- アクチノマイシンD - アザシチジン - アムルピシン※ - イダルビシン - イホスファミド - イリノテカン - インターフェロンα (≒1,000万 IU/m²) - インターロイキン-2 (>1,200万～1,500万 IU/m²) - エニシタピン※ - エポドシジン - オキサリプラチン - カルボプラチン - クロファラビン - 三酸化ヒ素 - シクロホスファミド (<1,500 mg/m²) - シタラビン (>200 mg/m²) - ダウノルビシン - テモゾロミド - ドキシフルビシン - ネダプラチン※ - ビラルビシン※ - ブスルファン - ペンタムスチン - ミリプラチン - メトトレキサート (≒250 mg/m²)
--	--

制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月 第2版

【症例情報】

<患者>
75歳 女性 身長147.9cm 体重50.0kg 体表面積 (Dubois式) : 1.418 m² PS : I

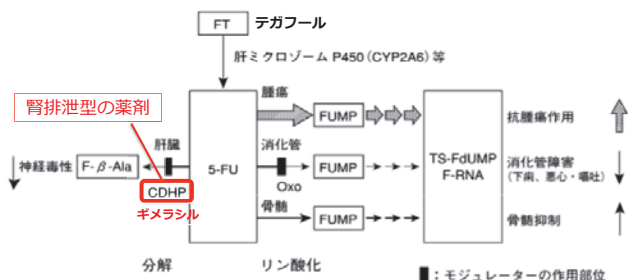
<現病歴>
201X-3. 2月 心窩部痛が持続していたため、近医からの紹介で当院にて上部消化管内視鏡検査を行い、前庭部小弯側に径2.5cm大の3型の隆起性病変を認め、病理検査にてAdenocarcinoma (印環細胞癌と低分化腺がんの混在) Group 5と診断された。
201X-3. 4月 開腹下幽門側胃切除 Roux-Y 再建施行 (術後病期 : T1bN1M0 pStage I b) し、その後は経過観察をしていた。Her2は陰性。
201X. 8月 フォローアップのCTにて右水腎症、腹膜播種、肝転移出現にて再発診断で初回化学療法を外来で施行開始の予定。

- 体表面積 1.418 m²
→ 80 mg/m²～113.4 mg/body ≒ 100 mg/body
- 初回から外来での化学療法施行
～シスプラチンは使いづらいからオキサリプラチン？
(SOX療法)

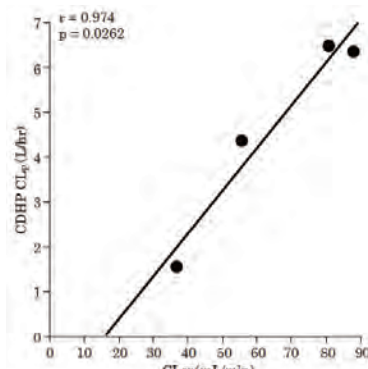
フッ化ピリミジン誘導体の特徴を押さえよう！

TS-1；ギメラシル (CDHP) による5-FUの分解抑制
→血中 or 組織内の5-FU濃度を高濃度かつ長時間持続

TS-1=テガフル；ギメラシル：オデラシル=1：0.4：1
DPD；5-FU分解経路における律速酵素



腎機能低下時のギメラシルの排泄遅延



<臨床検査値> CCR; Cockcroft-Gault式 = 42.1 mL/min

【初回面談時 day 1】

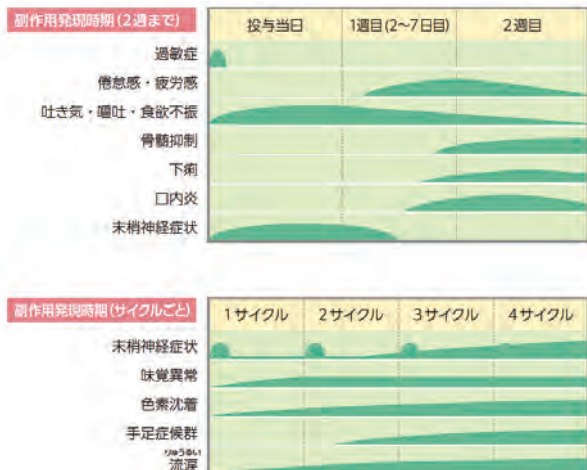
白血球($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.0	AST(GOT) (IU/L)	28	尿素窒素(mg/dL)	19.2
好中球($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.9	ALT(GPT) (IU/L)	32	クレアチニン(mg/dL)	0.91
赤血球($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3.2	総ビリルビン(mg/dL)	0.53	Na(mEq/L)	141
ヘモグロビン(g/dL)	10.5	総タンパク(g/dL)	6.8	Cl(mEq/L)	107
血小板($\times 10^3/\mu\text{L}$)	22.5	アルブミン(g/dL)	3.8	K(mEq/L)	5.1
ALP(IU/L)	440	総コレステロール(mg/dL)	193	CRP(mg/dL)	2.59

腎機能	クレアチニンクリアランス (mL/min)	80 以上	80 > ≥60	60 > ≥30
投与開始量	初回基準量	初回基準量	原則として 段階以上の減量が必要に応じて 1段階減量*	原則として 段階以上の減量 (30~40未満は2段階減量が望ましい)
				投与不可 クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満

体表面積 1.418 m²
 → 80 mg/m² ≒ 100 mg/body
 → 80 mg/body も考慮しても良い?

SOX治療中に遭遇するよくある症状

- ・ 下痢 (便秘)
- ・ 口腔粘膜炎
- ・ 嘔気, 嘔吐
- ・ 末梢神経障害

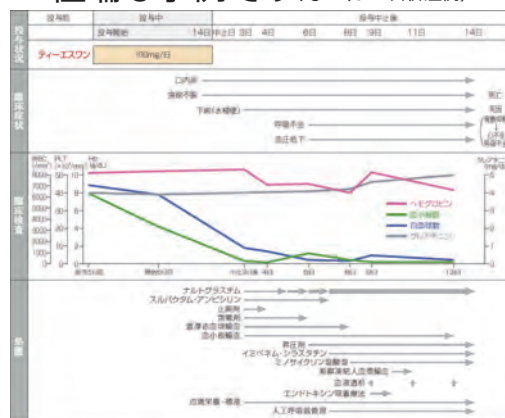


何か大事なことを忘れていませんか?

Oncologic Emergencyを知る

- 構造的
 - ・ 脳神経脊髄: 脊髄圧迫、頭蓋内圧亢進
 - ・ 心血管: SVC症候群、心タンポナーデ
 - ・ 呼吸器: 気道閉塞、気胸、咯血
 - ・ 消化管: 穿孔、出血、イレウス
 - ・ 泌尿器: 水腎症
- 代謝的
 - ・ 高カルシウム血症
 - ・ 低ナトリウム血症/SIADH
 - ・ 腫瘍崩壊症候群
- 血液学的
 - ・ 発熱性好中球減少症
 - ・ 過粘稠症候群
- 抗がん剤による
 - ・ Hypersensitivity/Infusion reaction
 - ・ 動静脈血栓塞栓症

極端な事例ですが (CKD合併症例)



https://www.taiho.co.jp/medical/brand/ts-1/guide/gu_04-1-1.html

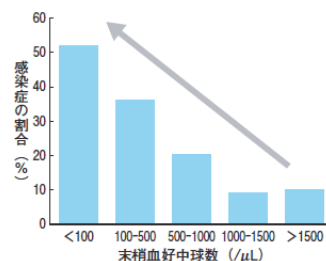
発熱性好中球減少症（FN）の定義

- 末梢血好中球数
500/ μ L未満、もしくは
48時間以内に500/ μ L未満となることが予想される
- 発熱
口腔温が38.3℃以上、もしくは
口腔温が38.0℃以上が1時間以上持続
(日本では腋窩温が37.5℃以上、もしくは口腔温が38.0℃以上)

Clin Infect Dis. 52, e56-e93. 2011
発熱性好中球減少症（FN）ガイドライン改訂2版 JSMO 2017

侮るなかれ・・・ FNはOncologic Emergencyの一つ

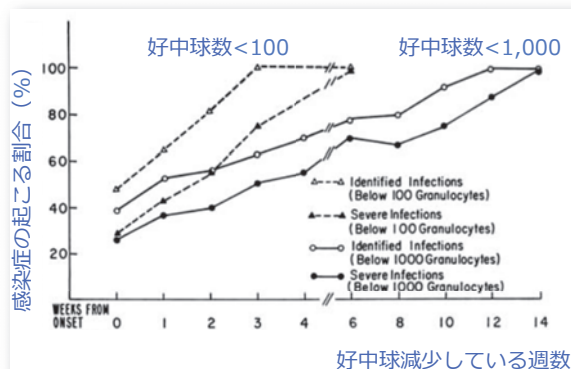
好中球減少時の「発熱」 → 好中球減少を伴う「感染症」



Ann Intern Med.
64:328-40.1966

好中球減少の程度に応じた1週間の重症感染症合併率 (n=331)

好中球減少の期間が長いと感染リスクも上がる



Ann Intern Med. 64:328-40.1966

発熱性好中球減少症（FN）の特徴

- ✓ 症状や所見が出にくい
- ✓ 好中球減少の程度が強く、期間が長く、減少のスピードが早いほど発症のリスクが高い
- ✓ 状況の悪化が早い
- ✓ 通常見られない部分に感染症が起こる
- ✓ 稀な微生物による感染症が起こる

がん患者の感染症診療マニュアル（改訂2版）南山堂

発熱性好中球減少症（FN）の特徴

- ✓ 症状や所見が出にくい
→ より丁寧な問診が重要
- ✓ 好中球減少の程度が強く、期間が長く、減少のスピードが早いほど発症のリスクが高い
→ 固形がんでも高齢者の化学療法の増加、多様な併存疾患の合併など
- ✓ 状況の悪化が早い
→ 数時間で死に至る可能性もあり、初期治療の適切な施行がカギ
- ✓ 通常見られない部分に感染症が起こる
→ 好中球減少性腸炎、肛門周囲感染症などはFN時には要チェック
- ✓ 稀な微生物による感染症が起こる
→ 長期に好中球減少をきたす血液腫瘍での一部の治療では極めて重要

がん患者の感染症診療マニュアル（改訂2版）南山堂

その他に気になった点

- ✓ 腎機能障害がいつ頃からあったのか？
そもそもCKDなのか？（右のみではあるが水腎症ありということで、今後治療が奏効しない場合には更なる悪化も見込まれる）
- ✓ 乗り物酔いをしやすいという問診票の記載
イメンドの追加を考慮？
（強い消化器症状による脱水→更なる腎機能の悪化）

問題②

現在発現している症状の評価をし、薬剤師として介入できることを考えてください。

4コース目開始の際に、

「手掌が痛い」と痺れるのとで家事が諸々しんどいです・・・。下の孫の学校の持ち物にある雑巾とか縫ってあげたくてもうまく手先が使えないので、買ってきて済ませました・・・。」

Rp1	ディーエスワン® 00錠 (20 mg)	4錠 / 日
	1日2回 朝、夕食後	14日
Rp2	デキサメタゾン錠 4 mg	2錠 / 日
	1日2回 朝、昼食後	2日
Rp3	セシノサイド錠 12mg	2錠 / 日
	1日1回 寝る前	21日
Rp4	メコバラミン錠 500 μg	3錠 / 日
	1日3回 毎食後	21日

- ・末梢神経障害（痺れ）の評価と対症療法
- ・S-1減量の理由は？
- ・手(掌)が痛い？これをどう評価するのか？

手足症候群 ≠ カペシタビン

薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患
フッ化ピリミジン系				
カペシタビン A法 ^{a)}	187	51.9%	11.8%	乳がん、胃がん、結腸・直腸がん
カペシタビン B法 ^{b)}	95	76.8%	13.7%	乳がん、胃がん、結腸・直腸がん
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム ^{c)}	55	21.8%	0%	乳がん
フルオロウラシル ^{d)}				頻度など詳細不明
テガフル・ウラシル				頻度など詳細不明
キナーゼ阻害薬				
ソラフェニブ	131	55.0%	9.2%	腎細胞がん
スニチニブ	81	65.4%	21.0%	腎細胞がん、GIST
その他				
ドキシソビシン リボソーム注射剤	74	78.4%	16.2%	卵巣がん
ドセタケセル	3093	0.09%	不明	

重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群 p14

カペシタビンによる手足症候群

<HFS評価のポイント>

- 疼痛の有無
- 実際によく観察する (特に足！！)



Gr 2 紅斑、色素沈着、疼痛があるが生活に支障なし



Gr 1 びまん性紅斑、光沢、疼痛なし



Gr 3 高度な紅斑、過角化、落屑、疼痛にて歩行困難

CTCAE(ver 4.03)での客観的な毒性評価

-HFS; hand foot syndrome-

CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0.3 Term Definition 日本語【注釈】
Painful glandular erythrodysesthesia syndrome	手足・足趾発赤症候群 不全位様群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚発赤(例: 紅斑、浮腫、角質増殖)	疼痛を伴う皮膚の変化(例: 角質増殖、水疱、出血、潰瘍、壊死) 手の指以外の手の自然な生活動作の制限	疼痛を伴う皮膚の変化(例: 角質増殖、水疱、出血、潰瘍、壊死) 手の指以外の手の自然な生活動作の制限			手足や足趾の、軽度、重しい不快感、腫脹、うき

-CIPN; Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-

CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパシー	症状がない。臨床所見または検査所見のみ。治療を要さない	中等度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限	高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限。補助具を要する	生命を脅かす。緊急処置を要する	死亡
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパシー	症状がない。深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限	高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす。緊急処置を要する	死亡

【課題2】

4コース目開始に際し、以下の処方箋をもって再来された。

患者:「手掌が痛い」と痺れるのとで家事が諸々しんどいです・・・。下の孫の学校の持ち物にある雑巾とか縫ってあげたくてもうまく手先が使えないので、買ってきて済ませました・・・。」

【4コース目面談時 day 1】

白血球($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.0	AST(GOT) (IU/L)	52	尿素窒素 (mg/dL)	26.2
好中球($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.7	ALT(GPT) (IU/L)	90	クレアチニン (mg/dL)	0.95
赤血球($\times 10^6/\mu\text{L}$)	2.8	総ビリルビン (mg/dL)	0.75	Na (mEq/L)	135
ヘマトクリット (g/dL)	9.2	総タンパク (g/dL)	6.5	Cl (mEq/L)	101
血小板($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.5	アルブミン (g/dL)	3.5	K (mEq/L)	4.6
ALP (IU/L)	455	総コレステロール (mg/dL)	170	CRP (mg/dL)	4.6

- ・CCrは以前と大きく変わらず(≒40 mL/min)
- ・AST/ALT が軽度上昇(AST; Gr1, ALT; Gr2)
- これがS-1減量の要因? ! (参考) AST 40 IU/mL(ULN) ALT 27 IU/mL(ULN)

掌全体の色素沈着 疼痛（母子球・掌底を含む） 紅斑、亀裂



イメージ

Gr 2 HFS

G-SOX療法における投与開始基準

観察/検査項目	投与開始基準*
好中球数	1,500 /mm ³ 以上(≦Grade 1)
血小板数	75,000 /mm ³ 以上(≦Grade 1)
AST,ALT	施設基準値上限の2.5倍以下(≦Grade 1)*
血清クレアチニン	施設基準値上限の1.2倍以下
感染	感染を疑う38℃以上の発熱がない
下痢、口内炎、手足症候群	≦Grade 1

*1 CTCAE version 3.0

*2 肝転移等の原疾患に起因して高値を示す症例で、登録時に施設基準値上限の2.5倍を超える症例は、治験においては治験責任医師等の判断により、施設基準値上限の5倍まで許容していました。

201X. 8月 フォローアップのCTにて右水腎症、腹膜播種、**肝転移出現**にて再発診断で初回化学療法を外来で施行開始の予定。

HFS Gr2の評価はS-1減量して継続？ →**休薬！**

そもそもオキサリプラチンによるCIPNって？

	触覚、 温冷覚障害	振動、 関節覚障害	神経障害性 疼痛	運動障害	自律神経 障害	コースティング* (治療後の増悪)
シスプラチン	++	+++	++	-	+	+++
オキサリプラチン	++	+	+	-	-/+	++
パクリタキセル	++	+	+	++	-/+	-/+
ビンクリスチン	++	++	++	++	+++	+
ボルテゾミブ	+++	+++	+++	+	-/+	-

末梢神経障害(感覚神経障害が主体のことが多い)

感覚神経障害：四肢末端を中心とするしびれ、感覚鈍麻、疼痛
運動神経障害：腱反射の消失や遠位部優位の筋力低下など
自律神経障害：排尿障害、排便障害、麻痺性イレウスなど

(特徴)

投与直後から起こる急性の症状と慢性的の症状がある。急性期は寒冷刺激により増悪する四肢末端や口唇周囲の知覚異常を特徴とし、一過性の嚥下困難や呼吸困難が出現することもある。急性期の症状は数日以内でほとんど消失するが、慢性期症状は投与量にもよるが数カ月から数年継続することもある。

がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版

G-SOX療法における投与開始基準 -オキサリプラチン-

次サイクル投与日の神経障害(感覚性)の程度*	本剤投与量
症状がないまたは深部腱反射消失、知覚異常(疼きを含む)があるが機能障害はない(Grade 1)	減量不要
知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない(Grade 2)	1段階減量**
日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常(Grade 3)	本剤スキップ**
活動不能または動作不能(Grade 4)	投与中止**

*1 CTCAE version 3.0

*2 末梢神経症状による本剤の減量は50mg/m²までとし、それ以降は減量せずに投与を継続できます。

*3 Grade 2以下へ回復した場合は、次サイクルより本剤を投与することができます。

*4 Grade 4が発現した場合は、発現を確証した時点で投与を中止してください。

- ・ CIPN Gr2の評価は1段階減量が推奨されているが・・・
- ・ CIPNに対する支持療法の追加のエビデンスは？

CIPNへの治療的介入の具体策は？

Grade 1：慎重に評価継続

Grade 2：以下の薬物療法を検討

(予想される有害事象や薬物相互作用を考慮し、薬物療法を行わない選択も可)

弱い提案：デュロキセチン

有効性は明らかではないが投与を否定しない：VB12、プレガバリン、NSAIDs、オピオイド

Grade 3以上：被疑薬の変更、減量、中止を検討

(治療目的、患者の意向などから総合的に判断)

CIPN症状（痺れ、疼痛）の・・・

推奨
Grade

予防に生薬腎気丸投与は効果があるか？

4B

緩和にビタミンB12製剤投与は効果があるか？

3D

緩和にプレガバリン、ガバペンチン投与は効果があるか？

3D

緩和にデュロキセチン投与は効果があるか？

2B

がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版

抗がん薬による末梢神経障害への対処法

①投与量の減量または中止、休薬期間の延長
(CTCAE Gr2出現を目安に→ **“Stop-and-Go” strategy**)

②発症、進行を予防する薬物療法の併用

- ・ ビタミン群 (VB, VE)
- ・ アミノ酸類、電解質類 (Mg, Ca)
- ・ 抗けいれん薬、**抗うつ薬**、Naチャネル遮断薬
- ・ **鎮痛薬** (NSAIDs, オピオイド)
- ・ **漢方製剤** など

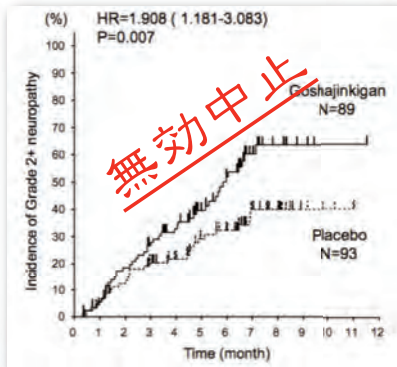
③セルフケアの実践

- ・ 温電法（末梢循環改善の目的）
- ・ 靴下や手袋の着用（保温の目的）～低温刺激の回避
- ・ マッサージやストレッチ など

一部適応外使用を含む

Jpn J Pharm Palliat Care Sci, 4: 1-13, 2011.

発症、進行を予防する薬物療法の併用



一部適応外使用を含む

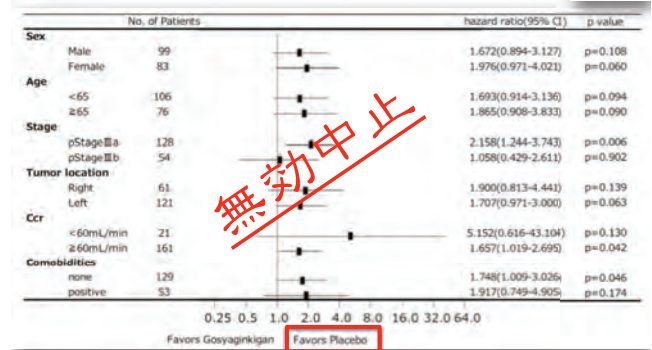
Oki E et al: Int J Clin Oncol:20:767-775, 2015

GENIUS study

- RCT 第3相試験
- 牛車腎気丸 vs プラセボ
- Stage III 大腸がん
- mFOLFOX6 12コース
- 6ヶ月の術後補助療法

<Primary endpoint>
• Gr2以上の感覚性ニューロパシー発症までの期間

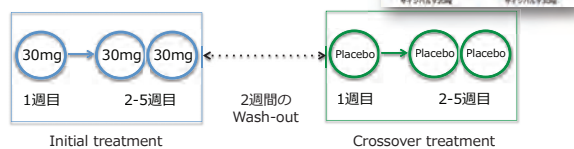
GENIUS study



Oki E et al: Int J Clin Oncol:20:767-775, 2015

Duloxetine (サインバルタ®) のPhase III 試験

試験デザイン

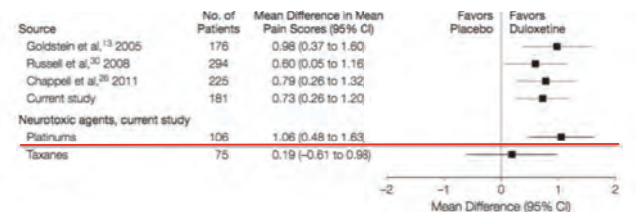
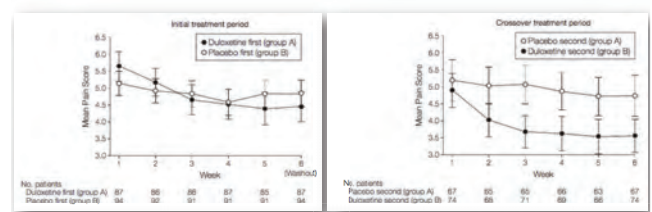


- RCT クロスオーバー
- Duloxetine vs プラセボ
- がん種、stage不問
- タキサン、プラチナ治療
- Gr1以上のCIPN患者

<Primary endpoint>
• 開始時および5週目での平均疼痛スコアの変化

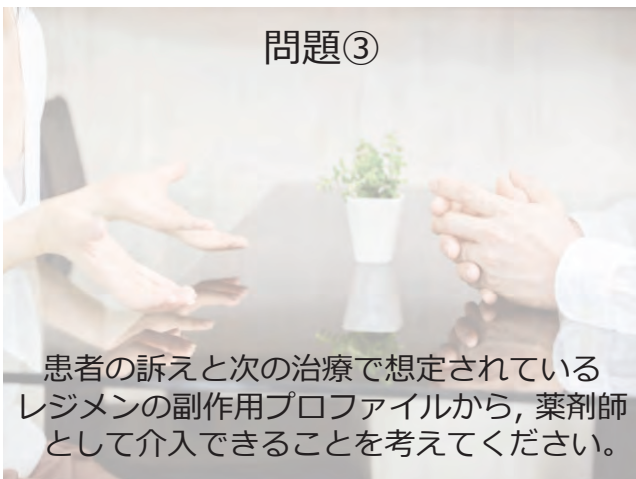
一部適応外使用を含む

Ellen M et al: JAMA, 309:1359-67, 2013



Ellen M et al: JAMA, 309:1359-67, 2013

問題③



患者の訴えと次の治療で想定されているレジメンの副作用プロファイルから、薬剤師として介入できることを考えてください。

【課題3】

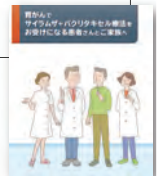
3週間後に、以下の処方箋をもって来局された。

患者:「先日撮ったCTでは残念ながら悪化しているということで2週間後の外来から治療を変更しようと言われました。今度は飲み薬ではなく点滴の治療と言われました。説明書はもらいましたが、まだ読んでいません(サイラムザ+パクリタキセル療法を受けになる患者さんとご家族へを持参されている)。手の麻痺は相変わらずですが、最近になって足が重くて痛い時があります。食事は普段通り食べていますが少し太りました。」

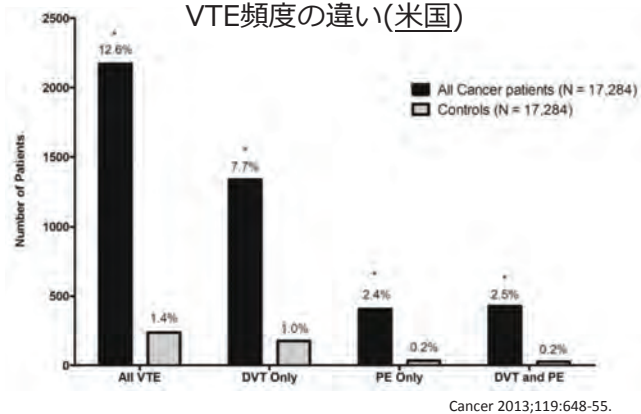
Rp1 センノサイド錠 12mg
1日1回 寝る前 2錠/日
28日

Rp2 メコナミン錠 500μg
1日3回 毎食後 3錠/日
28日

- 次治療の説明と現状の副作用評価
- CIPN Gr2のまま、足の疼痛?
- 食事摂取は普段通りだが太った?

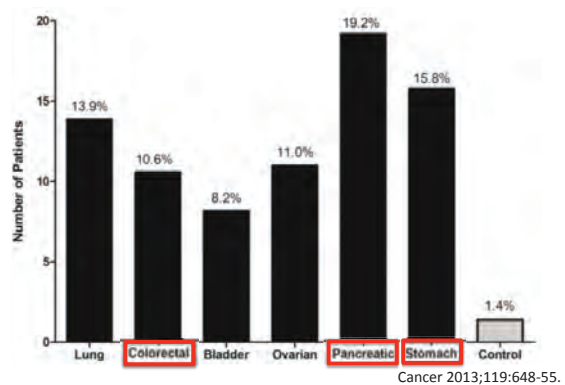


担がん患者・非担がん患者での VTE頻度の違い(米国)



担がん患者の部位別VTE頻度(米国)

胃がんはがんの中でもVTE発症が多いがん種



2019年1月20日(日)

13:30～15:00

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2018年度

慶應義塾大学薬学部 市民公開講座

第3回 がんプロフェSSIONナル研修会

◆ 講演

薬学で学ぶ：がんゲノム医療と分子標的治療薬

慶應義塾大学薬学部化学療法学講座 准教授 野口 耕司

受講者：107名

野口 耕司（のぐち こうじ）

慶應義塾大学薬学部化学療法学講座 准教授

【学歴・職歴】

1991年 東京大学薬学部卒業

1995年 日本学術振興会・特別研究員

1996年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了・博士（薬学）

1996年 国立がんセンター研究所（現 国立がん研究センター研究所）・研究員

2000年 国立感染症研究所・研究員

2002年 同上・主任研究官

2004年 米国 National Research Council・Research Associate

2004年 米国 National Institute of Health・Visiting Scientist

2007年 共立薬科大学・准教授

2008年 慶應義塾大学・准教授

【学会活動】

日本癌学会（評議員）、日本がん分子標的治療学会（評議員）、日本薬学会、日本分子生物学会、日本ウイルス学会

薬学で学ぶ： がんゲノム医療と分子標的治療薬

2019年 1月20日(日)

13:30-15:00 (受付13:00～)

無料



「がん」という病気は、遺伝子の異常で起ることが分かってきました。がん治療における最近の話題、がんゲノム医療と新しい治療薬についてご紹介いたします。



- ・定員:200名(先着順)／受講料:無料
- ・対象:どなたでも
- ・申込締切:2019年1月6日(日)
- ・会場:慶應義塾大学 芝共立キャンパス

■主催:慶應義塾大学薬学部
■共催:文部科学省 多様な新ニーズに対応する
「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン」
ー未来がん医療プロフェッショナル養成プランー



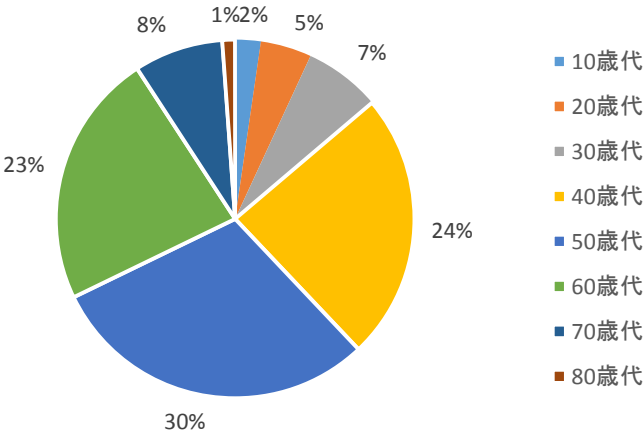
【講師】
慶應義塾大学薬学部化学療法学講座
野口 耕司 准教授

第3回 がんプロフェッショナル研修会 アンケート集計結果

(受講者数：107名 回収枚数：87枚)

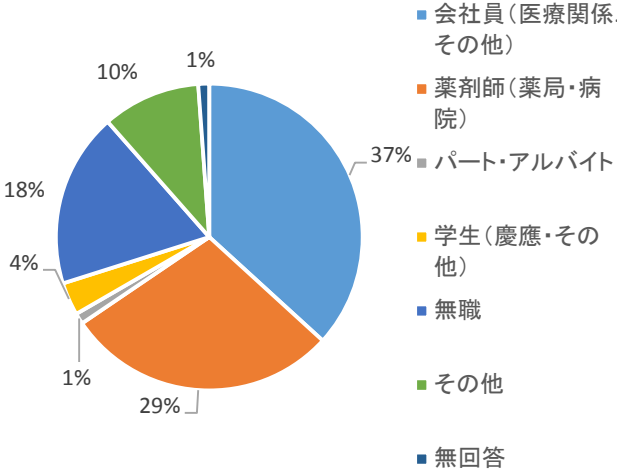
(1) 年齢

10歳代：2名
20歳代：4名
30歳代：6名
40歳代：21名
50歳代：26名
60歳代：20名
70歳代：7名
80歳代以上：1名



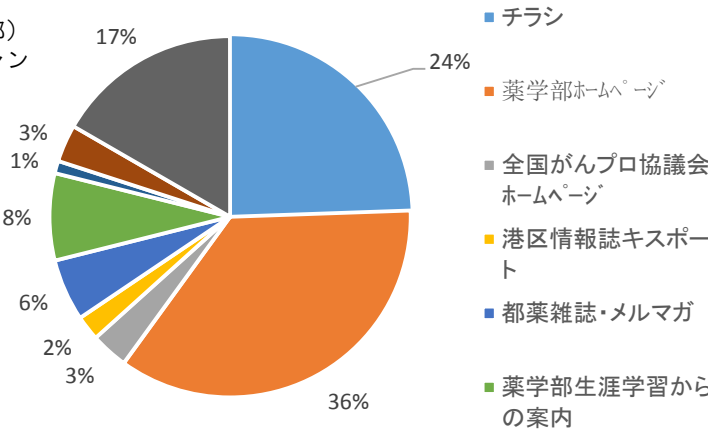
(2) ご職業

会社員：32名
薬剤師：25名
パート・アルバイト：1名
学生：3名
無職：16名
その他：9名
医師・大学でのがんのプロジェクト担当・看護師
公務員・臨床心理士・自営業・薬事コンサルタント
主婦
無回答：1名



(3) 本講座はどこでお知りになりましたか。
(複数回答可)

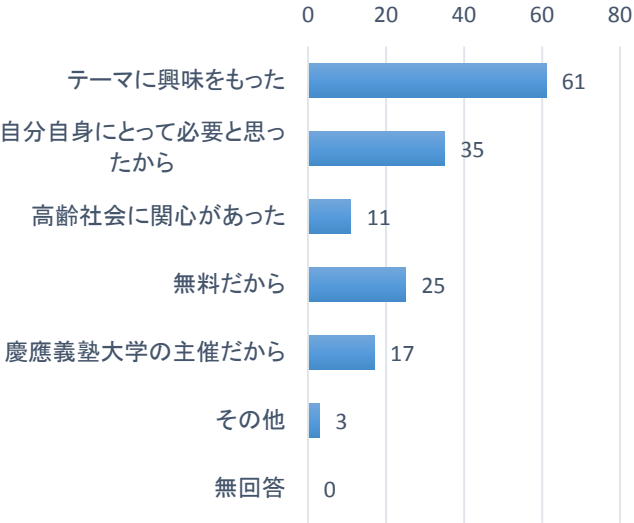
チラシ：22名
がんプロの講習会・薬局・病院の掲示板(薬剤部)
港区の施設・港区図書館・科学未来館・三田キャンパス・会社・他学会のチラシ・都立中など
薬学部のHP：32名
全国がんプロ協議会HP：3名
港区情報誌キスポート：2名
都薬雑誌・メルマガ：5名
薬学部生涯学習からの案内：7名
健康づくり教室での案内：1名
知人からの紹介：3名
その他：15名
Miraikan・サイエンス系HP・慶應HP・三田会・聖マリアンナ医大病院・サイエンスポータル・病院への案内



無回答：0名

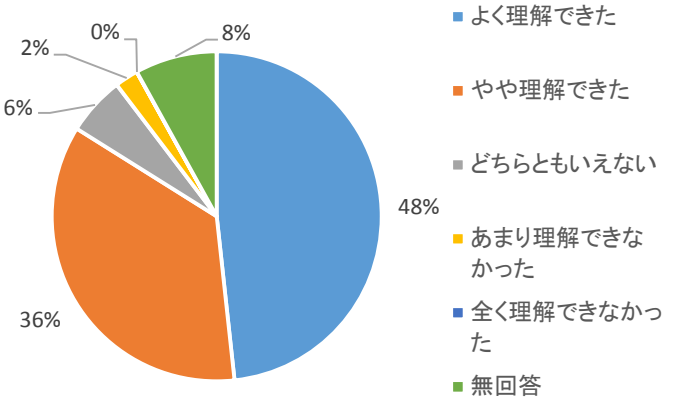
(4) 本講座を受講された理由をお聞かせください。
(複数回答可)

テーマに興味をもった：61名
 自分自身にとって必要と思ったから：35名
 高齢社会に関心があった：11名
 無料だから：25名
 慶應義塾大学の主催だから：17名
 その他：3名
 仕事でがんのプロジェクトを担当しているため、
 地域でがん患者の心理的支援もしており
 患者さんに正確な情報をしたいと思ったから他
 無回答：0名



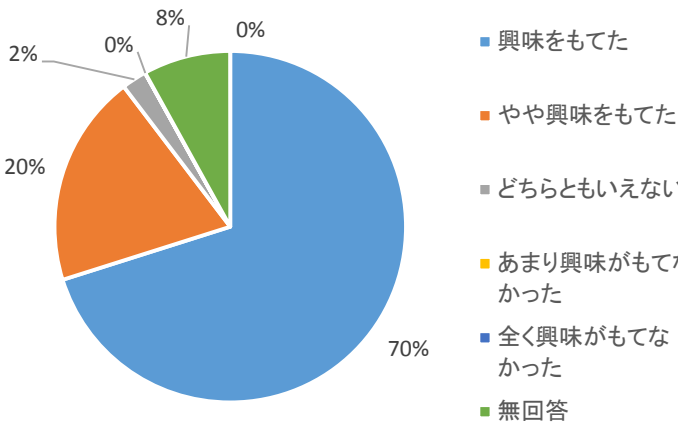
(5) 本講座の内容について

内容は理解できましたか。
 よく理解できた：42名
 やや理解できた：31名
 どちらともいえない：5名
 あまり理解できなかった：2名
 全く理解できなかった：0名
 無回答：7名



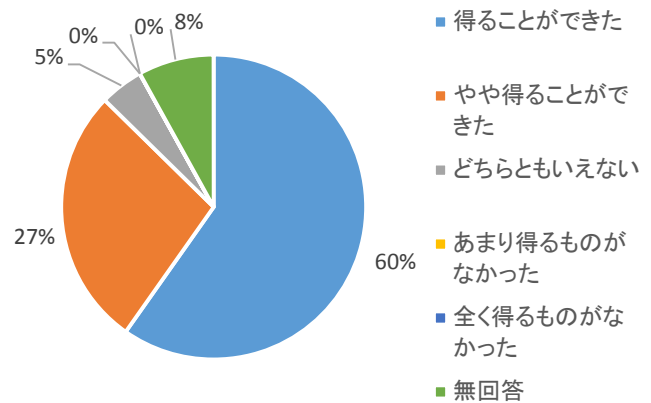
テーマに対して興味をもてましたか。

興味をもてた：61名
 やや興味をもてた：17名
 どちらともいえない：2名
 あまり興味がもてなかった：0名
 全く興味がもてなかった：0名
 無回答：7名



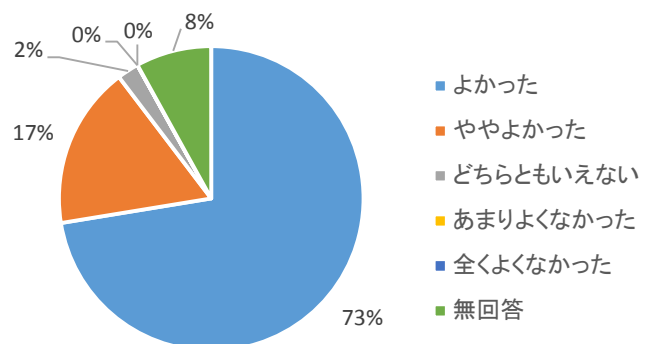
役立つ知識を得ることが出来ましたか。

得ることができた：52名
 やや得ることができた：24名
 どちらともいえない：4名
 あまり得るものがなかった：0名
 全く得るものがなかった：0名
 無回答：7名



参加してよかったと思いますか。

よかった：63名
 ややよかった：15名
 どちらともいえない：2名
 あまりよくなかった：0名
 全くよくなかった：0名
 無回答：7名



(6) 本講座のご感想をお聞かせ下さい。

- ・ 限られた時間内でわかり易く説明され、終始関心を途絶えることなく拝聴できました。資料も見易く有難かったです。市民公開講座の名でありながら、濃い内容だったと思います。現状と問題点、問題点の存在、いくらかでも理解できてうれしいです。現在の職場で直接関連がある位置にはいないのですが、仕事継続の上でよい刺激になりました。
- ・ ゲノム、遺伝情報の基本からがんゲノム医療まで全体像を把握することができた。
- ・ 一般の人にわかりやすく説明していたと思う。最後の「ゲノム情報は究極の個人情報」は印象的。
- ・ 難しい内容を市民レベルでもわかる様にご説明頂き良かったです。PPT資料があったため先生のお話をたくさん書き留める必要がなく助かりました。
- ・ Interesting topic to catch up on latest information.
- ・ すごく面白かった。資料もたくさんで、将来について期待と希望がもてる気がします。ガンは怖くなくなるかな？
- ・ 市民公開講座ですが、最新の高度な内容の講義を拝聴できて、とても良かったです。また、カラーのスライド資料をいただけてありがたいです。
- ・ 大変面白くて分かりやすかったです。新しい内容をかみくだいて誰でも分かる様に話して下さい、ガン分子治療について理解を深められました。
- ・ 専門的なことも多く、難しいところもありましたが、タイムリーでとても興味深い内容でした。参加して良かったです。
- ・ ガンの治療薬が昔と比べてとても多くなっていて、知識が追いつきません。もっと勉強が必要である事を痛感しました。市民公開講座ですが、結構難しかったが、とても有意義な講義でした。
- ・ 今回参加の目的であった、免疫チェックポイントとゲノム治療について、とてもわかりやすかったです。個人情報の問題は法的にしっかり決めてもらい、ベストな形でスタートして欲しいと思いました。

(6) 本講座のご感想をお聞かせ下さい。(つづき)

- ・ 普段がん患者さんと接する機会が多くないため、勉強させていただきました。大変有意義なお話をありがとうございました。患者さんに対して、家族や自分がいざ当事者となったときにも大変参考になります。
- ・ ゲノムとは？？難しそうだな・・・と思っておりました。昨年の本庶先生の具体的な研究内容が今日思いがけず理解することができました。
- ・ 非常に分かり易い講義をありがとうございました。がんについて研究したいと考えているため、参考になりました。
- ・ 大変貴重な講義をありがとうございました。現在、老人ホームにて看護の仕事をしていますが、イレッサ他、抗癌剤薬について、詳しく説明を受けることができたので良かったと思いました。今後も遺伝子ゲノム治療について、ネットや新聞、講座等を通して学んでいきたいと思います。
- ・ 新人にとっても分かり易く理解できた。不明でもややもやしていた部分が明らかになったところは多い。
- ・ 薬学・がんに興味を持っていたので、今回受講しました。がんは手術をしなければ治らないという印象が強かったが、分子標的治療薬によって治った例を知り、さらに興味を持ちました。とても分かりやすく説明してくださり、理解が深まりました。ありがとうございました。
- ・ 本学卒業のメーカー勤務の者です。基本的なところから最新のお話まで詳しく説明していただきとても勉強になりました。
- ・ 詳しくわかりやすくお話いただき、大変参考になりました。化学的な進歩を背景に医療の変化を実感する一方で、メリットやデメリットをきちんと理解することや、患者さん自身の問題がおきざりにされないよう現場の配慮が必要かと思いました。本日学んだことを現場で活かせるようやっていきたいと思います。
- ・ 変化の激しい状況が良く分かりました。使用されていた資料が非常にていねいに分かりやすく準備されていたので助かりました。
- ・ ガン治療、治療薬については開発が早く、情報についていくのがとても大変です。薬局に勤めておりますので、臨床現場の感覚がわかりづらいので今回のような講座はありがたく思います。2025、2035年問題をかかえる中、在宅で本講座の内容の薬が使われる可能性もあるかと思っています。医療関係者だけでなく市民レベルでの知識向上は必要であると感じました。
- ・ 自分はがん患者としてたくさん知識を得られました。治療の方法にもビジョンができました。

(7) 今後受講されたい講座のテーマ・講師など、ご希望をお書き下さい。

- ・ がん患者・家族のケアについて、がん以外で可能なら精神科薬物治療、糖尿病治療の最近の情勢など
- ・ 小児がん治療、AYA世代の治療や社会復帰、新たな予防方法や治験について
- ・ 免疫や漢方薬、CYP(酸化酵素)、ゲノム編集、iPSなどのテーマがあればお願いします。
- ・ 引き続き、がんゲノム医療に関する事項をお願いします。
- ・ 抗生剤、抗菌薬、病原菌、微生物、感染症
- ・ 認知症の予防についての解説
- ・ 感染症と免疫についてAMPの実際について
- ・ マイクロサテライト不安定性とか基礎的な部分をレギュラーの公開講座でもやってほしい。薬の方からがんの生理を知る事が多いが、薬剤師は逆の知識がうすい(特に臨床の薬局では)ので。
- ・ ①偏頭痛、②带状疱疹とPHNわりと身近だけどややつらい病気について
- ・ AIについて
- ・ 食生活がどう人体に影響を与えているか？長寿になっていく日本への健康に長生きするポイント
- ・ 脾臓がん
- ・ インフルエンザに関する講座
- ・ 脳の機能障害
- ・ 脳関係の最新情報を教えていただきたい。
- ・ 医師でなく薬剤師によるセカンド・オピニオンについて(化学療法治療に関する)
- ・ 眼疾患に係わるテーマ
- ・ 免疫療法(NK細胞)
- ・ インフルエンザを含むパンデミックに対する話。
- ・ 薬剤耐性菌に対する知識と怖さ。アナウンスの仕方。抗生物質の必要性。不必要性。
- ・ ①糖尿病(特に1型)②副作用③稀少がん(因みに私はNETにより、昨年から糖尿病患者となり、インシュリン投与開始。やせているため効き過ぎて月に数回低血糖を起こします。自覚症状も辛くてなかなか体調が安定せず就活まで至りません)

(8) その他、ご意見がございましたらご自由にお書き下さい。

- ・ 市民公開講座といいながら、いつも内容興味深く、面白く聴かせていただいています。もう少し深く聴きたい、知りたいと思うこともあり、土曜日、平日夜の開講があればと思います（同一主題複数回開講など）。
- ・ Please consider more in MOOC format also.
- ・ 新しい治療法が出ると、薬局で質問されることが多く、最新治療について常にアンテナをはる必要性を感じています。今後も患者さんに説明するときの参考になる市民講座にも参加したいと思います。
- ・ 薬剤師向けではない一般向けの方がわかりやすいのでこのような講座の回数をふやしてほしいです。
- ・ 肺がん、乳がんなど多数の患者についてとくに高齢者のデータを集中的にとりデータベースとAIで適用（応用）可能性を上げてほしい。古いがん治療で効果/コストが低いものを早く追い越してほしい。
- ・ スライドをカラー印刷配布していただきとても嬉しく思います。（無料の場合、資料配布がない場合もあるため）

がんゲノム医療と分子標的治療薬

市民公開講座 (平成31年1月20日)
がんプロフェッショナル研修会
@慶應義塾大学薬学部

慶應義塾大学薬学部

野口 耕司

悪性新生物（がん）の発生

- ・年間30万人以上が「がん」で亡くなっている
- ・2人に1人が「がん」を患う可能性がある時代

がんは身近な病気

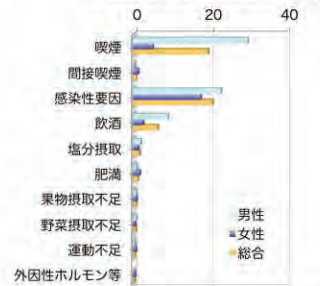
	男性	女性
生涯でがんに罹患する確率	58% (2人に1人)	43% (2人に1人)
生涯でがん死亡リスク	26% (4人に1人)	16% (6人に1人)

ganjoho.jpより

2011年にがんで死亡した人は357,305例（男性213,190例、女性144,115例）。2008年に新たに診断されたがん（罹患全数推計値）は749,767例（男性437,787例、女性311,980例）。

肺癌のリスクは、喫煙により
4-5倍高くなる

2005年の日本におけるがん発生要因（%）



Ann Oncol (2012) 23 (5): 1362-1369

がんと遺伝子

がんは、遺伝子の異常が原因

がん医療は、今、急激に変化

正確な情報、理解が必要

「がん」と遺伝子の関係について紹介します

本日のお話

- ・がんと遺伝子の変異
- ・がんの分子標的治療薬
- ・がんゲノム医療とは
- ・がんゲノム医療の課題

遺伝子とは？

ゲノムDNAに存在する遺伝情報の基本因子



遺伝子



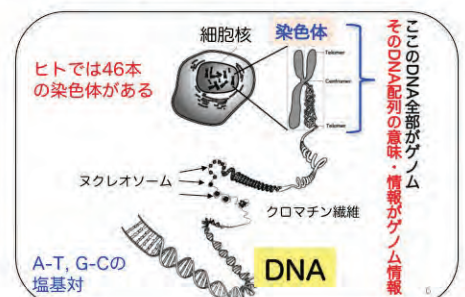
DNA中に暗号化されているタンパク質の設計図

遺伝情報 ≡ ゲノム情報

遺伝情報：カエルの子が大人になるとカエルになる。継承される形質を記録してあるものが遺伝情報。

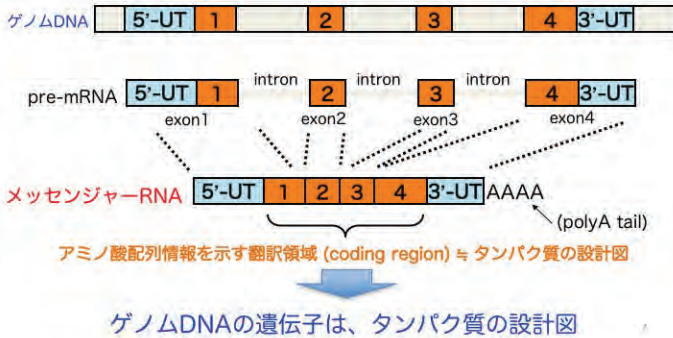


染色体が継承される：
タマネギの細胞分裂



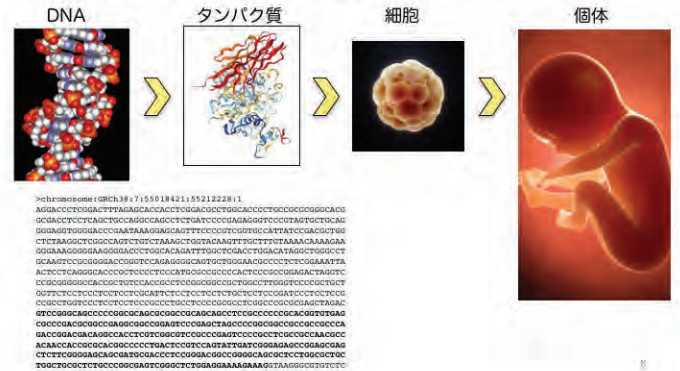
DNAと遺伝子：遺伝子は、タンパク質の設計図

- ・ゲノム DNA は遺伝子情報と、その他 (rRNAやtRNAあるいは高次構造上のもの)
- ・ゲノム DNA の遺伝子部分から mRNA がコピーされて、その暗号を元にタンパク質が合成される (セントラルドグマといいます)
- ・タンパク質のアミノ酸配列情報は、遺伝子部分に暗号化されている



ゲノム DNA は 生命体の設計図

ゲノムに存在する遺伝子の暗号からタンパク質が出来て、細胞が形成され、生命体が誕生する



本日のお話

- ・がんと遺伝子の変異



一般的な病気の原因：遺伝と環境



がんの発生と遺伝

- ① 散発性 (Sporadic)
がん全体の 95% 程度
子孫に直接遺伝しない

- ② 遺伝性 (Hereditary)
がん全体の 5% 程度
 - 単一遺伝子疾患 (特定の遺伝子変異に強く関係)
 - 多因子疾患 (複数の原因が寄与していて特定が難しい)

ヒトのがんと遺伝子変異

がんは、遺伝子の変異が原因。
ヒトがんの遺伝子変異とは実際に？

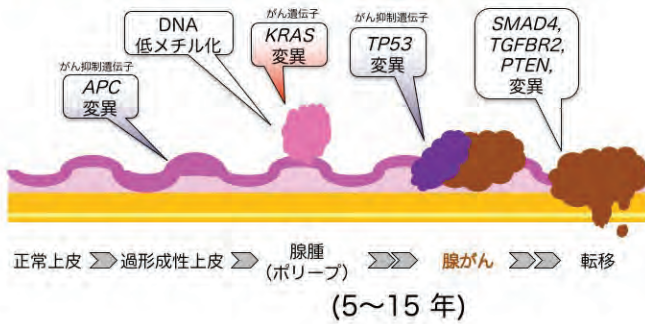
- (1) ゲノムDNAの塩基配列が変わる
=> DNAは、A, G, T, C, の4種類の塩基が様々な順番で繋がっている。変異とは、ある遺伝子のDNAの塩基が別の種類の塩基に変わること (例えば A が G に変わる) すると、遺伝子から出来るタンパク質の途中のアミノ酸配列が一部変わる、あるいは途中で合成されなくなり、本来の正常なタンパク質ができなくなることが起きる

1年間毎日1箱のタバコを吸うことで、肺がんでは最多の150個、喉頭では97個、咽頭では39個、口腔では23個、膀胱では18個、肝臓では6個、ゲノムDNAに変異が蓄積していると推計 (Science 2016 Nov 4;354(6312):618-622.)

- (2) 別々の遺伝子が互いに融合する
ある遺伝子と別の遺伝子が途中で融合して、キメラタンパク質になるあるいは途中で合成されなくなり、タンパク質ができなくなる

がんの発生・進展は、遺伝子変異の蓄積が原因

多段階発がんモデル：大腸がんの遺伝子変異の典型例



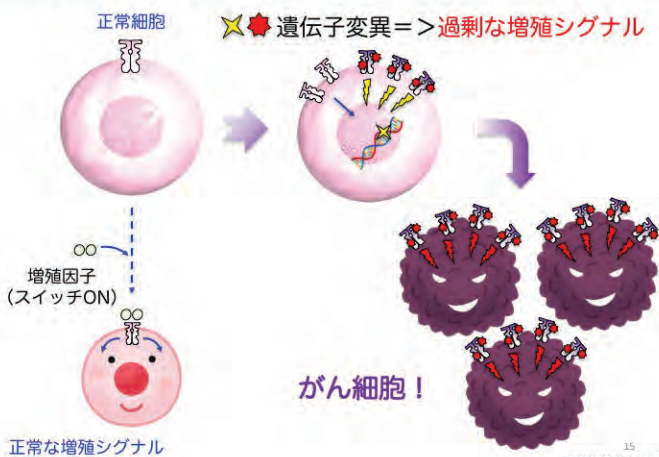
がん化：ドライバー遺伝子の変異

ドライバー変異：がん化・癌増殖を引き起こす異常シグナルを発信するような遺伝子の変異
がん細胞における異常増殖の原因、犯人



ドライバーが変貌すると暴走

ドライバー遺伝子変異によるがん化



がん遺伝子とがん抑制遺伝子

がん遺伝子：がん細胞を増殖させるアクセル

がん抑制遺伝子：がん化・細胞増殖を抑制するブレーキ



アクセルとブレーキの異常

がん細胞の異常増殖

がん抑制遺伝子が異常だと、がんが発生しやすくなる

遺伝性（家族性）がん

遺伝性・家族性腫瘍

がん全体の約5%は、生まれつきの遺伝子の変異により、がんを発症しやすい体質であることが知られている。

遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC)

【関連疾患】乳がん（全体の約3-5%）、卵巣がん（全体の約10%）、膵がん、前立腺がんなど
【原因遺伝子】BRCA1, BRCA2
生涯乳がん発症率 (BRCA1で65~80%、BRCA2で45~65%)
生涯卵巣がん発症率 (BRCA1で57~62%、BRCA2で11~23%)

リンチ症候群 (大腸がんの2~3%)

【関連疾患】大腸がん、子宮がん、卵巣がん、胃がん、腎臓がん、尿管がんなど
【原因遺伝子】MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
生涯がん発症リスク (50~90%)

家族性大腸腺腫症

【関連疾患】大腸がん、大腸ポリポシス、デスモイド腫瘍など
【原因遺伝子】APC, MUTYH
生涯がん発症リスク (~100%)

リー・フラウメニ症候群

【関連疾患】乳がん、白血病、副腎皮質癌、脳腫瘍など
【原因遺伝子】TP53
生涯がん発症リスク (75~90%)

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 1型

【関連疾患】神経内分泌腫瘍、副甲状腺機能亢進症、下垂体腫瘍、副腎皮質腫瘍など
【原因遺伝子】MEN1
生涯がん発症リスク (<15%)

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 2型

【関連疾患】甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症など
【原因遺伝子】RET
生涯がん発症リスク (50~70%)

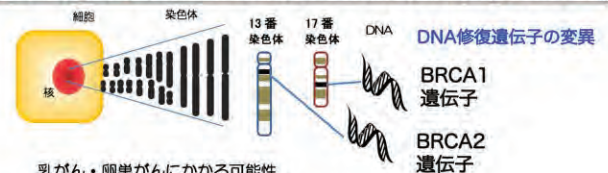
カウデン (Cowden) 症候群

【関連疾患】消化管過誤腫性ポリープ、乳腺や甲状腺や子宮に良性もしくは悪性の腫瘍など
【原因遺伝子】PTEN
生涯がん発症リスク (3~50%)

網膜芽細胞腫 (網膜芽腫全体の約40%)

【関連疾患】網膜芽腫、骨肉腫、肉腫など
【原因遺伝子】RB1
生涯がん発症リスク (95%)

遺伝性の乳がん卵巣がん症候群 (HBOC)



乳がん・卵巣がんにかかる可能性
~遺伝性乳がん卵巣がん症候群の場合~

乳がんにかかる可能性 40~90%

乳がんにかかった乳癌の反対側の乳房に新たにがんを発症する可能性 40~60%

卵巣がんにかかる可能性 10~60%

男性が乳がんにかかる可能性 1.2~6.8%

BRCA1/BRCA2 は、DNAの傷を修復する遺伝子。いずれかの遺伝子のDNA配列に病的な変異がある場合にがんの発症リスクが高い

日本HBOCコンソーシアム パンフレットより

遺伝性乳がん：アンジェリーナ・ジョリー

The New York Times



遺伝性の遺伝子変異(BRCA1の変異)が判明、「乳癌を発症するリスクは87%」とする説明を受けて、**予防的に両側乳房摘出手術**をした(一般の乳がん生涯罹患率は9%程度)



日本の乳癌学会の指針では、「遺伝子変異のあるがん未発症者に対しては、出産希望でないことを条件に乳房切除を『強く推奨』。両乳房切除は『どちらかといえば推奨』」ただし、自費

本日のお話

- ・がん遺伝子の変異
- ・がんの分子標的治療薬
- ・がんゲノム医療とは
- ・がんゲノム医療の課題

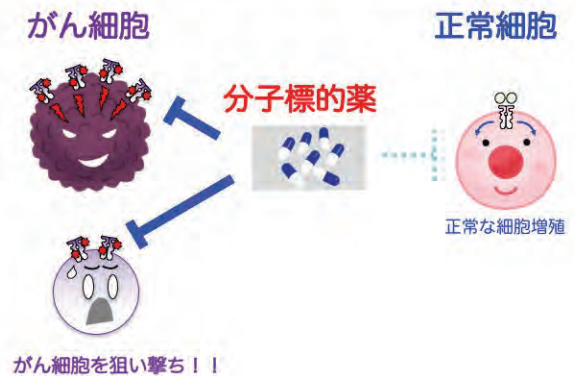
20

がん医療は集学的治療



21

がん分子標的薬：がん細胞の異常を狙い撃ち

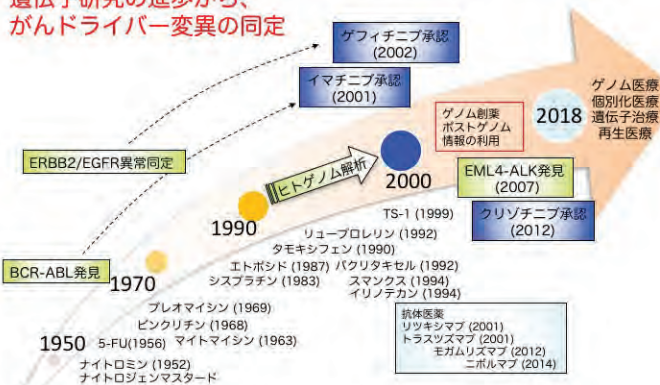


22

© 2016 DBCLS TogoTV

がん分子標的薬の開発が急激に進む

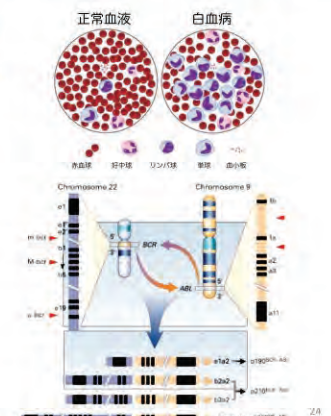
遺伝子研究の進歩から、**がんドライバー変異の同定**



ヒトゲノム解析により遺伝子情報が膨大になり、創薬が加速

がん特異的ドライバー遺伝子変異の例：BCR-ABL

フィラデルフィア染色体転座：22番染色体と9番染色体が、誤って転座を起こし、**異常な融合遺伝子 (BCR-ABL)** が形成され、これが原因で白血病が発症する。



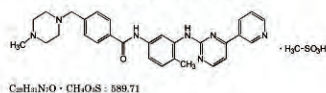
23

BCR-ABL 阻害薬（グリベック® /イマチニブ）

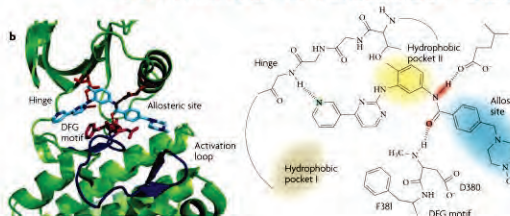
BRIAN J. DRUKER



イマチニブメシル酸（グリベック®）



BCR-ABLの機能（リン酸化酵素活性）を阻害

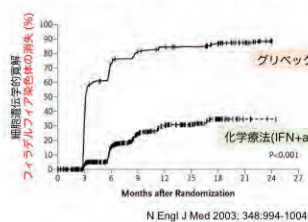


Nature Rev Cancer 2009, vol 9, 28-39

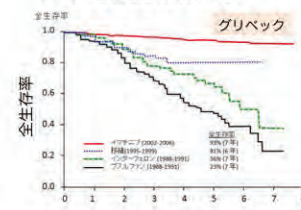
グリベック® (イマチニブ) の治療効果

グリベック投与で、がん遺伝子のある
フィラデルフィア染色体陽性細胞が減った

グリベック投与で、慢性骨髄性白血病で亡くなる患者さんが減った



転座で出来た、がん特異的染色体
フィラデルフィア染色体



OMI に対する JAI SC 試験の無代謝塩療法の影響と治療成績

JAI SGウェブサイトより



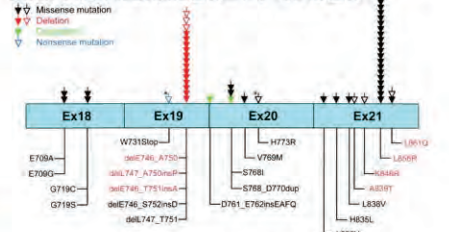
20

非小細胞肺癌でのドライバー遺伝子変異

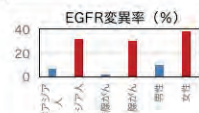
EGFR 遺伝子のDNAに変異=>アミノ酸変異



EGFR遺伝子変異！



EGFR遺伝子変異率
肺腺がん・非喫煙者（約70%）
・喫煙者（約30%）

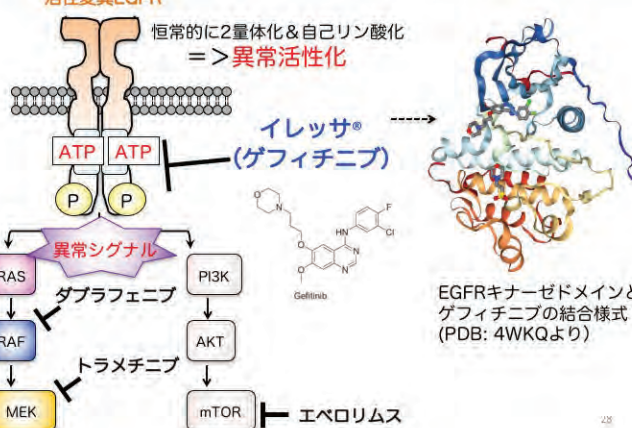


Clin Cancer Res. 10, 8195-8203, 2004
Int J Clin Oncol. 11, 190-198, 2006

EGFR変異：MAPK経路の異常活性化

活性變異EGFR

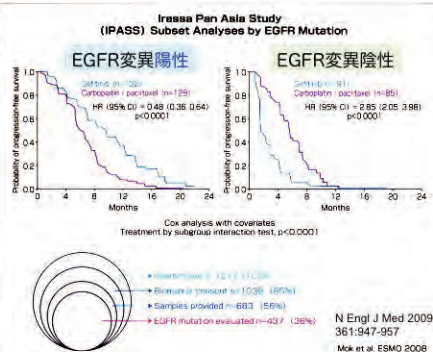
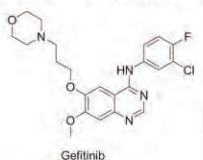
恒常的に2量体化&自己リン酸化
=>異常活性化



EGFRキナーゼドメインと
ゲフィチニブの結合様式
(PDB: 4WKQより)

ゲフィチニブ：変異型EGFRの非小細胞肺癌に有効

第一世代のEGFR阻害薬
ゲフィチニブ（イレッサ®）



EGFRに活性化変異がある患者の方が治療効果が高い

がん種	標的遺伝子	コンパニオン診断薬	保険点数	保険適応の分子標的薬
非小細胞肺癌	EGFR 遺伝子変異	therascreen®EGFR変異検出キット	2,500点	イレッサ® (Gefitinib) タリブパ® (Erlotinib) ジオトリフ® (Afatinib)
		コバス®EGFR変異検出キットv2.0	2,100点	タグリット® (Osimertinib) イレッサ® (Gefitinib) タリセバ® (Erlotinib) ジオトリフ® (Afatinib)
	BRAF(V600E) 遺伝子変異	オンコマイン™ Dx Target Test CDxシステム	見込み	タフィラー® (ダブラフェニブ) +メキニスト® (トラメチニブ) 併用療法
	ALK 融合遺伝子	Vysis®ALK Break Apart FISH プローベキット	6,520点	アレクセン® (アレクチニブ) ザーコリ® (クリゾチニブ)
	ヒストファイン ALK IAE®キット		2,700点	アレクセン® (アレクチニブ) ザーコリ® (クリゾチニブ)
	ROS1 融合遺伝子	OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット	2,500点	ザーコリ® (クリゾチニブ)
	PD-L1 発現	PD-L1 IHC 28-B pharmDx	2,700点	オプジーボ® (ニボルマブ)
		PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	2,700点	キートルーダ® (ペムブロシズマブ)
悪性黒色腫	PD-L1 発現	メラノーマ PD-L1 タンパク (IHC) 28-B	2,700点	オプジーボ® (ニボルマブ)
	BRAF遺伝子変異	コバス®BRAF V600変異検出キット	6,520点	ゼルパロラ® (ペムラフェニブ)
乳がん	ホルモンER, PgR) 受容体	ヒストファイン ER/PgR(MONO)ユニバーサルキット ベントナ ultraView コンフォーム ER (SP1) など	720点+180点など	抗エストロゲン剤 アロマターゼインヒターなど
	HER2過剰発現	DakoHercepTest II ベンタナ-VIEW®/スウェーHER2 (4B5) ヒストファインHER2キット (MONO) など	690点など	ハーセプチン® (トラスツマブ) カドサイズ® (トラスツマブ エムタンシン) バーゼンダ® (ペルツマブ) タイクルマ® (ラパチニブ)
成人T細胞白血病	CCR4	ボテリジオステアTCR/FCM	10,000点	ボテリジオ® (モガリスマブ)

乳がん：分類と薬物治療方針

ホルモン依存性かどうか、HER2陽性かどうか、がポイント

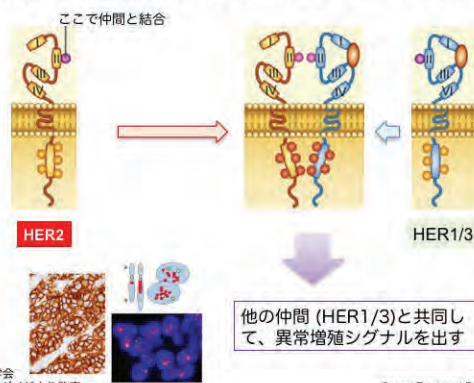
サブタイプ分類	(%)	エストロゲン受容体	プロゲステロン受容体	HER2	Ki67	薬物療法
ルミナルA型		陽性	陽性	陰性	低	ホルモン療法
ルミナルB型 (HER2陰性)	70	陽性あるいは陰性	弱陽性あるいは陰性	陰性	高	ホルモン療法、化学療法
ルミナルB型 (HER2陽性)	80	陽性	陽性あるいは陰性	陽性	低～高	ホルモン療法、化学療法、抗HER2療法
HER2型	20	陰性	陰性	陽性	—	化学療法、抗HER2療法
トリプルネガティブ (TNBC)	15	陰性	陰性	陰性	—	化学療法

ホルモン療法：ホルモン受容体の機能を阻害したり、ホルモン産生を抑制することで、ホルモン受容体依存性がん細胞の増殖を阻害する。

抗HER2療法：分子標的治療。抗HER2抗体やHER2阻害剤で、乳がん細胞の増殖を阻害する
<https://qandclass.jp/kind/breast/>より改変

HER2：乳癌での遺伝子の増幅と過剰発現

HER2：EGFRの仲間、増殖シグナルを出す
 (乳癌の15～25%でHER2の遺伝子増幅、蛋白質過剰発現)

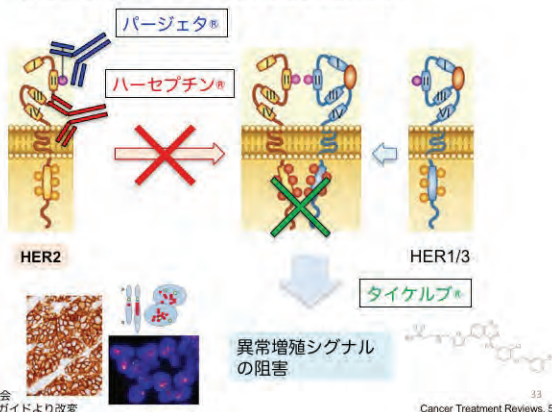


日本病理学会
HER2検査ガイドより改変

Cancer Treatment Reviews, 59, 1-21 (2017)

HER2蛋白質を狙った分子標的薬

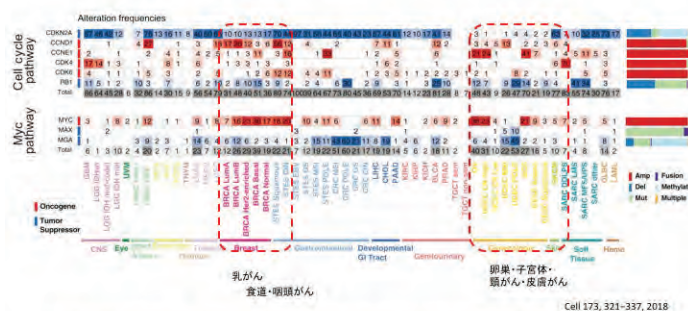
HER2：EGFRの仲間、増殖シグナルを出す
 (乳癌の15～25%でHER2の遺伝子増幅、蛋白質過剰発現)



Cancer Treatment Reviews, 59, 1-21

婦人科がんの遺伝子変異

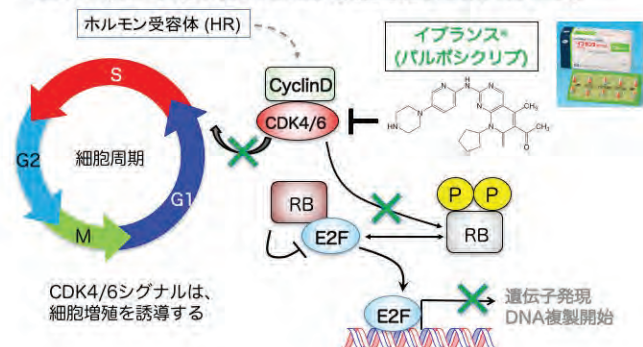
がん種における遺伝子変異のパターン例



婦人科がんでは、細胞増殖に関わる分子 CDK4/6 の経路が異常活性化
 =>CDK4/6 阻害薬のバルボシクリブ (イブランス) が、乳がんに適応

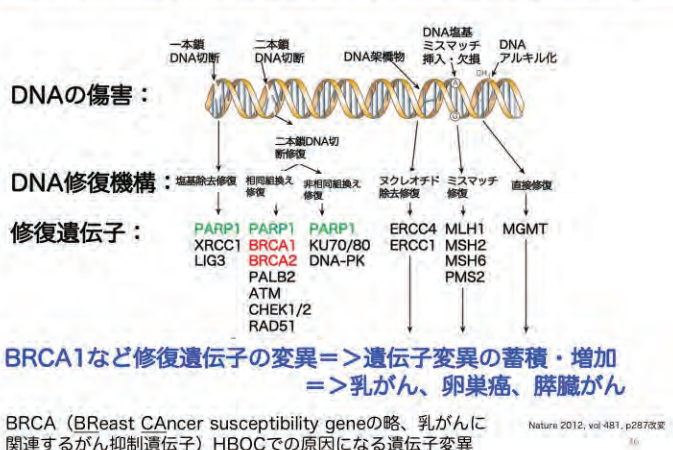
新薬バルボシクリブの標的：CDK4/6-Cyclin D

CDK：cyclin-dependent kinase (細胞増殖を起こすエンジン)



ホルモン受容体陽性HER2陰性の進行・転移性乳癌に、CDK4/6阻害薬

婦人科がんにおけるDNA修復遺伝子の異常



BRCA1/2変異と新薬オラパリブ：遺伝子検査

リムバーザ®（オラパリブ）は、BRCA1/2で病的変異を持つ乳がんにも有効=>BRCA1/2の遺伝子変異を検査する
 （乳がん全体の約7%、卵巣癌の約15%に、BRCA1/BRCA2の遺伝性の遺伝子変異がある）

BRACAnalysis 診断システム
 （BRCA1/2遺伝子検査）：
 リムバーザの乳がん患者への適応判定を
 補助するコンパニオン診断プログラム



主治医と面談・説明
 遺伝カウンセリング

2018年6月保険収載

病的遺伝子変異あり

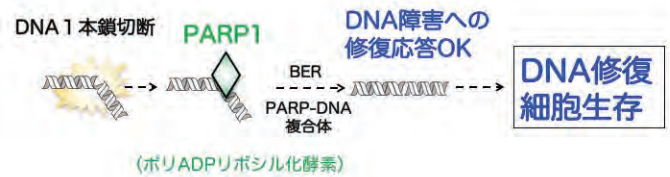
遺伝専門医・カウンセラー
 による説明
 リムバーザ 投与

結果がでるまで約3週間（保険点数 20,200点/20万2千円）

オラパリブの乳癌患者への適応を判定するための補助に用いられる
 推定対象患者は、HER2陰性進行再発乳癌の患者で約 9000 人/年

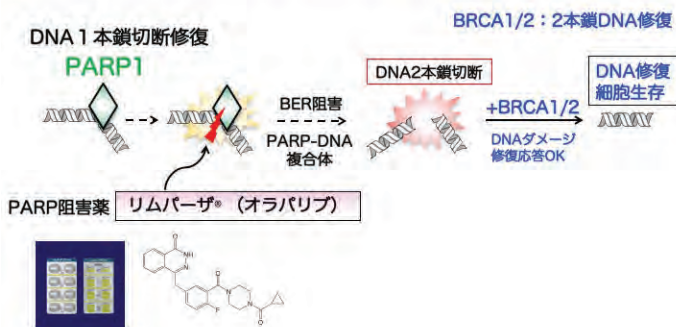
日本乳癌学会、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構のホームページも参照してください

オラパリブの分子標的はDNA修復酵素 PARP



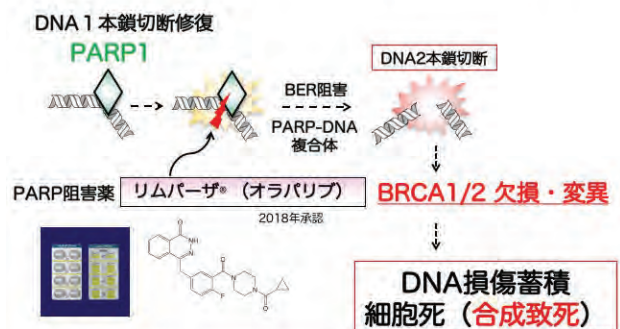
38

オラパリブの分子標的はDNA修復酵素 PARP



39

オラパリブは BRCA 変異に特によく効く



PARP阻害薬は、BRCA1/2などDNA修復機能不全の乳がん卵巣がんにも効果が高い

40

がん医療の進化



41

ニュース

2018年10月1日

ニュース・解説

ノーベル生理学医学賞に本庶佑氏…がん療法に道

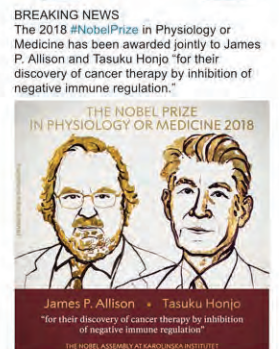
ツイート G+ B F チェック

The Nobel Prize

フォローする

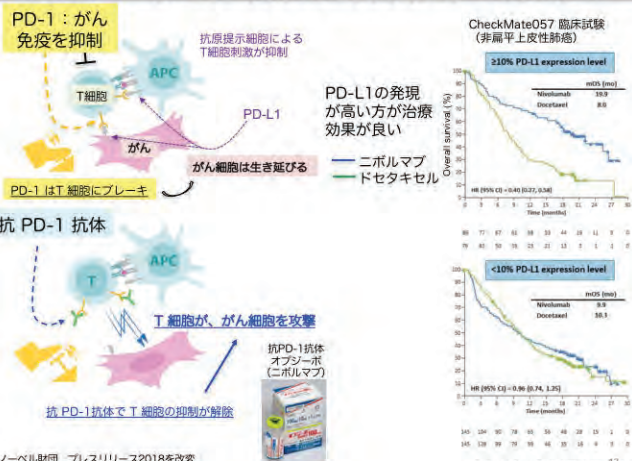


画像の拡大
 ノーベル生理学・医学賞に決まった本庶佑氏

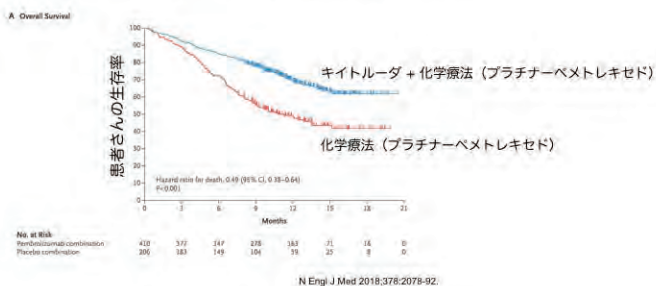


2/31 - 201810011515

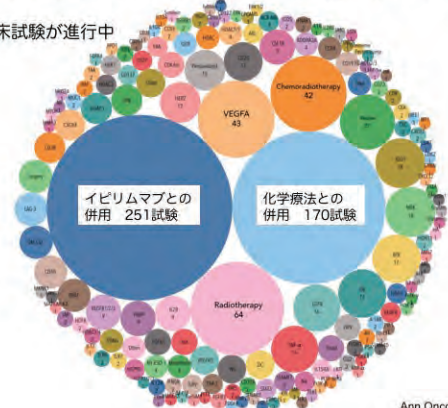
42



製品名	一般名	作用機序	適応	国内薬価	販売会社
オプジーボ®	ニボルマブ	抗PD-1抗体	悪性黒色腫（非腫瘍性肺結核含む）▽初発がんを進行、再発の非小細胞がん（Stage IV）▽再発の肺がん▽再発の消化器がん▽再発又は再発性の診断のメタスタシス（再発）▽再発又は転移を有する脳腫瘍がん▽がんの化学療法に乏しい患者に対する追加療法に使用し、再発がんががん化学療法に乏しい患者に転移又は転移性の悪性腫瘍を有する	719000円（1717.37568g） 37568g 5766g 220mg（20.1kg/人） 180g/2人	小野薬業 /BMS
キイトロダ®	ペムブロリズマブ	抗PD-1抗体	根治的切除不能な悪性黒色腫 ▽PD-L1陽性の切除不能な悪性、再発の悪性黒色腫（PS 2以下の患者） 根治的切除不能な悪性黒色腫（根治的切除不能50%に対する1次治療） （Stage IV） ▽再発又は難治性の固形のメタスタシス（Stage IV） ▽がん化学療法に乏しい患者に切除不能な転移上皮膚	72792200円（36万48000g） 1000mg（50000g/人） 小細胞肺癌、成人1回1分2回	メルク
テセントリク®	アテゾリズマブ	抗PD-L1抗体	切除不能な進行、再発の非小細胞がん（Stage IV）	6275567 円 1.200mg（5000g/人） 180g（20mL 1瓶/3人）	中外製薬
イミフィンジ®	デュルバルマブ	抗PD-L1抗体	切除不能な悪性進行（Stage III）非小細胞がんにおける免疫療法の手術療法後の増進療法	45378750円 1500mg（5000g/人） 180g（10mL 1瓶/2人）	アストラゼネカ
ヤーボイ®	イビリマブ	抗CTLA-4抗体	根治的切除不能な悪性黒色腫 ▽根治的切除不能又は転移性の悪性黒色腫	14576026円（48kg） 5342g 500mg（1人1回） 710mL 1瓶/3人	BMS
パベンチオ®	アベルマブ	抗PD-L1抗体	根治的切除不能なメタスタシス	43778109円（21万89559mg） 2000mg（24kg/人） 180g（10mL 1瓶） 2000mg	メルク/ファイザー



まだまだ、効かない患者さんの方が多い



Ann Oncol. 2017;29(1):84-91



講演後に記者会見する本宮佑さん。
＝2018年10月5日午後、慶
知講義室にて。写真提供：朝日新聞

【写真】講演後に記者会見する本原佑さん＝2018年10月5日午後、愛知県豊明市。吉本美奈子撮影

本誌さんらは、免疫細胞の表面にあるブレーキ分子「PDR-1」を発見し、この分子の働きを妨げる「オブジーボ」の開発につながった。ただ、これらの研究はネチャー、サイエンスなどの科学誌に掲載したものではないし、「そう言う雑誌に載らないからだめだと思うのは間違い」とし、外部からの評価にこだわらないことの大切さを学生に訴えた。

本宮さんは「免疫力こそががんを治す力だが、オプジーボが効く効かないの判断は、まだ十分でない。副作用への対応の仕方も課題だ」とも指摘した。

勝がんなどで保険診療になっているオプジーボと異なり、科学的根拠がない治療を「がん免疫療法」とうたい、自由診療で提供している医療機関も多い。講演後に会見した本田さんは「科学的に裏付けのないがん免疫療法を」おまもりけに使うのは非人道的だと、われにもがる思いの患者に証拠のない治療を提供するのは問題だと主張した。（後編一）

- ・がんゲノム医療とは

日本のがんゲノム医療の現状

個々の患者さんのがん細胞の遺伝子情報 (DNA/RNA) を解析して、遺伝子的背景から最も効果が期待できる治療薬、治療方法の選択をして行う医療



遺伝子パネル検査：現在、先進医療Bに指定されたものがある

Takashi Kohno, Cancer Science 2018, 109, p507より改変

がんゲノム医療における実際：遺伝子パネル

がんゲノム医療における遺伝子パネル検査

=> 患者のゲノム情報のうち、がんに関係する遺伝子だけを調べる

医療機関	遺伝子パネル	費用
国立がん研究センター	NCCオンコパネル (114個の遺伝子)	先進医療B (患者負担技術料は約47万円)
東大病院	東大オンコパネル (467個の遺伝子)	先進医療B (患者負担技術料は約92万円)
京大病院	オンコプライム (215個のがん関連遺伝子)	自費診療 約88万円 (民間保険で使えるものがある)
東北大学病院	MSK-IMPACT (がん関連遺伝子468個と18種類の融合遺伝子)	自費診療 約57万円
大阪大学病院	Oncomine™ Target Test (46個の遺伝子)	自費診療 患者負担は約25万円
中外製薬	FoundationOne CDx (324個の遺伝子)	米国では公的医療保障制度メディケアでカバーされる

遺伝子パネル検査：2019年度より、保険適応になる予想

慶應義塾大学病院におけるがんゲノム医療

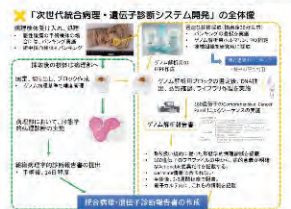
慶應義塾大学病院

次世代統合的がん・遺伝子診断システムと、PleSSision検査の比較

	PleSSision検査 (自費診療)	次世代統合的がん・遺伝子診断システム (PleSSision-Rapid)
対象患者	全ての悪性腫瘍の診断が確定している患者	20歳以上の悪性腫瘍の診断が確定し、治療法を決定・治療のために遺伝子検査 (手術等) を行う患者
対象遺伝子数	160 [0]	160 [0]
遺伝子検査実施機関	ジェネティクスラボ (NCCがん研究センター)	院内で解析を実施
必要サンプル	腫瘍DNA、血液DNA (最低20ng)	腫瘍DNA (最低20ng)
生体組織系別変更 (遺伝子検査に関する情報)	有り	無し
専門外来での説明	有り	無し (診療科の主治医が説明)
検査費用 (合計)	約77万円	患者負担なし (研究費負担)
検査日数	約1週間	約10日間
データ解析担当者	三菱スペース・ソフトウェア社	三菱スペース・ソフトウェア社
遺伝子解析報告書の送附	本人及び関係者	主治医
用途	診断確定	スクリーニング

臨床研究「PleSSision-Rapid」について

慶應義塾大学病院では、「がん」の遺伝子を網羅的に調べる臨床研究「次世代統合的がん・遺伝子診断システム」を実施しています。この研究は、160個の遺伝子の異常を調べ、より精密ながん診断法を開発すると同時に、患者の診療に役立てたいという目的で実施されています。対象は、20歳以上の悪性腫瘍の診断が確定し、治療法を決定・治療のために遺伝子検査 (手術等) を行う患者です。患者さんは日誌記入なく研究に参加することができます。この研究は、遺伝子検査と治療を同時に進めるとより効果的であるため、遺伝子検査の結果を主治医さんにお伝えするものでもあります。研究に参加した方との診療については、医師として従来の診療方針が適用されます。ただし、主目的はこの研究を参考として治療法を選択する可能性があります。



57

遺伝子パネル：具体的に遺伝子の何を調べる？

がんに関連する遺伝子のゲノム上での変異を調べる

- 一塩基置換 (Single Nucleotide Variant : **SNV**)
- 挿入欠失 (Insertion and Deletion : **Indel**)
- コピー数変異 (Copy Number Alteration : **CNA**)
- 融合遺伝子 (Fusion Gene)
- 構造変異 (Structural Variant : **SV**)
- マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability : **MSI**)
- 腫瘍変異負荷 (Tumor Mutation Burden : **TMB**)

「ただし、全ての遺伝子変異が病態に直接関与するとは限らない」

がんゲノムの遺伝子変異と公共の知識データベース

学術的に正確に解釈が付加された公共の知識データベースを活用して、患者さんの遺伝子変異の病態に関する臨床的意味を検索する



<https://civicdb.org/home>



<http://oncokb.org/#/>



<https://candl.osu.edu/>



<https://www.cancergenomeinterpreter.org/home>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>



<https://www.mycancergenome.org/>



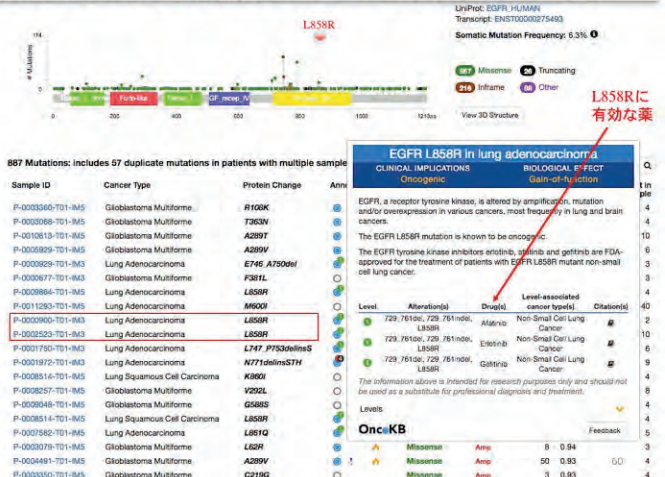
<https://pct.mdanderson.org/>



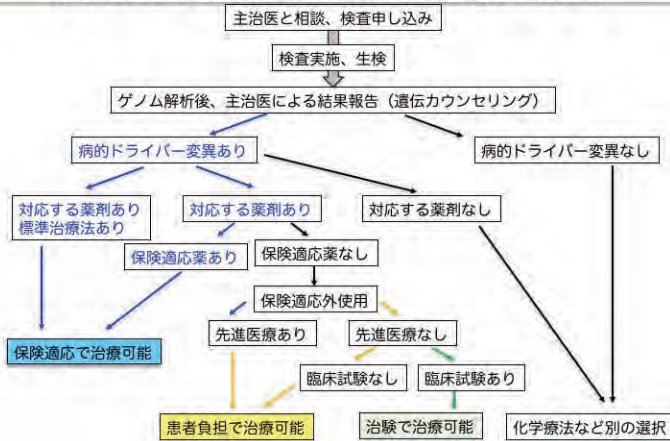
<https://ckb.jax.org/>

59

Web上でチェック：EGFR上のアミノ酸変異はいくつある



がん遺伝子パネル検査と治療の概要



本日のお話

- ・がん遺伝子の変異
- ・がんの分子標的治療薬
- ・がんゲノム医療とは
- ・がんゲノム医療の課題

遺伝子検査結果から、何ができるのか？

知りたいことは、治療薬選択における強い根拠

Actionable遺伝子変異（その遺伝子変異に適合する治療薬がある）
Druggable遺伝子変異（薬剤による治療標的となりうる遺伝子変異）

しかし、
遺伝子変異に対応した、クスリがあるのか、
あるいは実際に使えるのか、が大問題

遺伝子変異に対応する保険適用がん分子標的薬

遺伝子変異	がん種	薬剤
BCR-ABL1 融合遺伝子	慢性骨髄性白血病	グリベック（イマチニブ）、タシグナ（ニロチニブ）、スプリセル（ダサチニブ）、ボシュリフ（ボスチニブ）、アイクルシグ（ボナチニブ）
ALK融合遺伝子	急性リン/性白血病 非小細胞肺癌	グリベック（イマチニブ）、スプリセル（ダサチニブ） アレクセンサ（アレクチニブ）、ザーコリ（クリゾチニブ）、ジカディア（セリチニブ）、ロープレナ（ロルラチニブ）
BRAF V600E変異	悪性黒色腫	セルボラフ（ベムラフェニブ）
BRAF V600E変異	非小細胞肺癌	タフィナラー（ダブラフェニブ）+メキニスト（トラメチニブ）
BRCA1/2変異	乳癌、再発卵巣癌	リムバーザ（オラパリブ）
EGFR変異(Ex19indel, L858Rなど、Ex20挿入以外)	非小細胞肺癌	イレッサ（ゲフィチニブ）、タルセバ（エルロチニブ） ジオトリフ（アファチニブ）、タグリッソ（オシメルチニブ）
EGFR変異(T790M)	非小細胞肺癌	タグリッソ（オシメルチニブ）
FLT3変異	急性骨髄性白血病	ゾスバタ（ギルテリチニブ）
HER2増幅	乳癌	ハーセプチン（トラストズマブ）、カドサイラ（トラストズマブ エムタンシン）、パージェタ（ペルツマブ）、タイケルブ（ラパチニブ）
KIT変異	消化管間質腫瘍	グリベック（イマチニブ）、スーテント（スニチニブ）、スチバーガ（レゴラフェニブ）
KRAS野生型	進行・再発の結腸・直腸癌、膵臓癌	アビタックス（セツキシマブ）、ペクティビックス（パニツマブ）
PDGFRA/B融合遺伝子	好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病	グリベック（イマチニブ）
RET融合遺伝子	甲状腺癌	カプレルサ（バンデタニブ）
ROS1融合遺伝子	非小細胞肺癌	ザーコリ（クリゾチニブ）、ロープレナ（ロルラチニブ）

NCCオンコパネルで検査する遺伝子：

変異、増幅、機能喪失 解析対象遺伝子 (114遺伝子)					融合遺伝子 (12遺伝子)
ABL1	CHEK2	HRAS	MSH2	PRKC1	ALK1
ACTN4	CRKL	IDH1	MYC	PTCH1	AKT2
AKT1	CREBBP	IDH2	MYCN	PTEN	BRAF
AKT2	CTNNB1	IGF1	NF1	RAC1	ERBB4
AKT3	CUL3	IGF2	NFE2L2/NRF2	RAC2	FGFR2
ALK	DDR2	IL7R	NOTCH1	RAD51C	FGFR3
APC	EGFR	JAK1	NOTCH2	RAF1/CRAF	NRG1
ARAF	ENO1	JAK2	NOTCH3	RB1	NTRK1
ARID1A	EP300	JAK3	NRAS	RET	NTRK2
ARID2	ERBB2/HER2	KDM6A/UTX	NRG1	RHOA	PDGFRA
ATM	ERBB3	KEAP1	NTRK1	ROS1	RET
AXIN1	ERBB4	KIT	NTRK2	SETBP1	ROS1
AXL	ESR1/ER	KRAS	NTRK3	SETD2	
BAP1	EZH2	MAP2K1/MEK1	NT5C2	SMAD4	
BARD1	FBXW7	MAP2K2/MEK2	PALB2	SMARCA4/BRG1	
BCL2L1/BIM	FGFR1	MAP2K4/SEK1	PBRM1	SMARCB1	
BRAF	FGFR2	MAP3K1/MEKK1	PDGFRA	SMO	
BRCA1	FGFR3	MAP3K4/MEKK4	PDGFRB	STAT3	
BRCA2	FGFR4	MDM2	PIK3CA	STK11/LKB1	
CCND1	FLT3	MDM4	PIK3R1	TP53	
CD274/PD-L1	GNA11	MET	PIK3R2	TSC1	
CDK4	GNAQ	MLH1	POLD1	VHL1	
CDKN2A	GNAS	MTOR	POLE		

1/5

問題点：がんゲノム医療は夢の医療か？

遺伝子検査すれば、新規治療が受けられるのか？



臨床上のメリットを受ける患者は少ない

NCI-MATCHの試験では、参加者の2.5%しか、タイプ別の治療薬の治療を受けられなかった。
(体調不良や病勢)

UT MD-Anderson Cancer Centerでも2000人検査して、39%で有望な遺伝子変異が見つかったが、結局4.2%が治療薬で治療を受けることができた。

日本のがん研究センターでの遺伝子パネル検査では、11例/64例の割合（17%）で、遺伝子変異に合う治療薬が投与できた

- (1) 今の日本の先進医療Bの遺伝子パネル検査は、特定のがんの患者だけが対象
- (2) 治療につながる可能性が高くないにも関わらず、遺伝子検査の値段が高い（先進医療B適応でも、検査代だけで数十万円が自己負担）

ゲノム情報は究極の個人情報

- 「ゲノムデータ」・・・塩基配列を文字列で表記したもの
- 「ゲノム情報」・・・塩基配列に解釈を加え意味を有するもの
- 「遺伝情報」・・・ゲノム情報の中で子孫へ受け継がれるもの

「ゲノムデータ」・・・塩基配列を文字列で表記したもの => 個人識別符号

[illegible]

文字列の解釈、意味付けを付加

「ゲノム情報」塩基配列に解釈を加え意味を有する =>要配慮個人情報

- ・生殖細胞系の遺伝子変異
- ・体細胞系の遺伝子変異（がん組織の遺伝子変異など）等

「遺伝情報」・・・ゲノム情報の中で子孫へ受け継がれるもの
・生殖細胞系の遺伝子変異 等

改正個人情報保護法による「要配慮個人情報」：本人同意を得ない第三者提供（オプトアウト）が禁止

個人ゲノム情報の管理：社会的な管理制度？

米国：遺伝情報差別禁止法 (GINA)

2008年 Genetic Information Non-Discrimination Act

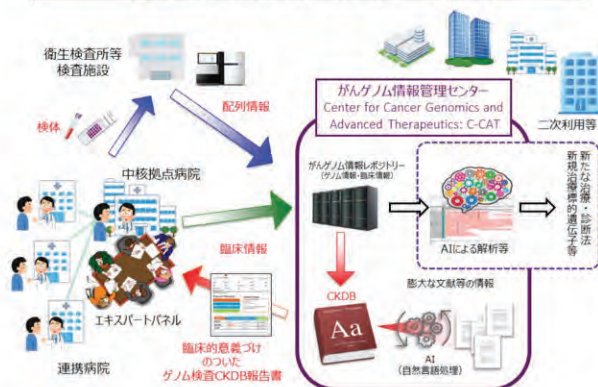
健康保険、雇用における遺伝差別の禁止

- 遺伝情報にもとづく差別的取扱いの禁止
- 本人・家族に対して遺伝子検査を受けることを要望、要求することを原則として禁止
- 本人・家族の遺伝情報の提供の要望、要求、購入 (acquisition / collection) をすることを原則として禁止

日本では、対応する法律は未整備だが、経済産業省の個人情報ガイドラインか？「雇用管理分野における個人情報のうち健康情報を取り扱うに当たっての留意事項（平成29年5月29日付け基発0529第3号）」において、遺伝性疾患に関する情報については、職業上の特別な必要性がある場合を除き、事業者は、労働者等から取得すべきではない、とされている。

がんゲノム医療における遺伝子情報の管理は？

がんゲノム情報管理センターの役割



国立がん研究センターホームページより (https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/0601/index.html)



Watson provides clinicians with evidence-based treatment options based on expert training by MSK physicians.

Whether a community oncology practice or an international hospital, oncologists like all clinicians are struggling to keep up with the large volume of research, medical records, and clinical trial. Watson scales local knowledge and access oncologists. Now, with the collaboration between IBM and MSK, Watson for Oncology will allow you to research MSK expertise for evidence-specific details of each unique patient against clinical evidence.

コグニティブ・コンピューティング

能な電子データや文献データなどを含み、専門家により構築されたcorpus（知識データベース）からキーワード選別されたテキストを抽出し、統計学的手法を用いてその傾向を導き出す。統計学的手法によるレビューを経て、関連性についての解釈の精度を上げる。その理解度に基づき、人間からの質問の意図を判定（証言加重スコアという統計モデル）し、適当と判断される回答を提示する。

プレシジョンメディシンの効率化に、人工知能を使った分析が進んでいる

東大医科研が「Watson Genomic Analytics」を
使ったがん研究を開始

コグニティブ・コンピューティング・システムの活用により、研究者ががん細胞ゲノムに存在する遺伝子変異情報に基づいたゲノム医療・個別化医療の研究を推進することを支援

Select a topic or year

↓ ニュースリリース

TOKYO - 30 7 2015:

2015年7月30日

東京大学医科学研究所（以下、東大医科研）と日本アイ・ビー・エム株式会社（以下、日本IBM）は先日、「Watson Genomic Analytics」（ワトソン・ジノミック・アナリティクス）を活用して迅速医療を促進するための新たながん研究を開始することを発表します。コグニティブコンピューティングシステムの活用により、研究者によるがん細胞の全ゲノムに存在する遺伝子変異情報に基づいたがん医療・個別化医療の研究進捗を加速させます。東大医科研は、北米以外の医療研究機関では初めて「Watson Genomic Analytics」を利用します。

東大医科研とIBMワトソンによる患者診療例

2000万件以上の医学文献情報
1500万件以上の薬剤情報を学習

急性骨髄性白血病の患者さん

がん関連遺伝子のシーケンス



>gatgggattgggttttccctcccatgtctcaagact
ggcgctaaagttagcttctcaaaagctagagccac
ctctcagggag caggtagctg ctgggctcgc
gggacacttgccttcctggagcgtgccttccacg
a cctcagacac ctctccgga ttgcaccca

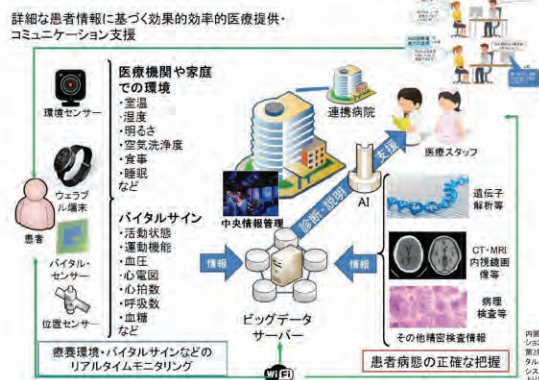
病態発症に関連する遺伝子変異を推定

有効性が期待される分子標的薬を提案

遺伝子データ解析から提案までの時間が10分程度

近未来のゲノム医療とAI

ゲノム情報だけでなく、様々な健康医療関連のビッグデータが総合的に利活用できる、近未来型 AI ホスピタル が実現するかもしれない



内閣府 戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)
第2期「AI(人工知能)ホスピタルによる高度診断・治療システム」研究開発計画

がんゲノム医療と私たち

がんは、遺伝子の異常が原因

がん医療は今、急激に変化、まだ発展途上

イメージではなく**正確な情報、理解が必要**

医療関係者だけではなく、自分たちも関心を持って、ゲノム医療の**現実的な利点と限界**を理解していくことが肝要

13

文部科学省 研究拠点形成費等補助金（先進的医療イノベーション人材養成事業）
多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン
ー 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン ー
平成30年度 活動報告書

発行 慶應義塾大学大学院 薬学研究科
がんプロフェッショナル事務局
〒105-8512 東京都港区芝公園1-5-30
TEL：03-5400-2498 FAX：03-5400-2633

発行日 平成31年（2019年）3月

連携校

東京医科歯科大学

慶應義塾大学

国際医療福祉大学

聖マリアンナ医科大学

東京医科大学

東京薬科大学

秋田大学

弘前大学