

平成29年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日	平成30年 4月 9日
研究・研修課題名	がん薬物療法認定薬剤師資格更新及びがん専門薬剤師の資格取得に必要な研修会への参加
研究・研修組織名 (所属)	薬剤部
研究・研修責任者名 (所属)	井上 昌樹 (薬剤部)
共同研究・研修実施者名 (所属)	井上 昌樹 (薬剤部)

目的及び方法、成果の内容

① 目 的

新規抗がん薬、新規分子標的薬は毎年数多く上市され、それに伴い各種がんに対する治療は多様化されている。さらに、患者の苦痛を和らげる支持療法も次々に開発されており、薬剤師としてがん化学療法に対する診療支援を行う上で、常に最新の知識を修得しておく必要がある。本領域の専門認定薬剤師として、日本病院薬剤師会のがん薬物療法認定薬剤師および日本医療薬学会のがん専門薬剤師がある。特に後者は、「広告が可能な医師等の専門性に関する資格」として厚生労働省が認めている。また、これらの資格は「がん患者指導管理料3」の算定要件にも掲げられている。

現在、がん薬物療法認定薬剤師の資格を有し、今後はがん専門薬剤師の資格を取得する予定であり、外来化学療法室や腫瘍センター病棟において日常的に患者指導や副作用モニタリング、投与量の確認などを行い、「薬剤管理指導料2」や「がん患者指導管理料3」を算定している。また、後進の育成や看護師への情報提供なども行っている。

これらの資格の更新・取得には、がん専門薬剤師集中教育講座の受講および学会が認定する他の講習会、セミナーへの参加による、単年ならびに複数年における規定単位の取得が義務付けられている。そのため、更新・取得に必要な要件を充足することを目的に研修会へ参加する。

②方 法

平成29年度のがん専門薬剤師集中教育講座は下記の日程で開催される。

- 京都会場：平成29年7月22日～23日
- 福岡会場：平成29年12月2日～12月3日
- 東京会場：平成30年2月17日～2月18日

今年度は京都会場に参加し、以下の内容の講義を受講する。

平成29年7月22日 (土)

がんの発生、転移、薬剤耐性	がん・感染症センター都立駒込病院	小泉 史明
小児がんの薬物療法	京都大学病院	平松 英文
白血病、造血幹細胞移植	京都大学大学院医学研究科	諫田 淳也
抗がん剤の臨床薬理	慶應義塾大学医学部	今村 知世
悪性リンパ腫の薬物療法	京都大学大学院医学研究科	菱澤 方勝
胃がんの薬物療法	京都大学病院	松原 淳一
緩和医療とがん疼痛治療	聖隷浜松病院	塩川 満
支持療法	日本医科大学付属病院	伊勢 雄也

平成29年7月23日 (日)

乳がんの薬物療法	国際医療福祉大学病院	石黒 洋
肺がんの薬物療法	京都大学大学院医学研究科	金 永学
泌尿器がんの薬物療法	慶應義塾大学医学部	大家 基嗣
がん薬物療法の臨床試験	神戸大学大学院医学研究科	南 博信

受講後、部内にて研修内容を報告することにより、他の薬剤師へ知識を共有する。

③成 果

京都大学で行われた平成 29 年度がん専門薬剤師集中教育講座での講義内容について一部報告する。

「白血病・造血幹細胞移植」 京都大学大学院 血液・腫瘍内科 諫田 淳也先生

造血幹細胞移植には自家移植と同種移植があり自家移植が大量抗がん剤投与を目的とするのに対し、同種移植では大量抗がん剤投与に加えドナー細胞の免疫機能による残存腫瘍の駆逐があげられる。しかしながら、同種移植では移植片対腫瘍効果が期待される一方で、移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease GVHD) による症状や移植片の拒絶による生着不全などの移植関連合併症を中心とした移植関連死亡率が 20-30% と高く大きな問題となる。

GVHD には移植された造血幹細胞に混入している白血球が体を攻撃することによる急性 GVHD と移植された造血幹細胞から分化・成熟した白血球による慢性 GVHD がある。急性 GVHD の症状としては皮疹 (皮膚の紅斑や丘疹)、肝障害 (倦怠感、黄疸)、消化器症状 (悪心、腹痛、下痢など) の 3 つがあり、好発時期は生着前後が多く移植後 60 日以内に発症するケースがほとんどである。急性 GVHD における臓器障害ステージ (表 1) とグレード (表 2) を下記に示す。

表 1 臓器障害のステージ

	皮膚	肝	消化管
stage	皮疹 (%)	総ビリルビン (mg/dL)	下痢 (ml/day)
1	<25	2.0~2.9	500~1000 または持続する嘔気
2	25~50	3.0~5.9	1000~1500
3	>50	6.0~14.9	>1500
4	全身性紅皮症	≥15.0	高度の腹痛・出血

表 2 急性 GVHD のステージ

	皮膚	肝	消化管
Grade	stage	stage	stage
I	1~2	0	0
II	3	or	1
III	—	2~3	or
IV	4	or	4

急性 GVHD の予防には、移植日前後からの免疫抑制剤 (シクロスポリンあるいはタクロリムス) の投与に、メトトレキサートを併用した方法が行われるのが一般的である。急性 GVHD を発症した場合、その重症度に従って治療が決定されることが多く、基本的には grade I の GVHD は様子を見るか皮膚病変に対して局所ステロイド外用を行い、grade II 以上の場合には、免疫抑制剤に加えステロイド剤を開始することが一般的である。ただし、CMV 腸炎や移植後 TMA 等による下痢などステロイド剤により症状の悪化が懸念される場合にはステロイドの開始を控える必要がある。ステロイド剤で治療開始した後も症状が改善しない場合はステロイド抵抗性急性 GVHD と考え (日本人では全体の 10~15%)、これまでは抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG、サイモグロブリン®) ぐらいしか使用可能な薬剤がなかったが、2016 年 2 月にヒト間葉系幹細胞 (MSC) を利用した再生医療等製品「テムセル®HS 注」が発売され新たな治療の選択肢となった。本剤は健康成人から採取した骨髓液から MSC 分離し、拡大培養した製剤である。本剤を静脈内投与すると MSC が有する免疫調節作用によりステロイド抵抗性急性 GVHD (グレード II~IV) に対し高い有効性を示す。また、副作用には血小板減少 (28.2%)、肝機能異常 (20.5%)、発熱及び白血球数減少 (17.9%) などがあるが、他家細胞であるにもかかわらず MSC 自体の免疫原性が弱いため、HLA の組織型等を考慮せずに投与が可能となっている。発売当初は治験参加施設でのみ使用可能となっていたが、本年 10/1 より施設限定が解除され当院でも 2018 年 1 月に採用され使用開始に向けて準備をしているところであり難治性の急性 GVHD に対し効果が期待される場所である。

「支持療法」 日本医科大学付属病院 薬剤部 伊勢 雄也先生

・ 悪心、嘔吐

抗がん剤の催吐性リスク分類は NCCN (National Comprehensive Cancer Network) や ASCO (American Society of Clinical Oncology) の「antiemesis」を参考に、日本でも「制吐薬適正使用ガイドライン」(日本癌治療学会)が作成され各薬剤およびレジメンごとに高度 (HEC)、中等度 (MEC)、軽度、最小に分類されている。このガイドラインでは CBDCA は MEC となっており必要に応じて HEC と同様の対応を行うとされているが、NCCN ガイドラインにおいては 2017 年度版から AUC 4 以上の CBDCA は HEC に変更されており、CBDCA 含有レジメンについては今後 HEC レジメンとして取り扱う必要がある。

オランザピン (ジプレキサ[®]) は従来から悪心嘔吐に対し適応外で使用されてきたが、高度催吐性リスクレジメンに対し 3 剤併用標準的制吐療法 (APR、5HT₃R 拮抗薬、DEX) に併用することでプラセボ群に対し悪心の発現率を有意に改善することが報告されている (予防的制吐療法、*Navari RM et al. N Engl J Med 2016*)。また、突出性悪心嘔吐に対してもメトクロプラミドと比較し有意に抑制することが報告されており (*Navari RM et al. Support Care Cancer 2013*)、本邦でも 2017 年 6 月に公知申請により「抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状 (悪心・嘔吐)」が保険適応となった。本剤は原則 3 剤併用標準的制吐療法と併用し抗悪性腫瘍薬投与前に通常 5mg を 1 日 1 回投与し 6 日間までを目安とすることとなっている。また、DM 患者には禁忌でありそれ以外の患者に使用する際にも高血糖や鎮静などに注意が必要であることはもとより、アメリカ食品医薬品局 (FDA) が本剤によりスティーブンジョンソン症候群にならぶ薬剤性過敏症候群 (DRESS) の副作用が起り得るとして安全性情報を発出しており注意が必要である。

・ 下痢

EGFR-TKI などの抗悪性腫瘍剤による下痢の発生時に使用されるロペラミドについて、使用前には必ず感染性下痢症との鑑別が重要であり、もし感染性下痢症の状況下でロペラミドを使用すると最悪は患者の予後にも影響を及ぼす可能性があり注意が必要である。感染性下痢症の鑑別に必要な情報は発熱、強い腹痛、倦怠感、血便、粘膜便、有症状者との接触や地域の流行状況、生ものなどの摂食歴などがあり、下痢の発生時に安易にロペラミドの処方提案をするのではなく患者への聞き取りや主治医との協議が必要である。

がん専門薬剤師集中教育講座の受講により、がん薬物療法認定薬剤師ならびにがん専門薬剤師の認定・更新に必要な要件の一つを満たすことができた。また、研修内容を部内で報告することにより、がん化学療法における薬剤部全体の知識向上に努めた。このことにより、当院においてがん化学療法レジメン管理や薬学的管理、患者指導など、がんチーム医療に従事する薬剤師のレベルアップを図り、安全で質の高いがん化学療法の実施に寄与できるものと考えている。