

平成26年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成27年4月13日

研究・研修課題名	がん専門薬剤師育成のための集中教育講座ならびに学会が認定する講習会、セミナーの受講
研究・研修組織名（所属）	薬剤部
研究・研修責任者名（所属）	直良 浩司（薬剤部）
共同研究・研修者名（所属）	玉木 宏樹、井上 昌樹、陶山 登之、渋谷 理恵、松井 頌明（薬剤部）

目的及び方法、成果の内容

① 目的

新規レジメンや新規分子標的治療剤、支持療法の標準化、ドラッグデリバリーシステムの開発など、がん化学療法における進歩は著しく、薬剤師は常に最新の知識を修得し診療支援業務を行う必要がある。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、平成22年5月に「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。当院薬剤部には、現在、がん薬物療法認定薬剤師およびがん専門薬剤師が計4名在籍しており、これらの薬剤師が腫瘍センター病棟や外来化学療法室へ常駐し、患者指導や副作用モニタリング、投与量確認や抗がん薬ミキシングを行っている。また、平成26年度の診療報酬改定で新規に設けられた「がん患者管理指導料3（200点）」の算定要件にはこれら認定薬剤師あるいは専門薬剤師などの「がんに係る適切な研修を修了しがん患者に対する薬剤管理指導の十分な実績を有する薬剤師」の配置が求められている。これらの背景から、今後の当院のがん診療部門におけるがん化学療法関連薬剤業務を充実させるためにも高度な専門性を有するがん専門薬剤師をより多く育成することが求められる。

② 方法

平成26年度日本病院薬剤師会、日本医療薬学会共催がん専門薬剤師集中教育講座は下記の日程で実施された。

平成26年度がん専門薬剤師集中教育講座

（東京会場1回目）

期間：平成26年8月9日（土）、10日（日）

会場：慶應義塾大学日吉キャンパス 藤原洋記念ホール

（福岡会場）

期間：平成26年12月6日（土）、12月7日（日）

会場：九州大学医学部百年講堂大ホール

（東京会場2回目）

期間：平成27年3月21日（土）、22日（日）

会場：東京医科歯科大学M&Dタワー 鈴木章夫記念講堂

平成 26 年 8 月 9 日 (土)

大腸がんの薬物療法	国立がん研究センター中央病院	濱口 哲弥
がんの発生、転移、薬剤耐性	近畿大学医学部	西尾 和人
頭頸部がんの薬物療法	国立がん研究センター東病院	田原 信
白血病、造血幹細胞移植	国立がん研究センター中央病院	福田 隆浩
肺がんの薬物療法	静岡県立静岡がんセンター	釵持 広知
がん化学療法の理論と臨床試験	国立がん研究センター	大津 敦
支持療法	がん研有明病院	鈴木 賢一
抗がん剤の臨床薬理	滋賀医科大学医学部附属病院	寺田 智祐

平成 26 年 8 月 10 日 (日)

泌尿器がんの薬物療法	佐々木研究所附属杏雲堂病院	河野 勤
悪性リンパ腫の薬物療法	金沢大学附属病院	山崎 宏人
婦人科領域がんの薬物療法	日本医科大学武蔵小杉病院	勝俣 範之
緩和医療とがん疼痛治療	埼玉医科大学総合医療センター	佐野 元彦
乳がんの薬物療法	国立がん研究センター東病院	向井 博文
胃がんの薬物療法	愛知県がんセンター中央病院	室 圭
安全な化学療法の実践	九州大学病院	池末 裕明

平成 26 年 12 月 6 日 (土)

肝・胆道・膵がんの薬物療法	杏林大学医学部	古瀬 純司
がんの発生、転移、薬剤耐性	近畿大学医学部	西尾 和人
抗がん剤の臨床薬理	滋賀医科大学医学部附属病院	寺田 智祐
支持療法	金沢市立病院	河原 昌美
安全な化学療法の実践	埼玉県立がんセンター	中山 季昭
白血病、造血幹細胞移植	東海大学医学部	鬼塚 真仁
悪性リンパ腫の薬物療法	九州大学病院別府病院	伊藤 能清
緩和医療とがん疼痛治療	同志社女子大学	中西 弘和

平成 26 年 12 月 7 日 (日)

乳がんの薬物療法	九州がんセンター	大野 真司
大腸がんの薬物療法	神戸大学大学院医学研究科	掛地 吉弘
胃がんの薬物療法	九州大学大学院医学研究院	沖 英次
がん薬物療法の臨床試験	国立がん研究センター	佐藤 暁洋
婦人科領域がんの薬物療法	日本医科大学武蔵小杉病院	松田 正典
泌尿器がんの薬物療法	佐々木研究所附属杏雲堂病院	河野 勤
肺がんの薬物療法	九州がんセンター	瀬戸 貴司

平成 27 年 3 月 21 日 (土)

抗がん剤の臨床薬理	慶應義塾大学医学部	谷川原 裕介
大腸がんの薬物療法	慶應義塾大学病院	浜本 康夫
肺がんの薬物療法	帝京大学医学部	関 順彦
緩和医療とがん疼痛治療	埼玉医科大学総合医療センター	佐野 元彦
白血病、造血幹細胞移植	北海道大学大学院医学研究科	豊嶋 宗徳
胃がんの薬物療法	筑波大学医学部附属病院	兵頭 一之介
婦人科領域がんの薬物療法	静岡県立静岡がんセンター	平嶋 泰之

悪性リンパ腫の薬物療法	がん研有明病院	横山 雅大
平成 27 年 3 月 22 日 (日)		
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
放射線腫瘍学	神奈川県立がんセンター	中山 優子
支持療法	金沢市立病院	河原 昌美
がん薬物療法の臨床試験	名古屋大学医学部附属病院	安藤 雄一
泌尿器がんの薬物療法	京都大学大学院医学研究科	井上 貴博
安全な化学療法の実践	埼玉県立がんセンター	中山 季昭
乳がんの薬物療法	日本医科大学	武井 寛幸

東京会場（1回目）には薬剤師 1 名（渋江理恵）、福岡会場には薬剤師 1 名（陶山登之）、東京会場 2 回目には薬剤師 2 名（井上昌樹、松井頌明）が参加し、集中教育講座を受講した。派遣された薬剤師が部内で研修内容を報告することにより、がん化学療法業務を行ううえでの参考となる知識を他の薬剤師へ伝達した。

③成 果

平成 26 年度がん専門薬剤師集中教育講座の講義内容を一部紹介する。

【泌尿器がんの薬物治療】

1) 精巣腫瘍（胚細胞腫瘍）の化学療法

胚細胞腫瘍とは胎生期の多分化能をもつ原始胚細胞が腫瘍化したものである。若年者に多く、進行が早い、現在 BEP 療法等により初期精巣腫瘍患者の 95%、進行性精巣腫瘍患者の 70-80%が、治癒が見込める。精巣腫瘍の約 30%の症例は転移症例であり進行性精巣腫瘍とされ、IGCCC (IGCCCG による予後分類) に基づいて導入化学療法の選択や治療方針が決定されている。

導入化学療法である BEP 療法は、CDDP、VP-16、BEP の順で重要視されており、初発胚細胞腫に対する Key drug は CDDP である。BEP 療法の副作用は好中球減少 (Grade3/4) 45%、血小板減少 (Grade3/4) 16%、発熱性好中球減少症 16-20%、肺毒性 (Grade3/4) 0-3%である。精巣腫瘍診療ガイドライン (2009 年度版) において、BEP 療法では投与量および投与間隔を可及的に維持しながら治療を行うことが重要であること、薬剤の安易な減量や投与間隔の延長は治療効果そのものを損なう可能性があることが記載されている。また欧州のガイドラインでは次コース開始時期の延長に関しては開始予定日に発熱を認める場合、好中球 $500/\text{mm}^3$ 、血小板 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満の場合に考慮するが延長は 3 日以内にとどめるべきとされている。BEP 療法が適切に行われなかった場合や導入化学療法に抵抗性を示す場合、非常に治療に難渋する症例がある。この場合は救援療法が必要になるが、VIP/VeIP 療法、あるいは TIP 療法が用いられることが多い。また自家造血幹細胞移植を用いた大量化学療法 (CBDCA+VP-16±CPM) による長期生存例が報告されているが RCT で VIP/VeIP 療法や TIP 療法を凌ぐ成績は示されていない。さらには GEM や L-OHP などを併用したレジメン (PTX/GEM、GEM/ L-OHP) なども検討されている。

2) 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome : TLS)

TLS は腫瘍細胞の急速な崩壊により、細胞内の代謝産物である核酸、蛋白、リン、カリウムなどが血中へ大量に放出されることによって引き起こされる代謝異常の総称である。TLS は悪性リンパ腫、急性白血病などの造血器腫瘍において認められることが多いが、固形がんでも、TLS が出現することがある。

・固形がんの TLS の特徴

①頻度が少ない：0.3-1%、低リスク疾患

②発症時期が様々：治療開始後 24 時間以内の発症から数日後あるいは数週間後までとある。化学

療法前より自然経過で TLS を起こすことも多い (Spontaneous TLS 21/121=17%)。この理由として細胞周期の違いと化学療法への感受性の違いが関係していると考えられている。

③死亡率が高い：約 40%、特に急性腎不全で死亡することが多い。予防的措置やモニタリングが軽視されることで処置が遅れることが関与している可能性がある。

・固形がんにおける TLS リスク因子

固形がん全体は TLS の低リスクとされているが、神経芽腫・胚細胞腫瘍・小細胞肺癌等の化学療法高感受性の腫瘍で、なおかつ腫瘍量の多い場合は中間リスク疾患と分類している。また Gemici は 2006 年に固形がんでの TLS 症例報告をレビューし、以下の①-⑦をリスク因子として挙げている。

①腫瘍量が多い (径 \geq 10cm の巨大腫瘍等)

②肝転移

③LDH 高値あるいは尿酸値上昇

④神経芽腫・胚細胞腫瘍・小細胞肺癌等の化学療法高感受性の腫瘍

⑤腎機能障害

⑥腎毒性のある薬剤での治療

⑦感染・脱水の併存

・固形がんにおける TLS の予防と治療

固形がんにおける TLS の予防および治療は造血器腫瘍に準じる。予防については、十分なモニタリングを行うことが重要である。

①モニタリング：

・低リスク：TLS およびその合併症発症について治療開始後、最終の抗がん薬投与 24 時間後までは 1 日 1 回モニタリング (尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH、水分 In/Out 量)

・中間リスク：治療開始後最終の抗がん薬投与 24 時間後までは 8-12 時間毎にモニタリング

②予防的措置：

・低リスク疾患：通常の補液を行う。高尿酸血症に対する予防投与は不要。

・中間リスク疾患：大量補液 (2500-3000ml/m²/日 (体重 10kg 以下:200ml/kg/日))、アロプリノール (300mg/m²/日 (10mg/kg/日) 分 3 内服) あるいはフェブキソスタット (1 日 1 回 10mg より開始し増量。最大 60mg まで) の投与 (アロプリノール、フェブキソスタットによる予防にも関わらず尿酸値が持続的に上昇する場合、診断時すでに高尿酸血症が認められる場合はラスプリカーゼ投与)

胚細胞腫瘍における TLS の症例報告は 10 症例あり、そのうち非セミノーマの化学療法後 TLS と choriocarcinoma syndrome を合併し生死を分けた 2 症例を示されたが、特に腫瘍量の多い胚細胞腫瘍での導入化学療法では ICU に準じたモニタリングおよび TLS 等合併症への積極的介入を行い、致命的なリスクを回避しつつ、可能な限り手を緩めることなく化学療法を行っていくことが重要である。

【胃がんの薬物治療】

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法に関して、2014 年度版胃癌治療ガイドラインの改定点について解説された。

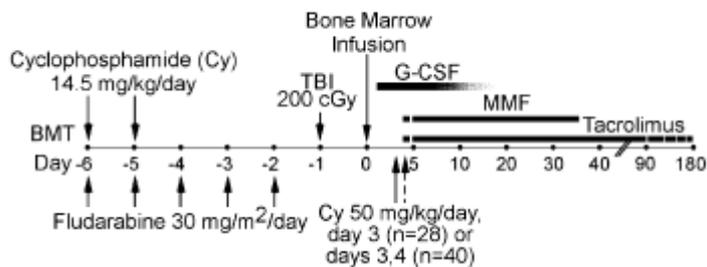
一次治療としては、これまで SP 療法と XP+HER 療法が推奨されていた。しかし、SP と SOX 療法 (S-1(40mg/m², 1 日 2 回, day1-14)+L-OHP(100mg/m², day1)、q3w) を比較した第Ⅲ相試験において、PFS および OS に有意差は無く SOX 療法の非劣性が証明され、骨髄抑制が有意に軽度であったことから L-OHP が一次治療の選択肢として加わった。CDDP と L-OHP は副作用の特徴が大きく異なるため、それを考慮してレジメン選択に活かしていきたい。

二次治療については、2010 年度版において「推奨できる単一レジメンは存在しない。全身状態が良好な場合には、症状コントロールが期待できる可能性はあるが、現状では二次治療により生存が延長するという明らかな証拠は確立していない」と記載されていた。しかし 2014 年度版では、BSC や薬剤間の比較試験において延命効果が確認されたことから、全身状態が良好な症例では二次治療を行うことが推奨されると変更された。使用レジメンとしては、臨床試験において良好な成績が得られたドセタキセル、イリノテカン、パクリタキセルが推奨されている。さらに全身状態が良好であれば、三次治療としてそれぞれ別のレジメン（二次治療がタキサン系なら三次治療はイリノテカン、二次治療がイリノテカンなら三次治療はタキサン系）を行うことを考慮するとされている。

胃がんの分子標的薬に関しては **negative** なデータが多かったが、二次治療の分子標的薬に関して抗 VEGFR2 抗体 ramucirumab が進行中の臨床試験で良好な成績であることが報告された。来年以降胃がんの薬物療法は大きく変化する可能性がある。

【白血病、造血幹細胞移植の薬物治療】

白血病等に対して造血幹細胞移植が行われるようになり、治癒をもたらす可能性がある一方で、移植後の GVHD に苦しむ患者も多い。その GVHD 対策の一つとして実施されている Post CY（造血幹細胞移植後に大量 CPA を投与する）という方法を紹介する。



プロトコルの例を示すが、移植後 day3 または day3,4 に CPA を 50~60mg/kg/day と大量に投与する方法である。HLA 不一致のドナー T 細胞は移植されるとすぐに活性化し、活性化した T 細胞が GVHD を引き起こす。CPA は活性化している T 細胞だけに細胞障害活性を持ち、GVHD の担い手だけをなくすことができる。HLA2, 3 抗原不適合移植において検討されているが、治療関連死亡率は低下するものの、再発率は高い傾向にある。これは GVHD を抑えることができるが、GVL 効果も減弱するためと考えられている。

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する。