

平成30年度 病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日	平成31年 4月 3日
研究・研修課題名	がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師の資格取得および更新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)	陶山登之(薬剤部)
共同研究・研修実施者名(所属)	陶山登之、渋江理恵、松井頌明、長田大河(薬剤部)

区分	<input type="checkbox"/> 学会発表、 <input type="checkbox"/> 論文掲載、 <input type="checkbox"/> 資格取得、 <input type="checkbox"/> 認定更新、 <input type="checkbox"/> 試験合格 <input checked="" type="checkbox"/> 単位取得、 <input type="checkbox"/> その他の成果()
該当者名(所属)	陶山登之、渋江理恵、松井頌明、長田大河(薬剤部)
学会名(会期・場所、認定名等)	
演題名・認証交付先等	
取得日・認定期間等	

目的及び方法、成果の内容

① 目的

分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬をはじめ様々な抗がん薬が承認されており、薬剤師は溶解方法から投与スケジュールなど最新の知識を修得しておく必要がある。日本医療薬学会が認定しているがん専門薬剤師は「広告が可能な医師等の専門性に関する資格」として厚生労働省から認められており、平成26年度の診療報酬改定により新設された「がん患者指導管理料3」の算定要件でもある。また、日本病院薬剤師会が認定しているがん薬物療法認定薬剤師もその算定資格に該当する。これらの資格を取得・更新するために必要な研修会へ複数名で参加することは、患者に対しより安全で適正な化学療法を提供することに繋がり、また病院運営にも貢献できる。さらに後進の指導および育成に必要な知識が得られることから研修会へ参加する。

② 方法

平成30年度のがん専門薬剤師集中教育講座へ参加することで資格および更新に必要な単位を取得し、また、部内で研修内容を報告することにより他の薬剤師へ知識を伝達する。

京都会場：5/19、20 松井頌明(資格更新のため)

東京会場：7/28、29 陶山登之(資格更新のため)、長田大河(資格取得のため)

東京会場：3/9、10 渋江理恵(資格更新のため)

③ 成果

平成30年度がん専門薬剤師集中教育講座(京都会場) 平成30年5月19日～平成30年5月20日

集中教育講座では、1日目にがんの発生・転移・薬剤耐性、安全な化学療法の実践、がん薬物療法の臨床試験、抗がん薬の臨床薬理、薬物療法(胃がん、大腸がん、悪性リンパ腫、白血病・造血幹細胞移植)、2日目に支持療法、緩和医療とがん疼痛治療、薬物療法(乳がん、肺がん、頭頸部がん、肝臓・胆道・膵臓がん、婦人科領域がん)の講義があった。

・悪性リンパ腫

悪性リンパ腫の原因は、加齢、免疫不全、微生物感染や自己免疫疾患などの慢性炎症が知られている。免疫不全が引き金となる場合に、リウマチ治療・臓器移植後・HIV感染がある。微生物が原因となる場合に、EBウイルス・ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)・ヘリコバクターピロリの感染がある。自己免疫疾患である慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群ではMALTリンパ腫の発症が報告されている。悪性リンパ腫は病理組織の免疫組織染色、フローサイトメトリー、染色体検査の結果を基に分類される。悪性リンパ腫は大きく分けてホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に区別できる。ホジキンリンパ腫の治療はABVD療法(ドキシソリン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)を治療1日目、15日目に投与)が第一選択として使用される。ABVD療法はアルキル化剤を含まないため二次発がんのリスクが低

く、また、妊孕性も問題になりにくいとされる。ホジキンリンパ腫の限局期は、**ABVD 療法 2~4 コース+** 放射線治療、進行期は **ABVD 療法 6~8 コース+**放射線治療が実施される。放射線照射は、放射線による晩期合併症の問題があるものの、**ABVD 療法の実施回数を減らすことができる**というメリットがあり、限局期において併用される。非ホジキンリンパ腫、特にびまん性大細胞型 **B 細胞リンパ腫**において、**R-CHOP 療法**（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを投与）が標準治療とされている。濾胞性リンパ腫においては、**R-CHOP 療法**（または **R-CVP 療法**）から **BR 療法**（ベンダムスチン、リツキシマブを投与）に標準治療が移行しつつある。

・卵巣がん

卵巣がんは増加傾向にあり、排卵が発がんのリスク因子と考えられている。さらに、**BRCA 遺伝子変異**もリスク因子とされており、**BRCA 遺伝子変異による遺伝性の卵巣がんは 10%程度**との報告がある。また、**BRCA1/2 遺伝子**に変異を有していなくても、**BRCA1/2 遺伝子**の発現が何らかの因子により抑えられている状態（**BRCAness**）である患者は **50%程度**いるとの報告もある。現在、再発卵巣がんに対してプラチナ製剤が奏効した後に維持療法としてベバシズマブが使用されているが、この様な背景から **PARP**（ポリ ADP-リボース合成酵素）阻害剤であるオラパリブに維持療法が置き換わる可能性が考えられる。

平成 30 年度がん専門薬剤師集中教育講座（東京会場） 平成 30 年 7 月 28 日～平成 30 年 7 月 29 日

本講座には各がん腫（乳がん、頭頸部がん、大腸がん、皮膚がん、悪性リンパ腫、泌尿器がん、婦人科領域がん、肺がん、胃がん）の講義の他、抗がん薬の臨床薬理、支持療法、がんの発生・転移・薬剤耐性、緩和医療とがん疼痛治療、がん薬物療法の臨床試験、安全な化学療法の実践と題した講義があった。講義全体を通して、治療効果を損なうことなくいかに手術を縮小し化学療法を減らしていくか、そして治療成績を高めるためにはどうするか、「**De-escalation & Escalation**」がキーワードであると思われた。また、今後薬剤指導において遺伝カウンセリングに関する情報や知識が必要になってくることを実感した。

乳がんの化学療法の適応は、従来の腫瘍径やリンパ節転移といった解剖学的因子から、ホルモン受容体や **HER2** など生物学的因子、さらに **Oncotype DX** など遺伝子プロファイルを考慮するように移行している。**Oncotype DX** は **21** の遺伝子発現を定量的に分析し、**0~100** までの再発スコアを算出するツールである。ホルモン受容体陽性乳がんにおいて、再発スコアが **0~10** の低リスク群の患者ではホルモン療法単独が勧められているが、再発スコア **11~25** の中間リスク群の患者については、ホルモン療法単独か化学療法を併用するか結果待ちであった。このたびその両群間に有意差が無いことが報告され、化学療法を併用しないことが患者のメリットになることが明らかとなった。

また、卵巣がんに適応のあるオラパリブにおいて、**2018 年 7 月に BRCA 遺伝子変異陽性乳がん**の適応が追加された。乳がんにおいては卵巣がんと異なり、**BRCA 遺伝子**検査が必須である。**ALK** や **RAS** などがん組織の体細胞変異は子孫に遺伝しないが、生殖細胞系の **BRCA 遺伝子**変異は子孫に遺伝する。検査時には十分なインフォームドコンセントが行われなければならないが、薬剤指導においても主治医や他の医療従事者と情報を共有し、家族や同席者がいる場合には十分に配慮する必要がある。

免疫チェックポイント阻害薬は様々ながん種で試みられている。**2017 年 5 月**、**FDA** は「高頻度マイクロサテライト不安定性（**MSI-H**）またはミスマッチ修復機構の欠損（**dMMR**）の固形がん」に抗 **PD-1** 抗体ペムブロリズマブを承認した。**DNA** ミスマッチ修復機構により複製時のミスマッチが修復されるが、その修復機能が低下し遺伝子異常が積み重なることによってがん化する場合がある。また、**DNA** の中には数塩基の塩基配列が繰り返すマイクロサテライトという部分があり、**dMMR** により反復回数の異常（不安定性）が好発する。リンチ症候群（遺伝性大腸がん）の **90%以上**に **MSI-H** が認められ、その化学療法として抗 **PD-1** 抗体の有効性が報告されている。しかしながら本承認は原発部位ではなく、バイオマーカーで薬剤が承認されたものであり、今後の本邦における動向に注目していきたい。

頭頸部がんは参考書・ガイドラインでは理解しにくいものであったが今回の講義はわかりやすかつシンプルであったため頭頸部がんの薬物治療について理解が深まった。薬物治療としては導入化学療法・化学放射線療法・術後補助化学放射線療法・その他再発転移例に対する薬物療法がある。導入化学療法では **TPF** が標準レジメンとされているが、術後 **CRT** 単独と比較した際に差がでなかったことから有用性に関する結論は出ていない。化学放射線療法ではシスプラチンが **RT** との併用で有用性が示されている。ただし、腎機能・**PS** などでシスプラチンが使用しにくい、または使用できない患者は少なくない。そのため代替療法としてセツキシマブと **RT** の併用があり選択肢の一つとされている。再発転移例に関する薬物治療においてはセツキシマブ・シスプラチン・**5-FU** を併用したレジメンや免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが有用であるとされている。また、ニボルマブはプラチナ不応・抵抗性では第一選択、プラチナ感受性に対しても第二選択であり今後の動向に注目していきたい。

支持療法は現在、**HEC** レジメンにおいてはアプレピタント・**5HT3** 受容体拮抗薬・デキサメタゾン併用することが基本になる。今回の講義では **2 日目以降**のデキサメタゾンを省略できることがわかった。た

だし、5HT3 受容体拮抗薬はパロノセトロンを使用すること、中等度またはシスプラチン以外の高度催吐リスクの化学療法であることが条件であった。シスプラチンに関してはデキサメタゾンを投与していない群と投与した群で比較を行ったものがあり併用しない群では悪心嘔吐が延長した人が多かったため、デキサメタゾンの省略は好ましくないとされている。

本講座を受講し、既存の分子標的治療薬や殺細胞性抗がん剤だけでなく最新の治療や新薬についてもさらに知識を得ることができ、がん薬物治療全体の理解が深まった。最後に近年話題である遺伝子分野についても目を向けていきたいと同時に論文やガイドラインなど最新の動向に注目し今後もがん薬物療法に貢献していきたい。

平成 30 年度がん専門薬剤師集中教育講座（東京会場） 平成 31 年 3 月 9 日～平成 31 年 3 月 10 日

安全な化学療法の実践

安心・安全で適正ながん化学療法の実践を行うためには、レジメン管理、処方監査、正確な調剤、モニタリングなどの Safe administration (患者を守る視点) と Hazardous Drug (HD) の理解、職業性曝露の理解、作業環境の整備、操作技術の習得などの Safe handling (医療者を守る視点) が重要である。今回 HD による職業性曝露に関して、ガイドライン改訂があった。

HD とは 1990 年に米国病院薬剤師会 (ASHP) により提唱された概念であり、2004 年に米国国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) により定義が改訂されており、取り扱うことで医療従事者に健康被害をもたらす可能性のある薬剤のことをいう。①発がん性、②催奇形性または他の発生毒性、③生殖毒性、④低用量での臓器毒性、⑤遺伝毒性、⑥上記基準により有害と認定された既存の薬剤と類似した化学構造、毒性プロファイルを示し、①～⑥の項目のうち 1 つ以上に該当するものとされている。NIOSH HD リスト 2016 では抗がん薬、抗ウイルス薬、ホルモン誘導体、免疫抑制薬、ビタミン A 誘導体など 217 成分 (抗がん薬 115 成分、非抗がん薬 53 成分、生殖毒性をもつ薬剤 49 成分) が公表され、適切な取り扱いを推奨している。HD リストは 2 年ごとに更新され、HD リスト 2018 は 2019 年 6 月に公開予定である。

日本においては 2015 年に「がん化学療法における職業曝露対策合同ガイドライン」が日本がん看護協会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会の三学会により作成され、2019 年 2 月に「がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019 年版」として改訂された。改訂ガイドラインにおいて「BSC

(biological safety cabinet) などの使用状況下においても、すべての HD の調製に対して CSTD (閉鎖式薬物移送システム closed system drug transfer device) を使用することを強く推奨する。(CQ5)」や「HD 静脈内投与時のルートに CSTD を使用することで、HD による環境汚染が低減される。HD 静脈内投与時のルートに CSTD を使用することを強く推奨する。(CQ11)」と全ての抗がん薬の調製、投与時に CSTD を使用することを「強く推奨」しているが、各器具の優劣については言及していない。シリンジやキャップ、注射針などの調製器具の選定は CSTD の使用が前提のため記載はされていない。「NIOSH HD リストに掲載がない分子標的薬による健康への影響がどの程度起こりうるか、またその健康被害を曝露対策によりどのくらい防護できるかについて明確に示すデータはない。しかし、NIOSH HD リストにない分子標的薬により起こりうる健康被害を極力防護するために、他の HD と同様の曝露対策を行うことを弱く推奨する (CQ1)」とある。NIOSH HD リストでは小分子化合物では多数の薬剤が HD として掲載されているが、一方、抗体薬ではペルツズマブやアフリベルセプト以外は NIOSH HD リストに掲載されていない (NIOSH HD リスト 2018 ではベバシズマブが HD として分類される予定)。抗体薬では一般的に小分子化合物と同等レベルの注意は求められない可能性はあるが、NIOSH HD リストに掲載されていないからといって HD として扱わないことで生じうるリスクはあると考えられているため、今後実際どこまで対策を行うのか施設ごとに検討が必要である。

調製環境のエンジニアリングコントロールとして、抗がん薬の調製には完全室外排気型のクラス II タイプ B2 の BSC かアイソレーターが推奨されている (クラス II タイプ A2 とタイプ B1 の BSC は許容)。アイソレーターの位置付けはより厳重であるが、必ずしも曝露防止が優れる訳ではない。BSC は適切な設置と保守環境が必須であり、当院では年 1 回の定期点検と 5 年に 1 回の HEPA フィルターの交換を行って作業環境を整備している。

ガイドライン改訂を受けて、現在全抗がん薬への CSTD の適用や院内マニュアルの改訂作業を進めている。今後も安心・安全で適正ながん化学療法を実践する専門家として医療従事者等の曝露予防対策に関わっていきたい。