

真庭地域・岡山医療センター
がん診療連携フォーラム 2018年3月1日

がん治療薬と副作用対策

岡山医療センター
薬剤部 田頭尚士



がん治療とは

○手術療法・・・がんを含めて正常細胞の一部を切り取って、がんをなくしてしまう治療法

○放射線療法・・・がんのあるところへ高エネルギーの放射線を照射することでがんをなくす方法

○化学療法・・・**抗がん剤**による治療

局所療法

全身療法

がん薬物療法（化学療法）とは

○ 化学療法剤

- (1) アルキル化剤
 - (2) プラチナ化合物
 - (3) 植物由来物質
 - (4) 抗腫瘍性抗生物質
 - (5) 代謝拮抗剤
- その他

○ 内分泌療法剤（ホルモン剤）

- (1) 抗エストロゲン剤
 - (2) アロマターゼ阻害剤
 - (3) LH・RHアゴニスト
 - (4) 黄体ホルモン剤
- その他

○ 分子標的薬剤

- (1) モノクローナル抗体
 - (2) チロシンキナーゼ阻害剤
- その他

○ 免疫療法

免疫チェックポイント阻害剤

がん化学療法における副作用

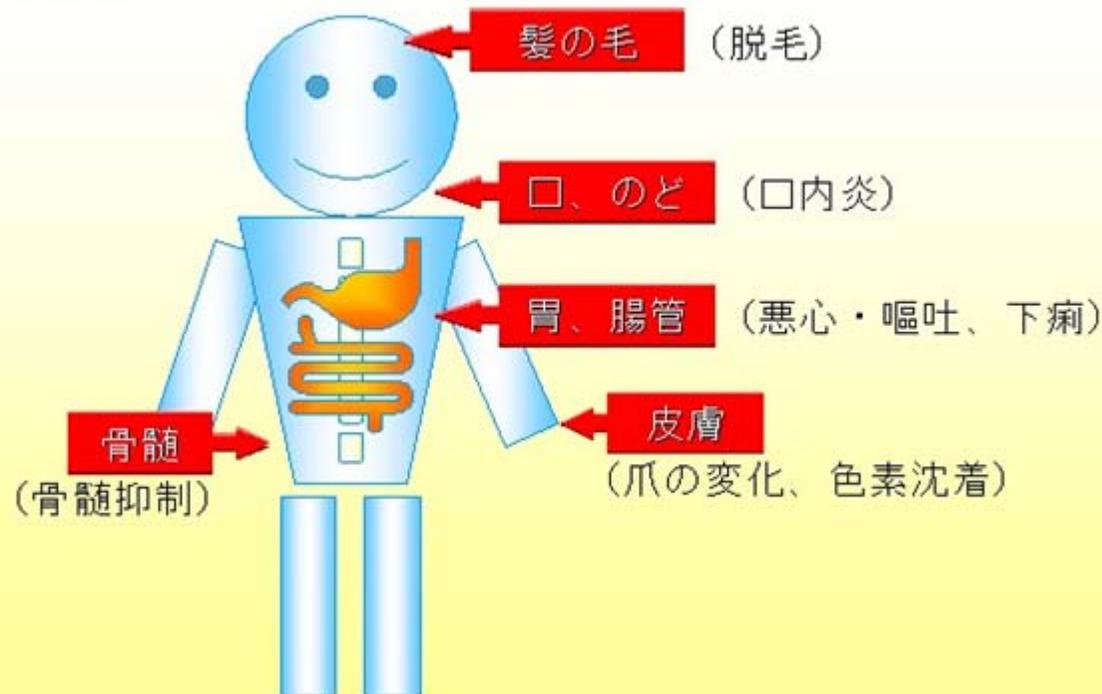


無差別攻撃

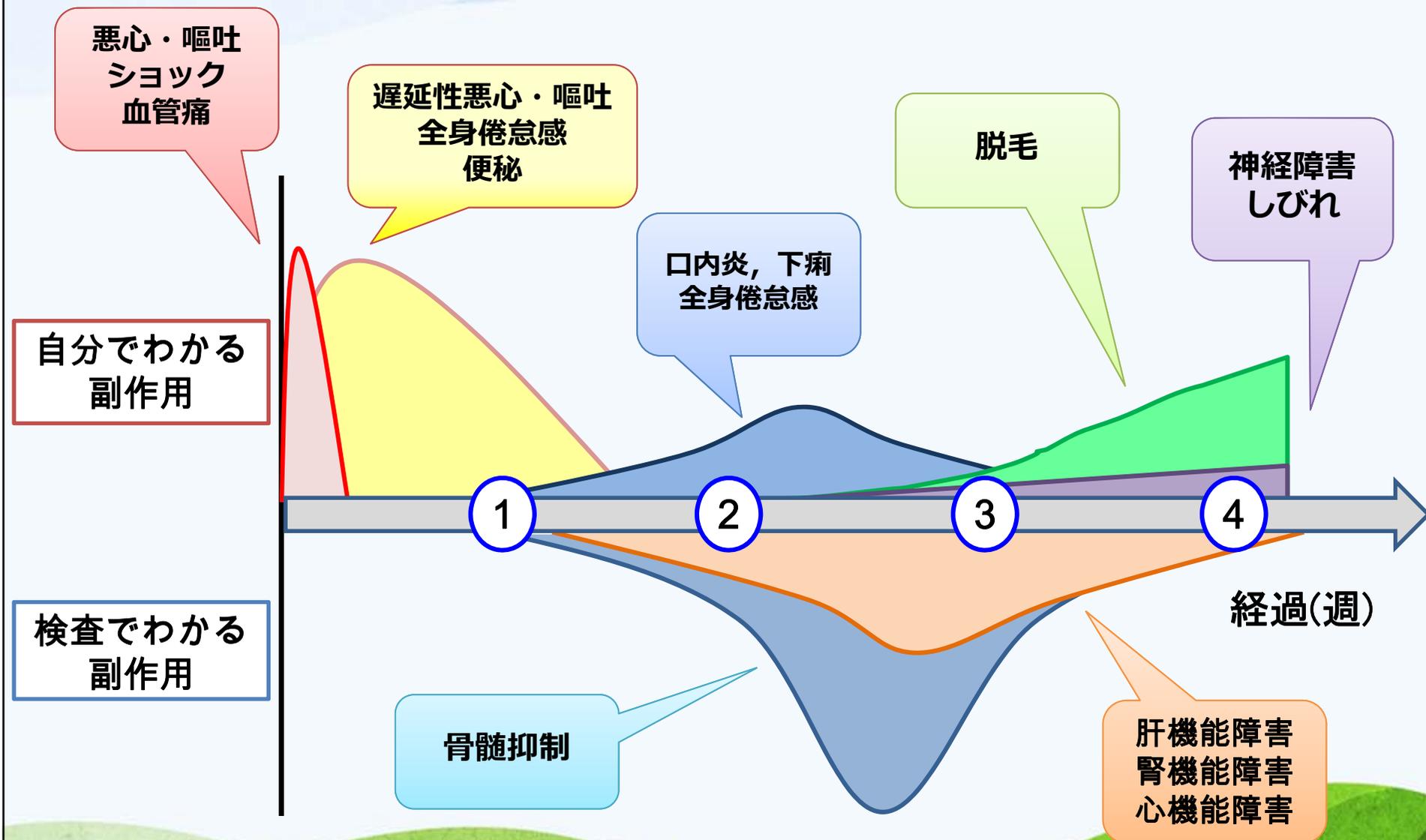


- 正常な細胞も、がん細胞も療法やっつけるので副作用が出る
- 細胞分裂が盛んな部位がよりダメージを受ける

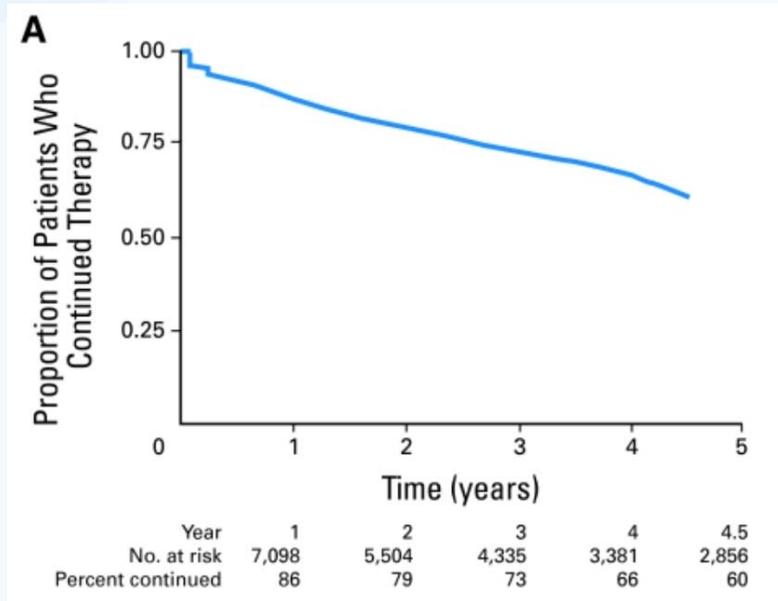
細胞分裂が盛んな部位



副作用の発現時期

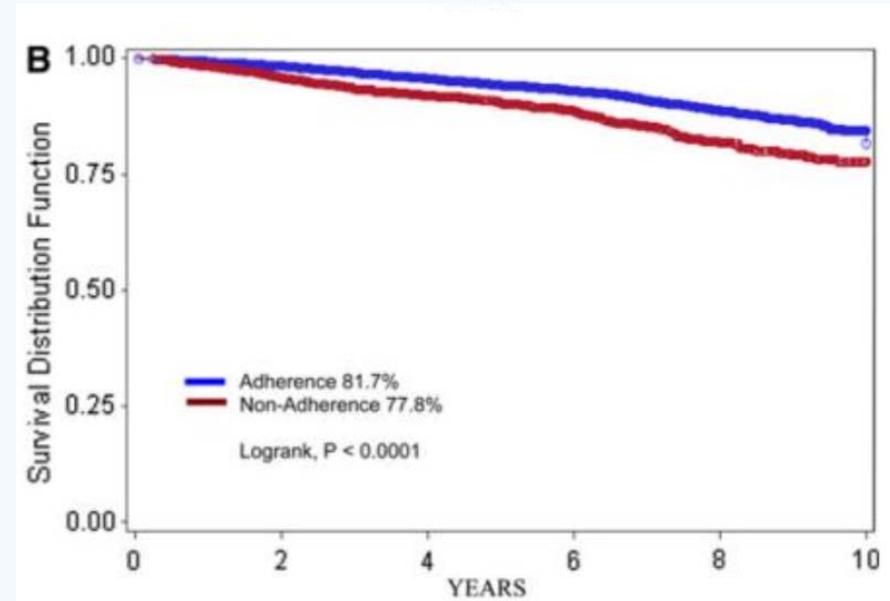


アドヒアランスと治療効果



術後ホルモン療法を開始した乳がん患者のうち計画通りの治療を完遂できた患者は約6割

Hershman DL, et al: J Clin Oncol. (27) 2010



乳がん術後補助療法患者において
ノンアドヒアランス群では生存率が低い

Hershman DL, et al: Breast Cancer Res Treat. (2) 2011

悪心・嘔吐のタイプ

■ 急性悪心・嘔吐

化学療法後、24時間以内に発現する悪心・嘔吐

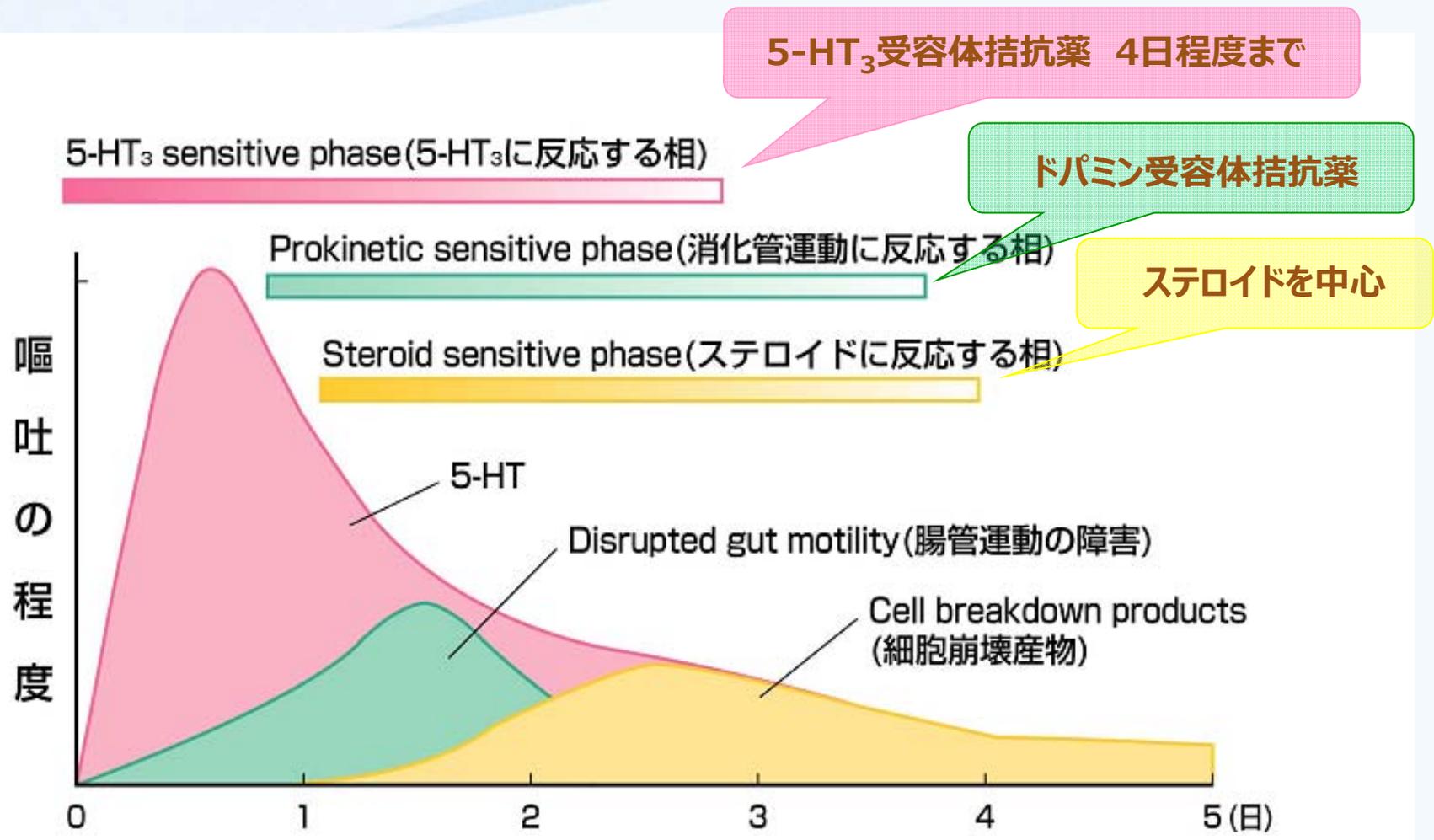
■ 遅延性悪心・嘔吐

化学療法後、24時間以降に2～5日間発現する
悪心・嘔吐

■ 予測性悪心・嘔吐

化学療法を開始する前から発現する悪心・嘔吐

悪心・嘔吐のメカニズム



症状の出現時期により使用する薬剤が異なる

NCCN ガイドライン制吐療法 高度催吐性リスクの経静脈化学療法

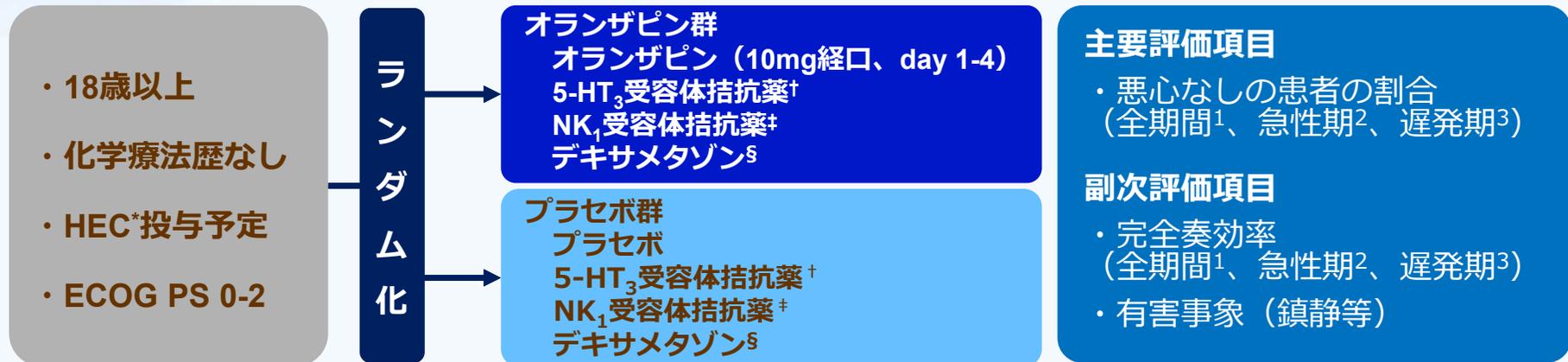
day 1 : A~Fのオプションから選択（記載順に意味はない）
すべての治療はカテゴリー1、化学療法前に投与

day 2, 3, 4

<p>E: ・ オランザピン 10mg経口1回投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ パロノセトロン 0.25mg*静注1回投与 ・ デキサメタゾン 20mg静注1回投与 	<p>E: ・ オランザピン 10mg経口 1日1回、day 2, 3, 4</p>
<p>F: ・ アプレピタント125mg経口または ホスアプレピタント150mg静注1回投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5-HT₃受容体拮抗薬（一剤を選択） <ul style="list-style-type: none"> ↳ パロノセトロン 0.25mg*静注1回投与 ↳ グラニセトロン 10mg皮下注*、または2mg経口、または0.01mg/kg（最高1mg）静注の1回投与、または3.1mg/24hrの経皮吸収剤*を化学療法開始24-48時間前に貼付する。 <ul style="list-style-type: none"> ↳ オンダンセトロン 16-24mg*経口、または8-16mg*静注1回投与 ↳ Dolasetron* 100mg経口1回投与 ・ デキサメタゾン 12mg経口/静注1回投与 ・ オランザピン10mg経口1回投与 	<p>F: ・ アプレピタント 80mg 経口1日1回、day 2, 3 (day 1にアプレピタントを投与した場合)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ デキサメタゾン 8mg経口/静注1日1回、day 2, 3, 4 ・ オランザピン 10mg経口 1日1回、day 2, 3, 4

海外プラセボ対象試験

二重盲検ランダム化試験 (NCT02116530)



層別因子

- 性別
- 化学療法レジメン (シスプラチン併用療法 vs. アンスラサイクリン+シクロホスファミド)
- 5-HT₃受容体拮抗薬 (パロノセトロン、オンダンセトロン、グラニセトロン)

*高度催吐性化学療法 (シスプラチン \geq 70mg/m²、またはドキシソルビシン60mg/m²+シクロホスファミド600mg/m²)

[†]パロノセトロン (0.25mg*静注)、グラニセトロン (1mg静注または2mg経口) またはオンダンセトロン (8mg*静注または経口) をday 1に投与

[‡]ホスアプレピタント (150mg静注、day 1)、またはアプレピタント (125mg経口、day 1および80mg経口、day 2-3)

[§]デキサメタゾン (12mg経口、day 1、および8mg経口、day 2-4)

¹10~120時間、²0~24時間、³25~120時間

目的:	プラセボに対するオランザピンの悪心および嘔吐予防効果を検討する。
対象:	初回治療として高度催吐性化学療法を受ける患者401例。
方法:	5-HT ₃ 受容体拮抗薬+NK ₁ 受容体拮抗薬+デキサメタゾンによる制吐療法に、ジプレキサまたはプラセボを併用投与した。
評価項目:	主要評価項目は悪心なしの患者の割合、副次評価項目は完全奏効率。
解析計画:	2治療群間の評価項目の比較には χ^2 検定を用いた。
安全性:	オランザピンと因果関係が疑われるGrade 3-4の有害事象はみられなかった。Grade 5有害事象は出現しなかった。

臨床成績 悪心なしの患者の割合（主要評価項目）

期間	オランザピン群 (192例)	プラセボ群 (188例)	p値 [†]	調整 p値 [‡]
急性期（0～24時間）	73.8 (135/183)	45.3 (82/181)	<0.001	0.002
遅発期（25～120時間）	42.4 (75/177)	25.4 (45/177)	0.001	0.002
全期間（0～120時間）	37.3 (66/177)	21.9 (39/178)	0.002	0.002

割合%（例数）

†p値はカイ二乗検定を用いて算出

‡p値はシムズ・ゲートキーピング法を用いて算出

臨床成績 完全奏効率*（副次評価項目）

期間	オランザピン群 (n=192)	プラセボ群 (n=188)	p値 [†]	調整 p値 [‡]
急性期（0～24時間）	85.7(156/182)	64.6(117/181)	<0.001	<0.001
遅発期（25～120時間）	66.9(109/163)	52.4(88/168)	0.007	0.007
全期間（0～120時間）	63.6(103/162)	40.6(69/170)	<0.001	<0.001

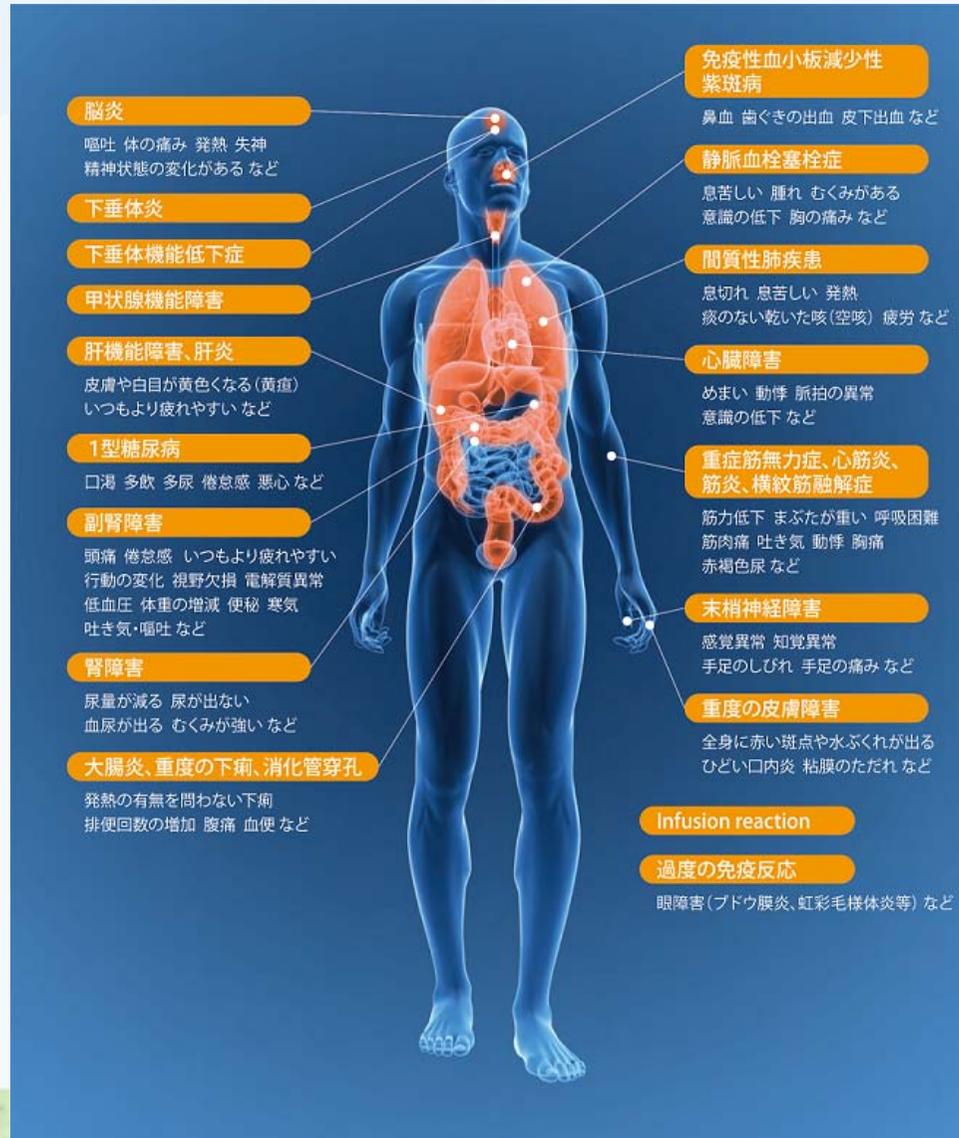
割合%（例数）

*完全奏効（副次評価項目）は嘔吐なし、および救済治療なしと定義

†p値はカイ二乗検定を用いて算出

‡p値はシムズ・ゲートキーピング法を用いて算出

irAE（免疫関連副作用）について



- 1型糖尿病
 - 薬剤性間質性肺炎
 - 内分泌障害
 - 下痢・大腸炎
- 等

Hazardous Drugs (HD)

- 医療従事者に発がん性や生殖毒性、催奇形性などのリスクをもたらす可能性のある薬剤

【NIOSHの定義】

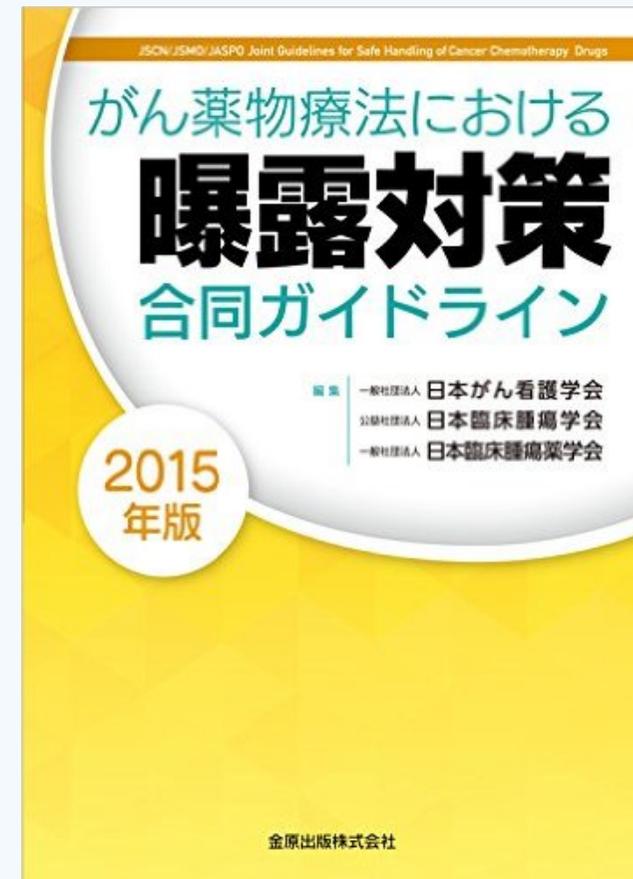
- ① 発がん性
- ② 催奇性または他の発生毒性
- ③ 生殖毒性
- ④ 低用量での臓器障害
- ⑤ 遺伝毒性
- ⑥ 上記分類に類似する構造と毒性プロファイルを有する新薬

6項目のうち1つ以上満たしている薬剤のことをいう

抗がん薬
抗ウイルス薬
ホルモン剤
分子標的薬
免疫抑制剤
抗てんかん剤
⋮

がん薬物療法における 曝露対策合同ガイドライン

- 3学会（日本がん看護学会・日本臨床腫瘍学会・日本臨床腫瘍薬学会）が合同で作成した本邦初の総合的な曝露対策ガイドラインである。
- 医師・薬剤師・看護師をはじめとする医療関係者のみならず、清掃業者なども含めた、がん薬物療法に関わる全ての方を対象としている。
- NIOSH Alert (2004)・OSHA (1986)・ASHP (2006)・ONS (2011)・ISOPP (2007)の海外のガイドラインを参考に、日本のがん薬物治療の状況に即したガイドラインとなっている。



HDのセーフハンドリングにおける優先度 ～ヒエラルキーコントロール～

【効果】

高

Prevention
(防護)

レベル1 : 除去、置換、代替
毒性がない、あるいは毒性が少ない製品への変更

レベル2 : 危険物/汚染源の隔離 ~ CSTDの使用
発生源で汚染物質を封じ込めることで、人および物質の汚染を防止する

レベル3 : エンジニアコントロール/換気
~安全キャビネット(BSC)、アイソレーター
毒性物質の濃度を低減するための、局所および施設全体の換気もしくは抽出

レベル3B: 人事管理/組織対応
曝露期間が低減されるように業務を組み立てる
曝露する被雇用者数が少なくなるようにする

レベル4 : 個人用防護具(PPE)
個人用防護具により個々の作業を守る

低

Protection
(保護)

参考文献: ISOPP Standards and Practice (2007)

ONS Safe Handling of Hazardous Drugs 2nd edition (2011)

EU Directive (90/394/EEG): Official Journal of the European Union L 158 of 30 April 2004

がん患者周辺より検出されるCPA

測定箇所	平均CPA	陽性検出率
便器の外側	0.28 ng/cm ²	100 %
患者洗浄に使用した布	10 ng/cm ²	100 %
患者拭き取りに使用したタオル	13 ng/cm ²	89 %
患者の枕	2.6 ng/cm ²	71 %
シーツ	1.8 ng/cm ²	79 %

参考文献: Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H. [2005]. "Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Hospitals during Preparation, Nursing and Cleaning Activities", Int Arch Occup Environ Health, 78: 403-412.

患者体液／排泄物の取り扱い

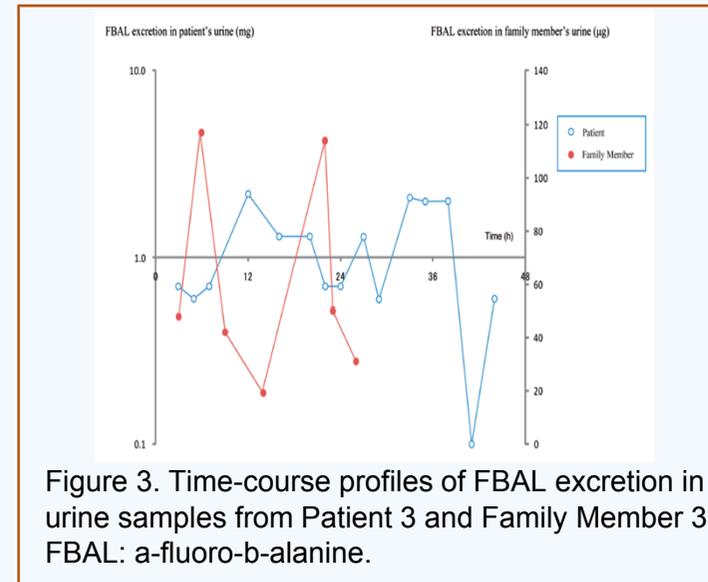
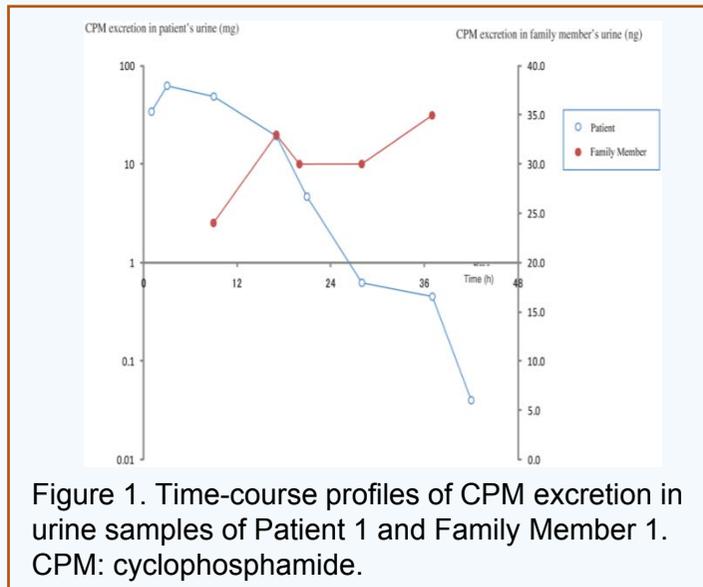
	対策方法
排泄物の取り扱い	48時間以内にHD投与を受けた患者の排泄物を取り扱う時は、適切なPPE(マスク、ガウン、手袋、フェイスシールドなど)を着用する →さらに長い時間排泄されるHDについては、薬剤ごとに検討
蓄尿	できるかぎり蓄尿は避ける 尿量測定を行うことは可能な限り避け、排泄物に触れない工夫として、体重により水分出納を管理する
廃棄	オムツなどの排泄物の廃棄、PPEなどの使用物品の廃棄はHD専用のジッパーを有するビニールバッグに入れ、専用の容器に廃棄する
患者指導	男性の場合、洋式トイレを使用し座位で排尿する 排泄物を流す時は、便器の蓋をする

参考文献: ONS Safe Handling of Hazardous Drugs 2nd edition (2011), pp.47-50.

がん患者家族の曝露

【目的】外来化学療法を受けている患者及びその家族の尿中抗がん薬を測定し、曝露の有無を調べた。

【結果】シクロホスファミド治療中の患者家族及び5FU治療中の患者家族からシクロホスファミド、FBAL (5FU代謝物; α -fluoro- β -alanine) が検出された。



【結論】抗がん薬治療を受ける患者の家族に対しても曝露対策が重要であることが示唆された。

Michiko Yuki, Satoko Sekine, Kanae Takase, Takashi Ishida and Paul JM Sessink : Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. *J Oncol Pharm Pract*, 2013 Sep;19(3):208-17.

Method for measurement of the amount of drugs attached to the surface of antineoplastic agent injection vials



Extraction



Concentration



Measurement

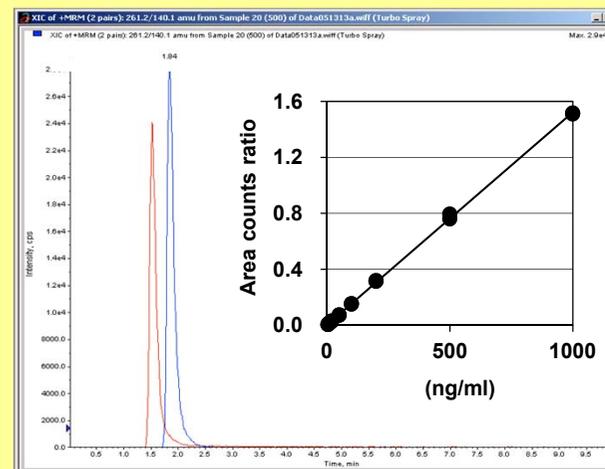
Method

Soak vials/ampule into methanol and
Sonicate for 10 minutes

↓
Evaporation

↓
Elution by appropriate buffer

↓
Measurement by LC-MS/MS



Typical chromatogram and standard curve

成分付着量の測定

a. 5-FU注250mg

Lot.	No.	ng/vial
A	001	ND
	002	ND
	003	ND
	004	ND
	005	ND
	006	ND
	007	ND
	008	ND
	009	< 3
	010	ND
B	011	ND
	012	ND
	013	ND
	014	ND
	015	ND
	016	ND
	017	ND
	018	ND
	019	ND
	020	ND
C	021	ND
	022	ND
	023	ND
	024	ND
	025	ND
	026	ND
	027	ND
	028	ND
	029	ND
	030	ND

b. 5-FU注1000mg

Lot.	No.	ng/vial
A	001	ND
	002	ND
	003	ND
	004	ND
	005	5.90
B	006	ND
	007	ND
	008	ND
	009	ND
	010	ND
C	011	ND
	012	ND
	013	ND
	014	ND
	015	ND
D	016	ND
	017	ND
	018	ND
	019	ND
	020	< 3
E	021	ND
	022	ND
	023	< 3
	024	< 3
	025	< 3

ND; not detected、 <3; 検出限界未満

成分付着量の測定

a. 注射用エンドキサン[®]100mg

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
A	001	< 3	B	011	< 3	C	021	< 3
	002	10.28		012	< 3		022	< 3
	003	< 3		013	< 3		023	< 3
	004	< 3		014	< 3		024	100.69
	005	< 3		015	< 3		025	< 3
	006	< 3		016	< 3		026	< 3
	007	20.74		017	< 3		027	< 3
	008	< 3		018	< 3		028	< 3
	009	< 3		019	< 3		029	< 3
	010	< 3		020	< 3		030	< 3

b. 注射用エンドキサン[®]500mg

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
D	001	18.43	E	004	< 3	F	007	< 3
	002	15.50		005	8.19		008	< 3
	003	6.91		006	< 3		009	< 3

<3; 検出限界未満

成分付着量の測定

a. ジェムザール®注射用200mg

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
A	001	9.47	B	004	< 6	C	007	< 6
	002	< 6		005	< 6		008	< 6
	003	< 6		006	< 6		009	< 6

b. ジェムザール®注射用1g

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
D	001	69.19	E	004	46.22	F	007	1005.64
	002	31.19		005	42.03		008	393.27
	003	53.19		006	37.12		009	1082.38

<6; 検出限界未満

c. アリムタ®注射用100mg

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
A	001	< 3	B	004	ND	C	007	< 3
	002	< 3		005	ND		008	< 3
	003	< 3		006	ND		009	< 3

d. アリムタ®注射用500mg

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
D	001	ND	E	004	ND	F	007	< 3
	002	ND		005	ND		008	< 3
	003	ND		006	ND		009	< 3

ND; not detected、< 3; 検出限界未満

成分付着量の測定

e. パクリタキセル注30mg/5mL「NK」

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
A	001	ND	B	004	ND	C	007	ND
	002	ND		005	ND		008	ND
	003	ND		006	ND		009	ND

f. パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」

Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial	Lot.	No.	ng/vial
D	001	ND	E	004	ND	F	007	ND
	002	ND		005	ND		008	ND
	003	ND		006	ND		009	ND

ND; not detected

院内での勉強会の開催

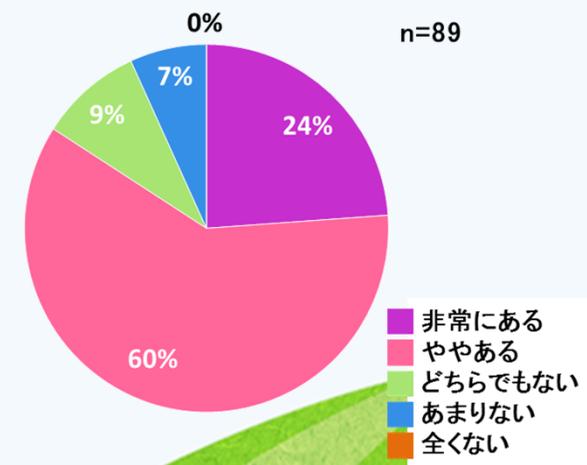
抗がん剤による曝露に
関する勉強会
(医師、看護師、薬剤師を対象)

- ✓ 薬剤師、看護師による講義
- ✓ 100名を超える参加者



参加者のほぼ**全員**が抗がん剤の
取り扱いに不安を抱えながら業務

曝露への不安



曝露対策のポイント

- 職種横断的に組織全体で取り組む
- 現状の把握（メディカルサーベイランス）
- 正しい知識、手技を共有する（教育・研修）
- 優先順位をつけてできることから対応を図る
- 対応の実践とアウトカムの公表（評価）
- 運用手順の随時更新（継続）



ご清聴ありがとうございました