

2019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

Keio University



目次

はじめに	1
薬学研究科がんプロ実施体制	2

薬学研究科主催セミナー・研修会

2019年5月15日開催 2019年度 慶應義塾大学薬学部 がんプロフェッショナルセミナー	3
2019年6月15日開催 2019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部がんプロフェッショナル研修会	6
2019年10月6日開催 2019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部がんプロフェッショナル研修会	52
2020年1月19日開催 2019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部がんプロフェッショナル研修会	87

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 三澤 日出巳

「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養成プラン」を全国的なテーマとし、がんゲノム医療(プレジジョン・メデシシ)、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、緩和医療等がキーワードとされています。慶應義塾からは薬学研究科、医学研究科、健康マネジメント研究科の3研究科が、東京医科歯科大学を代表校とする8大学の拠点に参加しております。当拠点の第3期のテーマは、「未来がん医療プロフェッショナル(未来がんプロフェッショナル)養成プラン」を掲げ、人口が集中する都心の大学と高齢化や過疎化が進む東北地区の大学がそれぞれの特徴を生かしながら、全国どこにいても最新のがん診療を受けられる医療の均てん化を目指した活動が展開されています。その中で、薬剤師や薬学関係者は、その目標に向かってどのように貢献できるのかを模索をして参りました。

慶應義塾薬学研究科では、2019年度は博士課程の4名ががんプロ大学院コース(薬学がん研究者養成コース)を選択してくれました。彼らには立派な博士論文を仕上げてくださいるとともに、卒後もそれぞれの分野でがんを専門とする薬剤師や研究者として巣立って行ってくださることを期待しております。2019年度は、とくにゲノム医療を取り上げ、薬剤師が果たす役割について講演会・グループディスカッションや市民講座が行われました。「がんプロ」を通じて、新たながん診療の方向性が示せたのではないかと考えております。



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

2019年度は、第3期がんプロフェッショナルの3年目を迎え、活発な活動が行われました。まず、大学院コースでは新たに4名の博士課程大学院生が、がんプロコースを選択し研究活動を開始いたしました。インテンシブコースでは、本年度はゲノム医療にフォーカスを当てて、公開講座をプラットフォームにした研修会を開催しました。5月には次世代シーケンサー入門講義を国立がん研究センターの山本雄介先生にお願いいたしました。6月には、静岡県立大学の辻大樹先生および滋賀医科大学 寺田智祐先生にご講演いただきました。10月には、乳がんを取り上げて慶應義塾大学 四十物絵理子先生、国立がん研究センター 宇田川涼子先生によるご講演の後、がん研究会有明病院の川上和宜先生にコーディネーターを務めていただき少人数による症例検討会を行いました。1月の市民講座では、国立がん研究センターの橋本浩伸先生にがん専門薬剤師についてご紹介いただきました。

2019年度は中間評価を受け、各大学が定期的な活動を続けている中、大学間の連携不足や修了者のキャリアパスを見据えたプログラムの構築の必要性といった指摘を受け、B評価に止まりました。実際には、大学や専門分野の枠を超えて、学生や教員の交流が頻繁に行われていますが、施設横断的な各専門部会での活動を、もっと目に見える形で遂行してゆくことが話し合われました。

第3期がんプロは後半に入り、2020年度は最終的成果を視野に入れた活動が行えればと思います。多くの皆様のご参加をお待ちして居ります。

参考) 参加8大学12研究科: 東京医科歯科大学(代表校、大学院医歯学総合研究科)、秋田大学(大学院医学系研究科)、慶應義塾大学(医学研究科、薬学研究科、健康マネジメント研究科)、国際医療福祉大(医学研究科、薬学研究科、医療福祉学研究科)、聖マリアンナ医科大学(大学院医学系研究科)、東京医科大学(大学院医学系研究科)、東京薬科大学(薬学研究科)、弘前大学(大学院医学系研究科)

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 三澤 日出巳

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

医薬品開発規制科学講座

教授 漆原 尚巳

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

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

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

2019年5月15日(水)

16:30～18:00

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2019年度
慶應義塾大学薬学部
がんプロフェッショナルセミナー

◆ 講演

がんゲノム研究・医療のための次世代シーケンサー入門講座

国立がん研究センター研究所

細胞情報学分野 主任研究員 山本 雄介

受講資格：大学院生

受講者： 22名



2019年度

慶應義塾大学薬学部

がんプロフェッショナルセミナー

2019年 5月15日(水)

16:30 - 18:00

「がんゲノム研究・医療のための次世代シーケンサー入門講座」

まったく初めての人のために、次世代シーケンサーの原理・解析法とがん研究・医療への応用についてわかりやすく解説していただきます。

■講師

山本雄介 先生

国立がん研究センター研究所
細胞情報学分野 主任研究員

- ・定員 : 50名 / 受講料 : 無料
- ・申込 : 不要
- ・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



- 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

山本 雄介（やまもと ゆうすけ）

国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 主任研究員

2004年 3月 早稲田大学 教育学部理学科生物学専修 卒業
2006年 3月 早稲田大学大学院理工学研究科生命理工学専攻修士課程 修了
2006年 4月 日本学術振興会特別研究員 (DC1)
2008年 3月 早稲田大学大学院理工学研究科生命理工学専攻博士課程 早期修了
2008年 4月 日本学術振興会特別研究員 (PD)
2008年 10月 シンガポールゲノム研究所 ポストドクトラルフェロー
2012年 12月 米国ジャクソン研究所 リサーチサイエンティスト
2015年 7月 現職 国立がん研究センター 主任研究員

2019年6月15日(日)

13:50～16:50

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2019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

第一部

医療品添付文書とPGx情報：

がん薬物療法における個別化医療の実際

静岡県立大学 薬学部薬学科・薬学研究院 講師 辻 大樹

第二部

がんゲノム医療における薬剤師の役割

滋賀医科大学医学部附属病院 教授・薬剤部長 寺田智祐

受講資格：薬剤師

受講者： 95名

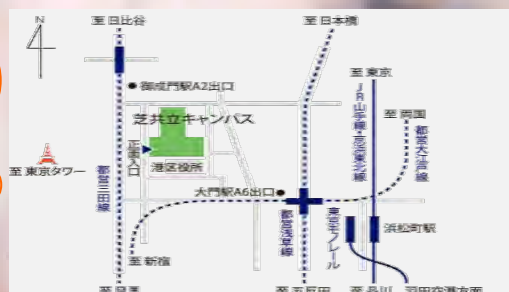


第1回がんプロフェッショナル研修会

2019年6月15日(土)

13:50 - 16:50 (受付 13:00~)

- ・定員：50名 / 受講料：2,500円
- ・申込締切：6月10日(月)
- ・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



第一部： 医療品添付文書とPGx情報：

13:50~15:20 **がん薬物療法における個別化医療の実際**

辻 大樹 静岡県立大学 薬学部薬学科・薬学研究院 講師

第二部： がんゲノム医療における薬剤師の役割

15:20~16:50

寺田 智祐 滋賀医科大学医学部附属病院 教授・薬剤部長

<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(申請中)

<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。

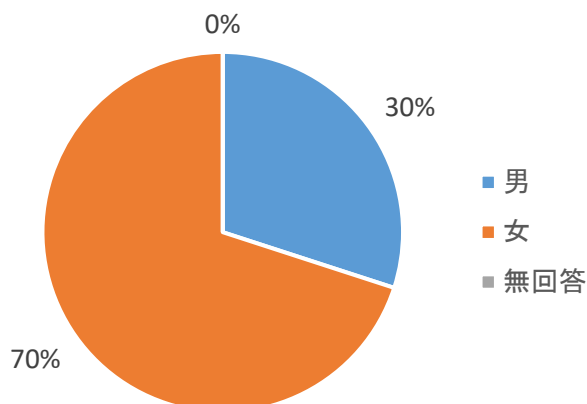
■主催：慶應義塾大学薬学部
 ■共催：文部科学省 多様な新ニーズに対応する
 「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン
 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン

■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

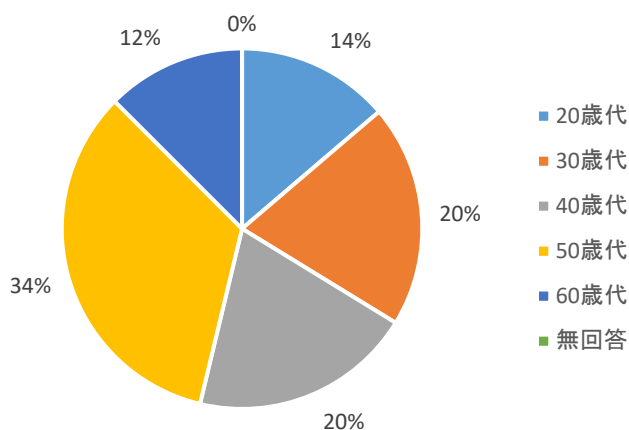
第1回 がんプロフェッショナル研修会 アンケート集計結果

(受講者数：95名 回収枚数：80枚)

(1) 性別
男：24名
女：56名
無回答：0名

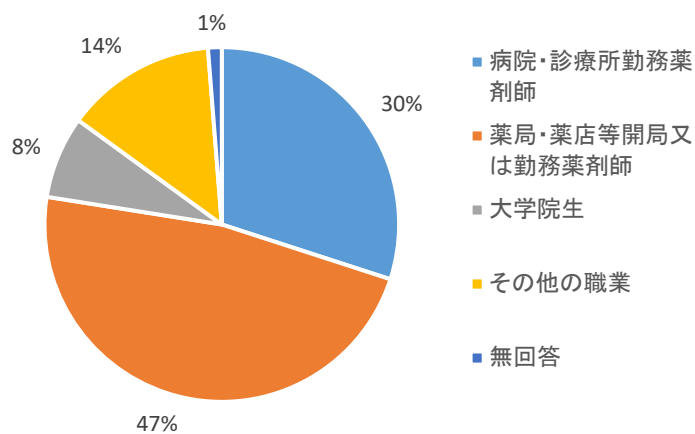


(2) 年齢
20歳代：11名
30歳代：16名
40歳代：16名
50歳代：27名
60歳以上：10名
無回答：0名



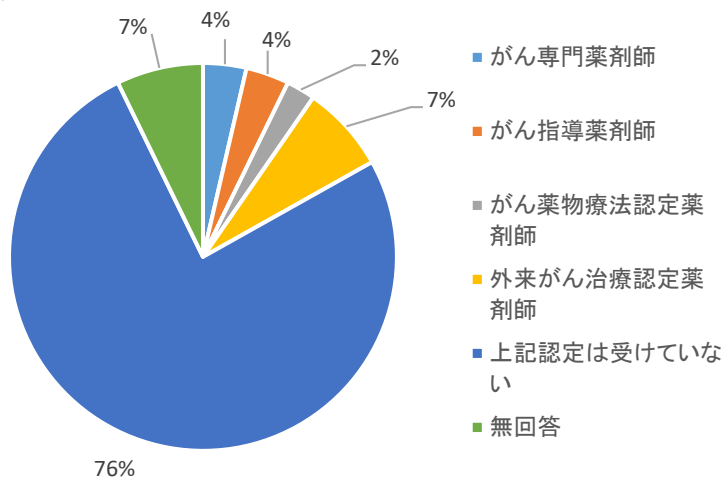
(3) 職業

病院・診療所勤務薬剤師：24名
薬局・薬店等開局又は勤務薬剤師：38名
大学院生：6名
その他の職業：11名
無回答：1名



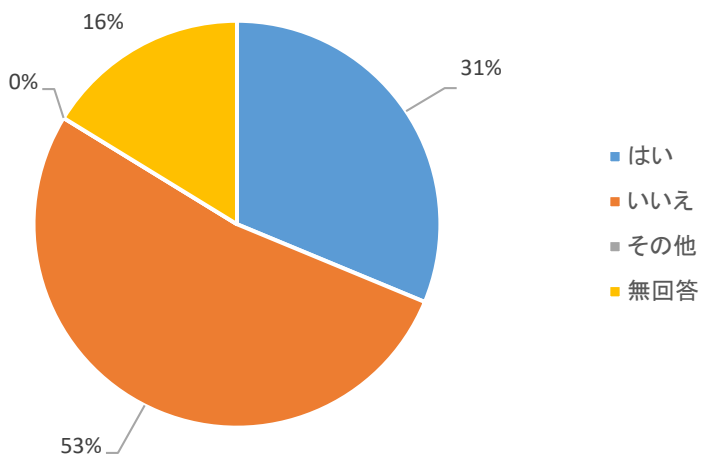
(4) 資格

がん専門薬剤師：3名
がん指導薬剤師：3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：6名
上記認定は受けていない：63名
無回答：6名



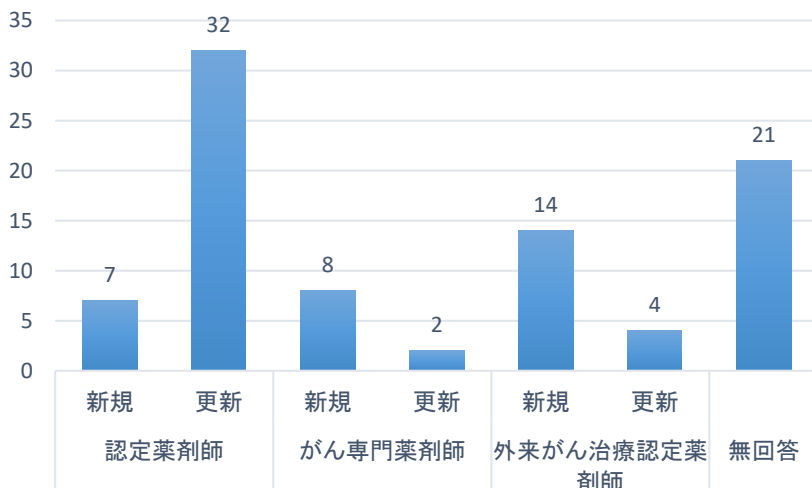
(5) 今後、がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師、がん指導薬剤師、外来がん治療認定薬剤師の資格を取得する予定はありますか。

はい： 25名
いいえ：42名
その他： 0名
無回答：13名



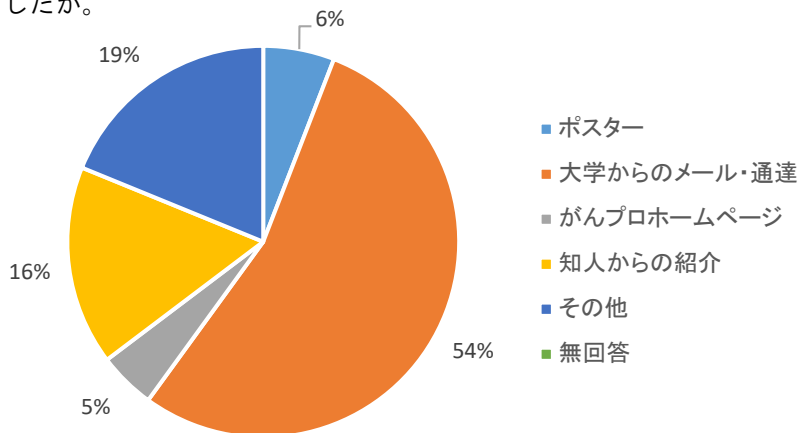
(6) 今回取得する認定単位をどのように使用
 しますか。(複数回答)

- ・ 認定薬剤師
 (新規：7名 更新：32名)
- ・ がん専門薬剤師
 (新規：8名 更新：2名)
- ・ 外来がん治療認定薬剤師
 (新規：14名 更新：4名)
- ・ 無回答：21名



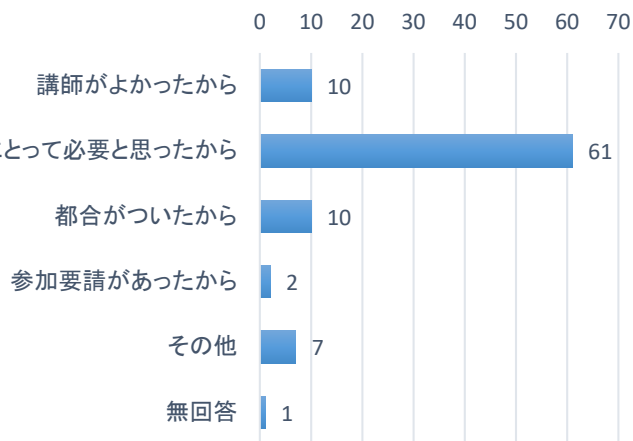
(7) 本研修会は、どのような方法で知りましたか。

- ポスター：5名
- 大学からのメール・通達：46名
- がんプロホームページ：4名
- 知人からの紹介：14名
- その他：16名
- 無回答：0名



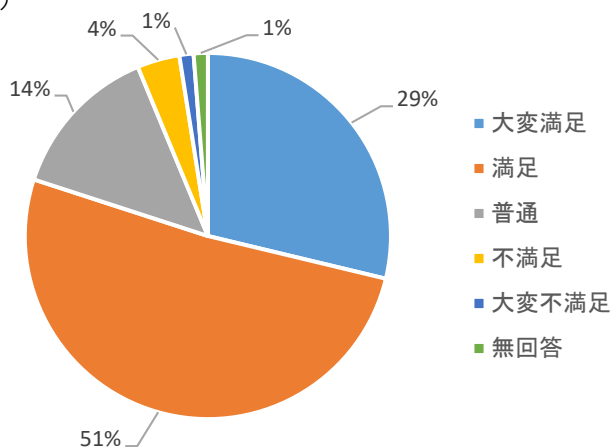
(8) 本研修会に参加して頂いた理由は何でしょうか。
 (複数回答)

- 講師が良かったから：10名
- 自分自身にとって必要と思ったから：61名
- 都合が良かったから：10名
- 参加要請があったから：2名
- その他：7名
- 無回答：1名



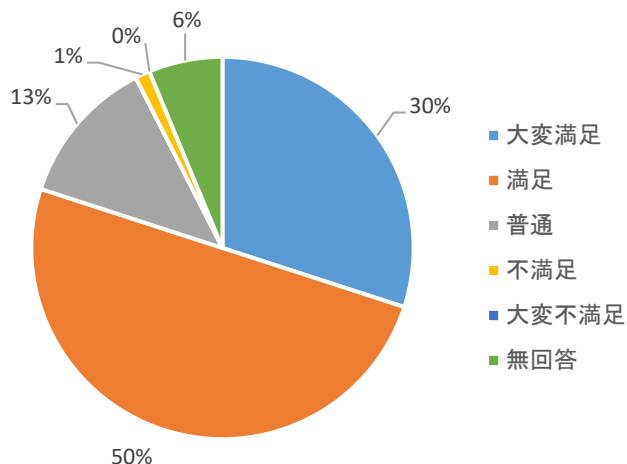
(9) 本講演会について感想をお聞かせ下さい。(第一部)

大変満足 : 23名
 満足 : 41名
 普通 : 11名
 不満足 : 3名
 大変不満 : 1名
 無回答 : 1名



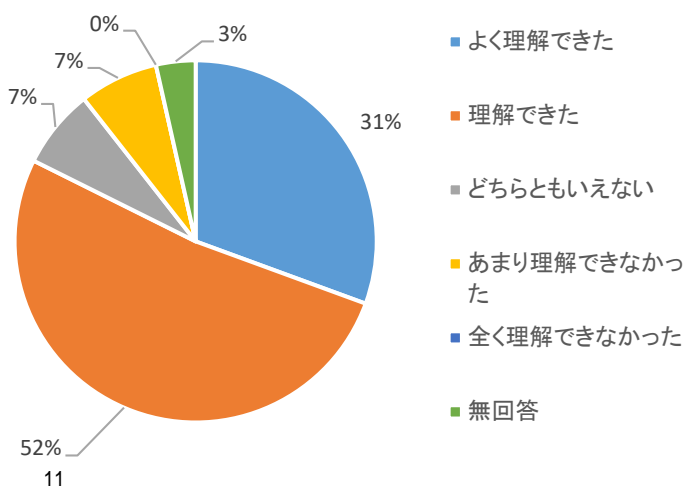
(9) 本講演会について感想をお聞かせ下さい。(第二部)

大変満足 : 24名
 満足 : 40名
 普通 : 10名
 不満足 : 1名
 大変不満 : 0名
 無回答 : 5名



(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 : 26名
 理解できた : 44名
 どちらともいえない : 6名
 あまり理解できなかった : 6名
 全く理解できなかった : 0名
 無回答 : 3名



*あまり理解できなかった、又は全く理解できなかったと回答された方へ。
差し支えなければその理由をお聞かせください。

- ・ 大変わかりやすいお話でした。まず勉強しないと！と思いました。全体を捉えられるくらいの知識は、早急にみがかく必要と認識出来たこと。
- ・ まだまだ自分の学習が追いついていなくて、理解が困難なところは多々ありましたが、自分の学力不足の部分がわかって良かったです。
- ・ 前半/内容は最先端のようだが、早口すぎて理解するのが難しかった。演者が全く聴講者の方を見ていなくて、早口が加速してしまい、途中で理解するのを諦めた。(できる限り資料で理解しようと努力)
- ・ すでに知っている事が多かったのは残念でした。
- ・ がんゲノム医療について、大まかな内容が理解できた。
- ・ 薬局薬剤師のためか、テンポが早いと感じた部分があった。
- ・ 少し難しかった。ゲノムの大切さがわかった

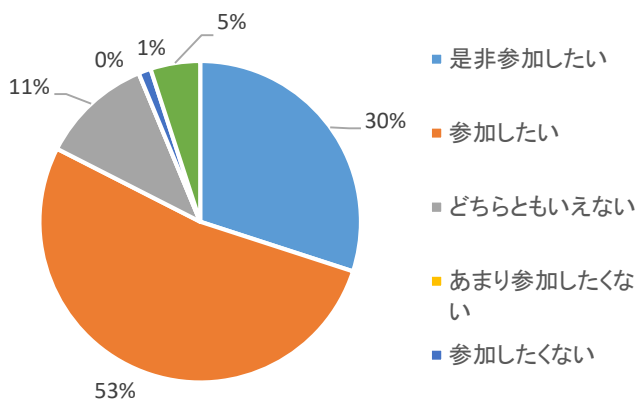
(11) 本講演会に関する感想、ご意見などを自由にお書きください。

- ・ パネル検査によるがん遺伝子検査により、遺伝子多型に基づいて投与量や治療方針を考えていける事から、ゲノム治療の可能性を感じました。
- ・ P G x、添付文書について、とても勉強になり良かったです。がんゲノム医療の大切さがわかり良かったです。
- ・ 辻先生の講義では、実際の薬剤が1st lineになった経緯なども含めお話ししていただき、普段自身が調剤・鑑査する薬への理解を深められました。寺田先生の講義では、がんゲノム医療の実際だけでなく、倫理的配慮等についてもお話しいただき、勉強になりました。
- ・ U G T 1 A 1が生殖細胞系列変異と関係があること、A Z Aに対するN U D T 15についての認識がなかったため、大変参考になりました。P G xを考慮した治療戦略に薬剤師がどう関わっていくのか、参考になりました。
- ・ P G xという言葉を知って初めて聞いたので大変勉強になりました。ゲノム医療はまだT Vで見ただけの世界のように考えていましたが、研究施設のある大学病院では、実臨床での取り組みがここまで行われていると驚きました。
- ・ がんゲノム医療に対して薬剤師が多く介入できるように努力していきたいと感じました。
- ・ 「がんゲノム」という言葉で難しいというイメージで避け続けていましたが、今回基本から教えていただき大変理解できました。
- ・ 話題の内容について講義が受けられて良かったです。
- ・ がんゲノム、まだ実際に恩恵を受けられる人は少ないのかもと思った。治療薬が出来てこなければ使えないのかも。
- ・ 初心者にとっても分かり易かったです。ありがとうございました。
- ・ 知識として知っていること、読めばわかることだけでなく、実際の臨床現場での取り組みや実例などについても講演していただき良かったです。外来治療で受けている患者が薬局に来ることもあり、更に実務に役立つよう学びたい分野です。(相談されることもよくあります)
- ・ 看護婦さん達がどう盛り上がっているのか(Nsさんのレベルとして、どの辺りの方なのかも含めて)興味が生じました。薬剤師同様仕事の種類差があると思うのですが、正しい知識を持って、それを自身の未来にアプライする・・・この合理的、建設的判断は日本人にできるものかな・・・と、国民的性質(格)を考えてしまいました。政治(医療)が進まないのもジェネリックを利用する意識が進まないのも・・・。
- ・ 新しい知識が得られた。
- ・ 勉強になりました。
- ・ わかりやすくご講演いただけたいと思います。レジメにも講演会の資料をもう少し加えていただけるといいと思います。
- ・ がんプロのテーマに添った内容(ゲノム)の話が聴けて良かった。
- ・ とてもいい講演でした。わかりやすい説明、ありがとうございました。
- ・ 医療品の添付文書をもう一度読み返してみなければと思いました。遺伝子多型の検査なども進んでいると感じました。処方箋に検査値ものってこない現実です。また私達の役割も変わってくるのだと痛感しました。もっと改革されなければと実感しました。ありがとうございました。

- ・ ゲノムの役割を確認できた。
- ・ 講演1、少し早口だった。1)と2)の順序が逆が良かった。
- ・ 熱心なご講演ありがとうございます。
- ・ 検査値異常の背景に、個別化医療があることが分かった。
- ・ 内容はあまり被らないようにして頂けるとありがたいかと思います。
- ・ 遺伝カウンセラー養成が今後どの程度不足してくるのか、現状どのような立場に置かれているのか知りたい。
- ・ がんゲノムに関して知識がなさ過ぎて難しかったです。これを機に勉強しようと思います。
- ・ 先進的な医療について、まだまだ知り得ない事がたくさんある事を知った。
- ・ とても勉強になりました。最新の話が聞けてよかったです。
- ・ 抗がん剤による精神障害系の副作用など、詳細について。抗がん剤の有害事象についてはどうかと思った。
- ・ 大変勉強になった。

(12) 今後の研修会にも参加したいと思いませんか。

是非参加したい	: 24名
参加したい	: 42名
どちらともいえない	: 9名
あまり参加したくない	: 0名
参加したくない	: 1名
無回答	: 4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SSIONAL）」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。

- ・ がん発生メカニズムの基礎が足りていないので、基礎を補う講義を希望します。
- ・ 血液内科領域での開催を希望します。
- ・ 土曜日は勤務があるので、日曜日、祝日を中心に開催していただくと有難い。
- ・ ますます先進のがん専門薬剤師と市井の薬局薬剤師がはなれてゆくと、PGxの話しでより考えました。つなぐ方法は、どこにどんな形でありうるのでしょうか？この溝を知らぬ薬局薬剤師が大半ではないかとさえ思うのですが。（私自身ががんプロに参加するようになって、こんなに分かっているのかと進んでいるのかと、毎度驚かされている位です。）また、ボーディングに女性講師の方が少ないと思えます。
- ・ 単位を取得できる講演会を増やして欲しい。地方だと少ない。
- ・ 最新の知見も紹介して頂きたい。
- ・ 様々な講演内容を期待しています。
- ・ 気軽に受講できるこの様な講座をずっと続けていただきたいと思えます。
- ・ 難しいと思えますが、基礎研究と臨床研究の両方の話しを一貫して聞きたい気持ちがあります。
- ・ 分子標的薬の遺伝子変異の適用の背景の知識を増やしたい。
- ・ ゲノム認定施設で実際にパネルディスカッション(エキスパートパネル)に参加されている薬剤師が求められる職能や知識における講演
- ・ 抗がん剤なども新薬がいろいろ出てくるなか、薬剤師としての知識も細かく必要になるなどと思えます。日本臨床腫瘍薬学会も参加をしていました。当院にも癌の患者さんなどがおり、がんプロへ参加している専門性のある職員さんなどには、知識力もあって新ニーズとして期待している。

医療品添付文書とPGx情報： がん薬物療法における個別化医療の実際

静岡県立大学 薬学部薬学科・薬学研究院

講師

辻 大樹

辻 大樹（つじ だいき）

静岡県立大学 薬学部薬学科・薬学研究院 講師

1998年 明治薬科大学薬学部衛生薬学科卒業
2000年 明治薬科大学大学院臨床薬学専攻修了
2000年 聖隷浜松病院薬剤部
2005年 聖隷淡路病院薬剤科
2007年 聖隷浜松病院薬剤部係長
2009年 静岡県立大学 薬学部 臨床薬効解析学分野 助教
静岡県立総合病院 臨床指導薬剤師
2015年 博士（薬学）取得（静岡県立大学）
2017年 静岡県立大学 薬学部 臨床薬効解析学分野 講師

現在に至る

所属学会・委員など

日本医療薬学会（認定薬剤師、指導薬剤師）
日本臨床薬理学会
日本癌治療学会
日本臨床腫瘍学会
日本臨床腫瘍薬学会
日本災害医療薬剤師学会
静岡県病院薬剤師会 学術部 がん専門薬剤師部門 委員
日本医療薬学会 医療薬学学術第2小委員会 委員

受賞

第1回江口記念がん優秀論文賞（日本病院薬剤師会）

主要著書

新臨床腫瘍薬学（株式会社 じほう）
薬物療法問題集 コモンな50疾患・150題で実力がつく！（株式会社 じほう）

参考サイト

静岡県立大学 薬学部 臨床薬効解析学分野
<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/clinphar/>

国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」
<https://www.ncc.go.jp/jp/cis/divisions/info/ganjoho/index.html>

医薬品添付文書とPGx情報： がん薬物療法における個別化医療の実際



静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野
辻 大樹

慶応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」

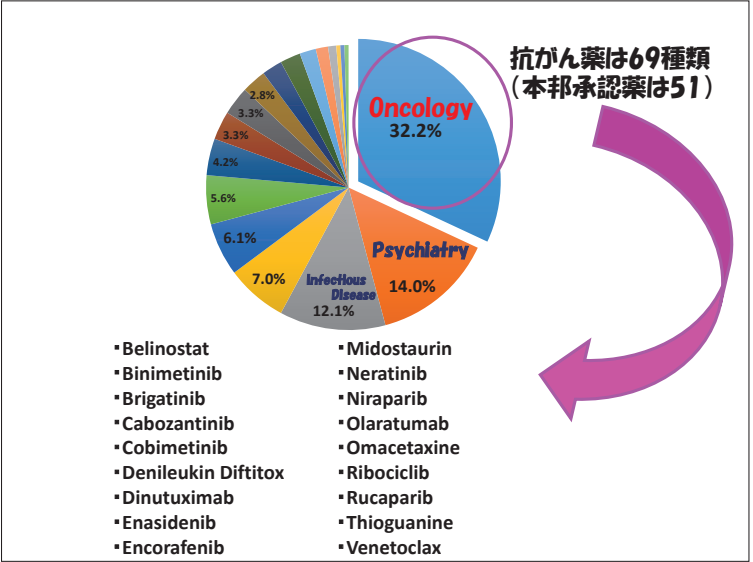
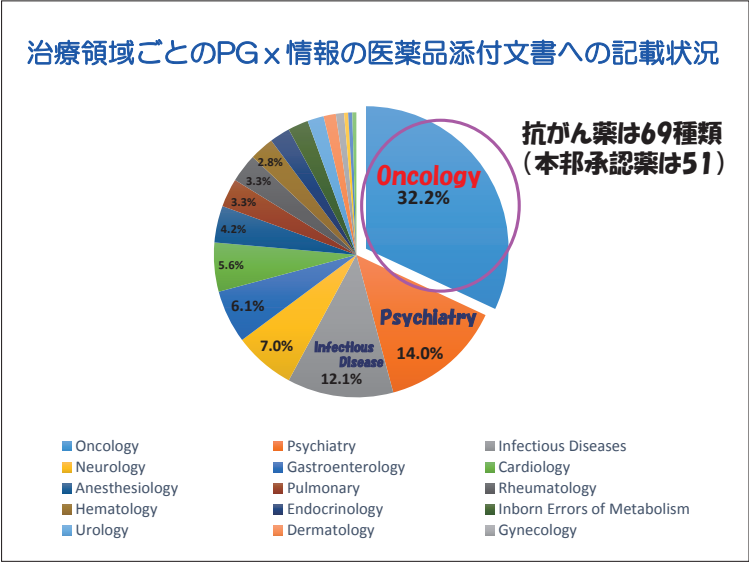
Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

Drug	Therapeutic Area	Biomarker	Referenced Subgroup	Labeling Section
Warfarin (4)	Hematology	PROC	Protein C deficient	Warnings and Precautions
Warfarin (3)	Hematology	PROS1	Protein S deficient	Warnings and Precautions
Warfarin (2)	Hematology	VKORC1	VKORC1 rs9923231 A allele carriers	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
Warfarin (1)	Hematology	CYP2C9	CYP2C9 intermediate or poor metabolizers	Dosage and Administration, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Verapamil	Psychiatry	CYP2D6	CYP2D6 poor metabolizers	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
Voriconazole	Infectious Diseases	CYP2C19	CYP2C19 intermediate or poor metabolizers	Clinical Pharmacology
Venlafaxine	Psychiatry	CYP2D6	CYP2D6 poor metabolizers	Precautions
Vemurafenib (2)	Oncology	NRAS	NRAS mutation positive	Warnings and Precautions, Adverse Reactions
Vemurafenib (1)	Oncology	BRAF	BRAF V600E mutation positive	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information

Page Last Updated: 08/03/2018

214の薬物にPGxバイオマーカーに関する記載

<https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>



代表的なバイオマーカーと抗がん薬

バイオマーカー	がん種	標的分子の異常	主な治療薬
HER2	乳癌、胃癌	増幅・過剰発現	トラスツズマブ、ラパチニブ、トラスツズマブ エムタンシン
BCR-ABL	慢性骨髄性白血病	遺伝子相互転座による融合遺伝子	イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ
KIT	消化管間質腫瘍	遺伝子変異	イマチニブ
EGFR	非小細胞肺癌	遺伝子変異	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ
ALK	非小細胞肺癌	遺伝子再構成による融合遺伝子	クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ
ROS1	非小細胞肺癌	遺伝子再構成による融合遺伝子	クリゾチニブ
RAS	結腸・直腸癌	遺伝子変異	セツキシマブ、パニツムマブ
BRAF	悪性黒色腫 非小細胞肺癌	遺伝子変異	ベムラフェニブ、トラメチニブ、ダブラフェニブ
PML-RARA	急性前骨髄球性白血病	遺伝子相互転座による融合遺伝子	トレチノイン、三酸化二ヒ素
UGT1A1	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、胃癌、結腸・直腸癌など	遺伝子変異	イリノテカン、ニロチニブ
BRCA1/2	乳癌	遺伝子変異	オラパリブ

ファーマコゲノミクス (PGx) 検査

	体細胞の変異	生殖細胞系列の変異
遺伝子変化を認める細胞	がん細胞	すべての細胞
解析対象	がん細胞 (ゲノムDNA)	血液、唾液など (ゲノムDNA)
具体例	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RAS, RET, MET	UGT1A1, CYP2D6, NUDT15, HLA-A, HLA-B, BRCA1/2
保険診療	多くが保険適用	UGT1A1, NUDT15, BRCA1/2
次世代との情報共有	共有しない	共有する

生殖細胞系列遺伝子検査で保険診療としてPGx検査の対象となっているもの

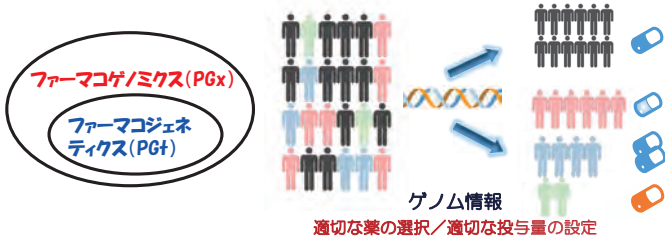
- イリノテカン：UGT1A1
- アザチオプリン、6-メルカプトプリン：NUDT15
- オラパリブ：BRCA1/2

ファーマコゲノミクス (PGx) とは？

ゲノム薬理学における用語集 (ICH E15ガイドライン)

2.2.1 定義

- **ゲノム薬理学 (ファーマコゲノミクス/Pharmacogenomics: PGx)**
薬物応答と関連するDNA及びRNAの特性の変異に関する研究
- **薬理遺伝学 (ファーマコジェネチクス/Pharmacogenetics: PGt)**
ゲノム薬理学 (PGx) の一部であり、次のように定義される：
薬物応答と関連するDNA配列の変異に関する研究



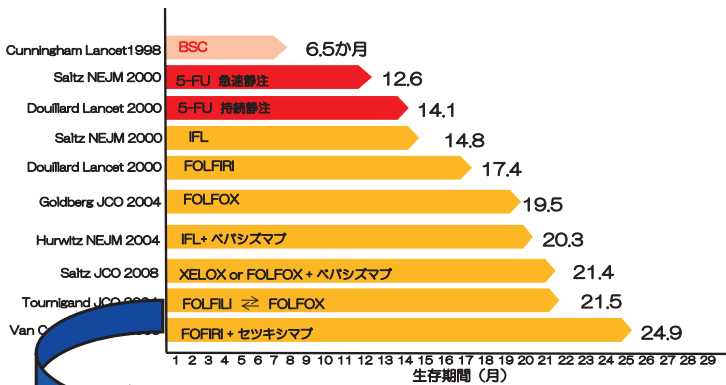
Contents

- 医薬品添付文書と遺伝子多型情報

結腸・直腸癌

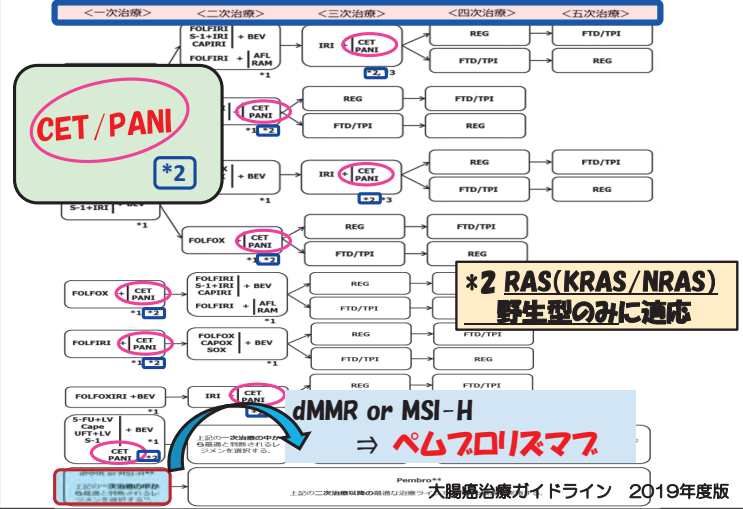
体細胞遺伝子：RAS, EGFR, ALK, BRAF, ROS1
生殖細胞系列遺伝子：UGT1A1, BRCA1/2

切除不能結腸・直腸がんの延命効果

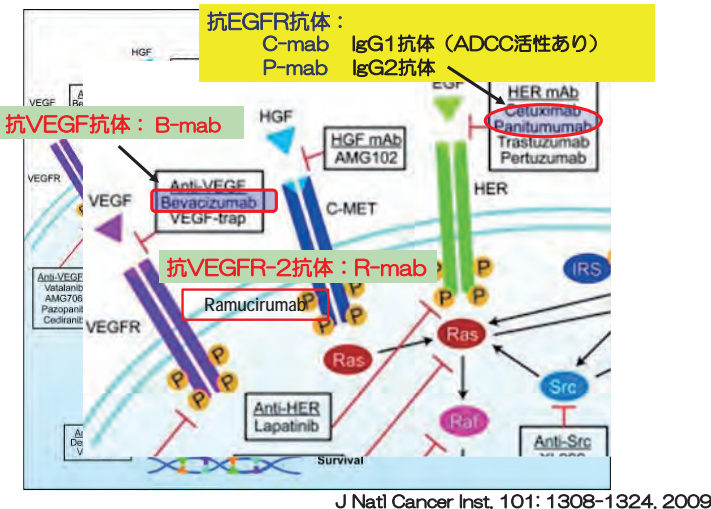


パニツマブ、ラムシルマブ、アフレルセプト、レゴラフェニブ、TAS-102、ペムブロリスマブ・・・
⇒ MSIは30ヶ月を超える

切除不能大腸がんに対する治療ストラテジー

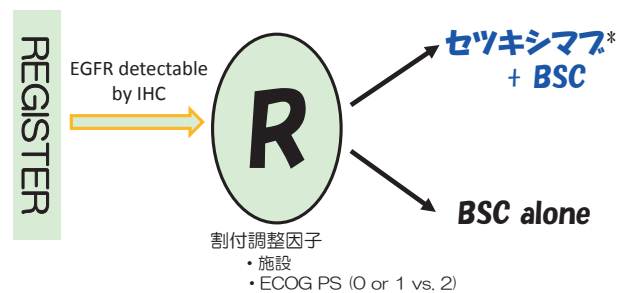


セツキシマブ (C-mab)、パニツマブ (P-mab)



NCIC CTG CO.17試験：Study schema

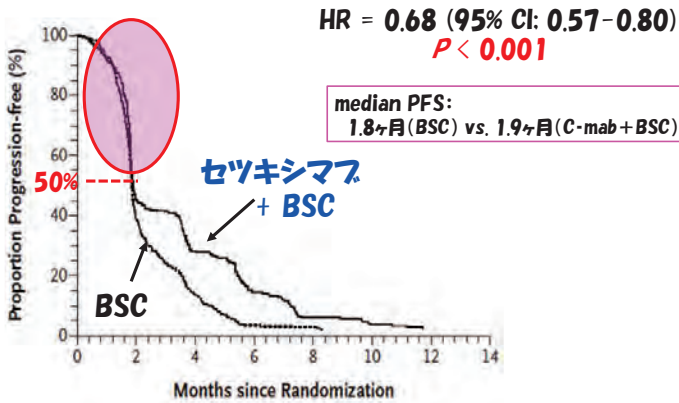
フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチンを含む化学療法後に病勢が進行し、EGFR陽性が確認された患者



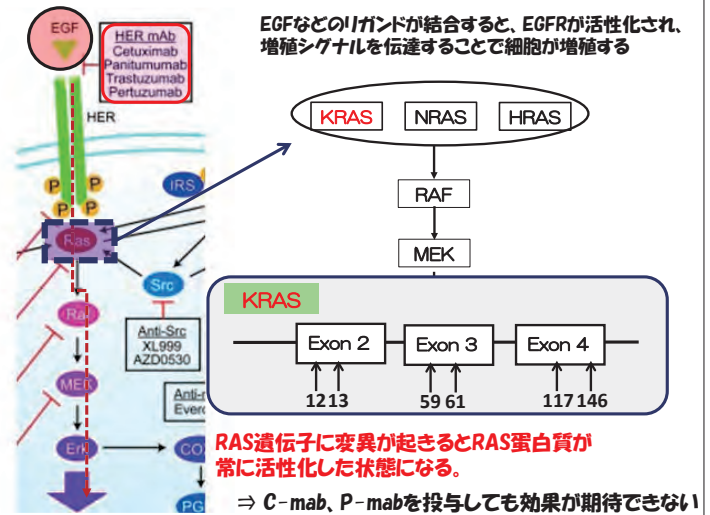
*400 mg/m² IV day1 then 250 mg/m² IV weekly

N Engl J Med. 357: 2040-2048, 2007

無増悪生存期間 (PFS)



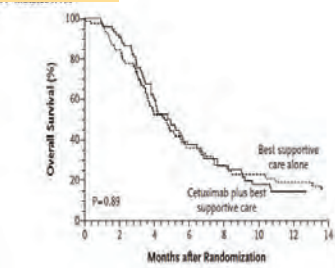
N Engl J Med. 357: 2040-2048. 2007



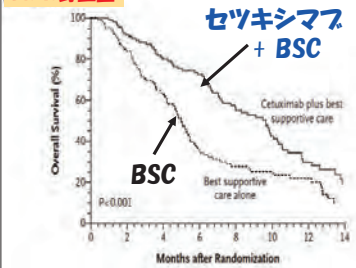
CO. 17試験の後解析

CRAS exon 2 (コドン12, 13) 変異例ではセツキシマブは無効

KRAS変異型



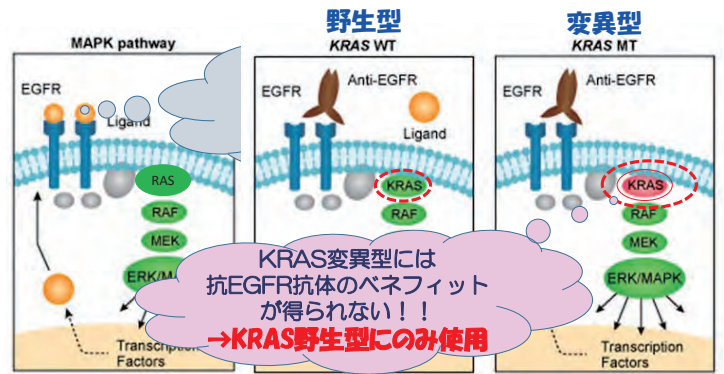
KRAS野生型



- KRAS遺伝子変異陽性の場合、効果がないことが複数の試験 (CRYSTAL試験、OPUS試験) で証明
- KRAS遺伝子変異はnegative selection biomarker !!

N Engl J Med. 359:1757-1765. 2008

RASと抗EGFR抗体 (セツキシマブ、パニツムマブ)



2008年9月

【効能又は効果】

EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
頭頸部癌

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

2010年3月

2. 本剤の使用に際してはKRAS遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

RAS

3種類のアイソフォーム

KRAS (34.6%)

NRAS (3.7%)

HRAS (0.2%)

2015年4月

2. EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の使用に際してはRAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

Contents

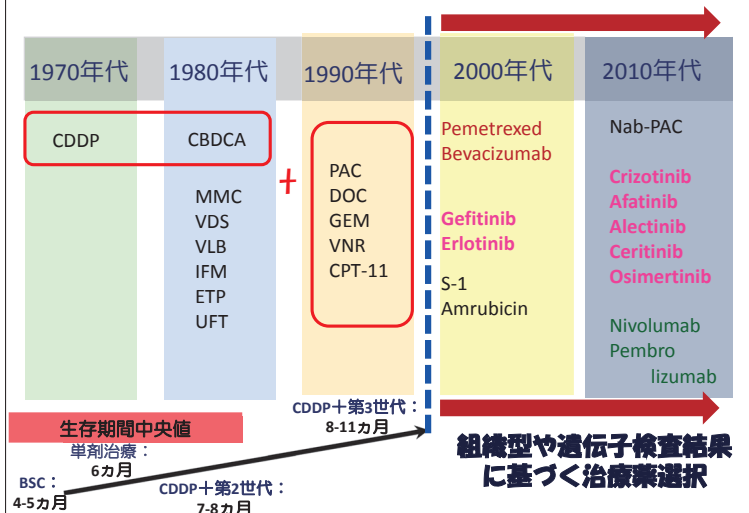
- 医薬品添付文書と遺伝子多型情報

非小細胞肺癌

体細胞遺伝子: RAS, EGFR, ALK, BRAF, ROS1

生殖細胞系遺伝子: UGT1A1, BRCA1/2

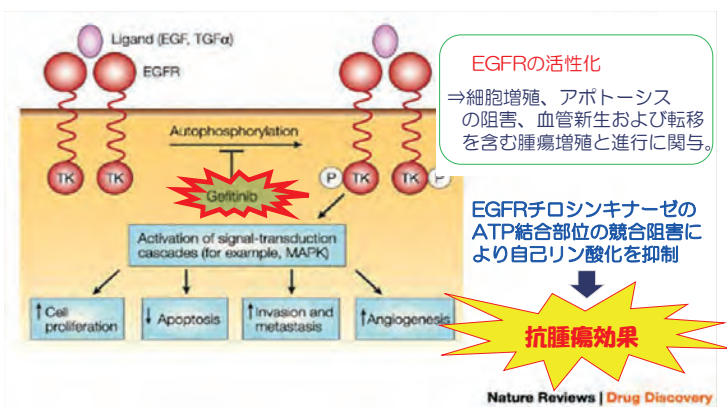
切除不能非小細胞肺癌に対する抗がん薬の開発



EGFRチロシンキナーゼ阻害剤

- 第一世代 Gefitinib (イレッサ)
 Erlotinib (タルセバ)
- 第二世代 Afatinib (ジオトリフ)
 Dacomitinib (ビジンプロ)
- 第三世代 Osimertinib (タグリッソ)

EGFR-TKIの作用機序



アストラゼネカ 世界初、最速審査でイレッサ®の承認取得

PUBLISHED
2002年 7月 08日

アストラゼネカ株式会社（本社：大阪市北区、代表取締役社長：マーチン・ライト）は、7月5日、イレッサ®（一般名：ゲフィチニブ）の輸入承認を手術不能又は再発非小細胞肺癌の効能・効果で厚生労働省より取得しました。

イレッサ®の最初の承認は非小細胞肺癌治療薬ですが、アストラゼネカは世界中で適応拡大の開発をおこなっています。日本におきましては、本年1月25日に非小細胞肺癌の適応で承認申請をおこない、わずか5か月あまりという短時間で承認されたことから、世界に先駆けて日本が最初の承認国となりました。また、世界にて同時に開発された医薬品が日本で最初の承認を受けたのはイレッサ®が初めてです。この画期的な医薬品開発の経緯を詳しくお知らせいたします。

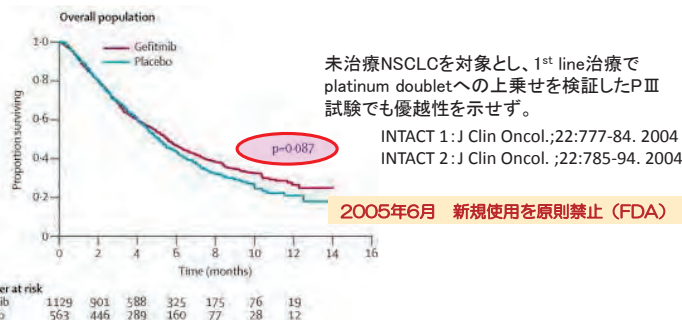
ゲフィチニブ 2つのランダム化第Ⅱ相試験

	IDEAL-1		IDEAL-2	
	(1 or 2 prior regimens)		(≥ 2 prior regimens)	
	250 mg/日	500 mg/日	250 mg/日	500 mg/日
奏効割合 (%)	18	19	12	9
症状改善割合 (%)	40	37	43	35
PFS(ヶ月)	3	3	2	2
OS(ヶ月)	8	8	7	6

J Clin Oncol. 21: 2237-2246. 2003
JAMA. 290: 2149-2158. 2003

ゲフィチニブは有効な薬物か？

二次治療以降のNSCLCを対象としたプラセボとの比較試験



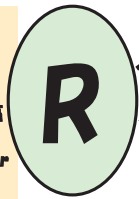
既治療非小細胞肺癌におけるゲフィチニブとプラセボのRCT
⇒ 全患者ではOSに有意差はなし。

LANCET 366:1527-37,2005

IPASS試験

Inclusion criteria

- 18歳以上
- Stage III B/IVの肺腺癌
- Nonsmokers or former light smokers



ゲフィチニブ 250 mg/日
(n = 607)

カルボプラチン
AUC=5~6 day1
パクリタキセル
200mg/m² day 1 3週毎
(n=276)

日本、中国、香港、インドネシア、韓国、マレーシア、
フィリピン、シンガポール、台湾、タイから登録

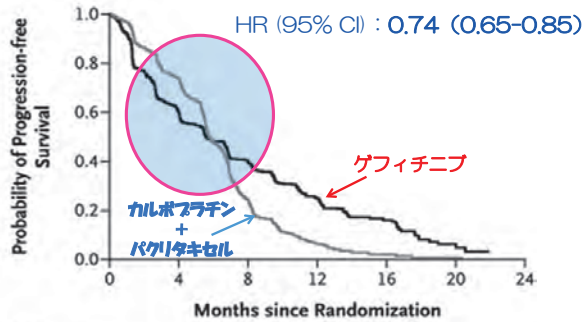
主要エンドポイント：無増悪生存期間（PFS）

副次的エンドポイント：全生存期間（OS）、抗腫瘍効果、
有害事象、重篤な有害事象、QOL

Carboplatin + Paclitaxel 療法に対するGefitinibの非劣性を検証する
($\Delta=1.2$ 両側検定 $\alpha=0.05$ $\beta=0.2$)

N Engl J Med. ;361:947-57. 2009

Progression Free Survival



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	609	363	212	76	24	5	0
Carboplatin plus paclitaxel	608	412	118	22	3	1	0

N Engl J Med. ;361:947-57. 2009

EGFRの遺伝子変異（2004）

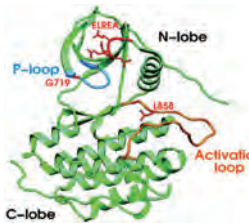
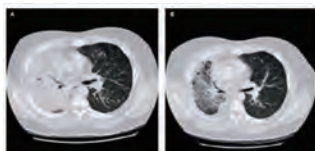


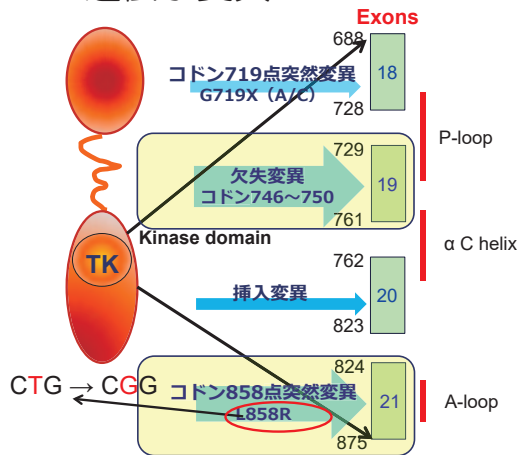
Table 2. Somatic Mutations in the Tyrosine Kinase Domain of EGFR in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer.

Patient	Mutation	Effect of Mutation
Patients with a response to gefitinib		
Patient 1	Deletion of 13 nucleotides (2235-2249)	In-frame deletion (746-750)
Patient 2	Deletion of 12 nucleotides (2249-2251) and insertion of a serine residue (2249-2257)	In-frame deletion (747-753) and insertion of a serine residue
Patient 3	Deletion of 18 nucleotides (2249-2257)	In-frame deletion (747-753) and insertion of a serine residue
Patient 4	Deletion of 18 nucleotides (2249-2257)	In-frame deletion (747-753) and insertion of a serine residue
Patient 5	Substitution of G for T at nucleotide 2573	Amino acid substitution (L838R)
Patient 6	Substitution of G for T at nucleotide 2573	Amino acid substitution (L838R)
Patient 7	Substitution of A for T at nucleotide 2382	Amino acid substitution (L860Q)
Patient 8	Substitution of T for G at nucleotide 2155	Amino acid substitution (G719C)
Patients with no exposure to gefitinib		
Patient A	Deletion of 18 nucleotides (2249-2257)	In-frame deletion (747-753) and insertion of a serine residue
Patient B	Deletion of 15 nucleotides (2235-2249)	In-frame deletion (746-750)

Science 304:1497-1500. 2004

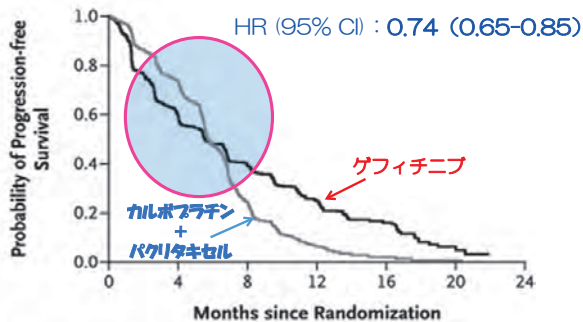
N Engl J Med 350: 2129-2139. 2004

EGFRの遺伝子変異



Exon19のコドン746-750の部位における欠失変異とExon21のコドン858の点突然変異によるロイシンからアルギニンへの変化 (L858R) が全体の約90%を占める。

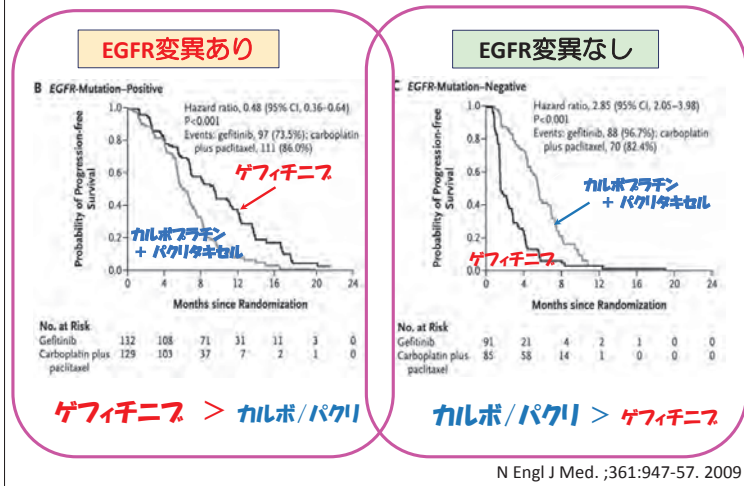
Progression Free Survival



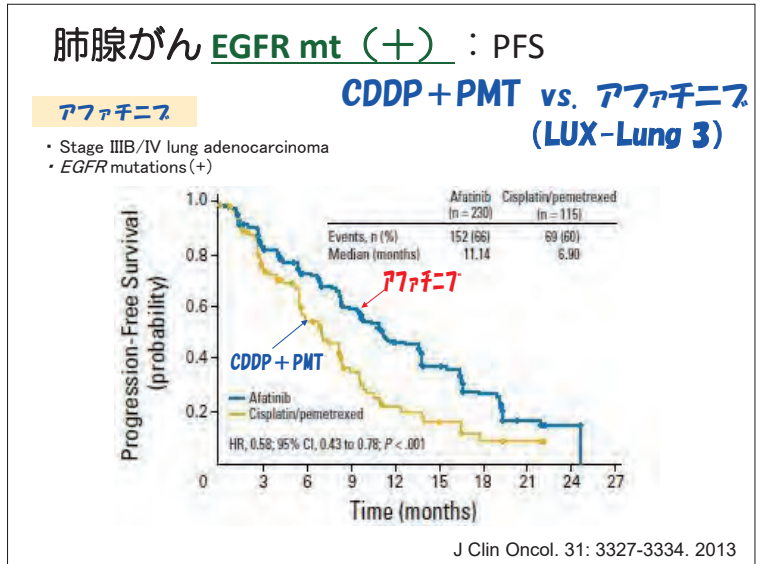
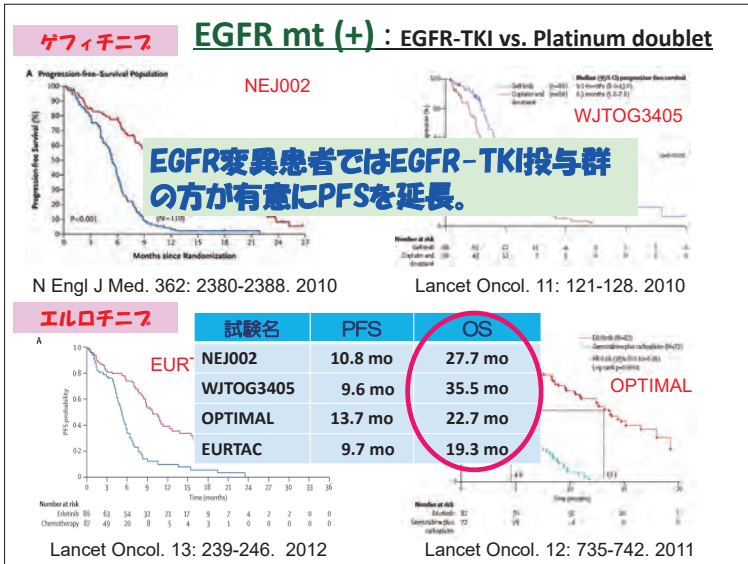
No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	609	363	212	76	24	5	0
Carboplatin plus paclitaxel	608	412	118	22	3	1	0

N Engl J Med. ;361:947-57. 2009

EGFR 遺伝子変異別の生存曲線



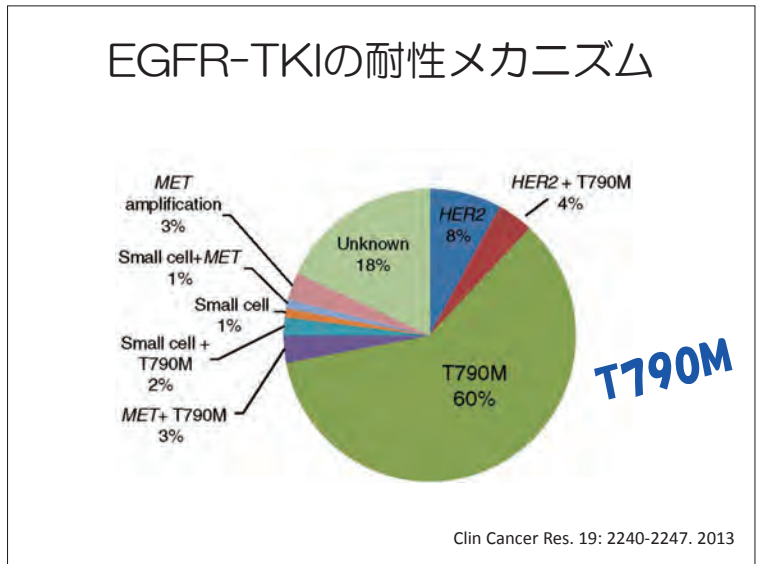
N Engl J Med. ;361:947-57. 2009



2002年7月
【効能・効果】
手術不能又は再発非小細胞肺癌

2011年11月
【効能・効果】
EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>
1. **EGFR遺伝子変異検査を実施すること。** EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。



AURA3試験

Inclusion criteria
18歳以上
PS 0-1
EGFR-TKI治療中または治療後に進行が認められたNSCLC患者
T790M陽性

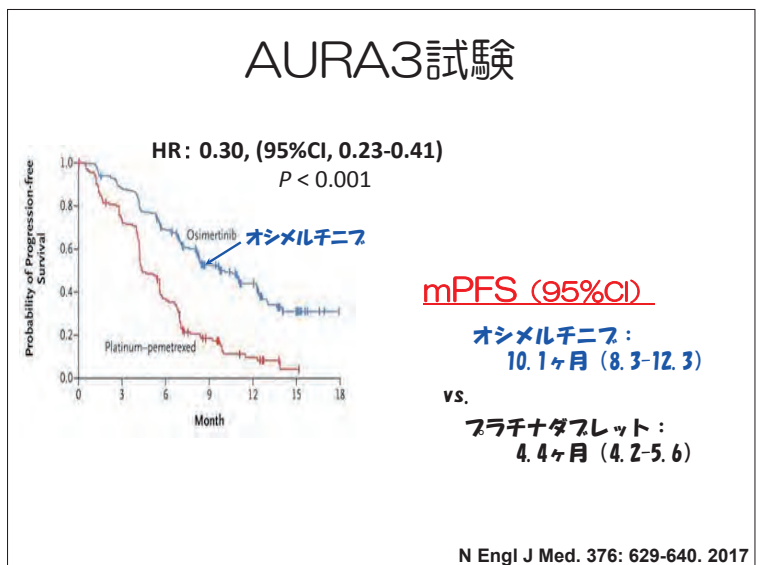
R 2:1

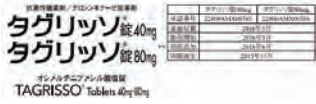
オシメルチニブ (タグリッソ®)
EGFR-TKI耐性患者に対する治療
オシメルチニブ 80 mg/日 (n = 279)

シスプラチン 75 mg/m² day1
or
カルボプラチン AUC 5 day1
+
パメトレキセド 500 mg/m² day1 (n = 140)
*増悪後にオシメルチニブへのクロスオーバー許容

● 主要評価項目：
無増悪生存期間 (PFS)

N Engl J Med. 376: 629-640. 2017





2016年5月

【効能・効果】

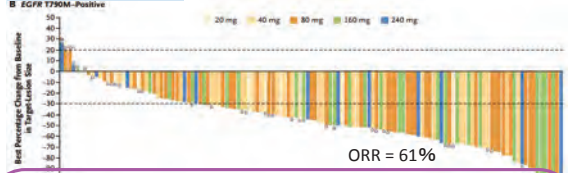
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の切除不能又は再発非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。

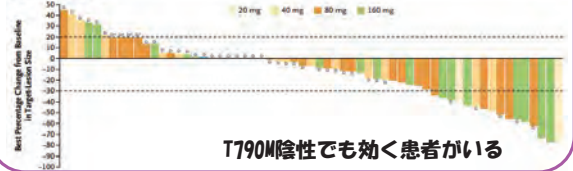
オシメルチニブ

EGFR T790M 陽性



ORR = 61%

EGFR T790M 陰性



T790M陰性でも効く患者がいる

N Engl J Med. 372: 1689-1699. 2015

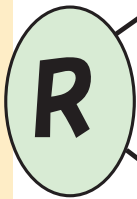
FLAURA試験

ゲフィチニブ vs. オシメルチニブ

EGFR-TKI同士の比較

Inclusion criteria

- 18歳以上
- 切除不能肺癌
- Exon 19 del or exon 21 L858R
- 未治療症例



オシメルチニブ 80 mg/日 (n = 279)

ゲフィチニブ 250 mg/日
or
エルロチニブ 150 mg/日 (n = 277)
*増悪後にオシメルチニブへのクロスオーバー許容

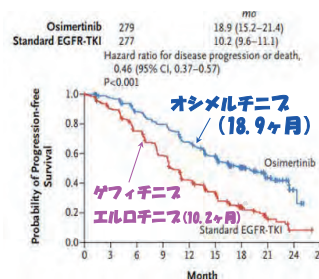
- 主要評価項目：
無増悪生存期間 (PFS)

N Engl J Med. 378: 113-125. 2018

FLAURA試験

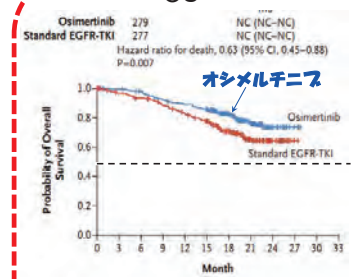
ゲフィチニブ vs. オシメルチニブ

PFS



HR (95% CI): 0.46 (0.37-0.57)
P < 0.001

OS



HR (95% CI): 0.63 (0.45-0.88)
P = 0.007

For statistical significance at this interim analysis of overall survival, a P value of less than 0.0015 (determined by the O'Brien-Fleming approach) was required.

N Engl J Med. 378: 113-125. 2018



2016年5月

【効能・効果】

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の切除不能又は再発非小細胞肺癌

2018年8月

【効能・効果】

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

EGFR-TKI s の有害事象

薬剤名 (試験名)	皮疹		下痢		肝障害		ILD	
	Any	≥G3	Any	≥G3	Any	≥G3	Any	≥G3
ゲフィチニブ (NEJ002)	71.1%	5.3%	34.2%	0.9%	55.3%	26.3%	5.3%	2.6%
エルロチニブ (OPTIMAL)	79.8%	13.1%	57.1%	4.8%	6.0%	2.4%	1.2%	1.2%
アファチニブ (LUX-Lung 3)	89.1%	16.2%	95.2%	14.4%	—	—	1.3%	?
ダコチニブ (ARCHER 1050)	13.2%	4.4%	78.4%	8.8%	18.5%	0.9%	1.3%	?
オシメルチニブ (FLAURA)	33.7%	0.7%	40.5%	1.1%	6.5%	1.1%	3.2%	0.4%

ALK阻害剤

第一世代

Crizotinib (ザーコリ)



第二世代

Alectinib (アレセンサ)
Ceritinib (ジカディア)

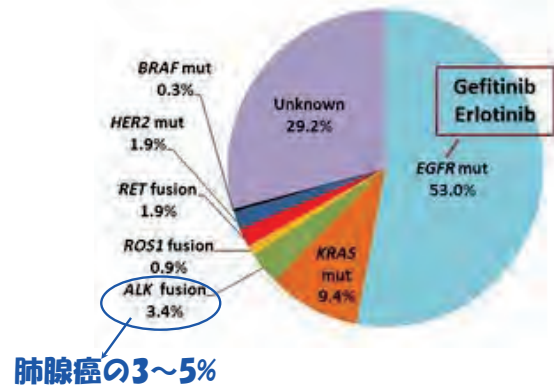


第三世代

Lorlatinib (ローブレナ)

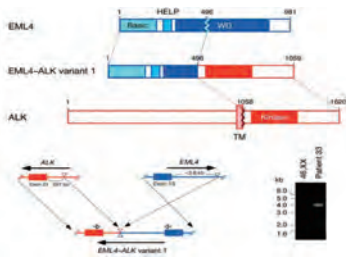


肺腺癌（日本人）におけるドライバー遺伝子変異



Cancer Sci. 104: 1396-1400. 2013

2007年8月
EML4-ALKの発見



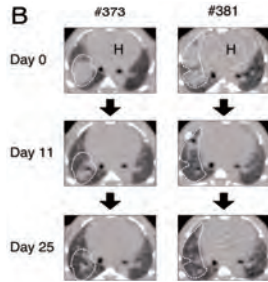
Nature. 448: 561-566. 2007

EML4-ALKの融合遺伝子が、
がん化を起こすことを発見

2008年12月

動物実験で腫瘍縮小効果を証明

ALK inhibitor (B)



Proc Natl Acad Sci U S A. 105: 19893-19897. 2008

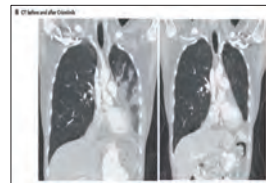
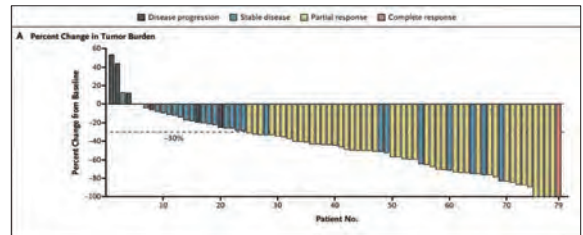
Crizotinib

•c-MET阻害薬として、胃癌で臨床開発が進められていた。
•ALK阻害活性も有することが分っていた。

臨床試験開始

2007年12月26日 1症例目登録

Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer クリゾチニブ



82 patients

•CR + PR: 1 + 46 = 47人

(奏効率: 57.3%)

Platinum double+では20~30%

N Engl J Med. 363: 1693-1703. 2010

医薬品の開発の基本的な流れ



2007年8月 EML4-ALKの発見
(Nature, 2007)

2007年12月26日 臨床試験開始
(1症例目の登録)

2008年12月
動物実験で腫瘍縮小効果を証明
(PNAS, 2008)

2010年6月 臨床試験結果を学会発表
(ASCO 2010)

2010年10月 臨床試験結果を論文報告
(NEJM, 2010)

2011年8月 米国で承認
2012年5月 日本で承認

基礎研究から承認まで10年以上

4年で承認！！

2012年5月

【効能・効果】

ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

PROFILE 1014試験

ゲートウェイ
ゲートウェイ
ゲートウェイ
ゲートウェイ
ゲートウェイ

クリゾチニブ vs. Platinum doublet

Inclusion criteria

- 18歳以上
- 切除不能非小細胞肺癌
- ALK融合遺伝子 (+)
- PS 0-2
- 未治療症例



クリゾチニブ 500 mg/日
(n = 171)

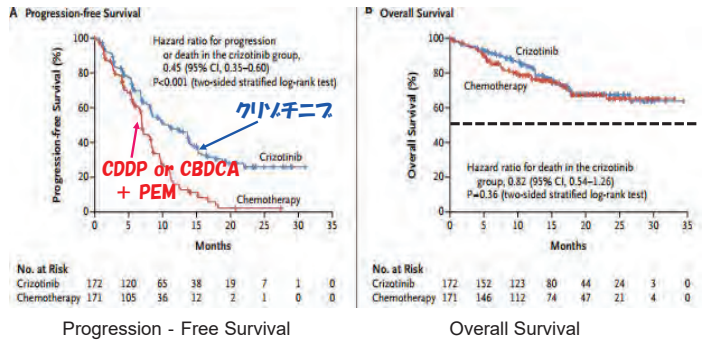
シスプラチン 75 mg/m² day1
or
カルボプラチン AUC 5~6 day1
+
ペメトレキセド 500 mg/m² day1
(n = 172)

- 主要評価項目：
無増悪生存期間 (PFS)

N Engl J Med. 371: 2167-2177. 2014

PROFILE 1014試験

ALK融合遺伝子 (+)の未治療NSCLC
クリゾチニブ vs. Platinum doublet



Progression - Free Survival

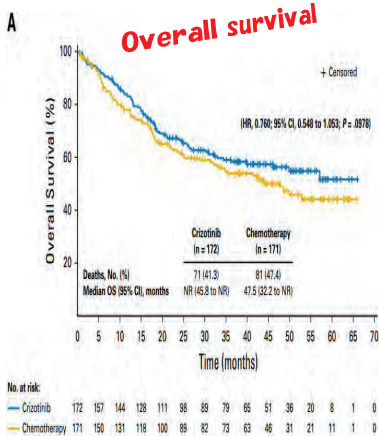
Overall Survival

Adeno = 94%

N Engl J Med. 371: 2167-2177. 2014

PROFILE 1014試験

ALK融合遺伝子 (+)の未治療NSCLC
クリゾチニブ vs. Platinum doublet

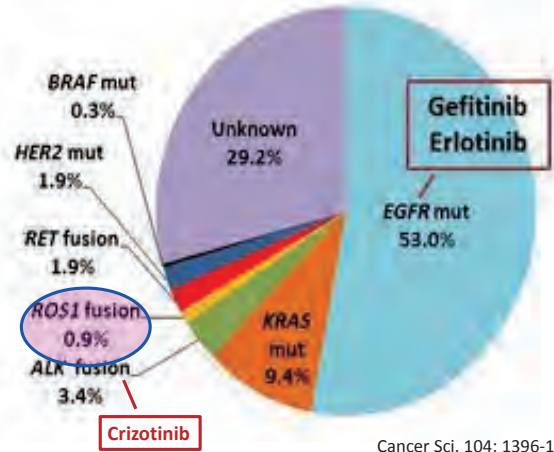


HR (95%CI)
0.76 (0.548—1.053), P = 0.978

化学療法
クリゾチニブ
median OS
47.5ヶ月
NR

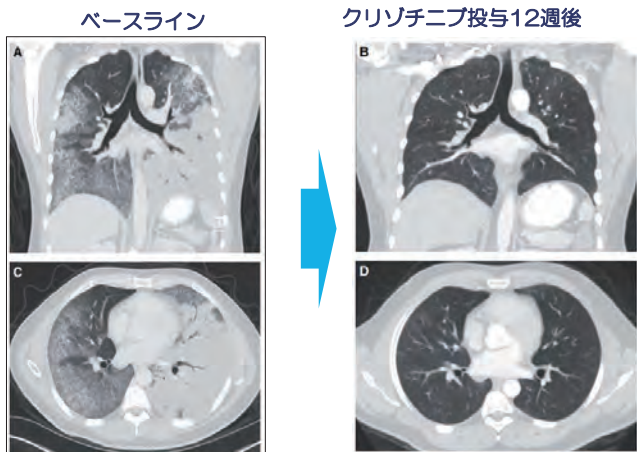
J Clin Oncol. 36: 2251-2258. 2018

肺腺癌（日本人）におけるドライバー遺伝子変異



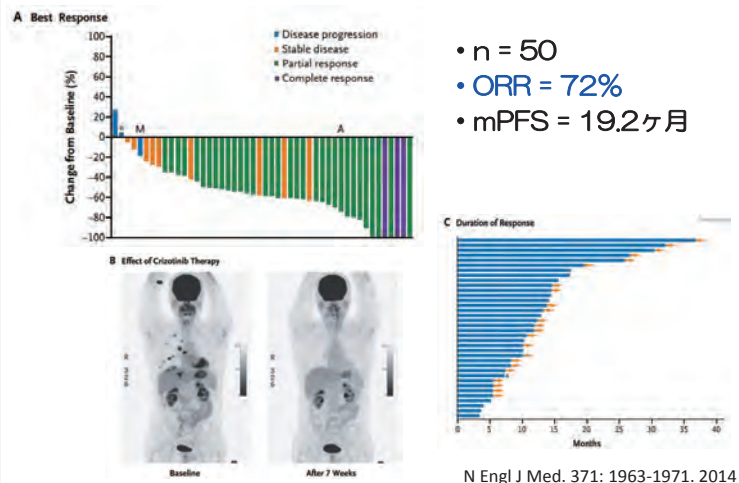
Cancer Sci. 104: 1396-1400. 2013

ROS1-positive patient with advanced non-small-cell lung cancer to crizotinib



J Clin Oncol. 30: 863-870. 2012

Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer.



- n = 50
- ORR = 72%
- mPFS = 19.2ヶ月

N Engl J Med. 371: 1963-1971. 2014

2012年5月

【効能・効果】
ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。**

2017年5月

【効能・効果】
ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**ALK融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。**

AF-001JP study

第二世代ALK阻害薬 **アレクチニブ**

46 patients
 ●CR + PR: 2 + 41 = 43人 (奏効率:93.5%)

Response Rate

●クリゾチニブ (第一世代) : 57.3%
 ↓
 ●アレクチニブ (第二世代) : 93.5%

Lancet Oncol. 14: 590-8. 2013

J-ALEX : アレクチニブ vs. クリゾチニブ

HR 0.34 (99.7% CI 0.17-0.71); stratified log-rank p<0.0001

アレクチニブ > クリゾチニブ (第2世代) (第1世代)

Number at risk	0	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Alectinib	103	103	93	76	49	35	27	9	1	0	0
Crizotinib	104	102	86	65	40	21	14	4	0	0	0

Lancet. 390: 29-39. 2017

ALK阻害薬の耐性メカニズム

ALK target alteration ~28-49%

- ALK mutations ~22-33%
 - L1196M
 - G1202R
 - S1206Y
 - G1269A
 - I1511Tins
 - Others
- ALK amplification ~6-16%
- No identification AR mechanism ~25%
- KIT amplification ~10%
- Change in driver mutations ~5%
- Increased EGFR signalling ~30-35%

Nat Rev Clin Oncol. 11: 473-481. 2014

セリチニブ : クリゾチニブ/アレクチニブ耐性後 (二次治療以降)

クリゾチニブ耐性患者 **セリチニブ投与後**

クリゾチニブ治療後 (n=80) 奏効率=56%

N Engl J Med 370 : 1189-1197, 2014

750 mg / 日が推奨用量

クリゾチニブ、アレクチニブ 既治療例での効果が認められた

J Thorac Oncol. 10: 1058-1066. 2015

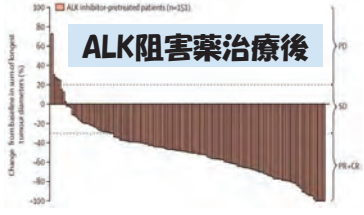
2016年5月

【効能または効果】
クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量】
 通常、成人にはセリチニブとして**750mgを1日1回、空腹時**に経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

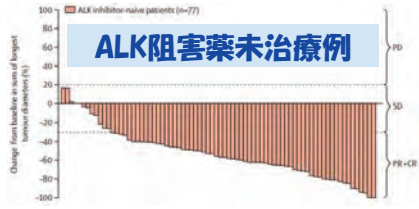
ASCEND-1試験 (Phase I 試験)

セリチニブ: 1st line治療



Response Rate:
56% [95% CI 49-64]

Response Rate:
72% [95% CI 61-82]

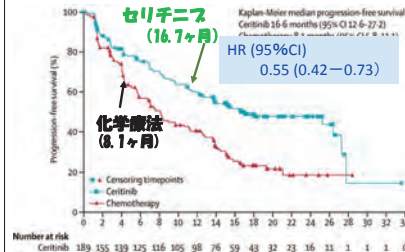


Lancet Oncol. 17: 452-463. 2016

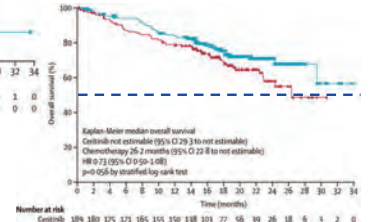
セリチニブ: 1st line治療 (ASCEND-4)

セリチニブ vs. CDDP or CBDCA + PEM

PFS (Primary endpoint)



Overall survival



Lancet. 389: 917-929. 2017

2016年5月

【効能または効果】

クリソチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして750mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2017年9月

【効能または効果】

ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして750mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ASCEND-4 セリチニブの副作用

セリチニブ vs. CDDP or CBDCA + PEM

Any adverse event	Ceritinib (n=189)		Chemotherapy (n=175)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Diarrhoea	160 (85%)	30 (16%)	19 (11%)	2 (1%)
Nausea	130 (69%)	5 (3%)	97 (55%)	9 (5%)
Vomiting	125 (66%)	30 (16%)	63 (36%)	10 (6%)
Aspartate aminotransferase increased	121 (64%)	30 (16%)	36 (21%)	1 (0.6%)
Alanine aminotransferase increased	100 (53%)	32 (17%)	34 (20%)	1 (0.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	70 (37%)	54 (29%)	18 (10%)	1 (0.6%)
Decreased appetite	64 (34%)	2 (1%)	55 (31%)	2 (1.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	55 (29%)	14 (7%)	8 (5%)	1 (0.6%)
Fatigue	55 (29%)	8 (4%)	53 (30%)	5 (3%)
Abdominal pain	47 (25%)	4 (2%)	33 (19%)	0
Cough	46 (24%)	0	28 (16%)	0
Weight decreased	45 (24%)	7 (4%)	26 (15%)	1 (0.6%)

	セリチニブ		化学療法	
	Any	G3/4	Any	G3/4
下痢	85%	5%	11%	2%
悪心	69%	3%	55%	5%
嘔吐	66%	5%	36%	6%

悪心、嘔吐、下痢等の
消化器毒性が強い

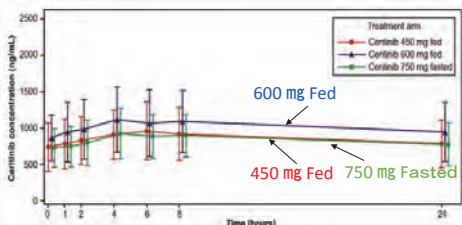
Lancet. 389: 917-929. 2017

セリチニブの用法・用量



- セリチニブ 450 mg/日 食後 (n = 44)
- セリチニブ 600 mg/日 食後 (n = 47)
- セリチニブ 750 mg/日 空腹時 (n = 46)

消化器毒性の軽減を目的として、低用量食後投与による薬物動態、安全性及び有効性を検討する試験



J Thorac Oncol. 12: 1357-1367. 2017

セリチニブの用法・用量

AE by Preferred Term, n (%)	Ceritinib, 450 mg, Fed (n = 44)		Ceritinib, 600 mg, Fed (n = 46)		Ceritinib, 750 mg, Fasted (n = 45)	
	All Grades, n (%)	Grade 3 or 4, n (%)	All Grades, n (%)	Grade 3 or 4, n (%)	All Grades, n (%)	Grade 3 or 4, n (%)
Diarrhoea	21 (47.7)	0	21 (45.7)	0	21 (46.7)	0
Nausea	20 (45.5)	0	20 (43.5)	0	20 (44.4)	0
Vomiting	10 (22.7)	0	10 (21.7)	0	10 (22.2)	0
Abdominal pain	10 (22.7)	0	10 (21.7)	0	10 (22.2)	0
GGT level increased	11 (25.0)	0	11 (23.9)	0	11 (24.4)	0
ALT level increased	12 (27.3)	0	12 (26.1)	0	12 (26.7)	0
Decreased appetite	12 (27.3)	0	12 (26.1)	0	12 (26.7)	0
AST level increased	11 (25.0)	0	11 (23.9)	0	11 (24.4)	0
Weight decreased	9 (20.5)	0	9 (19.6)	0	9 (20.0)	0
Fatigue	5 (11.4)	0	5 (10.9)	0	5 (11.1)	0

2016年5月

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして750mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2019年2月

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

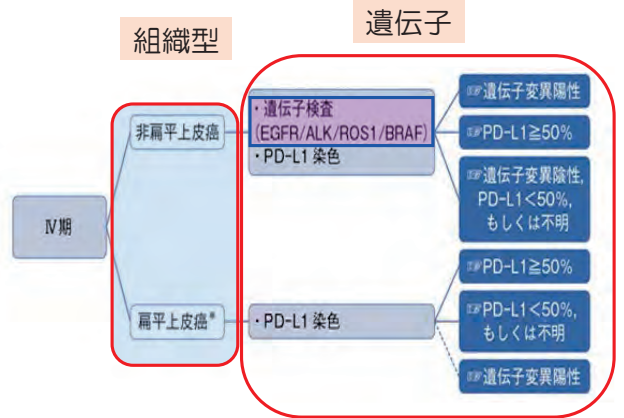
Lorlatinib (ALK/ROS1 阻害剤)

Pfizer's Next-Generation ALK/ROS1 Inhibitor, Lorlatinib, Granted Breakthrough Therapy Designation from FDA for ALK-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
2017年4月27日

- ALK陽性、未治療: ORRは90% (27/30; 95% CI: 74, 98)、IC-ORRは75% (6/8; 95% CI: 35, 97)
- ALK陽性、クリソチニブによる前治療歴あり: ORRは69% (41/59; 95% CI: 56, 81)、IC-ORRは68% (25/37; 95% CI: 50, 82)
- ALK陽性、クリソチニブ以外のALK阻害剤による前治療歴あり: ORRは33% (9/27; 95% CI: 16, 54)、IC-ORRは42% (5/12; 95% CI: 15, 72)
- ALK陽性、2または3レジメンのALK阻害剤による前治療歴あり: ORRは39% (43/111; 95% CI: 30, 49)、IC-ORRは48% (40/83; 95% CI: 37, 59)
- ROS1陽性: ORRは36% (17/47; 95% CI: 23, 52)、IC-ORRは56% (14/25; 95% CI: 35, 76)。

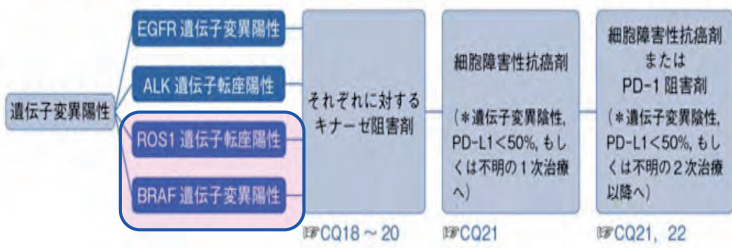
➡ **第Ⅲ相試験 (CROWN試験)**
ロラチニブ vs. クリソチニブ (一次治療)

非小細胞肺がん：Ⅳ期



肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む— 2018年版

Ⅳ期非小細胞肺癌：遺伝子変異陽性の治療方針



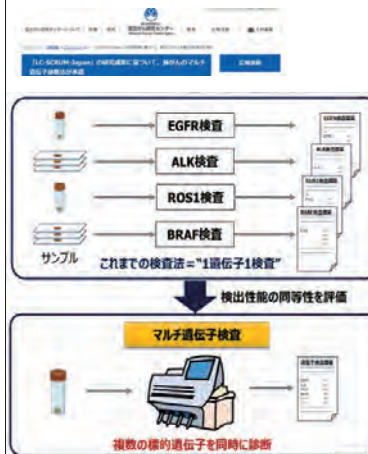
ROS1 遺伝子転座 ⇒ クリソチニブ

- 東アジアでのPⅡ試験 (n = 127) ORR = 69.3%, mPFS = 13.4ヶ月 (J Clin Oncol. 36: 1405-1411. 2018)
- 米国でのPⅡ試験 (n = 50) ORR = 72%, mPFS = 19.2ヶ月 (N Engl J Med. 371: 1963-1971. 2014)

BRAF 遺伝子変異 ⇒ ダブラフェニブ + トラメチニブ

- PⅡ試験 (n = 57) ORR = 66.7%, mPFS = 9.7ヶ月 (Lancet Oncol. 17: 984-993. 2016)

オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム

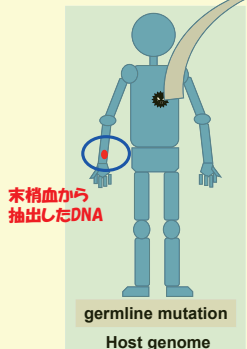


- 2018年4月
 - ダブラフェニブ/トラメチニブのCDx
 - BRAF V600E遺伝子変異の検出
- 2019年2月
 - BRAF遺伝子に加えて、EGFR、ALK、ROS1の遺伝子診断が可能
 - 8種類の分子標的薬における治療適応を同時に判定することができる

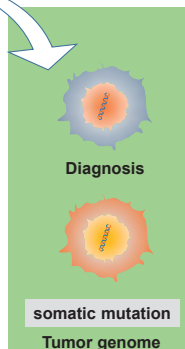


https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/0227/release_20190227.pdf

生殖細胞遺伝子検査 (受け継がれる遺伝子の変異)



体細胞遺伝子検査 (後天的な遺伝子の変異)



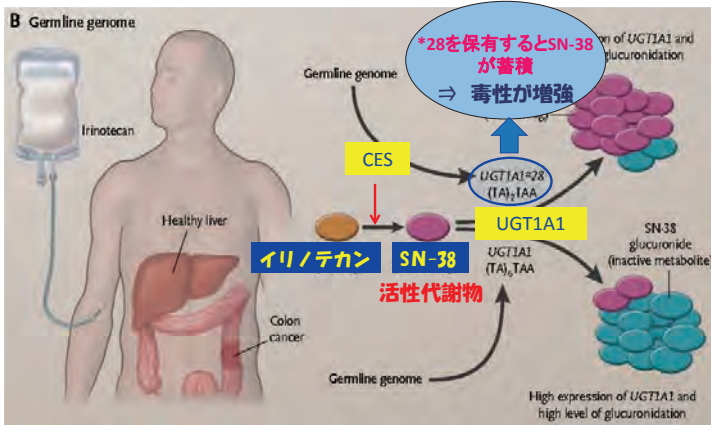
Contents

- 医薬品添付文書と遺伝子多型情報

体細胞遺伝子: RAS, EGFR, ALK, BRAF, ROS1
 生殖細胞系列遺伝子: UGT1A1, NUDT15, BRCA1/2

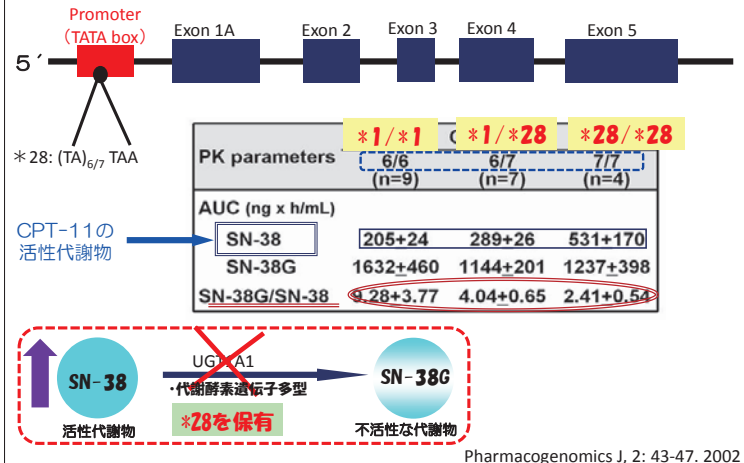
イリリテカン (結腸・直腸癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌など)

イリノテカンの代謝



N Engl J Med. 364:1144-1153. 2011

UGT1A1 遺伝子多型



Pharmacogenomics J, 2: 43-47. 2002

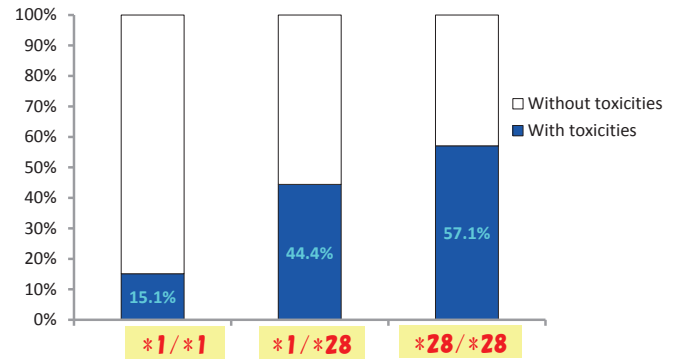
UGT1A1 遺伝子多型とイリノテカンの有害反応 (白血球減少と下痢)

	Leukopenia (grade 4) and/or diarrhea (grade 3 or worse) ^a		P
	Experienced (n = 26)	Not experienced (n = 92)	
UGT1A1*28^b			<0.001^c
-/-	14 (54%)	79 (86%)	
+/-	8 (31%)	10 (11%)	
+/+	4 (15%)	3 (3%)	
UGT1A1*6^d			>0.2^e
-/-	22 (85%)	69 (75%)	
+/-	4 (15%)	21 (23%)	
+/+	0 (0%)	2 (2%)	
Total bilirubin levels (μmol/l)			>0.2^f
Prior to therapy	8.6 (6.8-13.7) ^g	8.6 (6.8-12.0) ^g	
Highest after infusion	16.2 (11.8-26.5) ^g	13.7 (10.3-18.8) ^g	0.071 ^h

Toxicities, grade 4 leukopenia and/or diarrhea (grade 3 or worse)

Cancer Res.60:6921-6926. 2000

UGT1A1 遺伝子多型とイリノテカンの有害反応 (白血球減少と下痢)



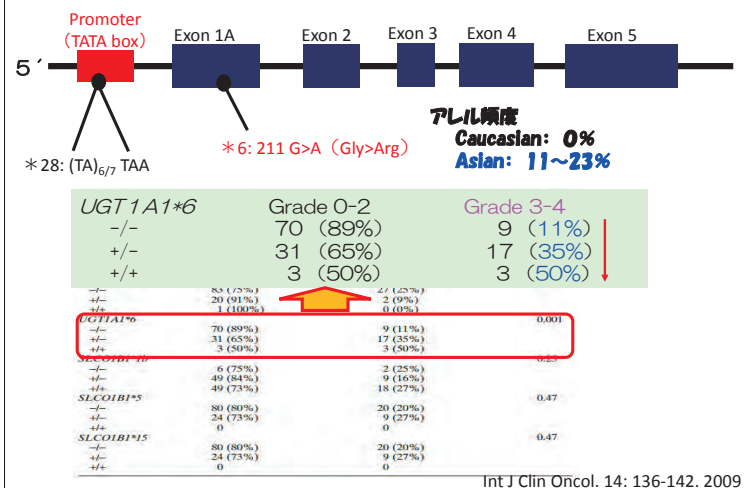
Toxicities, grade 4 leukopenia and/or diarrhea (grade 3 or worse)

Cancer Res.60:6921-6926. 2000

イリノテカン添付文書の改訂 (FDA)

- A reduction in the starting dose of CAMPTOSAR may be considered for patients with any of the following conditions: age ≥65 years, prior pelvic/abdominal radiotherapy, performance status of 2, or increased bilirubin levels. Dosing for patients with bilirubin >2 mg/dL cannot be recommended because there is insufficient information to recommend a dose in these patients. A reduction in the starting dose by at least one level of CAMPTOSAR should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28. The appropriate dose reduction in this patient population is not known.

UGT1A1 遺伝子多型



Int J Clin Oncol. 14: 136-142. 2009

イリノテカン添付文書の改訂

抗悪性腫瘍剤
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「NK」
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「NK」
 Irinotecan for I.V. Infusion 40mg・100mg「NK」

2008年 6月 添付文書改訂
 2008年 11月 UGT1A1 遺伝子多型検査の保険承認

(9) 本剤の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) の2つの遺伝子多型 (UGT1A1*6、UGT1A1*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28) としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用 (特に好中球減少) 発現の可能性が高くなる。
日本人では*28以外にも*6も重要

G3以上の好中球減少症発現に対する多変量ロジスティック回帰分析に基づく最終予測モデル (N = 1323)

	N	n (%)	Estimate	(95% CI)	P value	Overall P	c-index*
Regimen							
FOLFIRI	840	241 (28.7)	1	—	—	0.0015	0.673 (0.668)
Irinotecan + S-1	324	53 (16.4)	0.546	(0.375, 0.794)	0.0015		
Irinotecan monotherapy	148	29 (19.6)	0.579	(0.367, 0.914)	0.0190		
Administered irinotecan dose (mg m ⁻²)	1312	323 (24.6)	—	—	—	0.0024	
Gender							
Male	818	184 (22.5)	0.686	(0.521, 0.902)	0.0070	0.0070	
Female	494	139 (28.1)	1	—	—		
UGT1A1 genotype							
Wild type	628	119 (18.9)	1	—	—		
Heterozygous	539	143 (26.5)	1.624	(2.191, 5.100)	<0.0001		
Homozygous	145	61 (42.1)	3.343				
ECOG PS							
0	967	228 (23.6)	1	—	—	0.0811	
1	289	60 (20.7)	1.330	(0.968, 1.828)	0.0787		
2	56	15 (26.8)	1.749	(0.893, 3.429)	0.1034		
Pre-treatment ANC (log ₁₀)	1312	323 (24.6)	—	—	—	0.0005	
Pre-treatment total bilirubin level (mg dl ⁻¹)	1312	323 (24.6)	—	—	—	0.0003	

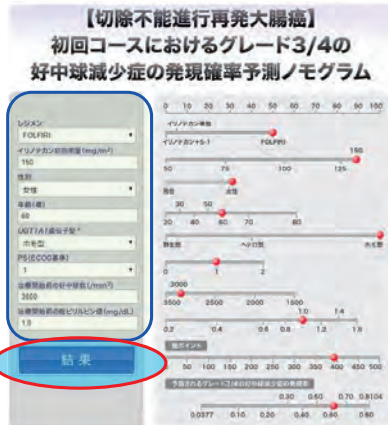
UGT1A1 遺伝子多型

UGT1A1遺伝子多型以外にも多くの因子が影響している

Br J Cancer. 112: 1709-1716. 2015

第一三共株式会社

- ① レジメン
- ② 投与量
- ③ 性別
- ④ 年齢
- ⑤ UGT1A1遺伝子多型
- ⑥ PS
- ⑦ 治療開始前の好中球数
- ⑧ 総ビリルビン値



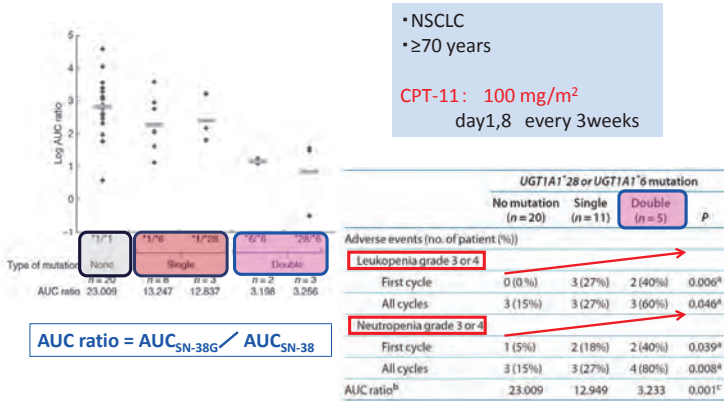
予測されるグレード3/4の好中球減少症の発現率 **62%**

<https://www.medicallibrary-dsc.info/safety/topotecin/nomogram/nomogram.php>

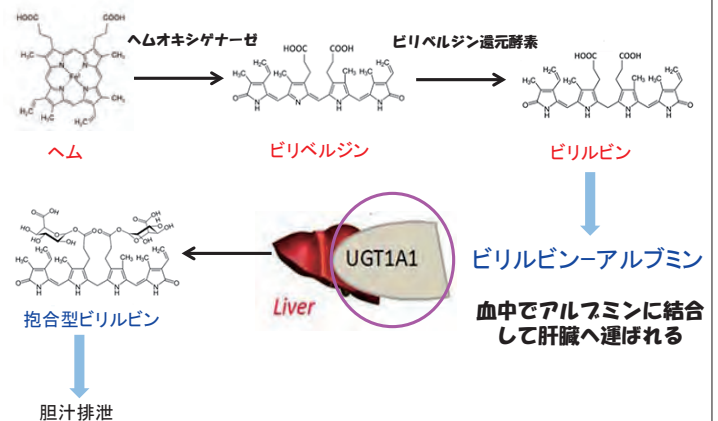
イリノテカンを含む主なレジメン

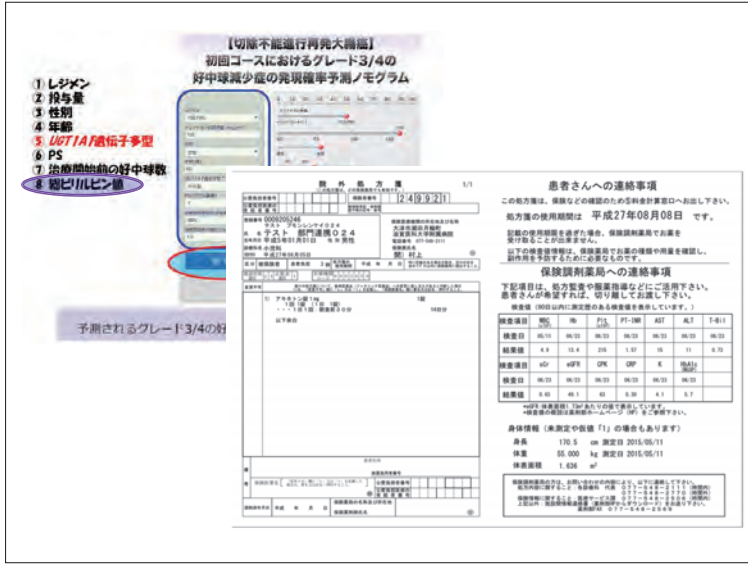
	イリノテカン投与量
膀胱癌	FOLFIRINOX 180 mg/m ²
大腸癌	FOLFOXIRI 165 mg/m ²
	FOLFIRI 150 mg/m ²
	IRIS 150 mg/m ²
胃癌	CPT-11 150 mg/m ²
乳癌	CPT-11 100 mg/m ²
肺癌	CDDP+CPT-11 60 mg/m ²
	CBDCA+CPT-11 60 mg/m ²
卵巣癌	CPT-11+CDDP 60 mg/m ²
子宮頸癌	CPT-11+CBDCA 60 mg/m ²

高齢者を対象とした日本人非小細胞肺癌での検討



UGT1A1遺伝子多型とビリルビン値





Contents

- 医薬品添付文書と遺伝子多型情報

体細胞遺伝子: RAS, EGFR, ALK, BRAF, ROS1
生殖細胞系列遺伝子: UGT1A1, **NUDT15**, BRCA1/2

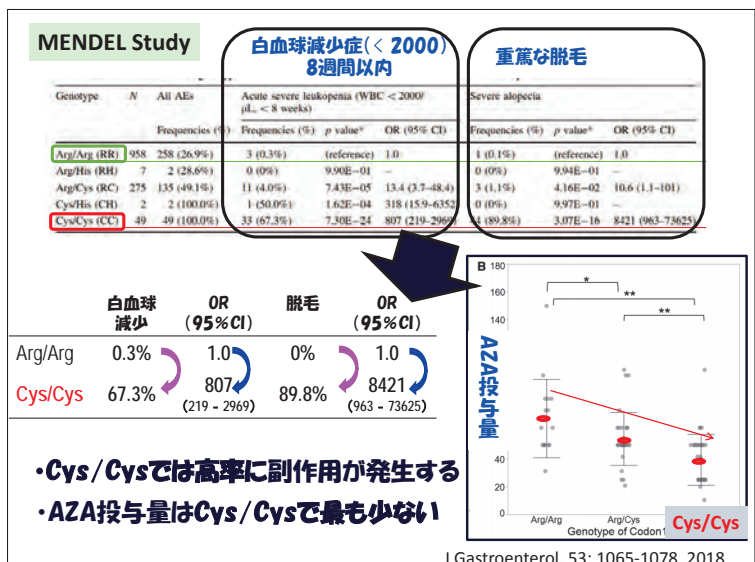
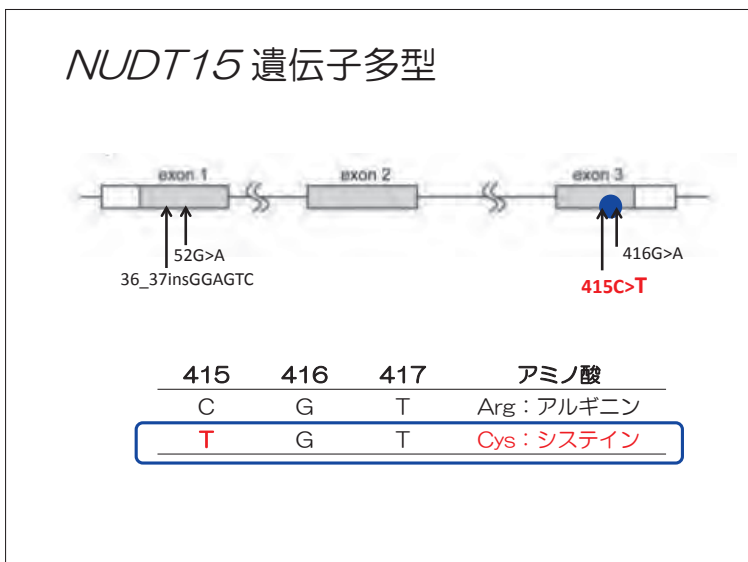
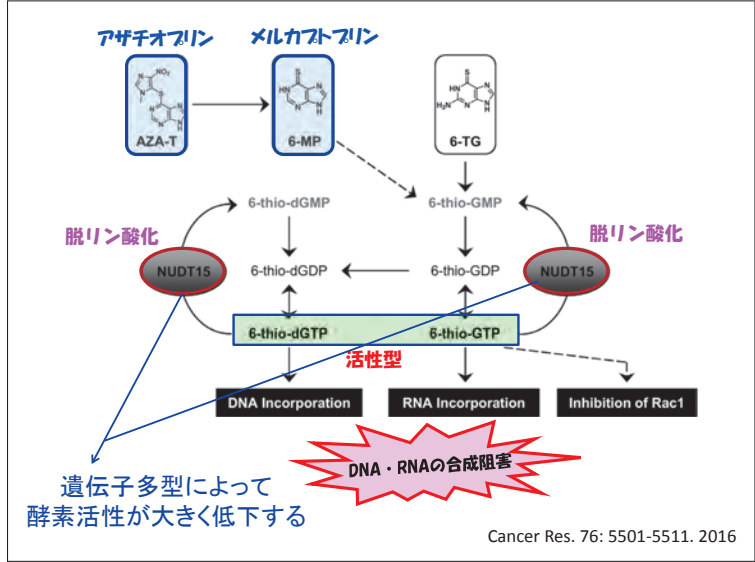
アザチオプリン、メルカプトリン

【効能・効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
- 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- 自己免疫性肝炎

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解
急性白血病、慢性骨髄性白血病



2019年3月 添付文書改訂 2019年2月 添付文書改訂

2. 重要な基本的注意 7. その他の注意

(4) **Nudix hydrolase 15 (NUDT15) Arg139Cys遺伝子多型**を有する患者では、本剤投与後に**白血球減少等の発現の可能性が高くなる**との報告があるので、他の薬剤の使用を考慮する等、投与には十分に注意すること（「その他の注意」の項参照）。

(2) 本剤の代謝に関わる酵素である Nudix hydrolase 15 (NUDT15) について、遺伝子多型が報告されており、**NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型**を有する患者では、本剤投与後に**白血球減少等の発現の可能性が高くなる**との報告がある¹⁾。なお、日本人でNUDT15Arg139Cys 遺伝子多型をホモ接合体 (Cys/Cys) で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体 (Arg/Cys、Cys/His) で有する頻度は20%程度との報告がある^{2)、3)}。

NUDT15遺伝子多型キット

チオプリン製剤の投与対象症例

本検査 (NUDT15遺伝子多型検査)

Cys/Cys以外 約98.7% → チオプリン製剤

Cys/Cys型 約1.3% → ガイドラインに準じて減量または他の薬剤考慮

重篤な副作用の発症を回避

治療方法の適正化

2019年2月 保険収載 (2100点)

Contents

- 医薬品添付文書と遺伝子多型情報

体細胞遺伝子: RAS, EGFR, ALK, BRAF, ROS1

生殖細胞系列遺伝子: UGT1A1, NUDT15, **BRCA1/2**

オラパリブ

ファーマコゲノミクス (PGx) 検査

	体細胞の変異	生殖細胞系列の変異
遺伝子変化を認める細胞	がん細胞	すべての細胞
解析対象	がん細胞 (ゲノムDNA)	血液、唾液など (ゲノムDNA)
具体例	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RAS, RET, MET	UGT1A1, CYP2D6, NUDT15, HLA-A, HLA-B, BRCA1/2
保険診療	多くが保険適用	UGT1A1, NUDT15, BRCA1/2
次世代との情報共有	共有しない	共有する

代表的な遺伝性のがん

がんの種類	遺伝子
ウイルス腫瘍	WT1
乳癌・卵巣癌	BRCA1 BRCA2
大腸癌	MSH2 MLH1など
皮膚癌	XPAC

乳がん感受性遺伝子

Emerging Genes & Loci (CASP6, FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, 2q25, 5p12, 8q24) ≒5%

Unknown & Candidate Genes, Polygenic Susceptibility 50%

BRCA1 20%

BRCA2 20%

CHEK2 5%

TP53 ≒1%

PTEN, ATM, STK11/LKB1, MSH2/MLH1, BRIP1, PALB2, RAD50, NBS1 ≒1%

・家族性乳がんは乳がん全体の20% - 30%

・遺伝性乳がんは7% - 10%

・遺伝性乳癌の約半数は **BRCA1, BRCA2** 遺伝子の病的変異が原因

CCR Focus AKR

Clin Cancer Res. 14: 7988-7999. 2008

遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC)

乳がんにかかる可能性 40~90%

乳がんにかかった乳腺の反対側の乳腺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%

THE ANGELINA EFFECT

May 27, 2013

HBOCコンソーシアム (http://hboic.jp/downloads/pamphlet_ver3_1023.pdf)

My Medical Choice

By Angelina Jolie
May 14, 2013
LOS ANGELES

MY MOTHER fought cancer for almost a decade and died at 56. She held out long enough to meet the first of her grandchildren and to hold them in her arms. But my other children will never have the chance to know her and experience her living and graying.

I choose not to keep my story private because there are many women who do not know that they might be living under the shadow of cancer. It is my hope that they, too, will be able to get gene tested, and that if they have a high risk they, too, will know that they have strong options.

Life comes with many challenges. The ones that should not scare us are the ones we can take on and take control of.

私は自分のプライベートを公表することを選択しました。なぜなら、自分たちが癌の危険性にさらされている可能性があることに気づかないで生活している多くの女性がいるからです。

これらの女性たちが遺伝子検査を受けられること、そして高リスクであるなら有力な選択肢があることを知ってもらうことを願っています。

母は約10年間癌と闘い、祖母、そして叔母、そして叔母、そして叔母に様々な困難はつきものです。怖がることなげれば、私達はそれに向かい合いコントロールすることができます。遺伝子検査の結果、を急激に増加させるBRCA1遺伝子に変異が見つかった。

乳癌のリスクは87%、卵巣癌のリスクは50%。

Angelina Jolie Pitt: Diary of a Surgery

By Angelina Jolie Pitt
March 24, 2015



「落ち着きなさい、強くなりなさい」と自分に言い聞かせました。そして、子供の成長を見ることや孫と会わずに死ぬ理由はないと考えました。

私はフランスにいる夫に電話をしました。すると、数時間も経たないうちに飛行機に乗ってくれたのです。人生のこのような瞬間はあまりに美しく明快に覚えています。あなたは何のために生きているのか、何が重要なのかを知っています。夫の行為は、とても特別な意味をもっていて、安らかな気持ちにさせるものでした。

It is not easy to make these decisions. But it is possible to take control

今回の決断を下すことは容易ではありませんでした。しかし、あらゆる健康問題をコントロールし、正面から立ち向かうことは可能です。

アドバイスを求めたり、選択肢について学ぶことも、あなたに合った正しい選択をすることもできます。知識は力なのですから。

乳がんにかかる可能性（生涯）

一般の方 (日本人)	乳がんの 家族歴の見える方 (BRCA1/2 遺伝子変異あり)	遺伝性乳がん卵巣がん
9% (1/12 人)	18-36%*	41~90%***
1 倍	2~4 倍 (一般集団と比較して)	6~12 倍

50歳代 卵巣癌
56歳 乳癌 卵巣癌
? 歳 乳癌
乳癌
37歳 BRCA1変異(+)

- ・若年発症
- ・家族歴
- ・BRCA1 変異陽性

「かんたんチェック」

HBOCの可能性がある方を拾い上げるために有用な問診票

かんたんチェック

母方、父方それぞれの家系について、以下の質問にお答えください。あなた自身を含めたご家族の中に該当する方がいらっしゃる場合に、□にチェックを入れてください。

- 40歳未満で乳がんを発症した方がいますか？
- 年齢を問わず卵巣がん（卵管がん・腹膜がん含む）の方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中でお一人の方が時期を問わず両乳房がんを2個以上発症したことがありますか？
- 男性の方で乳がんを発症された方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中でご本人を含め乳がんを発症された方が3名以上いらっしゃいますか？
- トリプルネガティブの乳がんといわれた方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中に BRCA の遺伝子変異が確認された方がいらっしゃいますか？

上記の質問の一つでも該当する項目があれば、あなたが遺伝性乳がん卵巣がんである可能性は一般よりも高いと考えられます。

HBOCコンソーシアム (<http://www.hboc.jp/hboc/index.html>)

2018年1月

【効能・効果】
白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法

2018年7月

【効能・効果】
・白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法
・がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳がん

<効能・効果に関連する使用上の注意>
(3) 承継された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

PARP阻害薬

PARP Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase
損傷したDNAを修復する酵素

1本鎖切断修復に関与しているのがPARP
2本鎖切断修復に関与しているのがBRCA
DNA修復は2種類の修復機能により守られている。

BRCA遺伝子変異がある場合、BRCAがうまく働かないため2本鎖切断修復できない。癌細胞ではPARPにより1本鎖切断修復はできるためかろうじて生存できている。

細胞生存 相同組み換え 細胞死 PARP阻害薬投与により細胞死に至る

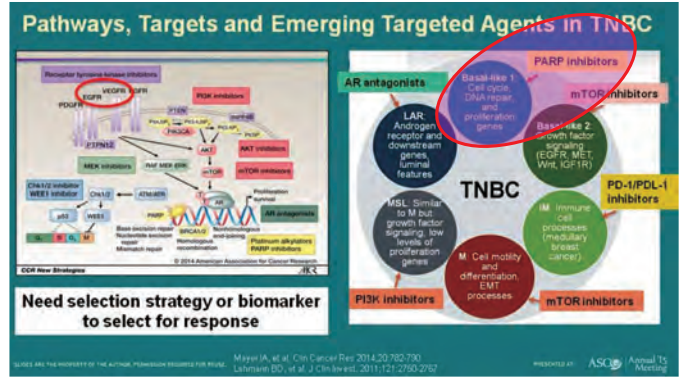
Nat Rev Drug Discov. 12: 526-542. 2013

乳がんのサブタイプ分類

	増殖能 (Ki67)	ホルモン受容体陽性 (ER, PgR)	ホルモン受容体陰性 (ER, PgR)
HER2 陰性	低	ルミナルA	トリプルネガティブ
	高	ルミナルB	
HER2 陽性	any	ルミナルB (HER2陽性)	HER2タイプ

- ルミナルAタイプ ⇒ ホルモン療法
- ルミナルBタイプ ⇒ ホルモン療法+化学療法
- ルミナルBタイプ (HER2陽性) ⇒ ホルモン療法+化学療法 + 抗HER2療法
- HER2タイプ ⇒ 化学療法+抗HER2療法
- トリプルネガティブ ⇒ 化学療法

TNBC：トリプルネガティブ



Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e31-9

OlympiAD試験

Inclusion criteria

- HER2 陰性 転移乳癌
 - ホルモン受容体陽性 or トリプルネガティブ
- gBRCA変異又は疑い (BRCA Analysisによる中央判定)
- アキサリチンと併用の治療歴
- 転位性乳癌に対する2レジメ以内の治療歴
- ホルモン受容体陽性乳癌では1レジメ以上のホルモン療法歴
- 転位再発に対しプラチナ系薬を使用する場合、その治療期間内に増悪を認めない
- 術後治療でプラチナ系薬を使用する場合、12か月以上の無再発期間

R
2:1

オラパリブ 1回300 mg 1日2回 (n = 205)

カペシタビン 2500 mg/m² day1-14
or
エリブリン 1.4 mg/m² day1, 8
or
ピノレルピン 30 mg/m² day1, 8 (n = 97)

● 主要評価項目：
無増悪生存期間 (PFS)

BRCA Analysis診断システム

- 採取された患者の全血検体が、国内の登録衛生検査所を通じて米国の検査施設 Myriad Genetic Laboratories, Inc. に送付
- 生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子の病的変異または疑い変異を同定
- 検査結果はオンラインポータルサイトを介して検査依頼医師に報告
- 出力された判定結果（最終報告書）を閲覧し、医師はオラパリブの適応判定を行う

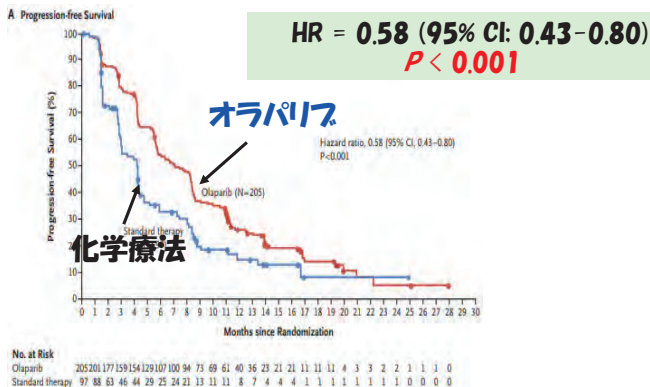


製造販売承認：2018年3月29日



http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2018/M201804200011750740000_23000BZ100008000_A100_1.pdf

OlympiAD試験



N Engl J Med 2017; 377:523-533

オラパリブの主な有害反応

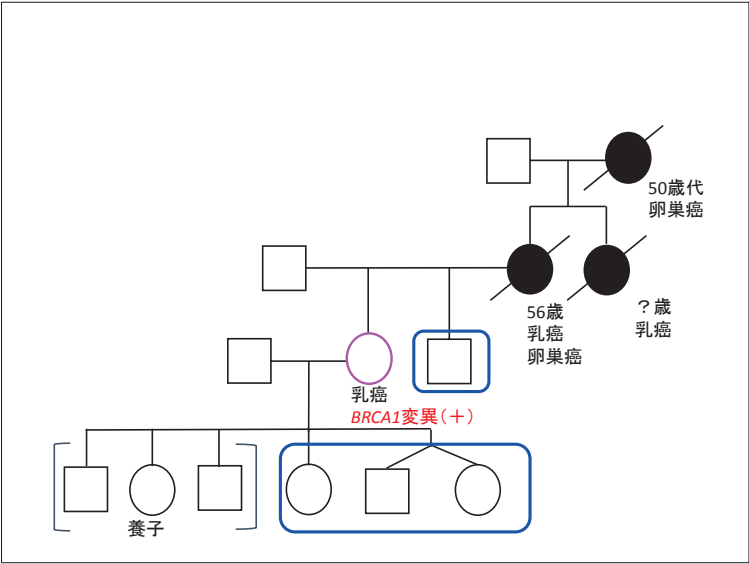
	オラパリブ群 (N = 205)		化学療法群 (N = 91)	
	Any	Grade ≥ 3	Any	Grade ≥ 3
Any	199 (97.1)	75 (36.6)	88 (96.7)	46 (50.5)
貧血	82 (40.0)	33 (16.1)	24 (26.4)	4 (4.4)
好中球減少症	56 (27.3)	19 (9.3)	45 (49.5)	24 (26.4)
白血球減少	33 (16.1)	7 (3.4)	19 (20.9)	9 (9.9)
悪心	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)
嘔吐	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)
下痢	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0
食欲低下	33 (16.1)	0	11 (12.1)	0
疲労	59 (28.8)	6 (2.9)	21 (23.1)	1 (1.1)
頭痛	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)

N Engl J Med 2017; 377:523-533

2018年1月
【効能・効果】
白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法

2018年7月
【効能・効果】
・白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法
・がん化学療法歴のある**BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性**の手術不能または再発乳がん

<効能・効果に関連する使用上の注意>
(3) 承認された体外診断薬等を用いた検査により、**生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。**



Take-home points

- ・医薬品添付文書にPGxに関する情報が記載されるようになってきた。
- ・医薬品投与前の遺伝子検査が必須とされる医薬品も増えている。
- ・体細胞遺伝子変異、遺伝子転座を中心にその成果が臨床応用されている。（RAS、EGFR、ALK、ROS1、BRAF・・・）
- ・生殖細胞系列遺伝子においては、副作用予測を目的としてUGT1A1遺伝子多型検査およびNUDT15遺伝子多型検査がPGx検査として保険適用となっている。
- ・HBOCの原因遺伝子であるBRCA遺伝子変異の有無を確認し、オラパリブ投与の可否を判定する医療が実践されている。
- ・患者指導時に遺伝性腫瘍について患者や血縁者から質問を受けることも想定される。院外処方せん応需などの場面で質問を受けた時にどのように対応するのか考えておく必要がある。

がんゲノム医療における薬剤師の役割

滋賀医科大学医学部附属病院

教授・薬剤部長

寺田 智祐

寺田 智祐（てらだ ともひろ）

滋賀医科大学医学部附属病院 教授・薬剤部長

プロフィール

1994年3月 京都大学薬学部卒業
1999年3月 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了
1999年4月 日本学術振興会特別研究員（PD）
2000年4月 京都大学医学部附属病院薬剤部 助手
2002年4月 マサチューセッツ総合病院 リサーチフェロー
2003年4月 京都大学医学部附属病院薬剤部 助手
2008年4月 京都大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長
2010年2月 滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

受賞

日本膜学会研究奨励賞（2000年）、第44回日本癌治療学会優秀ポスター賞
2007年度日本薬学会奨励賞、2010年度日本薬物動態学会奨励賞
2016年度日本薬学会佐藤記念国内賞

主要著書

- 1) 寺田智祐: がんゲノム医療と薬剤師, 医薬ジャーナル, 54 (2), 229-231 (2018)
- 2) 安藤雄一・寺田智祐 編集、南 博信 監修: ハイリスク患者のがん薬物療法ハンドブック
～多様化・複雑化する患者への治療戦略を身につける～, 羊土社 (2017)

参考サイト

滋賀医科大学医学部付属病院薬剤部：<http://www.sums-pharm.jp>

注意：全ての発表スライドが含まれている訳ではありません。

2019年度

慶應義塾大学薬学部公開講座

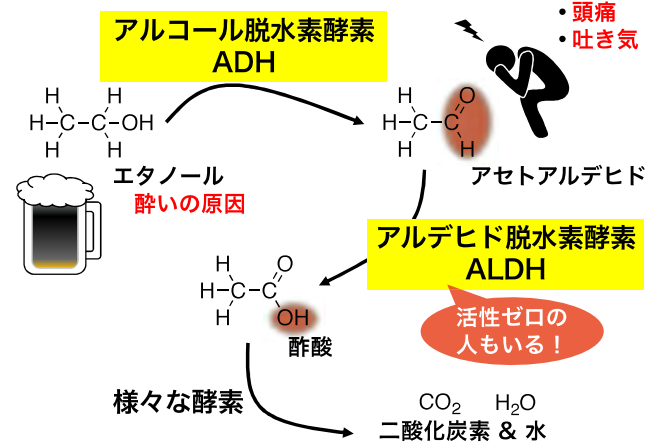
がんゲノム医療における 薬剤師の役割

2019年6月15日

所属：滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部

発表者：寺田智祐

本演題に関して、開示すべきCOIはありません



がん ゲノム医療



2001年
ヒトゲノム解読

ミレニアム
プロジェクト

ポストゲノム

個別化医療

個別化医療

個の医療

Personalized Medicine

テーラーメイド医療

Precision Medicine

etc

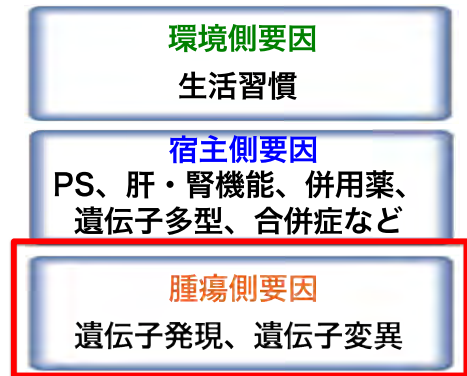
遺伝子の変異に 基づいた医療

診断の
個別化

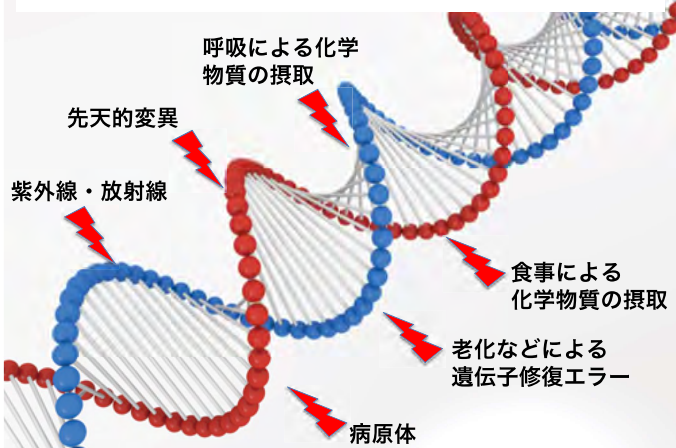
治療の
個別化

対象となる疾患 がん 希少疾患

がんの診療において 個体差を引き起こす主な要因



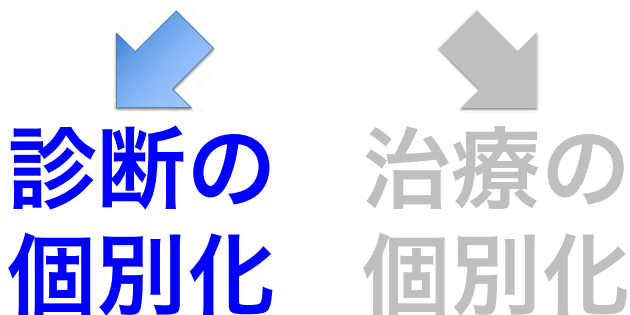
遺伝子変異を引き起こす諸因子



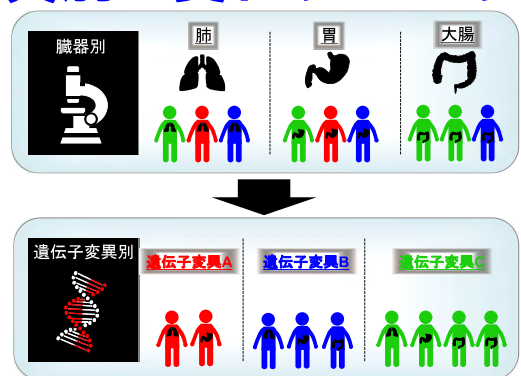
がん領域でゲノム解析が 進展している主な理由

- ▶ そもそもゲノムの病気である
- ▶ 患者数が多い
- ▶ 医薬品が多様かつ高価
- ▶ 短期間に効率的な薬物療法の実施が求められる

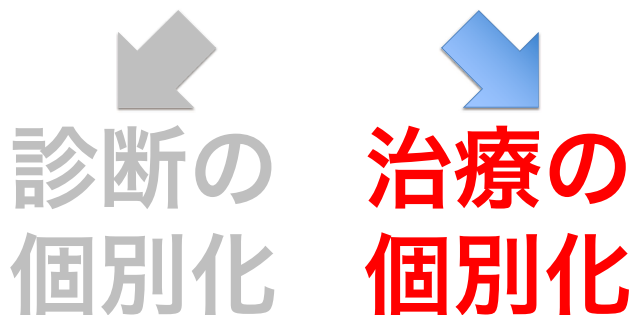
遺伝子の変異に 基づいた医療



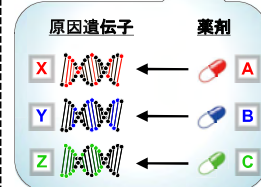
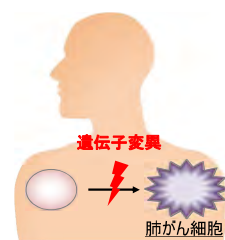
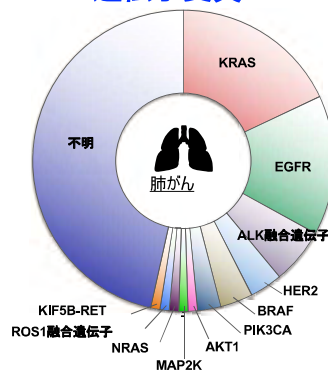
診断：臓器別から遺伝子 変異別に変わりつつある



遺伝子の変異に 基づいた医療

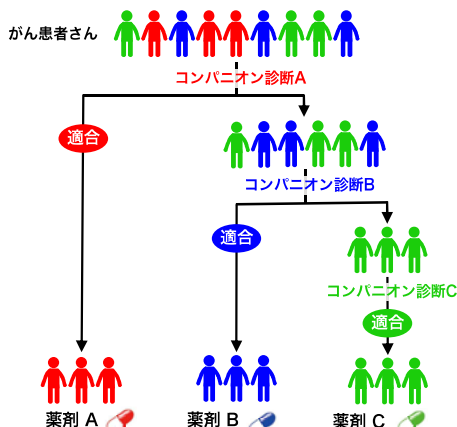


同じ組織型の中でも様々な
遺伝子変異



Pao W. et al., Nat. Med.,
18:349-51 (2012) より改変

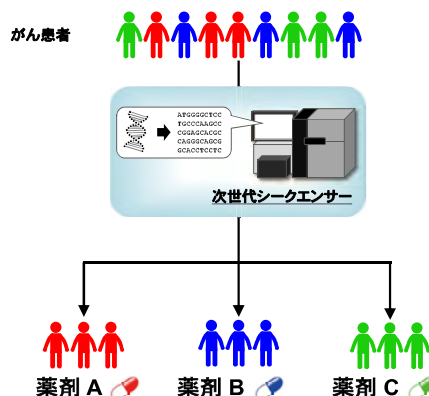
コンパニオン診断薬



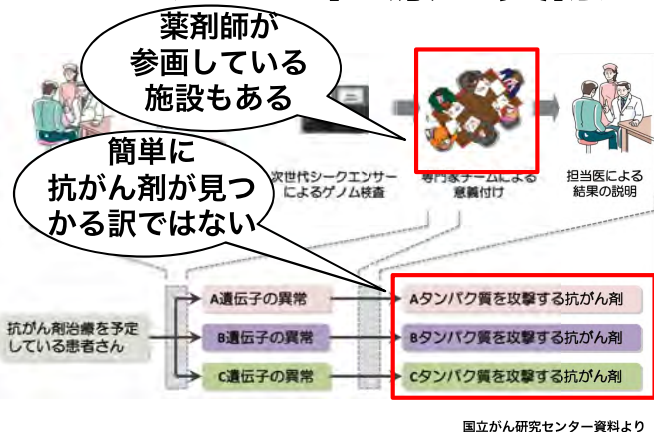
個別のがん遺伝子
配列を調べるより
も、**全部まとめて調べる方が合理的**のでは？

次世代
シーケンサー
という解析装置の
ブレークスルー

がん遺伝子パネル検査



がんゲノム医療の実際



日本でのがんゲノム医療の主な動き

日本でのがんゲノム医療の主な動き

年代	出来事
H26.7	閣議決定された健康・医療戦略で、「ゲノム医療の実現」を国が行う世界最先端の医療の実現に向けた取組みとして定める
H27.7	健康・医療戦略推進会議の下に「ゲノム医療実現推進協議会」が設置され、その中間とりまとめが報告される
H28.10	上記協議会の下に「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」が設置され、その意見とりまとめ
H29.6	がんゲノム医療コンソーシアム懇談会が設置され、報告書がまとめられる。
H29.10	日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン」が発出される
H30.3	がん対策推進基本計画（第3期）のがん医療の充実に、「がんゲノム医療」が記載される
H30.4	がんゲノム医療中核拠点病院及び連携病院（全国で約100施設）が指定される

続く

日本でのがんゲノム医療の主な動き

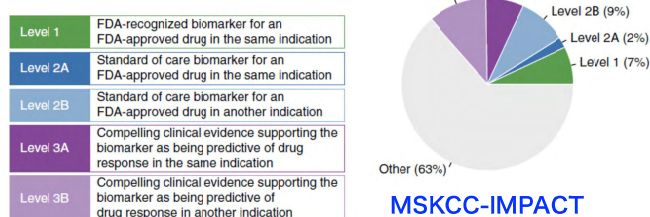
年代	出来事
H30.4	国立がん研究センターが日本人の特徴を踏まえ開発した試薬「NCCオンコパネル」を用いたがん遺伝子検査が、先進医療Bとして承認
H30.6	がんゲノム情報管理センター（C-CAT: Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics、センター長：間野博行）開設

がんゲノム医療の状況

- 1)MSKCC-IMPACT
- 2)CONSORT
- 3)NCCオンコパネル（日本）

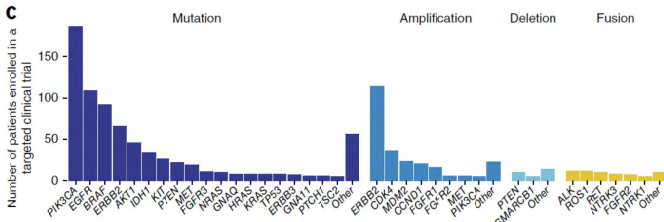
遺伝子変異に対応した抗がん剤は、エビデンスの強さに応じてレベル分けされている

37%の患者が治療候補薬あり



Zehir et al., Nat Med, 23(6), 703-713, 2017

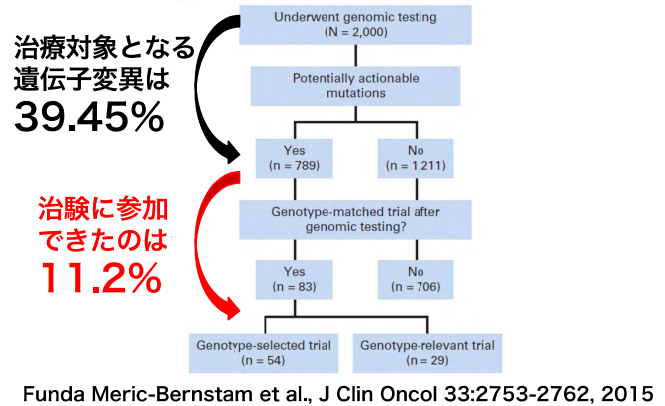
▶ 臨床試験に参加できた患者の割合は、全体の11%



▶ PIK3CA、EGFR、BRAFの変異、ERBB2増幅が多かった

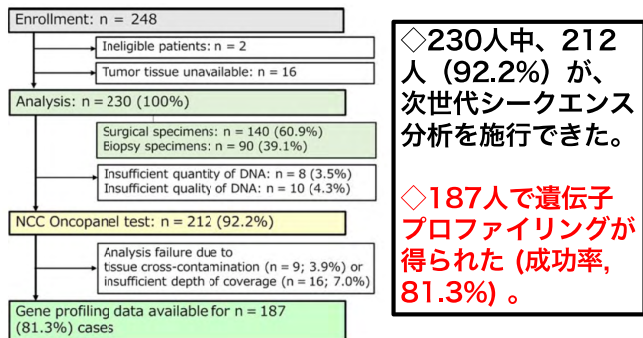
Zehir et al., Nat Med, 23(6), 703-713, 2017

CONSORT試験の結果 (N=2000, MD Anderson Cancer Hosp.)



Funda Meric-Bernstam et al., J Clin Oncol 33:2753-2762, 2015

NCCオンコパネル（国立がん研究センター）の実績



Kohno et al., Cancer Science, 110:1480-1490, 2019

◇230人中、212人 (92.2%) が、次世代シーケンス分析を施行できた。
◇187人で遺伝子プロファイリングが得られた (成功率, 81.3%)。

NCCオンコパネルの実績

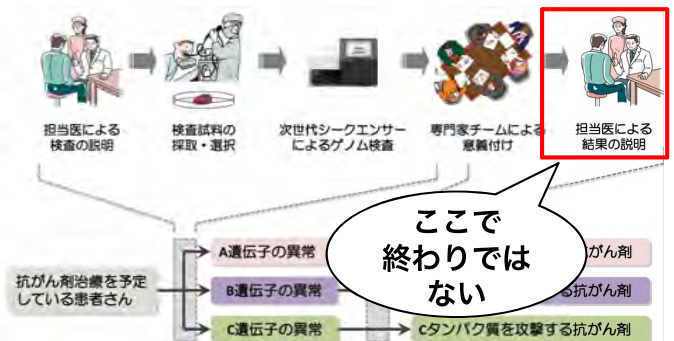
No.	TOP-GEAR ID	Tumor type	Age (years)	Gender	JFA	Brain cancer	Actionable gene alteration	Drug	Drug type
1	5022	Ovarian cancer	37	F	Y	Y	BRCA mutation	Par-RAF inhibitor	Investigational drug
2	5025	Colorectal cancer	69	M	N	N	NRAS mutation	Par-RAF inhibitor	Investigational drug
3	5035	Colorectal cancer	44	M	N	N	BRCA mutation	Par-RAF inhibitor	Investigational drug
4	5058	Pancreatic cancer	47	M	N	N	BRCA mutation	Par-RAF inhibitor	Investigational drug
5	5004	Pancreatic cancer	58	F	N	N	BRCA mutation	Par-RAF inhibitor	Investigational drug
6	5054	Esophageal carcinoma	62	M	N	N	HER2 amplification	HER2 inhibitor	Investigational drug
7	5017	Soft tissue sarcoma (Malignant cardiac tumor)	28	F	Y	Y	MET amplification	TKI/TKI inhibitor	Investigational drug
8	5130	Soft tissue sarcoma (Sarcomatoid)	54	F	N	Y	MET amplification	TKI/TKI inhibitor	Investigational drug
9	5076	Non-small-cell lung cancer	67	M	N	N	Tumor mutation burden high	Immunotherapy/inhibitor	Investigational drug
10	5160	Non-small-cell lung cancer	42	M	N	N	Tumor mutation burden high	Immunotherapy/inhibitor	Investigational drug
11	5078	Non-small-cell lung cancer	67	F	N	N	EGFR/HER2 fusion	Anti-EGFR	Investigational drug
12	5044	Bladder cancer	35	F	Y	N	HER2 amplification	HER2 AIC	Investigational drug
13	5115	Bladder cancer	68	M	N	N	HER2 amplification	HER2 AIC	Investigational drug
14	5227	Tumors of unknown primary site	65	F	N	Y	PIK3CA mutation	TKI/TKI inhibitor	Investigational drug
15	5208	Apocrine adenocarcinoma	70	M	N	Y	HER2/EGFR fusion	HER2 inhibitor	Investigational drug
16	5060	Inflammatory myofibroblastic tumor	51	M	N	Y	EGFR/HER2 fusion	Anti-EGFR	Investigational drug

25人の患者 (13.3%) が遺伝子変異に応じた抗がん剤投与による治療を受けることができた。

がんゲノム医療の課題

- 治療薬を投与できる症例は約1割
- 保険診療内で投与できる割合は少ない。すなわち、投与できても治験、臨床研究、自由診療の枠組みが多い。
- 経済的負担の大きさ。

がんゲノム医療の実際



国立がん研究センター資料より

がんゲノム医療において 薬剤師が模索・活動している内容

- ・ エキスパートパネルでの薬学的支援
- ・ 適応外使用や未承認薬の使用に関する院内手続きの支援
- ・ 遺伝カウンセリングの補助的業務
- ・ パネル検査によって選択されたレジメンや抗がん薬の患者への説明
- ・ 用法用量の個別化支援
臓器障害時、薬物相互作用、遺伝子多型など
- ・ 医療安全の観点から見た処方チェック
- ・ 啓発活動 など

医療薬学会・学術第2小委員会 におけるアンケート(2018.10~11実施)

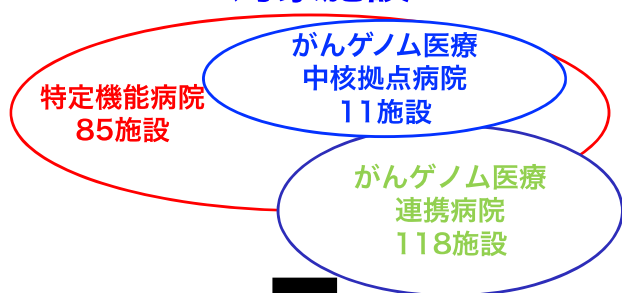
薬学的視点に基づいたプレジジョン・メディシンの国内基盤構築のための調査研究(施設アンケート)

一般社団法人 日本医療薬学会 医療薬学学術委員会
研究代表者 寺田智祐

アンケート質問例

- Q: がんゲノム医療におけるエキスパートパネルへの参画
- Q: オラパリブの承認に伴う倫理的配慮への対応
- Q: 一般的なPGx検査の実施状況
- Q: 保険診療となっていない医薬品のTDM

対象施設



重複を除外した **125施設** を対象
回答率 **96.8%**

※2018年9月1日時点

薬物の安全な投与のための6R

Right Drug
Right Patient
Right Dosing
Right Route
Right Time
Right Mission

治療効果 =
 $f(PK, PD)$

薬物の安全な投与のための6R

Right Drug
Right Patient
Right Dosing
Right Route
Right Time
Right Mission

治療効果 =
 $f(PK, PD)$

肺がんと診断された患者



58歳、男性
 PS: 0
 併存症なし
 服用薬なし
 肝腎機能値：正常



82歳、男性
 PS: 2
 併存症：糖尿病、高コレステロール、リウマチ、心不全、etc
 服用薬：多数あり
 肝腎機能値：異常

Right Dosingを支える
 薬学的視点に基づいた
 プレシジョン・メディシン

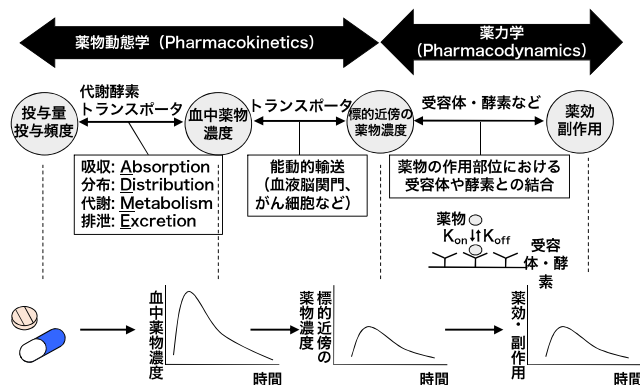
TDM
 PGx

ゲノム情報
 と
 薬物療法

治療効果 =
 $f(PK, PD)$

PK (Pharmacokinetics) : 薬物動態学
 PD (Pharmacodynamics) : 薬力学

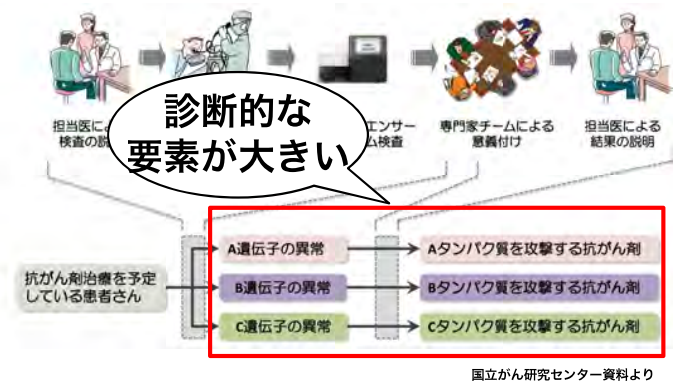
薬物動態学と薬力学



Question 1

治療効果の個体差に影響を及ぼす因子には、どのようなものがあるでしょうか？

がんゲノム医療の実際



$$\text{治療効果} = f(\text{PK}, \text{PD})$$

薬物の安全な投与のための6R

Right Drug
Right Patient
Right Dosing
Right Route
Right Time
Right Mission

薬物の安全な投与のための6R

Right Drug
Right Patient
Right Dosing
Right Route
Right Time
Right Mission

Question 2

投与量の個体差に影響を及ぼす因子には、どのようなものがあるでしょうか？

遺伝子検査の分類

(1) 病原体遺伝子検査

- ウイルスや細菌の核酸を検出・解析



(3) ヒト遺伝学的検査

- 生殖細胞系列遺伝子の変異
- 生涯変化しない
- 親から子に受け継がれる
- 単一遺伝子疾患に関与
- 薬物動態の個人差に関与



(2) ヒト体細胞遺伝子検査

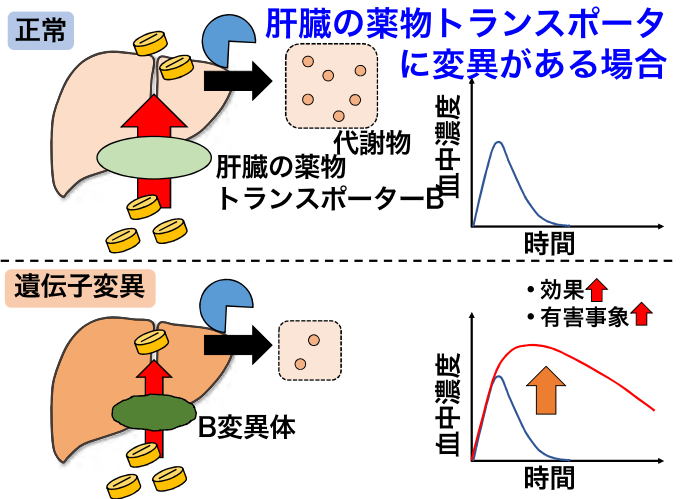
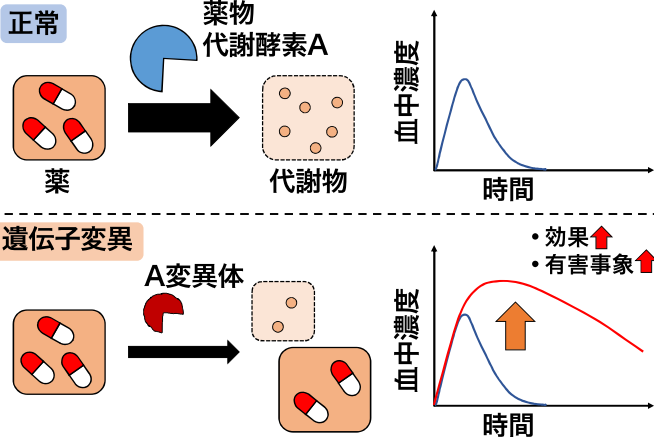
- がん細胞特有の変異
- 後天的
- 病状などにより変化
- 一時的な遺伝情報 (継承されない)

遺伝子多型

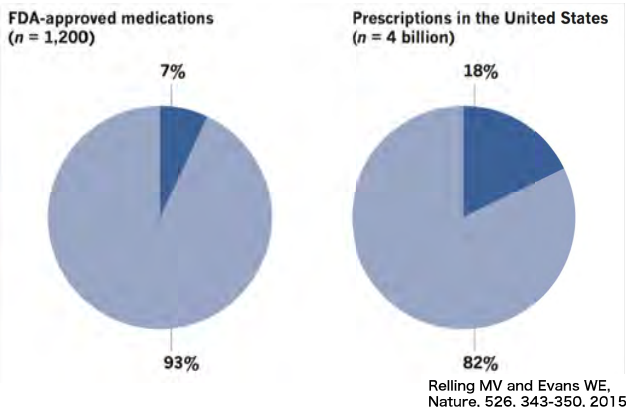
遺伝子多型

- ▶ 一般には普通と異なる**遺伝子の頻度が全体の1%以上の場合を多型**といい、それより少ない場合は**変異**という。
- ▶ 一塩基多型 (SNPs) は一塩基の置換によって生じた多型である。
- ▶ アミノ酸配列や転写調節領域の塩基配列の変化により遺伝子の機能に影響する可能性も高いので、疾患関連遺伝子や**薬物治療効果の個体差**の研究で特に注目されている。

薬物代謝酵素に変異がある場合



Medications Affected by Actionable Pharmacogenes



Actionable Germline Genetic Variation and Associated Medications

Genetic variation	Medications
TPMT	Mercaptopurine, thioguanine, azathioprine
CYP2D6	Codeine, tramadol, tricyclic antidepressants
CYP2C19	Tricyclic antidepressants, clopidogrel, voriconazole
VKORC1	Warfarin
CYP2C9	Warfarin, phenytoin
HLA-B	Allopurinol, carbamazepine, abacavir, phenytoin
CFTR	Ivacaftor
DPYD	Fluorouracil, capecitabine, tegafur
G6PD	Rasburicase
UGT1A1	Irinotecan, tazanavir
SLCO1B1	Simvastatin
IFNL3 (IL28B)	Interferon
CYP3A5	Tacrolimus

Relling MV and Evans WE, Nature, 526, 343-350, 2015

Cost Evaluation of Irinotecan-Related Toxicities Associated With the *UGT1A1**28 Patient Genotype

Roncato R et al., CPT, 102, 123-130, 2017

FOLFIRIの有害事象のマネジメントにかかったコストをレトロスペクティブに調査

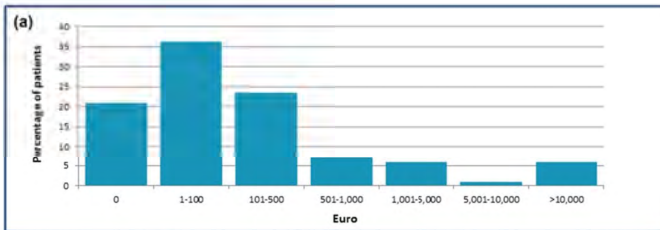
大腸がん患者 (n=243)

13施設、イタリア

2002~2005年に行われた臨床試験

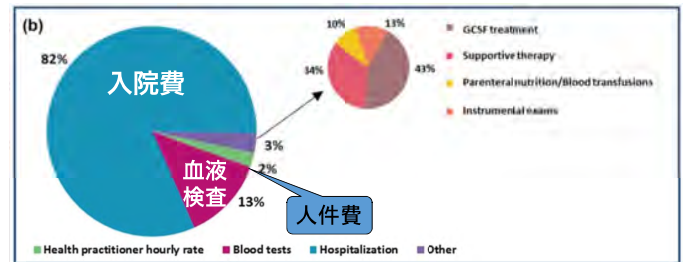
イリノテカン

有害事象のマネジメントにかかったコストの分布図



Roncato R et al., CPT, 102, 123-130, 2017

有害事象のマネジメントにかかったコストの内訳



Roncato R et al., CPT, 102, 123-130, 2017

*UGT1A1*遺伝子多型別にかかったコスト

<i>UGT1A1</i> genotype	Number of patients	Mean predicted cost per patient ^a (95% CI) (Euro)
*1/*1	109	812 (653-970)
*1/*28	112	1,119 (885-1,353)
*28/*28	22	4,886 (2,611-7,160)

Roncato R et al., CPT, 102, 123-130, 2017

*UGT1A1*遺伝子多型別にかかったコスト

<i>UGT1A1</i> genotype	Number of patients	Mean predicted cost per patient ^a (95% CI) (Euro)
*1/*1	109	812 (653-970)

The main finding is that the toxicity-related cost per patient significantly increased according to the *28 genotype, in an allele-dependent fashion.

ワルファリン

ワルファリンの アメリカの添付文書

Table 1: Three Ranges of Expected Maintenance COUMADIN Daily Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes[†]

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

[†] Ranges are derived from multiple published clinical studies. VKORC1-1639G>A (rs9923231) variant is used in this table. Other co-inherited VKORC1 variants may also be important determinants of warfarin dose.

遺伝子多型に応じた
推奨開始用量が規定されている！

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009218s118bl.pdf

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

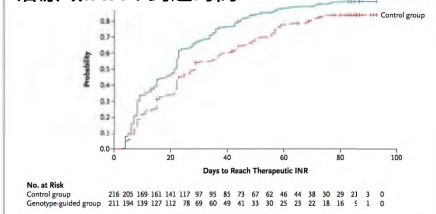
A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin

Pirmohamed M et al., NEJM, 369, 2294-2303, 2013

Table 1. (Continued.)

Characteristic	All Patients			Patients Included in Primary Analysis		
	Genotype-Guided Group (N=227)	Control Group (N=228)	Total (N=455)	Genotype-Guided Group (N=211)	Control Group (N=216)	Total (N=427)
VKORC1 genotype — no./total no. (%)						
G/G	91/226 (40.3)	93/212 (43.9)	184/438 (42.0)	86/211 (40.8)	90/202 (44.6)	176/413 (42.6)
A/G	91/226 (40.3)	90/212 (42.5)	181/438 (41.3)	83/211 (39.3)	85/202 (42.1)	168/413 (40.7)
AA	44/226 (19.5)	29/212 (13.7)	73/438 (16.7)	42/211 (19.9)	27/202 (13.4)	69/413 (16.7)
CYP2C9 genotype — no./total no. (%)						
*1/*1	150/226 (66.4)	141/213 (66.2)	291/439 (66.3)	142/211 (67.3)	133/203 (65.5)	275/414 (66.4)
*1/*2	47/226 (20.8)	45/213 (21.1)	92/439 (21.0)	42/211 (19.9)	45/203 (22.2)	87/414 (21.0)
*1/*3	21/226 (9.3)	20/213 (9.4)	41/439 (9.3)	20/211 (9.5)	18/203 (8.9)	38/414 (9.2)
*2/*2	6/226 (2.7)	2/213 (0.9)	8/439 (1.8)	5/211 (2.4)	2/203 (1.0)	7/414 (1.7)
*2/*3	2/226 (0.9)	4/213 (1.9)	6/439 (1.4)	2/211 (0.9)	4/203 (2.0)	6/414 (1.4)
*3/*3	0/226	1/213 (0.5)	1/439 (0.2)	0/211	1/203 (0.5)	1/414 (0.2)
Time from randomization to start of treatment — days [§]						
Median (interquartile range)	1 (0 to 2)	1 (0 to 1)	1 (0 to 2)	1 (0 to 2)	1 (0 to 1)	1 (0 to 2)
Range	-1 to 134	-1 to 46	-1 to 134	-1 to 134	-1 to 46	-1 to 134

治療域INRの到達時間



遺伝子多型に基づいた投与量調節の方が、速やかに安定した投与量への到達ができる。

JAMA | Original Investigation

Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty

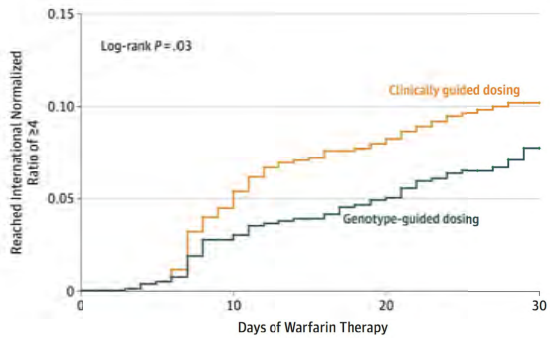
The GIFT Randomized Clinical Trial

Gate BF et al., JAMA, 318, 1115-1124, 2017

プライマリーエンドポイントの構成要素

- 大出血 (Day 1-30)
- INR ≥ 4 (Day 1-30)
- 静脈血栓塞栓症 (Day 1-60)
- 死亡 (Day 1-30)

INR ≥ 4となった割合



No. of patients	789	737	698	209
Clinically guided dosing	808	771	739	216

プライマリーエンドポイント

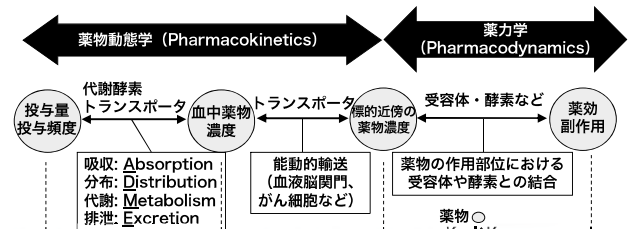
Table 3. Components of the Composite Primary End Point*

	Warfarin Dosing, No. (%)			
	Genotype-Guided	Clinically Guided	Absolute Difference	Relative Rate
Met 2.1 primary end point component†	87 (10.8)	116 (14.7)	3.9 (0.7 to 7.2)	0.73 (0.56 to 0.91)
Primary End Point Components				
Major bleeding on days 1-30	2 (0.2)	8 (1.0)	-0.8 (-0.2 to 1.8)	0.24 (0.05 to 1.1)
Plus INR <4	2 (0.2)	6 (0.8)	0.5 (-0.4 to 1.5)	
Plus INR ≥4	0	2 (0.3)	0.3 (-0.4 to 1.0)	
INR ≥4 on days 1-30	56 (6.9)	77 (9.8)	2.8 (0.1 to 5.6)	0.71 (0.51 to 0.99)
Venous thromboembolism on days 1-60	33 (4.1)	38 (4.8)	0.7 (-1.3 to 2.8)	0.85 (0.54 to 1.34)
PE or symptomatic DVT	10 (1.2)	15 (1.9)	0.7 (-0.7 to 2.1)	
PE	3 (0.4)	8 (1.0)	0.6 (-0.3 to 1.7)	
Death on days 1-30	0	0		

遺伝子多型に基づいた投与量調節の方が、安全な薬物療法を実践できる。

治療効果 =
 $f(PK, PD)$

薬物動態学と薬力学 (再掲)



PKのバラツキを遺伝子多型に基づいて小さくすることによって、治療アウトカム向上や経済的メリットに繋がるエビデンスが出てきている。

PGxに関する世界の潮流 (米・欧・日)

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home | Drugs | Science & Research (Drugs)

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

Back to Pharmacogenomics: Overview of the Genomics and Targeted Therapy Group

Pharmacogenomics can play an important role in identifying responders and non-responders to medications, avoiding adverse events, and optimizing drug dose. Drug labeling may contain information on genomic biomarkers and can describe:

- Drug exposure and clinical response variability
- Risk for adverse events
- Genotype-specific dosing
- Mechanisms of drug action
- Polymorphic drug target and disposition genes
- Trial design features

Learn More About Pharmacogenomics at CDER

- Pharmacogenomics: Overview of the Genomics and Targeted Therapy Group
- Other FDA Resources Related to Pharmacogenomics

<https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>

CPIC Guidelines Genes-Drugs Alerts Publications Meetings Resources Informatics

全部で**35**の薬物に関するGLがある

CPIC
Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

アメリカ：PGxの社会実装を目指したコンソーシアムが形成され、ガイドラインの作成を含めた様々な取り組みが展開されている。

U-PGx | Ubiquitous Pharmacogenomics

ヨーロッパのグループ

WE WANT TO MAKE EFFECTIVE TREATMENT OPTIMIZATION ACCESSIBLE TO EVERY EUROPEAN CITIZEN

OUR FOCUS

http://upgx.eu

日本の添付文書の状況

トポシチン点滴静注40mg
トポシチン点滴静注100mg

ワザルタン錠 10mg

その他の注意
国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後2時間の最大血小板凝集率 (%M ADP)とmaximum platelet aggregation intensity (MAD (%)) は、CYP2C19の代謝物に依りて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67 ± 6.82, 47.17 ± 5.71, 54.11 ± 4.34であり、その後も日経にわたって本剤75mg/日を投与した後のMAD (%) は、それぞれ42.97 ± 5.10, 39.41 ± 6.34, 47.88 ± 5.02と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。【薬物動態】の項参照
海外における経皮的経腸管形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験¹⁾及び複数の観察研究²⁾において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

日本でのPGx検査に関する指針と滋賀医大での施状況

当院の運用指針を臨床倫理委員会等の各種委員会で検討

2012年7月 PGx検査の運用指針

2014年2月～電子カルテにPGx検査を実装開始

～現在 600件以上を測定・解析し処方提案

日本臨床検査学会
日本人類遺伝学会
日本臨床検査標準協議会

遺伝子多型解析オーダ方法

「ナビゲーションマップ」
↓
「カルテ記載」
↓
「遺伝子多型」

検査項目一覧

再び
がんゲノム医療

Next-generation Sequencing-based tumor-profiling Multiplex Gene Panels

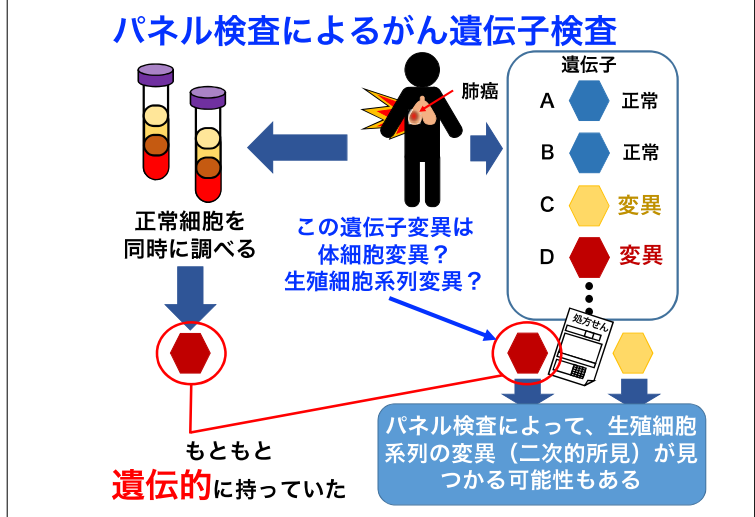
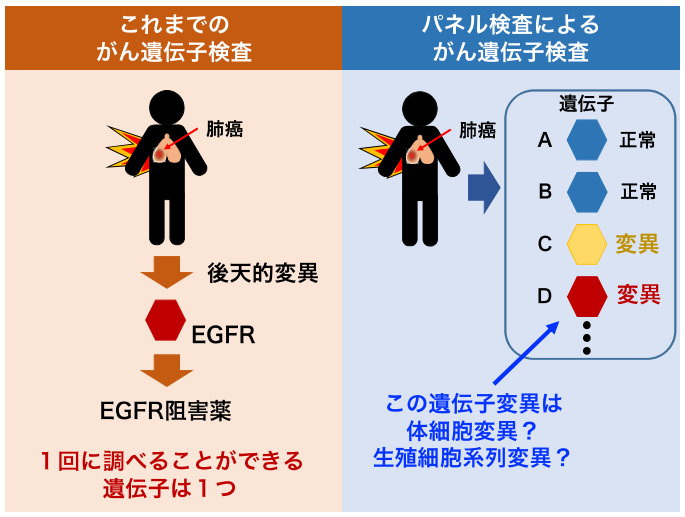
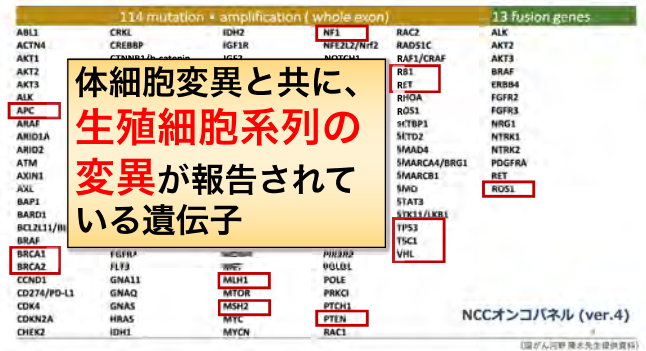
Test	Number of genes tested	Tumor sample	Non-tumor sample	FDA approval	Companion diagnostic indications linked to gene alterations
OncoPrint Dx target test	23	Tissue DNA/RNA	Not used	Yes	Lung cancer: EGFR, ROS1, and BRAF
FoundationOne CDx	324	Tissue DNA	Not used	Yes	Lung cancer: EGFR, ALK, and BRAF Melanoma: BRAF Breast cancer: HER2 (ERBB2) Colorectal cancer: KRAS and NRAS Ovarian cancer: BRCA1 and BRCA2
MSK-IMPACT	400	Tissue DNA	Peripheral blood	Yes	Unknown
Guardant360	73	Cell-free DNA	Not used	Unknown	Unknown
NCC oncopanel	114	Tissue DNA	Peripheral blood	Unknown	Unknown
Oncoprint	215	Tissue DNA	Not used	Unknown	Unknown

- NCC oncopanel : 抹消血
- OncoPrime : 使用しない

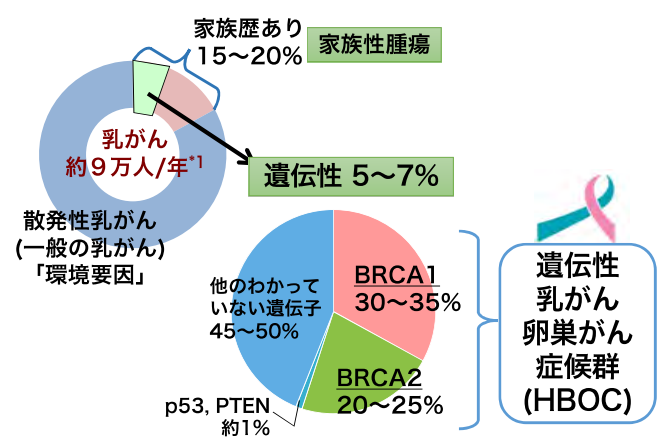
Kohno T, Cancer Sci, 109, 507-512, 2018

* NCCオンコパネルによる遺伝子プロファイリング

- ・国立がん研究センターでカスタムした多遺伝子診断キット
- ・ターゲットキャプチャー法を用いて、114遺伝子の変異・増幅および、13遺伝子の融合の有無が1アッセイで解析可能。

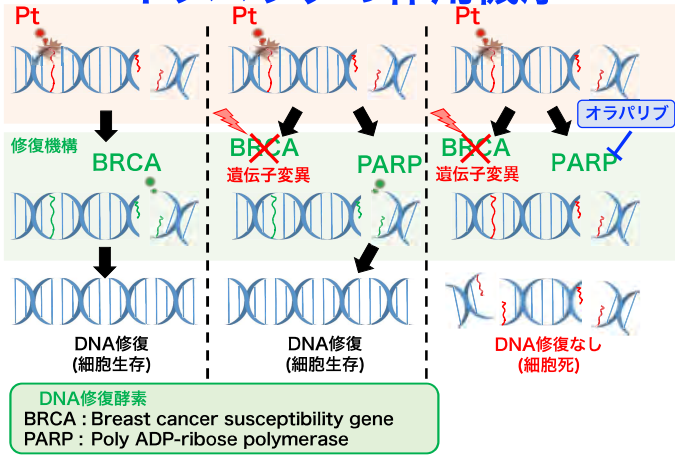


HBOC と リムパーザ® (olaparib)



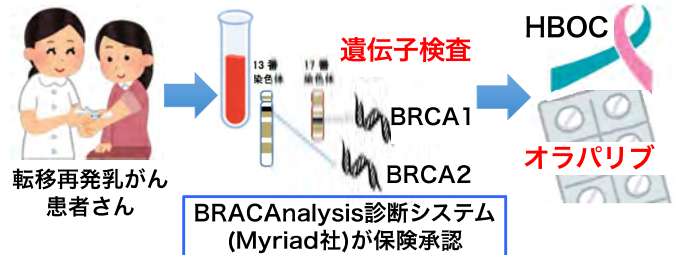
滋賀医大病院乳癌外科・河合由紀先生提供
FALCO HBOC BOOKより
^{*1}:独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス 最新がん統計 2017年9月更新
Kauff ND : Hereditary Breast Cancer, 2007

オラパリブの作用機序



本邦でのPARP阻害薬

がん化学療法歴（アントラサイクリン系、タキサン系を含む）のある**BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性**の手術不能または再発乳がん



滋賀医大病院乳腺外科・河合由紀先生提供

がんゲノム医療時代に求められる薬剤師の役割

- 1) ゲノム情報の活用スキル
- 2) 適応外・未承認の場合、院内における申請支援
- 3) 用法・用量の調整支援（個別化）
- 4) 遺伝カウンセリングの基本的知識・技術の習得

2019年10月6日(日)

9:30～16:50

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2019年度

慶應義塾大学薬学部 公開講座

第2回 がんプロフェSSIONナル研修会

乳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
～がんゲノム医療の最新情報について～

◆ 講演

がんゲノム医療の実状と求められる知識

慶應義塾大学医学部 腫瘍センターゲノム医療ユニット
特任助教 四十物 絵理子

◆ 症例検討会 コーディネーター

公益財団法人がん研究会有明病院
薬剤部 臨床薬剤室長 川上 和宜

◆ 症例検討

乳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～

国立がん研究センター中央病院 薬剤部 宇田川 涼子

受講資格：薬剤師

受講者： 35名

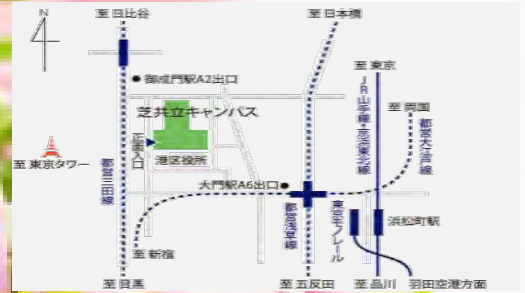


第2回がんプロフェッショナル研修会

2019年 **10月6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6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



乳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 ～がんゲノム医療の最新情報について～

プログラム／午 前

- 9:30～ 9:35 開会挨拶
- 9:35～10:20 【講演】「がんゲノム医療の実状と求められる知識」
四十物 絵理子(慶應義塾大学医学部 腫瘍センターゲノム医療ユニット 特任助教)
- 10:20～10:50 【症例検討】「乳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～」
宇田川 涼子(国立がん研究センター中央病院 薬剤部)
- 10:50～12:00 SGD(スモールグループディスカッション)

プログラム／午 後

- 13:00～15:00 スモールグループディスカッション
- 15:10～16:00 発表・ロールプレイ
- 16:00～16:50 解説・質疑応答

<コーディネーター>

川上 和宜(公益財団法人がん研究会 有明病院 薬剤部 臨床薬剤室長)

<ファシリテーター>

川上 和宜(公益財団法人がん研究会 有明病院 薬剤部 臨床薬剤室長)

葉山 達也(日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部主任)

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)

小田 泰弘(国家公務員共済組合連合会虎の門病院 薬剤部)

谷川 大夢(東海大学医学部付属病院 薬剤部)

大橋 養賢(独立行政法人国立病院機構東京医療センター 薬剤部がん薬物療法研修マネージャー)

藤堂 真紀(埼玉医科大学国際医療センター 薬剤部主任)

宇田川 涼子(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)

小林 一男(公益財団法人がん研究会 有明病院 薬剤部)

<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。

<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(申請中)
 - ・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 3単位(申請中)
- *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。

■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

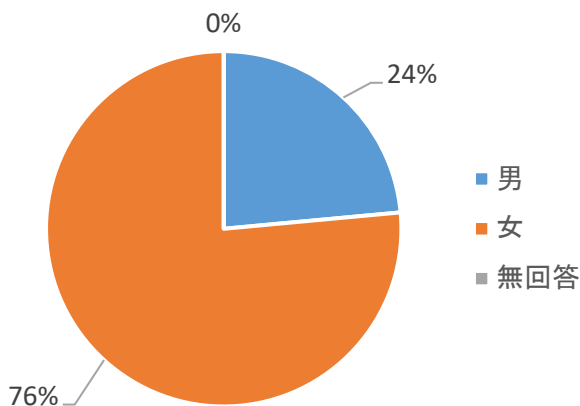
■問い合わせ先：慶應義塾大学大学院薬学研究科
がんプロフェッショナル事務局
〒105-8512 東京都港区芝公園1-5-30
E-mail: kyg-sympo2@adst.keio.ac.jp

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

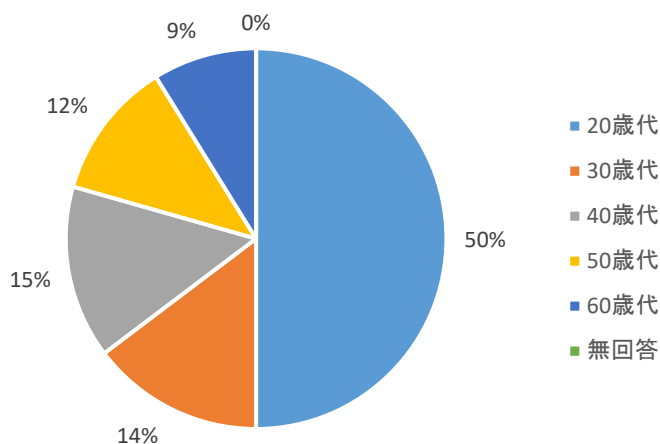
第2回 がんプロフェッショナル研修会 アンケート集計結果

(受講者数：35名 回収枚数：34枚)

(1) 性別
男：8名
女：26名
無回答：0名

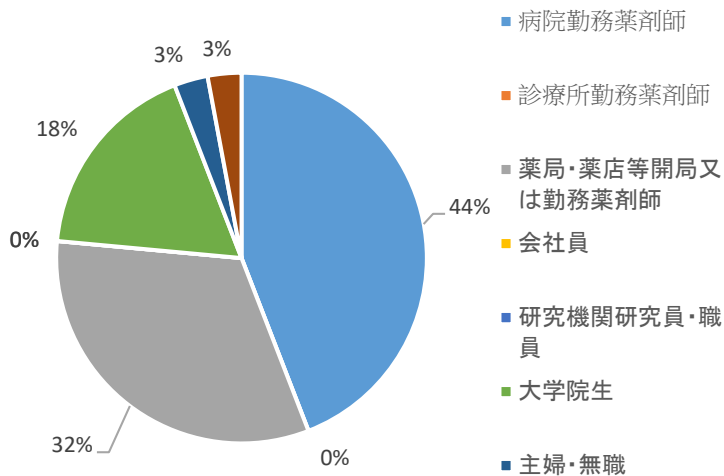


(2) 年齢
20歳代：17名
30歳代：5名
40歳代：5名
50歳代：4名
60歳以上：3名
無回答：0名



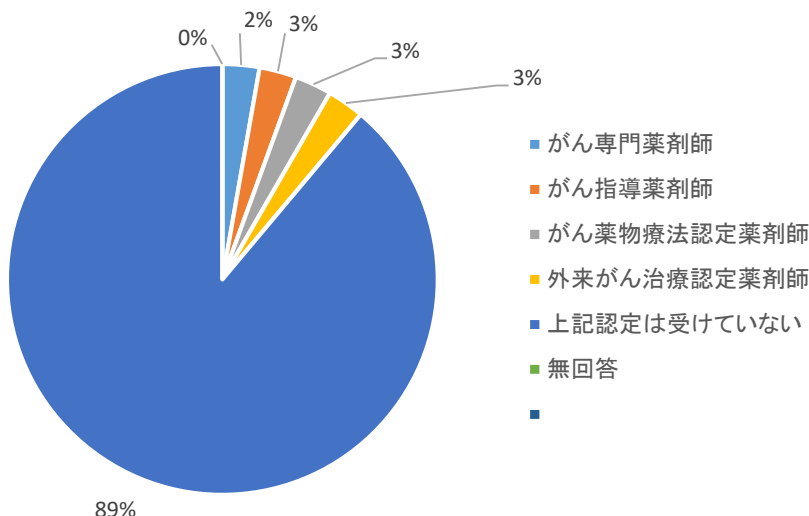
(3) 職業

病院勤務薬剤師：15名・
診療所勤務薬剤師：0名
薬局薬店等開局又は勤務薬剤師：11名
会社員（製薬会社等企業）：0名
研究機関研究員・職員：0名
大学生・大学院生：6名
主婦・無職：1名
その他の職業（病院勤務医）：1名



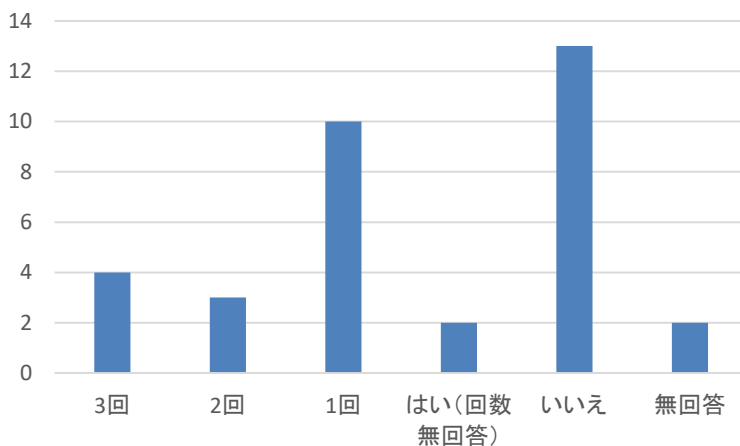
(4) 資格

がん専門薬剤師：1名※
 がん指導薬剤師：(1名※)
 がん薬物療法認定薬剤師：(1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：32名
 無回答：1名
 ※1人の方が1,2,3の資格を取得



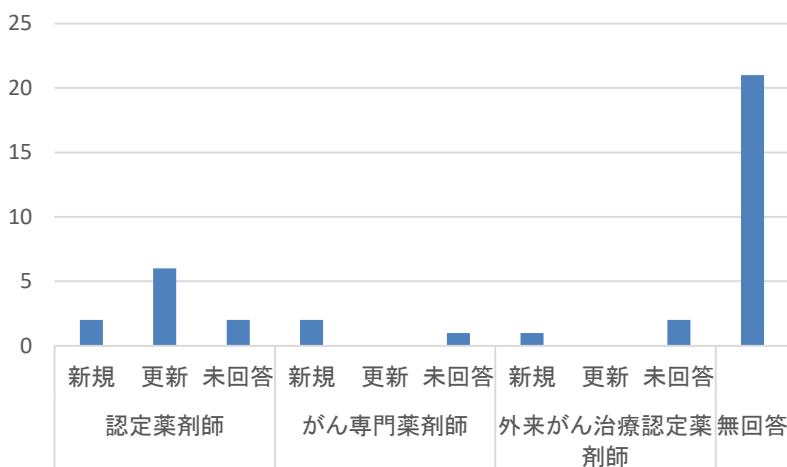
(5) 過去に本研修会に参加していただいた事がありますか。

はい：19名
 (3回…4名、2回…3名、1回…10名、無回答…2名)
 いいえ：13名
 無回答：2名



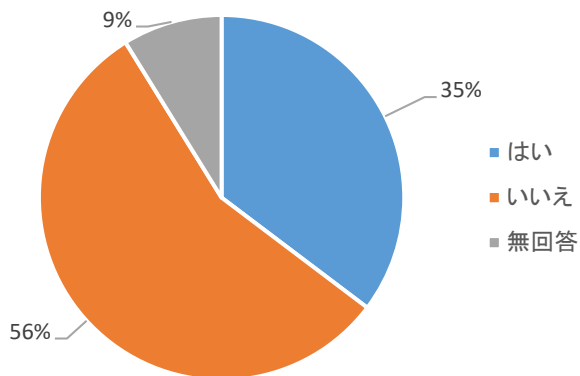
(6) 過去に本研修会に参加され、取得された認定単位をどのように使用されましたか。

認定薬剤師…新規：2名 更新：6名 未回答：2名
 がん専門薬剤師…新規：2名 更新：0名 未回答：1名
 外来がん治療認定薬剤師…新規：1名 更新：0名 未回答：2名
 無回答…21名



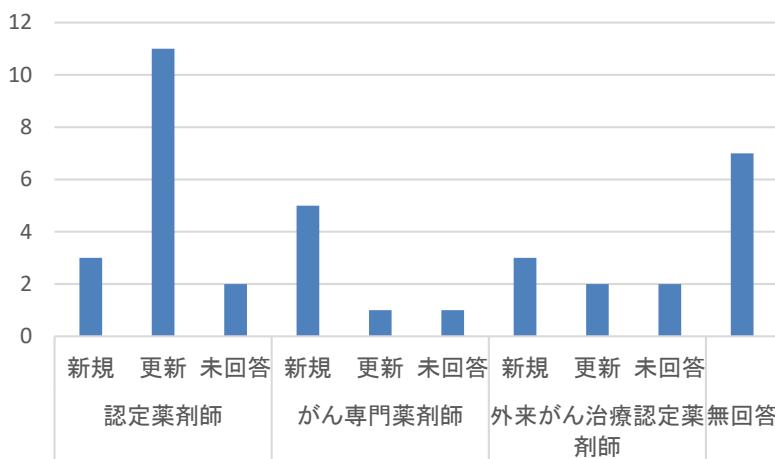
(7) 今後、がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師、がん指導薬剤師、外来がん治療認定薬剤師の資格を取得する予定はありますか。

はい : 12名
 いいえ : 19名
 無回答 : 3名



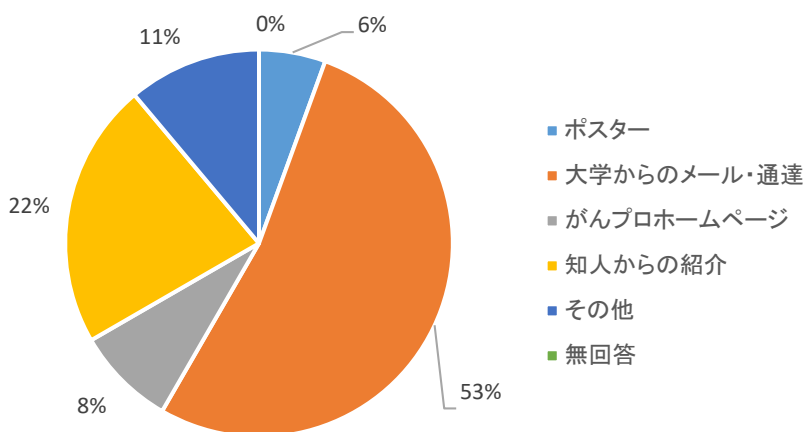
(8) 今回取得する認定単位をどのように使用しますか。(複数回答)

- ・ 認定薬剤師 (新規: 3名 更新: 11名 未回答: 2名)
- ・ がん専門薬剤師 (新規: 5名 更新: 1名 未回答: 1名)
- ・ 外来がん治療認定薬剤師 (新規: 3名 更新: 2名 未回答: 2名)
- ・ 無回答: 7名



(9) 本研修会は、どのような方法で知りましたか。

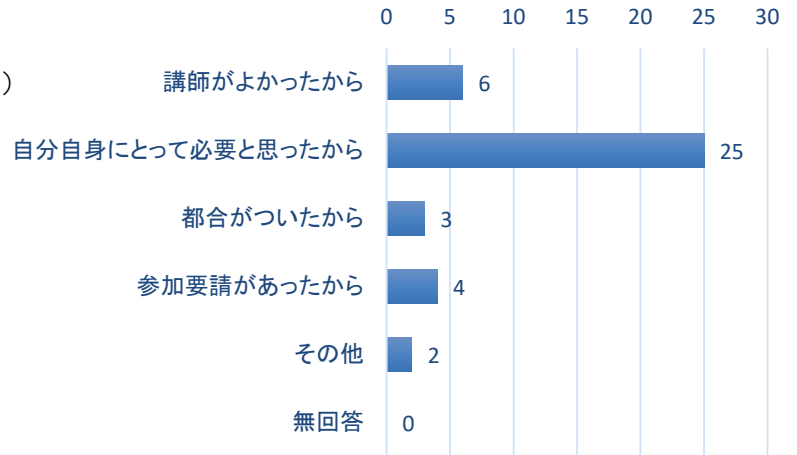
ポスター : 2名
 大学からのメール・通達 : 19名
 がんプロホームページ : 3名
 知人からの紹介 : 8名
 その他 : 4名
 (慶應義塾HP、都病薬HP)
 無回答 : 0名



(10) 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：25名
 都合が良かったから：3名
 参加要請があったから：4名
 その他：2名（内容に興味があったから）
 無回答：0名

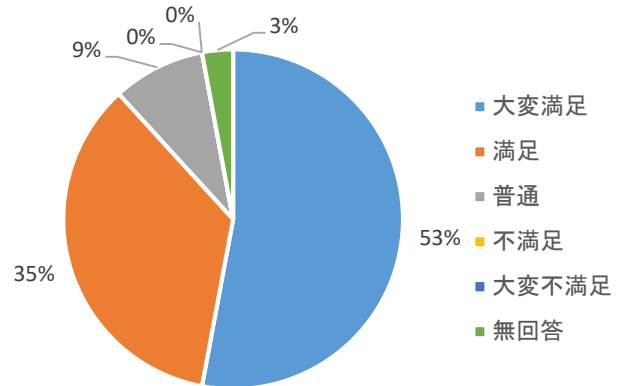


(11) 本研修会の各講演ならびに総合討論について感想をお聞かせ下さい。

講演

「がんゲノム医療の実状と求められる知識」

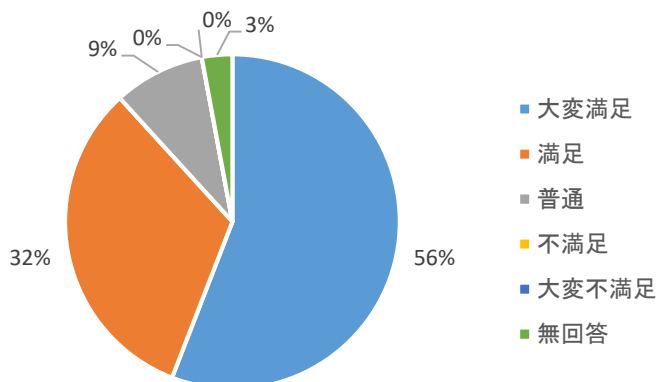
大変満足：18名
 満足：12名
 普通：3名
 不満足：0名
 大変不満：0名
 無回答：1名



症例検討

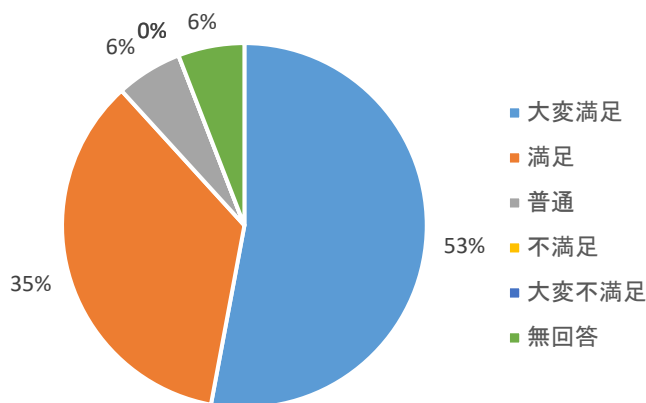
「乳がん患者に対する副作用評価と治療マネージメント
 ～副作用評価と治療マネージメントを学ぶ～」

大変満足：19名
 満足：11名
 普通：3名
 不満足：0名
 大変不満：0名
 無回答：1名



総合討論

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：2名

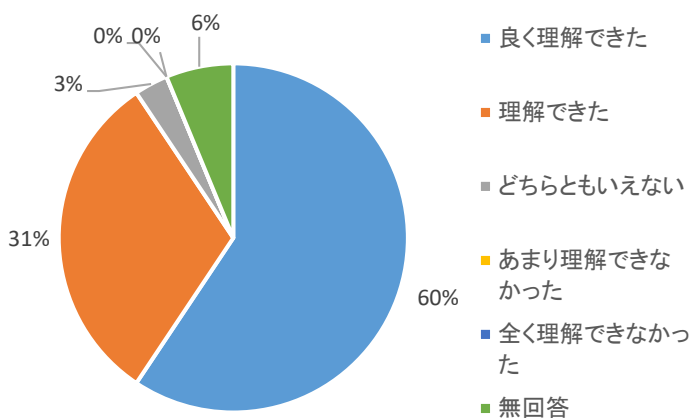


講演、総合討論にご意見があればお聞かせください。

- 最新の遺伝子治療について、全く知らない知識について大変わかりやすく、参考になる講義をして頂いて、とても為になりました。内容の充実した大変貴重な研修会でした。ありがとうございました。昨年から2回目ですが、今回も受講して良かったと思いました。
- 薬薬連携の大切さや、言葉、患者対応への配慮が難しく、とても勉強になりました。遺伝に関して、難しい内容ではありましたが活発なディスカッションが出来て良かったです。
- 四十物先生、宇田川先生の講義、どちらもとても分かりやすかったです。特に四十物先生の講義では、実際の症例も交えて興味深かったです。最後に、講義（解説）とロールプレイもあって良かったです。遺伝情報を含む質問に対して、安易に答えてはいけなるとわかりました。
- ファシリテーターの方がうまく誘導して下さったので、自分で事前に考えていた答えより、幅広く色々な事に気付きました。現場でよく受けるような問題に対して、実践的な内容で議論できて勉強になりました。
- 様々な職歴の方のお話が伺えて有意義でした。
- 「がんゲノム医療の実状と求められる知識」は、最先端の知識、情報が得られ、とても勉強になりました。
- 今年は最新の内容で難しくも聴きごたえがありました。

(12) 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

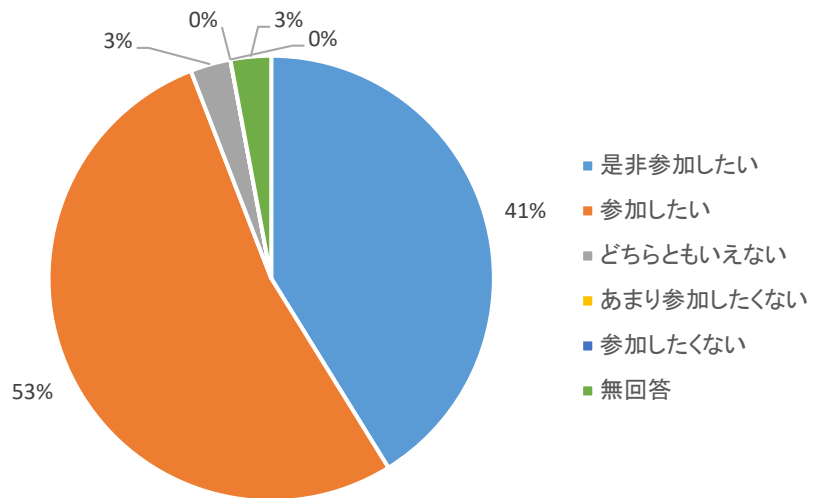


(13) 研修会に関する感想、ご意見などを自由にお書きください。

- ・ 内容が充実した大変貴重な研修会でした。ありがとうございました。昨年から2回目ですが、今回も受講して良かったと思いました。
- ・ 遺伝に関して難しい内容ではありましたが、活発なディスカッションが出来て良かったです。
- ・ 最後に、講義（解説）とロールプレイがあつて良かったです。遺伝情報を含む質問に対して、安易に答えてはいけないとわかりました。
- ・ 現場でよく受けるような問題に対して、実践的な内容で討論ができて勉強になりました。
- ・ 今後も有意義な研修会を続けて下さい。ありがとうございました。
- ・ 番外編についてディスカッションの時間が取れず、残念でした。薬局に戻って、スタッフ間で話し合いをしてみたいと思います。
- ・ 抗がん剤の知識があまりありませんでしたが、解りやすい流れで大変有意義な研修会でした。初めは不安でしたが、日頃のベースがあれば大丈夫だということがわかりました。
- ・ 今年で4回目のチャレンジです。毎年学ぶ事があり新鮮です。それでは成長が無いとは思いますが、日々努力です。
- ・ グリーフケアについても、講演会に参加したい。

(14) 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：14名
参加したい：18名
どちらともいえない：1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：1名



(15) 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。

- ・ 個人的に現在呼吸器の勉強をしているので、呼吸器疾患について取り上げて頂けたらと思います。
- ・ 今後も様々な課題の研修会の企画を期待しています。

がんゲノム医療の実状と求められる知識

慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノム医療ユニット
特任助教

四十物 絵理子

四十物 絵理子（あいもの えりこ）

慶應義塾大学医学部 腫瘍センターゲノム医療ユニット 特任助教

プロフィール

富山県・富山市生まれ。

2009年北海道大学卒。

2009年から河北総合病院で3年間内科研修を行い、内科認定医を取得。

2012年から埼玉医大国際医療センター、埼玉医大、埼玉医大総合医療センターで病理学研修し、外科病理・分子病理を学ぶ。

2018年から慶應義塾大学医学部腫瘍センターゲノム医療ユニットにて、遺伝子パネル検査を中心にがんゲノム医療に従事。

主要著書

がんと正しく戦うための 遺伝子検査と精密医療～いま、医療者と患者が知っておきたいこと
西原広史（著）

参考サイト

http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201807.html

遺伝子パネル検査に基づく がんプレジジョンメディシンの現状と課題

～がんゲノム医療の実状と求められる知識～

四十物 絵理子 / 西原 広史

慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノム医療ユニット特任助教

多段階発がん説

大腸癌の発症メカニズムの例

正常な大腸粘膜 → 見た目は正常 → 良性腫瘍 (ポリープ) → 悪性腫瘍 (がん)

粘膜下組織 筋層

“first hit”
がん抑制遺伝子の機能を損なう変異が生じる

“second hit”
エピゲノム変化により残った正常アリルが不活性化される

がん遺伝子を活性化させる変異が生じる

さらにがん抑制遺伝子が欠失する

さらに遺伝子変異が蓄積。染色体の構造異常が増加する

ドライバー遺伝子変異

- APC
- APC B-catenin
- K-RAS
- P53 LOH at SMAD2/4
- Telomerase Many genes

最初の体細胞系列遺伝子変異 (まれに遺伝的に継承される) → 体細胞系列変異の増加

“がん”は、遺伝子の異常が積み重なることで発症する病気 (遺伝子病?)

原因遺伝子 (ドライバー遺伝子) は、症例ごとに異なる

原因遺伝子	がん遺伝子Somatic変異の分布			ドライバー遺伝子 対応治療薬
	乳がん	大腸がん	肺がん	
PIK3CA	X	X	X	X
BRCA1/2	X			X
ERBB2	X	X		X
AKT1			X	X
BRAF		X		X
CDK4	X	X		X
EGFR		X	X	X
ALK			X	X

→ mTOR阻害薬
→ PARP阻害薬、プラチナ系
→ Her2阻害薬
→ AKT阻害薬
→ BRAF阻害薬
→ CDK阻害薬
→ EGFR阻害薬
→ ALK阻害薬

乳がん 標準治療

HER2陽性
→ Her2阻害薬
...

大腸がん 標準治療

KRAS陰性
→ EGFR阻害薬
...

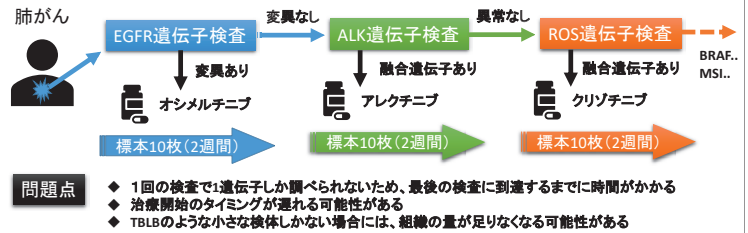
肺がん 標準治療

EGFR変異陽性
→ EGFR阻害薬
ALK転座陽性
→ ALK阻害薬
...

各癌種における遺伝子異常の組み合わせは、症例ごとに異なる
分子標的薬は、ドライバー遺伝子に対して開発されている
薬剤選択と遺伝子異常がマッチしていない

コンパニオン診断から遺伝子パネル検査へ

コンパニオン診断 (現在、保険診療にて承認されている遺伝子検査方法)
一度に調べられるのは、1つの遺伝子異常のみ



遺伝子パネル検査 (今後の遺伝子検査法)

- ◆ 1回の検査で複数の遺伝子を解析できる
- ◆ 費用も必要な組織の量も、コンパニオン診断1回分
- ◆ 3週間以内で検査完了

ABL1	BUR16	CDK2	FGFR2	IGH2	IKZF1	IKZF1	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
AKT1	CARD11	CDK8	FGFR3	IKZF1	IKZF1	IKZF1	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
AKT2	CCNE1	DNMT3A	FN1	IL13RA1	IL13RA1	IL13RA1	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
ALK	CELSR3	EGFR	FLT3	JAK2	JAK2	JAK2	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
AMER1	CD3A	EGFR	FLT3	JAK2	JAK2	JAK2	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
APC	CD3A	EGFR	FLT3	JAK2	JAK2	JAK2	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
AR	CDK7	EP300	FGFR3	IGH2	IKZF1	IKZF1	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
ARID1A	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
ARID2	CDK12	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
ARX1	CDK4	ERBB2	GNA11	IGT	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
ATM	CDK19A	ERCC1	GNAQ	KLHL8	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
BX	CHXK2	ESR1	GNAS	MYO10	MYO10	MYO10	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CCNE1	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2A	CDK4	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2B	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2D	CDK4	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2E	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2F	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2G	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2H	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2I	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2J	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2K	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2L	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2M	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2N	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2O	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2P	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2Q	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2R	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2S	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2T	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2U	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2V	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2W	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2X	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2Y	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN2Z	CDK2	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3A	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3B	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3C	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3D	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3E	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3F	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3G	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3H	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3I	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3J	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3K	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3L	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3M	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3N	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3O	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3P	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3Q	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3R	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3S	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3T	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3U	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3V	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3W	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3X	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3Y	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4
CDKN3Z	CDK1	ERBB2	GATA2	KOHL1	MYC	MYC	MDM2	PDGFRA	SMARCA4

がん遺伝子パネル検査

Salk Institute, CA, USA

がん遺伝子パネル検査とは?

1個の細胞内に、30億の塩基対

推定されるヒトの全遺伝子数は、約2万3千個 → 全エクソーム解析も可能

しかし、そのうち、がんに関連する臨床的に重要な遺伝子は、20個~400個程度

次世代シーケンサーを利用して、これらの遺伝子を調べる → 遺伝子パネル検査

イルミナ社の次世代シーケンサー



一般的に、がん組織のパネル検査では、Mean Depth x1000 必要
 ⇒ 正常細胞が一定割合混入する
 ⇒ Minor cloneが存在する

- * Comprehensive Cancer Panel (160 gene = 750kb) x1000 x2 x2 = 3 Gb
- * 全エクソンシーケンス (約4千万塩基対 = 40Mb) x300 x2 = 24 Gb
- * 全ゲノムシーケンス (約30億塩基対 = 3Gb) x300x2 = 1800 Gb (1.8 Tb)

慶應義塾大学病院を中心に実施しているPleSSision検査

がん組織 (病理検体) | 自身のがんの個性を遺伝子レベルで理解する | 遺伝子解析レポートに基づく個別化治療の提案 | 正常部 (血液)

DNA抽出 | 次世代シーケンサーによる解析

PleSSision (160)

- 160 遺伝子
- 約59万円
- 最短3週間
- DNA (20 ng)

結果に基づき治療した例は13% (Genotype-Matched Treatment)

ベストレスピンス評価
 奏功割合 (PR以上): 38%
 病態制御割合 (SD以上): 73%

プレジジョンメディシンの有効性は限定的である。ただし、奏効率は高い。

三菱スペース・ソフトウェア社による解析レポート作成

ドライバー変異検出率: 92%
 薬剤推奨確率: 59%

慶應義塾大学病院を中心に実施しているPleSSision検査

PleSSision-Exome test (約2万遺伝子) | PleSSision-Targeted gene test (160遺伝子) | PleSSision-Rapid (clinical study:160遺伝子)

患者負担費用 | 検査を望むすべての段階の固形がん患者 全身状態を問わない | 対象

Type	parameters	160 gene panel	Exome
No. of Gene		160	19296
	TMB	NS-SNVs/Mb	Total NS-SNVs
	MSI	Yes	Yes
HRD	HRD genes	8	15
	CNB	Yes (133)	Yes (19296)
Driver Genes	COSMIC Census (tier1)/(Tier2)	152/2	568/142
Hereditary cancer syndrome	ACMG IF gene	21	58
	ACMG IF gene	21	27
Price		¥ 600,000	¥ 1,000,000

NCC oncopanel (保険診療) | Foundation One CDx (保険診療) | 東大TOPパネル(先進医療B)

対象: 標準治療のない固形がん患者、標準治療終了or見込みの固形がん患者 PS=0 or 1*

Molecular Tumor Board/ Cancer Genome Board がんゲノム医療エキスパートパネル

慶應大学病院 | 連携病院

- がんゲノム医療専門医 → カンファレンスの進行、遺伝子情報の解釈
- 各診療科の医師・担当医 → 臨床経過の確認
- 腫瘍内科医 → 臨床経過の確認、薬剤・治験情報
- 病理専門医 → 病理評価、検体品質管理
- 臨床遺伝専門医 → Germline対応
- 認定遺伝カウンセラー → Germline対応
- 臨床検査技師 → シークエンス技術関連
- 薬剤師 → 投与薬剤の情報提供
- 看護師、CRC → 対象患者への対応の確認
- バイオフィーマティクス専門家 → アノテーション、キュレーション情報

連携病院 WebEX

カンファレンスでの承認を経て、最終的なレポート記載情報を確定する。

エキスパートパネルで何をやるのか?

品質確認

- 検体の品質 ⇒ 使った生体試料は適切だったか?
- 解析の品質 ⇒ 報告に耐える解析品質が保たれているか?
- 品質がOKであれば、結果の解釈に進む

キュレーション (整理・抽出)

- 腫瘍細胞含有率との整合性 ⇒ ノイズの除去
- 体細胞変異と生殖細胞変異の区別 ⇒ Frequencyの判断
- CNV, Mutation rate, MSIの判断 ⇒ 正常との比較
- 遺伝子変異を確定させる

アノテーション (解釈・意義)

- SNP, VUSの判断 ⇒ 病的変異の抽出
- 臨床的意義付けの実施 ⇒ エビデンスレベル
- 治療薬の探索 ⇒ 保険適用、適用外使用、治験
- 最終的に、推奨治療を決める

- 報告書に記載されたものが全てが遺伝子異常ではない
- “本物”(その腫瘍に本当に存在する病的変異)を抽出する作業
- 同じ変異でも、患者によって解釈が変わる可能性もある
- 患者の状態に応じて、治療法を選択する

プレジジョンメディシンの実践 (子宮体がん) 症例1

子宮体癌 奏効例; 60歳代 女性

【病理診断名】 Endometrioid adenocarcinoma (手術検体)

【臨床経過】

201X/06 子宮・卵巣全摘、リンパ節郭清
 201X/07-11 PTX+CBPLA 6コース
 201X+1/03 多発リンパ節転移。ADM+CDDP 2コースでPD

【家族歴】 父:大腸がん(80才) 母:脳腫瘍(享年不明)

【キュレーション結果のまとめ】

Actionable遺伝子異常
 PTEN p.R130G(PLS=3), KRAS p.G12V(PLS=3), KMT2D p.V3089Wfs*30(PLS=2), ARI1A p.S552Tfs*70(PLS=2)
 TMB-H (25.5 SNVs/Mbps) AND MSI-High (26.55%) (PLS=4)

【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

1. Pembrolizumab 治験 Phase III (Japic-183977)

治療前 | 治療2か月後

治療評価: CR

この治療は、現在は保険診療で認められています

遺伝性腫瘍の1例（膵尾部癌；40歳代 女性）症例7

臨床診断名：膵尾部癌術後再発
病理診断名：adenocarcinoma
【家族歴】母：子宮体癌、父：大腸癌、祖父(母方)：肺癌、祖父(父方)：肺癌、祖母(父方)：腎癌
【既往歴（悪性腫瘍）】28歳時：卵巣癌、33歳時：大腸癌、36歳時：子宮体癌

遺伝性腫瘍症候群：リンチ症候群

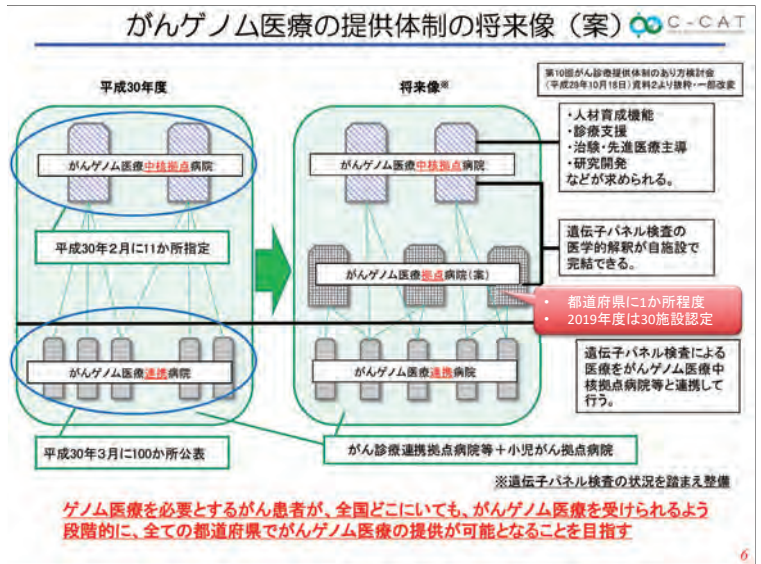
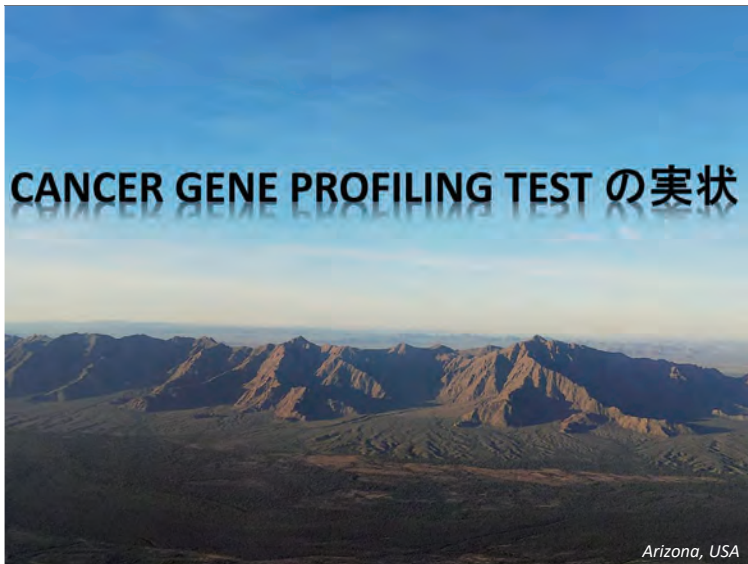
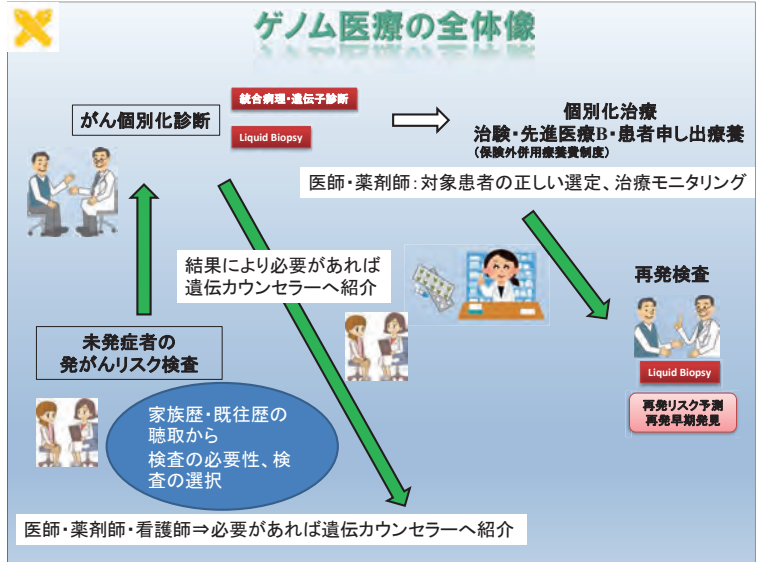
【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

- 免疫チェックポイント阻害薬、プラチナ製剤 (Nivolumab, Pembrolizumab, Cisplatin, Oxaliplatin) ⇒ gMSH2, MSI-H
- 遺伝子カウンセリング後に、Germline情報開示

遺伝子異常情報：
Actionable遺伝子異常
gMSH2 p.T788Nfs*11 (PLS=3), KRAS p.Q61R(PLS=3), GNAS p.R844C(PLS=3), MSI-high (PLS=3), SETD2 p.D2064Pfs*8(PLS=2), PIK3R1 p.I825fs*32(PLS=2), FBXW7 p.R479Q(PLS=2)
Druggable遺伝子異常
gMSH2 p.T788Nfs*11 (PLS=3), MSI-high (PLS=3)
Germline遺伝子異常
MSH2 p.Trp788AsnfsTer11 (p.T788Nfs 11) (LOHなし)

マイクロサテライト不安定性：19.05%
Mutation Rate 13.4 SNVs / Mbp (→VAF4%)

子供がいる場合、原因遺伝子が遺伝している可能性がある



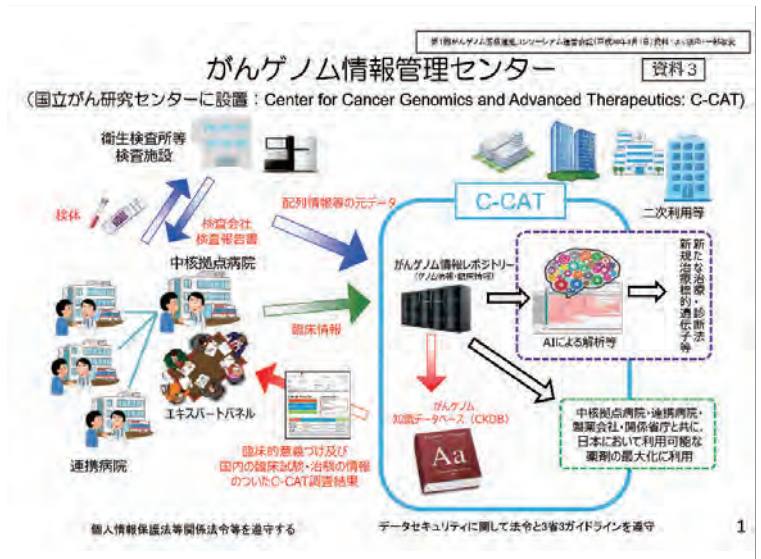
2019年9月現在

がんゲノム医療中核病院(11)

北海道大学病院
東北大学病院
国立がん研究センター東病院
慶應義塾大学病院
東京大学医学部付属病院
国立がん研究センター中央病院
名古屋大学医学部付属病院
京都大学医学部付属病院
大阪大学医学部付属病院
岡山大学病院
九州大学病院

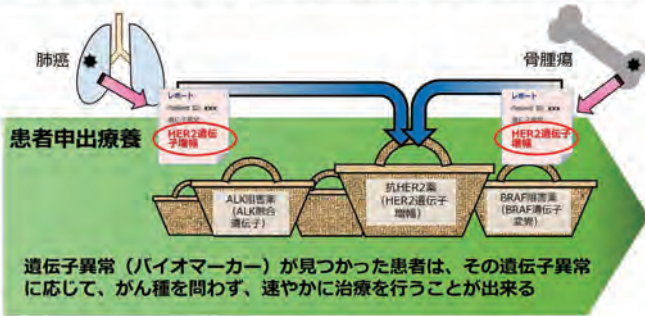
がんゲノム医療拠点病院(34)

北海道がんセンター	青森県立中央病院	山形大学医学部附属病院
弘前大学医学部附属病院		
筑波大学附属病院	埼玉県立がんセンター	埼玉医科大学国際医療センター
千葉県がんセンター	がん研究会有明病院	東京都立駒込病院
東京医科歯科大学医学部附属病院	国立成育医療研究センター	神奈川県立がんセンター
東海大学医学部附属病院	聖マリアンナ医科大学病院	新潟大学医歯学総合病院
富山大学附属病院	金沢大学附属病院	静岡県立静岡がんセンター
愛知県がんセンター	三重大学医学部附属病院	大阪国際がんセンター
近畿大学病院	大阪市立総合医療センター	兵庫県立がんセンター
神戸大学医学部附属病院	兵庫医科大学病院	広島大学病院
香川大学医学部附属病院	四国がんセンター	久留米大学病院
九州がんセンター	長崎大学病院	鹿児島大学病院



がん遺伝子パネル検査後に想定される患者申出療養を速やかに実施するための方策（イメージ）

平成30年11月22日
患者申出療養検討会議
(第1-2 参考資料4) 第4頁



(※) がんゲノム医療中核拠点病院 11施設

(※) こうしたスキームにより、臨床経過データをゲノム中核等に一元化することで、将来的には承認薬検討会議等への提出データとすることが期待される

連携病院の患者は、近隣の中核拠点病院に紹介受診

31

概要-1 試験の目的

- がん遺伝子パネル検査結果によりactionableな遺伝子異常を有する患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する**適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集すること。**

【対象となるがん遺伝子パネル検査】

- 保険適用/評価療養
 - OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム
 - FoundationOne® CDx® がんゲノムプロファイル
- 先進医療
 - NCCオンコパネル
 - TdaiOncoPanel
 - Orcomine™ Target Test

【対象となる遺伝子異常】

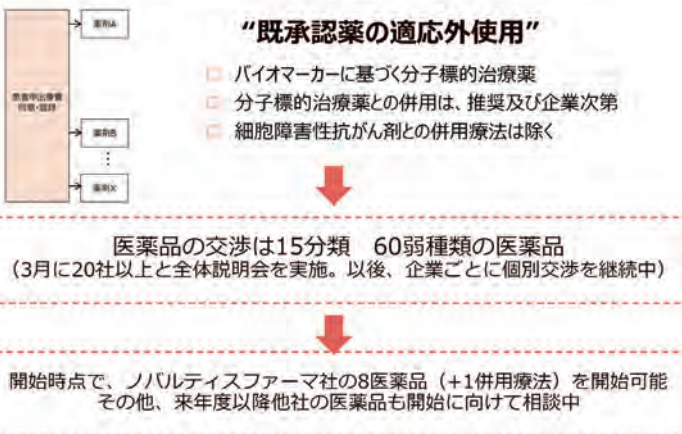
基準	レベル
当該がん種、国内承認薬がある	A
当該がん種、ガイドラインに記載されている	B
当該がん種、国際的治療法の高い臨床試験・メタ解析と 国際的臨床試験コンセンサスがある	C
当該がん種、国際的治療法の高い臨床試験・メタ解析と 専門家のコンセンサスがある	D
がん種に関わらず、治療経過で有用性が示されている	E
当該がん種、国際的治療法の高い臨床試験・メタ解析と 国際的臨床試験コンセンサスがある	F
がん種に関わらず、治療経過で有用性が示されている	G
当該がん種、国際的治療法の高い臨床試験・メタ解析と 国際的臨床試験コンセンサスがある	H

エキスパートパネルにすべての決定権がある。
事務局は関与しない。

各中核拠点病院のエキスパートパネルでエビデンスレベルA~Dと判断された遺伝子異常とそれに該当する治療薬が対象。

10

概要-4 組み入れを想定している医薬品



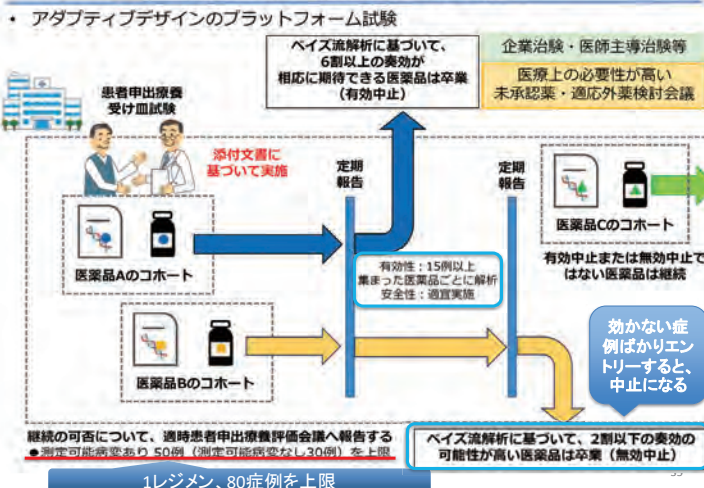
概要-5 開始時に準備が可能な医薬品 (全てノバルティスファーマ株式会社)

分類	一般名	販売名	
1	ALK阻害薬	セリチニブ	シカディアカプセル150mg
2	BCR/ABL阻害薬	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠100mg
3	mTOR阻害薬	エベロリムス	アフィニートル錠2.5mg/アフィニートル錠5mg アフィニートル分散錠2mg/アフィニートル分散錠3mg
4	BRAF阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩	タフィンラーカプセル50mg/タフィンラーカプセル75mg
5	MEK阻害薬	トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠0.5mg/メキニスト錠2mg
6	マルチキナーゼ阻害薬	パソパニブ塩酸塩	ヴォトリエン錠200mg
7	BRAF阻害薬 + MEK阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩 + トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	タフィンラーカプセル50mg/タフィンラーカプセル75mg + メキニスト錠0.5mg/メキニスト錠2mg
8	マルチキナーゼ阻害薬	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシクナカプセル50mg/タシクナカプセル150mg/ タシクナカプセル200mg
9	JAK阻害薬	ルキソリチニブリン酸塩	ジャカビ錠5mg/ジャカビ錠10mg

年内に国内製薬メーカーの薬剤が加わる、との情報

34

概要-6 研究計画の概要



67

北海道・支笏湖畔

ゲノム医療に係るスタッフの役割



慶應義塾大学病院における「今後のがんゲノム医療」

NCCオンコパネル (先進医療B; 10月~) 遺伝子パネル検査(院外) 診断確定を目的とした遺伝子解析
 原発不明癌、希少癌。126遺伝子、65万円前後。
PleSsision検査 (自費診療; 昨年11月~) 全ての癌。Whole Exon、95万円前後。高精度解析

生検 → 病理診断 → 手術 → 切除 → 病理診断 → 薬物治療

病理診断の補助的検査

- LDTとしてパネル検査 (保険診療)**
 - 肺がん、大腸がん、膵がん、GIST、Melanomaが対象
 - 2100-6000点の請求が可能
 - 1症例の実費コストは15000円
- PleSsision-Rapid (臨床研究)**
 - 非介入観察研究として実施
 - 保険診療外の腫瘍が対象
 - 1症例のコストは15000円。
- Avenio ctDNA (先進医療A)**
 - 術後再発の早期発見
 - 血液4mlの採取
 - 1症例のコストは約10万円。
 - 患者請求額は1回20万円を想定。

治療対象となるドライバー遺伝子の同定 (約40-70%)

先進医療Bにて個別化治療

専門部署(院内ラゴ)で実施可能
 ISOによる精度管理
 がん以外の遺伝子解析にも対応

治療初期の段階で遺伝子パネル検査を実施する

2018.10 スクリーニング パネル検査の導入
 2019.3 現在
 7月頃 保険診療 パネル検査開始

全癌患者の0.5-1.0%程度 (年間5000~10000人程度)
 原則、標準治療終了後の検査⇒治療実施率10%以下

PleSsision-Rapid (院内臨床研究)
 全てのがん患者に、初回治療の段階から160遺伝子のプロファイルを提供する

形態学的病理診断 遺伝子プロファイル

電子カルテ上にプロファイルの記載
 【プロGRESSノート】2018/XX/Y (月) 18:30

Actionable変異

- PIK3CA (E970K) PLS=3.5
- ERBB2 (Amp CN=10) PLS=3.0
- TP53 (C672+1 G>T) PLS=2.5 (splice異常)
- EBXW7 (R505L) PLS=2.0

Druggable変異

- PIK3CA (E970K) PLS=3.5
- ERBB2 (Amp CN=10) PLS=3.0

コメント
 PIK3CAの変異は一般的にmTOR阻害剤、AKT阻害剤の有効性に関与します。
 ERBB2 ampは、一般的に抗HER2薬の対象になります。

遺伝子異常	症例数	%
遺伝子異常	103	79
薬剤推奨有	40	31
TMB-H	25	19
合計	131	

同意取得件数推移 (2018/7-2019/3)

慶應義塾大学医学部腫瘍センター 助教 四十物絵理子

ゲノム病理診断 (統合病理・遺伝子診断)

先進医療Aとして実施を計画中 (LDTとしての位置づけ)

組織学的診断名
 Adenocarcinoma

がん遺伝子変異: 5
 Major変異: (1) KRAS G1396A (47.63%) / Uncertain significance / A
 (2) TP53 Q152* (60.60%) / 97 / A
 (3) PIK3CA C420R (71.40%) / 75 / Pathogenic / B
 (4) BRAF K235C (8.60%) / 1 / Uncertain significance / B
 (5) TRK7 H296A (0.00%)
 (6) ESR1 - (56.00%)

Minor変異: (1) TP53 P27R (56.06%) / 35 / drug response / A
 CTR12.20% AR1013(0.00%) KMT2D(0.00%) NF2(3.50%) MLIH(4.10%)

最終診断
 Adenocarcinoma, tub2, BRA2, PIK3CA mutated.

推奨治療
 1. FOLF4X (プラチナ系薬剤を含むレジメン)
 2. Everolimus

遺伝子パネル検査
 Detect mutations that matter.

New project; Whole Exome Seq in 10,000 Cancer Patients

Affiliation Hospital in Japan
 Patient entry (Max 10,000)
 Cancer tissue, blood, Clinical information, CT, MRI, Gene profile Summary in each hospital

Keio University Hospital
 Cancer Genome Project Consortium
 Management office, Project management operation, Sample information, IC, Sample, IC, Anonymization, Shipping, Database

Pharma, Health insurance, Life Science, IT, Clinical Laboratory, Bioinformatics

Investor: MITSUBISHI SPACE SOFTWARE

Database, Analysis, Sequence, Library, patho+DNA

Data Center, MSS, iLAC, RBI, SLMBL

PleSsision Group Core Facility in Tsukuba University

ゲノム医療が普及すれば、がん医療が変わる

がん個別化診断 個別化治療 (治療・先進医療B (保険外併用療養費制度))

未発症者の発がんリスク検査
 遺伝子パネル検査に基づく遺伝性腫瘍発症リスク診断
 HBOC, リンパ症候群, PleSsision検査

がん検診
 Liquid Biopsy: がんの早期発見 原発巣の同定

統合病理・遺伝子診断
 ターゲット160 遺伝子の情報

がんゲノム診断
 高精度のパネル検査, Whole exome Seq

再発検査
 Liquid Biopsy: がんドライバー情報

遺伝子情報に基づく、発症リスク診断
 予防、健診のすすめ

精密検査のリコメンデーション

スクリーニングとして、全ての癌の症例に遺伝子検査を実施 (PleSsision-Rapid) 2018年6月~

再発リスク予測 再発早期発見

データベース化することで、より精度の高いゲノム医療へ

遺伝子パネル検査を臨床検査として実践する

ゲノム医療支援看護師
 検査の事前説明, 外来支援, 遺伝子と疾患に関する質問への対応

ゲノム医療支援臨床検査技師
 遺伝子検査に適した検体処理, 核抽出, 品質確認, 次世代シーケンサーのオペレーション

ゲノム医療支援薬剤師
 遺伝子異常に基づく薬効の説明, 遺伝子多型による副作用、薬剤感受性の説明, 有害事象の説明

遺伝子検査の意義、有用性に説明
 クリニカルグレードで、検体確認、核抽出、ライブラリ作製、NGS操作

データのバイオフィオマティクス解析、報告書作成
 遺伝子検査結果の説明、個別化治療の実践

生体試料から核抽出
 シーケンス
 遺伝子解析 報告書作成
 個別化治療 カウンセリング

遺伝子外来
 シーケンスデータ品質確認, データキュレーション, アドバイザリ, レポート作成

多職種カンファレンスでの遺伝子解析結果承認
 これまでの治療経過に基づく個別化治療の提案

二次的所見への対応
 遺伝性疾患へのカウンセリング
 家系調査

ゲノム医療コーディネーター, バイオフィオマティシャン, 専門家会議(エキスパートパネル), 認定遺伝カウンセラー

Genomics Unit, Keio Cancer Center, Keio University Hospital

PleSSision Group (25 hospital in JAPAN)



Dr. Shigeki Tanishima
Director, Biomedical
informatics team, MSS

Dept. of Pathology, Kagoshima Univ.

MSS Biomedical informatics team

[症例検討]

乳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～

国立がん研究センター中央病院

薬剤部

宇田川 涼子

宇田川 涼子（うだがわ りょうこ）

国立がん研究センター中央病院 薬剤部

プロフィール

- 2004年 北里大学薬学部 卒業
- 2006年 北里大学薬学部大学院臨床研究コース 修士課程修了
- 2006年 国立がんセンター中央病院（現：国立がん研究センター中央病院）
薬剤師1期レジデントとして入職
- 2009年 国立がん研究センター中央病院
正規職員として入職
- 2013年 国立がん研究センター東病院へ異動
- 2015年 国立がん研究センター中央病院へ異動

参考サイト

- ・ 乳癌診療ガイドライン <http://jbcs.gr.jp/guideline/2018/>
- ・ 若年性乳がんサポートコミュニティ <http://happysmile-pinkribbon.com/pinkring/>
- ・ 日本乳がんピンクリボン運動 <http://www.j-posh.com/>
- ・ がんノート <https://gannote.com/>

症例検討 (乳がん)

2019年度
慶應義塾大学薬学部
公開講座

がんプロフェッショナル研修会
2019.10.6

到達目標

乳がん患者に対する薬学的ケアの実践

～Shared decision makingを含めた介入～

- 乳がん患者に対する経口ホルモン薬・経口抗がん薬の服薬指導・疑義照会ができる。
- 乳がん治療に用いられる主な治療薬（レジメン）を理解し、適切な副作用モニタリングと評価、マネジメントができる。
- 遺伝子情報を取り扱う際の配慮について考えることができる。
- 治療におけ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。

乳がん患者に対する薬学的ケアの実践

～Shared decision makingを含めた介入～

- 乳がん患者に対する経口ホルモン薬・経口抗がん薬の服薬指導・疑義照会ができる。
- 乳がん治療に用いられる主な治療薬（レジメン）を理解し、適切な副作用モニタリングと評価、マネジメントができる。



添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイドから
必要な情報をまとめる力を養おう

有害事象と副作用

有害事象 (AE : Adverse Event)

治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候（臨床検査値異常も含む）、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない

副作用 (ADR : Adverse Drug Reaction)

有害事象のうち、当該薬物との因果関係が否定できないもの

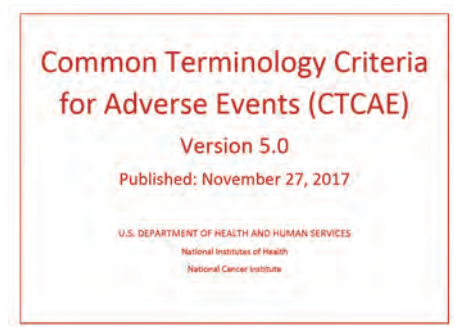
CTCAE

(Common Terminology Criteria for Adverse events)

- 「カテゴリ、有害事象、グレード、因果関係」の4層構造を持つ
- 臨床試験では治療継続の可否を決定する絶対的な規準であり、実地臨床でも治療継続や投与量変更などの重要な判断根拠として参考になる

毒性評価

CTCAE v5.0



有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v5.0 – JCOG）
[CTCAE v5.0/MedDRA v20.1（日本語表記：MedDRA/J v22.1）対応 – 2019年9月5日]

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0

CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausea 悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	-	-
Vomiting 嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐*	24時間に3-5エピソードの嘔吐*	24時間に6エピソード以上の嘔吐*；TPNまたは入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

* 5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする

有害事象共通用語規準v4.0日本語訳COG版より

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0

CTCAE v5.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausea 悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	-	-
Vomiting 嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する；内科的治療を要する	経管栄養/TPN /入院を要する	生命を脅かす	死亡

Versionによって評価基準が異なることがあるため、共通言語として使用するにはどのversionでの評価かを明記しておく必要がある

有害事象共通用語規準v5.0日本語訳COG版より

副作用かどうかの判断って難しい

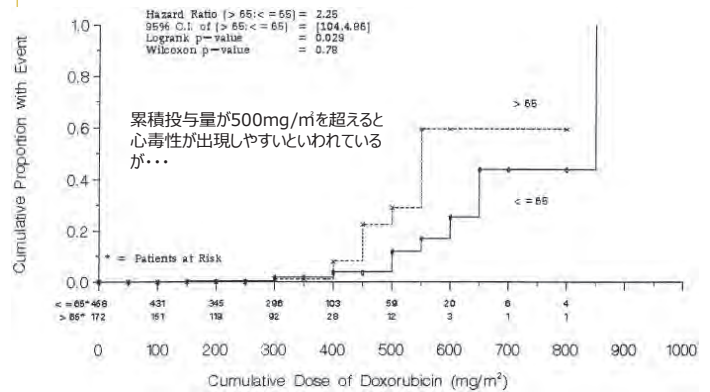
Table 2. Adverse Events with an Incidence of 10% or More in the Placebo- or Fufvestrant Group, Regardless of Relationship to Study Drug.*

Event	Placebo-Fufvestrant (N=145)		Placebo-Fufvestrant (N=172)	
	Any Grade	Grade 3	Any Grade	Grade 3
number of patients (percent)				
Any adverse event	337 (97.7)	202 (14.6)	37 (10.7)	153 (89.0)
Neutropenia	272 (78.8)	184 (53.3)	30 (8.7)	6 (3.5)
Leukopenia	157 (45.5)	85 (24.6)	7 (9.6)	2 (1.1)
Fatigue	131 (38.0)	7 (2.0)	46 (26.7)	2 (1.2)
Nausea	109 (31.0)	0	45 (26.2)	1 (0.6)
Anemia	80 (23.1)	9 (2.6)	17 (9.9)	1 (0.6)
Headache	71 (21.2)	1 (0.3)	30 (17.4)	0
Thrombocytopenia	67 (19.4)	4 (1.7)	2 (0.6)	0
Upper respiratory infection†	67 (19.4)	1 (0.3)	28 (16.3)	0
Diarrhea	66 (19.3)	0	30 (17.4)	1 (0.6)
Constipation	54 (15.8)	0	24 (14.0)	0
Allopia	51 (14.8)	NA	10 (5.8)	NA
Hot flushes	51 (14.8)	0	28 (16.3)	0
Vomiting	50 (14.5)	1 (0.3)	21 (12.2)	1 (0.6)
Arthralgia	45 (13.0)	1 (0.3)	28 (16.3)	0
Cough	45 (13.0)	0	18 (10.5)	0
Decreased appetite	44 (12.8)	1 (0.3)	13 (7.6)	0
Stomatitis	40 (11.6)	2 (0.6)	4 (2.3)	0
Back pain	39 (11.3)	3 (0.9)	28 (16.3)	2 (1.2)
Dyspnea	37 (10.7)	1 (0.3)	16 (9.3)	0
Dyspraxia	37 (10.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pain in extremity	34 (9.9)	0	19 (11.0)	1 (0.6)

プラセボ群にも生じている症状
併用薬の副作用？
病状に由来するもの？

N Engl J Med 2015; 373:209-219

教科書通りにはいかない



Cancer 2003; 97:2869-2879

副作用モニタリング・マネジメントの実践

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る

- ✓ 既往歴や治療歴などの背景情報
- ✓ 患者からの具体的な症状における訴え

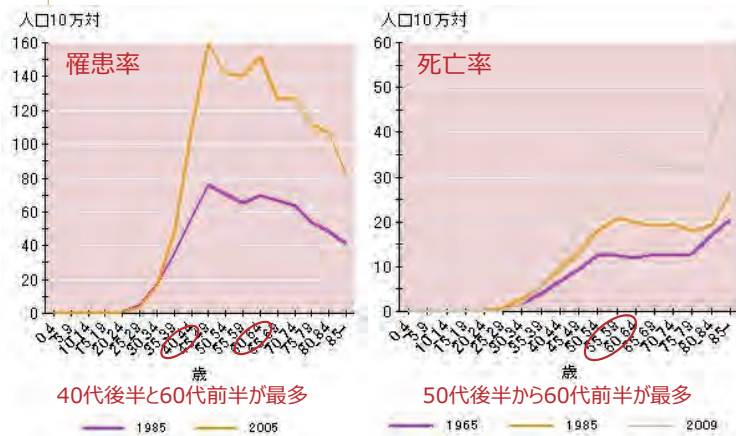
患者からの訴えだけでなく、医療従事者側からも具体的な症状を能動的に聞き取る必要がある

薬剤毎の副作用プロファイルを知っておく必要がある！！
いつ、どのような症状が出やすいのか把握しておくべき！

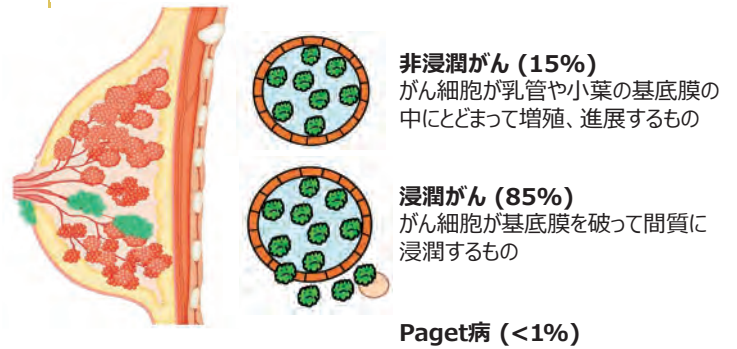
乳がんを勉強したい人へ



乳がん年齢別の罹患率と死亡率



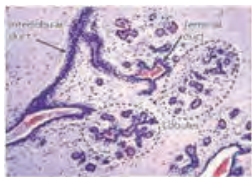
乳がん解剖



乳がん組織学的分類

国内：乳癌取り扱い規約
国際：WORLD HEALTH ORGANIZATION (2ND EDITION)

浸潤性乳管がん約90%
(Invasive ductal carcinoma)

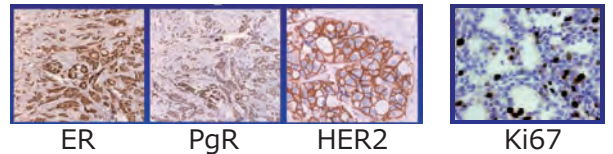


特殊型 約10%
小葉がん(lobular carcinoma)
粘液がん
髄様がん
腺様嚢胞がん
扁平上皮がん
アポクリンがん など

組織型によって、治療法が変わるわけではない

実臨床では

免疫組織化学染色



分子学的サブタイプに分けることが目的ではなく、特定の治療によってベネフィットを得られる患者を識別することが目的

サブタイプ別治療戦略 St. Gallen 2011

	ホルモン療法	
	ホルモン受容体(+)	ホルモン受容体(-)
HER2(-)	Luminal A-like Luminal B-like	Triple Negative
HER2(+)	Luminal B-like	HER2+

抗HER2療法

Goldhirsch A, Ann Oncol 22:1736-47, 2011

乳がん最新TOPICS

抗癌性腫瘍剤/抗PD-L1ヒト化モノクローナル抗体 薬価基準未取載

テセントリク® 点滴静注 840mg

TECENTRIQ®
atezolizumab

トリプルネガティブ

【効能・効果】

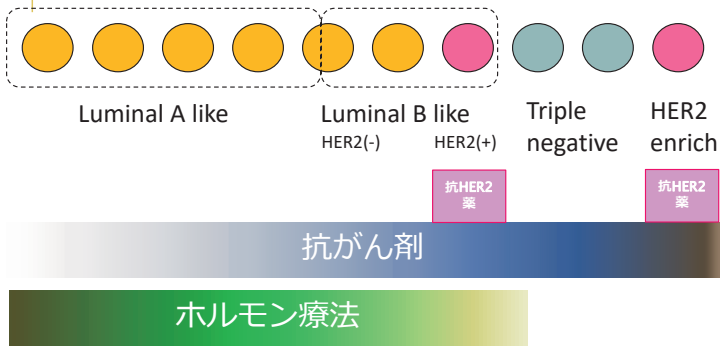
- <テセントリク点滴静注840mgの場合>
- PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- <テセントリク点滴静注1200mgの場合>
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 進展型小細胞肺癌

アブラキサン®と併用

【効能・効果】

パクリタキセル (アルブミン懸濁型) との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回840mgを60分かけて2週間間隔で点滴静注する。

サブタイプと薬物療法の適応



基本情報 (介入時)

36歳 女性 身長157cm 体重48kg 体表面積1.46㎡ PS0 閉経前

現病歴

- 201X.2 左乳房にしこりを自覚し、近所の乳腺クリニックを受診。左乳房B領域の腫瘤に針生検実施。Invasive ductal carcinomaの診断。
- 201X.3 マンモグラフィにて、左乳房B領域に16×7×8mmの微細鑑歯状腫瘤を認めた。
[病理] Invasive ductal carcinoma, G2, NG2
ER:3+, PgR:3+, HER2:1+, Ki67:35%
- 201X.4 [術前診断] 左乳がん T1cN1M0
左乳房部分切除+リンパ節郭清
[術後診断] pT1cN1M0
- 201X.5 術後化学療法 (AC療法) 開始

既往歴 大学受験の際に、カウンセリング歴あり (睡眠薬使用歴あり)

家族歴 祖父：胃がん、叔母：卵巣がん

内服薬 なし

職業 テレフォンオペレーター

家族構成

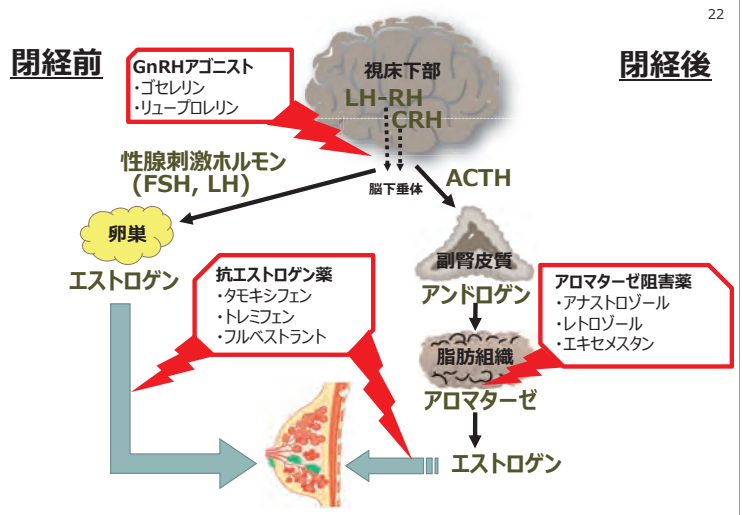
未婚、独居 (実家の長野に両親が住んでいる。妹30歳は電車で30分程度離れたところに住んでいる。) パートナーあり (この秋に結婚予定)

早期乳がん診療 St. Gallen 2017

ホルモン受容体陽性HER2陰性

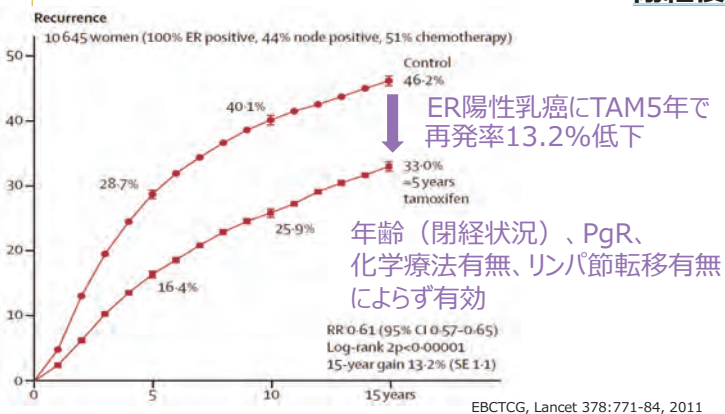
サブタイプ	推奨治療	De-escalation	Escalation
ホルモン受容体高発現、腫瘍量少(pT1a, pT1b) リンパ節転移なし、低増殖能かつ低グレード、GEP低リスク 閉経前 閉経後	ホルモン療法単剤 TAM 5年 TAM or AI 5年	5年以上の長期ホルモン療法や卵巣機能抑制は不要	
ホルモン受容体中～高発現、腫瘍量中等度(pT1c, pT2) リンパ節転移0-3個、中～高増殖能/グレード、GEP中間リスク 閉経前 臨床的リスク不明(N0)、GEP中間リスク 臨床的リスク(N+), GEP中間/高リスク 閉経後 臨床的リスク不明(N0)、GEP中間リスク 中～高臨床的リスク(N+)+かつGEP中間/高リスク	ホルモン療法+化学療法 OFS+EXE OFS+EXE+化学療法 AI±化学療法 化学療法+AI		化学療法の追加を考慮 長期ホルモン療法 ビスホスホネート デノスマブ
ホルモン受容体低～中発現、腫瘍量高(T3 and/or N2-3) 高増殖能、GEP中間～高リスク 閉経前 高リスク 閉経後 高リスク	化学療法+ホルモン療法 化学療法+AI		長期AI ビスホスホネート デノスマブ

Curigliano G et al Ann Oncol 28:1700-1712, 2017



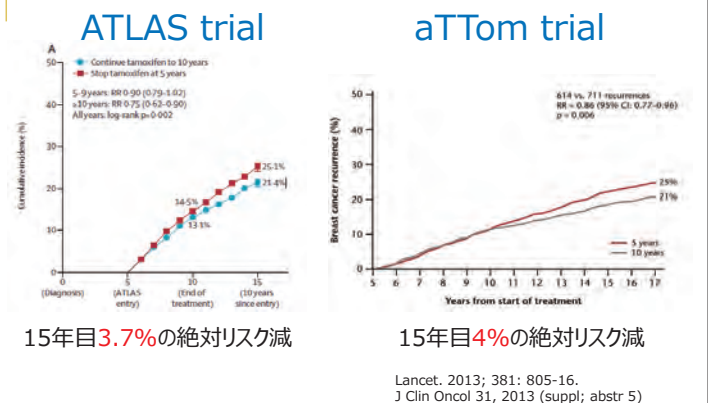
術後ホルモン療法～Tamoxifen 5年

閉経前
閉経後

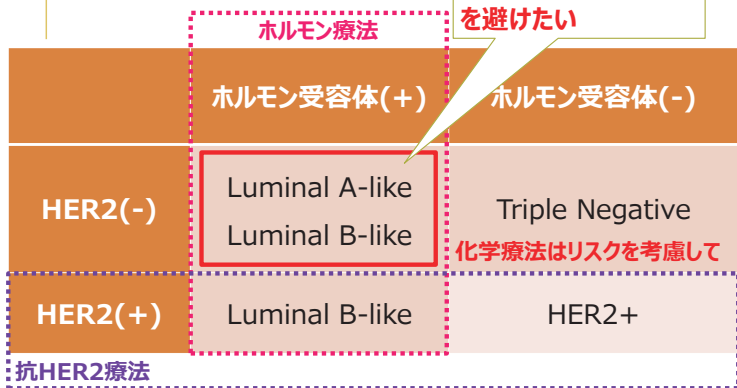


術後ホルモン療法～Tamoxifen 10年

閉経前
閉経後



術後化学療法



Goldhirsch A, Ann Oncol 22:1736-47, 2011

早期乳がんリスク評価

Oncotype DX®

Proliferation KI-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	Estrogen ER PR Bcl2 SCUBE2	$RS = + 0.47 \times \text{HER-2 group score}$ $- 0.34 \times \text{ER group score}$ $+ 1.04 \times \text{proliferation group}$ $+ 0.10 \times \text{invasion group score}$ $+ 0.05 \times \text{CD68}$ $- 0.08 \times \text{GSTM1}$ $- 0.07 \times \text{BAG1}$
Invasion Stromelysin 3 Cathepsin L2	Reference Beta-actin GAPDH RPLPO GUS TFRC	

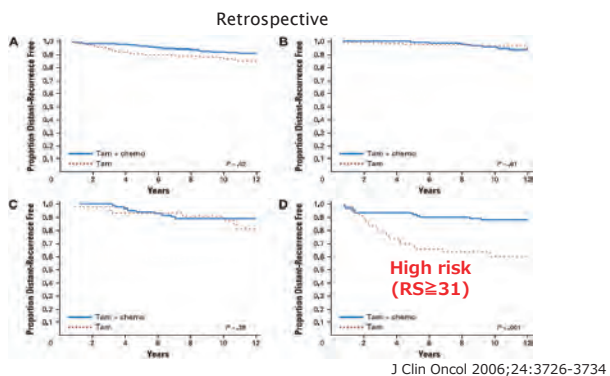
GSTM1 BAG1
CD68

Category	RS (0 – 100)
Low risk	RS < 18
Intermediate risk	RS ≥ 18 and < 31
High risk	RS ≥ 31

N Engl J Med 2004;351:2817-2826

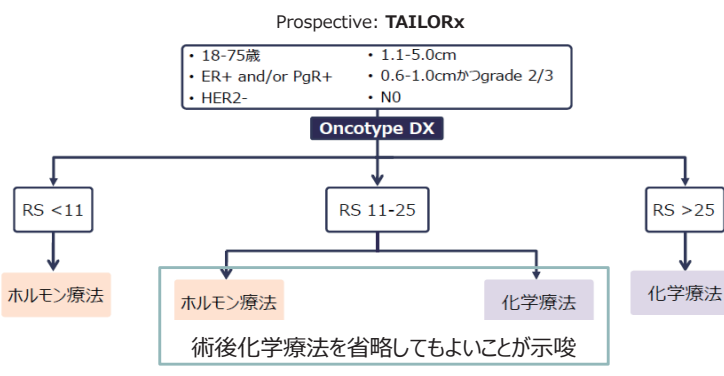
早期乳がんリスク評価

Oncotype DX®



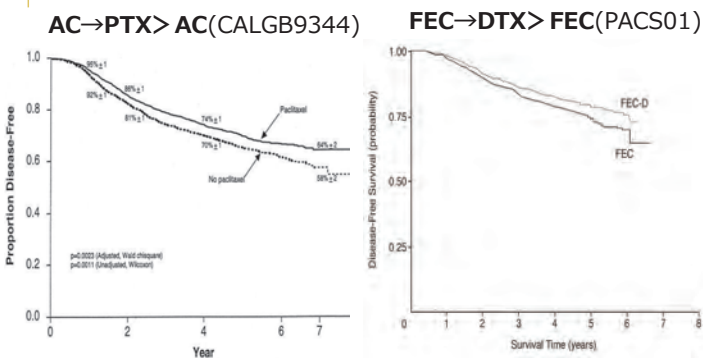
早期乳がんリスク評価

Oncotype DX®



術後化学療法～タキサン上乗せ

アンササイクリン系+タキサン> アンササイクリン系のみ(2000年代)



問題 1

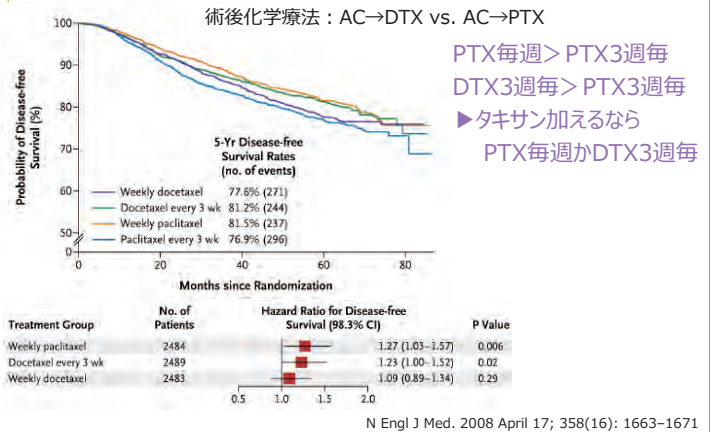
AC療法4回目投与後に来局。
AC療法が最終回であり、医師からは次回の受診までにタキサンの投与について考えてくれるようにと言われている。
病院で作成しているパンフレット（ドセタキセル療法、パクリタキセル療法）を持参していた。

患者
「タキサンの治療までやることを薦められています。ドセタキセルかパクリタキセルのどちらを選択すべきが悩んでいます。」

- 患者情報の詳細を知りえない場合、あなたならどのようなアドバイスをしますか？
- 両薬剤の違いについて説明を求められた場合、どのような説明をしますか？

略語	写真	含有物： ● ポリオキシエチレンヒマシ油 ● 無水エタノール ▶ アレルギーの一因 ▶ アルコールが弱い人は注意	製品名 (®マーク省略) タキソール パクリタキセル
PTX			
略語	写真	含有物： ● ポリソルベート80 ● 無水エタノール± ▶ エタノールが入っているものと入っていないものがある ▶ エタノールを含有していない製品を使用すればアルコール不耐でも使用できる	製品名 (®マーク省略) タキソテール ワンタキソテール ドセタキセル
DTX			

ドセタキセル VS. パクリタキセル



ドセタキセル VS. パクリタキセル

	ドセタキセル 3週毎	パクリタキセル 毎週
Neutropenia	46%	2%
Febrile neutropenia	16%	1%
Infection	13%	3%
Stomatitis	5%	0%
Fatigue	9%	3%
Myalgia	6%	2%
Arthralgia	6%	2%
Lacrimation	<1%	0%
Grade 3-4 neuropathy	4%	8%
Grade 2-4 neuropathy	16%	27%

The table lists the most common grade 3 and 4 toxic effects and grade 2, 3, and 4 neuropathies (i.e., those that occurred in at least 5% of all treated patients) resulting from the taxane component of therapy.

N Engl J Med. 2008 April 17; 358(16): 1663-1671

爪障害



Nail Cooling

Cooling the nails on your hands and feet during taxane chemotherapy may help to minimize nail changes. Nail cooling is most effective in helping to keep your nail from separating from your skin.

During nail cooling

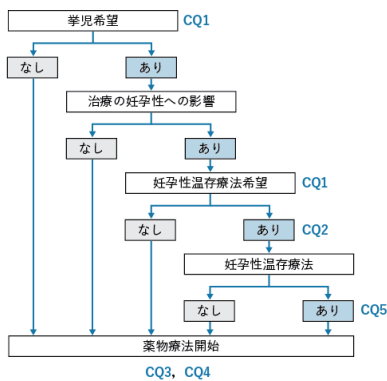
Your nurse and other members of your healthcare team will wrap your hands, feet, or both in ice packs or ice bags, at least 15 minutes before you start chemotherapy. The ice will stay on throughout your treatment and will be removed 15 minutes after your chemotherapy ends. The ice may need to be changed during your treatment if it starts to melt. It's important to keep the ice on during the recommended time so that you can fully benefit from the cooling.



Effectiveness of nail cooling

Studies have found that people who use nail cooling have fewer changes in their nails than people who don't. The effects are different for everyone, so it's hard to predict how this will affect you. However, nail cooling is safe and has few risks.

薬物療法開始前の乳がん患者における妊孕性温存療法のアルゴリズム



日本癌治療学会がん診療ガイドライン

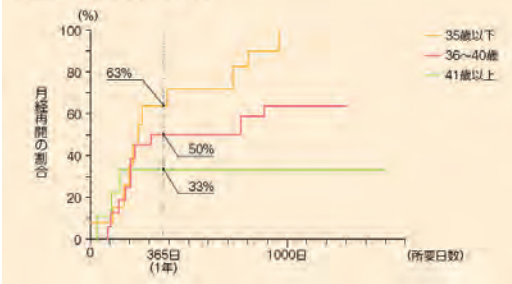
乳がんに対する治療による性腺毒性のリスク分類ASCO 2013

リスク	治療プロトコル	患者および投与量などの因子
高リスク (>70%)	シクロホスファミド総量	5g/m ² (>40歳) 7.5g/m ² (<20歳)
中間リスク (30~70%)	シクロホスファミド総量 乳がんに対するAC療法	5g/m ² (30~40歳) ×4 サイクル+パクリタキセル/ドセタキセル (<40歳)
低リスク (<30%)	シクロホスファミドを含む乳がんに対するレジメン	CMF, CEF, CAF (<30歳)
超低リスク、またはリスクなし	ビンクリスチンを用いた多剤療法	
不明	モノクローナル抗体 (トラスツズマブ)	

日本癌治療学会がん診療ガイドライン

抗がん剤治療終了から月経再開までの期間

- 化学療法の治療中に9割以上の方の月経が停止します。
- 化学療法の治療終了後、年齢が高いほど月経の再開までに時間がかかり、月経が再開しにくくなります。



ASCO Breast Cancer Symposium 2011

37

問題 2

2ヶ月後、以下の処方箋を持って来局した。

Rp1 フロセミド錠20mg
1回1錠 1日1回朝食後
45kg以下になったら中止
14日分

利尿薬が処方されている
浮腫みがあるのか

おそらくDTXの副作用かな

- 持参された処方箋を見て、現在発現している症状の考察と、その他患者さんから聞き取ることを考えてください。
- a. をふまえて、疑義照会や介入が必要なことがあれば提示してください。

38

問題 3

～7年後～

下記の処方箋を持って再来しました。

「タモキシフェンを5年間飲み終えて1年くらいで再発してしまいました。違う種類のホルモン剤とパルボシクリブという薬を併用していましたが、治療を変えたほうがよいと言われて。遺伝子の検査もしたのですが味も検査したほうがよいでしょうか。」

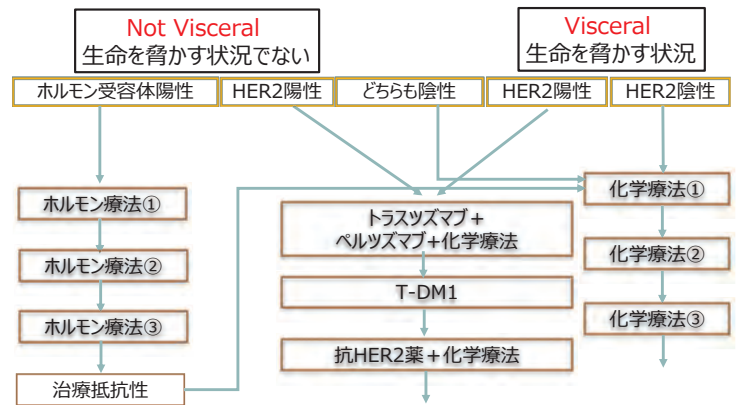
Rp1 リムバーザ®錠150mg
1回2錠 1日2回 12時間毎
14日分

Rp2 メトロプロラド錠5mg
1回1錠 嚥気時 30回分

- 処方内容に疑義照会すべきところがあれば提示してください。
- 上記処方箋を投薬の際に注意すべきことを挙げてください。
(遺伝学的な情報が含まれている場合の服薬指導)

39

転移・再発乳がんの治療指針



40

転移・再発乳がん

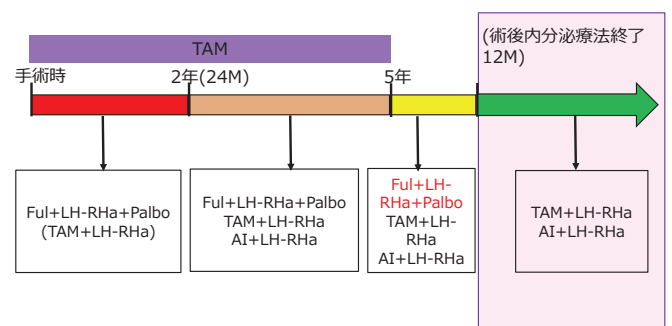
～HER2陰性再発乳がんの化学療法

	前治療 (術後療法)		
	なし/stageIV	アンスラ	アンスラ+タキサン
1次治療	タキサン±Bev AC	タキサン±Bev	Eribulin Cape タキサン±Bev
2次治療	タキサンまたはAC	Eribulin Cape	VNR GEM Phase1
3次治療	Eribulin Cape	VNR GEM Phase1	
4次治療	VNR GEM Phase1		

Cape : カペシタビン、GEM : ゲムシタピン、VNR : ビルルピン、Bev : ペバシズマブ

41

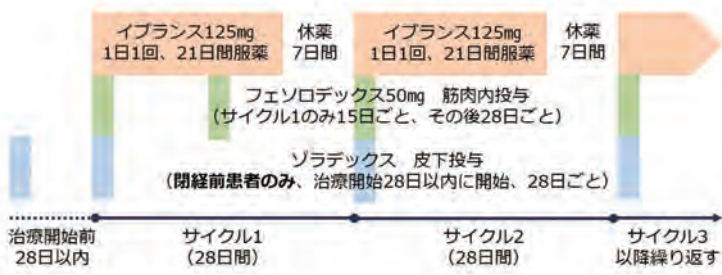
術後閉経前再発乳がんに対する 内分泌療法の選択



TAM : タモキシフェン、AI : アロマトーゼ阻害薬、LH-RHa : LH-RHアゴニスト

42

パルボシクリブ



〔POMALA-3試験の有害事象発現率〕

	全体	G3以上
好中球減少	82.6%	66.1%
白血球減少	38.5%	35.1%
血小板減少	19.1%	3.2%
発熱性好中球減少症	0.9%	0.9%
感染症	14.5%	1.2%
脱毛症	16.5%	-
口内炎	20.3%	0.6%
下痢	13.0%	0%
悪心	25.2%	0.3%
疲労	33.0%	1.7%
間質性肺炎	0.9%	0%

HBOC : 遺伝性乳がん卵巣がん症候群

体細胞 遺伝子	生殖細胞系列 遺伝子
RAS EGFR ALK ROS1 BRAF	BRCA1/2

変異が受け継がれる

▼

変異が見つかった
その血縁者も病的変異を
持っている可能性あり

乳がんの原因となる遺伝子

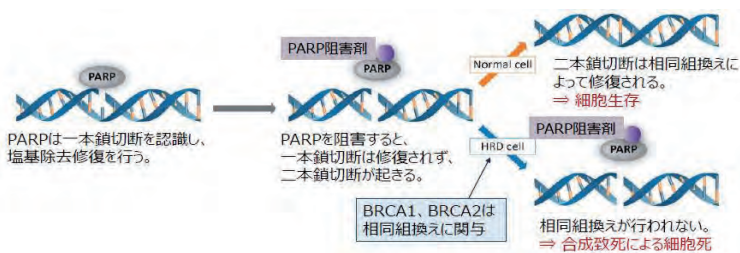
Clin Cancer Res. 2008;14:7988-7999.

- 家族性乳がん 20-30%
- 遺伝性乳がん 10%
- ▶ 約半数がBRCA1/2遺伝子変異

HBOCについて学びたい人へ



オラパリブ PARP阻害剤

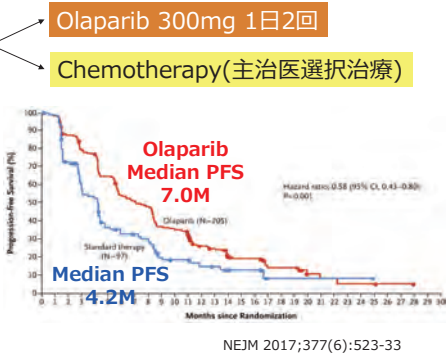


合成致死 (SYNTHETIC LETHALITY)

生存	細胞死	生存
PARP活性あり	PARP活性阻害	PARP活性あり
BRCA遺伝子変異あり	BRCA遺伝子変異あり	BRCA遺伝子変異なし

OLYMPIAD試験 オラパリブ VS. 化学療法

- HER2- MBC
- gBRCAm
- アンスラサイクリンとタキサンとの投与歴があること
- MBCに対する化学療法は2レジメンまで
- HR+の場合、1レジメン以上の内分泌療法歴がある、または内分泌療法が適さないこと
- 白金製剤を使用している場合は、投与中に増悪をきたしていないこと
- 術前・術後に使用している場合は、最終投与から12カ月以上経ってから再発していること



Olaparib 300mg 1日2回

Chemotherapy(主治医選択治療)

オラパリブ PARP阻害剤

がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

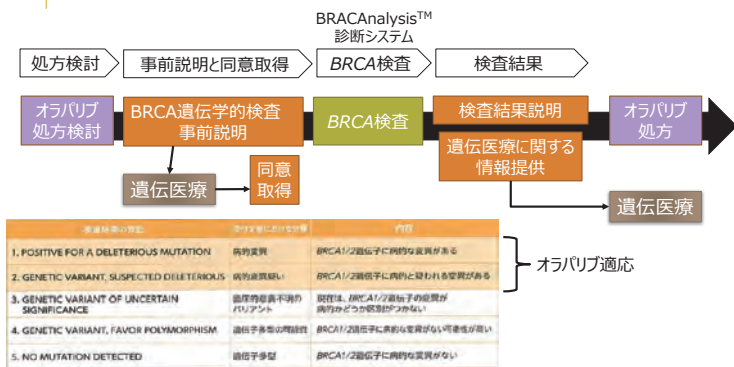
▶ BRCA遺伝学的検査が必須

1回300mg 1日2回 連日内服

悪心(50.2%)、貧血(32.2%)、疲労(22.4%) etc

併用注意：CYP3A4阻害剤・誘導剤、グレープフルーツ

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査



番外編

術後ホルモン療法が計画され、下記院外処方せんを持って来局した。医師からは5年間内服する予定であること、副作用として更年期障害のような症状が出現することについて説明を受けていた。病院で作成しているホルモン療法（タモキシフェン）の手引きを持参していた。

「これから5年間もホルモン剤を飲むように言われました。渡されたパンフレットを読むと、飲んでる間は避妊するように書かれてあります。これから結婚する予定で、子どものことも考えているのですが・・・。」

Rp1 タモキシフェン錠20mg
1回1錠 1日1回朝食後
90日分

このような患者さんが来局した場合、あなたならどのような返答をするか考えてみてください。

症例解説 (乳がん)

2019年度
慶應義塾大学薬学部
公開講座

がんプロフェッショナル研修会
2019.10.6

到達目標

乳がん患者に対する薬学的ケアの実践

～Shared decision makingを含めた介入～

- 乳がん患者に対する経口ホルモン薬・経口抗がん薬の服薬指導・疑義照会ができる。
- 乳がん治療に用いられる主な治療薬（レジメン）を理解し、適切な副作用モニタリングと評価、マネジメントができる。
- 遺伝子情報を取り扱う際の配慮について考えることができる。
- 治療におけ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。

基本情報 (介入時)

36歳 女性 身長157cm 体重48kg 体表面積1.46㎡ PS0 閉経前 **AYA世代**

現病歴

- 201X.2 左乳房にしこりを自覚し、近所の乳腺クリニックを受診。左乳房B領域の腫瘤に針生検実施。Invasive ductal carcinomaの診断。
- 201X.3 マンモグラフィーにて、左乳房B領域に16×7×8mmの微細鋸歯状腫瘤を認めた。
[病理] Invasive ductal carcinoma, G2, NG2
ER:3+, PgR:3+, HER2:1+, Ki67:35% **ホルモン陽性
HER2陰性**
- 201X.4 左乳房部分切除+リンパ節郭清
[術後診断] pT1cN1M0
- 201X.5 術後化学療法 (AC療法) 開始

既往歴 大学受験の際に、カウンセリング歴あり (睡眠薬使用歴あり)

家族歴 祖父: 胃がん, 叔母: 卵巣がん **遺伝性?**

内服薬 なし

職業 テレフォンオペレーター **就業状況は?**

家族構成
未婚、独居 (実家の長男に両親が住んでいる。妹30歳は電車で30分程度離れたところに住んでいる。)
パートナーあり (この秋に結婚予定) **サポート環境は?**

乳がん患者に対する薬学的ケアの実践

～Shared decision makingを含めた介入～

- 遺伝子情報を取り扱う際の配慮について考えることができる。

乳がんって遺伝するの？

遺伝子異常があること周りに知られたくないな...



遺伝子変異がある場合って医療保険は入れるの？

遺伝子情報は大事な個人情報のひとつであることを認識しよう



乳がん患者に対する薬学的ケアの実践

～Shared decision makingを含めた介入～

- 治療におけ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。

- ✓ その年代に合わせた相談応需ができていますか
- ✓ 就業状況は把握しているか
- ✓ その患者のサポート体制は把握しているか
- ✓ 今後の生活プランはどう考えているか共有できているか
などなど

● 今回お訪りの症状、病名は何ですか？ (乳がん) ◯

● 現在、このほかぜんぶ以外に、他の病歴にかかっている、お薬を摂っていますか？

○はい → 病歴名 () どの症状・病名ですか？ () ◯
お薬名 () ◯

● 過去にかかっていた病歴はありますか？

○はい () ◯ ①脳内腫瘍 ②前立腺肥大 ③腎臓癌 ④十二指腸癌 ⑤喘息 ⑥心臓病
⑦肝臓病 ⑧糖尿病 ⑨高血圧 ⑩聴覚障害 ⑪その他 (不眠症・過労障害) ◯

● 市販薬や健康食品などで飲んでいるものはありますか？

○はい () ◯ 名称 () ◯

● お薬を飲んで完治や下痢が出たり、気分が悪くなったことがありますか？

○はい → お薬名 () 症状 () ◯

● お薬以外でアレルギーをおこしたことがありますか？

○はい () ◯ ①食品 () ②花粉 ③ほくろ・シミ ④その他 () ◯

● 体質でお薬がきくことはありますか？

○調子が悪い ②下痢しやすい ③嘔吐しやすい ④頭痛をおこしやすい ⑤生理痛がひどい ◯

● 仕事や生活の環境を教えてください

○仕事関係 ②営業関係 ③機械操作や高所作業 ④車の運転が多い ⑤視力がよく使われる
⑥食事時間が不規則 ⑦睡眠時間が不規則 ⑧その他 () ◯

● タバコは吸いますか？

○はい → 1日 () 本 / 過去の喫煙量: 1日 () 本 () 歳 ◯

● お酒は飲みますか？

○はい () ◯ 何回 () 1日 () 杯 ◯

不安が強いのかな？
今は特に薬はないみたいだけど
いつの話かな？

ACの時、
便秘大丈夫だったかな？

喫煙歴なし
飲酒習慣あり


問題 1

AC療法4回目投与後に来局。
AC療法が最終回であり、医師からは次回の受診までにタキサンの投与について考えてくるようにと言われている。
病院で作成しているパンフレット（ドセタキセル療法、パクリタキセル療法）を持参していた。


患者
「タキサンの治療までやることを薦められています。ドセタキセルかパクリタキセルのどちらを選択すべきか悩んでいます。」

- 患者情報の詳細を知りえない場合、あなたならどのようなアドバイスをしますか？
- 両薬剤の違いについて説明を求められた場合、どのような説明をしますか？

7

略語	写真	含有物： ● ポリオキシエチレン ヒマシ油 ● 無水エタノール	製品名 (®マーク省略)
PTX		▶ アレルギーの一因 ▶ アルコールが弱い人は注意	タキソール パクリタキセル

8

略語	写真	含有物： ● ポリソルベート80 ● 無水エタノール	製品名 (®マーク省略)
DTX		▶ エタノールが入っているものと入っていないものがある ▶ エタノールを含有していない製品を使用すればアルコール不耐でも使用できる	タキソテール ワンタキソテール ドセタキセル

5%ビールに換算すると・・・

パクリタキセル：製剤の約半分が無水エタノール
Weekly PTX 80mg/m²/回
体表面積1.5m²の人だったら・・・120mg/body/回 (20mL)

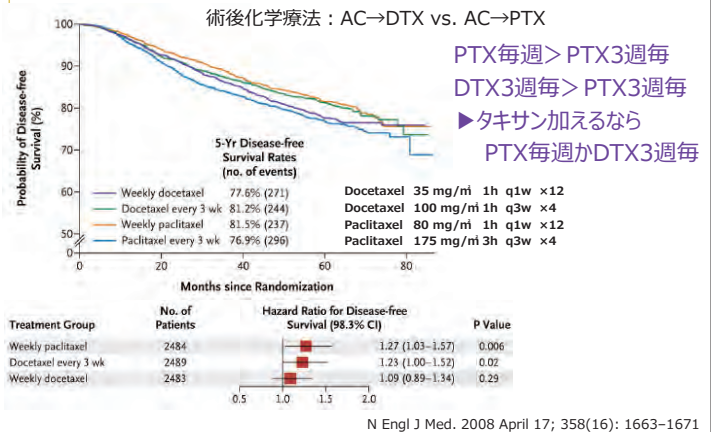


無水エタノール10mL相当
5%ビール コップ1杯 (200mL) 程度

ドセタキセルは製品によって異なるので計算してみよう！

9

ドセタキセル VS. パクリタキセル



10

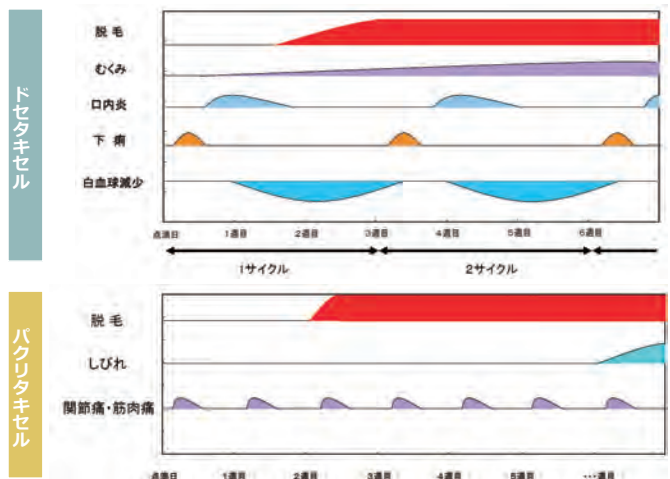
ドセタキセル VS. パクリタキセル

	ドセタキセル 3週毎	パクリタキセル 毎週
Neutropenia	46%	2%
Febrile neutropenia	16%	1%
Infection	13%	3%
Stomatitis	5%	0%
Fatigue	9%	3%
Myalgia	6%	2%
Arthralgia	6%	2%
Lacrimation	<1%	0%
Grade 3-4 neuropathy	4%	8%
Grade 2-4 neuropathy	16%	27%

11

The table lists the most common grade 3 and 4 toxic effects and grade 2, 3, and 4 neuropathies (i.e., those that occurred in at least 5% of all treated patients) resulting from the taxane component of therapy.

N Engl J Med. 2008 April 17; 358(16): 1663-1671



12

国立がん研究センター中央病院 薬剤部HPより

爪障害



Nail Cooling

Cooling the nails on your hands and feet during taxane chemotherapy may help to minimize nail changes. Nail cooling is most effective in helping to keep your nail from separating from your skin.

During nail cooling

Your nurse and other members of your healthcare team will wrap your hands, feet, or both in ice packs or ice bags, at least 15 minutes before you start chemotherapy. The ice will stay on throughout your treatment and will be removed 15 minutes after your chemotherapy ends. The ice may need to be changed during your treatment if it starts to melt. It's important to keep the ice on during the recommended time so that you can fully benefit from the cooling.

Effectiveness of nail cooling

Studies have found that people who use nail cooling have fewer changes in their nails than people who don't. The effects are different for everyone, so it's hard to predict how this will affect you. However, nail cooling is safe and has few risks.



問題 2

2ヶ月後、以下の処方箋を持って来局した。

Rp1 フロセミド錠20mg
1回1錠 1日1回朝食後
45kg以下になったら中止
14日分

利尿薬が処方されている
浮腫みがあるのか

- a. 持参された処方箋を見て、現在発現している症状の考察と、その他患者さんから聞き取ることを考えてください。
- b. a.をふまえて、疑義照会や介入が必要なことがあれば提示してください。

ドセタキセルの浮腫について

10. その他の注意

(1)外国における前投与：本剤の1回最大投与量を100mg/m²としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、8mg 1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。

また、浮腫に関しては以下のような報告がある。

・本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m²以上、受けない患者では489.7mg/m²以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のもになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

添付文書より

浮腫の鑑別

- ✓ 蜂窩織炎 ▶ 炎症・発赤・熱感などないか 発熱の有無
- ✓ 血栓 ▶ 両側か片側か 痛みの有無
▶ 採血結果（薬局の場合難しいかもしれないが）
- ✓ リンパ浮腫 ▶ 手術側の腕がなりやすい

ドセタキセルのその他の副作用の確認

- ✓ 下痢
- ✓ 爪障害
- ✓ 筋肉痛・関節痛
- ✓ 皮膚障害

問題 3

～7年後～

下記の処方箋を持って再来しました。

「タモキシフェンを5年間飲み終えて1年くらいで再発してしまいました。違う種類のホルモン剤とバルボシクリブという薬を併用していましたが、治療を変えたほうがよいと言われて。遺伝子の検査もしたのですが妹も検査したほうがよいでしょうか。」

Rp1 リムバーザ®錠150mg
1回2錠 1日2回 12時間毎
14日分

✓ オラパリブの治療の位置づけを正しく理解し、開始基準や用法用量などの処方監査ができる

Rp2 メトクロプラミド錠5mg
1回1錠 嘔気時 30回分

✓ オラパリブ治療時の副作用症状について正しく理解できる
✓ 遺伝性疾患を理解し、配慮しながら患者対応をすることができる

- a. 処方内容に疑義照会すべきところがあれば提示してください。
- b. 上記処方を投薬の際に注意すべきことを挙げてください。（遺伝学的な情報が含まれている場合の服薬指導）

オラパリブ PARP阻害剤

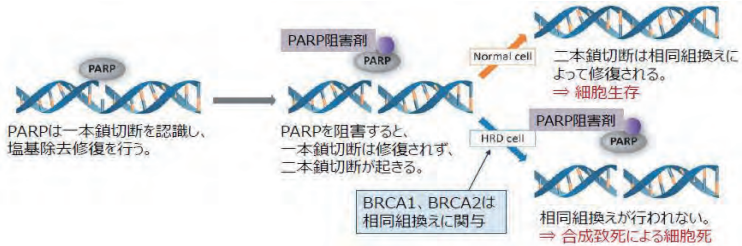
がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

▶ BRCA遺伝学的検査が必須

1回300mg 1日2回 連日内服

悪心(50.2%)、貧血(32.2%)、疲労(22.4%) etc
併用注意：CYP3A4阻害剤・誘導剤、グレープフルーツ

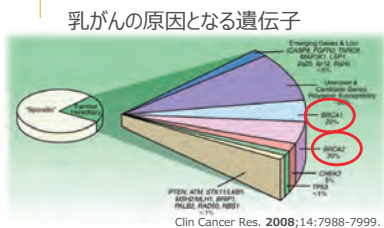
オラパリブ (リムパーザ®) PARP阻害剤



合成致死 (SYNTHETIC LETHALITY)



HBOC : 遺伝性乳がん卵巣がん症候群



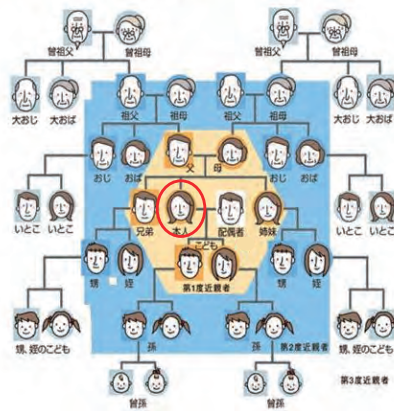
体細胞遺伝子	生殖細胞系列遺伝子
RAS EGFR ALK ROS1 BRAF	BRCA1/2

変異が受け継がれる

変異が見つかったその血縁者も病的変異を持っている可能性あり

- 家族性乳がん 20-30%
- 遺伝性乳がん 10%
- ▶ 約半数がBRCA1/2遺伝子変異

第1度、第2度、第3度近親者



第一度近親：親、子、兄弟姉妹
→ 50% 遺伝情報を共有

第二度近親：祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫
→ 25% 遺伝情報を共有

第三度近親：いとこ、曾祖父母、おじ・おば (祖父母の兄弟姉妹)
→ 12.5% 遺伝情報を共有

BRCA遺伝学的検査にあたって配慮すべきこと

患者の検査結果が病的変異であると判明した場合、血縁者も同様の病的変異をもっている可能性がある

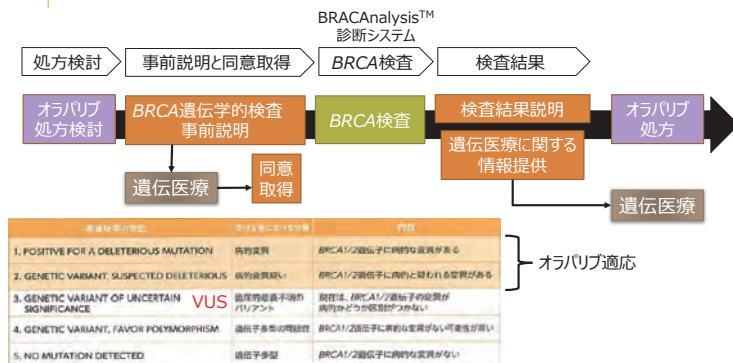
検査の説明は、プライバシーに配慮した部屋で行うべきであり、同席者についても考慮しなければならない (同席者の希望も確認)

検査の実施や検査結果の情報共有に関しては、患者の希望を尊重する

遺伝学的情報は慎重に取り扱われるべき患者個人情報であり、部外者に決して知られないよう配慮することが必要

▶ 投薬時の配慮が求められる

コンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査

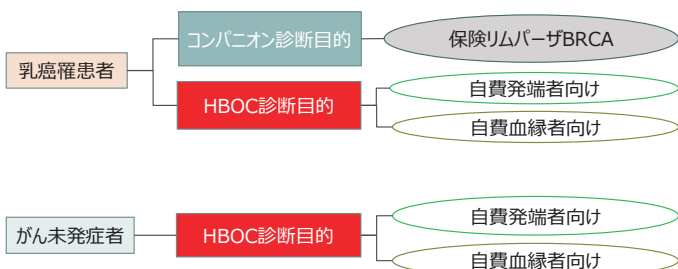


1. 「遺伝子検査について今の時点で心配なことはありますか？」
2. 「遺伝子検査の結果はご家族へも影響を及ぼすものかどうかはわかりましたか？」
3. 「遺伝子検査を受ける前に、遺伝外来の看護師やカウンセラーに相談したいという希望はありますか？」
4. 「検査の結果を聞く前に、ご家族や大事な方と相談できそうですか？どなたと相談しますか？」
5. 「結果は一人で聞きになりますか？一緒に来られた方がいるところでもお伝えしてよいですか？」
6. 「次回の外来日など、検査を受ける前に疑問や不安がある場合には、外来の受付に遺伝子検査のごとで看護師と面談がしたいと申し出てください」
7. 「陰性という結果が出て、ご家族が乳がんや卵巣がんになる可能性がなくなったわけではありません」
8. 「陽性でも陰性でもない、VUSという結果が出ることもあります。その場合、リムバーザを使うことはできません。結果の持つ意味については専門家の説明が必要なので、遺伝外来を紹介してお話を聞いてもらうこととしています」

ではここで・・・ ロールプレイしてみよう

気づいたことや疑問点・自施設での課題をメモしてみよう

BRCA1/2遺伝子検査 目的別の検査項目



BRCA1/2遺伝学的検査の種類

①自費発端者向け

- ・ 検査対象：家系内で最初に遺伝学的検査を実施する人（がん罹患の有無は問わない）
- ・ 検査内容：BRCA1遺伝子/BRCA2遺伝子の全塩基配列が解析対象。
- ・ 費用：自費。遺伝子検査費用20数万円+遺伝カウンセリング費用（病院ごと異なる）
- ・ 結果は5段階 **陽性2段階**：①病的変異、②病的変異疑い
VUS：臨床的意義不明のバリエーション
陰性2段階：①遺伝子多型の疑い、②遺伝子多型

②自費血縁者向け

- ・ 検査対象：家系内で既に遺伝子変異が検出済の人（がん罹患の有無は問わない）。
- ・ 検査内容：発端者と同じ変異があるかどうか、1か所（シングルサイト）のみ調べる。
- ・ 費用：自費。遺伝子検査費用 数万円+遺伝カウンセリング費用（病院ごと異なる）
- ・ 結果は2段階：「陽性」（発端者と同じ変異を持つ）か「陰性」（発端者と同じ変異を持たない）

遺伝子検査をしたいとき

一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構

認定施設一覧

詳しい話は専門家に任せましょう

内容	施設名	診療担当者名	診療担当の所属科	認定開始
北海道	札幌医科大学	櫻井 雅博	遺伝子診療科	2009/3/31
北海道	旭川医科大学病院	北田 正博	乳腺腫瘍センター	2002/2/11
宮城県	宮城県立中央病院	福島 明彦	臨床遺伝科	2022/3/31
茨城県	茨城県立中央病院	野村 康子	遺伝診療部	2022/3/31
埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター	高田 悠之	婦人科腫瘍科	2022/2/11
東京都	聖隷聖医院	山内 雅子	遺伝診療科	2019/3/31
東京都	特立行徳法人 国立がん研究センター	船井 謙	乳腺科	2021/2/21
東京都	公益社団法人 がん研究センター	志田 裕子	遺伝子診療科	2021/2/21

<http://johboc.jp/shisetsu/list/>

番外編

術後ホルモン療法が計画され、下記院外処方せんを持って来局した。医師からは5年間内服する予定であること、副作用として更年期障害のような症状が出現することについて説明を受けていた。病院で作成しているホルモン療法（タモキシフェン）の手引きを持参していた。

「これから5年間もホルモン剤を飲むように言われました。渡されたパンフレットを読むと、飲んでいる間は避妊するように書かれています。これから結婚する予定で、子どものことも考えているのですが・・・。」

Rp1 タモキシフェン錠20mg
1回1錠 1日1回朝食後
90日分

このような患者さんが来局した場合、あなたならどのような返答をするか考えてみてください。

タモキシフェンの妊婦への影響

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[外国において、本剤を投与された患者で自然流産、先天性欠損、胎児死亡が報告されており、また、本剤は、動物実験で妊娠及び分娩への影響並びに胎仔への移行が認められている。] 治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。

添付文書より

AYA世代・妊孕性について 学びたい人へ



2020年1月19日(日)

13:30～15:00

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2019年度

慶應義塾大学薬学部 市民公開講座

第3回 がんプロフェッショナル研修会

◆ 講演

がんの治療の強い味方「がん専門薬剤師」に相談しよう！

国立がん研究センター中央病院 薬剤部

副薬剤部長 橋本 浩伸

受講者：84名



2019年度

慶應義塾大学薬学部 第3回がんプロフェッショナル研修会

「市民公開講座」

がんの治療の強い味方 「がん専門薬剤師」に相談しよう！

2020年 1月19日(日)

13:30-15:00 (受付13:00~)

無料

がん薬物治療の専門家である「がん専門薬剤師」という強い味方がいることをご存じですか？がん専門薬剤師は、抗がん薬の治療効果を最大限に高め、副作用を出来る限り抑えるために、その専門的な知識と技能を発揮して、他の医療スタッフと共に、日夜患者さんの治療に関わっています。

この講座では、がん専門薬剤師という立場の薬剤師について詳しく紹介すると共に、がん治療を受ける際に、治療上のメリットをより大きくする薬剤師との関わり方についてわかりやすく解説していききたいと思います。

- ・定員：200名(先着順)／受講料：無料
- ・対象：どなたでも
- ・申込締切：2020年1月5日(日)
- ・会場：慶應義塾大学 芝共立キャンパス

【講師】

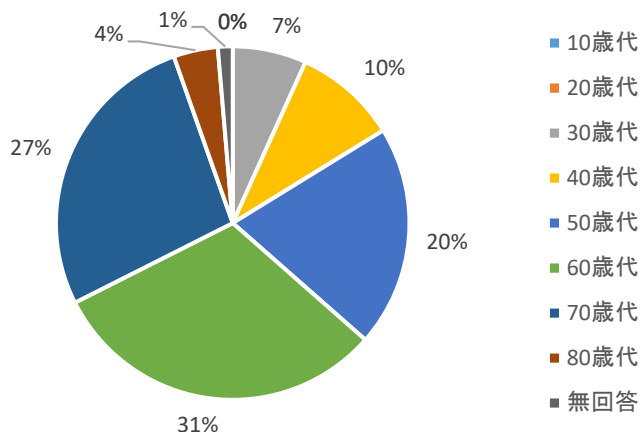
国立がん研究センター中央病院
薬剤部 副薬剤部長 橋本 浩伸

- 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—

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

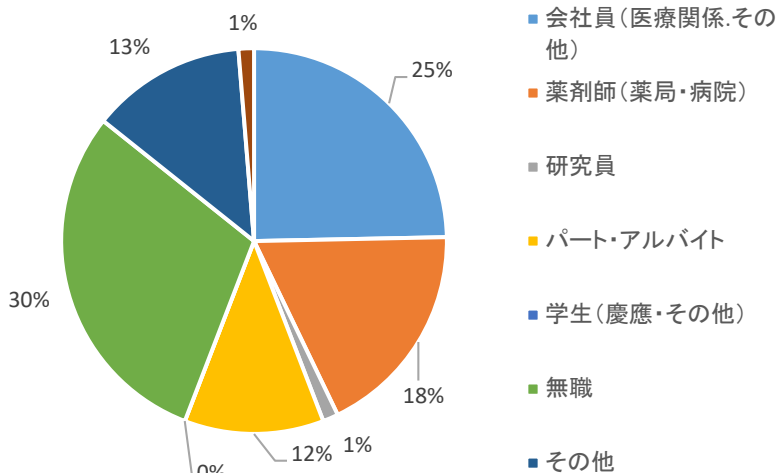
(受講者数：84名 回収枚数：74枚)

(1) 年齢
 10歳代：0名
 20歳代：0名
 30歳代：5名
 40歳代：7名
 50歳代：15名
 60歳代：23名
 70歳代：20名
 80歳代以上：3名
 無回答：1名



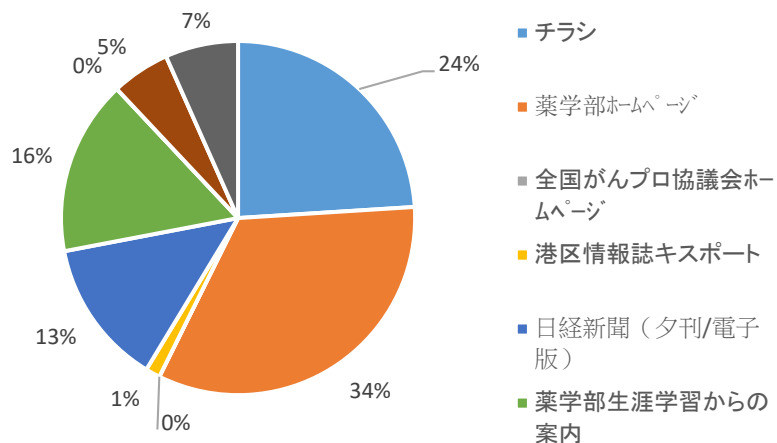
(2) ご職業

会社員（医療関係 その他）：19名
 薬剤師（薬局・病院）：14名
 研究員：1名
 パート・アルバイト：9名
 学生：0名
 無職：23名
 その他：10名
 自営業・教員・主婦
 無回答：1名



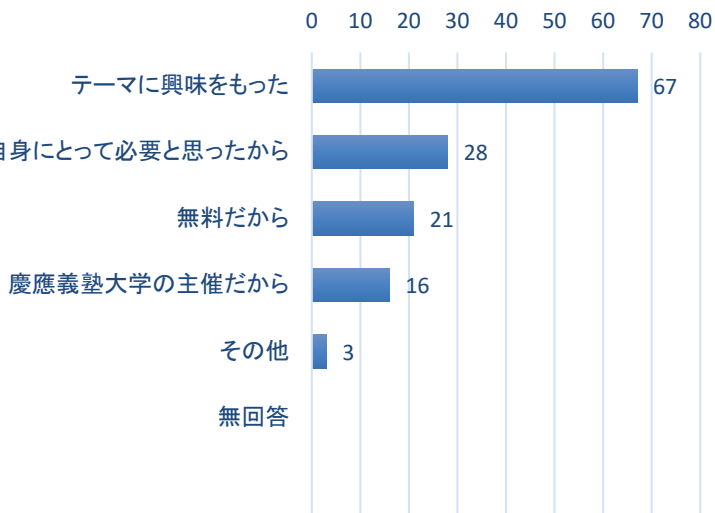
(3) 本講座はどこでお知りになりましたか。
 （複数回答可）

チラシ：18名
 港区図書館・薬局・ばるーん
 薬学部のHP：25名
 全国がんプロ協議会HP：0名
 港区情報誌キスポート：1名
 日経新聞（夕刊/電子版）：10名
 薬学部生涯学習からの案内：12名
 健康づくり教室での案内：0名
 知人からの紹介：4名
 その他：5名
 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)

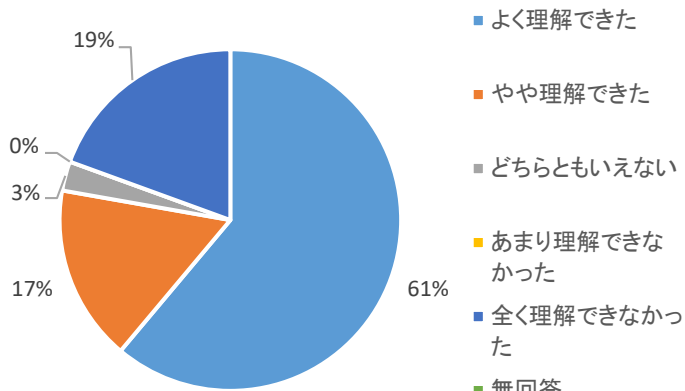
テーマに興味をもった：67名
 自分自身にとって必要と思ったから：28名
 無料だから：21名
 慶應義塾大学の主催だから：16名
 その他：3名
 現在がん治療を行っているため
 家族、友人ががん治療をしているため 他
 無回答：0名



(5) 本講座の内容について

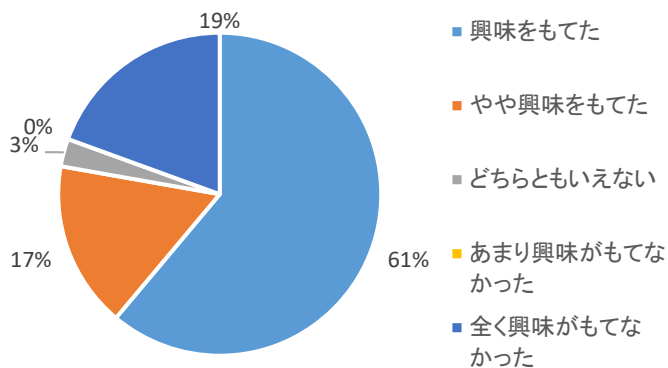
内容は理解できましたか。

よく理解できた：34名
 やや理解できた：22名
 どちらともいえない：6名
 あまり理解できなかった：1名
 全く理解できなかった：0名
 無回答：7名



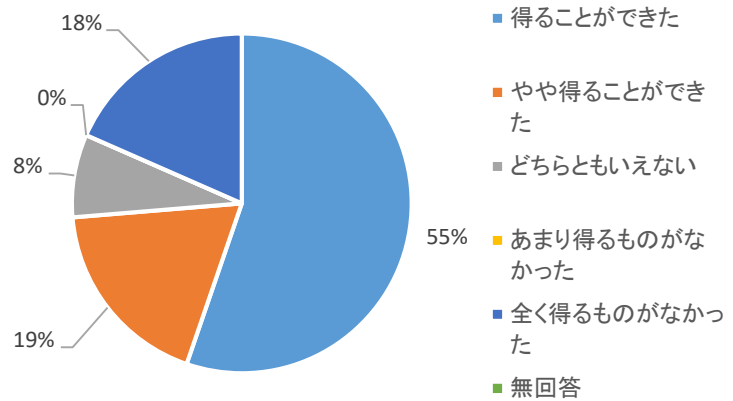
テーマに対して興味をもてましたか。

興味をもてた：33名
 やや興味をもてた：22名
 どちらともいえない：6名
 あまり興味をもてなかった：1名
 全く興味をもてなかった：0名
 無回答：7名



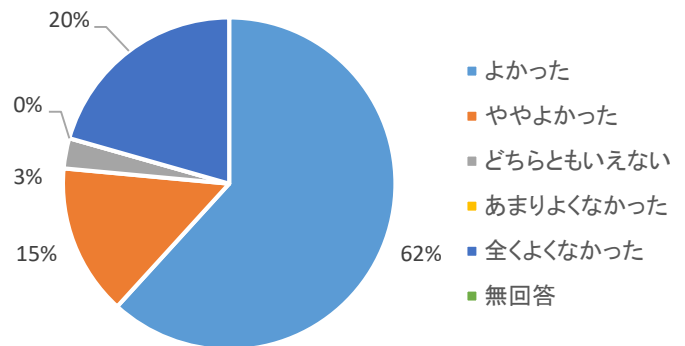
役立つ知識を得ることが出来ましたか。

得ることができた：31名
 やや得ることができた：21名
 どちらともいえない：7名
 あまり得るものがなかった：3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：34名
 ややよかった：21名
 どちらともいえない：5名
 あまりよくなかった：1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。

- 薬のこと以外で、薬剤師が指導や相談することがあるということを知りました。街中のお医者様といわれる理由でしょうか。高齢者社会では、体調が悪かったら薬局に行くという時代が来るのでしょうか。
- 2月に慶應義塾大学大学病院で食道がんのオペがあります。再発に備えて参加いたしました。わかりやすく患者目線の話は今後のがんとともに寄り添って天寿を生きていく上で勉強になりました。
- 無料の市民公開講座で、最近の研究のお話をわかりやすく講義していただきました。がんの薬に関心を持つきっかけになりました。自分の周りでもがん治療を受けている人が何人かいますが、みんな「吐き気はない」と言っているのは薬の研究が進んでいるからなのだとわかりました。
- 抗がん剤使用による主な副作用についてよく理解できた。がん専門薬剤師について知識を得られた。具体的な使い方や困っていることを伝えて頂いたので役立ちました。
- 最初に学習到達目標を掲げているのは市民向け講座では珍しいと感じたので良かったと思う。しびれに関して抗がん剤の副作用で起きている場合には冷却するというのは勉強になった。(ふつうは温めると思うので。)講師が伝えたいことの簡単な資料があるとよかった。(メモするのが大変だった。)悪心に対するリスク因子に興味があった。(つわりや乗り物酔いしやすい人はなりやすいこと等)
- 大変わかりやすい内容でよかったです。また、体系的に説明いただけでわかりやすかった。
- 抗がん剤治療に伴う脱毛、嘔吐、しびれ等への対処が良く理解できた。がん治療自体にかかわる「チーム医療」に係わる薬剤師の活動についてももう少し報告してほしい。
- 毎年受講することを楽しみにしております。胃がんをした経緯もあり興味深く拝聴しました。病気の際に相談するのは医師だけでなく薬剤師に出来ると知りました。今後役に立つ内容だと感謝しております。

(6) 本講座のご感想をお聞かせ下さい。(つづき)

- ・ 普段が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。
- ・ 後半の話が面白かったです。後半のレジメが欲しかった。以前看護師さんの話を国立がんセンターで聞きましたが、今回薬剤師さんには特別な話が少なかった。嘔吐に関してはよくわかり有難いと思いました。
- ・ 分かりやすかったです。市民講座の性質上、専門家向けに小難しい事を語れないのはあるのですが、せっかくの機会なので後半話されてた内容をもっと聞きたかったのが正直なところです。あるいは年1回とせず継続講座としてもっと語ってくれると有難いです。
- ・ がんの副作用をおさえる薬のことや薬がからだの中でとり入れられるのかがわかりました。
- ・ パワーポイントがとても分かりやすかったです。音声が少し聞きづらい時がありました。
- ・ 実際に薬剤師の先生がどんな活動をされているか、どんなことを患者さんに説明しているのかがよくわかりました。
- ・ 抗がん剤の副作用対策について詳細に伺うことが出来て良かった。副作用が出る人と出ない人の体質の相違等についてもある程度うかがえると良かった。
- ・ 分かりやすくて良かった。がん専門薬剤師の話聞く機会はほとんどなかったのが貴重な機会だったと思う。がん専門薬剤師はどの程度の規模の病院であればいるのだろうか？そのあたりも聞きたかったです。
- ・ 病院での薬剤師さんの役割も大きいのだな、とつくづく思いました。化学療法の副作用も変わらずある中でも、いろいろな研究がされているのだと思いました。
- ・ 「オランザピン」の研究報告は大変参考になりました。日中の眠気、食欲不振のデータにも興味があります。大変参考になりました。有難うございます。
- ・ 一般薬と抗がん剤の効果や用量の決め方を比較しながら説明して頂き、一般の方にも分かりやすかったのではないかと思います。
- ・ 分かりやすい講義だったが、知識としては特に目新しいことはなかった。というのは私自身悪性リンパ腫で抗がん剤の治療（慶應病院で入院。チョップ療法の投薬）を経験し、ネットで調べたりすることがあるので、殆どのことは知っていることであった。ただ、がん専門薬剤師の方がバックヤードでご苦労されていることで治療が成り立っていることはよく分かった。
- ・ 薬剤の基本から抗がん剤の種類、副作用の理解が深まりました。
- ・ 抗がん剤による副作用の理解が、広く浅くですが理解できました。
- ・ 橋本先生の話が良かった。具体的な対処もよく判る。また薬剤師の立場も良く理解できた。
- ・ 薬自体の副作用の話もして欲しかった。
- ・ 日頃接する事が少ない薬の話を押聴できてとても良かったです。
- ・ 平易な言葉で分かりやすくよく理解できた。(ただ、がん専門薬剤師は結局大病院にいるということですね。)
- ・ 薬の知識がない方にも、とても分かりやすく興味もてる内容でした。
- ・ 後半の内容についての資料も手元に欲しかった。マイクの音量がもう少し大きいほうが良い。
- ・ 副作用について理解できました。
- ・ 後半の資料も欲しい。
- ・ 音声がかもった感じで言葉が明瞭に伝わらないことが多かった。マイクの所為か活舌か、語尾細部が聞き取れずとても残念でした。勿体なかった。
- ・ 吐き気の治療などの話、とても参考になりました。まだまだ改善の余地があるのですね。
- ・ 本日はありがとうございました。副作用のことが少しわかったような気がします。仕事に役立たいと思います。
- ・ ためになりました。
- ・ よくわかり参加できて良かったです。ありがとうございました。
- ・ 市民講座ではあるが、「がんプロフェッショナル研修会」となっていたのもう少し内容がまとまっていた方がよい。今回、副作用を後半に一気に話されてしまったのが残念。もう少しゆっくり聞きたかったし資料もほしかった。
- ・ 専門用語を極力使わず分かりやすく説明いただけで良かったです。質疑応答の時間をしっかり確保してほしかったです。
- ・ 日頃なかなか聞けない内容でした。
- ・ 有益なお話を聞いて良かったです。
- ・ 良かった。

(7) 今後受講されたい講座のテーマ・講師など、ご希望をお書きください。

- ・ 高齢者にフォーカスした認知症の薬について、糖尿病の薬との併用、近親者が病気になった際のサポート方法。
- ・ 抗がん剤の支持療法についてさらに詳しく教えて欲しい。
- ・ がんと宣告された方やご家族への精神的なケアや接し方、予後・予測について。
- ・ 高齢者の健康についての話。また、薬の適正量、特に常備薬や薬局での風邪薬、胃腸薬等は小人・大人の枠で高齢者の適正量についてお話を伺いたい。
- ・ ゲノムや標的治療などの最先端研究について解りやすく説明して欲しい。
- ・ 緩和ケア治療に関心があります。
- ・ 今年度のがんプロ講座はどれも有用でしたが、もっと小出しに回数を増やしてもらえると特別な事でなく日常的な薬局業務のひとつと薬剤師各々が認識できるのかもと思います。保険薬局で働いていますが、経口抗がん剤の処方があるPtは特別な人扱い（あたらず、さわらず、踏みこんだ投薬はそもそも無理-病院の役割でしょ）とレジメの聞き取りさえしない同僚が多く残念に感じる現実があります。
- ・ 薬を多く飲むようになる高齢者。なるべく飲まずに治療していくほうがいいのか。
- ・ 在宅医療で働かれている薬剤師の方のお話も伺ってみたいです。
- ・ 各がん種（乳がん、消化器症状器がんなど）の治療体系など。
- ・ 薬価について。高額な薬が出てきているが全体としてどのような傾向があるのか？など。
- ・ 看護、介護について。
- ・ 抗がん剤治療の薬による特徴が詳しく学べると良い。しびれに関しての対処法でしびれている期間がどの位続くかが分かればと思います。現在パクリタキセルの後遺症(?)か16年たってもしびれが続いている癌患者です。
- ・ 中高年の健康維持に役立つ講座。適切な飲酒も気になります。
- ・ 乳がんについて。講師 1.乳がん専門医 2.乳癌腫瘍内科医(渡辺亨・国立がん研究センター)
- ・ 薬に関して、欧米・中国との比較。
- ・ ゲノム治療に関しての薬について。
- ・ 免疫ワクチン療法について。
- ・ 認知症の予防について。健康長寿の延ばし方。(寝たきりにならないために)
- ・ 分子標的薬について、くわしく知りたい。
- ・ 薬、サプリメント、食物。各効果と相互補完関係、相殺効果など。
- ・ 肺がんの知識。
- ・ 最新情報、役に立つ情報提供希望。
- ・ すい臓がんの抗がん剤治療法について。

(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。

- ・ 本日は大変お世話になりました。有難うございます。
- ・ 癌治療の大変さが少しだけ分かったように思います。
- ・ 質問する窓口(チームオンコロジー)があるのがわかってよかった。
- ・ 無料講座を設けて頂き有難うございました。
- ・ 病院では、医師・看護師とは話しをする機会がありますが、薬剤師とはあまりない。話し合う機会を持つにはどうしたらよいか。
- ・ レジユメが最後まであった方がいい。

**がんの治療の強い味方
「がん専門薬剤師」に相談しよう！**

国立がん研究センター中央病院

薬剤部 副薬剤部長

橋本 浩伸

橋本 浩伸（はしもと ひろのぶ）

国立がん研究センター中央病院薬剤部 副薬剤部長

1993年3月 昭和薬科大学 薬学部 薬学科卒
1993年4月 社団愛友会金沢文庫病院薬剤科採用
1996年1月 国立横浜病院薬剤科賃金職員採用
1999年4月 国立渋川病院薬剤科採用
2003年3月 国立がんセンター中央病院薬剤部転任
2008年6月 同院薬剤部 試験検査主任
2012年3月 同院薬剤部 外来化学療法主任
2015年4月 国立がん研究センターがん対策情報センター
がん医療支援部教育研修室 研修専門職 併任
2017年4月 国立がん研究センター中央病院薬剤部 副薬剤部長

<所属学会・役職>

学会：日本医療薬学会、日本臨床腫瘍薬学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、
日本がんサポーターブケア学会
役職：日本癌治療学会GISTガイドライン委員、
日本がんサポーターブケア学会CINV部会委員

<資格>


日本医療薬学会 がん専門薬剤師
日本医療薬学会 がん指導薬剤師

主要著書

- ・ハイリスク患者のがん薬物療法ハンドブック、羊土社、2017年8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

がん治療の強い味方 「がん専門薬剤師」に相談しよう！

2020年1月19日（日）

 国立がん研究センター中央病院薬剤部
橋本浩伸

本日のお話

・くすりのお話

- ・効果や副作用はどのように現れる？
- ・どのように吸収されて、どのように排泄される？
- ・個人差とは？

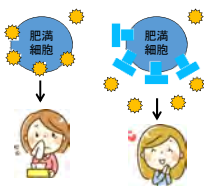
・くすりとの付き合い方

- ・毎日のくすりと頓服のくすり
- ・副作用対策のおくすり

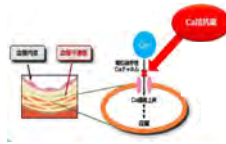
・がん専門薬剤師の役割

薬の効果はどのように現れる？

花粉症のお薬（抗ヒスタミン薬）



血圧のお薬（カルシウム拮抗薬）



薬の副作用はどのように現れる？

花粉症のお薬（抗ヒスタミン薬）

- ・眠くなる（別の作用点での影響）

血圧のお薬（カルシウム拮抗薬）

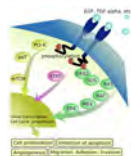
- ・頻脈になる（効果に伴う影響）
- ・心臓の働きの低下（別の作用点での影響）



抗がん剤の効果はどのように現れる？



DNAなどの細胞分裂に作用する薬



腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移に関わる分子を標的とする薬



自身が持つ免疫監視機構に作用する薬

抗がん剤の副作用はどのように現れる？

DNAなどの細胞分裂に作用する薬

- 粘膜障害（口内炎など）
- 脱毛
- 血球減少

（別の作用点での影響）

腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移に関わる分子を標的とする薬

- 皮膚障害
 - ・ ニキビのような皮疹
 - ・ 手足の腫れ
- 血圧上昇

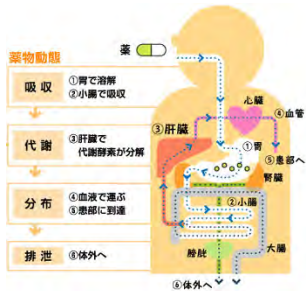
（別の作用点での影響）

患者自身が持つ免疫監視機構に作用する薬

- 免疫関連有害事象
 - ・ 間質性肺炎
 - ・ 大腸炎
 - ・ 肝機能障害

（別の作用点での影響）

どのように吸収されてどのように排泄される？



どのように吸収されてどのように排泄される？

血液中のお薬の濃度 = 血中濃度 (けっちゅうのうど)

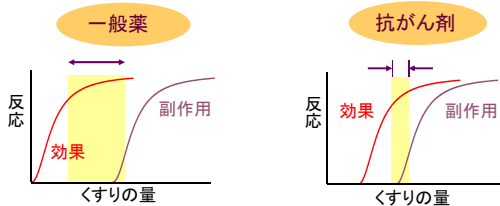


個人差とは？

効果	○	○	○	○	○	×	一般薬
副作用	あり	なし	なし	なし	なし	なし	一般薬
効果	○	○	○	×	×	×	抗癌薬
副作用	あり	なし	なし	なし	あり	あり	抗癌薬

どんなお薬でも個人差はあるが、抗がん剤は難しい.....

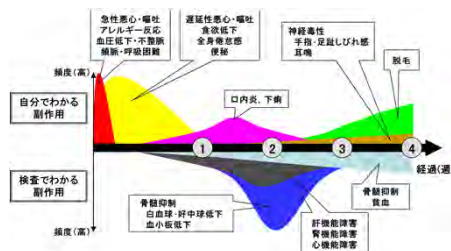
おくすりの量の決め方



おくすりとの付き合い方 (とくに抗がん剤)

- 普段通りの生活が基本
 - 仕事、家事、趣味等々、できる範囲で続けて大丈夫！
 - 大事な用事があれば、医療者に伝えて！
- 体調変化は頭の片隅に
 - いつも同じ体調ではないかもしれませんが
- 副作用を知っておくことが大切
 - くすりに対応ができることや生活の工夫で対応できることがあります
 - いろいろなものを利用して生活の質を維持しましょう

抗がん剤での副作用



抗がん剤での副作用

Nat Rev Cancer. 2006 Oct;6(10):803-12

- 保清・保湿・保護の3原則
- 外用剤の使用
-ステロイド剤の適正使用
- 薬の休薬・減量

角栓形成
毛包炎
さそう様皮疹

保湿剤の塗り方

角質の菲薄化
水分保持低下
↓
皮膚乾燥

爪甲菲薄化
易刺激性
↓
爪囲炎

脂腺細胞の炎症
↓
脂漏性皮膚疹

負担のない靴
インソール

スパイラルテープ

抗がん剤での副作用

主な副作用 ●発熱 ●皮膚障害 ●食欲減退 ●排便障害 ●倦怠感

重篤な副作用

- 脳炎(嘔吐、精神状態の変化)
- 下垂体ホルモン異常(倦怠感、食欲減退)
- 甲状腺ホルモン異常(倦怠感、血圧・脈の変化)
- 間質性肺炎(空咳、体動時の息切れ、微熱)
- 1型糖尿病(口渇、多飲、多尿)
- 肝機能障害(黄疸など)
- 腎機能障害(乏尿、血尿、浮腫)
- 大腸炎(血便・黒色便、腹痛)
- 神経障害(しびれ、重症筋無力症(力が入らない)、血栓塞栓症(痛み)、重度の皮膚障害)

毎日使うくすり と 頓服のくすり

- 毎日使うくすり
 - ・血圧や心臓のくすり
 - ・喘息などのくすり
 - ・胃薬
 - ・安定剤
 - ・抗がん剤
- 頓服のくすり
 - ・痛み止め
 - ・解熱剤
 - ・睡眠剤
 - ・下痢止め
 - ・吐き気止め
 - ・外用剤

副作用対策のおくすり

- 副作用対策のおくすりは使わなければいけないのか？
 - 副作用予防を目的としたおくすり (例：吐き気止め)
 - 症状がある場合に使用するおくすり (例：下痢止め、解熱剤)

副作用の症状が続く場合どうしたらよいでしょう？

がん専門施設の薬剤師

1. 抗がん剤注射薬の無菌調製
2. 抗がん剤のレジメン管理
3. 入院患者の薬剤管理指導
4. 病棟薬剤業務
5. 薬剤師外来・外来化学療法支援 (薬薬連携)
6. 治験薬等管理業務
7. チーム医療への参画

17

がん専門施設の薬剤師

レジメン薬歴チェック業務

当院におけるがん化学療法

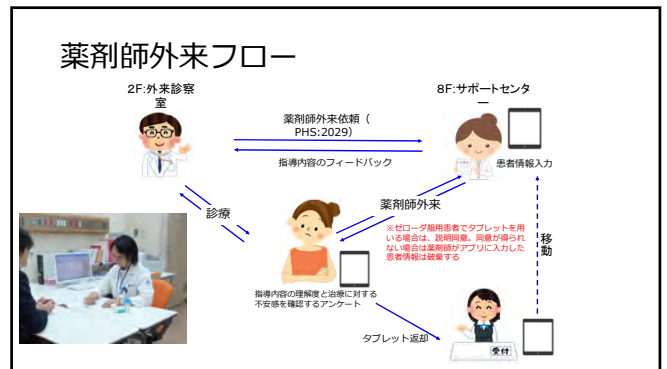
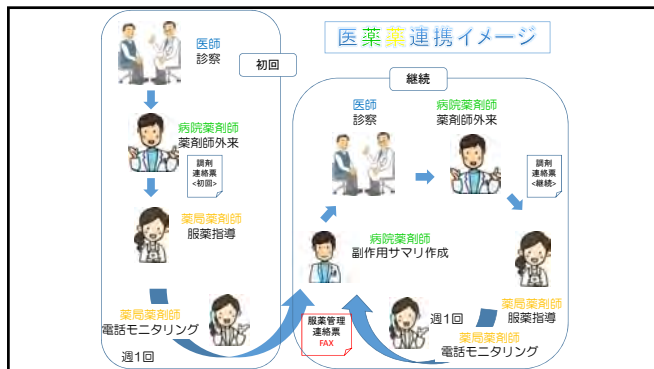
- ・レジメン委員会で承認されたレジメンによる治療が原則
- ・注射薬抗がん剤はレジメンからのみオーダー可能
- ・レジメンオーダー受付の締め切りは前業務日の16時

3~5日前 前業務日 投与当日 調剤室チェック

診療科担当薬剤師チェック 注射室チェック 注射室チェック 診療科担当薬剤師が患者の状態を確認

診療科担当薬剤師は各診療科(内科系はすべて、外科系は一部)に配置。入院・外来ともにレジメンチェックを実施。

18



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 —
2019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 令和2年（2020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