

2015年9月度キャンサード教育講演トピックス①

薬剤科 薬剤師 曾根 敦子

安全な化学療法実施のために～抗がん剤による曝露について～

1. Hazardous Drug による曝露

Hazardous Drug: 抗がん剤など、人々への健康被害を起こす危険薬剤

(米国病院薬剤師会: American Society of Hospital Pharmacists: ASHP) での定義をもとに米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health: NIOSH) がヒト、または動物において以下の6項目の特徴のうち1項目以上を示すものと定義。

①発がん性、②催奇形性、③生殖毒性、④低用量での臓器障害、⑤遺伝毒性、⑥危険な薬剤に構造あるいは毒性が類似している

曝露の経路

1. 皮膚・粘膜への接触: 抗がん剤に直接あるいは間接的に触れる
2. エアロゾルと揮発物の吸入: 抗がん剤に汚染された空気を吸い込んでしまう
3. 汚染物の経口摂取: 抗がん剤が付着した手で飲食する、食器を扱う
4. 注射針の針刺し: 抗がん剤の調製時に使用した注射針を誤って刺してしまう

職業性リスク

患者: 副作用というリスクはあるが効果というベネフィットがある

医療従事者: リスクは有るが、ベネフィットが無い

曝露による影響(急性)

①薬剤接触による接触性皮膚炎、②火傷、③蕁麻疹様発疹、④眼への飛び散りによる角膜損傷、⑤エアロゾル吸入による喘息様症状や気管支炎、⑥抗がん剤の付着した手で食物を摂取する、また喫煙することによって、経口的に消化管に入った場合の嘔気・嘔吐、⑦注射針の誤刺による組織壊死 など

曝露による影響(晩期)

①発がん性、②催奇形性、③臓器障害

抗癌剤の発がん性を示すデータ

- ✓ 動物の抗がん剤曝露による発がん性変異原性の確認
- ✓ 抗がん剤を取り扱う医療従事者の尿中に出現した変異原性物質の検出
- ✓ がん化学療法施行患者で二次がんの発症

* 多種類の抗がん剤に少しずつ長期的に曝露された場合の慢性的な影響は不明

* 抗がん剤曝露による影響は次世代まで影響する可能性があるが長期調査報告はほとんどない

* がん化学療法に関わる医療従事者の長期間の健康被害を調査できていない

2. 職業性曝露対策の現状

海外での取り組み

1970 年代後半より職業性曝露の危険性について指摘、1980 年代から 1990 年代にかけてガイドラインの作成→安全キャビネットや個人保護具の整備、作業環境の改善

日本での取り組み

1991 年に日本病院薬剤師会で「抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針」、その後マニュアル、ガイドラインが作成されてきた。経済的な問題や安全性についての認識不足など、施設を取り巻く様々な問題が浮かび上がってきており、抗がん剤の取り扱いに対する安全対策上の課題が残されている。

・「抗がん剤調剤マニュアル」(日本病院薬剤師会監修): 毒性(変異原性、催奇形性、発がん性)により危険度Ⅰ～Ⅳに分けられ、多くの抗がん剤が最も危険度の高い危険度Ⅰに分類されている。

・「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止対策について」: 2014 年 5 月厚生労働省より通知。留意事項として、①安全キャビネットの設置、②閉鎖式接続器具等の活用、③ガウンテクニックの徹底、④作業手順を策定と周知徹底、⑤取り扱い時に曝露した際の対処法の策定が記された。

・「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」: 2015 年 7 月、日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会の 3 学会合同で作成

曝露対策に関しては、調製、投与管理、患者の排泄物や環境汚染等も含めた総合的な対策が重要であり、医師・看護師・薬剤師等医療従事者がチームとなり地域も含め対策を講じることが重要

3. 対策例

閉鎖式薬物移送システム: Hazardous Drug を調製する際に揮発性の薬剤が外へ漏出することを防ぐ構造を有する器具。医療従事者の職業性曝露防止に焦点があてられ、閉鎖式接続器具を使用した場合の診療報酬が改定された。

個人防護具: 保護キャップ、保護メガネ、保護マスク、保護ガウン、保護手袋

正しい知識と手技の習得: 調製時の陰圧操作、投与時の抗がん剤の取り扱いなど

廃棄物や排泄物の処理: 2 重のビニル袋、メディカルペール、専用廃棄ボックスの使用

★当院でも「抗がん剤安全管理検討 WG」にて「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」をもとに院内規定について検討、現状把握のため調査やアンケートを行っていく予定である。

教育講演トピックス②

皮膚科学 医師 倉繁 祐太

未治療切除不能悪性黒色腫におけるニボルマブ単剤 vs ニボルマブ+イピリムマブ vs イピリムマブ単剤: 第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験—ニボルマブ+イピリムマブ併用療法はPFSにおいてイピリムマブまたはニボルマブ単剤治療より優れる

Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.

N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504030>

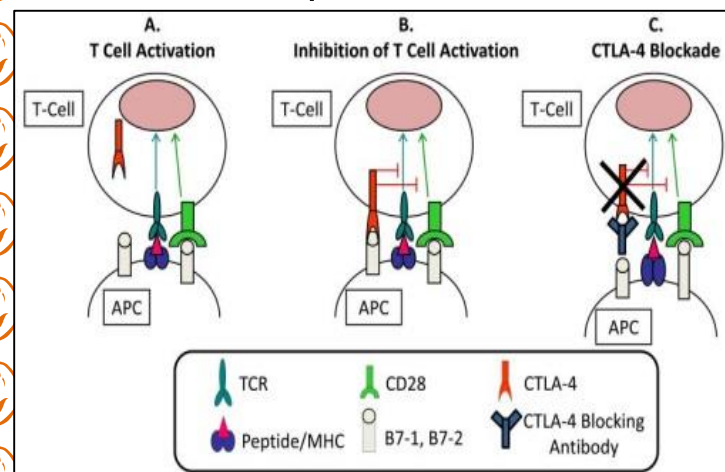
悪性黒色腫の新たな免疫療法

免疫チェックポイント阻害剤

癌細胞は T 細胞に発現する免疫制御分子(免疫チェックポイント分子: 本来は免疫寛容を維持する機能を担う分子)に対するリガンドを発現することで腫瘍免疫による攻撃を回避するとされる。

免疫チェックポイント分子(CTLA-4、PD-1 など)を抑制することで T 細胞による腫瘍攻撃能の回復を目的とした治療。

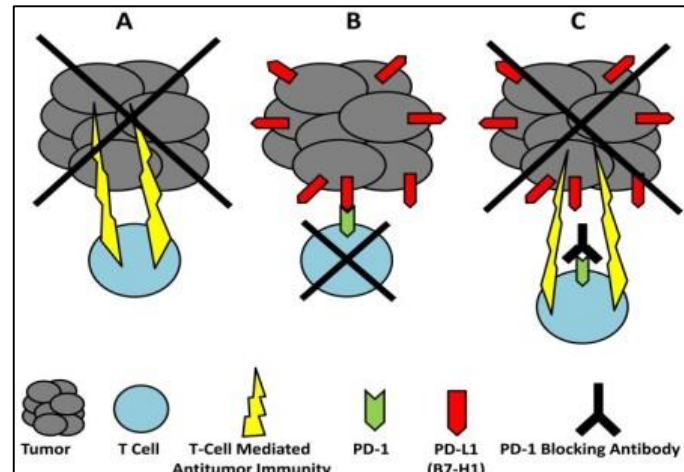
○抗 CTLA-4 抗体 (Ipilimumab: ヤーボイ)



Cancer J 18: 153-15943, 2012

完全ヒト型 IgG1 型モノクローナル抗体。制御性 T 細胞 (Treg) に発現する免疫チェックポイント分子 CTLA-4 を阻害する。切除不能の悪性黒色腫に対する治療薬として 2011 年に FDA に認可され、本邦では 2015 年 7 月に認可され、本邦においては 3mg/kg を 3 週間隔で 4 回点滴静注する。

○抗 PD-1 抗体 (Nivolumab: オブジーボ)



Cancer J 18: 153-15943, 2012

本邦で開発された完全ヒト型 IgG4 型モノクローナル抗体。進行期の悪性黒色腫に対する治療薬として、2014 年に本邦と FDA で承認された。本邦では 2mg/kg を 3 週間隔で点滴静注する。活性型 T 細胞に発現する免疫チェックポイント分子 PD-1 を阻害。PD-1 のリガンド PD-L1 は本来抗原提示細胞に発現しているが、固形癌細胞にも発現することが知られる。

試験概要: 未治療の転移性悪性黒色腫に対する 1 次治療 NIVO (1mg/kg) + IPI (3mg/kg) 併用、NIVO 単独療法、IPI 単独療法を比較したランダム化二重盲検第 III 相臨床試験 (CheckMate 067 試験)

対象: 根治切除不能または転移を有する未治療の病期 III・IV の悪性黒色腫患者 945 例

試験デザイン: 対象患者を 1:1:1 に層別ランダム化し(層別化因子: PD-L1 発現状況、*BRAF* 変異状況、AJCC M 分類)、病勢進行または毒性発現まで継続

①NIVO + IPI 群 (n=314): NIVO (1mg/kg) + IPI (3mg/kg) 4 回投与 (3 週間毎) → NIVO (3mg/kg) (2 週間毎)

②NIVO 群 (n=316): NIVO (3mg/kg) + プラセボ (2 週間毎)

③IPI 群 (n=315): IPI (3mg/kg) + プラセボ 4 回投与 (3 週間毎) + プラセボ

結果:

〈無増悪生存期間〉

PFS 中央値 (月) ①NIVO+IPI 群: 11.5、②NIVO 群: 6.9、③IPI 群: 2.9

NIVO+IPI 群および NIVO 群は、IPI 群に比べ PFS の有意な延長を認めた。

(NIVO+IPI vs IPI: HR 0.42、95%CI 0.31-0.57、 $p<0.001$)

(NIVO vs IPI: HR 0.57、95%CI 0.43-0.76、 $p<0.001$)

〈奏効率〉

NIVO+IPI 群および NIVO 群の ORR は、IPI 群に比べ有意に高かった。 ($p<0.001$)

〈腫瘍縮小効果〉

①NIVO+IPI 群: -51.9%、②NIVO 群: -34.5%、③IPI 群: +5.9%

〈PD-L1 発現別の無増悪生存期間〉PFS 中央値 (月)

PD-L1 高発現例 ($\geq 5\%$)

①NIVO+IPI 群: 14.0 (95%CI 9.7-NR)、②NIVO 群: 14.0 (95%CI 9.1-NR)、③IPI 群: 3.9 (95%CI 2.8-4.2)

PD-L1 低発現例 ($<5\%$)

①NIVO+IPI 群: 11.2 (95%CI 8.0-NR)、②NIVO 群: 5.3 (95%CI 2.8-7.1)、③IPI 群: 2.8 (95%CI 2.8-3.1)

PD-L1 低発現例において、NIVO+IPI 群は NIVO 群に比べ PFS の延長を認めた。

〈PD-L1 発現別の奏効率〉

PD-L1 の高発現例・低発現例ともに、NIVO+IPI 群の ORR は NIVO 群に比べ高かった。

NIVO+IPI 併用療法は NIVO 単独療法に比べ、PD-L1 の発現状況によらず高い抗腫瘍効果がみられることから、PD-L1 の発現状況が併用療法を選択する上でのバイオマーカーとなる可能性が示唆される。

〈治験関連有害事象〉①NIVO+IPI 群、②NIVO 群、③IPI 群

全 Grade: ①95.5% (治療中止 36.4%)、②82.1% (治療中止 7.7%)、③86.2% (治療中止 14.8%)

全 Grade 3/4: ①55.0% (治療中止 29.4%)、②16.3% (治療中止 5.1%)、③27.3% (治療中止 13.2%)

治療関連死: ①0%、②0.3%、③0.3%

皮膚関連: ①59.1% (Grade 3/4 5.8%)、②41.9% (Grade 3/4 1.6%)、③54.0% (Grade 3/4 2.9%)

消化器関連 (下痢、大腸炎など): ①46.3% (Grade 3/4 14.7%)、②19.5% (Grade 3/4 2.2%)、③36.7% (Grade 3/4 11.6%)

肝機能障害 (AST、ALT 上昇など): ①30.0%、②6.4%、③7.1%

甲状腺機能低下: ①30.0% (Grade 3/4 4.8%)、②14.4% (Grade 3/4 0.6%)、③10.9% (Grade 3/4 2.3%)

〈結論〉

・未治療の進行期悪性黒色腫患者において、NIVO+IPI 併用療法と NIVO 単独療法は、IPI 単独療法に比べ PFS と ORR を有意に改善した。

・治療関連有害事象は NIVO+IPI 併用療法群において各単独療法群よりも発生率が高かったが、有害事象のプロファイルは各単独療法における既報と同様であった。