

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(15)

Breast cancer

乳がん

ER 陽性早期乳癌の内分泌療法
癌化学療法における支持療法

(株) スギ薬局

薬事研修センター

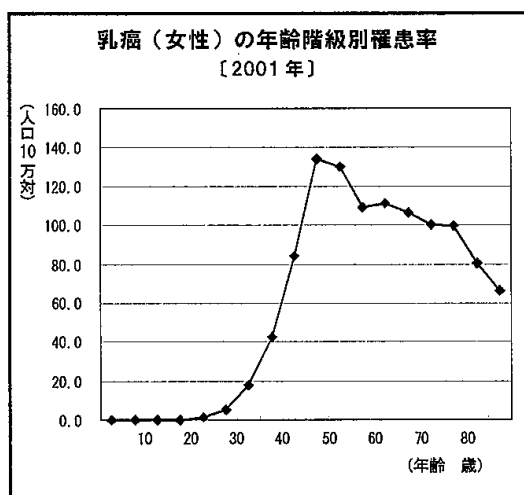
2019年8月

Key words

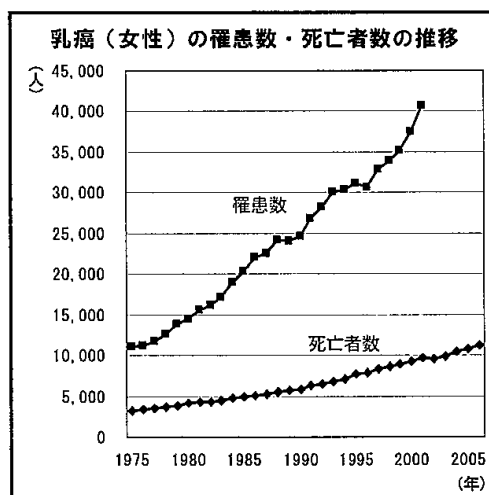
- ① 乳がん患者の **70%がホルモン依存性 (ER 受容体陽性)** のがんである。
- ② **タモキシフェン 10 年以上の服用** で死亡・再発が有意に低率を示した。
- ③ 5 年以上のホルモン療法におけるコンプライアンス **90%以下群** は 90%以上群に比較して有意に**無病生存率が低下**した。

1. 乳癌の疫学¹⁾

我国の女性の乳癌罹患率は、年々上昇しており、部位別癌罹患率の第 1 位となっている。部位別がん 5 年生存率でも第 1 位である。年齢別女性の乳癌の罹患率は 30 歳代から増加し、50 歳代前後にピークとなり、高率を維持しながら減少している。**乳癌の死亡者数は、増加傾向**にあり、女性部位別癌による死亡者数は第 4 位となっている。



地域がん登録全国推計値
〔国立がんセンターがん対策情報センターより〕



罹患数 (1975-2001 年)
地域がん登録全国推計値
〔国立がんセンターがん対策情報センターより〕

死亡者数 (1975-2006 年)
厚生労働省「人口動態調査」

(SAFE-DI ガイドラインシリーズ乳癌 2009 年 7 月より)

2. 乳癌診療ガイドライン

日本乳癌学会・乳癌診療ガイドライン 2015 年版

日本乳癌学会・乳癌診療ガイドライン 2018 年版 (2018.5.16 改訂)

- ・本改訂版では、医師を含む医療者と**患者の共通理解**の下で、個々の患者の人生観、価値観に照らし合わせた治療方針の決定がなされる、いわゆる **shared decision making** の重要性が今までよりも考慮された。

- ・ 推奨の強さの決定については、これまでは小委員会の合意により決定していたが、改訂版では推奨決定会議での投票により決定。推奨決定会議のメンバーは、各小委員会（外科、放射線、薬物療法、検診・診断、病理、疫学予防）の委員長 6 人、診療ガイドライン委員会委員長、副委員長、および患者向けガイドライン作成メンバーから**看護師 1 名、薬剤師 1 名に加えて、今回初めて患者代表 2 名が参画**した³⁴⁾。

(Medical Tribune 2018.5.21)

日本乳癌学会・患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2014 年版

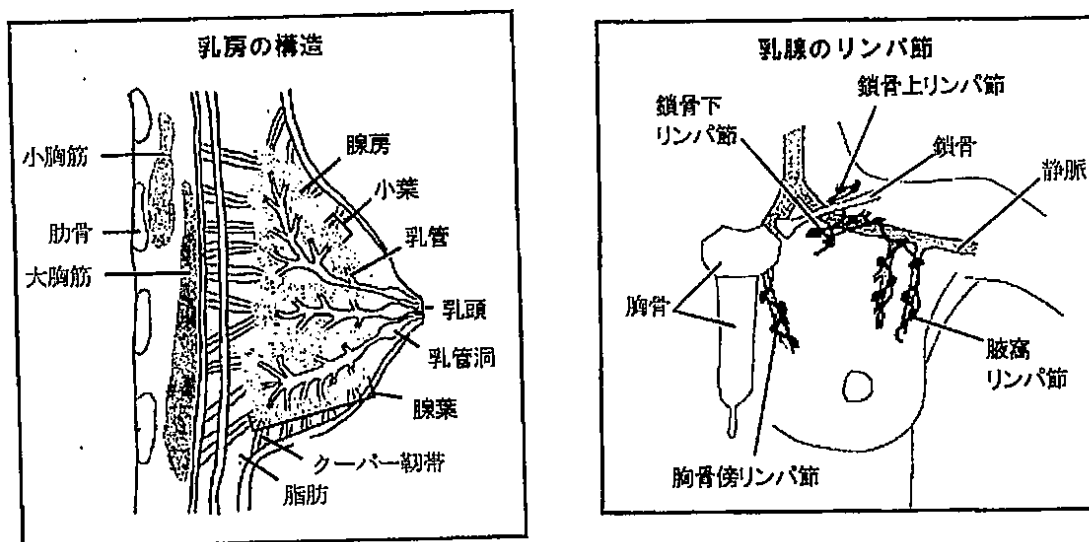
日本乳癌学会・患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2019 年版（予定）

3. 乳腺組織とリンパ節¹⁾

乳房は、乳汁を分泌する「**乳腺組織**」と、その周りを埋める「**脂肪組織**」などによって作られ、主に大胸筋と小胸筋の筋肉で支えられている。乳腺組織とは、乳汁を作る「**小葉**」と乳汁を乳頭まで運ぶ「**乳管**」のことをいう。乳腺組織を含めた乳房は、エストロゲンやプロゲステロンなどのホルモンの影響を受けている。月経、妊娠、出産、授乳などにより、乳房の大きさや硬さ、乳頭や乳輪の感覚などが大きく変動する。

乳腺のリンパ節（転移の可能性）

乳腺のリンパ管がたどりつくリンパ節は、わきの下にある「**腋窩（えきか）リンパ節**」、鎖骨の上にある「**鎖骨上リンパ節**」、鎖骨の下にある「**鎖骨下リンパ節**」、胸骨の脇にある「**胸骨傍（ぼう）リンパ節**」などがある。これらのリンパ節を「**領域リンパ節**」という。



(SAFE-DI ガイドラインシリーズ乳癌 2009 年 7 月より)

4. 病理²⁾

多くの乳癌は、乳管または小葉を覆う細胞から発症する上皮性（器官の内面を覆っている細胞群から発生するがん）腫瘍である。支持する間質の非上皮性癌（血管肉腫，原発性間質肉腫，葉状腫瘍）はまれである。癌は非浸潤癌と浸潤癌に分けられる。

5. 診断²⁾

生検は針生検や切開生検で行い、腫瘍が小さければ切除生検を行う。皮膚リンパ管内の癌細胞が明らかになることがあるため、生検検体より得た皮膚は全て検査すべきである。定位生検（マンモグラフィー中に行う針生検）や超音波ガイド下生検がルーチンに用いられるようになっていて、精度は向上している。

6. センチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清^{1), 3), 4)}

乳癌が最初に転移する可能性の高い腋窩のリンパ節を色素や放射性物質を用いて、手術中に見つけ出して病理検査を行なう。これを「センチネルリンパ節生検」といい、近年では、多くの乳癌患者がこの検査を受けている。リンパ節転移の有無はこれまで、乳がんの手術をする際に、同時に腋窩のリンパ節郭清（周りの脂肪と一緒に、リンパ節を切除）をして調べるが多かった。腋窩リンパ節郭清を行うと、リンパ浮腫、腕の違和感、肩の痛みや運動障害が起こることがある。センチネルリンパ節生検の結果、転移が認められれば、ほかの場所にも転移がある可能性が大きいと考えられる。センチネルリンパ節に癌細胞が検出されない場合はそれ以上のリンパ節切除は行なわない。

7. 予後について²⁾

長期的予後は、リンパ節浸潤の程度、腋窩リンパ節浸潤の数、原発腫瘍の大きさ、腫瘍の悪性度、病期、エストロゲンとプロゲステロンの受容体の存在、患者の年齢、および HER2 蛋白の存在により異なる。

リンパ節の状態は、他の予後因子よりも無病生存および全生存と相関する。**リンパ節転移陰性の患者では、10年間の無病生存率は70%を超え、全生存率は80%を超える。**リンパ節転移陽性の患者では、それぞれ約25%と40%である。

ER+腫瘍の患者は若干予後が良好で、ホルモン療法が有効となる可能性がより高い。腫瘍にプロゲステロン受容体をもつ患者も予後が良好なことがある。

8. 治療

乳癌の治療は手術が中心になる。**放射線療法**や化学療法やホルモン療法による**薬物療法**などが行われる。多くの場合、これらの方法を組み合わせて治療が行われる。

9. 乳癌治療における薬物療法の重要性

① 微小転移 (micrometastases)

乳癌と診断された時点で、半数以上に、既に他臓器に癌細胞数個からなる**微小転移**の存在が明確になってきた。患者の予後に影響するのは、治療の時期や内容ではなく、**微小転移をいかに制御することが重要**と指摘されている。

手術直後に微小転移を根絶し、転移・再発を防止することが重要である。早期発見であるから手術で十分であるのではなく、**術後のホルモン療法、抗癌剤による化学療法**が必要とされている。

② エストロゲン受容体の測定) ; 感受性の高い抗エストロゲン作用薬を投与

穿刺吸引細胞診および針生検は、乳腺腫瘍や検診でみつかった乳腺病変の確定診断を行うために重要な検査である。また、**乳癌と診断された針生検標本や手術で切除した切片に対してのホルモン受容体が検査され**、患者の治療方針の決定に重要な意義をもつようになった。ホルモン受容体の測定は免疫組織化学 (IHC : Immunohistochemistry) 法で行われ、内分泌療法適応の決定に用いられる。わが国では、IHC 法の判定基準として Allred スコア分類と J-score 分類の 2 つがよく用いられる。ホルモンレセプターのあるホルモン依存性の乳癌には、ホルモン療法の効果が期待できる。**エストロゲンレセプター (ER) , プロゲステロンレセプター (PgR) のどちらかが陽性の場合、ホルモン療法が有効**とされている。ホルモンレセプターが陽性の場合、ホルモン療法のみか、ホルモン療法と化学療法の両方を受けるかは、病理結果によって選択される。ホルモンレセプター陰性の場合、**化学療法を受けるのが、標準的**である。なお、「ER 陰性、PgR 陽性という組み合わせは生物学的に存在せず、測定上の作為によるものとする」として、2009 年より **ER だけを考慮**することになった。

③ HER2 受容体の測定 ; 感受性の高い化学療法薬を投与

(HER2: human epidermal growth factor receptor related 2)

化学療法ではこれまで、細胞障害性抗癌剤の使用が主体であったが、同様に**採取された検体を用いて HER2 の発現の有無**を検査する。これは**細胞の増殖にかかわる遺伝蛋白**である。乳癌の中には「HER2 受容体」に異常が認められるものがある。HER2 受容体とは³⁾、細胞のアンテナのようなものである。アンテナに、たとえば「増殖せよ」という命令が届くと、それが細胞核に伝えられ、核分裂を起こし、細胞は増殖する。乳腺細胞に「細胞を分裂させなさい、増殖させなさい」という命令が来たときだけ、乳腺細胞は増えていく。HER2 受容体に異常があると、いわばアンテナが壊れ、常にスイッチが入ったような状態になり、命令が何も来なくても、勝手に細胞が分裂・増殖してしまう。**20~25 パーセントほどの乳癌は、この HER2 受容体に異常**をきたしている。何の命令がなくても、細胞は勝手にどんどん増殖してしまうのだから、**癌細胞の増殖スピードは、HER2 受容体が正常な乳癌より**

も速い。HER2 受容体の検査には、ハーセプチンテストと FISH 法がある。ハーセプチンテストは、**乳癌細胞の表面に現れた HER2 タンパクを免疫染色して検査**する。HER2 タンパクは 0、1 +、2 +、3 + の 4 段階に分けられ、0 と 1 + は陰性、3 + を陽性と規定している。2 + は陽性とも陰性ともいえない。ハーセプチンテストで 2 + と出た場合には、より精度の高い FISH 法を行い、診断を確定する。ハーセプチンテストの 2 + を FISH 法で調べ直すと、結局、2 ~ 3 割が陽性になる。FISH 法のほうが精度が高いのなら、初めからこの方法で検査をすればよさそうなものだが、FISH 法はコストが高いため、原則としてハーセプチンテストが採用されている。

④ Ki-67 (増殖能マーカー) の測定 ; 高値は化学療法薬を投与

細胞周期関連核タンパクであり、増殖中の細胞で発現し、休止期は発現しない。**細胞増殖と細胞周期のマーカー**として用いる。Ki-67 発現量と腫瘍の要注意度には、正の相関が見られる。**腫瘍組織における増殖細胞を検出するマーカー**としても有用。Ki-67 というタンパクが癌組織中にどの程度発現 (低値/高値) しているか免疫染色で調べる。

基準値は 14%、20%以上を高発現という。一定していない、施設で異なり、再現性が良くないとも言われている。

10. ザンクトガレン (St. Gallen) コンセンサス

(1) 2011 年 St. Gallen : 免疫組織化学法を用いた病型分類による薬物療法²⁰⁾

ザンクトガレン コンセンサス (乳癌治療の憲法に匹敵) の重要性は、日々増してきている。日常臨床で用いられる免疫組織化学法 (IHC 法) : **免疫組織学的検査**により判定される**エストロゲンレセプター (ER)、プロゲステロンレセプター (PgR)、HER2、Ki67** といった 4 つの病理項目で「Luminal A」、「Luminal B (HER2 陰性)」、「Luminal B (HER2 陽性)」、「HER2 過剰発現」、「Basal like」の 5 つのサブタイプに分類し、そのサブタイプに推奨される全身治療を行う、という方法に変更となった。**従来重視されていた腋窩リンパ節転移の有無・個数、腫瘍径などはあまり意味を持たなくなり、より「生物学的」なアプローチが鮮明**となった。その治療法も、「Luminal A は内分泌療法」、「Luminal B (HER2 陰性) は内分泌療法±化学療法」、「Luminal B (HER2 陽性) は化学療法+抗 HER2 療法+内分泌療法」、「Erb-B2 過剰発現は化学療法+抗 HER2 療法」、「Basal like は化学療法」と明確化された。IHC (免疫組織化学) 法が「臨床に応用しやすい」ということは認めるところであり、この IHC 法を採用したということは非常に大きな意味を持つと考えられている。

表. St.gallen2011 intrinsic subtype の代替定義&subtype により推奨される全身治療

サブタイプ	臨床病理学的特徴	治療
Luminal A	ER and/ PgR 陽性 HER2 陰性 ki67 低値 (< 14%)	内分泌療法単独
Luminal B (HER2 陰性)	ER and/ PgR 陽性 HER2 陰性 ki67 高値	内分泌療法 ± 化学療法
Luminal B (HER2 陽性)	ER and/ PgR 陽性 HER2 過剰発現・増幅 ki67 低～高	化学療法+抗 HER2 療法+内分泌療法
Erb-B2 過剰発現	HER2 過剰発現・増幅 ER and PgR 陰性	化学療法+抗 HER2 療法
Basal like	Triple negative (乳管癌) ER and PgR 陰性 HER2 陰性	化学療法 ^a

Luminal とは、乳管を形成する管上皮細胞 (luminal cells) に発現する遺伝子が発現している乳癌で、乳癌全体の 60% を占め、エストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌の大部分がこれに該当する。これらは ER 関連遺伝子, HER2 関連遺伝子, 増殖関連遺伝子の発現の程度によって二つに分類される。

(2) 2013 年 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 報告²¹⁾

(引用: 浜松オンコロジーセンター院長 渡辺 亨: Tips & Traps website, Topics No. 40 2013 年 6 月)

13th St. Gallen 会議で推奨された治療内容 (パネリストによる推奨 %)

1) Luminal A-like

化学療法は実施しない(80%以上)で、閉経後の高度内分泌感受性乳癌には、**術前内分泌療法単独が妥当**とされた(93.8%)。

タモキシフェン単独で可能とされ(93.6%)、アロマターゼ阻害薬はハイリスクの初期治療に使用する(87.2%)であった。アロマターゼ阻害薬の5年以上の長期投与においては、タモキシフェンからアロマターゼ阻害薬への切り替えで、7割を超えていたが、アロマターゼ阻害薬をさらに続けるに関しては、リンパ節転移状況及び再発の有無によるのが6割以上であった。

2) Luminal B-like HER2 陰性

全症例で内分泌療法が施行されるが、大部分の症例で化学療法の追加も必要であり、再発

高スコア、リンパ節転移が3個以上を超える場合は99.9%が化学療法をすべきと回答した。化学療法レジメンはアントラサイクリン系70.5%、タキサン系は56.5%で、dose-dense（投与間隔の短い投与を集中した）な化学療法は好ましくないと回答したのは68.1%であった。

3) Luminal B-like HER2 陽性、HER2 陽性 (non luminal)

HER2 陽性であれば、抗 HER2 療法に加え化学療法も必要としたのは91.8%であった。望ましいレジメンは、アントラサイクリン系は68.0%、タキサン系は93.2%であり、抗 HER2 療法には両薬剤が適している。トラスツマブを必要とする最小腫瘍径は、10mm、5mm、any の3択のうち5mmは72.5%であった。術前治療も抗 HER2 療法を使用すべきという回答は95.9%、その場合、2種の抗 HER2 薬剤を使用すべきかについては、半々に分かれた。

4) Triple negative

現時点では化学療法の選択肢しかない。レジメンはアントラサイクリン系薬剤及びタキサン系が87.0%と支持され、DNA 複数阻害剤であるアルキル化剤や白金製剤を追加するのは少数であった。

渡辺院長のまとめ：ますます個別化治療は発展し新規作用機序の薬剤も次々出てくることが予想され、**この様な乳癌診療の世界の流れにおいて、日本は相当遅れを取っている。日本全体としての取り組みが必要不可欠**であろう。

(3) 2015 年 第 14 回ザンクトガレン乳癌学会議報告^{25), 26)}

(引用：浜松オンコロジーセンター院長 渡辺 亨：

エビデンスが日常診療へ、医療維新 m3.com 2015 年 3 月 26 日
時代は Ki-67 から多因子分子マーカー検査へ、日経メディカル 2015 年 7 月 24 日)

ザンクトガレン 2015 では、大きく変わったことはないが、蓄積されたエビデンスが、日常診療に着実に反映される準備が出来た。ホルモン受容体、HER2 蛋白、Ki67 を評価することは続くが、予測検査や **BRCA 遺伝子変異検査** (breast cancer susceptibility gene: 癌抑制遺伝子 1/2 に変異があると乳癌、卵巣癌の発現が高率となり、乳がん発症率が 10~19 倍になる) などは、先進国・地域において当たり前のように臨床で使用され、**遺伝子診断に移行**しており、日常診療に導入されている。

① 遺伝子関連検査

- a. OncotypeDX® (The 21-gene Recurrence Score) : 増殖にかかわる遺伝子、侵潤にかかわる遺伝子、HER2 遺伝子、エストロゲン受容体関係などのレファレンス遺伝子群で 21 個の遺伝子発現パターンを調べる。結果を計算式で計算して、3つのカテゴリーに分ける。High risk はホルモン療法と殺細胞型抗癌薬、Low risk は殺細胞型抗がん薬を使用する意味がない。Intermediate risk はタモキシフェン+抗がん薬とタモキシフェン単剤とで再発率に差が出てくるのは recurrence score が「31」である臨床試験があるので、「40」、「50」の場合はタモキシフェン+抗がん薬の併用が良いという治療方針が

立つ。術前検査に使用も可能である。

- b. MammaPrint® (Amsterdam 70-gene profile) : オランダで開発された。70 個の遺伝子を評価する。米国の NCCN ガイドラインに採用されている。
- c. Prosigna® (PAM50) : ドイツで開発され、50 個の遺伝子を調べる。欧州では商業ベースで使用されている。内分泌療法が奉効した患者に抗がん薬や放射線治療が必要かどうかを判断する。
- d. EndoPredict : 12-gene assay

② 術前ホルモン療法

閉経後では、明らかな Luminal A には**完全に標準**である。

③ 術前化学療法

術前抗 HER2 療法は、**すでに標準**となっている。

④ トリプルネガティブ

7つの病型分類に基づいて治療が細分化される方向で進んでいる。

⑤ Ki-67 の課題

本法は再現性が低く、ヒューマンエラーも多く、施設によってバラつきが出るがよく知られるようになってきた。カットオフ値は各検査ラボで決める。先進国はマルチ遺伝子をつかって治療方針を決定する。

Evolution (進化) and Revolution (革命、変革)

ヘマトキシリン・エオジン染色

組織分類、核異型度

免疫組織化学法

エストロゲン/プロゲステロン受容体

HER2 受容体

Ki67



多パラメーター分子マーカーテスト

① Genomics (遺伝学)

遺伝子発現 (mRNA 測定)

② Epigenomics

遺伝子への後天的な度合を測定

③ Proteomics

細胞の蛋白質の構造・機能を分析

(プロテオーム分析)

乳癌治療は革命前夜；Ki-67 検査や他の免疫組織化学検査の精度管理に注力する方向もあるが、こうした「進化：evolution」ではなく、「革命・revolution」という道もある。

Ki-67 を計る、エストロゲン受容体を検査する、このようなシングルパラメータではなく、マルチのパラメータを計測して、判断を下す方向に発想を大胆に転換させる方向もある。今後のがんの予後評価は新しいマルチパラメータ分子マーカー (multi-parameter molecule makers) の検査が世界標準になっていくはずである (渡辺 亨 先生)。

(4) 2017 年 15th St. Gallen International Breast Cancer Conference²⁹⁾

(引用：がん有明病院乳腺センター長 大野真司

：日経メディカル Oncology リポート 2017.5.8)

2017 年 3 月 15-18 日、オーストリア・ウィーンで開催された。今回の key word は **Escalation and De-escalation** であった。必要なら治療を Escalation する、不要なら De-escalation する。**早期乳癌において**、「効果を損なうことなく、治療をどのように減らすか」を今後取り組むべき最優先の課題とした。(その一部を以下に引用する)

①乳房切除術と腋窩リンパ節郭清から温存手術となり、センチネルリンパ節生検となり、今やセンチネルリンパ節転移陽性でも腋窩リンパ節郭清はしない方向になってきた。放射線療法も回数を減らす方向に向かっている、**Oncotype DX** で再発リスクが低い患者では治療を省略する方向になった。

②閉経後の患者に 5 年のホルモン療法を行った後、「タモキシフェンの 5 年の投与」には 30% がイエス、「AI (アロマターゼ阻害薬)」には 89% がイエスであり、**extended の治療では AI を使うべきだということになる。**

③「ホルモン療法を中断して妊娠を目指すのはリーズナブルなオプションか」とされ、「どのタイミングでも」には 38% がイエス、「ホルモン療法開始から 2 年前後」には約 70% がイエスであった。**早期の 2 年間前後はホルモン療法をきちんと行うべきとされた。**

(5) 2019 年 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference^{39), 40)}

(引用：(株)ジェノミックヘルス 2019.4.3、Excite ニュース 2019.4.3)

スイス、ジュネーブ、2019 年 3 月 25 日 第 16 回ザンクトガレン国際乳がん学会において。

①米国立癌研究所 (NCI) の調査・疫学・最終結果 (SEER) 登録プログラムデータの分析に基づく、8 万人を超える患者を対象とした実臨床エビデンス 3 で、**オンコタイプ DX 乳がん再発スコア**結果がリンパ節転移陰性の患者における化学療法の効果を予測できる確証を示した。

* オンコタイプ DX 検査

Oncotype DX は米 Genomic Health 社が開発した検査で、切除した乳癌組織を検体として **21 種類の遺伝子の発現量を測定し、再発スコアを計算**する。再発スコアは 0~100 で表し、値の高低で再発リスクの高さを予測する。スコアが低い女性に化学療法は推奨されない。

②リンパ節陰性早期乳がんの女性をオンコタイプ DX 乳がん再発スコア結果に基づいてどのように治療するべきかについて決定的な情報を提供した TAILORx 試験により、**化学療法から実質的な利益を得られない大多数（約 80%の再発スコア結果が 25 まで）の女性、及び、化学療法が救命的となり得る少数（再発スコア結果が 26～100）の女性が特定**された。

③パリの APHP-テノン病院、乳癌専門医センターのジョセフ・グリゴロフ教授は次のようにコメントした：

「ふさわしい患者とふさわしい治療法を特定することができるのは、**化学療法の効果を予測することに特化して開発されたオンコタイプ DX のような検査だけです**。このような検査により可能になった実臨床を変える精密さは、治療の質と乳がん生存率の向上につながるだけでなく、実質的な利益が得られる可能性が高い患者だけに化学療法を提供することにより医療資源の無駄使いを減らすことにもなります。」

11. 早期乳癌における術後補助療法⁵⁾の実際

術後補助療法は大きく 2 つに分類される。その一つは**内分泌療法（ホルモン療法）**であり、もう一つは**化学療法**である。転移・再発乳癌においては、その目的は根治ではなく症状緩和、延命が目的となる。そのため**ホルモン感受性がある場合には、身体への負担が比較的軽度であるホルモン療法が優先**される。**ホルモン感受性がない、或いは生命を脅かす転移がある場合は化学療法が優先**される。

A 内分泌療法（ホルモン療法）

<閉経前・後における乳腺のホルモン支配¹⁾>

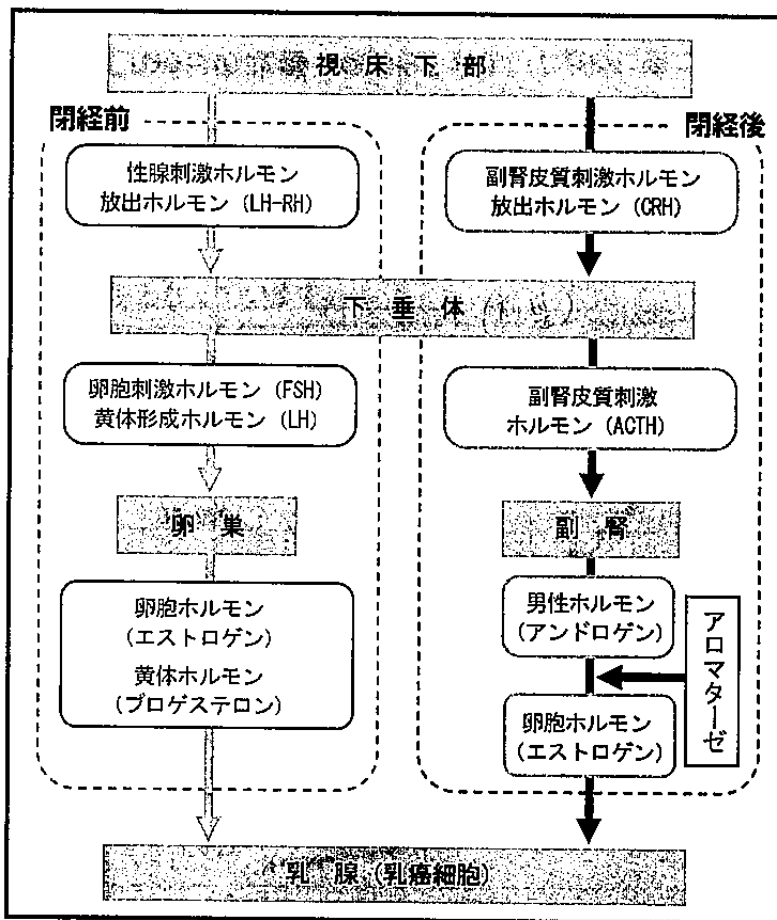
乳癌の発生・増殖には、女性ホルモンのエストロゲン（卵胞ホルモン）、プロゲステロン（黄体ホルモン）が重要な働きをしている。**癌細胞に女性ホルモン受容体**を持ち、女性ホルモンが癌細胞の増殖にかかわる癌を「**ホルモン依存性の癌**」という。**乳癌患者の 60～70% がホルモン依存性の癌**である。

① 閉経前

視床下部から分泌される「性腺刺激ホルモン (LH-RH)」の刺激により脳下垂体前葉から「卵胞刺激ホルモン (FSH) や「黄体形成ホルモン (LH)」が分泌される。FSH や LH の刺激により卵巣から「卵胞ホルモン (エストロゲン)」や「黄体ホルモン (プロゲステロン)」が分泌される。

② 閉経後

閉経後の女性は**卵巣の機能が低下**しているため、**末梢脂肪組織などに存在するエストロゲン合成酵素であるアロマターゼ**の働きにより、**副腎皮質由来の「男性ホルモン」(アンドロゲン)**がエストロゲンに**転換され分泌**される。アンドロゲンは、視床下部から分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) が脳下垂体前葉を刺激して分泌される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が副腎皮質を刺激することにより分泌される。



FSH : follicle stimulating hormone LH : luteinizing hormone
 ACTH : adrenocorticotrophic hormone

(SAFE-DI ガイドラインシリーズ乳癌 2009 年 7 月より)

③ 内分泌療法のポイント

内分泌療法感受性を有する**腫瘍組織にはエストロゲンレセプターの発現**がみられ、**エストロゲンに依存して増殖するメカニズムが働いている**。内分泌療法は、この内因性エストロゲンを遮断あるいは減少させることにより効果が発揮される。乳癌における ER 受容体陽性 70%、陰性 30%。ER 受容体陽性乳癌における閉経前乳癌は 30%、閉経後乳癌は 70%である。

<乳癌ホルモン療法剤>

① 抗エストロゲン剤 (非ステロイド性)

タモキシフェン (**ノルバデックス錠**: 乳癌) : 標準療法 5 年とされ、10 年投与がさらに良好な成績で再発、死亡を低下させた報告がある。子宮にエストロゲン作用あり、子宮体癌・子宮内膜症などの発現に注意

トレミフェン (**フェアストーン錠**：閉経後乳癌)

② アロマターゼ阻害剤

ステロイド系：アロマターゼの働きを完全に阻害（非可逆的阻害）

エキセメスタン (**アロマシン錠**：閉経後乳癌)

非ステロイド系：アロマターゼの P450 に結合して阻害（可逆的阻害）

アナストロゾール (**アリミデックス錠**：閉経後乳癌)

レトゾール (**フェマーラ錠**：閉経後乳癌)

③ LH-RH アゴニスト剤：LH-RH アゴニストの刺激を受け続けると、LH-RH の受容体の数が減少し、下垂体細胞の反応性が低下して、LH(黄体形成ホルモン)、FSH (卵胞刺激ホルモン) の生成が抑制される。卵巣でのエストロゲン産生が抑制される。

ゴセレリン (**ゾラデックス 3.6mg 皮下注、LA10.8mg デポ**：閉経前乳癌)

リュープロレリン (**リュープリン 3.75mg, 11.25mg 皮下注**：閉経前乳癌)

④ 黄体ホルモン剤：DNA 合成抑制、抗エストロゲン作用などによる抗腫瘍作用

メドロキシプロゲステロン (**ヒスロン H200mg 錠**)

⑤ 抗乳腺腫瘍薬：エストロゲン受容体の競合的阻害作用

メピチオスタン (**チオデロン Cap.**：乳癌)

⑥ Selective Estrogen Downregulation：閉経前乳癌には LH-RH アゴニスト投与下で

CDK4/6 阻害薬と併用。フルベストラント (**フェソロデックス筋注**：乳癌)

<乳癌ホルモン療法：近年の動向>

① ホルモン療法剤のスイッチング (乳癌診療 GL 2010)

術後内分泌療法として**タモキシフェン (ノルバデックス)** の投与 2~3 年間後に、閉経 (**薬剤性閉経**) を確認して**アロマターゼ阻害薬**に変更して合計 5 年間投与を勧めている (グレード A)。再発が減り、再発予防効果が優れている臨床試験結果のエビデンスによる。

② ER 陽性乳癌への**タモキシフェン 10 年延長投与、再発・死亡リスクをさらに低下**

(1) **ATLAS 試験**¹⁹⁾：タモキシフェン (ノルバデックス) 補助療法について、10 年間の長期投与が標準療法とされる 5 年投与と比べて、再発及び死亡のリスクをさらに有意に低下することが、英国オックスフォード大学から、**ATLAS(Adjuvant Tamoxifen : Longer Against Shorter)**試験の結果、明らかにされた。10 年間のタモキシフェン補助療法は診断後 20 年間の乳癌死亡を半減する可能性があることを示唆するものであるとした。(Lancet 2013.3.9 号；ケアネット 2013/3/18)。

タモキシフェン5・10年服用における再発と死亡の比較（ATLAS試験）

	タモキシフェン 10年間服用	タモキシフェン 5年間服用	NNT (必要治療数)	p値
乳がん再発率	18.0%	20.8%	36	0.002
乳がんによる死亡率	9.7%	11.6%	52	0.01
総死亡	18.6%	21.1%	40	0.01

ER受容体陽性早期乳がん女性患者12,894例の解析の結果、乳癌による死亡のリスク比は、5～9年では0.97（95%信頼区間：0.79～1.18）、10年目以降で0.71（95%信頼区間：0.58～0.88）。再発率は5～9年では0.90（95%信頼区間：0.79～1.02）、10年目以降で0.75（95%信頼区間：0.62～0.90）。**タモキシフェン10年以上の服用で、死亡、再発が有意に低率を示した。**

(2) **aTTom試験**³⁰⁾：5年間のタモキシフェン補助療法を終了したER陽性またはER発現状態が不明な患者6953例を対象に、さらに5年間補助療法を継続する被験者群（10年群、3468例）か、5年でストップする被験者群（5年群、3485例）に割り付けた。患者登録は1991～2005年まで行ったが、ER発現の検査が一般的になったのは登録期間の後半以降であるため、被験者の60%において発現状態が不明であった。無作為化後、コンプライアンスや再発、入院、死亡率などを評価するため、毎年被験者に連絡を取ることにした。再発例が5年群で672例だったのに対し10年群は580例で（RR 0.85、95% CI: 0.76 - 0.95, p=0.003）、**10年群では再発リスクが有意に削減されたことがわかった。15年目の再発率は5年群が32%だったのに対し10年群は28%だった。**

乳がん死は、5年群が452例だったのに対し10年群は404例で（RR 0.88、95% CI: 0.77 - 1.01, p=0.06）、10年群に少ない傾向が見られたが有意差はなかった。15年目の乳がん死亡率は5年群が24%だったのに対し10年群は21%だった。同様に乳がん死リスクを年数区分別で解析した結果、5～6目と7～9年目の区分にはタモキシフェンのリスク削減効果はなかったが、10～14年目のオッズ比は0.79、15年以上が0.75で、補助療法を終了した10年目以降に治療の持ち越し効果が現れることが解った。

③ 米国臨床腫瘍学会は、改訂GL（2014.5.27）で**HR陽性乳癌にタモキシフェンを最長10年まで延長できるとの選択肢が示された**²²⁾（MTPPro 2014.6.5）。

④ 早期乳癌術後内分泌療法は7年で十分か^{32) 33)}

ER陽性の早期乳癌患者への内分泌療法の期間は5年間が標準とされている。アロマターゼ阻害剤アナストロゾール（アリミデックス）5年間の術後治療を終了後（3,484例）、アナストロゾールを**2年間追加投与する群と5年間追加投与する群を比較したランダム化比較**

試験の結果から、**両群で予後は変わらない**一方、アナストロゾールの 5 年間追加投与はより骨折リスクが増加することが示された。アロマターゼ阻害薬などの薬剤では骨折、ホットフラッシュ、性機能不全、筋肉痛、関節痛などの副作用が問題になることがある。第 40 回米サンアントニオ乳癌シンポジウム（2017. 12. 5～9）で報告された。

(Medical Tribune 2017. 12. 18、Caret 2018. 1. 5)

⑤ **長期乳癌ホルモン療法におけるアドヒアランスの実態**³⁶⁾

29 研究報告の systematic review の結果、**ホルモン療法 5 年の時点でのアドヒアランスは、41～72%**であり、服用中止は 31～73%であった。

⑥ **長期乳癌ホルモン療法におけるアドヒアランス (Tamoxifen, Letrozole) と無病生存**³⁷⁾

6, 193 例閉経後 ER 陽性・早期乳癌患者におけるホルモン療法剤・**90%以下服用率群は 90%以上服用率群に比較して、有意に無病生存が減少**を示した。乳癌ホルモン療法剤の継続服用コンプライアンスは、再発低下や生存延長に密接関連していることが示された (Fig 3)。

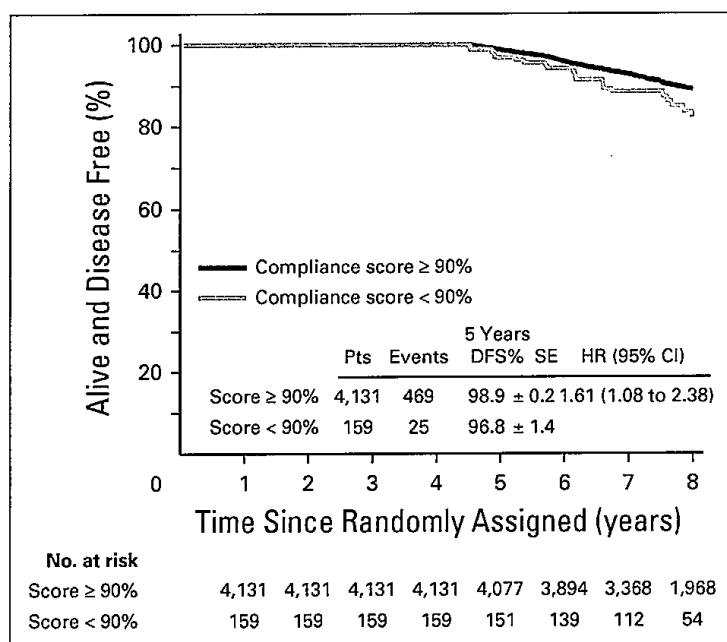


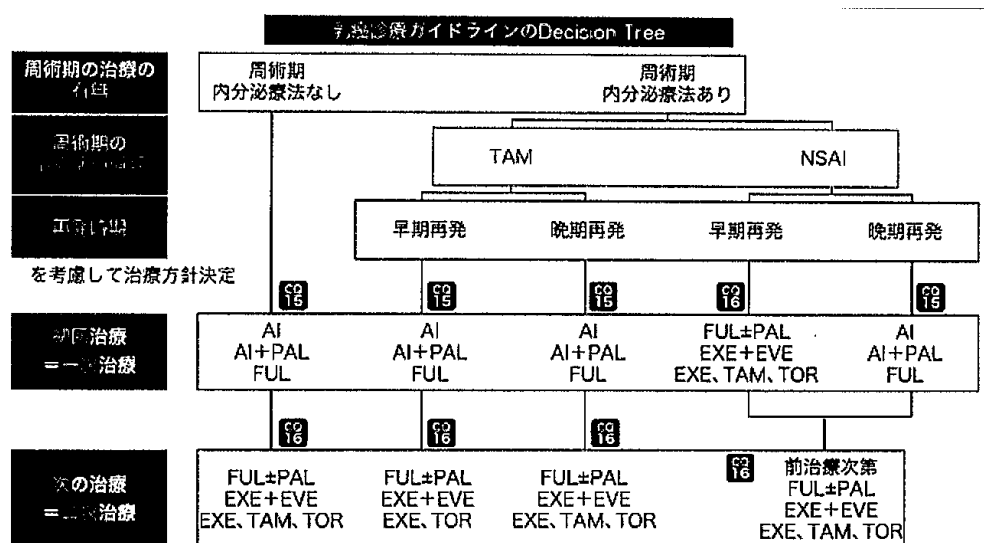
Fig 3. Conditional landmark (54 months) disease-free survival (DFS) comparisons of patients who received at least 54 months of protocol-assigned endocrine treatment according to the compliance score dichotomized at 90%. Results from the Cox regression model show a statistically significant 61% increase in the risk of a future DFS event for treatment completers if less than 90% of the drug packs were taken per protocol.

⑦ 閉経後乳癌患者の Bone Health ; アロマターゼ阻害剤の骨量への影響²⁴⁾

アロマターゼ阻害剤はエストロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制する。ステロイド系の**エキセメスタン(アロマシン)**はエストロゲン低下に伴う骨量減少を抑制する**骨保護作用**がある。エキセメスタンは主にアンドロゲン受容体を介して、骨のCa沈着、コラーゲン代謝を安定化させる遺伝子の発現を増やし、骨量の減少を防いでいる。抗エストロゲン剤の**タモキシフェン(ノルバデックス)**は、骨ではエストロゲン受容体を活性化し骨芽細胞の増殖を刺激する**骨保護作用**が認められている。

(日経メディカル 2007年11月22日)

⑧ 乳癌診療ガイドライン 2018年版による一次・二次内分泌療法



TAM: タモキシフェン、NSAI: 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬、AI: アロマターゼ阻害薬、PAL: パルボシクリブ、FUL: フルベストラント、EXE: エキセメスタン、EVE: エベロリムス、TOR: トレミフェン、CQ: クリニカルクエスション

閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対する一次内分泌療法として推奨される治療については、従来はアロマターゼ阻害薬 (AI) の単剤投与が「強く勧められる」(推奨グレードA) としていた。改訂版 (GL2018) では、AI 単剤に加えて、**AI とサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6 阻害薬の併用療法、およびフルベストラント 500mg 単剤投与が「強く推奨」とされた³⁵⁾**。

(Medical Tribune 2018.5.29)

B 化学療法

化学療法⁵⁾のポイント

これは**再発リスクの高い乳癌**（腋窩リンパ節転移陰性で組織学的異型度が高い、或いは腋窩リンパ節転移陽性）の患者に対して推奨される。

① **ホルモン受容体陰性の乳癌患者**に対してオプションとなるもので、**アントラサイクリン系**{ドキソルビシン（アドリアシン注）、エピルビシン（ファルモルビシン注）}含有レジメンを4~6サイクル投与するのが標準である。

② **再発リスクが高い場合には、タキサン系抗癌剤**{パクリタキセル（タキソール注）、ドセタキセル（タキソテール注）}の追加投与が検討される。

③ **HER2 受容体に異常が認められた乳癌**には、**トラスツズマブ（ハーセプチン点滴静注）**という分子標的治療薬（モノクローナル抗体も含む）が効果を発揮する。ハーセプチンは例えば、壊れて、常にオンの状態になったアンテナをオフにして、増殖しようとするがん細胞を抑えつける。

a. **本剤は乳癌細胞膜の外側で HER2 の活性化を遮断**し、癌細胞死を誘導する。このハーセプチンが登場して以来、乳がんの治療法は大幅に広がったと言われている。本剤の保険適応は、**HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌及び術後補助化学療法**（公知申請で術前も可）である。ハーセプチン点滴静注がタキサン系と併用され、タキサン投与終了後も総投与期間としてトラスツズマブを1年間継続（1週間間隔 / 3週間間隔）する。

b. 経口分子標的治療薬の**ラパチニブトシル酸塩水和物（タイケルブ錠）**は乳癌細胞膜の内側で **HER1、HER2 のリン酸化を阻害**して、癌細胞の増殖を抑制する。タイケルブ錠は**細胞障害性抗癌薬カペシタピン（ゼローダ錠：ピリミジン代謝拮抗薬）**との併用により大きな効果が得られている。

c. HER2 陽性の手術不能・再発乳癌用薬として**ペルツズマブ（パージェタ点滴静注 420mg/14mL）**が登場した（2013.9.12 発売、薬価 23 万 1866 円）。本剤は**ヒト HER2 モノクローナル抗体**（遺伝子組換え）で、腫瘍細胞で過剰発現が見られる受容体型チロシンキナーゼの **HER2 に結合し HER2 二重体形成を阻害**し、腫瘍の増殖を抑制する。

（ハーセプチン注には、**HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌**の適応がある。）

④ **CDK 4/6 阻害薬**：サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6 阻害薬

CDK 4/6 阻害薬とは：S 期→G2 期→M 期→G1 期という順番で細胞分裂が繰り返され、無限に細胞が分裂続けると困るため細胞周期の G1 期で抑制している。サイクリン依存性キナーゼ 4 及びサイクリン依存性キナーゼ 6 が関与することにより細胞周期の制御を不能にし、無制限に細胞が増殖する。CDK4/6 阻害薬はサイクリン依存性キナーゼ 4 と 6 を阻害しがん細胞の増殖を抑制する。

a. **パルボシクリブ (イブランス Cap. : 2017. 12. 15 発売)**

手術不能または再発乳癌を適応とする。**サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6** に対する阻害作用を有する低分子化合物。

CDK 4/6 は細胞周期の調節に主要な役割を果たしており、細胞増殖を引き起こすが、本剤は CDK 4/6 を選択的に阻害して細胞周期の進行を停止させ、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。ファースト イン クラスの新薬と言われている。

閉経の有無と関係なく使用できる。内分泌療法薬と併用、1クール：1日1回125mgを3週間連続経口投与、**その後1週間休薬**する。

臨床上的位置付けは、**ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能または再発乳癌**に対する治療選択肢の一つになる。内分泌療法薬フルベストラント (フェソロデックス筋注) との併用が承認されている。

b. **アベマシクリブ (ページニオ錠 : 2018.11.30 発売)**

ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能または再発乳癌の適応症を有する 2 剤目の CDK4/6 阻害薬となる。内分泌療法薬フルベストラント (フェソロデックス筋注) と併用、1回150mgを1日2回経口投与。警告に**重篤な間質性肺疾患**が追記された。

⑤ 心疾患への懸念や脱毛に対する拒否感が強い場合には **CMF 療法** (エンドキサン錠、MTX 注、5-FU 注) がオプションとなる。

⑥ **術後内分泌療法と術後化学療法は同時併用せず、逐次に投与するほうが効果**が高いことが知られている。

⑦ **PARP 阻害薬** (poly [ADP] -ribosepolymerase)

遺伝性乳がんや卵巣がんの原因である BRCA1/2 遺伝子の機能不全によりがん化した細胞に対して、特異的に細胞死を誘導することを目的に開発が進められている分子標的薬である。オラパリブ (リムパーザ錠 : 2018. 7. 3 承認)

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癌**の適応症を有する。がん細胞死を誘導する世界初の PARP 阻害薬で、日本では 2018 年 4 月に卵巣がんの治療薬として薬価収載された。今回は、BRCA 遺伝子変異によって DNA 損傷が修復されず細胞のがん化につながるタイプの遺伝性乳がんの治療薬として適応追加となった。

BRCA1、BRCA2 とは：がん抑制タンパク質を生成する遺伝子である。この遺伝子が産生するタンパク質には傷ついた DNA を修復する働きがあり、細胞の遺伝物質の安定性を確保する役割を持っている。これらの遺伝子のどちらかに変異や組み替えが生じると、このタンパク質が作られなかったり正常な機能が失われたりして、DNA 損傷が適切に修復されないことがある。細胞はさらなる遺伝子変異を起こしやすくなり、その結果としてがんを引き起こす可能性がある。

<免疫療法：免疫チェックポイント阻害薬について>^{26), 38)}

①癌治療は、手術、放射線療法、薬物療法が 3 大治療法である。第 4 の治療法として注目されているのが免疫療法である。**免疫療法**には採血し自分のリンパ球を取り出し培養したうえで、活性化したリンパ球だけ、特にナチュラル・キラー細胞を戻す癌免疫療法（**NK 細胞投与**）と、もう一つは、「**免疫チェックポイント阻害薬**」と呼ばれる薬剤による免疫療法がある。

②癌細胞には、癌細胞を攻撃する**細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性を下げる「免疫チェックポイント」**という仕組みがある。これを阻害すれば、CTL は癌細胞を攻撃することがでる。これが免疫チェックポイント阻害薬である。「**PD-1/PD-L1 経路**」を機能させないための薬ともいえる。分子標的薬との併用に効果が期待されている。遺伝子組み換え製剤である。

(PD-1 : programmed cell death - 1、 PD-L1 : programmed cell death-1 ligand-1)

・・・2018 年ノーベル生理学・医学賞：京都大学・本庶 佑特別教授

③さらにがん細胞は、CTLA-4 を恒常的に発現する Treg (制御性 T 細胞 : regulatory T cell) などの免疫抑制性細胞を誘導し、「**CTLA-4 経路**」を介して抗原提示樹状細胞の働きを抑制するが、抗 CTLA-4 抗体は ADCC (抗体依存性細胞障害) 活性により腫瘍組織の Treg を除去することにより、がんの免疫抑制を解除する。同様に免疫チェックポイント阻害薬である。

・・・2018 年ノーベル生理学・医学賞：米テキサス大・James P. Allison 教授

④**ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体製剤**：現在何れも乳癌の適応はない。

a. **ニボルマブ (オプジーボ**点滴静注)

b. **ベムプロリズマブ (キイトルーダ**点滴静注)

キイトルーダは **PD-L1 陽性例**にも使用される。キイトルーダの小規模第一相試験において、乳癌トリプルネガティブの腫瘍の縮小が報告されている。

c. **アテゾリズマブ (テセントリク**点滴静注)

d. **デュルバルマブ (イミフィンジ**点滴静注)

「切除不能な**局所進行**の非小細胞肺癌における根治的**化学放射線療法**後の維持療法」の適応で承認された。本邦初の PD-L1 抗体である。

⑤**ヒト化抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体製剤**

a. **イピリムマブ (ヤーボイ**点滴静注)

オプジーボとヤーボイの両社は 2 剤の併用療法を 2018 年 1 月に承認申請した。

12 癌化学療法における支持療法 (supportive care)

重篤な疾患や患者の生命を脅かす疾患における患者の質を改善するために行なわれるケアである。支持療法の目標は、症状、副作用、そして治療に関係した心理的・社会的な問題などを予防し、早く治療することにある。症状管理 (symptom management)、緩和ケアなどとも呼ばれる。

支持的治療 (supportive therapy) とは、癌に伴う痛みなどの症状緩和、癌治療による副作用の軽減を目的とする医療のことである。根治が主目的の積極的療法 (手術、化学療法、放射線治療) に対応して使われる。癌治療ではどのようなタイミングであっても積極的治療と支持的治療のバランスが重視される。

(1) 感染症の支持療法

発熱性好中球減少症では感染症の進行が急激である。カリニ肺炎 (ニューモシスチス・カリニは真菌の一種で、細胞性免疫能が低下した時に、両側性びまん性 (病変がはっきりと限定することができずに広範囲に広がっている状態) 間質性肺炎として発症するなどの予防目的として、**ST 合剤 (バクタ/バクトラミン)** を予防投与、また**抗真菌薬シロップを (ファンギゾン)** 用いることがある。

(2) 骨髄抑制の支持療法

化学療法は免疫系の抑制を引き起こし、骨髄機能を抑制させ赤血球や血小板などの血球細胞を減少させる。これは**輸血**で補う。好中球減少症は**G-CSF 製剤 (顆粒球コロニー刺激因子: グラン注・ノイトロジン注)**; 抗癌剤と 24 時間以内に併用しない、骨痛・腰痛が現れることがある) で補う。場合によっては重篤な骨髄抑制が発症し、骨髄幹細胞が破壊されているので、他者又は自己骨髄移植が必要となる。**自己骨髄移植**は治療前に患者から採取した血液幹細胞を培養し、化学療法後に再度注入する。

(3) 消化器症状の支持療法

1) 口内炎

化学療法による粘膜障害や感染によって難治化しやすい。口腔内ケアを行い、極端に熱い物の摂取を避ける。

病院薬局製剤として次のような嗽水がある、ハチアズレ+4%キシロカイン液+ソルコセリル注、アズノール錠+エレース末+4%キシロカイン液、4%キシロカイン液+1%ピオクタニンブルー水溶液+重曹、フォイパン錠+カルメロース Na+食塩 など。

2) 嘔吐

延髄に存在する嘔吐中枢は、嘔吐に関連した反応を制御する反射中枢である。延髄にある**CTZ (chemoreceptor trigger zone : 化学受容器引き金帯)**とは第 4 脳室に接する脳幹領域に存在する受容器。血中のある種の薬物や毒物に反応して嘔吐中枢に刺激を送り、嘔吐を誘発するには、ドパミン D₂ 受容体、セロトニン 5-HT₃ 受容体、ムスカリン M₁ 受容体、アセチルコリンやサブスタンス P などの受容体があり、これらの部位が化学療法の嘔吐に関与するとされている。化学療法による嘔吐は発症時期で 3 種に分類される。

①**急性嘔吐 (acute emesis)** : 抗癌剤投与直後から 24 時間以内に生じる。CTZ の 5-HT₃ 受容体や消化管壁の 5-HT₃ 受容体の刺激によって起こるとされている。**5-HT₃ 受容体拮抗剤**のグラニセトロン (**カイトリル細粒・錠・注**)、アゼセトロン (**セロトーン錠・注**)、オンダンセトロン (**ゾフラン錠・口腔内速溶錠・Syr.・注**)、ラモセトロン (**ナゼア口腔内崩壊錠・注**)、トロピセトロン (**ナボバン Cap**) などがある。デキサメタゾン (**デカドロン錠・内用液**) を併用することもある。第二世代の 5-HT₃ 受容体拮抗剤であるパロノセトロン (**アロキシ注** : 2010 年 4 月発売) があり、薬剤消失時間が 42 時間と長く、1 回の投与で遅発性嘔吐にも期待される。

②**遅発性嘔吐 (late emesis)** : 抗癌剤投与後 24 時間以降に生じる。5 日間ほど持続することもある。セロトニンの関与は薄く **5-HT₃ 受容体拮抗剤は効果が低い**。メトクロプラミド (**プリンペラン細粒・錠・Syr.・注**)、や**デキサメタゾン**を用いる。

③**予測性嘔吐 (anticipatory emesis)** : 以前嘔吐した経験など精神的なことが原因となって、化学療法投与前に出現する嘔吐。精神的要因が大きく、大脳皮質が嘔吐中枢を刺激すると言われている。ロラゼパム (**ワイパックス**)、アルプラゾラム (**ソラナックス/コンスタン**) で軽快することがある。

* **選択的ニューロキニン 1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤のアプレピタント (イメンド Cap. : 3 日間投与 : 2009 年 12 月発売)** は高度嘔吐性薬剤の投与時には必須であり、デキサメタゾン、セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗剤との**併用により、遅発性嘔吐にも優れた制吐効果**がある。

* 2010 年 5 月我国で初めてとなる「**制吐薬適正使用ガイドライン**」が日本癌治療学会から公表された。**急性嘔吐に対して 5-HT₃ 受容体拮抗剤、デキサメタゾン、アプレピタントの併用、遅発性嘔吐にはデキサメタゾン、アプレピタント併用投与が推奨**されている。

* 抗悪性腫瘍薬投与に伴う悪心、嘔吐への**オランザピン (ジプレキサ)** の適応外使用が保険適応に (DI Online 2017.6.13)

抗精神病薬の**オランザピン (商品名ジプレキサ)** を、抗悪性腫瘍薬の投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) に対して使用した場合に、保険適用の対象なった。本剤はドパミン D₂ 受容体及びセロトニン受容体を遮断する。制吐剤との併用において、通常、成人にはオランザピンとして **5mg** を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、**1 日量は 10mg を超えない**こと。本剤は、原則としてコルチコステロイド、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬等と**併用して使用する**。

原則として**抗悪性腫瘍剤の投与前に本剤を投与**し、癌化学療法の各クールにおける本剤の投与期間は 6 日間までを目安とすること。

～主な抗がん剤の催吐性リスク分類～

催吐性リスク分類	薬剤・レジメン
高度リスク(HEC) (>90%)	シスプラチン、シクロホスファミド(>1500mg/m ²)、ダカルバジン、ドキシソルピシン/シクロホスファミド(AC)、エビルピシン/シクロホスファミド(EC)
中等度リスク(MEC) (30-90%)	インターロイキン2(12-15MU/m ²)、プスルファン、カルボプラチン、アムルピシン、シクロホスファミド(≤1500mg/m ²)、シタラビン(>200mg/m ²)、アクチノマイシン-D、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エビルピシン、イダルピシン、イホスファミド、インターフェロンα(≥10000U/m ²)、イリノテカン、メルファラン(≥50mg/m ²)、メトトレキサート(250-1000mg/m ²)、オキサリプラチン(≥75mg/m ²)、ネダプラチン
軽度リスク(LEC) (10-30%)	インターロイキン2(≤12MU/m ²)、シタラビン(100-200mg/m ²)、ドセタキセル、ドキシル、エトポシド、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、インターフェロンα(5000-10000U/m ²)、メトトレキサート(50-250mg/m ²)、マイトマイシンC、パクリタキセル、トポテカン
最小度リスク (<10%)	レアスバラギナーゼ、ペバシズマブ、プレオマイシン、セツキシマブ、シタラビン(<100mg/m ²)、フルダラビン、メトトレキサート(≤50mg/m ²)、リツキシマブ、トラスツズマブ、ビンブラスチン、ビクリスチン、ビノレルビン

～催吐性リスク別の制吐療法～

催吐性リスク分類	制吐剤のレジメンおよび投与スケジュール
高度(>90%)	5-HT ₃ 受容体拮抗薬: 第1日 デキサメタゾン: 第1～5日(5日は必要に応じて) アプレピタント: 第1, 2, 3日
中等度(30-90%)	5-HT ₃ 受容体拮抗薬: 第1日 デキサメタゾン: 第1～4日(4日は必要に応じて)
軽度(10-30%)	デキサメタゾン: 第1日
最小度(<10%)	必要に応じて処方
中等度(30-90%) (カルボプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサート等を投与する場合)	5-HT ₃ 受容体拮抗薬: 第1日 デキサメタゾン: 第1～4日(2～4日は必要に応じて) アプレピタント: 第1, 2, 3日

(がん化学療法における制吐薬について、DI ニュース、No. 207、平成 22 年 8 月 1 日
<http://www.sagaminohp.jp/img/DI/207.pdf> 引用)

3) 下痢

化学療法に関連する下痢は大別して 2 種類ある。化学療法の当日に発現する**早発性下痢**は、抗癌剤が自立神経を刺激して蠕動が亢進する結果おこるコリン作動性の下痢である。化学療法後数日から 2 週間程度で起こる**遅発性下痢**の場合は消化管粘膜障害によるものである。この場合は好中球減少の時期と重なるため感染症に注意が必要である。ロペラミド(ロペミン錠・細粒)を用いる。

(4) 腫瘍崩壊症候群の支持療法

一般に悪性腫瘍では、細胞の増殖と崩壊が繰り返され、核酸の合成と分解が亢進する。核酸のプリン塩基は尿酸に代謝されるため、**悪性腫瘍は尿酸産生を亢進**させることが知られている。加えて、抗がん剤投与により腫瘍細胞が急激に崩壊すると、大量に尿酸が産生され、**悪性リンパ腫など造血器腫瘍性疾患の患者の 60～70%が高尿酸血症**起こすと報告されている。**尿酸値が急に上昇して、痛風発作**を起こす例もある。

これを予防するため、尿酸値が正常であっても、尿酸生成抑制剤のアロプリノール(ザイロリック、アロシトロール; 常用量: 200～300mg) 1日 300～600mg が投与される。

尿酸排泄促進剤のベンズブロマロン（ユリノーム）は、尿酸の排泄量増大により腎機能を悪化させる可能性があるため、悪性リンパ腫治療時の高尿酸血症には向いていない。なお炭酸水素ナトリウム（メイロン注）による尿のアルカリ化大量輸液を行なうことがある。

（5）癌性疼痛療法：オピオイド便秘の支持療法

がん患者の 80%以上は、オピオイド（麻薬を意味する）によるコントロールが必要であると報告されている。**オピオイド誘発性便秘症用薬**・スインプロイク錠（オルデメジントシル酸塩：末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬）が登場した（2017.6.7 発売）。オピオイド中止の場合は本剤も中止する。

（6）その他の支持療法

シクロホスファミド（エンドキサン錠・注）及びイホスファミド（イホマイド注）

副作用の**出血性膀胱炎**がある場合である。大量輸液を行い、さらに投与直前、4 時間後、8 時間後にメスナ（ウロミテキサン注）を投与する。抗癌剤投与中は尿潜血をチェックする。

* 抗癌剤の血管外漏出治療薬

アントラサイクリン系抗癌剤の静脈投与時に血管外漏出し、組織障害を起こした際に用いる**デクスラゾキササン**（サビーン点滴静注：2014.4 発売）点滴静脈注射剤がある。

デクスラゾキササンは、細胞核に存在する酵素のトポイソメラーゼ II の働きを阻害する薬剤である。トポイソメラーゼは、細胞の成長や増殖に必須な酵素であり、アントラサイクリン系抗癌剤は本酵素と結合すること等により抗腫瘍効果を示す。デクスラゾキササンは、トポイソメラーゼ II の働きを阻害することにより、アントラサイクリン系抗癌剤の血管外漏出による組織障害を抑制すると考えられている。ドキソルビシンの心筋細胞障害の保護としても使用されている。

*** 癌性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減の効能・効果を持つ癌性皮膚潰瘍臭改善薬「ロゼックスゲル 0.75%」** 50g 入チューブ（メトロニダゾール）が新発売された（2015 年 5 月 11 日）。本剤は進行癌の皮膚潰瘍部位で増殖し、プトレッシンやカダベリンといった臭気物質を産生する数種類のグラム陽性・陰性嫌気性菌に対して抗菌作用を発揮する。

13 病院で注射された抗癌剤を院外処方せんから推測¹²⁾

癌の化学療法が実施されている可能性がある患者に下記のような薬剤が処方されたら、⇒のような抗癌剤が外来化学療法として投与されている可能性がある。外来化学療法に対する支持療法として、院外処方せんが発行されたものとして推測する。

①ステロイド点眼液（フルメトロン、リンデロン）⇒ シタラビン（キロサイド注）：副作用の結膜炎が発生するため併用される。

②下痢止め（ロペミン、半夏瀉心湯など）⇒ イリノテカン（カンプト注/トポテシン注）：イリノテカンは活性体になったあと、グルクロン酸抱合されるが、腸内細菌のβ-グルクロニダーゼによって分解され、再び活性体が大腸内で生成される。これが下痢の原因になると推測されている。半夏瀉心湯に含まれるフラボノイド配糖体は腸内細菌のβ-グルクロニダーゼの活性を阻害するので下痢を予防する。

③下剤（プルセニド、アローゼン、ラキソベロンなど）⇒ パクリタキセル（タキソール注）、ビンクリスチン（オンコビン注）：これらの抗癌剤は便秘を起こしやすいので、下剤が処方される。

④ビタミン B6 製剤（ピドキサール）の単剤、もしくは末梢循環改善薬：オパルモン/プロレナール、カルナクリン、精神安定剤などと併用する。⇒ビンクリスチン（オンコビン注）、シスプラチン（ランダ注、ブリプラチン注）、パクリタキセル（タキソール注）副作用でしびれが起こりやすい。手足症候群の予防に用いられることがある。

⑤ジフェンヒドラミン（レスタミン錠）10mg 錠 5 錠 1 回のみ処方

⇒パクリタキセル（タキソール注）、リツキシマブ（リツキサン注）

過敏症を予防するための処方である。H1 受容体と H2 受容体の両方をブロックする。化学療法の注射薬投与開始の 30 分前に経口投与される。H2 ブロッカーとステロイドの注射剤も使用される。H2 ブロッカーは内服で処方されることもある。

⑥抗ヒスタミン剤＋解熱鎮痛薬 ⇒トラスツズマブ（ハーセプチン注）、リツキシマブ（リツキサン注）

発熱予防のために、イブプロフェンやアセトアミノフェンが処方される。しかし過敏症予防については、前投与の効果は証明されていない。

*ナイキサン（ナプロキセン）は腫瘍熱に使用されることが多いと報告されている。

⑦葉酸（フォリアミン 5mg 錠）0.5mg/日或いは調剤用パンビタン末 1g

⇒ペメトレキセド（アリムタ注）

ペメトレキセドは葉酸代謝拮抗剤として抗腫瘍効果を発揮する。副作用を軽減するために葉酸を必ず補充する。院内では必ず B12 の注射を投与する。注意しなければならないのは、葉酸の投与量が 0.5mg/日と少ないことである。フォリアミン錠は 5mg の葉酸を含有するので、粉碎して 1 日 0.1 錠分を調剤する。調剤用パンビタン末は、1g 中葉酸が 0.5mg 含有されているので、これを用いることがある。

14 外来乳癌化学療法における代表的なレジメンの支持療法及び薬学的留意事項^{5), 8)}

A 早期乳癌における外来化学療法

(1) AC 療法（アントラサイクリン系含有レジメン）

ドキシソルビシン（アドリアシン注）	60mg/m ² 、day1
シクロホスファミド（エンドキサン注）	600mg/m ² 、day1、
	21 日インターバル、4 サイクル

① **心筋障害**：ドキシソルビシンの点滴時には不可逆的な心筋障害に注意する。心血管イベントの既往歴の聴取が必須であり、既往歴ある場合は、心エコーで左室駆出率の確認を行なう。**うっ血性心不全がドキシソルビシンの総投与量と関連**することが報告されている。高齢者ほど発生割合が高い。**過去に行なわれたアントラサイクリン系の治療歴も考慮**して、ドキシソルビシン以外も投与量に上乘せして勘案する。過去の抗癌剤治療歴もモニターしてゆく。

② **催吐作用**⁷⁾：選択的 NK₁（ニューロキニン 1）受容体拮抗制吐薬・**アプレピタント（イメンド Cap. 2009 年 12 月）**、5-HT₃ 受容体拮抗制吐薬・パロノセトロン（アロキシ注 2010 年 4 月）などが加わった。アプレピタントは、これまでの制吐療法と比較し遅発性嘔吐の完全抑制率が約 20%の患者で改善される。グラニセトロン（カイトリル）1mg 静注用シリンジの選択がオプションとして推奨され、欧米における制吐薬の標準療法に肩を並べることができるようになったと言われている。2010 年 5 月、日本癌治療学会によって、我国で始めて「**制吐薬適正使用ガイドライン**」が作成された。

③ **脱毛**：患者にとって非常に苦痛感をもたらす高度の脱毛が発生する。ボディイメージの変容に対するケアとカツラ・ウィッグの情報、帽子やスカーフの使用についての助言が必要である。AC 療法投与 14 日目前後より突然脱毛が始まり、治療期間中は継続する。治療終了後その多くが再度発毛してくるが、毛質の変化などがある。

④ **骨髄抑制**：骨髄抑制が高度に発生するため、**好中球減少に伴う発熱や下痢**に対する対応も必要である。**38℃以上の発熱時に**感染巣が特定できてない場合でも、**早期に対応**する即ちエンピリック（過去の経験から判断）な対応を行なう。例えば**高用量ニューキノロン製剤の内服**が選択の一つとなる。この選択は身体状態が比較的良好な場合に限る。嘔吐や下痢を伴う場合や身体状態が悪い場合には入院加療が必要となる。

⑤ **高度な下痢・脱水**：抗癌剤投与に伴う高度の下痢の際には脱水に十分留意し、水分補給及び止痢薬使用など、事前に患者への支持療法に関する指導が必要となる。

⑥ **赤色尿、排尿痛**：ドキシソルビシンによる赤色尿がみられる。排尿痛を伴う場合にはシクロホスファミドによる**出血性膀胱炎**も視野に入れモニターする。

(2) CMF 療法、TC 療法 (アントラサイクリン系非含有レジメン)

CMF 療法

シクロホスファミド (エンドキサン錠) 100mg/body、day1~14、
メトトレキサート (メソトレキサート注) 40mg/m²、day1、
5-FU (5-FU 注) 500mg/m²、day1、
28 日インターバル、6 サイクル

CMF 療法は有害事象が軽度であることが多いため、比較的高齢者の治療に使用される。アントラサイクリン系レジメンと比較し脱毛が軽度であるため、ボディイメージの変容を享受できない場合には選択の一つとなる。

TC 療法

ドセタキセル (タキソテール注) 75mg/m²、day1
シクロホスファミド (エンドキサン注) 600mg/m²、day1、
21 日インターバル、4 サイクル

異時性両側乳癌に対しアントラサイクリン系既治療の場合に、積極的な選択の一つとなる。
骨髄抑制が強く出現するため、好中球減少性の発熱に対する患者指導が重要である。

(3) PTX (パクリタキセル) 療法、(DTX) ドセタキセル療法 (タキサン系レジメン)

Triweekly-PTX 療法

パクリタキセル (タキソール注) 175mg/m²、day1、21 日インターバル、4 サイクル

Weekly-PTX 療法

パクリタキセル (タキソール注) 80mg/m²、day1、7 日インターバル、12 サイクル

ドセタキセル療法

ドセタキセル (タキソテール注) 75mg/m²、day1、21 日インターバル、4 サイクル

・タキサン系抗癌剤は、輸液への溶解のために添加剤としてアルコールを含有している (ビール中瓶 1/2 本程度のアルコール含有)。呼気からアルコールが検出されることが知られている。外来通院による治療の場合は自動車などの運転をしないよう留意する必要がある。

タキソテールの添付溶解液はエタノール溶液 (アルコール 191.1mg/1.5mL) である。両剤はアルコールに注意する。

○ パクリタキセル (PTX) は過敏症防止のために、ステロイド剤、ヒスタミン H₁、H₂ 受容体拮抗剤の投与が必要である。

(前投与) デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デカドロン注) 12mg、静脈内投与、PTX 投与約 12~14 時間前及び約 6~7 時間前の 2 回、または投与約 30 分前 1 回。
ジフェンヒドラミン塩酸塩 (レスタミン錠) 50mg、経口投与、PTX 投与 30 分前。

ラニチジン塩酸塩（**ザンタック注**）50mg、またはファモチジン（**ガスター注**）20mg、
静脈内投与、PTX 投与 30 分前。

5-HT₃ 受容体拮抗制吐薬（セロトーン注、ゾフラン注、カイトリル注、アロキシ注、ナゼ
ア注など）静脈内投与、PTX 投与 30 分前。

パクリタキセル投与後のモニター時には、**間質性肺炎の 3 徴候である微熱、空咳、呼吸苦**
を常に考慮する。

○**ドセタキセル（DTX）**は**浮腫予防のためにステロイド剤**の前投与が必要である。催吐リ
スクは軽度である。総投与量に比例し**末梢神経障害**が顕著に現れ、日常の QOL を低下させ
る。特効薬がないため、症状の経過と休薬のタイミングにより症状悪化を防ぐ対応が必要
となる。**神経因性疼痛**に対する薬剤投与（例えば、**アモキシサン、デバケン、リボトリール/
ランドセン、メキシチール**など）が試みられるが、適応外適応の使用である。

（前投与）

デキサメタゾン（**デカドロン錠**）12mg/ 日、1 日 2 回 6mg などを DTX の投与前日から 3
日間、単独経口投与する。

ドセタキセルは、**倦怠感**や**味覚障害**が多くみられる。投与後暫くすると回復してくるこ
多いため、経過観察とすることが多い。

(4) トラスツズマブ療法（ハーセプチン注：分子標的治療薬・モノクローナル抗体）

術後化学療法；初回 8mg/kg、点滴静注 90 分以上、2 回目以降 6mg/kg、3 週間間隔
点滴静注。HER2 陽性かつリンパ節転移陽性、もしくは high risk の
リンパ節転移陰性の早期癌。

転移・再発症例；初回 4mg/kg、点滴静注 90 分以上、2 回目以降 2mg/kg、1 週間間隔
点滴静注。HER2 陽性の再発・転移乳癌。

初回投与時には軽度から中等度の **infusion reaction**（薬剤投与中または投与開始後 24 時間
以内に現れる症状の総称）の発現があり、その頻度は約 40%である。初回投与後 24 時間以
内に起きることが殆どであり、2 回目投与以降にはその頻度は極端に減る。症状は**軽度の震
え**や**38℃未満の発熱**である。**アセトアミノフェンの内服**によりコントロール可能である。

B 進行・再発乳癌における外来化学療法^{5) 8)}

進行・再発乳癌における化学療法の目的は、腫瘍縮小による症状緩和、症状出現の遅延及
び延命である。治療のメリット・デメリットのバランスと身体的・精神的負担を考慮して
治療方針が決定される。症状の進行が穏やかな場合は、身体的負担の少ないホルモン療法
の選択が優先される。病態が急激に進行する場合や臓器機能に影響を及ぼすような内蔵転
移がある場合（visceral crisis）には、治療効果の高い化学療法が優先される。

(1) AC 療法 (アントラサイクリン系含有レジメン)

ドキシソルビシン (アドリアシン注)	40mg/m ² 、day1
シクロホスファミド (エンドキサン注)	500mg/m ² 、day1、 21 日インターバル、6 サイクル

毒性プロファイルは AC (60mg/m²、600mg/m²) 療法と同様であるが、投与量が少ない分、有害事象は比較的軽い。初発時においてアントラサイクリン系の治療歴の有無に留意し、**ドキシソルビシンの総投与量が 500mg/m² を超えると心毒性のリスク増大のためアントラサイクリン系の総投与量をチェック**する。投与前に左室心駆出率を確認する。嘔吐、脱毛、骨髄抑制に注意する。

アントラサイクリン系薬剤の**限界投与量**と DXR 換算比

ドキシソルビシン (アドリアシン注)	500mg/m ²	1
ダウノルビシン (ダウノマイシン注)	25mg/m ²	3/4
エピルビシン (ファルモルビシン注)	900mg/m ²	1/2
ピラルビシン (テラルビシン注)	950mg/m ²	1/2
ミトキサントロン (ノバントロン注)	160mg/m ²	3

(2) weekly-PTX 療法、ドセタキセル療法

Weekly-PTX 療法
パクリタキセル (タキソール注) 80mg/m ² 、day1、 7 日インターバル (3 投 1 休)、18 サイクル
ドセタキセル療法
ドセタキセル (タキソテール注) 60~75mg/m ² 、day1、21 日インターバル

早期乳癌の項を参照。

(3) VNB 療法

ピノレルビン (ナベルビン注)	25mg/m ² 、day1、day8、21 日インターバル
-----------------	---

一次、二次化学療法としてアントラサイクリン系薬剤、及びタキサン系薬剤使用后、三次化学療法として位置付けされる。**The 3rd line 薬**であり、ピノレルビン (VNB) の 2 投 1 休が基本的なスケジュールであるが、症状緩和及び延命目的の投与であるため、身体的状況に応じて投与、休薬を選択する。投与に際し静脈炎、血管外漏出に留意する。投与前に穿刺予定部位を保温して血管炎を軽減する工夫がある。**投与後のフラッシュ**として静脈炎、血管外漏出の予防のため VNB 投与終了直後に**生食 50~200mL 程度で血管内の薬剤を洗い流す**。嘔気は強くない。重篤な骨髄抑制に留意し、発熱時の対応を十分指導すること。

(4) ラバチニブ+カペシタビン療法 (HER2 過剰発現の場合)

ラバチニブ (タイケルブ錠：分子標的治療薬・マルチキナーゼ阻害薬) は 1 日 1 回 5 錠を食間服用する (食事前後 1 時間以上空ける)。

食事の影響を受けやすい薬剤である。分割投与した場合は身体的曝露量が増強する可能性があり、有害事象が増強するおそれがある。CYP3A4、CYP2C8、P 糖蛋白に対する阻害作用があるので、併用薬や飲食物に注意する。**HER2 過剰発現**が認識された場合に用いる。主な有害作用は、**下痢、皮疹、爪囲炎 (そういえん)、悪心**などがあり、頻回の下痢の場合には水分摂取を心掛け、脱水症状の悪化に注意する。爪囲炎に対しては早期から保湿。保護に努める。(タイケルブは**乳癌細胞の内側**から HER2 を抑制する。ハーセプチン注は**乳癌細胞の外側**から HER2 を抑制する。)

カペシタビン (ゼローダ錠：ピリミジン代謝拮抗薬) 1 日 2 回 朝夕食後 30 分以内に服用する。

有害事象としては、**手足症候群**の発症頻度が高いため、手や足の裏に痛みや違和感などの症状が現れたら申しでるように伝える。日常生活動作に支障がある時は減量又は中止となる。下痢により脱水症状が現れることがあり、ぬるま湯などで水分補給を行なうよう伝える。**骨髄抑制**もある。長期の使用により**口内炎**などのリスクも高くなる。**皮膚障害**が重なるため、症状のモニタリングを積極的に行い、早期から対応することで症状の悪化を防ぐ。
・経口抗癌剤は治療への期待が大きく、患者は有害事象で辛い場合でも無理して内服を継続しているケースがある。オーバートリートメントにならないよう、バランスのとれた薬剤情報の提供が望まれる。(ゼローダはタイケルブの**効果を増大**する。)

***経口フッ化ピリミジン系薬** (UFT、ゼローダ) は、静注化学療法の代わりに投与することを「弱く推奨」する (GL2018)。

症例 1 乳癌・外来化学療法における制吐薬の服用を確認する 52 歳女性

Rp 1	イメンド Cap 80mg	1 Cap	(制吐薬)
	1 日 1 回 24 時間おき	2 日分	
Rp 2	イメンド Cap 125mg	1 Cap	
	1 日 1 回 化学療法の 90 分前	1 日分	(次回治療日に持参)
Rp 3	ナウゼリン錠 10mg	3 錠	(制吐薬)
	マグミット錠 330mg	3 錠	(制酸薬)
	分 3 毎食後	5 日分	
Rp 4	デカドロン錠 0.5mg	10 錠	(ステロイド剤)
	分 2 朝・昼食後	4 日分	
Rp 5	リン酸ピドキサル錠 10mg	3 錠	(V. B6 剤)
	分 3 毎食後	21 日分	

・乳癌のため、本日から総合病院の外科で外来化学療法を開始した。患者は治療後に処方せんを持って調剤薬局を訪れた。

・癌を小さくしてから手術をおこなう予定である。医師よりイメンドを服用する時間の説明を受けたが忘れてしまった。もう一度教えて欲しいと要望された。

<処方根拠>

①**乳癌の術前化学療法**には、主に次のような 3 つの目的がある。①全身に散らばっている可能性のある目に見えない癌細胞を攻撃する。②術前に癌を小さくし、病期のステージを下げて、手術による切除範囲を小さくする。③抗癌剤の癌に対する効果（感受性）を把握する。

②術前化学療法では、数多い乳癌の抗癌剤の中でも、**より強い抗癌作用を有するアンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を投与**する治療は効果が大きいと報告され、推奨されている。

③アンスラサイクリン系薬剤とシクロホスファミドの組み合わせは、悪心・嘔吐の副作用のリスクが高く、**制吐薬の併用が必須**である。

④抗癌剤誘発性の嘔吐には、①化学療法 24 時間以内に起こる急性嘔吐。②24 時間以降に起こる遅発性嘔吐。③開始前から起こる予測性嘔吐の 3 種類がある。**セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗剤は急性嘔吐への効果しかない。遅発性嘔吐にはデカドロンなどのステロイド剤やナウゼリンなどのドパミン受容体拮抗剤などを補助的に用いることがある。**

⑤セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗剤は消化管にて、抗癌剤刺激による腸クロム親和性細胞から過剰なセロトニンの産生を拮抗阻害し、制吐作用を示す。**イメンド**は嘔吐にかかわるサブスタンス P と、ニューロキニン 1 (NK1) 受容体との結合を選択的に遮断することで制吐作用を示す。**急性嘔吐および遅発性嘔吐に有効**である。

⑥イメンドの用法は、添付文書上、**化学療法の 60～90 分前に 125mg を、翌日と翌々日の「午前中」に 80mg を服用**することとされている。80mg カプセルのシートに「午前中に服用」と記載されている。（午前中に服用記載の根拠は、臨床治験で実施された事による。）

125mg の服用が昼過ぎであれば、午前中にこだわることはない。**125mg 製剤を服用した時点から 24 時間おきに服用するよう指導**する方が理にかなっている。

⑦125mg 製剤は院内で処方し、80mg 製剤のみを院外処方するケースもある。本例のように、初回のみ 125mg 製剤を院内処方し、それ以降は次回治療時の持参薬として 125mg 製剤を合わせて院外処方するケースもある。この場合は、**次回治療時に 125mg 製剤を持参**するよう服薬指導時に念を押す。

⑧アプレピタント(イメンド): CYP3A4 の基質であり、軽度から中程度の CYP3A4 阻害 (用量依存的) 及び誘導作用を有し、CYP2C9 の誘導作用も有する。

イメンドの CYP3A4 阻害によって、CYP3A4 で代謝される薬剤・**デキサメタゾン**は**増強されるので、半量**にする。通常、支持療法としてデキサメタゾンは 10～20mg 使用されるが、本例では 5mg に減量されている。制吐作用を増強する。

⑨デキサメタゾン (デカドロン): 制吐作用の機序は不明である。プロスタグランジンの生成阻害や**制吐薬の作用を増強**すると言われている。

⑩酸化マグネシウム (マグミット): 1 日 0.5～1g は**制酸作用**に、1 日 2g は**便秘症**に、**結石予防**には 0.2～0.6g などが使用される。

⑪リン酸ピドキサル (V. B6): 手足症候群の予防に投与された。

(後藤洋仁: 日経 D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 12、pp. 87 – 88、2010 年 改変)

症例 2 ナイキサンが処方された乳癌患者・75 歳女性

Rp	ナイキサン錠 100mg	6 錠	(NSAIDs)
	分 2 朝夕食後	7 日分	

・乳腺外科にて通院で治療している。「最近、よく熱が出る」と主治医に訴えたところナイキサン錠が処方された。

・主治医は、「患者さんの熱によく効く薬ですから、しばらく飲んで下さい」と言われた。この解熱剤は乳癌と何か関係があるのか。

<処方根拠>

①癌患者の多くに発熱が認められ、原因として**感染症に次いで多いのが腫瘍熱**であり、がん患者の発熱の 10～60%と言われている。腫瘍熱は、感染症によるものではないことが明確である原因不明の癌患者の発熱である。

②腫瘍そのものからの**発熱物質の放出**に加えて、腫瘍の壊死に伴って好中球、マクロファ

ージが産生するサイトカインによる生体反応に起因すると考えられている。腫瘍熱は腫瘍の随伴症状の一つであり、造血器腫瘍や固形癌でも認められる。**腫瘍熱の発現は、腫瘍の急速な増大の徴候を示している**とも言われている。

③腫瘍の増大を抑制できれば、腫瘍熱は改善する。コントロールできない場合や終末期に積極的な腫瘍の治療を行わない場合は、発熱に対する対症療法が必要になる。

④癌専門医は腫瘍熱に対して、NSAIDs のナプロキセン（ナイキサン）を処方することが多い。ナイキサンが腫瘍熱に有効な臨床試験の結果が多く報告されている。腫瘍熱のある癌患者 12 名にボルタレン、ロキソニン、インダシム、ナイキサンの 4 剤をそれぞれ投与した結果、**ナイキサンの解熱効果が有意に高かった**。

⑤ナイキサンが特に腫瘍熱に有効なのか不明である。理由の一つとして推測されているのは、半減期の違いである。主要な NSAIDs の半減期は 1.2～2.0 時間であるが、**ナイキサンは 14 時間と長い。1 日 2 回の服用**で 24 時間の発熱の抑制が可能である。しかし、ナイキサンには他の NSAIDs とは異なる作用機序があるのではないかとの指摘もある。

（笠原英城：日経 D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 12、pp. 131 – 132、2010 年）

症例 3 大腸癌・術後外来治療で葉酸製剤が追加された 48 歳男性

Rp	ユーエフティ E 顆粒	3 g	(抗癌薬)
	ユーゼル錠 25mg	3 錠	(葉酸製剤)
	分 3 (起床直後、昼食 2 時間後、就寝前)		28 日分

・2 ヶ月前に結腸癌を切除した。最近、体力が回復して仕事に復帰している。その後も抗癌剤の経口治療を受けている。

・前回まで、ユーエフティ E 顆粒 3g 分 3 毎食後で処方された。今回、ホリナートカルシウム製剤のユーゼル錠 25mg が追加された。主治医から服用の仕方に注意するよう指示があった。

<処方根拠>

・大腸癌の標準的化学療法として従来、フルオロウラシル注 (5-FU) の点滴静注が用いられてきたが、5-FU に葉酸製剤 ユーゼル錠 (ホリナートカルシウム・別名：ロイコボリンカルシウム) を併用することにより抗腫瘍効果が増強することが報告されている。

・5-FU はその代謝産物である FdUMP が腫瘍細胞の DNA 合成酵素チミジンホスホリラーゼ (TS) と結合することにより TS を不活性化し、DNA 合成を阻害するが、葉酸製剤には FdUMP と TS の結合を促進する作用がある。

・経口ホリナートカルシウム製剤と 5-FU のプロドラッグであるテガフル・ウラシル配合剤 (ユーエフティ) との併用は、**点滴治療と効果が同等で、しかも副作用が少ない**と報告されている。

- ・ StageⅢ結腸癌・直腸癌術後化学療法のレジメンとして、ユーエフティ 300mg/m² 経口 分3、ユーゼル 75mg/m² 経口 分3で、28日投与、7日休薬、5コースがある。
- ・ 本レジメンの副作用には、特に、1日4回以上の下痢や痛みのひどい口内炎、食欲が落ちて全身がだるくなるなどの症状が出た場合は、服用を中止して主治医に連絡するよう指導する。劇症肝炎などの肝障害、重篤な骨髄抑制があり、定期的な臨床検査を行なう。色素沈着があり、直射日光で強まる傾向にあるため避ける。手足症候群（灼熱感、圧痛感、紅斑、腫脹など）の皮膚症状が現れることがある。
- ・ 本レジメンでは食事の影響により効果が減弱したり、副作用が起きる可能性がある。空腹時に比べて、食後投与時のウラシルの AUC、テガフルから変換された 5-FU の AUC がそれぞれ 66%、37%減少し、逆にホリナートカルシウムの AUC は 61%上昇したことが報告されている。
- ・ このため、食事の前後1時間を避けて服用するよう指導する。
（東風平 秀博：日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 83 – 84、2004年）

症例4 大腸癌の外来化学療法中に降圧薬が投与された64歳男性

Rp 1	デカドロン錠 0.5mg	8 Tab.	(ステロイド剤)
	抗癌剤点滴翌日から	1日2回	朝昼食後 2日分
Rp 2	シンセロン錠 8mg	1錠	(5-HT ₃ 受容体拮抗制吐薬)
	吐き気時	2回分	
Rp 3	センノサイド錠 12mg	2錠	(下剤)
	便秘時	2回分	
Rp 4	ディオバン錠 40mg	1錠	(ARB剤)
	1日1回 朝食後	14日分	

- ・ 大腸癌の化学療法のため、大学病院外科に通院している。現在の治療を始めてから、毎朝血圧を記録するよう指示されている。今回血圧が上昇した。
- ・ 本例では、FOLFOX療法にベバシズマブ（アバスタチン点滴静注：治癒切除不能・再発の結腸・直腸癌、同様の非小細胞癌）を併用する治療をうけている。今回から、ディオバン錠が処方に追加された。

<処方根拠>

- ・ 本例が受けているレジメンは FOLFOX+BV療法であり、
下記を2週間ごと投与する。
5-FU注 400mg/m² 静注 5分、2,400mg/m² 持続点滴 46時間、
アイソボリン注 200mg/m² 点滴静注 2時間（5-FU剤の増強剤）
エルプラット注 85mg/m² 点滴静注 2時間（白金製剤）

アバスチン 5~10mg/kg 点滴静注 初回 90 分、2 回目以降は 30~60 分

(分子標的治療薬・血管新生阻害薬)

・ベバシズマブ (アバスチン) は、**血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)** に対するヒト化マウスモノクローナル IgG 抗体である (2007 年 6 月発売)。本剤は **VEGF に選択的に結合して血管新生を阻害**する作用があり、癌細胞の増殖や転移の抑制が期待できる。他剤無効の進行再発大腸癌患者に FOLFOX 療法と BV を併用した療法 (13 ヶ月) は、FOLFOX 単独 (10.8 ヶ月) よりも生存期間中央値が有意に延長した。

・ベバシズマブは**高血圧、腸管穿孔、血栓症、出血**など従来の抗癌剤とは異なる特有の副作用を起こす恐れがあり、注意が必要である。高血圧の発現は 14.6%と高い。その機序はベバシズマブが VEGF と VEGF 受容体との結合を阻害し、**血管拡張用を有する一酸化窒素 (NO) の産生を抑制**することが考えられている。血圧上昇によって高血圧性脳症や高血圧クライゼ (hypertensive crisis) を起こし、死亡例も報告されている。

・ベバシズマブを投与されている患者は、**毎日 1 回決まった時間に血圧を測定**し、頭痛などの高血圧症状が見られた場合にも血圧を測るよう指導されている。血圧上昇が見られた場合は、**降圧効果と腎保護効果をもつ ARB** が用いられるケースが多い。

なお、FOLFOX 療法の副作用として、**末梢神経障害、口内炎、手足症候群**、などについても服薬指導において留意する必要がある。

(後藤洋仁：日経 D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 12、pp. 115 - 116、2010 年)

症例 5 大量のステロイドが処方された悪性リンパ種の 56 歳男性

Rp 1	プレドニゾロン錠 5mg	20 Tab.	(ステロイド剤)
	1 日 1 回 朝食後	4 日分	(点滴治療翌日から服用)
Rp 2	ムコスタ錠 100mg	3 錠	(胃粘膜保護剤)
	酸化マグネシウム	1.5g	(制酸剤)
	1 日 3 回 毎食後	21 日分	
Rp 3	バクタ錠	1 錠	(抗菌薬)
	オメプラール錠 10mg	1 錠	(PPI 製剤)
	1 日 1 回 朝食後	21 日分	

・悪性リンパ腫の治療のため、1 ヶ月前に総合病院の血液内科に入院した。何回か、**CHOP 療法**を行うことになった。最初の 1 回は入院中に受けた。今後は通院して点滴することになった。退院時に、「明日から 4 日間の点滴の分は、飲み薬になり院外薬局からもらうように」と指示された。本患者は 1 回 20 錠の服用を疑問に思った。

<処方根拠>

・本例が受けている CHOP 療法は下記のレジメンを 3 週間ごと投与する。**CHOP 療法**は 1970

年代より悪性リンパ腫の標準的治療として行なわれて来た化学療法である。

シクロホスファミド (CPA : エンドキサン注) 750mg/m²、 day1
ドキシソルビシン (DXR : アドリアシン注) 50mg/m²、 day1
ビンクリスチン (VCR : オンコビン注) 1.4mg/m²、 day1、
プレドニゾン (水溶性プレドニン注/プレドニン錠) 100mg/body day1~5
21 日インターバル

なお、モノクローナル抗体である分子標的治療薬のリツキシマブ (リツキサン) を day1 に、 day2 には CHOP を行なう **R-CHOP 療法**がある。

・本例では、入院下でおこなった 1 コース目と退院当日に実施した 2 コース目の 1 日目は、プレドニンを点滴で投与したものである。

・CHOP 療法の主要な副作用は下記の如くであり、こうした副作用の初期症状や予防策を説明し、モニタリングすることが調剤薬局にも求められる。

(後藤洋仁 : 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 11、 pp. 107 – 108、 2009 年)

症例 6 漢方薬が処方された肺癌患者 55 歳男性

Rp 1	⑭ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒医療用	3 包	(漢方製剤)
	1 日 3 回 毎食後	14 日分	
Rp 2	ロペミン Cap. 1mg	1Cap.	(止瀉薬)
	下痢時頓用	10 回分	

・進行性肺癌で外来での抗癌剤の投与を受けている。新たに始めた抗癌剤は、副作用として下痢が起こるので、上記の処方が発行された。カンプト点滴静注 (イリノテカン塩酸塩、手術不能・再発乳癌の適応あり) が開始となった。

<処方根拠>

①イリノテカン塩酸塩 (カンプト注/トポテシン注) は、抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された。1 本の DNA 鎖を切断あるいは再結合する酵素 (トポイソメラーゼ) の活性を阻害して DNA 損傷をもたらして、細胞分裂を止める。副作用には、白血球減少、下痢、悪心・嘔吐、などが高い頻度で認められている。**下痢は本剤の特徴的な副作用**で、市販後調査では約 43%に発生した。

②イリノテカンによる下痢は、24 時間以内に起こる**早期性下痢**、投与 7~10 日後に発現する**遅発性下痢**の 2 種がある。

③本剤による**早期性下痢**は、イリノテカンのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により、副交感神経が刺激されて起こる一過性のものとされており、殆ど場合は**抗コリン剤 (ブスコパンなど)**で回復する。本剤の遅発性下痢は、**イリノテカンの活性代謝物 (SN-38) が腸管粘膜を傷害**する事で起こり、水様便を来とし、腸管麻痺などによって重症化する危険

性がある。SN-38は肝臓でグルクロン酸抱合を受け、腸管循環により腸管内に放出される。その抱合体が腸内細菌の持つ β -グルクロナターゼにより再度加水分解を受けてSN-38に還元され、濃度依存的に塩素イオンの分泌を増加させ、腸管粘膜に影響を与えらる。下痢の発症時期と回数は、イリノテカンの減量や中止の指標となるため、普段の排便頻度を把握し、適宜、医師に情報提供する必要がある。

④半夏瀉心湯は健胃消化剤、止瀉整腸剤としてされてきた。黄芩（オウゴン）にはバイカリンというグルクロン酸抱合体が多く含まれており、この抱合体がSN-38の再活性化を競合的に阻害すると考えられている。半夏瀉心湯は下痢の際の腹鳴（グル音）を改善するので、患者の精神的な負担も軽減する。他方、本剤は便秘を誘発する可能性があること、半夏は苦味が強いことなどを注意する。

⑤便秘や苦味によって患者が半夏瀉心湯の服薬を拒否する場合は、黄芩を多く含む柴芩湯が使用される。効果がやや遅発性となり、腹鳴などの効果もやや劣るといわれている。

⑥患者が市販薬の緩下剤を常用している場合は服用を中止する。

（後藤洋仁：日経D I クイズ 服薬指導・実践編 10、pp. 109 – 110、2008年）

症例 7 海外旅行に行く 60 歳女性膝癌患者 (医療用麻薬の海外携帯証明書)

Rp 1	オキシコンチン錠 10mg	2 錠	(半合成オピオイド)
	1日2回 8時、20時	20日分	
Rp 2	オキノーム散 2.5mg	1 包	(半合成オピオイド)
	疼痛時 10回分		
Rp 3	ロキソニン錠 60mg	3 錠	(NSAIDs)
	マグラックス錠 330mg	3 錠	(制酸薬)
	分3 毎食後	20日分	
Rp 4	タケプロンOD錠 15mg	1 錠	(PPI)
	分1 夕食後	20日分	
Rp 5	デパス錠 1mg	1 錠	(BZ系)
	不安時 1日2回まで	10回分	

・膝癌の激しい背部痛などには、医療用麻薬を用いる。本例のように**定期使用**のオキシコドン塩酸塩水和物の**徐放錠**（オキシコンチン錠）と**突出痛**に対するオキシコドン塩酸塩水和物の**速放性製剤**（オキノーム散）が投与されている。

・これらの医療用麻薬は海外旅行中も患者に必須の薬剤である。

海外への医療用麻薬の携帯について

- 治療目的とは言え医療用麻薬を海外に持ち出す際には、「**地方厚生（支）局**」に申請書類を提出し、事前に許可を得ておかななくてはならない。
- 服薬指導時に患者が所定の手続きを行ったかどうか確認をしておくべきであろう。
- 地方厚生局麻薬取締部のウェブサイトで「**麻薬携帯輸入（輸出）許可申請書**」をダウンロードして印刷し、医療用麻薬の薬剤名、数量、使用目的、出国理由など記入する。これに医師の「**診断書**」を添えて、**渡航の2週間前**までに地方厚生（支）局に提出する。
- 申請が許可されれば、「**麻薬携帯輸入（輸出）許可書**」が**日本語、英語**で各1通ずつ患者に交付される。出入国時は税関でこれらの許可書を提示する必要がある。
- エチゾラム（デパス）などの医療用向精神薬を海外に持ち出す際には、総量が一定量を超える場合（エチゾラム：90mg：90錠）は、処方箋（**英訳処方箋**）の写しや、向精神薬の薬剤名と数量などを記した**医師の証明書**を所持する必要がある。
- エチゾラムは、「麻薬及び向精神薬取締法」で指定された向精神薬に該当する**ようになった（2016.10.14）。渡航先によっては精神安定薬や特定の薬の持ち込みを規制している場合がある。事前に渡航先の在日大使館に問い合わせ確認するよう患者に伝えておくとよいだろう。

(安 武夫：日経D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15、pp. 101-102、

2013年 一部改変)

<癌化学療法の副作用に対する服薬指導のポイント¹³⁾>

- ① 出血性膀胱炎:CPA (シクロホスファミド:エンドキサン):十分な水分の摂取と頻繁な排尿を心掛ける。
- ② 口内炎:CPA,DXR (ドキシソルビシン:アドリアシン),VCR (ビンクリスチン:オンコビン):口腔内を清潔に保つ。治療薬が投薬されることがある。
- ③ 間質性肺炎:CPA,VCR:発熱や咳の場合は速やかに申し出る。
- ④ イレウス:CPA,VCR:腹痛や腹部膨満感などの症状がある時速やかに申しでる。
- ⑤ 心毒性:DXR:不整脈、頻脈、労作時呼吸困難などの場合は速やかに申しでる。
心機能異常又はその既往歴には禁忌である。
- ⑥ 赤色尿:DXR:尿が赤くなることを伝える。
- ⑦ 末梢神経障害:VCR:出現した場合は速やかに申しでる。
- ⑧ 錯乱・昏睡:VCR:症状が出現することを伝える。
- ⑨ 消化管出血・消化管穿孔:VCR:出血を認めた場合は速やかに申し出る。
- ⑩ 難聴:VCR:一過性或いは永続的な難聴の出現を伝える。
- ⑪ 脱毛:CPA,DXR,VCR:治療後1~3週間で抜け始め、全治療後は回復する。
- ⑫ ステロイド副作用(不眠・胃部不快感・高血糖など):PSL(プレドニゾロン)
:出現の可能性を伝える。
- ⑬ Infusion reaction:リツキシマブ(リツキサン)併用の場合は24時間以内に多く現れる。;day1に抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬。Day2に5-HT3受容体拮抗薬投与。
- ⑭ 手足症候群:カペシタビン(ゼローダ):手やあしの裏に痛みや違和感が現れたら申しでる。
- ⑮ 骨髄抑制
- ⑯ 皮膚障害
- ⑰ B型肝炎ウイルス感染の確認;肝炎が再燃する可能性があるため。

引用文献

- 1 SAFE-DI ガイドラインシリーズ 乳癌 2009年9月
<https://www.safe-di.jp/di/main.html>
- 2 Merck Manuals online medical library for healthcare professionals 乳癌
<http://merckmanual.jp/mmpej/sec18/ch253/ch253e.html>
- 3 日進月歩で進歩する乳がんの検査と治療—その現状に迫る；これだけは知っておきたい
乳がん最新基礎知識、川端英孝：虎の門病院乳腺内分泌外科部長 2008年3月
http://www.gsic.jp/cancer/cc_18/bsc02/02.html
- 4 メルクマニュアル医学百科 家庭版 乳癌
<http://merckmanual.jp/mmhe2j/sec22/ch251/ch251f.html>
- 5 米村雅人（国立がんセンター東病院薬剤部主任）、外来がん化学療法のトピックス
最新の標準薬物療法を知る 乳癌、月間薬事、51(13)、27-32、2009
- 6 Cancer Therapy.jp 細胞診と生体検体の病理診断
佐々木由佳、津田 均：国立がんセンター中央病院臨床検査部病理検査室
http://www.cancertherapy.jp/breast_initial/2010_spring/03.html
- 7 治療薬ハンドブック 2011 薬剤選択と処方のポイント 制吐薬 pp. 571-579 じほう
- 8 遠藤一司編集：がん化学療法レジメンハンドブック、乳癌、pp.81-129、羊土社、2009
- 9 化学療法（悪性腫瘍）、支持療法、Wikipedia
- 10 日本薬剤師会編：病院薬局製剤 第4版、口内炎用外用液、pp. 135-142、薬事日報社、2000年
- 11 がん化学療法における制吐薬について、DI ニュース、No. 207、平成22年8月1日
<http://www.sagaminohp.jp/img/DI/207.pdf>
- 12 笹嶋 勝：病院で注射された抗癌剤を院外処方せんから推測する
日経メディカルオンライン 2001年9月3日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/search/cancer/pharma/ctb/201009/516509.html>
- 13 遠藤一司編集：がん化学療法レジメンハンドブック、
悪性リンパ腫、pp.297-301、羊土社、2009
- 14 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- 15 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 10 2008年
- 16 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 11 2009年
- 17 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 12 2010年
- 18 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15 2013年
- 19 ER 陽性乳がんへのタモキシフェン10年間延長投与、再発・死亡リスクをさらに低下
Lancet 2013.3.9号；ケアネット 2013年3月18日
<http://www.carenet.com/news/journal/carenet/33932>

- 20 ザンクトガレン・カンファレンス 2011
<http://homepage2.nifty.com/nyuusenn/gallen2011.html#stgallen>
- 21 浜松オンコロジーセンター院長 渡辺 亨：
13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013 の報告、
Tips & Traps website, Topics No. 40 2013 年 6 月
<http://nyugan.info/tt/topics/topics40.html>
- 22 HR 陽性乳がん治療でタモキシフェンの 10 年投与が選択肢に
MTPro 2014 年 6 月 5 日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1406/1406013.html>
- 23 日本乳癌学会・乳癌診療ガイドライン 2015 年版
<http://www.jbcsftguideline.jp/category/index/index/cate/1>
- 24 閉経後乳癌患者の Bone Health を考える
日経メディカル 2007 年 11 月 22 日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/gakkai/jsco2007/200711/504837.html>
- 25 浜松オンコロジーセンター院長 渡辺 亨：
第 14 回ザンクトガレン乳癌学会の印象 医療維新 m3.com 2015 年 3 月 26 日
<https://www.m3.com/news/iryoishin/306791>
- 26 浜松オンコロジーセンター院長 渡辺 亨：
時代は Ki-67 から多因子分子マーカー検査へ、乳がん治療は革命前夜
Cancer Review 日経メディカル 2015 年 7 月 24 日
- 27 医療法人 湘美会 湘南メディカルクリニック
がん免疫療法 免疫チェックポイント阻害薬について
<https://www.immunotherapy.jp/column/009.html>
- 28 オランザピンの適応外使用が可能に
DI Online 2017 年 6 月 13 日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201706/551675.html>
- 29 がん有明病院乳腺センター長 大野 真司：
いかに効果を損なわずに早期乳癌の治療を減らすか日本で遅れを取る遺伝子解析に
基づいた治療
日経メディカル Oncology リポート 2017 年 5 月 8 日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/search/cancer/report/201705/551200.html>
- 30 (ASCO 特別版) aTTom 試験 タモキシフェン補助療法 10 年間の継続で再発と乳がん死の
リスクを削減 7 年目以降に治療の持ち越し効果
ミクス Online 2013 年 6 月 10 日
<https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/44500/Default.aspx>

- 31 第3回 乳がん術後のタモキシフェンが10年継続となった根拠
(論文で探る服薬指導のエビデンス)
ケアネット 2018年7月12日
- 32 乳がん術後の内分泌療法は「7年で十分」
Medical Tribune 2017年12月18日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/1218511960/>
- 33 早期乳がん患者の内分泌療法、より短期間でも予後変わらず
Carenet 2018年1月5日
<https://www.carenet.com/news/general/hdn/45234>
- 34 乳がん診療指針改訂、岩田氏が骨子を解説
Medical Tribune 2018年5月21日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0521514382/>
- 35 乳がん診療指針改訂の要点 薬物療法編
Medical Tribune 2018年5月29日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0529514445/>
- 36 Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy among Breast Cancer Survivors in Clinical Practice: A Systematic Review: Caitlin C. Murphy, et al.
Breast Cancer Res Treat. 2012 Jul; 134(2): 459-478.
Published online 2012 Jun 12. doi: [10.1007/s10549-012-2114-5](https://doi.org/10.1007/s10549-012-2114-5)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3607286/>
- 37 Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence
: Jacquie H. Chirgwin, et al.
J Clin Oncol. 2016 Jul 20; 34(21): 2452-2459.
Published online 2016 May 23. doi: [10.1200/JCO.2015.63.8619](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8619)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962733/>
- 38 ノーベル賞受賞、がん治療を劇変させたPD-1とCTLA-4
CareNet 2018年10月3日
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/46803>
- 39 第16回ザンクトガレン国際乳がん学会において新たなデータを発表
ジェノミックスヘルス株式会社 2019年4月3日
<https://www.sankeibiz.jp/smp/business/news/190403/pr11904031716140-s1.htm>
- 40 第16回ザンクトガレン国際乳がん学会において新たなデータを発表
Excite ニュース 2019年4月3日
https://www.excite.co.jp/news/article/Kyodo_prw_201904035031/?p=2