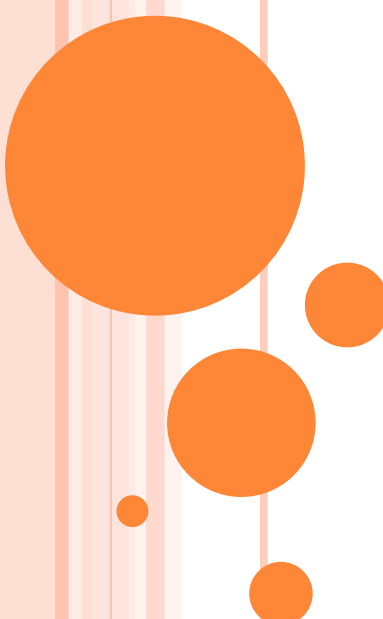


がん薬物療法における薬剤師の役割



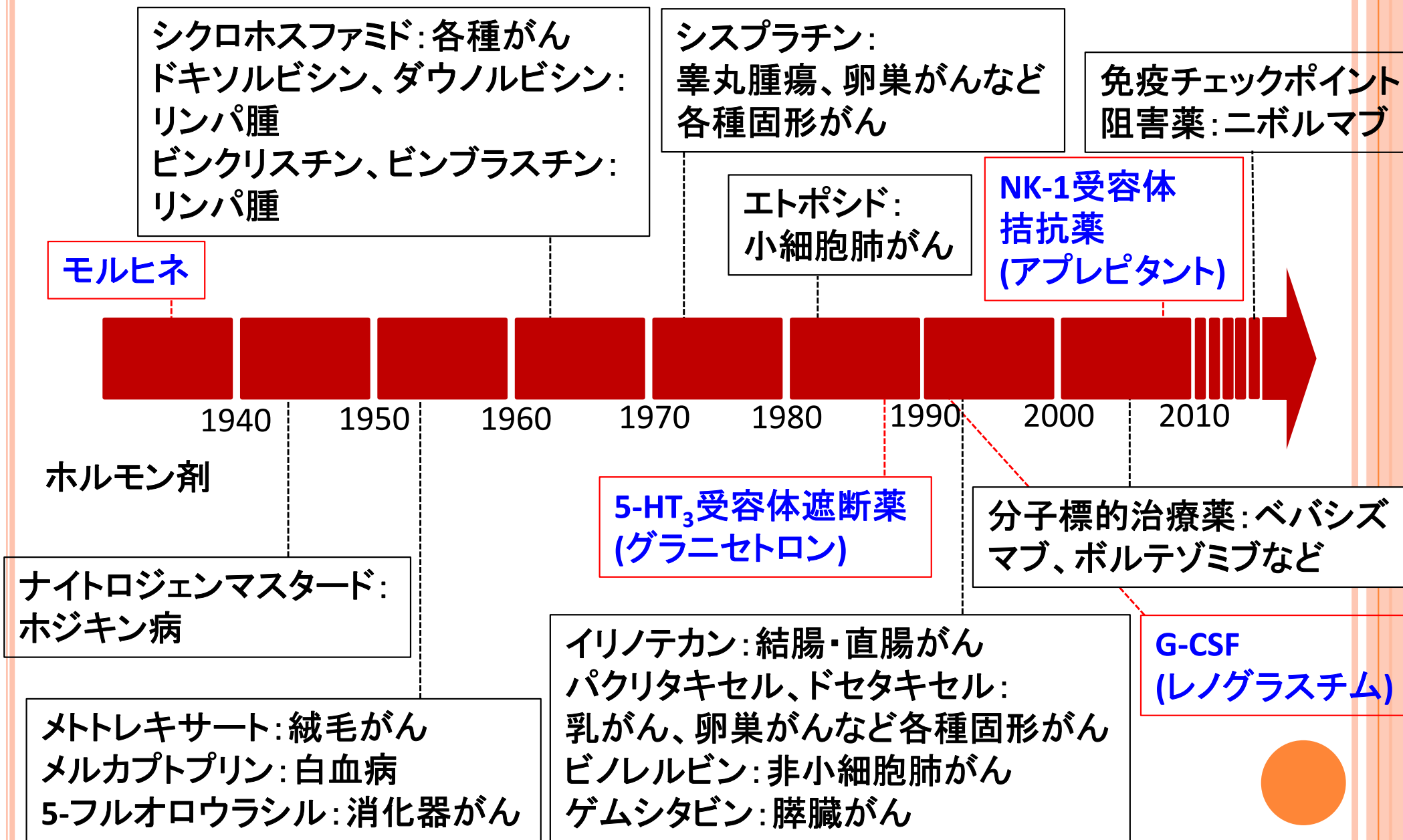
宮崎大学医学部附属病院 薬剤部
池田 龍二

抗がん剤による薬物療法について

- ① 進行・再発がんに対する薬物療法
- ② 術後化学療法 (adjuvant chemotherapy)
乳がん、大腸がんなど
- ③ 術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy)
乳がん、食道がん、咽頭がん、肛門がん、
膀胱がんなど



がん化学療法の歴史



抗がん剤開発の起源は、第2次世界大戦中の毒ガスにある

がん薬物療法の効果判定基準

効果判定基準 (RECIST)

完全奏功 : Complete response: CR
すべての標的病変の消失。

部分奏功 : Partial response: PR
30%以上の縮小。

進行 : Progressive disease: PD
20%以上の増大。新病変の出現

安定 : Stable disease: SD
PRおよびPDの基準に満たないもの



抗がん剤による医療事故について

- ① タキソールとタキソテールとの取り違い
- ② ノルバデックスとノルバスク、
エンドキサンとエンピナース、
アルケランとアルサルミンのオーダー入力ミス
- ③ エンドキサン注の2倍量投与
- ④ ティーエスワンとフルツロンの併用



医療事故を防止するための6つのRについて

- ① Right drug (正しい薬剤名)
- ② Right dose (正しい量)
- ③ Right time (正しい時間)
- ④ Right route (正しい投与経路)
- ⑤ Right patient (正しい患者)
- ⑥ Right pupose (正しい目的)



抗がん剤に関する安全チェックポイント

- ① 投与量、投与回数、投与間隔、投与方法、減量規定
- ② 投与前のPS (Performance status) および副作用チェック
- ③ 相互作用
- ④ 前投与 (プレメディケーション)
- ⑤ 溶解液と希釈液の種類と量
- ⑥ 投与時の血管外漏出



悪性腫瘍について

悪性腫瘍の分類

1) 癌腫 (carcinoma)

腺癌：胃癌、大腸癌、乳癌など

扁平上皮癌：食道癌、子宮頸癌など

移行上皮癌：膀胱癌など

2) 肉腫 (sarcoma)

骨肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫

3) その他：

グリオーマ、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、
白血病

がん、癌の使いわけ

癌：上皮細胞が悪性化したもの
（胃癌、大腸癌、食道癌、膀胱癌など）

がん：「癌」、「肉腫」、「白血病」、「リンパ腫」
などすべての悪性腫瘍を表現



抗がん剤の併用について

抗がん剤は、他の薬剤と比較し、**効果発現量と副作用出現量**は近い。

効果を高めるために抗がん剤を**大量投与**すると**副作用が強く表れる**。

併用療法は、**作用機序の異なる抗がん剤を組合わせる**ことにより、**治療効果が高くなり、副作用も低く抑える**ことが出来る。

PS(Performance status):全身状態について

PSとは、患者さんの活動能力を客観的に評価するものである。

ECOG分類

スコア	患者の状態
0	無症状で社会的活動ができ、制限をうけることなく発病前と同等にふるまえる
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限をうけるが、歩行、軽労働や座業はできる
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽作業はできないが、日中50%以上は起居している
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

通常、PS4の患者さんには抗がん剤による化学療法は行わない

変異原生、発がん性、催奇形性について

変異原生：遺伝子に突然変異を誘発する性質のこと。
例として放射線や紫外線など

発がん性：生物の正常細胞に作用して細胞をがん化させる性質のこと

催奇形性：ヒトの胚発生期に永久的な構造的異常あるいは機能的異常をもたらす化学物質の性質のこと



投与量の重要事項

- 1) 多くの抗がん剤では、**体表面積 (m^2)** あたりで投与量が設定される。
- 2) **/body** で処方される例
BEP療法におけるブレオマイシン (30mg/body)
ビンクリスチンの上限 (2mg/body)
ニボルマブ (240 mg/body)
- 3) **/kg** で処方される例
ベバシズマブ
進行性再発大腸がん: 5, 10 mg/kg
パニツムマブ
6 mg/kg



投与量・休薬スケジュールの確認（経口剤）

1日量が決まっている

イマニチブ、ゲフィチニブ、スニチニブ、ラパチニブ

体表面積に基づいた投与量 (mg/m^2)

カペシタビン、TS-1

がん腫による違い

カペシタンビン

乳がん:

A法: $1200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$: 3週間投与1週間休薬
乳がん、大腸がん(術後)

B法: $1800 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$: 2週間投与1週間休薬
大腸がん(進行・再発)、胃がん(進行・再発)

C法: $1500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$: 2週間投与1週間休薬



製剤の性質（溶解液・希釈液）

シスプラチン

生理食塩液またはブドウ糖-生食液に溶解
（クロールイオン濃度が低いと活性低下）

カルボプラチン

生理食塩液またはブドウ糖液に溶解
（生食等の無機塩類を含む場合、8時間以内に投与終了）

オキサリプラチン

5%ブドウ糖に溶解
（塩化物で分解するため、生理食塩液は避ける）

ネダプラチン

生理食塩液または5%キシリトール注射液に溶解

投与スケジュール(速度)の重要事項

ビンレルビン: 10分以内

(長時間で静脈炎の頻度が上昇)

ペメトレキセド: 10分以上

ゲムシタビン: 30分(60分以上で副作用増強)

エトポシド: 30分以上(急速静注で一過性の血圧低下、不整脈)

パクリタキセル (100 mg/m²): 1時間

(200 mg/m²): 3時間

アブラキサン: 30分

シタラビン(大量): 3時間

(短時間で中枢神経障害、長時間で骨髄抑制↑)

投与経路で重要事項

1) 髄腔内投与は禁忌


ビンカアルカロイド系、アントラサイクリン

2) 髄腔内投与が可能

少量のメトレキサート、少量のシタラビン
ステロイド注射

3) 筋注、皮下注が可能

ブレオマイシン、ペプロマイシン、
インターフェロン、
少量のシタラビン(急性白血病の維持療法)
少量のメトレキサート



DLT (Dose Limiting Toxicity)について

DLT (用量制限毒性: Dose Limiting Toxicity) は、**投与量をこれ以上増量できない理由となる毒性のこと。**

DLTは、DLF (Dose Limited Factor: 用量規制因子)とも呼ばれる。

シスプラチンのDLTは、腎障害、悪心・嘔吐、骨髄抑制

エトポシドのDLTは、白血球減少

ペメトレキセドのDLTは、好中球減少、血小板減少

オキサリプラチンのDLTは、末梢神経障害、好中球減少、赤血球減少

フルオロウラシルのDLTは、白血球減少、口内炎、下痢

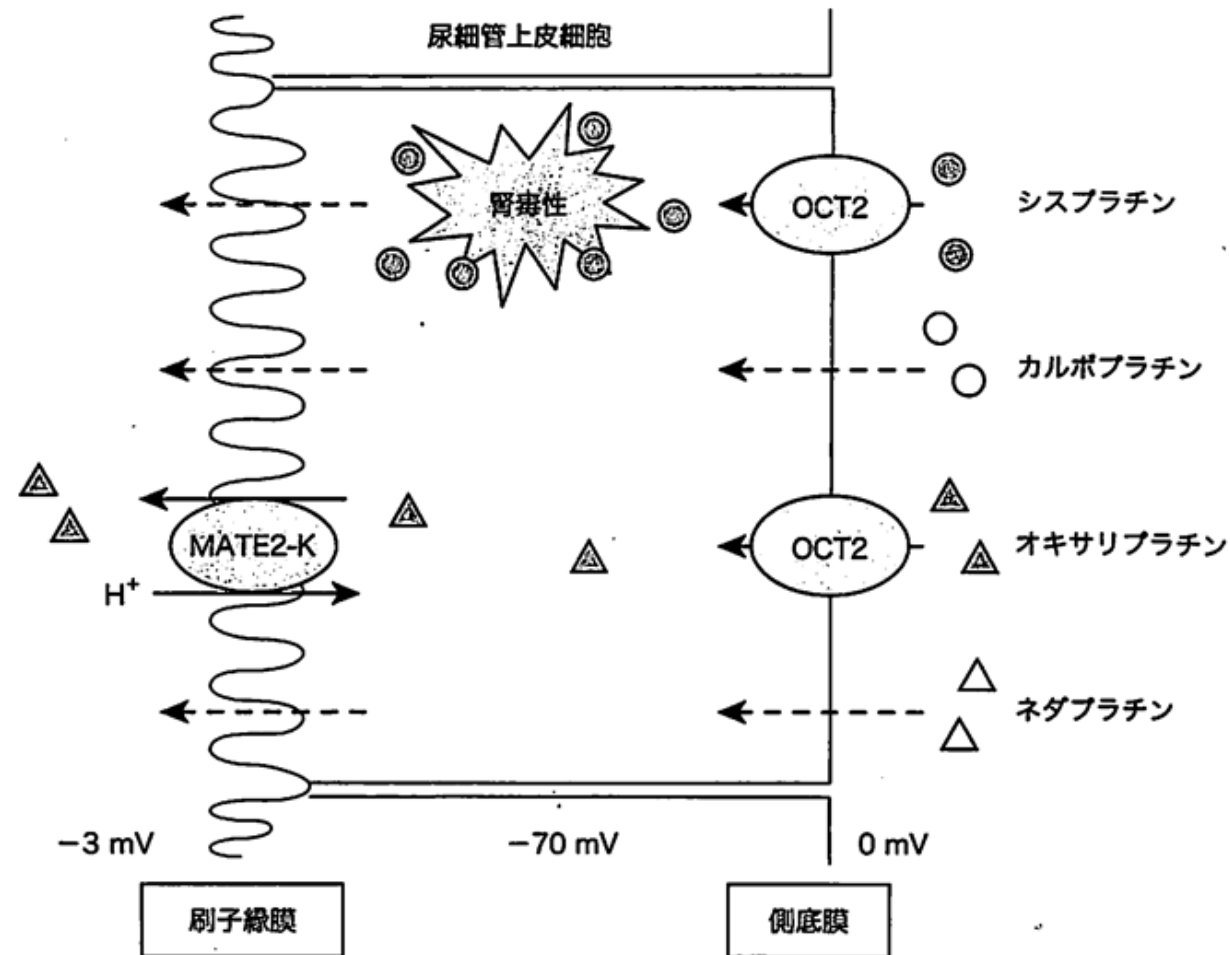
ドキソルビシンのDLTは、心毒性、骨髄抑制

シクロフォスファミドのDLTは、骨髄抑制、出血性膀胱炎

ゲムシタビンのDLTは、白血球減少、血小板減少



シスプラチンの腎毒性について



シスプラチンは、OCT2で輸送され腎臓に蓄積し、強い腎毒性を示す。一方、オキサリプラチンは、OCT2に輸送されるもののMATE2-Kにより排泄されるために、腎毒性は弱くなる。カルボプラチンやネダプラチンは、OCT2によって輸送されないために腎臓には取り込まれないため、腎毒性を示さない。

投与順序に注意が必要な抗がん薬

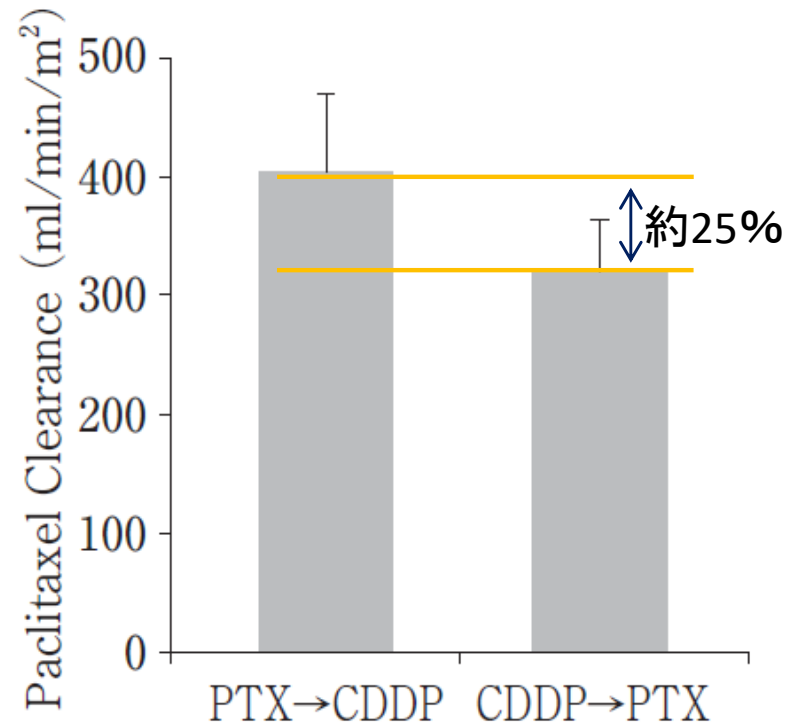
1) シスプラチン + パクリタキセル
パクルタキセルを先に投与

2) パクリタキセル + ドキソルビシン
ドキソルビシンを先に投与

(逆に投与するとの副作用が増強)



1) シスプラチン (CDDP) + パクリタキセル (PTX)



投与順序によるパクリタキセルのクリアランスの変化

シスプラチンを先に投与するとパクリタキセルのクリアランスが低下してパクリタキセルの血中濃度が上昇し、骨髄抑制が増強する。

※※2013年2月改訂(第21版)
※2012年3月改訂

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 4

貯 法：遮光・室温保存
使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に
記載されています。）
【取扱い上の注意】の項参照

毒薬，処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより
使用すること

抗悪性腫瘍剤

タキソール[®]注射液30mg

タキソール[®]注射液100mg

TAXOL[®] INJECTION

※※

(パクリタキセル注射液)

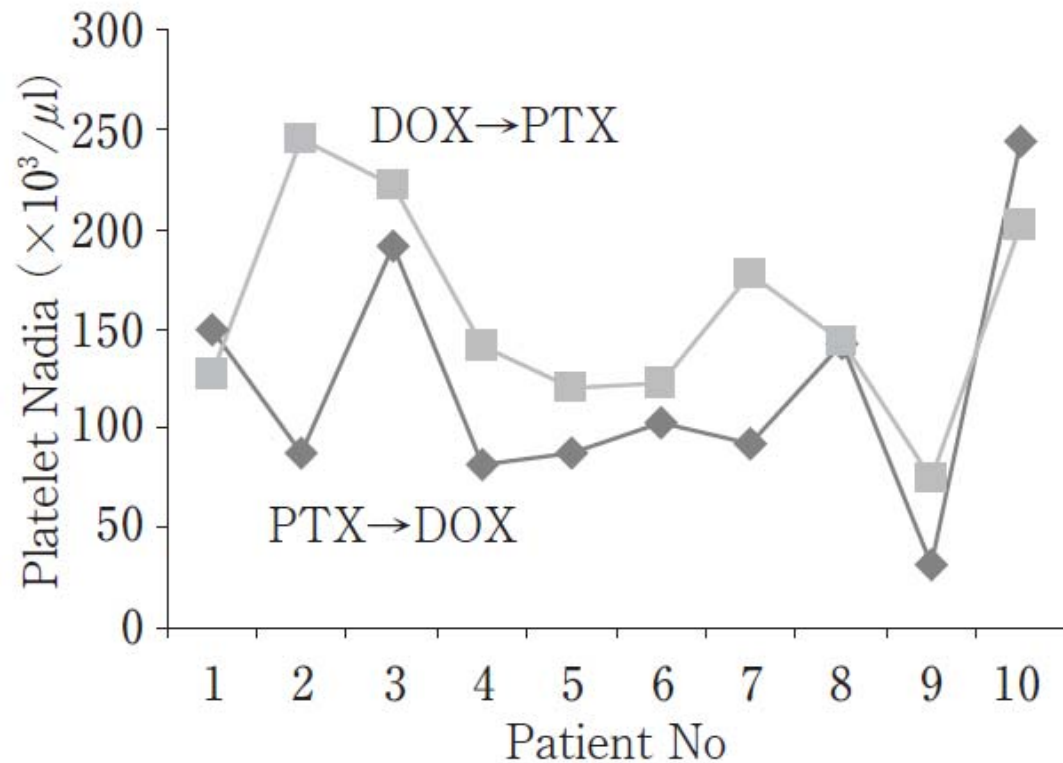
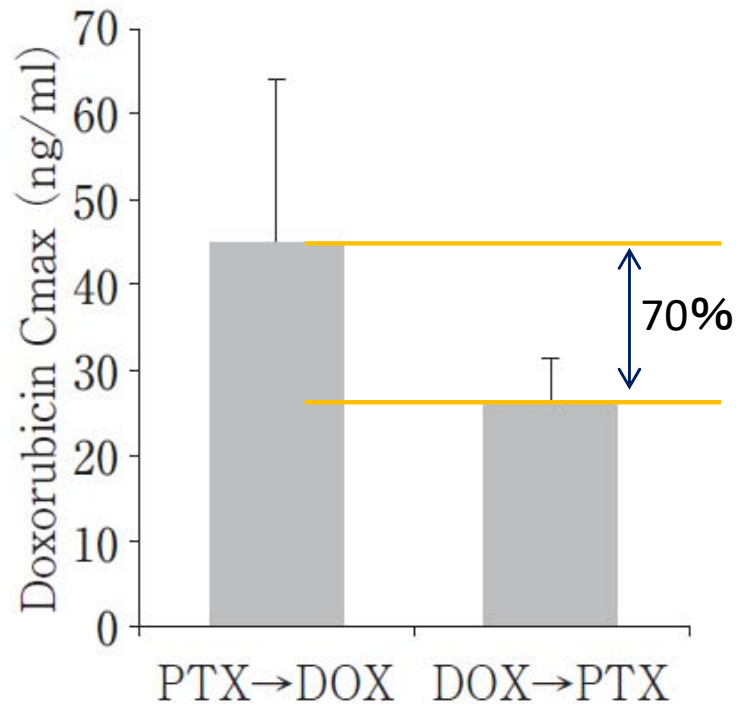
	タキソール注射液30mg	タキソール注射液100mg
承認番号	21700AMX00177000	21700AMX00178000
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1997年10月	2000年4月
再審査結果	2008年6月	
効能追加	2013年2月	
国際誕生	1992年12月	

相互作用

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン	(1)併用時，本剤をシスプラチンの後に投与した場合，逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。 <u>併用療法を行う場合には，本剤をシスプラチンの前に投与すること。</u>	本剤をシスプラチンの後に投与した場合，パクリタキセルのクリアランスが低下し，パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

2) パクリタキセル (PTX) + ドキソルビンシン (DOX)



投与順序によるドキソルビンシン 最高血中濃度 (Cmax) の変化と血小板の変化

パクリタキセルを先に投与すると、血液障害や粘膜障害が増強する恐れがある。

※※2013年2月改訂(第21版)
※2012年3月改訂

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 4

貯 法：遮光・室温保存
使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に
記載されています。）
【取扱い上の注意】の項参照

毒薬，処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより
使用すること

抗悪性腫瘍剤

タキソール®注射液30mg

タキソール®注射液100mg

TAXOL® INJECTION

※※

(パクリタキセル注射液)

	タキソール注射液30mg	タキソール注射液100mg
承認番号	21700AMX00177000	21700AMX00178000
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1997年10月	2000年4月
再審査結果	2008年6月	
効能追加	2013年2月	
国際誕生	1992年12月	

相互作用

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドキソルビシン塩酸塩	(1)併用時，本剤をドキソルビシンの前に投与した場合，逆の順序で投与した場合より骨髓抑制が増強するおそれがある。 <u>併用療法を行う場合には，本剤をドキソルビシンの後に投与すること。</u>	本剤をドキソルビシンの前に投与した場合，ドキソルビシンのクリアランスが低下し，ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。

投与順序に注意が必要な抗がん剤

ペメトレキセド (PEM) + シスプラチン (CDDP)
ペメトレキセドを先に投与

(逆に投与するとの抗腫瘍効果に影響がでる。)



※※2014年1月改訂(第9版)

※2013年2月改訂

劇薬

処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

アリムタ[®]注射用 100mg^①

アリムタ[®]注射用 500mg^②

Alimta[®] Injection

注射用ペトレキセドナトリウム水和物

日本標準商品分類番号

87 4229

	①	②
承認番号	22100AMX00807	21900AMX00002
薬価収載	2009年9月	2007年1月
販売開始	2009年9月	2007年1月
国際誕生	2004年2月	2004年2月
効能追加	—	2009年5月

貯 法:室温保存

使用期限:外箱等に表示

〈用法・用量に関連する使用上の注意に関して〉

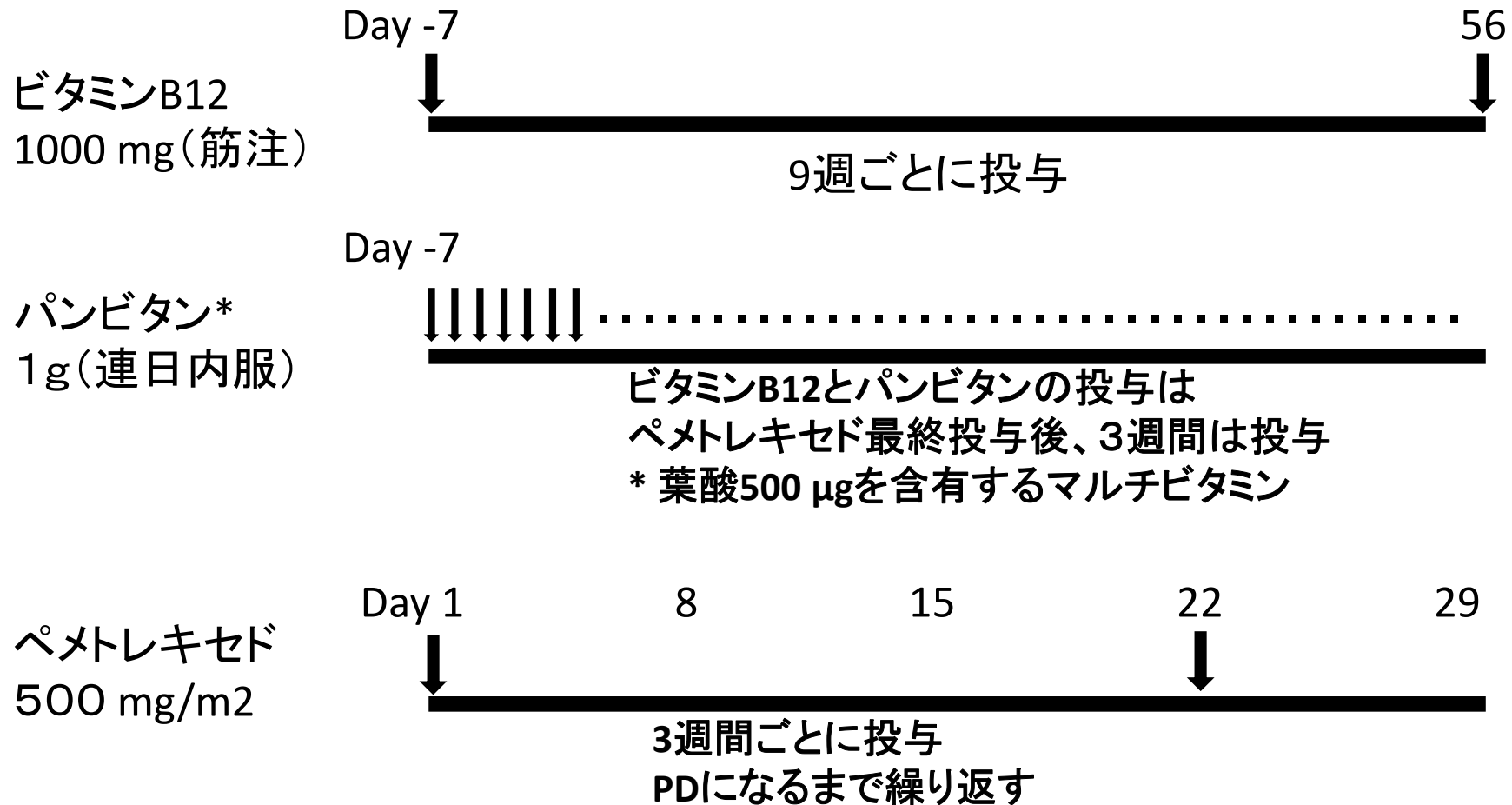
シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²(体表面積)を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

**シスプラチンと併用する場合
ペトレキセドを先に投与する。**



ペメトレキセド(アリムタ)について

投与スケジュール



適用: セカンドライン以降。PSO~2

ペトレキセド(アリムタ)は、葉酸とビタミンB12の投与が必須！

葉酸とビタミンB₁₂は必要不可欠な薬です

葉酸とビタミンB₁₂によって、
副作用が軽くなります。

葉酸とビタミンB₁₂はアリムタ投与による副作用を抑える働きがあり、白血球や血小板の減少、嘔吐や下痢などを軽減させます。アリムタとシスプラチンの併用療法を受ける場合は、葉酸とビタミンB₁₂の補給が必要不可欠です。

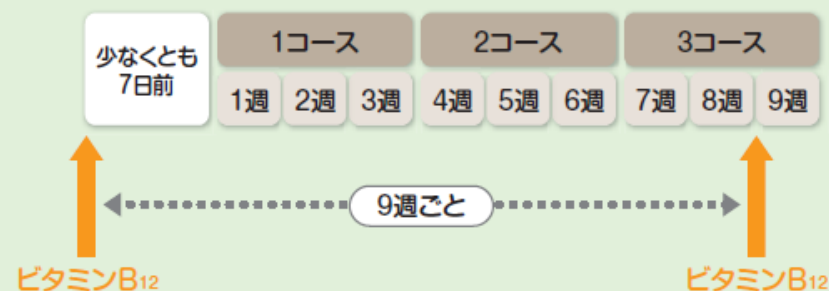


葉酸は毎日1回服用します。

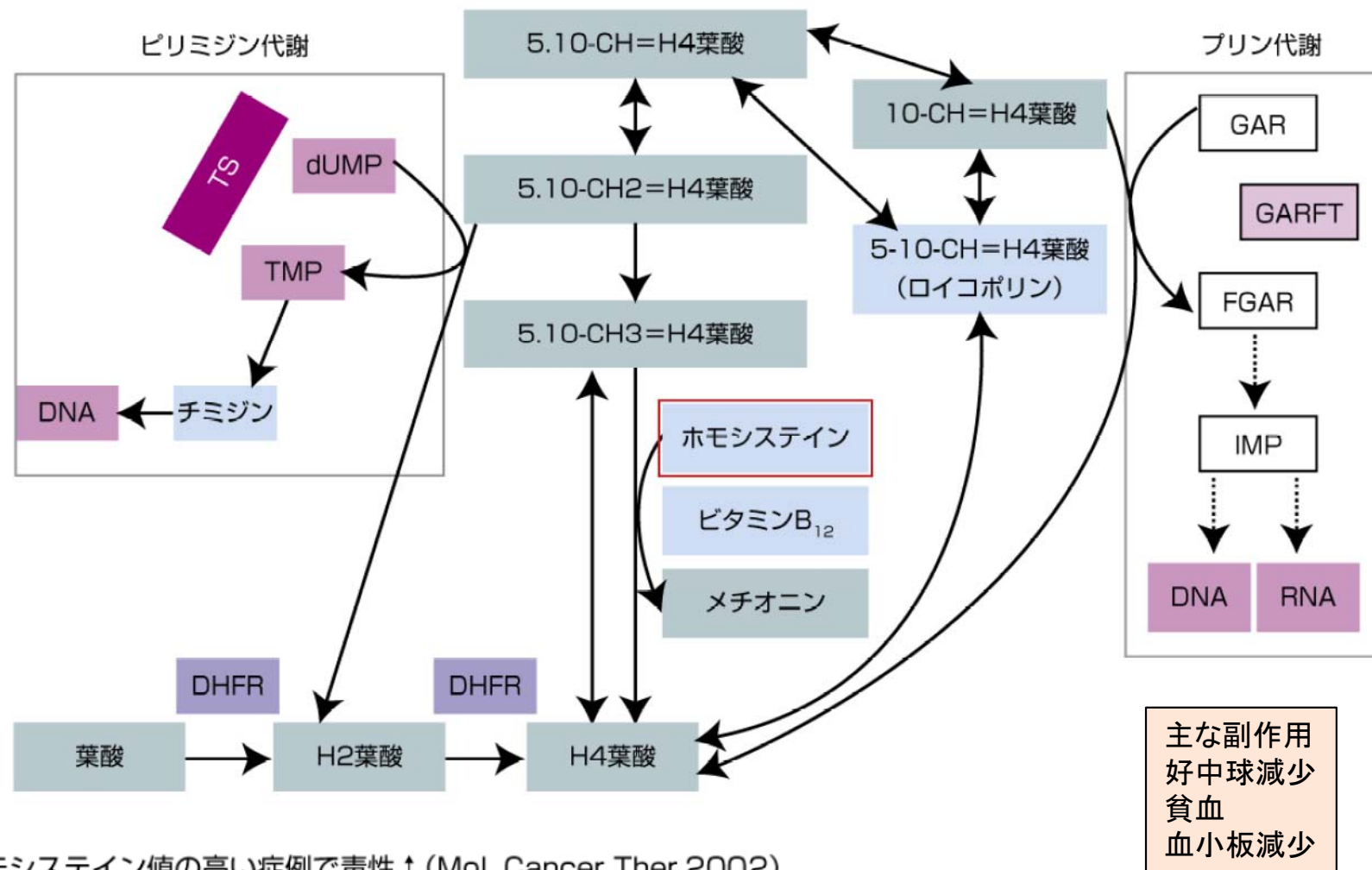
葉酸はアリムタを最初に投与する7日以上前から毎日1回服用します。アリムタの投与を中止したり終了したりする場合も、最後にアリムタを投与した日から22日目まで可能な限り葉酸を服用します。

ビタミンB₁₂は9週間ごとに
筋肉注射で投与を受けます。

アリムタを最初に投与する少なくとも7日前に、筋肉注射によるビタミンB₁₂の投与を受けます。その後、アリムタの投与期間中と投与中止後22日目まで9週ごと(3コースごと)に1回ずつ、ビタミンB₁₂の筋肉注射を受け続けます。



葉酸とビタミンB₁₂の併用 ～アリムタの副作用軽減～



- ・ホモシステイン値の高い症例で毒性↑ (Mol. Cancer Ther.2002)
- ・癌細胞では正常細胞と比較して葉酸要求量が高いことを利用。

AMP：アデノシン 1 リン酸

DHFR：ジヒドロ葉酸レダクターゼ

dUMP：デオキシウラシル 1 リン酸

FGAR：ホルミルグリシンアミドリボヌクレオチド

GAR：グリシンアミドリボヌクレオチド

GARFT：グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ

GMP：グアノシン 1 リン酸

IMP：イノシン5'-1リン酸

TS：チミジル酸シンターゼ

主な作用機序分類

- ① アルキル化薬
- ② 代謝拮抗薬
- ③ トポイソメラーゼII阻害薬
- ④ 分子標的薬
 - EGFRチロシンキナーゼ阻害薬
 - HER2阻害薬
 - マルチキナーゼ阻害薬
 - Bcr-Abl 阻害薬
 - mTOR阻害薬
 - ALK阻害薬
 - BRAF阻害薬
 - JAK阻害薬
 - ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬



抗がん薬の濃度依存性と時間依存性について

時間依存性（細胞周期特異性）

G ₁ 期	L-アスパラキナーゼ
S期	メソトレキサート、5-FU、シタラビン、イリノテカン、エトポシド
G ₂ 期	ブレオマイシン、ペプロマイシン
M期	ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ドセタキセル パクリタキセル

濃度依存性（細胞周期非特異性；細胞周期に関わらずある一定以上の濃度が保たれていれば作用を発揮する）

シスプラチン、カルボプラチン
シクロホスファミド、メルファラン、ブスルファン、ニムスチン
ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン



分子標的治療薬について

分子標的薬

がん細胞と正常細胞との違い、
すなわちがん細胞に生じた質的
もしくは量的な分子変化に対して
選択的に作用する医薬品。



分子標的薬の特徴、従来の抗悪性腫瘍薬との違い

	分子標的薬	従来の抗悪性腫瘍薬
創薬	がん特性→作用機序→薬効	ランダムスクリーニング→薬効→作用機序
作用原理	がん特異的分子を修飾	細胞増殖を抑制
標的分子	がん特異的分子(細胞表面抗原、増殖因子など)、がん環境(血管新生、転移)	核酸、微小管、タンパク質代謝系
がん特異性	高い	低い
毒性	小さい(想定外の毒性が認められることがある。)	大きい(骨髄抑制・消化器毒性・脱毛など)
がん腫の選択性	標的分子による選択が可能	経験則による部分が大きい
個別化治療への展開	可能	研究が進められている

分子標的治療薬の分類

- ① 細胞表面抗原
抗CD20抗体、ペプチド抗原
- ② 増殖因子・受容体、シグナル伝達系
抗EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体、
抗HER2 (human epidermal growth factor receptor) 抗体、
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬、c-kit受容体チロシンキナーゼ阻害薬、
Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害薬、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬、
プロテインキナーゼ阻害薬、m-TOR阻害薬、プロテアソーム阻害薬、
PARP阻害薬
- ③ 細胞周期
サイクリン依存性キナーゼ阻害薬
- ④ アポトーシス誘導薬
- ⑤ 転移・血管新生
抗VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体
VEGF 阻害薬
MMP (matrix metalloproteinase)阻害薬
サリドマイド
- ⑥ 多標的分子標的治療薬



がんのバイオマーカー

バイオマーカー	がん	治療薬	標的分子
HER2遺伝子増幅	乳がん	トラスツズマブ	HER2
ER発現	乳がん	タモキシフェン	ER
BCR-ABL遺伝子	慢性骨髄性白血病	イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ	BCR-ABL
RAS 遺伝子変異	大腸がん	セツキシマブ、パニツムマブ	EGFR
EGFR遺伝子変異	非小細胞肺がん	ゲフィチニブ、エルロチニブ	EGFR
PML-RAR遺伝子	前骨髄球性白血病	All trans retinoic acid	PML-RAR
BRCA 遺伝子変異	乳がん	オラパリブ、ベリパリブ	PARP
BRAF遺伝子変異	悪性黒色腫	ベムラフェニブ	BRAF
EML4-ALK遺伝子	非小細胞肺がん	クリゾチニブ	ALK

分子標的治療薬の耐性機序

薬剤	剤型	標的	耐性機序
トラスツズマブ	mAb	HER2	p95HER2, PTEN
セツキシマブ	mAb	EGFR	Kras mutation, Braf
パニツムマブ	mAb	EGFR	Kras mutation, Braf
エルロチニブ	TKI	EGFR	EGFR or HER2 exon 20 insertion, EGFR TK mutation (T790M, D761Y, L747S, T854A), cMET amplification, PI3K/AKT activation
ゲフィチニブ	TKI	EGFR	EGFR or HER2 exon 20 insertion, EGFR TK mutation (T790M, D761Y, L747S, T854A), cMET amplification, PI3K/AKT activation
イマチニブ	TKI	Bcr-Abl, cKit, PDGFR	Bcr-Abl mutation, cKit, PDGFR mutations
スニチニブ	TKI	VEGFR, cKit, PDGFR	Multiple, cKit, PDGFR mutations
ソラフェニブ	TKI	VEGFR, Braf, PDGFR	Multiple
ベバシズマブ	mAb	VEGF	Multiple

分子標的薬の安全性

- ① 抗VEGF 薬：ベバシズマブ
出血、血栓症、高血圧、蛋白尿、
ネフローゼ症候群、消化管穿孔など
- ② EGFR チロシンキナーゼ阻害薬：
ゲフィチニブ
薬剤性肺障害
アジア人、PSの低下、喫煙歴、胸部CT
での間質性陰影
→ 薬剤性肺障害のリスク因子



製剤による特徴と注意点（低分子/抗体）

項目	低分子化合物	抗体
分子量	500 Da程度	150 kDa 程度
半減期	数時間	約21日（IgG3は7日）
投与経路	主に経口	点滴静注
特異性	低い	高い
ADCC/CDC	ない	あり

一連の免疫反応により引き起こされる**抗体依存性細胞介在傷害**
(ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity) および
補体依存性細胞傷害 (CDC: complement-dependent cytotoxicity)
→ **抗腫瘍効果を高める** → **腫瘍縮小効果が期待できる。**



がん治療における標的分子と治療薬

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬は、がんの特性に対応する分子を標的とする治療薬である。

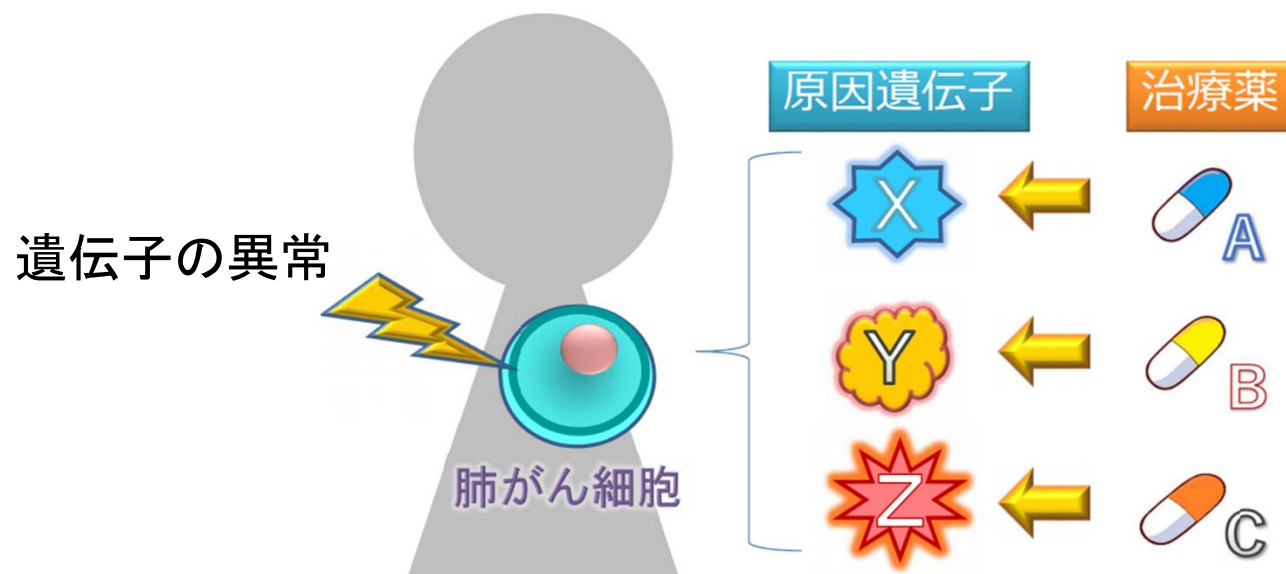
これらの治療薬の中には、事前にがんに関連するタンパク質の発現状況や遺伝子特性を検査し、効果が期待できる患者（適応患者）を選択して治療を行う薬剤がある。



がんゲノム医療

がんゲノム医療：ゲノム情報に基づいたがんの医療

- ・同じ「肺がん」であっても、原因となる遺伝子はさまざまであり、対応する薬剤も異なる。
- ・ゲノム医療では、原因となる遺伝子を特定して、より効果が高い治療薬を選択することが可能となり、患者一人一人にあった「個別化医療」につながる。

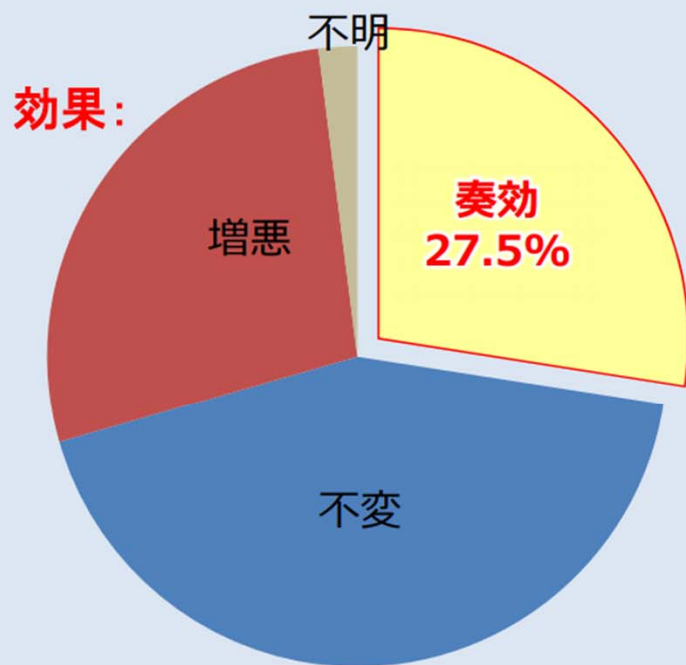


ゲノム情報により、治療成績が大幅に向上する

イレッサ(ゲフィチニブ)は、当初、全ての手術不能非小細胞肺癌を対象に保険適応が承認された。しかし、その後、EGFR遺伝子の異常が有る非小細胞肺癌のみに有効であることが証明され、効能効果が変更された。

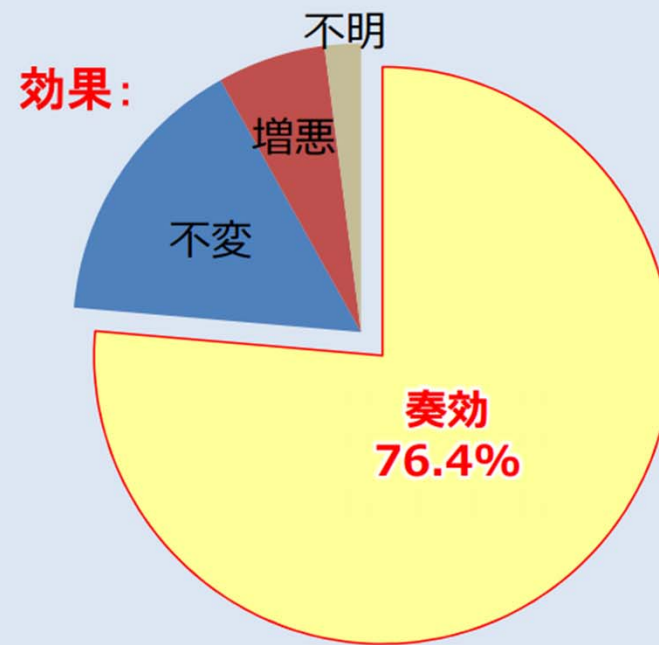
【2002年承認時】

全ての非小細胞肺癌を対象



【2011年11月 効能・効果の変更】

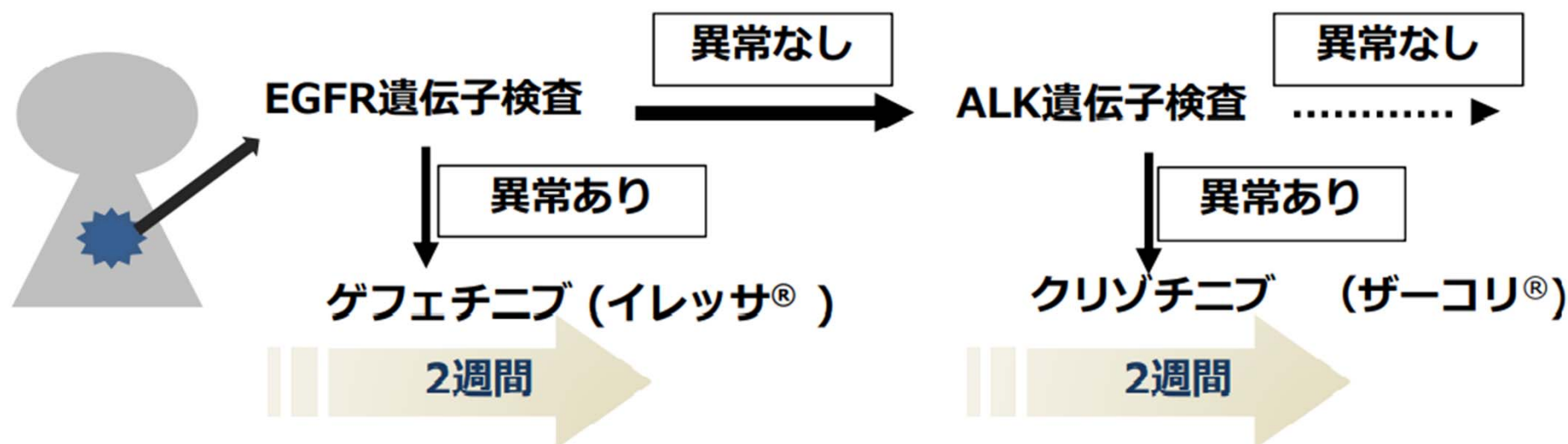
EGFR遺伝子異常の有る非小細胞肺癌
(全非小細胞肺癌の約50%)のみを対象



ゲノム情報により、無効例への投与が回避され、有効性が上昇した。

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：1度に調べられるのは1つの遺伝子異常のみ



課題：一度に調べられるのは1つの遺伝子異常のみであり、複数の遺伝子を検査するのは時間と費用がかかる

遺伝子パネル検査(新しい遺伝子診断方法)



次世代
シーケンサー

低分子化合物・抗体薬の名称について

① 低分子化合物は、細胞膜を通過し細胞内部で作用するキナーゼ阻害薬であり、一般名の語尾がインヒビター (inhibitor: 阻害薬) の意をもつ「-ib」と表記される。

② モノクローナル抗体においては、マウス型抗体では「-momab」、可変領域のみマウス由来のキメラ型抗体では、「-ximab」、相補性決定領域だけをマウス由来にヒト型抗体には、「-zumab」、完全ヒト型には、「-mumab」を語尾に付加する。

モノクローナル抗体の場合、infusion reactionに注意する。

Rituximab: infusion reaction発生率: 約90%

Trastuzumab: infusion reaction発生率: 約40%

Bevacizumab: infusion reaction発生率: 3%

Cetuximab: infusion reaction発生率: 8-13%

Infusion reaction の予防として、前投薬に抗ヒスタミン薬および副腎皮質ステロイド(+解熱鎮痛薬)を使用する。



Infusion Reaction

定義: 分子標的薬投与後24時間以内に発現する有害反応を称して Infusion Reaction(輸注反応)という。マウスの異種タンパクが含まれていることや細胞が傷害され腫瘍の急速な崩壊で体内に様々物質が大量に増える結果、引き起こされると考えられている。

Infusion Reaction の症状

軽度～中等度では悪寒・発熱、悪心、吐き気、頭痛や発疹・瘙痒感などアレルギー症状に類似している。重度のものでは気管支痙攣、血圧低下、呼吸困難といったアナフィラキシー様症状が、みられるが頻度はまれである。

治療法

- ① 発現率の高い薬剤であるリツキシマブでは抗ヒスタミン薬や解熱鎮痛薬の前投与が必須となる
- ② セツキシマブでは、抗ヒスタミン薬が必須。
- ③ 初回投与の速度を遅くする
- ④ 呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシー様症状などを伴う重度の場合は、酸素吸入または挿管による呼吸管理、アドレナリン筋注、大量輸液、 $\beta 2$ 刺激薬吸入、昇圧薬、強心薬、抗不整脈薬の投与といったショック治療に準じた救急処置を行う。

増殖因子受容体/血管新生に関連する主な 標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
EGFR	抗体	注射	セツキシマブ (アービタックス)	RAS 遺伝子野生型の治癒切除 不能な進行・再発の結腸・直腸 がん 頭頸部がん
			パニツムマブ (ベクティビックス)	KRAS遺伝子野生型の治癒切除 不能な進行・再発の結腸・直腸 がん

- ・大腸がんの約80%にEGFR過剰発現を認めたとの報告あり。
- ・RASはEGFRシグナル伝達分子の1つである。そのため、RAS遺伝子に変異がある場合には、抗EGFR抗体の効果が期待しがたい。
(切除不能大腸がん患者の50%にRAS遺伝子変異を認めたとの報告あり。)
- ・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。

Ras変異の有無と抗EGFR抗体薬の効果

試験名	レジメン	症例数	奏功割合(%)		無増悪生存期間(月)		全生存期間(月)	
		(野生型/ 変異型)	RAS野生型	RAS変異型	RAS野生型	RAS変異型	RAS野生型	RAS変異型
PRIME (一次治療)	FOLFOX	253/276	-	-	7.9	8.7	20.2	19.2
	FOLFOR+Pmab	259/272	-	-	10.1	7.3	26.0	15.6
20050181 (二次治療)	FOLFIRI	211/294	10	13	4.4	4.0	13.9	11.1
	FOLFIRI+Pmab	204/299	41	15	6.4	4.8	16.2	11.8
20020408 (3rd line)	BSC	63/114	0	0	7 週	7.3週	-	-
	BSC+Pmab	73/99	16	1	14.1週	7.4週	-	-
OPUS (一次治療)	FOLFOX	46/78	30	48	5.8	7.8	17.8	17.8
	FOLFOX+Cmab	36/94	61	36	12.0	5.6	20.7	13.4
FIRE3 (一次治療)	FOLFIRI+Bmab	171/86	59.6	51	10.2	10.1	25.6	20.6
	FOLFIRI+Cmab	171/92	56.5	38	10.4	7.5	33.1	20.9
CALGB/SW OG80405 (一次治療)	Chemotherapy +Bmab	256/303	53.8	-	11.0	-	31.2	-
	Chemotherapy +Cmab	270/308	68.6	-	11.2	-	32.0	-

Chemotherapy: mFOLFOX6 または FOLFIRI

増殖因子受容体/血管新生に関連する主な 標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
EGFR	キナーゼ 阻害薬	経口	ゲフィチニブ (イレッサ) アファチニブ (ジオトリフ)	EGFR遺伝子変異陽性 非小細胞肺癌
			エルロチニブ (タルセバ)	切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌、治癒切除不能な腺がん
EGFR T790M			オシメルチニブ (タグリッソ)	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療、EGFR遺伝子変異陽性の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

- ・日本人の肺腺がんの45%にEGFR遺伝子変異を認めたとの報告がある。
- ・EGFRチロシンキナーゼ阻害薬抵抗性の非小細胞肺癌の耐性メカニズムとして、EGFR遺伝子のT790M変異が約60%を占めることが報告されている。
- ・EGFR遺伝子変異には、数種類のパターンが存在するが、エクソン19の欠失とL858R変異で全体の90%を占める。これらの変異は、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の感受性を高めるため、EGFR阻害薬の効果が期待できる。

増殖因子受容体/血管新生に関連する主な 標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
HER2	抗体薬	注射	トラスツズマブ (ハーセプチン)	HER2過剰発現が確認された乳癌、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、HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌、がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
			トラスツズマブ エムタシン (カドサイラ) ペルツズマブ (パージェタ)	HER2陽性乳がん
EGFR HER2	キナーゼ 阻害薬	経口	ラパチニブ (タイケルブ)	HER2過剰発現乳がん

- ・乳がんの15～20%にHER2遺伝子の増幅またはHER2蛋白の過剰発現を認めたとの報告あり。
- ・胃がんの約20%にHER2遺伝子の過剰発現を認めたとの報告がある。
- ・ペルツズマブは単独での有効性は確立していない(併用療法)。
- ・ラパチニブは、カペシタビンやアロマターゼ阻害薬との併用で用いられる。

増殖因子受容体/血管新生に関連する主な標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
VEGF	抗体薬	注射	ベバシズマブ (アバスチン)	悪性神経膠腫、非小細胞肺がん、乳がん、結腸・直腸がん、卵巣がん、子宮頸がん
			アフリベルセプト ベータ (ザルトラップ) (Fc融合タンパク質)	結腸・直腸がん
VEGFR-2			ラムシルマブ (サイラムザ)	非小細胞肺がん、胃がん、結腸・直腸がん
VEGFR	キナーゼ 阻害薬	経口	アキシチニブ (インライタ)	腎細胞がん
VEGFRなど			パゾパニブ (ヴォトリエント)	腎細胞がん、悪性軟部腫瘍
			バンデタニブ (カプレルサ)	甲状腺髄様がん
			ソラフェニブ (ネクサバル)	甲状腺がん、肝細胞がん、腎細胞がん
			レンバチニブ(レンビマ)	甲状腺がん、肝細胞がん

主な多標的阻害薬と標的キナーゼについて

薬剤	標的キナーゼ
ソラフェニブ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-KIT, FLT-3, RET, RAF
スニチニブ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-KIT, FLT-3, RET
パゾパニブ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-KIT
バンデタニブ	VEGFR2, EGFR , RET
アキシチニブ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-KIT
レゴラフェニブ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2, FGFR , PDGFR, c-KIT, RET
レンバチニブ	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, PDGFR, c-KIT, RET

細胞周期や細胞死(アポトーシス)制御に関連する 主な標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
CDK	キナーゼ阻害薬	経口	パルボシクリブ (イブランス)	乳がん
プロテアソーム	プロテアソーム 阻害薬		イキサゾミブ (ニンラート)	多発性骨髄腫
		注射	カルフィルゾミブ (カイプロリス)	多発性骨髄腫
			ボルテゾミブ (ベルケイド)	多発性骨髄腫
HDAC	HDAC阻害薬	経口	ボリノスタット (ゾリンザ)	多発性骨髄腫、 マンツル細胞リンパ腫
			パノビノスタット (ファーリーダック)	多発性骨髄腫
DNMT	DNMT阻害薬	注射	アザシチジン (ビダーザ)	骨髄異形成症 候群

細胞内シグナル伝達/がん遺伝子に関連する主な 標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
BRAF	キナーゼ阻害薬	経口	ベムラフェニブ (ゼルボラフ) ダブラフェニブ (タフィンラー)	BRAF遺伝子変異悪性黒色腫
MEK			トラメチニブ (メキニスト)	BRAF遺伝子変異悪性黒色腫

- ・RAFとMEKは、細胞内シグナル伝達分子であり、MEKはシグナル伝達経路においてRAFの下流に位置する。
- ・悪性黒色腫の約30%～40%にBRAF遺伝子変異を認めたとの報告がある。
- ・BRAF阻害薬の耐性メカニズムとして、シグナル伝達経路の再活性化の関与が報告されている。BRAF阻害薬とMEK阻害薬との併用により、耐性獲得抑制による効果が期待される。また、より強力な腫瘍抑制効果が期待される。
- ・トラメチニブは、ダブラフェニブと併用する。

細胞内シグナル伝達/がん遺伝子に関連する主な 標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
ALK	キナーゼ阻害薬	経口	アレクチニブ (アレセンサ) セリチニブ (ジカディア)	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺がん
ROS1			クリゾチニブ (ザーコリ)	ROS1融合遺伝子陽性 非小細胞肺がん

- ・非小細胞肺がんの約3～5%にALK融合遺伝子を認めたとの報告がある。
- ・ALK融合遺伝子は、非小細胞肺がんの中でも線がんによくみられる
- ・非小細胞肺がんの1～2%にROS融合遺伝子陽性を認めたとの報告あり。

細胞内シグナル伝達/がん遺伝子に関連する主な標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
KIT など	キナーゼ阻害薬	経口	スニチニブ (スーテント)	イマチニブ抵抗性消化管 間質腫瘍
			レゴラフェニブ (スチバーガ)	消化管間質腫瘍 (イマチニブ、スニチニブ 抵抗性)

- ・消化管間質腫瘍の95%にKIT陽性を認めたとの報告がある
- ・スニチニブは、腎細胞がんや膵神経内分泌腫瘍に適応あり。投与前に心機能確認。
- ・レゴラフェニブは、結腸・直腸がん、肝細胞がんに適応あり。

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
BTK	キナーゼ阻害薬	経口	イブルチニブ (イムブルニカ)	慢性リンパ性白血病、マ ントル細胞リンパ腫
JAK			ルキシソリチニブ (ジャカビ)	骨髄繊維症、真生多血症
mTOR			エベロリムス (アフィニトール)	乳がん、腎細胞がん、神 経内分泌腫瘍
		注射	テムシロリムス (トーリセル)	腎細胞がん

- ・テムシロリムスと生ワクチンは、併用禁忌(免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある)
- ・エベロリムスの副作用に高血糖あり。

細胞内シグナル伝達/がん遺伝子に関連する主な標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
KIT など	キナーゼ阻害薬	経口	スニチニブ (スーテント)	イマチニブ抵抗性消化管 間質腫瘍
			レゴラフェニブ (スチバーガ)	消化管間質腫瘍 (イマチニブ、スニチニブ 抵抗性)

- ・消化管間質腫瘍の95%にKIT陽性を認めたとの報告がある
- ・スニチニブは、腎細胞がんや膵神経内分泌腫瘍に適応あり。投与前に心機能確認。
- ・レゴラフェニブは、結腸・直腸がん、肝細胞がんに適応あり。

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
BTK	キナーゼ阻害薬	経口	イブルチニブ (イムブルニカ)	慢性リンパ性白血病、マ ントル細胞リンパ腫
JAK			ルキシソリチニブ (ジャカビ)	骨髄繊維症、真生多血症
mTOR			エベロリムス (アフィニトール)	乳がん、腎細胞がん、神 経内分泌腫瘍
		注射	テムシロリムス (トーリセル)	腎細胞がん

- ・テムシロリムスと生ワクチンは、併用禁忌(免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある)
- ・エベロリムスの副作用に高血糖あり。

がん細胞の表面に発現する蛋白に関連する主な標的分子治療薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
CCR4	抗体薬	注射	モガムリズマブ (ポテリジオ)	CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫、 CCR4陽性末梢性T細胞リンパ腫、 CCR4陽性皮膚T細胞リンパ腫
CD20			オファツムマブ(アーゼラ)	CD20陽性慢性リンパ性白血病
			イブリツモマブチウキセタン (ゼヴァリンイットリウム)	CD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫、 CD20陽性マントル細胞リンパ腫
			リツキシマブ(リツキサン)	CD20陽性B細胞非ホジキンリンパ腫
			オビヌスズマブ(ガザイバ)	CD20陽性濾胞性リンパ腫
CD30			ブレンツキシマブ ベドチン (アドセトリス)	CD30陽性ホジキンリンパ腫、CD30陽性未分化大細胞リンパ腫
CD33			ゲムツズマブオザガマイシン (マイロターグ)	CD33陽性急性骨髄性白血病
CD38			ダラツムマブ (ダラザレックス)	多発性骨髄腫
CD52			アレツムマブ (マブキャンパス)	慢性リンパ性白血病
SLAMF7			エロツズマブ(エムプリシティ)	多発性骨髄腫

抗悪性腫瘍剤－抗HER2^{注1)}抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)注

エンハーツ[®]点滴静注用100mg

ENHERTU[®] FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

(一部)条件付き早期承認品目

注1)HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)

注2)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO₂)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]

2. 効能又は効果

- 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
- 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
- がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

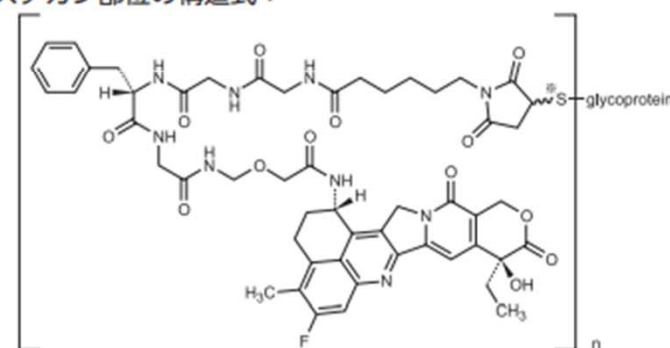
5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

5.2 トラスツズマブ(遺伝子組換え)、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

デルクステカン部位の構造式:



n=約8

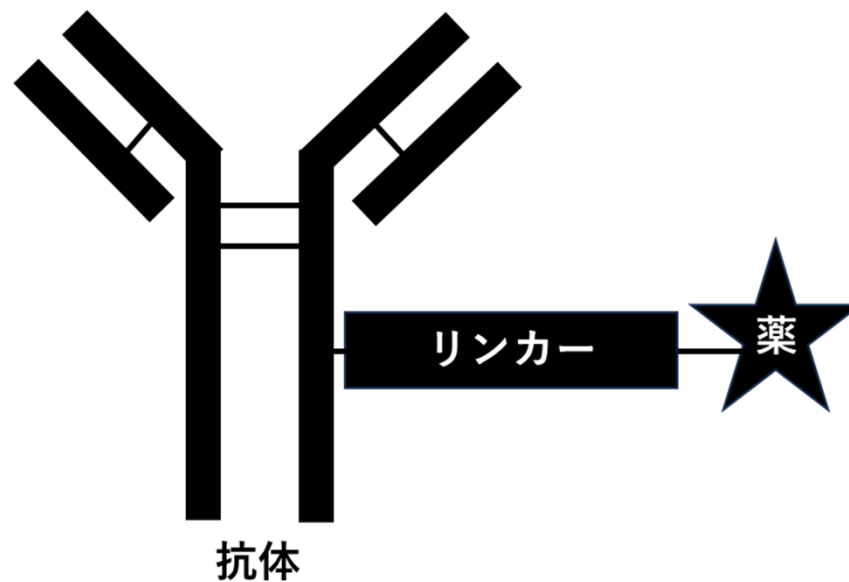
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

抗体薬物複合体(ADC)

分 類	一 般 名	商 品 名	承認年
カリケアマイシン結合ヒト化抗CD33抗体	ゲムツズマブ オゾガマイシン	マイロターグ点滴静注用	2005
MX-DTPA結合マウス抗CD20抗体	イブリツモマブ チウキセタン	ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰ Y) 静注用セット	2008
MX-DTPA結合マウス抗CD20抗体	イブリツモマブ チウキセタン	ゼヴァリン インジウム(¹¹¹ I) 静注用セット	2008
エムタンシン修飾ヒト化抗HER2抗体	トラスツズマブ エムタンシン	カドサイラ点滴静注用	2013
MMAE結合キメラ型抗CD30抗体	ブレンツキシマブ ベドチン	アドセトリス点滴静注用	2013
オゾガマイシン結合ヒト化抗CD22抗体	イノツズマブ オゾガマイシン	ベスポンサ点滴静注用	2018
カンプトテシン誘導体結合ヒト化抗HER2 抗体	トラスツズマブ デルクステカ ン	エンハーツ点滴静注用	2020
サロタロカンナトリウム結合キメラ抗 EGFR抗体	セツキシマブ サロタロカンナ トリウム	アキラルックス点滴静注	2020
MMAE結合ヒト化抗CD79b抗体	ポラツズマブ ベドチン	ポライビー点滴静注用	2021
MMAE結合ヒト抗nectin-4抗体	エンホルツマブ ベドチン	パドセブ点滴静注用	2021
カンプトテシン誘導体結合ヒト化抗Trop- 2抗体	サシツズマブ ゴビテカン	トロデルビ点滴静注	2024
デルクステカン結合ヒト化抗Trop-2抗体	ダトポタマブ デルクステカン	ダトロウェイ点滴静注用	2024

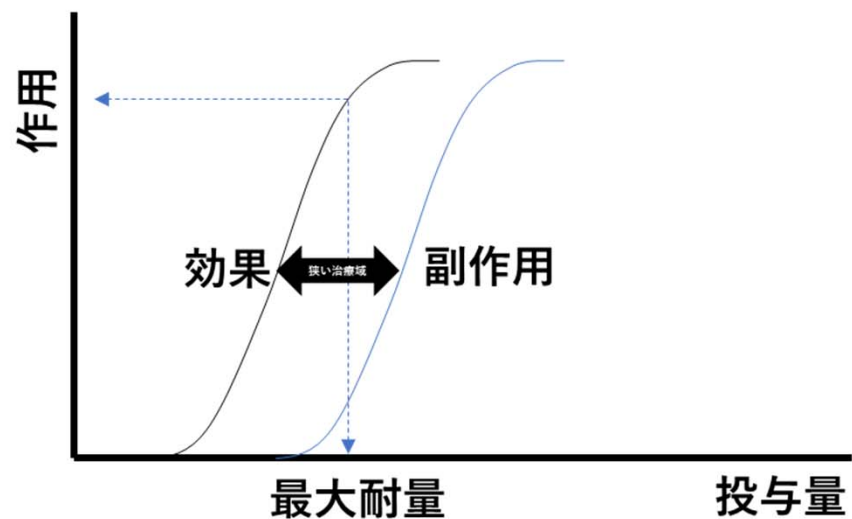
抗体薬物複合体(ADC)の特徴

ADCの模式図

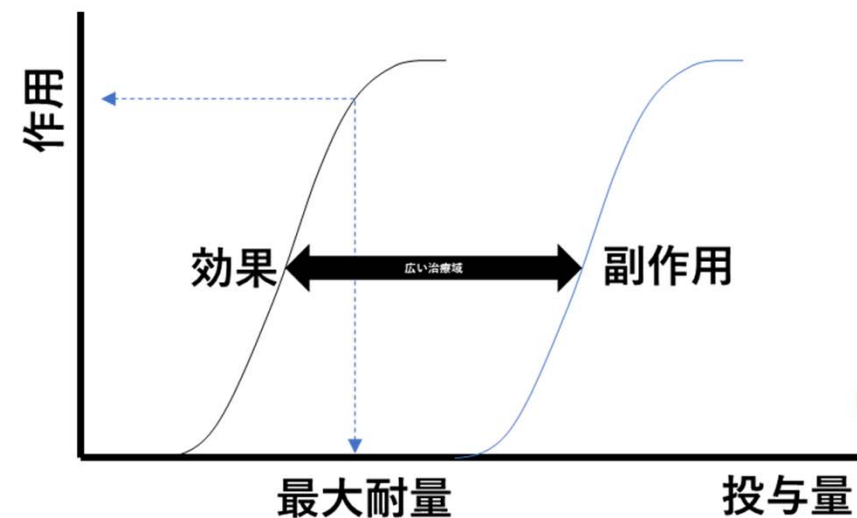


従来の抗がん薬とADCの比較

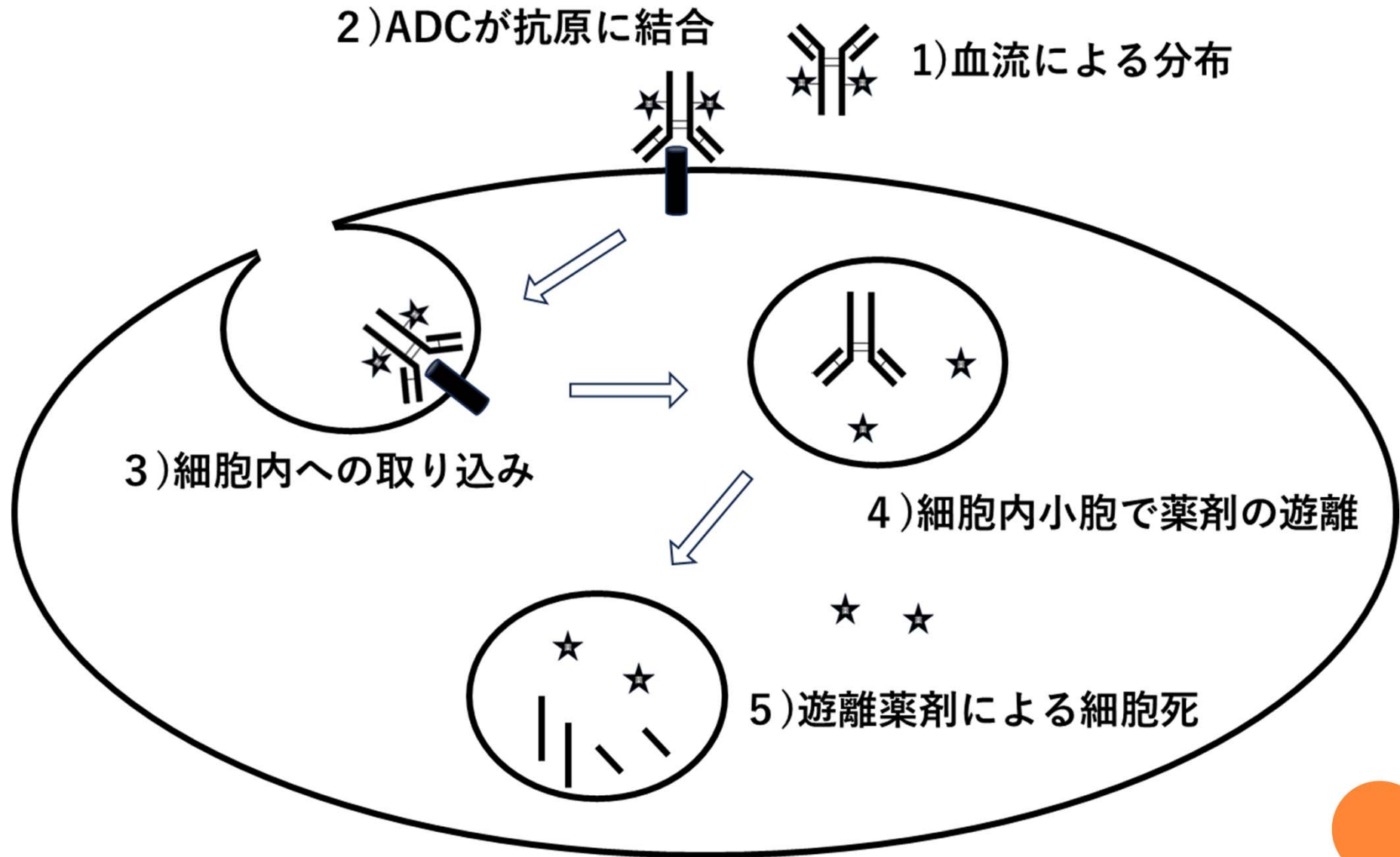
従来の抗がん薬



抗体薬物複合体 (ADC)



抗体薬物複合体(ADC)の作用機序



抗悪性腫瘍剤 / FGFR^注 阻害剤

劇薬、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載



リトゴビ[®]錠 4mg

LYTGOBI[®] tablets

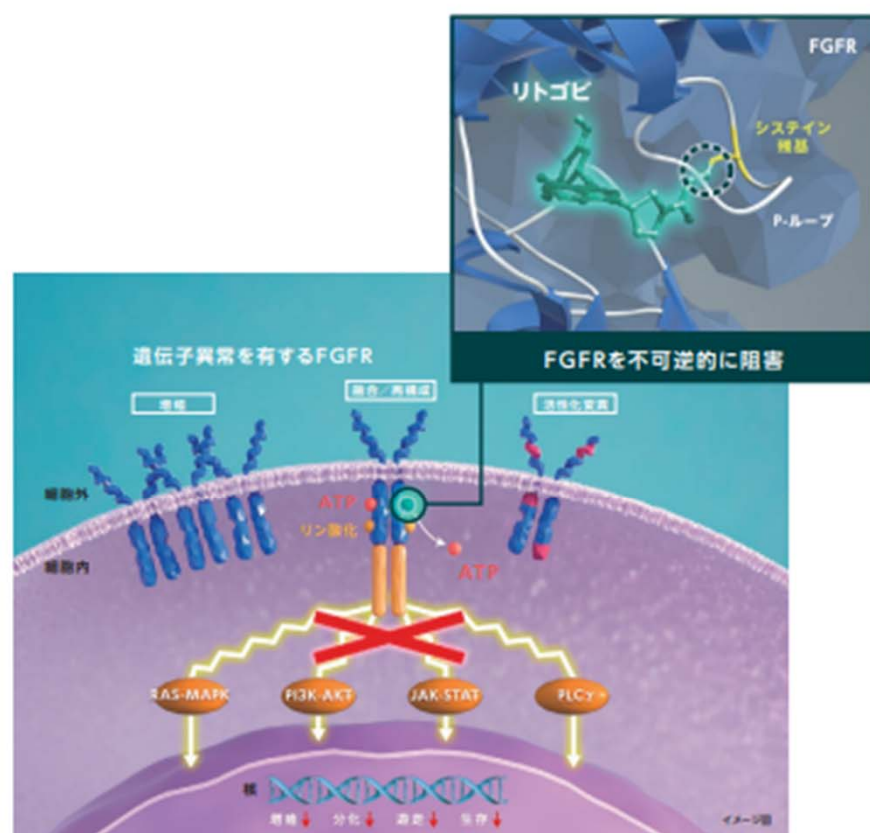
フチパチニブ錠

注) FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor (線維芽細胞増殖因子受容体)

作用機序

FGFRは、線維芽細胞増殖因子 (FGF) と結合して、細胞内シグナル伝達を活性化し、細胞の増殖、分化、遊走及び生存に関与する受容体型チロシンキナーゼです。FGFR遺伝子に異常が起こると、下流のシグナル伝達が恒常的に活性化され、癌化及び癌の進行が促進されると考えられています。実際に、胆道癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、骨髄腫等では、FGFR1~4に対する遺伝子増幅、変異、融合又は再構成等の様々な異常がみられています^①。

本剤は、キナーゼドメイン内にあるP-ループのシステイン残基と共有結合するFGFR阻害剤^②、FGFR1~4の4種類すべてを選択的かつ不可逆的に阻害します。FGFR遺伝子増幅、変異、融合又は再構成等の異常を有する癌細胞において細胞内シグナル伝達を抑制し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられています^③。



リトゴビ錠4mg 総合製品情報概要

効能又は効果

がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治療切除不能な胆道癌

用法及び用量

通常、成人には、フチパチニブとして1日1回20mgを空腹時に経口投与します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

副作用とその対策 特に注意を要する副作用

高リン血症

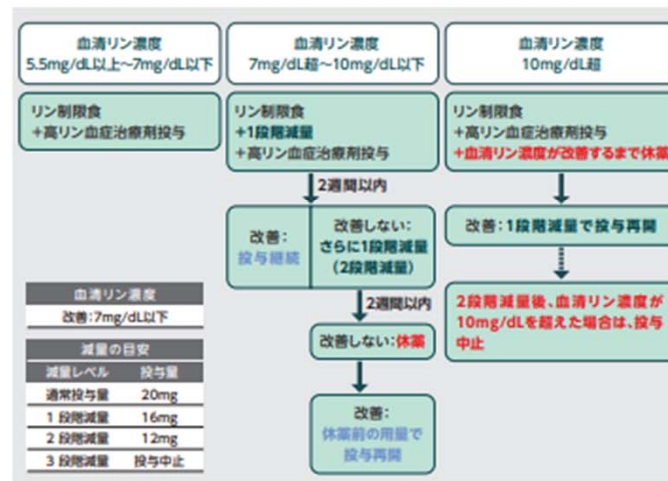
- 本剤投与により、高リン血症 (85.4%)、血中リン増加 (8.7%) 等の高リン血症 (91.3%) があらわれることがあります。
- 高リン血症は、FGFR1阻害作用に由来する副作用として知られています。
(解説) FGFR阻害剤が腎近位尿管上のFGFR1に結合し、FGF23によるリン利尿作用が阻害されることで生じると考えられています^④。
- 本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意してください。
- 高リン血症が認められた場合は、リン制限食や高リン血症治療剤を開始し、血清リン濃度に応じて本剤を休薬・減量するなど適切な処置を行ってください。

■ 高リン血症による主な症状^{①, ②)}

高リン血症は多くの場合無症状ですが、低カルシウム血症を誘発する場合があります。また、血清リン濃度高値の状態が長期間持続した場合は、二次性副甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症、異所性石灰化等をきたす恐れがあります。

■ 対処法

異常が認められた場合は、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止してください。



※リン制限食による食事指導を行う際は、必要に応じて管理栄養士等の指導のもと実施してください。

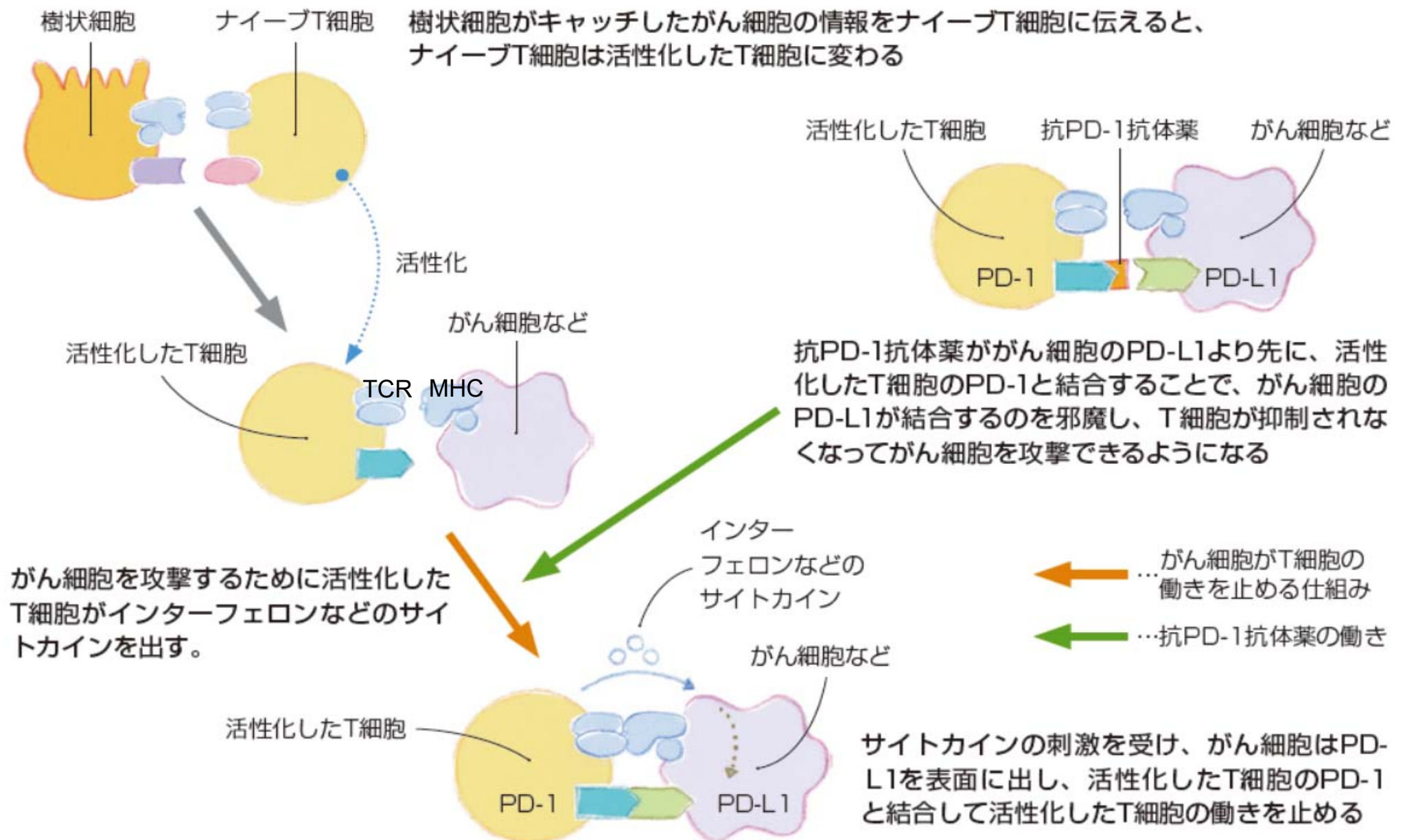
リン制限食について^⑤：

リンは、肉類、魚類、乳製品や大豆製品等に多く含まれ、食事のタンパク質の量と相関が認められています。不適切なリン制限は、タンパク質の摂取不足を引き起こし、栄養障害の原因となる可能性があるためご注意ください。

投与スケジュール(服薬時間)

一般名(商品名)	: 服用時間(備考)
ゲフィチニブ(イレッサ)	: 食後
エルロチニブ(タルセバ)	: 空腹時(食後で吸収増加)
クリゾチニブ(ザーコリ)	: 食後
ラパチニブ(タイケルブ)	: 空腹時(食後で吸収増加)
イマチニブ(グリベック)	: 食後
ニロチニブ(タシグナ)	: 空腹時(食後で吸収増加)
ダサチニブ(スプリセル)	: 食後
ソラフェニブ(ネクサバル)	: 食後(高脂肪食で吸収低下)
スニチニブ(スーテント)	: 食後
エベロリムス(アフィニトール)	: 食後/空腹時(食後で吸収低下)
アフアチニブ(ジオトリフ)	: 空腹時(高脂肪食で吸収低下)
アレクチニブ(アレセンサ)	: 空腹時が望ましい(食直後で吸収増加)

免疫チェックポイント阻害薬－抗PD-1抗体の働き－



MHC (Major Histocompatibility Complex) : 主要組織適合抗原複合体

TCR (T Cell Receptor) : T細胞抗原受容体

「もっと知ってほしいがんの免疫療法のこと」参照

免疫チェックポイントに関連する主な標的分子と治療薬

作用機序	一般名	商品名
抗CTLA-4抗体	イピリムマブ	ヤーボイ
	トレメリムマブ	イジユド
抗PD-1抗体	ニボルマブ	オプジーボ
	ペムブロリズマブ	キイトルーダ
	スパルタリズマブ	—
	セミプリマブ	リブタヨ
抗PD-L1抗体	アベルマブ	バベンチオ
	アテゾリズマブ	テセントリク
	デュルバルマブ	イミフィンジ

免疫チェックポイントに関連する主な標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名 (商品名)	がん腫
PD-1	抗体薬	注射	ニボルマブ (オプジーボ)	悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
			ペムブロリズマブ (キイトルーダ)	悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、腎細胞癌における術後補助療法、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、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、ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、治癒切除不能な胆道癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
			セミプリマブ (リブタヨ)	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

免疫チェックポイントに関連する主な標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名 (商品名)	がん腫
CTLA-4	抗体薬	注射	イピリムマブ (ヤーボイ)	根治切除不能な悪性黒色腫 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 根治切除不能な進行・再発の食道癌
			トレメリムマブ (イジュード)	〈イジュード点滴静注25mg〉 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌 〈イジュード点滴静注300mg〉 切除不能な肝細胞癌



免疫チェックポイントに関連する主な標的分子と治療薬

標的分子	分類	区分	一般名 (商品名)	がん腫
PD-L1	抗体薬	注射	アベルマブ (バベンチオ)	根治切除不能なメルケル細胞癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法
			アテゾリズマブ (テセントリク)	〈テセントリク点滴静注1200mg〉 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 進展型小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌 〈テセントリク点滴静注840mg〉 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 〈製剤共通〉 切除不能な胞巣状軟部肉腫
			デュルバルマブ (イミフィンジ)	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 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌 限局型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 切除不能な肝細胞癌 治癒切除不能な胆道癌 進行・再発の子宮体癌



※ 2022年5月改訂(第5版、効能変更、用法及び用量変更)

※ 2022年2月改訂

日本標準商品分類番号

874291

貯 法：2～8℃ 保存

有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

アテゾリズマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

テセントリク[®]点滴静注 840mg

テセントリク[®]点滴静注 1200mg

TECENTRIQ[®] for Intravenous Infusion

	点滴静注840mg	点滴静注1200mg
承認番号	30100AMX00261	23000AMX00014
販売開始	2019年11月	2018年4月

注1)PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

注2)注意—医師等の処方箋により使用すること

※ 2023年 6 月改訂 (第15版、効能変更、用法及び用量変更)

※ 2022年11月改訂 (第14版)

貯法：2～8℃ 保存

有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

キイトルーダ[®]点滴静注100mg

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

KEYTRUDA[®] Injection 100mg

※ 4. 効能又は効果

〈テセントリク点滴静注1200mg〉

- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌

〈テセントリク点滴静注840mg〉

- 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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)^{注)}
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 腎細胞癌における術後補助療法
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌
- 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
- ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
- がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
- 進行又は再発の子宮頸癌

※ ○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

注) 条件付き早期承認対象

進行・再発トリプルネガティブ乳がんに対する 免疫チェックポイント阻害薬の効果

〈IMpassion 130〉

	テセントリク＋ アブラキサン	プラセボ＋ アブラキサン
PFS 中央値	7.5ヶ月	5.0ヶ月
OS 中央値	25.0ヶ月	15.5ヶ月

(PD-L1陽性群)

〈KEYNOTE355〉

	キイトルーダ＋ 化学療法	プラセボ＋ 化学療法
PFS 中央値	9.7ヶ月	5.6ヶ月

(PD-L1陽性群)



ORIGINAL ARTICLE

Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer

BACKGROUND

Standard therapy for advanced endometrial cancer after failure of platinum-based chemotherapy remains unclear.

METHODS

In this phase 3 trial, we randomly assigned, in a 1:1 ratio, patients with advanced endometrial cancer who had previously received at least one platinum-based chemotherapy regimen to receive either lenvatinib (20 mg, administered orally once daily) plus pembrolizumab (200 mg, administered intravenously every 3 weeks) or chemotherapy of the treating physician's choice (doxorubicin at 60 mg per square meter of body-surface area, administered intravenously every 3 weeks, or paclitaxel at 80 mg per square meter, administered intravenously weekly [with a cycle of 3 weeks on and 1 week off]). The two primary end points were progression-free survival as assessed on blinded independent central review according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and overall survival. The end points were evaluated in patients with mismatch repair–proficient (pMMR) disease and in all patients. Safety was also assessed.

RESULTS

A total of 827 patients (697 with pMMR disease and 130 with mismatch repair–deficient disease) were randomly assigned to receive lenvatinib plus pembrolizumab (411 patients) or chemotherapy (416 patients). The median progression-free survival was longer with lenvatinib plus pembrolizumab than with chemotherapy (pMMR population: 6.6 vs. 3.8 months; hazard ratio for progression or death, 0.60; 95% confidence interval [CI], 0.50 to 0.72; $P<0.001$; overall: 7.2 vs. 3.8 months; hazard ratio, 0.56; 95% CI, 0.47 to 0.66; $P<0.001$). The median overall survival was longer with lenvatinib plus pembrolizumab than with chemotherapy (pMMR population: 17.4 vs. 12.0 months; hazard ratio for death, 0.68; 95% CI, 0.56 to 0.84; $P<0.001$; overall: 18.3 vs. 11.4 months; hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.51 to 0.75; $P<0.001$). Adverse events of grade 3 or higher occurred in 88.9% of the patients who received lenvatinib plus pembrolizumab and in 72.7% of those who received chemotherapy.

CONCLUSIONS

Lenvatinib plus pembrolizumab led to significantly longer progression-free survival and overall survival than chemotherapy among patients with advanced endometrial cancer. (Funded by Eisai and Merck Sharp and Dohme [a subsidiary of Merck]; Study 309–KEYNOTE-775 ClinicalTrials.gov number, NCT03517449.)

B All Patients

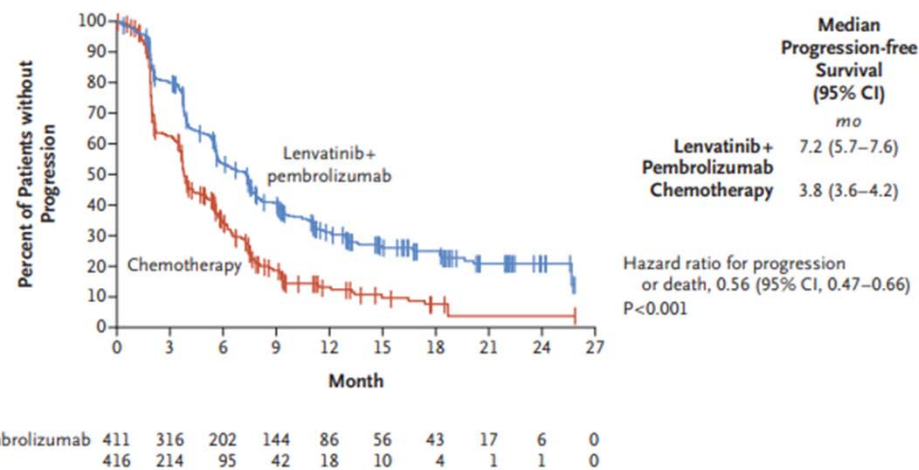


Figure 1. Progression-free Survival.

Panel A shows progression-free survival in the population of patients with advanced endometrial cancer with mismatch repair–proficient (pMMR) disease, and Panel B shows progression-free survival among all the patients. Tick marks indicate censored data.

B All Patients

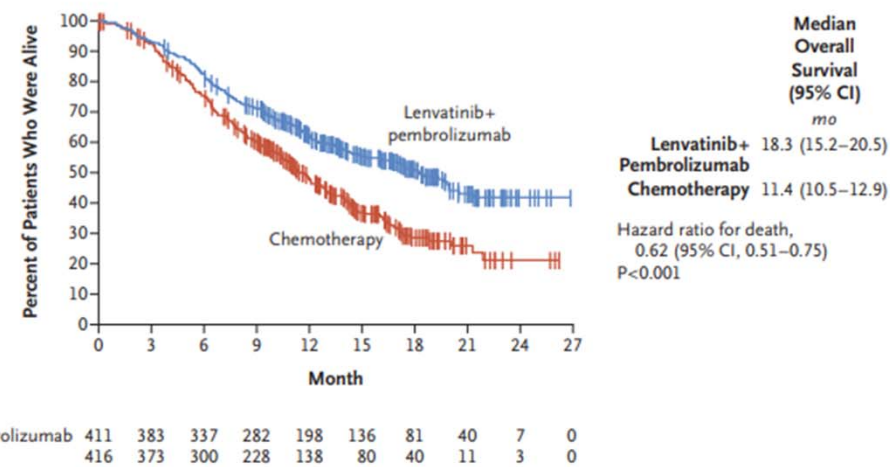


Figure 2. Overall Survival.

Tick marks indicate censored data.

がん免疫療法ガイドライン

2023年3月20日 発刊



適応拡大が急速に進むがん免疫療法の臓器横断的ガイドラインとして4年ぶりの大改訂となる第3版では、新たに登場した免疫チェックポイント阻害薬に加え、BiTE抗体やCAR-T細胞療法に関するエビデンスを収載した。また、近年急速に蓄積している臨床研究成果のシステムティックレビューに基づいた記載が大幅に追加された。免疫関連有害事象についても最新かつ適切な情報を提供している。さらに、5つの臓器横断的Background Questionを新設し、より充実した内容となった。

- 1 がん免疫療法の分類と作用機序
- 2 免疫チェックポイント阻害薬の副作用管理
- 3 がん免疫療法のがん種別エビデンス
- 4 がん免疫療法における背景疑問
(Background Question)

がん免疫療法ガイドライン

免疫チェックポイント阻害薬の副作用管理

皮膚障害	皮疹、白斑、乾癬
肺障害	間質性肺障害
肝・胆・膵障害	肝障害、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症、自己免疫肝炎、胆管炎
胃腸障害	下痢、腸炎、悪心・嘔吐、腸穿孔
心血管系障害	心筋炎、血管炎
腎障害	自己免疫性糸球体腎炎、間質性腎障害
神経・筋・関節障害	自己免疫性脳炎、無菌性髄膜炎、脊髄炎、脱髄性ニューロパチー(ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー)、重症筋無力症、筋炎、リウマチ性多発筋痛症、関節炎
内分泌障害	甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎皮質障害、下垂体不全、1型糖尿病、低血圧症、脱水、低ナトリウム血症、高カリウム血症
下垂体機能低下症	抗CTLA-4抗体で高頻度に生じる。食欲低下、倦怠感など非特異的な症状で発現することが多い。
副腎皮質機能低下症	抗CTLA-4抗体薬で、0.4～1.6%、抗PD-1/PD-L1抗体薬で1%未満。副腎クリーゼが疑われた場合には、ステロイドの投与。
眼障害	ぶどう膜炎、結膜炎、上強膜炎
その他	血小板減少、血友病A、無顆粒球症、溶血性貧血、血球貪食症候群、サイトカイン放出症候群(CRS)、インフュージョンリアクション

PARP阻害薬

標的分子	分類	区分	一般名(商品名)	がん腫
PARP	PARP阻害	経口	オラパリブ (リムパーザ)	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法、がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法
			ニラパリブ (セジューラ)	卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌



二重特異性抗体

分 類	一 般 名	商 品 名	承認年
マウス抗CD19／抗CD3二重特異性抗体	ブリナツモマブ	ビーリンサイト点滴静注用	2018
抗CD20 / 抗CD3 鎖二重特異性抗体	エプコリタマブ	エプキンリ皮下注	2023
ヒト化抗BCMA-抗CD3ε鎖二重特異性抗体	エルラナタマブ	エルレフィオ皮下注	2024
抗EGFR-抗MET二重特異性抗体	アミバンタマブ	ライブリバント点滴静注	2024
ヒト化抗CD20-抗CD3ε鎖二重特異性抗体	モスネツズマブ	ルンスミオ点滴静注	2024
ヒト抗BCMA-抗CD3ε鎖二重特異性抗体	テクリスタマブ	テクベイリ皮下注	2024
抗DLL3 / 抗CD3 一本鎖二価二重特異性抗体	タルラタマブ	イムデトラ点滴静注用	2024

CAR-T細胞療法

リンパ腫を対象としたCAR-T細胞療法として、キムリア、イエスカルタ、ブレヤンジが国内で承認されています。

商品名	一般名	適応
キムリア	チサゲンレクルユーセル	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
イエスカルタ	アキシカブタゲンシロルユーセル	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞、リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫
ブレヤンジ	リソカブタゲンマラルユーセル	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

「CAR-T細胞療法」は、患者自身の免疫細胞であるT細胞（Tリンパ球）を使ったがん治療法。「CAR-T細胞」とは、T細胞にCAR遺伝子を組み込んだもので、がん細胞を見つけて攻撃・破壊する働きを有する。

日本癌治療学会会員各位

一般社団法人日本癌治療学会
 がん診療ガイドライン委員会
 制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ
 委員長 青儀 健二郎

HER2 陰性 CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃がんに対する
 ゾルベツキシマブ併用一次化学療法における制吐療法
 (制吐薬適正使用ガイドライン速報)

表1 各臨床試験におけるゾルベツキシマブの悪心・嘔吐(有害事象)の発現状況(文献3より抜粋)

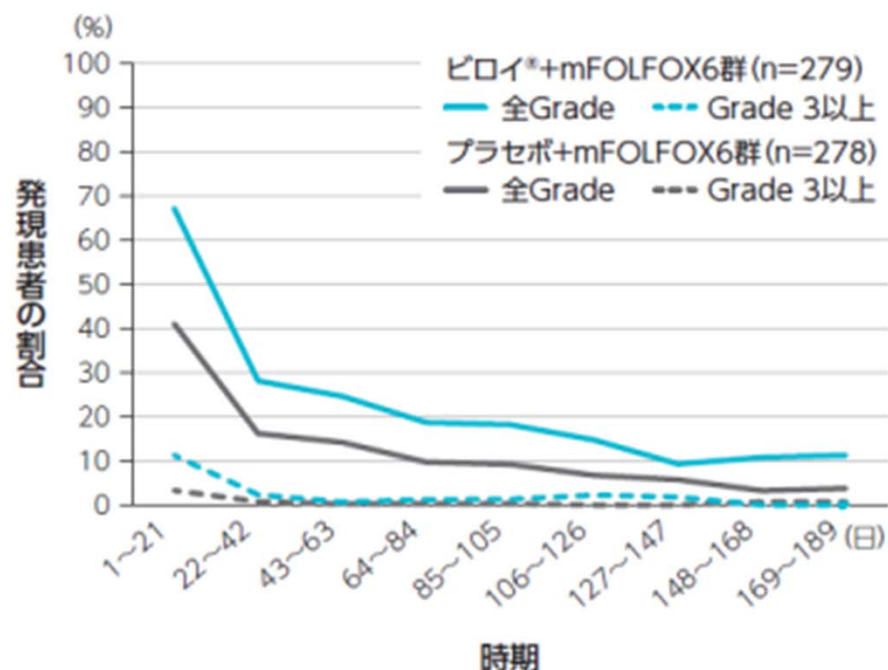
有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験				GLOW試験			
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)		プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)		ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)		プラセボ+ CAPOX群 (n=249)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
悪心・嘔吐*	249(89.2)	61(21.9)	188(67.6)	24(8.6)	208(81.9)	42(16.5)	149(59.8)	10(4.0)
悪心	230(82.4)	45(16.1)	169(60.8)	18(6.5)	174(68.5)	22(8.7)	125(50.2)	6(2.4)
嘔吐	188(67.4)	45(16.1)	99(35.6)	16(5.8)	168(66.1)	31(12.2)	77(30.9)	9(3.6)
レッチング†	6(2.2)	1(0.4)	3(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0

例数(%)

*: MedDRA ver. 25.0の基本語「悪心」、「嘔吐」、「嘔吐性嘔吐」、「レッチング†」、「周期性嘔吐症候群」に該当する事象を集計

†: 空嘔吐

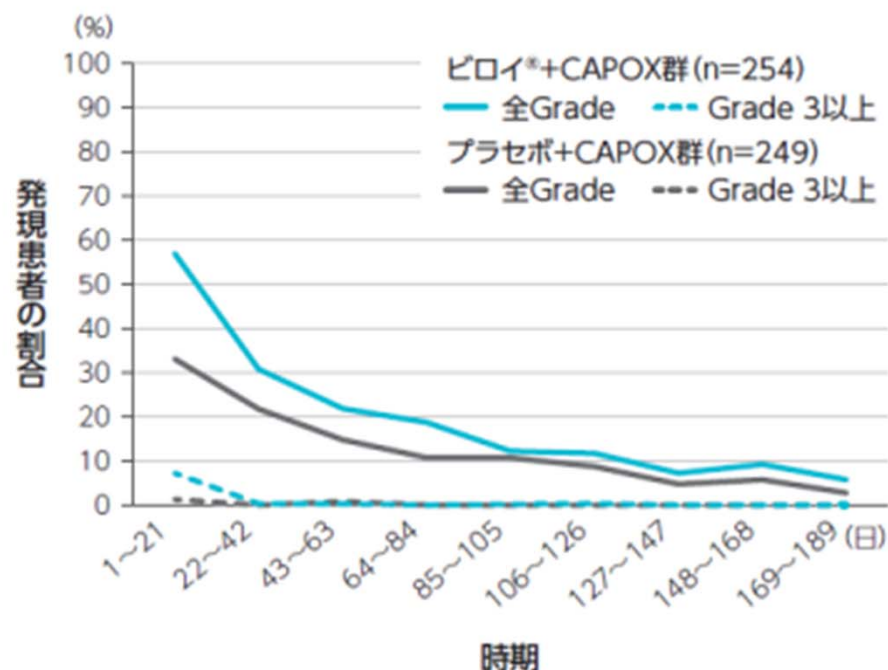
SPOTLIGHT試験



全Grade									例数(%)
ピロイ®+ mFOLFOX6群	188/279 (67.4)	78/279 (28.0)	66/265 (24.9)	47/252 (18.7)	44/238 (18.5)	34/228 (14.9)	21/220 (9.5)	23/212 (10.8)	22/193 (11.4)
プラセボ+ mFOLFOX6群	114/278 (41.0)	45/278 (16.2)	38/268 (14.2)	26/264 (9.8)	24/254 (9.4)	16/233 (6.9)	13/225 (5.8)	7/213 (3.3)	7/186 (3.8)

Grade 3以上									
ピロイ®+ mFOLFOX6群	31/279 (11.1)	6/279 (2.2)	2/265 (0.8)	4/252 (1.6)	3/238 (1.3)	6/228 (2.6)	4/220 (1.8)	1/212 (0.5)	0/193
プラセボ+ mFOLFOX6群	9/278 (3.2)	2/278 (0.7)	1/268 (0.4)	1/264 (0.4)	1/254 (0.4)	0/233	0/225	2/213 (0.9)	2/186 (1.1)

GLOW試験

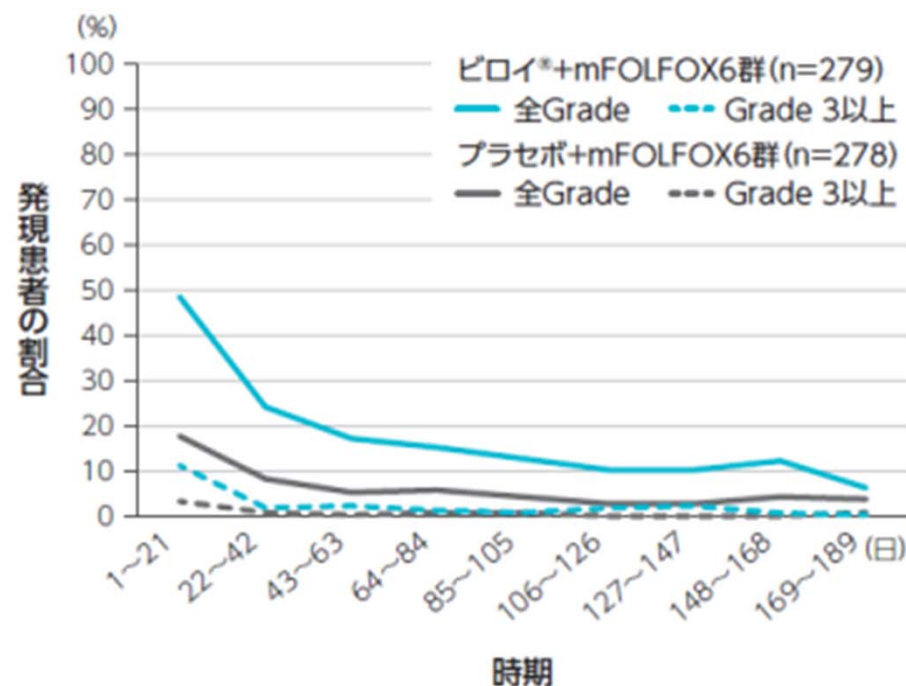


全Grade									例数(%)
ピロイ®+ CAPOX群	145/254 (57.1)	78/254 (30.7)	51/233 (21.9)	40/212 (18.9)	25/201 (12.4)	22/188 (11.7)	13/174 (7.5)	14/151 (9.3)	8/133 (6.0)
プラセボ+ CAPOX群	83/249 (33.3)	54/249 (21.7)	35/234 (15.0)	24/222 (10.8)	23/209 (11.0)	17/188 (9.0)	9/176 (5.1)	9/156 (5.8)	4/135 (3.0)

Grade 3以上									
ピロイ®+ CAPOX群	19/254 (7.5)	1/254 (0.4)	1/233 (0.4)	0/212	1/201 (0.5)	1/188 (0.5)	0/174	0/151	0/133
プラセボ+ CAPOX群	3/249 (1.2)	1/249 (0.4)	2/234 (0.9)	0/222	0/209	0/188	0/176	0/156	0/135

図2 各期間ごとのゾルベツキシマブの悪心発現割合(文献3より抜粋)

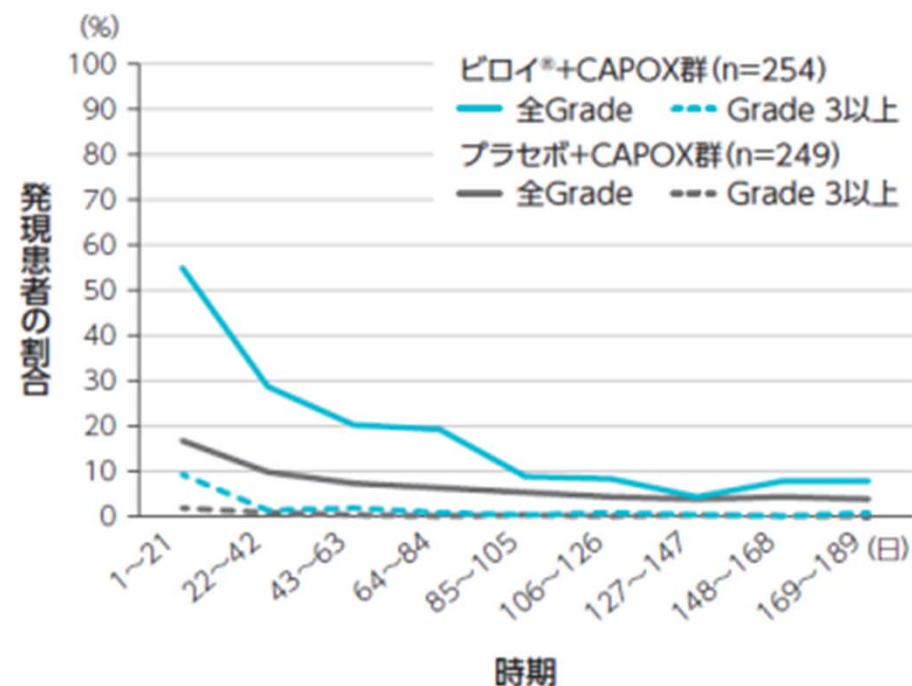
SPOTLIGHT試験



全Grade		例数(%)							
ピロイ®+ mFOLFOX6群	136/279 (48.7)	67/279 (24.0)	46/265 (17.4)	38/252 (15.1)	31/238 (13.0)	23/228 (10.1)	23/220 (10.5)	26/212 (12.3)	12/193 (6.2)
プラセボ+ mFOLFOX6群	50/278 (18.0)	23/278 (8.3)	15/268 (5.6)	15/264 (5.7)	11/254 (4.3)	7/233 (3.0)	6/225 (2.7)	9/213 (4.2)	7/186 (3.8)

Grade 3以上		例数(%)							
ピロイ®+ mFOLFOX6群	31/279 (11.1)	5/279 (1.8)	6/265 (2.3)	3/252 (1.2)	2/238 (0.8)	4/228 (1.8)	5/220 (2.3)	2/212 (0.9)	1/193 (0.5)
プラセボ+ mFOLFOX6群	10/278 (3.6)	3/278 (1.1)	1/268 (0.4)	3/264 (1.1)	2/254 (0.8)	0/233 (0.0)	0/225 (0.0)	0/213 (0.0)	2/186 (1.1)

GLOW試験



全Grade		例数(%)							
ピロイ®+ CAPOX群	139/254 (54.7)	73/254 (28.7)	47/233 (20.2)	41/212 (19.3)	18/201 (9.0)	16/188 (8.5)	8/174 (4.6)	12/151 (7.9)	10/133 (7.5)
プラセボ+ CAPOX群	42/249 (16.9)	25/249 (10.0)	17/234 (7.3)	14/222 (6.3)	11/209 (5.3)	8/188 (4.3)	7/176 (4.0)	7/156 (4.5)	5/135 (3.7)

Grade 3以上		例数(%)							
ピロイ®+ CAPOX群	24/254 (9.4)	4/254 (1.6)	4/233 (1.7)	2/212 (0.9)	1/201 (0.5)	2/188 (1.1)	1/174 (0.6)	0/151 (0.0)	1/133 (0.8)
プラセボ+ CAPOX群	5/249 (2.0)	2/249 (0.8)	1/234 (0.4)	0/222 (0.0)	1/209 (0.5)	0/188 (0.0)	1/176 (0.6)	0/156 (0.0)	0/135 (0.0)

図3 各期間ごとのゾルベツキシマブの嘔吐発現割合(文献3より抜粋)

ART-123(リコモジュリン®)の「化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)の感覚異常症状の発症抑制」に関する日本国内第3相臨床試験の開始について

2025年6月27日

旭化成ファーマ株式会社

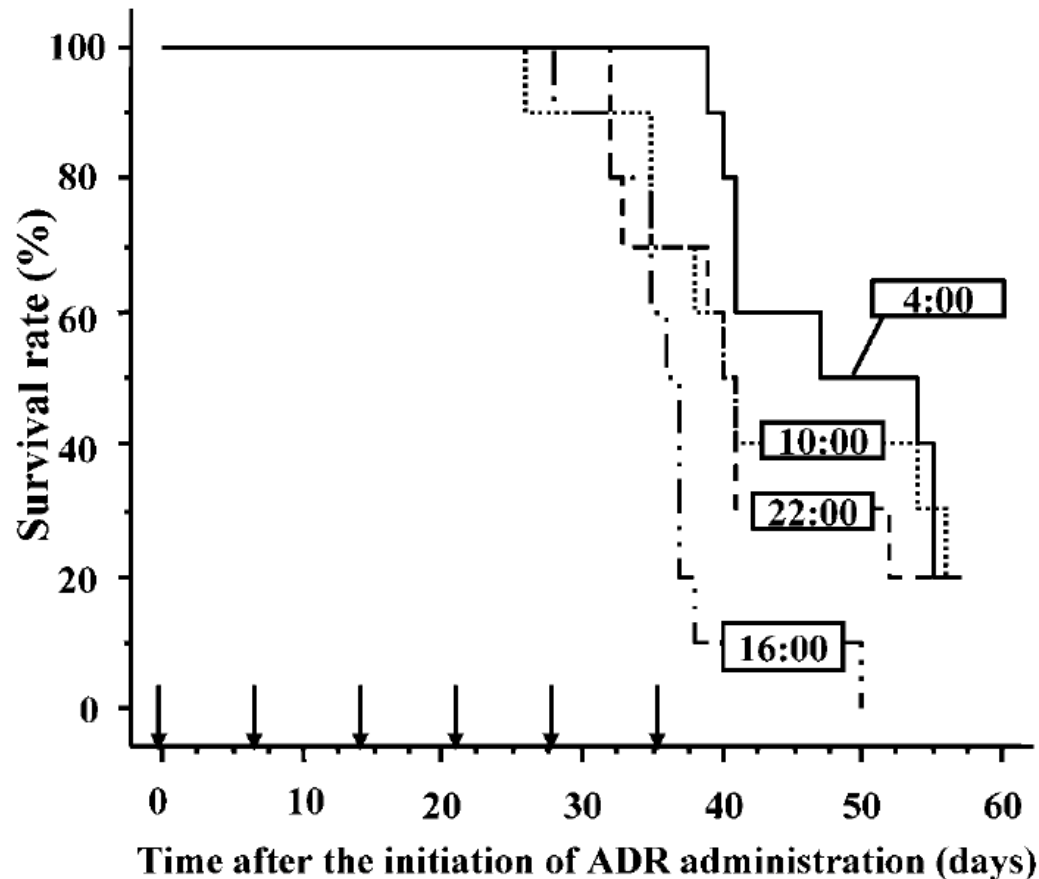
旭化成ファーマ株式会社は、ART-123(一般名: **トロンボモデュリン アルファ**(遺伝子組換え)、日本での販売名:「**リコモジュリン®点滴静注用12800**」、以下「本剤」)の「**化学療法誘発性末梢神経障害(Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: CIPN)の感覚異常症状の発症抑制**」に関する日本国内第3相臨床試験において、最初の患者さんへの投与が開始されましたので、お知らせします。

がん化学療法のうち、白金製剤、タキサン系製剤、ビンカアルカロイド系製剤などは末梢神経障害を誘発することが知られています。この化学療法誘発性末梢神経障害(以下「CIPN」)は四肢末梢の痺れや痛みを特徴とし、重症度が増すと日常生活に支障を来すだけでなく、化学療法の減量・中止を余儀なくされる可能性があり、患者さんの予後に影響を及ぼしかねないため臨床上の課題とされています。しかしながら、**現在CIPNに対して明らかな有効性を示す確立された予防薬および治療薬はありません。**

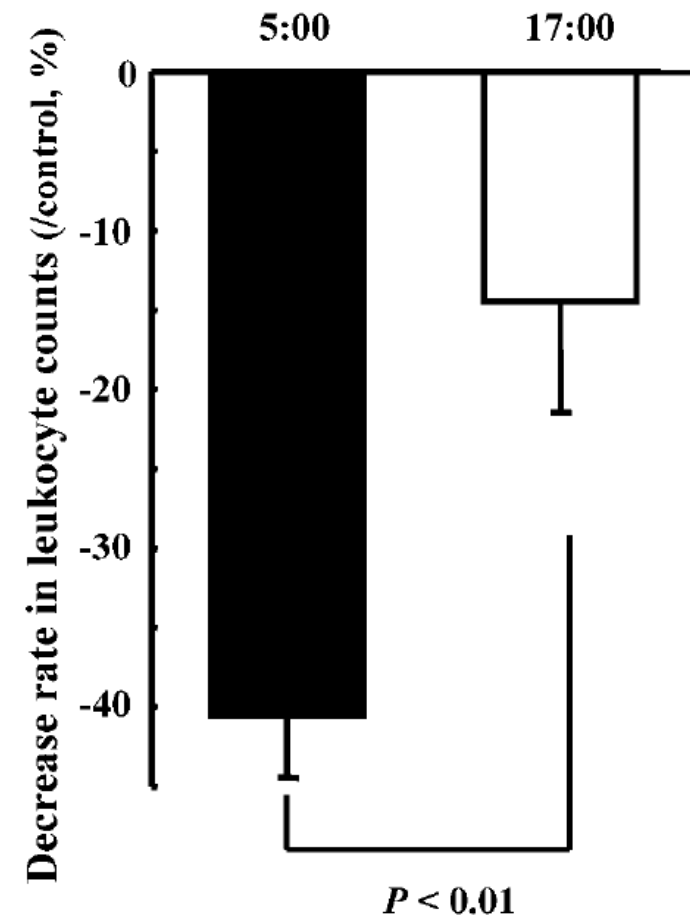
これまでに実施された**本剤の第1相試験および第2相試験で、本剤のCIPNに対する有効性および忍容性が示唆**されました。この試験結果に基づき、今後の臨床開発について当局と協議した結果、本試験を実施することになりました。本試験では、大腸癌と診断され、かつ白金製剤であるオキサリプラチンを含む化学療法を施行する患者さんを対象として本剤の有効性を評価します。

時間治療を加味した抗がん剤投与について

A) adriamycin



B) irinotecan hydrochloride



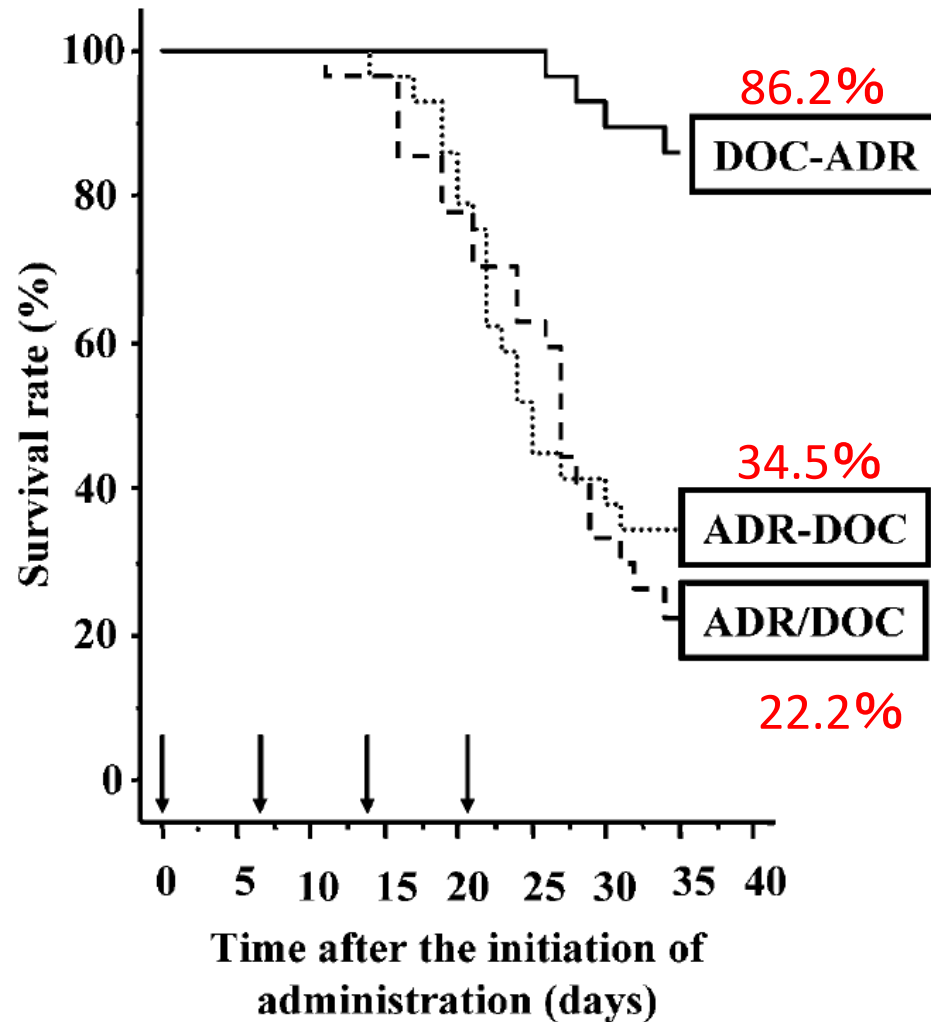
時間薬理・時間治療の1例

A)ラットにアドリアマイシン(5mg/kg)を投与。

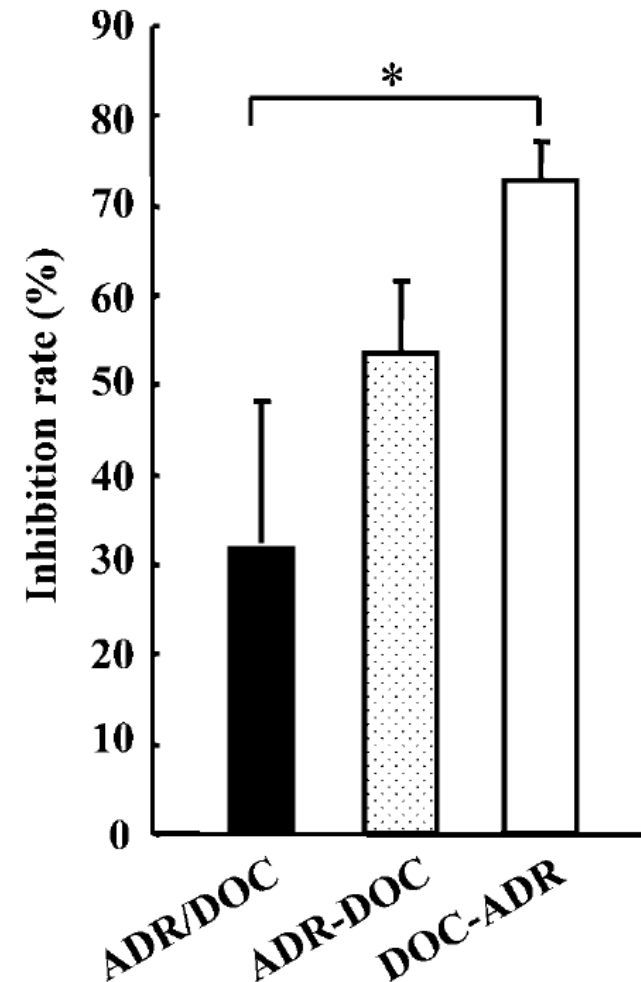
B)イリノテカン(100mg/kg)投与し、3日後に白血球を測定

時間治療を加味した抗がん剤併用療法について

A) Toxic death



B) Antitumor effect



マウス

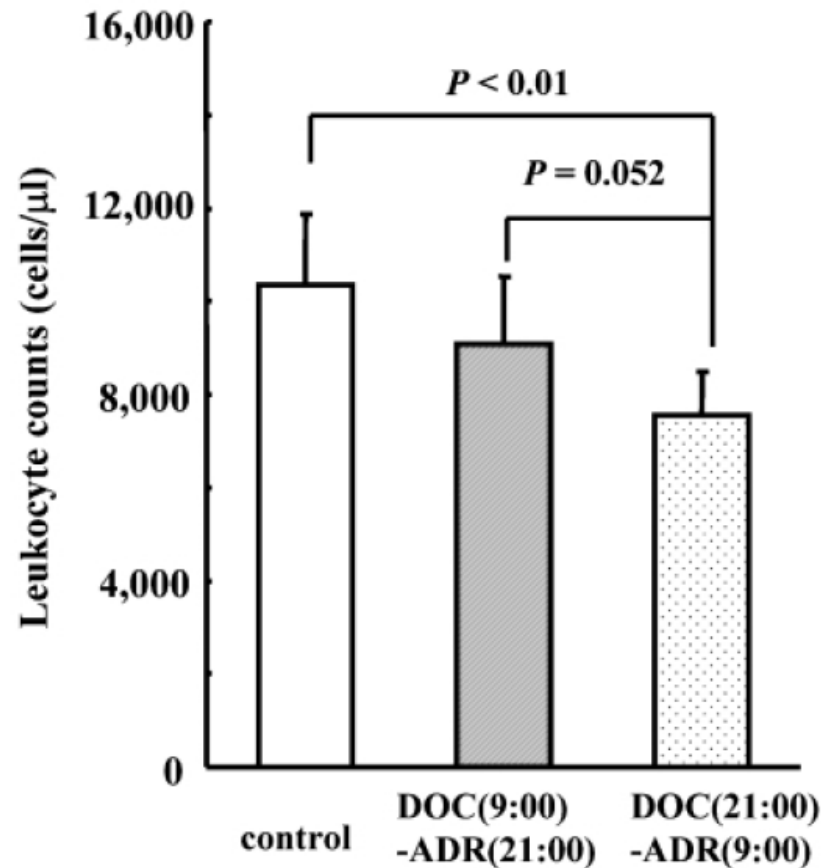
ADR/DOC: 同時投与群

ADR-DOC: ADR 投与後、12時間目にDOC投与群

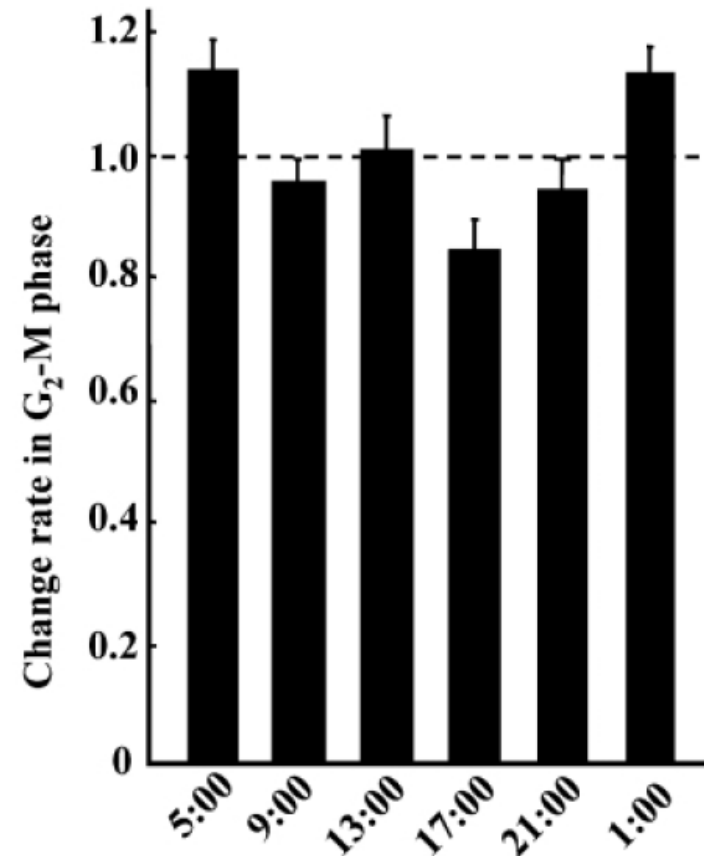
DOC-ADR: DOC 投与後、12時間目にADR投与群

時間治療を加味した抗がん剤併用療法について

A) myelosuppression



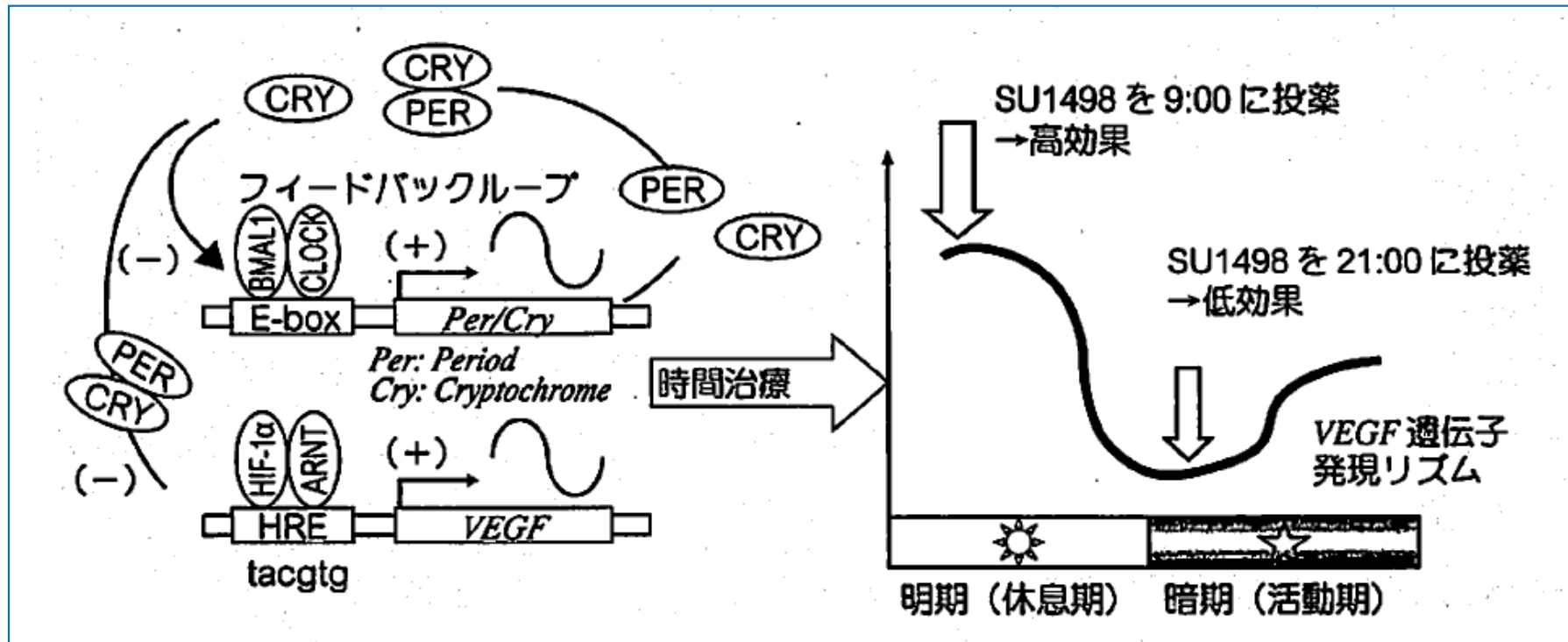
B) Cell cycle in myelocyte cells



- A) DOCとADMを投与し、10日目に白血球の値を測定
B) マウス骨髓球の細胞周期の日内変動



血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の日周リズム



がん細胞の増殖および血管新生に関わる血管内皮細胞増殖因子(VEGF: vascular Endothelial growth factor)は日周リズムが存在し、時計遺伝子によって制御されている。

種々のがん細胞を移植したマウスを対象に、血管新生阻害薬は、明期(休息期)開始時刻である9:00投薬において、暗期(活動期)開始時刻である21:00投薬と比較して、より高い抗腫瘍効果を示す。

その機序として血管新生阻害薬の標的分子の1つであるVEGFの発現量は、腫瘍組織内で日周リズムを示し、その発現量が高まる9:00投薬で21:00投薬と比較して腫瘍の増殖が有意に抑制される。

参考文献

- ① 外来がん化学療法Q&A じほう
- ② 経口抗がん薬ハンドブック じほう
- ③ がん化学療法レジメン管理マニュアル 医学書院
- ④ がん免疫療法ガイドライン 第2版 金原出版
- ⑤ 時間薬理学による最新の治療戦略 医薬ジャーナル社
- ⑥ SAFE-DI
- ⑦ 原著論文、総説、適正使用ガイド等
- ⑧ 分子標的治療薬 中外医学社
- ⑨ がん薬物療法の支持療法マニュアル 南江堂
- ⑩ 新臨床腫瘍学 改定第5版 南江堂
- ⑪ がん必須ポイント じほう
- ⑫ 原著論文、総説、適正使用ガイド等
- ⑬ 薬理学 疾病のなりたちと回復の促進 医学書院
- ⑭ 制吐薬適正使用ガイドライン
- ⑮ ファルマシア 419-423 Vol 51 2015

