

外来におけるティーエスワン処方 of 安全管理手順に関する検討

分担研究者 中根実 武蔵野赤十字病院 腫瘍内科 部長

研究要旨:

ティーエスワン（TS-1）の外来処方後に重度の有害事象に至る症例は現在においても散見される。経口抗がん剤の開発が加速しレジメンも複雑化する状況にあるが、現行の電子カルテを用いても安全管理が向上したとはいえない。多職種チームで TS-1 の処方が安全に行えること、すなわち、処方を受けた患者および/または家族への服薬指導の実施が確実にできること、主治医からの説明の確認および外来診察フォローの確認とフィードバックが確実にできることを目標に「経口抗がん剤服薬管理指針」(TS-1 版)を作成した。今後、臨床で試行する予定である。

A. 研究目的

ティーエスワン（一般名：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤/顆粒剤，商品名：ティーエスワン配合カプセル/顆粒，以下 TS-1）は，多くのがん種に有効性が認められ，日常診療における標準治療薬として広く用いられている経口抗がん剤である。本剤には，抗腫瘍作用の本質であるフルオロウラシル（5-FU）の体内動態を改善するためのモジュレーターが配合されているため，抗腫瘍効果の向上を得ることができる一方で，骨髄抑制，特に好中球減少の有害事象が増加するという特性がある。特に，高齢者や全身状態の低下した症例に対して本剤が投与された場合には，発熱性好中球減少（FN）に至るリスクが高まる可能性がある。実際，本剤の処方後に高度の FN となり死亡に至った症例も全国的に報告されてきた。当院においても，本剤は複数の診療科で数多く処方され，こうしたリスクは同様に存在する。こうした状況をふまえ，院内における管理指針の作成を行うこととした。

B. 研究方法

院内の複数部門の職種で構成されるワーキンググループ（WG）によって，約半年間に 6 回の会合を行った。構成部門（職種）は，医療

安全推進室（医師と看護師），腫瘍内科（医師），耳鼻咽喉科（医師），呼吸器科（医師），外来化学療法室（がん化学療法認定看護師），看護部（がん専門看護師），病棟（がん化学療法認定看護師ら），薬局（がん化学療法認定薬剤師ら）とした。主たる目標は TS-1 の処方が安全に行えることであり，具体的には，処方を受けた患者および/または家族への服薬指導の実施が確実にできること，主治医からの説明の確認および外来診察フォローの確認とフィードバックが確実にできることとした。

（倫理面への配慮）本管理手順の試行期間（耳鼻咽喉科および歯科・口腔外科の外来患者を対象）は短期間（概ね 3 ヶ月間）とし，その間に指摘された問題点を早期に解決し，他の診療科の患者まで対象を順次拡大する方針とした。

C. 研究結果

WG によって，最終的に「経口抗がん剤服薬管理指針 Ver.1.0」としてまとめられ，当院の耳鼻咽喉科および歯科・口腔外科の外来において TS-1 を処方された患者を対象として運用を開始することになった（図 1, 2, 3）。

D. 考察

2011 年 11 月以降，当院に電子カルテ（富

士通システム)が導入された。同システムに付設されている「レジメン機能」を用いることにより、点滴製剤を含む化学療法レジメンを診療科別に登録し、可視化することができるようになり、唐突または独善的な化学療法の医師指示は不可能となり、エビデンスに基づく標準治療の実践、ならびに、医療者・患者双方のあらゆる面でのリスク軽減という点で一定の基盤が構築された。

一方、経口抗がん剤は、昨今の薬剤開発の著しい進歩によって、その種類は多岐に渡り、レジメンも点滴製剤のみの組み合わせだけでなく、点滴製剤+経口剤、経口剤のみと複雑化し、当院に導入されている電子カルテの「レジメン機能」では管理できないという問題点に早くも直面している。

経口抗がん剤処方の特徴は、患者側においては、点滴を受けずに治療が受けられる点(針刺入の痛みがない、一定期間は在宅で継続できるなど)が最大の利点となるが、医療者側においては、医師であれば比較的容易に処方できてしまう、投与量や投与期間の管理がチーム医療として確立されていない(看護師や薬剤師による服薬指導が行き届かない、在宅内服中に生じた有害事象への対応が十分に行き届かないなど)の問題点がクローズアップされ、これらは経口抗がん剤を処方されている外来患者において発生し得る重度の有害事象に対するリスクを如何にマネジメントするかという課題でもある。

このような視点から、経口抗がん剤の外来処方に関して最大限の取り組みを行うことは、がん医療の質の向上と医療安全の推進に寄与すると考えられる。

今回のWGによる議論によって作成された「経口抗がん剤服薬管理指針」は多職種が経時的に関わることができるようになっている

ことから、その最終目的(処方を受けた患者および/または家族への服薬指導の実施が確実に行えること、主治医からの説明の確認および外来診察フォローの確認とフィードバックが確実に行えること)が達成されることを期待したい。本管理手順は試験的に、耳鼻咽喉科および歯科・口腔外科の外来患者を対象に実行していくことになるが、その試行期間は概ね3ヶ月間とし、その間に指摘された問題点を早期に解決し、他の診療科の患者まで対象を順次拡大する方針となっている。

E. 結論

TS-1の外来処方において多職種が経時的に関わることで、管理手順の目標が達成され、本剤のアドヒアランスの向上に加え、有害事象の早期発見および早期対策にまでつながることも期待される。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記なし

2. 学会発表

- 1) 妊娠中に合併した腎細胞がんに対する治療経験 武蔵野赤十字病院 腫瘍内科 中根実, 御子柴道路朗, 山口雄. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会(2012年)

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特記なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図表:「武蔵野赤十字病院 経口抗がん剤服薬管理指針 Ver1.0」(耳鼻咽喉科・歯科口腔外科 トライアル用)より引用





資料 2

ティーエスワン (TS-1) を内服する患者さまへ

＜投与スケジュール＞		
TS-1カプセル (80-120mg/日)	1～28日目 内服	29～42日目 休薬
1コース 42日間		

薬品名	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
内服日																												
TS-1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
副作用発現時期	自覚所見	発疹、かゆみ、吐き気、下痢（口内炎と同時に起った場合は特に注意！）							食欲不振、口内炎、発疹、下痢							下痢、色素沈着												
	他覚所見（検査値）								白血球減少 AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇							貧血（ヘモグロビン減少） 血小板減少							ビリルビン上昇					

TS-1の内服を開始されてからは、次の点に気をつけて下さい。

症状	具体的には	日々の観察記録	病院連絡
 発疹	腕やお腹などの皮膚に赤い発疹が出てくる場合があります。	1日1回は腕やお腹の皮膚を観察してみましょう。	発疹が広がり始めた場合には連絡を。
 吐き気嘔吐	味覚や嗅覚の変化を伴って吐き気や嘔吐を催すこともあります。	嘔吐があった場合には1日の嘔吐回数を記録しましょう。普段と比べた食事摂取量を大きめに（1/2, 1/3など）記録しましょう。	倦怠感を伴う。食事がとれない。
 下痢	普段よりも排便回数が増えた（プラス4回）、普段よりも便がゆるくなった（軟便、泥状便、水様便）、腹痛（差し込み痛など）を伴っている。	トイレで便の状態に注意を向けて、1日の排便回数と便の性状を記録しましょう。	水のような下痢便。下痢が2日以上続いている。腹痛が強い。倦怠感を伴う。食事がとれない。
 口内炎	口の中、口唇、舌に違和感がある。粘膜がザラザラしてきた。舌の先や唇の裏が痛くなってきた。鏡でみると荒れているなど。	食事や飲水の際に口の中に違和感がないかに注意を向けてみてください。	痛くて食事がとれない。
 発熱	体温が38℃以上の場合は「発熱あり」です。白血球の低下、細菌の感染などが考えられます。寒気やほてりを伴うことがあります。	1日1回は必ず測定して記録をつけましょう。寒気やほてりを感じた時にはその都度測定してみてください。	38℃以上の体温が続く場合（薬を用いずに2時間後の測定で同様に38℃を越えていた場合）

副作用発現時期と対処法初回説明書(スタッフ用)

＜投与スケジュール＞	
TS-1カプセル (80-120mg/日)	1～28日目 内服
	29～42日目 休薬
1コース 42日間	

日付	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
薬品名																													
内服日																													
TS-1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
副作用発現時期	自覚所見 発疹、かゆみ、吐き気、 下痢(口内炎と同時に起 こった場合は特に注 意！)							他覚所見 (検査値) 白血球減少 AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇							下痢、色素沈着 貧血(ヘモグロビン減少) 血小板減少							ビリルビン上昇							
要確認項目	<input type="checkbox"/> 治療方針(病名告知)を確認 (治療の同意の確認) <input type="checkbox"/> 医師から受けたTS-1の説明内容を確認 <input type="checkbox"/> 併用禁忌薬剤がないことを確認(下記参照※1 過去7日以内の投与も不可) 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬服用中でないことまたは中止後少なくとも7日以上を経過していること <input type="checkbox"/> 次回の外来予約と採血オーダーがあることを確認																												
副作用指導項目	<input type="checkbox"/> TS-1の説明書(大鵬薬品発行冊子)を用いて注意事項について説明 <input type="checkbox"/> 開始後数日以内に起こる全身の痒み、発疹が出現する可能を説明する(p.36) (皮膚症状出現時は医師へ相談を) <input type="checkbox"/> 悪心・嘔吐・食欲不振時の対処を説明する (p.29,30) (匂いの強い食材を控える、脱水予防のための水分摂取、制吐剤服用) <input type="checkbox"/> 下痢の対処を説明する (脱水予防のための水分摂取、整腸剤などの服用) (p.31,32) <input type="checkbox"/> 口内炎の予防を説明する (口腔内を清潔に保つ)(p.33,34) <input type="checkbox"/> 味覚の変化がおこる可能性を説明する (ひどい時は医師へ相談を) (p.36) <input type="checkbox"/> 易感染状態のため、うがい・手洗いの説明をする(p.23,24) <input type="checkbox"/> 38℃以上の発熱時の対処を説明する(p.23) <input type="checkbox"/> 貧血の対処について説明する(p.25,26) (十分な休養、睡眠をとり、無理をしない。蛋白質やビタミンB12を多く含む食事をとる) <input type="checkbox"/> 出血予防について説明する (けがや転倒に注意する、激しい動作やスポーツは避ける) (p.27,28) <input type="checkbox"/> 手足症候群・色素沈着の予防について説明する (直射日光を避ける、保湿する) (p.35) <input type="checkbox"/> 流涙がおこる可能性を説明する (ひどい時は医師へ相談を) (p.39)																												

※1 併用禁忌薬(過去7日以内の投与も不可)
 ・フッ化ピリミジン系抗がん剤(ユーゼル・5-FU・フルツロン・フトラフル・ミフロール・ヤマフルetc)
 ・ユーゼル、アイソボリン等を含む化学薬品
 ・フッ化ピリミジン系抗真菌剤(アンコチル・ドメラジン・アルシトシン・ココールetc)
 (併用注意薬品:フェニトイン、ワルファリンカリウム、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、フロセミド、ピレタニド)

