

厚生労働省科学研究費補助金

がん臨床研究事業

外来化学療法におけるチーム医療の整備と検証に関する研究

課題番号 (H24-がん臨床-一般-012)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

高橋俊二

(公益財団法人がん研究会有明病院・総合腫瘍科 部長)

平成 25(2013)年 5 月

研究報告書目次

厚生労働省科学研究費補助金

がん臨床研究事業

外来化学療法におけるチーム医療の整備と検証に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 : 高橋俊二

目 次

.総括研究報告書

外来化学療法におけるチーム医療の整備と検証に関する研究・・・・・・・・ 高橋俊二

.研究分担報告書

1. 外来化学療法におけるチーム医療の整備と検証に関する研究・・・・・・・・ 伊藤良則
2. 民間総合病院における外来化学療法チーム医療の整備と検証に関する研究・・・・・・・・
山内照夫
3. 乳癌化学療法 A C 療法施行時の支持療法に関する研究・・・・・・・・ 齊藤光江
4. 外来におけるティーエスワン処方 of の安全管理手順に関する検討・・・・・・・・ 中根 実

.研究成果の刊行に関する一覧

.研究成果の刊行物・別刷

外来化学療法におけるチーム医療の整備と検証に関する研究

研究代表者 高橋俊二・公益財団法人がん研究会有明病院総合腫瘍科・部長

研究要旨

がん拠点病院でもそれぞれ全く異なる性格を持つ病院におけるチーム医療推進の問題点を明らかにしてその改善策を検討した。また、分子標的治療が今まで未導入の臓器領域においてチーム医療を進めることにより迅速円滑な導入を図った。更に、チーム医療推進状況の評価体系を確立するために QI 指標を用いてプロセスアウトカムを評価する試みを行うとともに、東京都拠点病院等へのアンケートを行った。

A. 研究目的

現状の外来化学療法の問題点を明らかにし、がん患者の QOL と安全を更に改善するための方策を、がん拠点病院の中でも性格が異なる病院において模索し、外来化学療法の新たなチーム医療モデルを作成する。

B. 研究方法

1. 異なる性格を持つ拠点病院における外来化学療法における問題点を明らかにして改善策を検討する。
2. 従来分子標的治療が存在しなかった領域における新規の分子標的治療薬の導入について、チーム医療による安全な治療導入とマニュアル作成を行う。
3. チーム医療改善の客観的な評価体系を作成し、東京都がん拠点病院、研修プログラム参加病院へのアンケート等により検討する。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に関する倫理指針に従って行う。

C. 研究結果

1. 異なる性格を持つ拠点病院における外来化学療法における問題点を、各病院の外来化学療法担当医を中心に提示して改善策を検討した（図 1-3）。1)がん研究会有明病院：即時

に対応が必要な有害事象（114件/年）は過敏反応83%、血管外漏出17%であった。多様化する治療に対応できる外来治療管理体制の検討が必要と考えられた。2)順天堂大学病院：乳癌化学療法 A C 療法施行時の支持療法に関する研究を行い、アプレピタント・デキサメサゾン・セロトニン受容体拮抗剤の3剤が有効であることを確認した。3)聖路加国際病院：安全性確保に対する人員確保と配置ならびに経口抗がん剤・分子標的薬管理の体制整備の必要性が指摘された。4)武蔵野赤十字病院：外来経口抗がん剤の服薬管理指針の有効性の指摘がなされた。

2. 従来分子標的治療が存在しなかった領域（頭頸科、整形外科）における新規の分子標的治療薬の導入について、がん研有明病院の腫瘍内科医・各診療科医師、外来看護師、外来治療センター看護師、外来担当薬剤師による検討を行い、チーム医療による安全な治療導入とマニュアル作成を行った（図 4, 5）。

3. 東京都がん拠点病院における外来がん薬物療法の実態をアンケート形式で詳細に調査し、化学療法全般の体制整備（説明同意、レジメン管理、無菌調製、専任看護師、点滴の薬剤指導等）は大半の施設で行われているが有害事象発生時の対応の統一・多職種での議論、経口化学

療法におけるチーム医療体制（服薬指導、看護師の指導）等が不十分であることが明らかになった。平行してがん研究会における薬物療法研修プログラム参加病院へのアンケートを行い、同様の傾向が認められた（図7・8）。

4. 化学療法のチーム医療について、医療の質を客観的に評価する指標としてコンセンサスにより Quality indicator (QI) を作成する試みを開始した。1) 病院診療体制、2) レジメンの管理、3) 看護師・薬剤師の関与、4) 外来治療室の体制、5) 治療時および有害事象のチェック体制・安全対応、6) 患者のサポート体制、について各 4-8 項目の QI 指標を作成し、またアウトカムとしては 1) 安全、2) 効果、3) 患者満足度、精神状態について作成し、東京都がん拠点病院へのアンケートによる検討を開始した（図6-9）。

D. 考察

状況の異なるがん拠点病院間で議論することにより、種々の問題点が指摘され、QI など、病院の状況に応じたチーム医療の解決策が提示できると考えられた。

E. 結論

新たなチーム医療モデルを作成できる可能性が示された。さらなる検討が必要である。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, Hatake K.
2. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. Support Care Cancer. 20(9) 2053-9 2012

3. Takahashi S, Iwase T, Kohno N, Ishikawa T, Taguchi T, Takahashi M, Horiguchi J, Nakamura S, Hozumi Y, Fukunaga M, Noguchi S. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. Breast Cancer Res Treat. 133(2) 685-93 2012
4. Yuasa T, Tsuchiya N, Urakami S, Horikawa Y, Narita S, Inoue T, Saito M, Yamamoto S, Yonese J, Fukui I, Nakano K, Takahashi S, Hatake K, Habuchi T. Clinical efficacy and prognostic factors for overall survival in Japanese patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. BJU Int. 109(9) 1349-54 2012
5. Suzuki K, Terui Y, Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Hatake K. High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in peripheral T-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone. Leuk Lymphoma. 53(5) 849-54 2012
6. Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Tsuyama N, Ishikawa Y, Hatake K. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. Jpn J Clin Oncol. 42(8): 697-703, 2012
7. Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S,

- Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K. Prognostic Value of C-reactive Protein, Lactate Dehydrogenase and Anemia in Recurrent or Refractory Aggressive Lymphoma. *Jpn J Clin Oncol.* 43(1):37-44. 2013
8. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 366(6):520-9, 2012
 9. Ito Y, Suenaga M, Hatake K, Takahashi S, Yokoyama M, Onozawa Y, Yamazaki K, Hironaka S, Hashigami K, Hasegawa H, Takenaka N, Boku N. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-escalation Study. *Jpn J Clin Oncol.* 42(4):278-86 2012
 10. Noguchi S, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Puttawibul P, Srimuninnimit V, Tokuda Y, Kuroi K, Iwase H, Inaji H, Ohsumi S, Noh WC, Nakayama T, Ohno S, Rai Y, Park BW, Panneerselvam A, El-Hashimy M, Taran T, Sahmoud T, Ito Y. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer.* [Epub ahead of print] 2013
 11. Aogi K, Rai Y, Ito Y, Masuda N, Watanabe J, Horiguchi J, Tokudome T, Takashima S. Efficacy and safety of ixabepilone in taxane-resistant patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: results of a phase II study in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol.* [Epub ahead of print] 2013
 12. Araki K, Ito Y, Takahashi S. Re: Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of three pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* [Epub ahead of print] 2013
 13. Nakagawa T, Sato K, Moriwaki M, Wada R, Arakawa A, Saito M, Kasumi F. Successful endocrine therapy for locally advanced mucinous carcinoma of the breast. *Breast J.* 18(6):632-3 2012
 14. Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, Hojo H, Hirowatari H, Izawa H, Ito K, Sasai K, Kawashima M, Furuya T, Sugimoto S, Kurokawa C, Ozawa S, Saito M. Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients. *Breast Cancer.* [Epub ahead of print] 2012
 15. Nakai K, Mitomi H, Alkam Y, Arakawa A, Yao T, Tokuda E, Saito M, Kasumi F. Predictive value of MGMT, hMLH1, hMSH2 and BRCA1 protein expression for pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in basal-like

breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 69(4):923-30 2012

16. Tokuda E, Seino Y, Arakawa A, Saito M, Kasumi F, Hayashi S, Yamaguchi Y. Estrogen receptor- α directly regulates sensitivity to paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 133(2):427-36, 2012

17. Takahashi Y, Iwai M, Kawai T, Arakawa A, Ito T, Sakurai-Yageta M, Ito A, Goto A, Saito M, Kasumi F, Murakami Y. Aberrant expression of tumor suppressors CADM1 and 4.1B in invasive lesions of primary breast cancer. *Breast Cancer.* 19(3): 242-52, 2012

1)学会発表

(国際学会) 該当なし

(国内学会) 該当なし

H. **知的所有権の出願・取得状況** (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他

図 表

図 1

がん専門病院(がん研): 外来治療の課題

- ・ 強み：全国Top classの外来治療数、外科・放射線科・他臓器との連携
- ・ 問題点：
 - － 安全性・緊急対応体制
がん以外の科のサポートが弱い
→ 済生会中央病院等との連携
 - － 効率化
待ち時間が長い
→ 予約システムの適切化、医療クラーク導入
増床時は管理困難
→ 臓器別、処置内容別の分画検討



60床、2500人／月

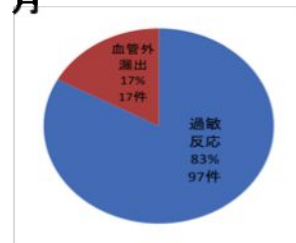


図 2

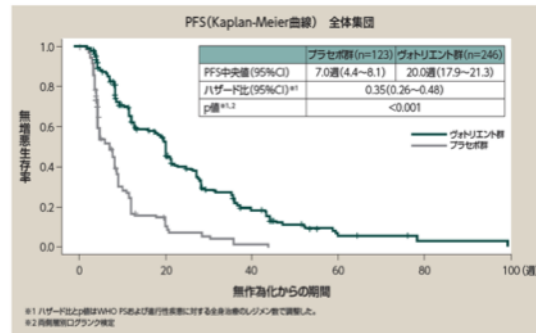
図 4

肉腫領域における新規分子標的治療薬の導入

- Pazapanib: アンスラサイクリンを含む前治療で進行した軟部肉腫患者における偽薬との比較試験

PFS 24.7週 vs 7.0週
(HR=0.35)

→11月22日薬価収載



軟部肉腫を主に扱う科(整形外科、婦人科、消化器外科):これまで分子標的薬・血管新生阻害薬の経験がない



腫瘍内科医、薬剤部、化療外来看護師が中心になって担当科医師・看護師とともに協力して導入する必要

図 5

がん研ヴォトリエントマニュアル

新規薬剤の市販前より、有害事象対策および各職種の役割等を中心に、医師・薬剤師・看護師らがミーティングを行い、マニュアルを作成 (2012.11)

➡ 多職種でスムーズな新規薬剤導入を施行 (2012.12)

➡ 他施設での導入 (2013.1-)



図 6

客観的評価: Quality Indicator

- 医療の質の評価、改善のための客観的な指標: ガイドラインプラクティスのGapを測定し、プロセスを改善することでアウトカムを改善させることを目指す

- がん対策における管理評価指標群の策定とその計測システムの確立に関する研究班 <http://qi.ncc.go.jp/>



- チーム医療についてもプロセス指標を作成してエビデンスを作れないか?

図 7

化学療法チーム医療についての プロセス指標案：拠点病院等における状況(1)

Cancer boardその他の体制		東京都拠点 病院 (%)	研修プロ グラム(%)
1	多くの科の医師が議論する場はあるか	91	50
2	多職種が議論する場はあるか	91	67
3	新薬等の有害事象管理について多職種で議論する場はあるか	76	42
4	化学療法に関する委員会はあるか	95	100
5	有害事象を管理する診療科との連携体制はとっているか	85	58
6	各疾患に対する治療ガイドラインはあるか	80	50
レジメン管理			
1	使用するレジメンは統一されているか	95	67
2	レジメンを登録する場合の審査システムはあるか	95	83
3	登録されていないレジメンで化学療法を実施する場合、手順がきめられているか	90	75

図 8

化学療法チーム医療についての プロセス指標案：拠点病院等における状況(2)

有害事象発生時の対応		東京都拠点 病院 (%)	研修プロ グラム (%)
1	来院時の体調に関する問診表などはあるか	62	67
2	過敏症が起こった場合の対応マニュアルはあるか	85	75
3	抗癌剤が漏れた場合の対応マニュアルはあるか	95	92
4	外来治療中の患者が、自宅で体調を崩した場合や急変した場合の対応マニュアルはあるか	33	25
5	誤投与、急速投与などが発生した場合の対応マニュアルはあるか	43	33
6	有害事象があったときの抗がん剤の投与基準は統一されているか	24	17
外来看護師の関与			
1	点滴患者の有害事象のチェックを行っているか	95	55
2	患者の検査所見のチェックを行っているか	81	50
3	経口抗がん剤の有害事象モニタリング・指導は 行っているか	62	58

図 9

化学療法チーム医療についての アウトカム指標案:拠点病院でのアンケート

有害事象		適切と考えられた比率(%)
1	化学療法のSAEの頻度(1ヶ月以内)	72
2	化学療法のToxic deathの頻度(1ヶ月以内)	61
3	化学療法後1ヶ月以内の抗生物質点滴の比率	11
4	化学療法の減量・休薬の頻度	44
効果		
1	化学療法の奏効率	33
2	化学療法のPFS	44
3	化学療法のOS	44
4	化学療法のQOL	56
患者満足度		
1	外来の所要時間	56
2	患者の満足度スコア	89
3	患者の不安スコア	56

「外来化学療法におけるチーム医療の整備と検証に関する研究」

分担研究者 伊藤良則・乳腺内科・がん研究会有明病院

研究要旨:

延べ患者数約 2000 人/月、1 日平均患者数約 120 人の大規模な外来通院治療室において、乳癌 43%、大腸癌 18%、血液癌 8%などの外来治療が行われた。即時に対応が必要な有害事象（114 件/年）は過敏反応 83%、血管外漏出 17%であった。過敏反応の原因薬剤はオキサリプラチン 33%、ドセタキセル 20%、リツキシマブ 17%の順に多かった。これらの有害事象に対応する手順、管理体制についてさらに安全性を高めるための検討が必要である。

A. 研究目的

外来通院治療室の現状解析と問題点の抽出

B. 研究方法

後ろ向き調査

（倫理面への配慮）

実地診療の後ろ向き調査であるため、倫理的問題を有しない

C. 研究結果

60 床を有する当院外来通院治療室 ATC で外来通院治療の現状を解析した結果、延べ患者数約 2000 人/月（2000～2500 人）（図 1）、1 日平均患者数約 120 名（90～150）であった。うちわけは乳癌 43%と多く、次いで大腸がん 18%、血液癌 8%などであった（図 2）。即時に対応が必要な有害事象（114 件/年）は過敏反応 83%、血管外漏出 17%であった。過敏反応の原因薬剤はオキサリプラチン 33%、ドセタキセル 20%、リツキシマブ 17%の順に多かった。

D. 考察

これらの有害事象に対応する手順、管理体制について確認されたが、さらに安全性をたかめるための検討が必要である。

E. 結論

多様化する治療に対応できる外来治療管理体制の検討が必要である

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

1) 学会発表

（国内学会）

- 1) 長崎 礼子 第 27 回日本がん看護学会学術集会「化学療法看護の質の向上を目指した外来治療センターのチーム医療」「治験を受ける肺がん患者の看護に携わる病棟看護師の役割と実践に関する認識」「がん化学療法に携わる看護師の実践・関心・重要性の認識」「がん化学療法看護に関する看護師の認識と看護の実態-2006 年度調査と 2011 年度調査の比較-」

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他

図 1

治療のべ患者数

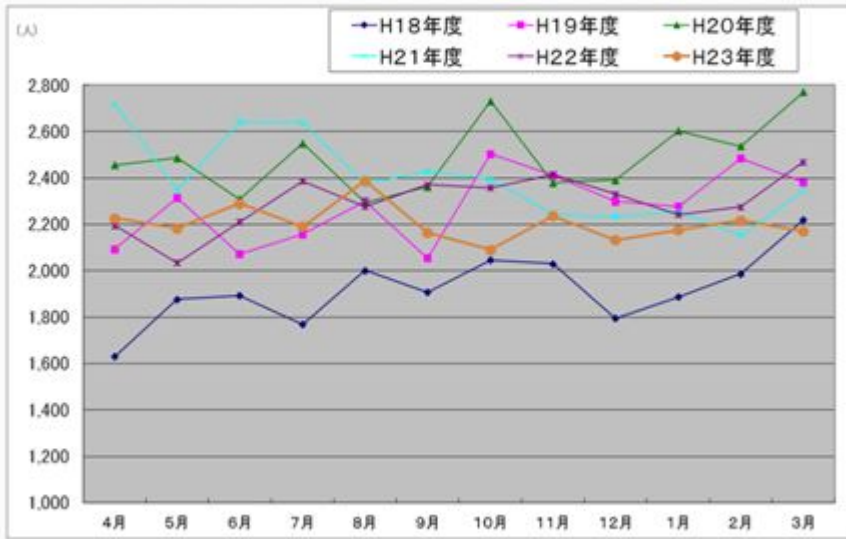
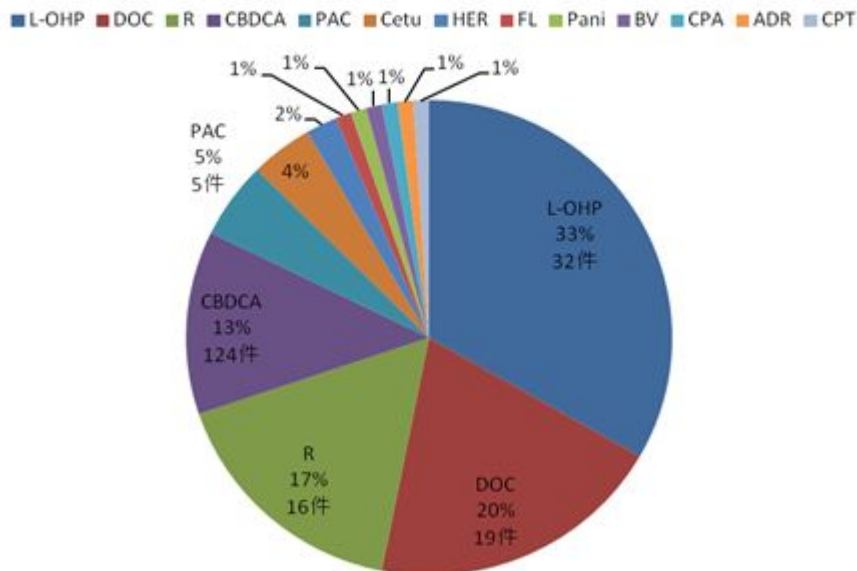


図 2

2011年度 薬剤別過敏反応発症件数



厚生労働科学省研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

民間総合病院における外来化学療法チーム医療の整備と検証に関する研究

分担研究者 山内照夫・聖路加国際病院・腫瘍内科

研究要旨

民間総合病院における外来化学療法の問題点を明らかにし、がん患者のQOLと安全性改善のための方策を検討するために、外来化学療法センターにおける人員配置や利用状況などの現状調査を行った。患者数対医療者（看護師、薬剤師）数比が低く、人員の補充や人的資源活用の効率化の必要性がみられた。また、点滴注射治療に比べて経口抗がん剤・分子標的薬の服薬・副作用管理の整備が遅れており、対策検討が課題である。

A. 研究目的

聖路加国際病院は東京都地域がん診療連携拠点病院の指定を受けている。近接するがん診療専門施設（国立がん研究センター中央病院、癌研有明病院）とは異なり総合病院であることから、副作用の管理や合併症・併存症の管理において特徴的ながん診療が行われている。そのような環境下での民間総合病院としての現状の外来化学療法の問題点を明らかにし、がん患者のQOLと安全を更に改善するための方策をがん拠点病院として模索し、外来化学療法の新たなチーム医療モデルを作成することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

外来点滴化学療法及び経口化学療法の問題点、解決策を外来化学療法担当医、外来看護師・点滴センター看護師・外来担当薬剤師などのチームで検討するために、一施設における現状把握を行った。がん診療（特に外来化学療法）に関与する診療科毎の人員数や配置、患者数の推移、内訳を調査した。

聖路加国際病院では外来化学療法（特に点滴注射による治療）はオンコロジーセンター（機能的に外来点滴治療センター）に集約されているため、センター内のスタッフを中心に調査を行った。また、オンコロジーセンター内に腫瘍内科外来が設置されており、外来化学療法実

施・管理に密接に関連するため、その診療状況も調査した。経口抗がん剤・分子標的薬については医師・外来看護師・薬剤師のチームによる患者指導体制を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に関する倫理指針に従って行われた。

C. 研究結果

1. オンコロジーセンター医療スタッフ構成
医師4名（腫瘍内科医3名、精神腫瘍科医1名） 薬剤師3名（化学療法担当薬剤師13名のうち、3名がローテーションで配属。13名中2名ががん専門薬剤師。） 看護師11名（乳腺外科外来と兼務で総数17名のうち、配属数が11名） その中でがん看護専門看護師1名、がん化学療法看護認定看護師1名、乳がん看護認定看護師1名。

2. オンコロジーセンター利用状況

2012年度年間外来化学療法件数は、15,235件であった。2008年度からの年次推移は増加傾向であった。（図1）診療科としては、乳腺外科、腫瘍内科、消化器内科、消化器外科、呼吸器内科、女性総合診療部、血液腫瘍科、皮膚科、泌尿器科と多岐にわたっていた。2012年度における診療科別各科の外来化学療法実施割合をみると約半数を乳腺外科が占めてい

た。(図2)

2004年度以降の化学療法件数の月次推移ではオンコロジーセンター開設の2009年度以降腫瘍内科の占める割合が着実に伸びていた。

(図3)また、腫瘍内科における診療の特異性から診療対象の重症度が高い患者が多く、緊急入院や外来処置が増えていた。(図4,5) それに対してオンコロジーセンター勤務の看護師数は不変であった。

3. 経口抗がん剤・分子標的薬の患者指導体制
経口抗がん剤や分子標的薬の服薬指導や副作用モニタリングは主に薬剤師が関わっているが、点滴製剤の調整が主な業務となっており、人員不足でまだ不十分であった。点滴注射薬との併用でない限り看護師の介入は少なかった。

D. 考察

点滴注射による抗がん剤投与については業務の流れは確立しており、安定している。問診票の導入により看護師の介入が確実に行われるようになっており、副作用など化学療法実施上の問題の医師へのフィードバックも行われている。しかし、副作用管理として医師、看護師、薬剤師、また、レジメン委員会を含めた病院としての包括的体制は整っていないのが現状である。

腫瘍内科の開設に合わせ、化学療法実施の場が外来へ移行し、数としての負担が現体制に負荷となってきている。また、診療内容も多岐にわたり、複雑になってきており、進行性がんを有する患者に対する治療や処置、入院対応、または、副作用管理上注意を要する点滴治療を限られた人員と場所で行っているのが実情である。

現体制とは異なる新たな形で患者のQOL改善や安全性確保を図る必要がある。マンパワーの補充と人的資源活用の効率化が課題と考えられた。人員補充は時間や予算の問題から中長期的課題であるが、まずは効率化が優先課題と考えられる。効率化によって創出された時間で患者教育や他職種とのコミュニケーションを図ることによって外来化学療法における質の向上が得られると考えられた。

E. 結論

オンコロジーセンター(外来点滴治療センター)における人員配置、利用状況について調査を行った。外来点滴治療件数は増加傾向にある中で安全性確保に対する人員確保(看護師、薬剤師)と配置は必須である。次年度課題として効率化を優先し、対策を検討する必要がある。経口抗がん剤・分子標的薬管理の体制を整える必要がある。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

図 表

図 1 年次外来化学療法件数

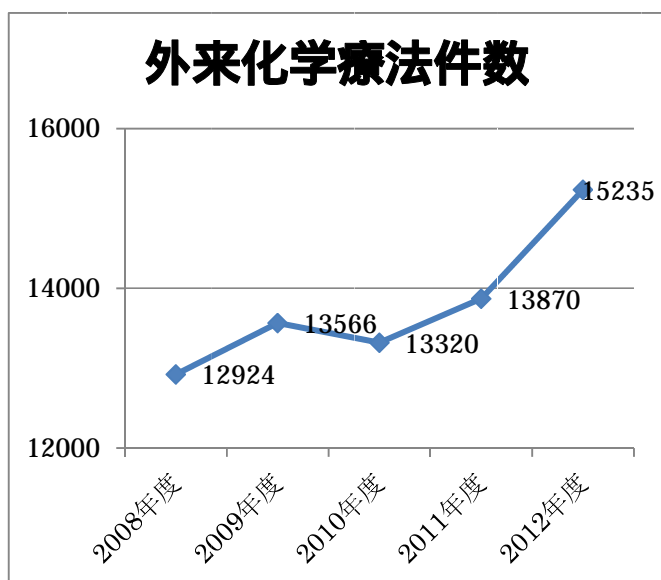


図 2 2012 年度診療科別化学療法件数割合

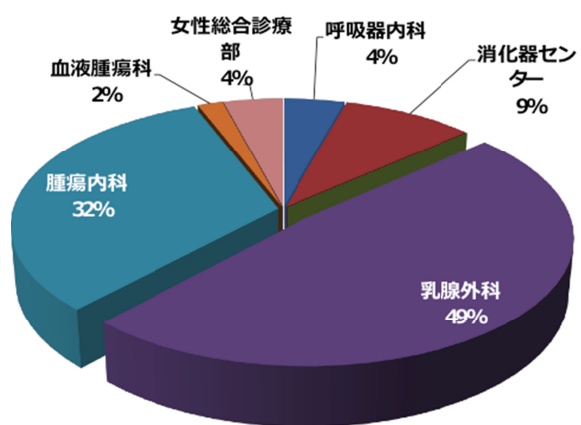


図3 月次診療科別化学療法件数

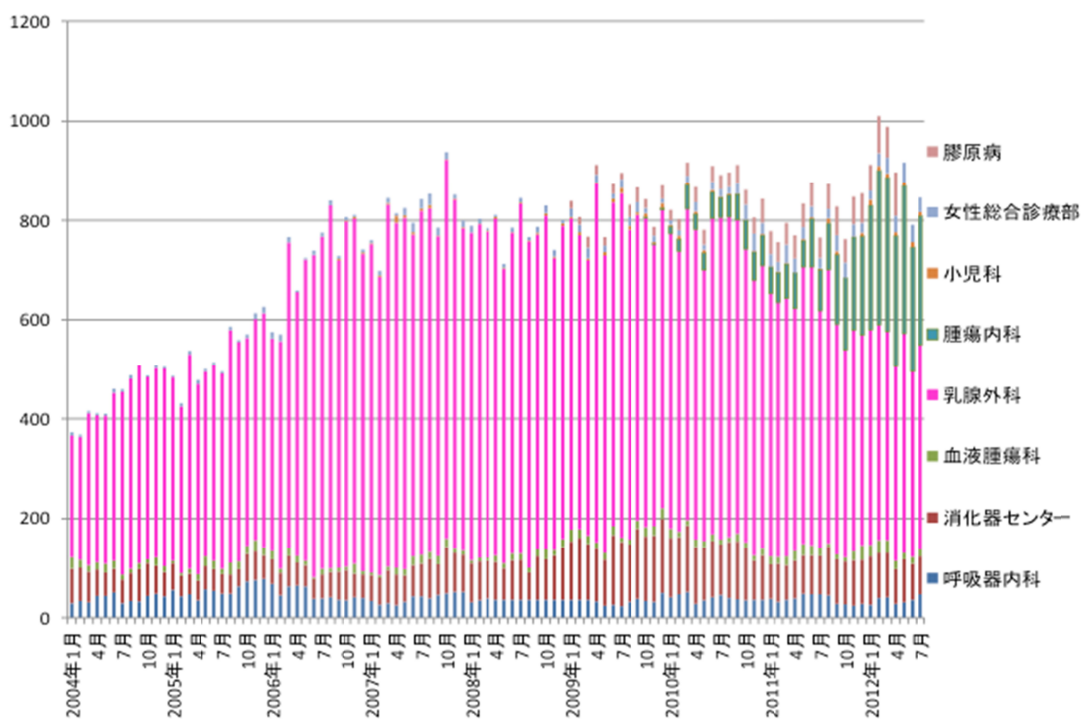


図4 腫瘍内科緊急入院件数

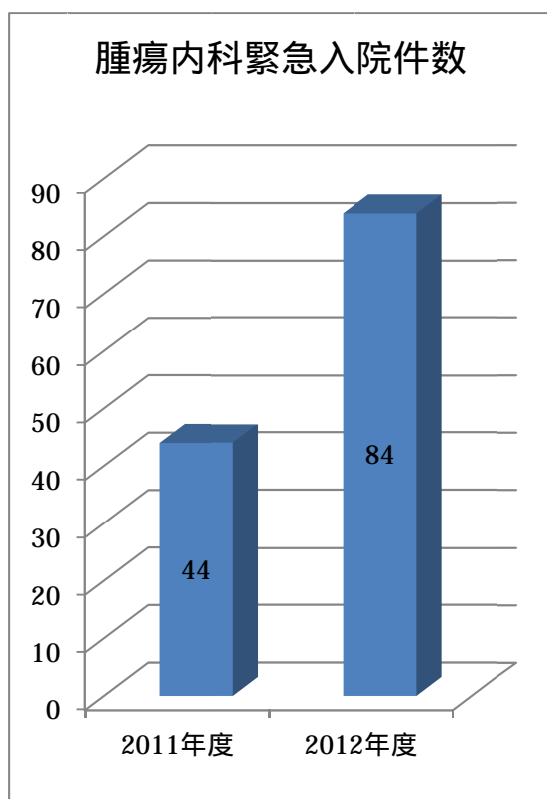
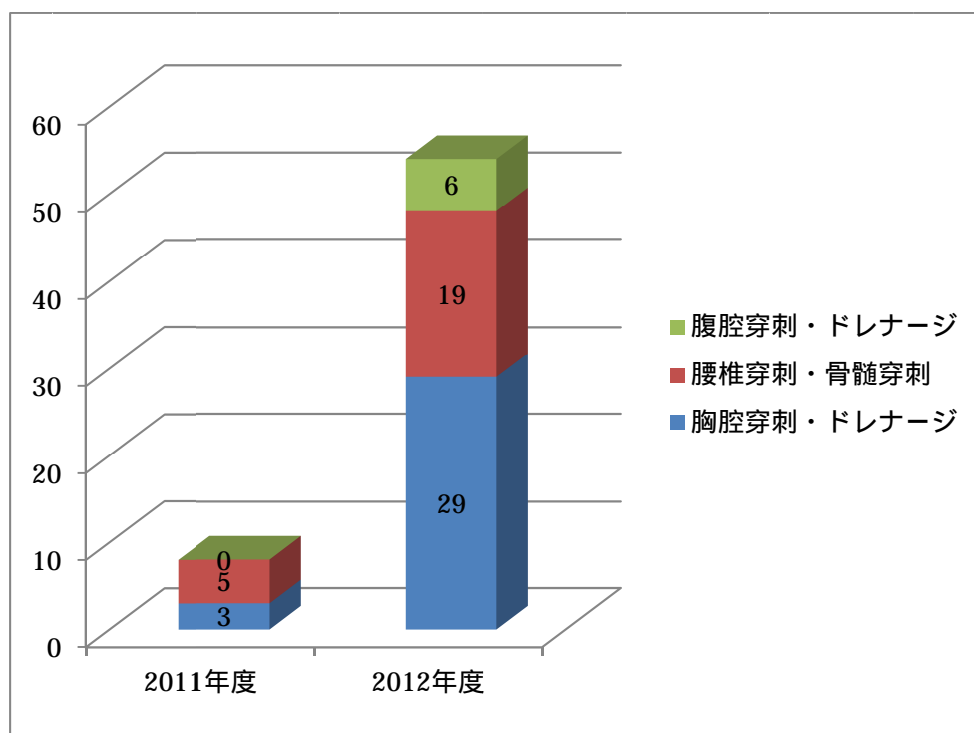


図5 オンコロジーセンター外来処置件数



研究分担課題名；乳癌化学療法A C療法施行時の支持療法に関する研究

分担研究者 氏名 齊藤光江・所属 順天堂大学医学部乳腺内分泌外科・役職 教授

研究要旨 乳癌化学療法A C療法施行時の支持療法に関する研究
安全で適正な化学療法を施行するためには、その副作用のコントロールを適正に行わなくてはならない。そのためには、副作用に関して行う支持療法が適切である必要がある。今回我々は、乳癌で高度催吐性の化学療法A C療法につき、ガイドラインで推奨されている支持療法を実施し、その予防効果を評価したので、報告する。外来化学療法は現在普及しているが、患者が外来で安全に実施できているのか、身体面・精神面で無理を強いていないかを検討するために意義ある検討であると考えられた。

A. 研究目的

乳癌で標準的な治療A C療法に関し、その主な副作用である嘔気・嘔吐に対してガイドラインで推奨されている制吐剤レジメの有効性を確認することで、A C療法が、外来で実施・継続可能な化学療法であることを検証する

B. 研究方法

アプレピタント・デキサメサゾン・セロトニン受容体拮抗剤の3剤を制吐剤（支持療法）とし、Stage I-IIIで、化学療法未施行患者（20-75歳）、心機能EF > 60%、CR（嘔吐なし、レスキューなし）を測定した。患者日誌と問診により、副作用の有無とグレードを判断した。

（倫理面への配慮）

個人情報保護に配慮し、身体への負担を増やさない短時間で記載可能な日誌とした。

C. 研究結果

100名の登録が終了した時点で、データシートが回収された86例の結果を集計した。
24時間以内の急性期CR 61/86、24時間以降の遅発期CR 52/86であり、no vomitingについては、急性期が81/86、遅発期は72/86、重篤な有害事象は認めなかった。

D. 考察

重篤な有害事象は、化学療法に起因するものも

制吐剤に起因すると考えられるものも無かった。3剤併用の制吐療法を支持療法としたA C療法に限り、本研究の中では、十分外来で実施可能なレジメであると考えられた。

E. 結論

解析は中間であり、今後の結果を待って結論づける予定である。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 学会発表

（国際学会）2013 ESMO に抄録を提出

1)

（国内学会）未

1)

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 U M I N 000007882 の中間集計

図 表 （わかりやすい図表などを入れてください。Word ではうまく行かない場合には、別に Power Point の図を添付してください。印刷は白黒になります。）

図 表 （わかりやすい図表などを入れてください。Word ではうまく行かない場合には、別に Power Point の図を添付してください。印刷は白黒になります。）

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だまかに（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、バイ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						
項目	要確認	<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)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋俊二	序文 骨転移治療の現況 と臨床的課題を探 る	高橋俊二	がん骨転移 治療—BP治 療による Bone management	先端医学 社	東京	2012	1 22-26
高橋俊二	インターフェロン 、インターロイキ ン-2	高橋俊二	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2012	262-263
鈴木 志津 枝, 小松 浩子	がん看護PEPリソ ース: 患者アウト カムを高めるケア のエビデンス [監訳補助]	鈴木 志津 枝	がん看護PEP リソース: 患 者アウトカム を高めるケア のエビデンス	医学書院	東京	2013年	p.1-434
中根 実	がん化学療法の新 しいケアの視点 [監修]	月刊 NURSING 編集部	月刊NURSING	学研	東京	2013年	p.9-75
中根 実	がんの病態と臨床 経過 がんの治療/B薬物 療法	小松浩子	がん看護学	医学書院	東京	2013年	p.20-51 p.110- 137

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, Hatake K.	Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas.	Support Care Cancer.	20(9)	2053-9	2012

Takahashi S, Iwase T, Kohno N, Ishikawa T, Taguchi T, Takahashi M, Horiguchi J, Nakamura S, Hozumi Y, Fukunaga M, Noguchi S.	Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results.	Breast Cancer Res Treat.	133(2)	685-93	2012
Yuasa T, Tsuchiya N, Urakami S, Horikawa Y, Narita S, Inoue T, Saito M, Yamamoto S, Yonese J, Fukui I, Nakano K, Takahashi S, Hatake K, Habuchi T.	Clinical efficacy and prognostic factors for overall survival in Japanese patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib.	BJU Int.	109(9)	1349-54	2012
Suzuki K, Terui Y, Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Hatake K.	High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in peripheral T-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone.	Leuk Lymphoma.	53(5)	849-54	2012
Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Tsuyama N, Ishikawa Y, Hatake K.	Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas.	Jpn J Clin Oncol.	42(8)	697-703	2012

Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K.	Prognostic Value of C-reactive Protein, Lactase Dehydrogenase and Anemia in Recurrent or Refractory Aggressive Lymphoma.	Jpn J Clin Oncol.	43(1)	37-44.	2013
Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, Monden N, Homma A, Okami K, Onozawa Y, Fujii M, Taguchi T, de Blas B, Beier F, Tahara M.	Platinum-based Chemotherapy Plus Cetuximab for the First-line Treatment of Japanese Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase II Trial.	Jpn J Clin Oncol.	43(5)	524-31	2013
高橋俊二	乳癌(第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-: 乳癌の浸潤・転移 乳癌骨転移の臨床的特徴	日本臨床	(増刊7乳癌):	118-123,	2012
高橋俊二	新しい局面を迎えた肺癌診療: 《肺癌診療にまつわるトータルサポート 治療とケア》オンコロジーエマージェンシー	内科	110 (5)	765-770 2012	2012
高橋俊二	新世代のがん分子標的治療: 新しいシグナル伝達阻害薬、マルチキナーゼ阻害薬 mTOR阻害薬	最新医学	67 (12)	2738-2747	2012
高橋俊二	乳癌骨転移治療における抗RANKL抗体デノスマブ	癌と化学療法	39 (1)	89-94	2012
高橋俊二	血管新生阻害薬-最新情報のすべて: ベバシズマブ 腎がんに対しベバシズマブは必要か?	腫瘍内科	9 (5)	516-521	2012
高橋俊二	新しい分子標的治療薬による治療戦略 悪性黒色腫に対する新しい分子標的治療薬	癌と化学療法	40 (1)	19-25	2013

Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, <u>Ito Y</u> , Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN.	Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.	N Engl J Med.	366(6)	520-9	2012
<u>Ito Y</u> , Suenaga M, Hatake K, Takahashi S, Yokoyama M, Onozawa Y, Yamazaki K, Hironaka S, Hashigami K, Hasegawa H, Takenaka N, Boku N.	Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-escalation Study.	Jpn J Clin Oncol.	42(4)	278-86	2012
Noguchi S, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Puttawibul P, Srimuninnimit V, Tokuda Y, Kuroi K, Iwase H, Inaji H, Ohsumi S, Noh WC, Nakayama T, Ohno S, Rai Y, Park BW, Panneerselvam A, El-Hashimy M, Taran T, Sahmoud T, <u>Ito Y</u> .	Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2.	Breast Cancer.		[Epub ahead of print]	2013
Aogi K, Rai Y, <u>Ito Y</u> , Masuda N, Watanabe J, Horiguchi J, Tokudome T, Takashima S.	Efficacy and safety of ixabepilone in taxane-resistant patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: results of a phase II study in Japan.	Cancer Chemother Pharmacol.		[Epub ahead of print]	2013

Araki K, Ito Y, Takahashi S.	Re: Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of three pivotal, randomised, phase 3 trials.	Eur J Cancer.		[Epub ahead of print]	2013
伊藤良則	乳癌に対する分子標的治療の進歩	最新医学	9	137-145	2012
伊藤良則	mTOR 阻害薬による乳癌治療	医学のあゆみ	242	125-129	2012
Nakagawa T, Sato K, Moriwaki M, Wada R, Arakawa A, Saito M, Kasumi F.	Successful endocrine therapy for locally advanced mucinous carcinoma of the breast.	Breast J.	18(6)	632-3	2012
Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, Hojo H, Hirowatari H, Izawa H, Ito K, Sasai K, Kawashima M, Furuya T, Sugimoto S, Kurokawa C, Ozawa S, Saito M.	Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients.	Breast Cancer.		[Epub ahead of print]	2012
Nakai K, Mitomi H, Alkam Y, Arakawa A, Yao T, Tokuda E, Saito M, Kasumi F.	Predictive value of MGMT, hMLH1, hMSH2 and BRCA1 protein expression for pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in basal-like breast cancer patients.	Cancer Chemother Pharmacol.	69(4)	923-30	2012
Tokuda E, Seino Y, Arakawa A, Saito M, Kasumi F, Hayashi S, Yamaguchi Y.	Estrogen receptor- directly regulates sensitivity to paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.	Breast Cancer Res Treat.	133(2)	427-36	2012
Takahashi Y, Iwai M, Kawai T, Arakawa A, Ito T, Sakurai-Yageta M, Ito A, Goto A, Saito M, Kasumi F, Murakami Y.	Aberrant expression of tumor suppressors CADM1 and 4.1B in invasive lesions of primary breast cancer.	Breast Cancer.	19(3)	242-52	2012
K Karasawa, M Saito, H Hirowatari, H Izawa, T Furuya...	The role of chemoradiotherapy in patients with unresectable T4 breast tumors	Breast Cancer			2012

Fumi Taira, Yoshiya Horimoto, Mitsue Saito	Tumor lysis syndrome following trastuzumab for breast cancer: a case report and review of the literature	Breast Cancer			2013
---	---	------------------	--	--	------