

研究課題：外来化学療法における部門の体制および有害事象発生時の対応と安全管理システムに関する研究

課題番号：H20-がん臨床—一般-006

研究代表者：財団法人癌研究会 有明病院化学療法科部長兼外来治療センター長 畠清彦

1. 本年度の研究成果

昨年のインターネット調査会社提供による資料によると消化器癌のひとつである大腸癌では、標準治療である治療法の適切な投与量を守り、導入している施設（がん拠点施設を中心）は約30%であったが、今年前半の再調査では70%が正しい投与量で行われるようになったとある。しかし詳細を検討すると本来投与間隔が2週間毎であるべきものが、3週間毎になっているために有効性を出すような治療が行われていない。投与サイクル数が増えすぎておりため無増悪期間が得られておらず、患者の生存期間延長につながらないため第3選択治療に入るのが早くなっている点がある。

上記のような状況を改善し、迅速な有害事象への対応および安全性を高めるため以下を行った。

- (1) 抗がん剤治療の導入は、安全に速やかに行うことが重要である。そのためのマニュアルを作成した。（タイケルブマニュアル）
- (2) 特に導入に困難と考えられる大腸癌、乳癌に関しての新薬については研修会を行った。
- (3) 分担研究者は、それぞれの周辺地区の診療施設に対して、連携を行える施設を、昨年の研修会と講習会、希望から選択して教育を行い、具体化して開始した。特に点滴の外来治療はハードルがまだ高いので、まず経口薬である補助化学療法のパス作成、パス内容を全国統一して行い、開始した。
- (4) 分担研究者がスムーズに開始できるように、主任研究者の施設で、マニュアル、抗がん剤使用のための基本的リーフレット、講習会を行った。
- (5) 河本分担研究者は、倉敷中央病院から、自身の施設用に抗がん剤セルフケアハンドブック作成、地域連携パスの実施、胃癌の患者会立ち上げた。連携施設は、141施設に案内して、37施設参加し、51名が協力してくれることになり、開始した。また患者ひとりひとりにマイカルテを作成し、運用開始している。対象は stage I~III の胃癌、大腸癌館じゃで、術後補助療法を受けるひとに行って、施設では点滴治療に専念できる体制と増悪時に治療できる体制として、棲み分けを行って、安全性と効率を確保することを目標としている。なお外来治療では大腸癌では標準治療である FOLFOX±Bev が多くなっており、効果があがっている。
- (6) 大阪赤十字病院では、金澤分担研究者は、大阪府下で共通したパスで、地域での診療を通常は術後に受けて、必要な場合や再発治療のみ専門施設で受ける事を推進した。同じく「私のカルテ」で運用している。これによって施設によるがん診療における機能役割分担が進むと思われる。
- (7) 三阪分担研究者は、鹿児島霧島地区で、がん薬物療法地域連携研修会の実施、cancer board のオープン化、パスの作成、2008年から2009年にかけて8回開催した。
- (8) 大迫分担研究者は、鹿児島市内で、院外薬局が、外来治療を行った時に、麻薬だけでなく、経口の抗がん剤処方や服薬指導、などについて調査したところ、60% ~ 90%が麻薬または抗がん剤処方に対応可能であり、どちらも、には57%が対応で

きるという回答であったが、実際には抗がん剤によっては在庫していないという状況も把握された。抗がん剤も含めて処方全てを院外に移行することによって薬剤師の抗がん剤調製や服薬指導、研修などに専念できるようにした。「お薬手帳」を作成して運用した。また化学療法当番医制度を施設で導入した。主治医が行っていた点滴確保が当番医でもできること、施設で互いに不在時でも治療が行われるようになった。

2. 前年までの研究成果

これまでに新規薬剤としてアバスチンやアービタックスが承認された。日本では新規薬剤の標準治療としての浸透速度が遅いため、医師、薬剤師、看護師からなるチームを作り、承認前からマニュアルを作成、導入できるように準備した。分担研究者に対し情報共有しながら有害事象への対応策や支持療法の共通化を行った。また全国のがん拠点病院に対し作成した、マニュアルおよび資料を配付し標準的治療法の普及ならびに、安全な新規薬剤の取扱いについても普及を促した。

都道府県がん拠点診療連携施設研修会時に、東京都の施設に対し抗がん剤治療の講習と抗がん剤の外来治療と連携に関する調査票に回答していただいた。現在解析中である。また分担研究者からは鹿児島地区で、周辺の一般診療施設および診療所に対して連携についての問題点や外来治療中の患者に対する対応の可能性について施設調査表により回答していただいた。倉敷でも同様に、現在講習会と外来治療が関連施設でどこまで対応可能か調査中である。以上から結果は解析中であるが、成果が確実に得られて、まず導入しにくい抗がん剤治療でも十分に事前に準備し、講習すれば導入は容易であることが証明された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

多くの施設で外来治療が開始されているが、どのような体制で現実に行われているのか、有害事象発生時の対策をどのようにしているのか、どのようにしていくべきであるのかを調査から議論した。

必要性：入院治療中心であった抗がん剤治療が外来中心に移行しつつある。しかし必ずしもスムーズにできていない施設が多い。設備不足、スペース確保の問題や、スタッフの教育、専門医の配置などがある。また問題点や議論ができるチーム医療体制の確立、わかりやすい患者用説明資料等を充実させる必要がある。スタッフへの教育資料についても充実させる必要がある。

今後点滴外来治療を促進させるためには地域連携がかかせなくなってくる。経口抗がん剤の院外処方やかかりつけ中心で術後補助療法を行っていけるように地域連携パスの運用も課題である。胃癌、大腸癌の術後は可能であり実施していった。

独創的な点：周囲の施設に教育できるような資料作りと効果的に外来治療の実施や導入を実現する。またできるだけ共通基盤の説明資料作成を行った。

4. 倫理面での配慮

本研究は患者家族を対象としたものではなく、医療従事者や施設を対象とした教育研修、調査、パスや抗がん剤に関するマニュアル作成が中心となっている。

5. 発表論文

1. Ennishi D, Asai H, Maeda Y, Shinagawa K, Ikeda K, Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Yoshino T, Matsuo K, Hatake K, Tanimoto M. Statin-independent prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol.* 2009 in press.
2. Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K. An imaging-based rapid evaluation method for complement-dependent cytotoxicity discriminated clinical response to rituximab-containing chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 15(10):3624-32. 2009
3. Terui Y, Mishima Y, Hatake K. Identification of CD20 C-Terminal Deletion Mutations Associated With Loss of CD20 Expression in Non-Hodgkin's Lymphoma, *Clin Cancer Res.* 15(7):2523-30. 2009
4. Tanabe M, Ito Y, Tokudome N, Sugihara T, Miura H, Takahashi S, Seto Y, Iwase T, Hatake K. Possible use of combination chemotherapy with mitomycin C and methotrexate for metastatic breast cancer pretreated with anthracycline and taxanes. *Breast Cancer.* 16(4):301-6. 2009
5. Mitsukuni Suenaga, MD, Nobuyuki Mizunuma, MD, Eiji Shinozaki, MD, Satoshi Matsusaka, MD, PhD, Keisho Chin, MD, Tetsuichiro Muto, MD, Fumio Konishi, MD, PhD, and Kiyohiko Hatake, MD, PhD. Management of Allergic Reactions to Oxaliplatin in Colorectal Cancer Patients. *J Support Oncol* 2008;6:373-378. 2008
6. D. Ennishi; M. Yokoyama; Y. Terui; H. Asai; S. Sakajiri; Y. Mishima; S. Takahashi; H. Komatsu; K. Ikeda; K. Takeuchi; M. Tanimoto; K. Hatake. Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy. *Annals of Oncology.* 20(3):526-533. 2009
7. Suenaga M, Mizunuma N, Shouji D, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Oya M, Yamaguchi T, Muto T, Hatake K. Modified irinotecan plus bolus 5-fluorouracil/L-leucovorin for metastatic colorectal cancer at a single institution in Japan. *J Gastroenterol.* 43(11):842-8. 2008.
8. Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K. Does rituximab really induce hepatitis C virus reactivation? *J Clin Oncol.* 26(28):4695-6. 2008
9. Ito Y, Osaki Y, Tokudome N, Sugihara T, Takahashi S, Iwase T, Hatake K. Efficacy of S-1 in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer: cross-resistance to capecitabine. *Breast Cancer.* 16(2):126-31. 2009
10. Osako T, Ito Y, Ushijima M, Takahashi S, Tokudome N, Sugihara T, Iwase T, Matsuura M, Hatake K. Predictive factors for efficacy of capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 63(5):865-71. 2009
11. Tokudome N, Ito Y, Hatake K, Toi M, Sano M, Iwata H, Sato Y, Saeki T, Aogi K, Takashima S. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II and pharmacokinetic study in Japan. *Anticancer Drugs.* 19(7):753-9. 2008
12. Ennishi D, Takeuchi K, Yokoyama M, Asai H, Mishima Y, Terui Y, Takahashi S, Komatsu H, Ikeda K, Yamaguchi M, Suzuki R, Tanimoto M, Hatake K. CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol.* 19(11):1921-6. 2008
13. Chin K, Baba S, Hosaka H, Ishiyama A, Mizunuma N, Shinozaki E, Suenaga M, Kozuka T, Seto Y, Yamamoto N, Hatake K. Irinotecan plus cisplatin for therapy of small-cell carcinoma of the esophagus: report of 12 cases from single institution experience. *Jpn J Clin Oncol.* 38(6):426-31. 2008
14. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. *Int J Hematol.* 87(4):393-7. 2008
 - Osako T, Ito Y, Takahashi S, Tokudome N, Iwase T, Hatake K. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in heavily pretreated patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 62(1):159-64. 2008

その他

1. がん外来化学療法コンセプトシート；週刊医学のあゆみ Vol.222 No.13 2007（企画畠清彦）
2. 大腸癌治療 UPDATE；週刊医学のあゆみ Vol.225 No.1 2008（企画畠清彦）
3. 腫瘍内科オリエンテーション；医薬ジャーナル 2008
4. Manual of Team ERBITUX v1.0 財団法人癌研究会有明病院 Team ERBITUX 2008.9
5. アバスチン院内使用マニュアル 財団法人癌研究会有明病院チームアバスチン 2007.8
6. 大迫政彦、田畑峯雄 大腸癌の化学療法の実際と地域ネットワーク -癌化学療法短期研修の経験を通して- 医学のあゆみ 225 (1) 91-95.2008
7. 金澤旭宣、通堂満、浮草実、三宅有紀、山田千絵、園山智宏、奥野映子、尾崎信弘 病院のシステムに応じた大腸癌化学療法のリスクマネージメント 癌の臨床 54 (9) 717-722. 2008

印刷物

- ・がん治療実践研修プログラム 大腸
- ・がん治療実践研修プログラム 乳腺
- ・私の治療カルテ 大腸連携パス（術後）
- ・私の治療カルテ 大腸連携パス（ゼローダ）
- ・私の治療カルテ 大腸連携パス（ユーエフティロイコボロリン）

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属研究機関における職名
畠 清彦	総括	自治医科大学大学院・昭和62年卒・腫瘍内科学、血液内科・医学博士	(財)癌研究会有明病院	部長
大迫政彦	地域における施設での安全管理	鹿児島大学・昭和57年医学部卒・外科	鹿児島市医師会病院	外科部長
三阪高春	鹿児島県内施設の実態調査と研修のあり方	自治医科大学・平成2年卒・内科	霧島医師会医療センター	地域医療部長
河本和幸	一般病院における安全管理体制	京都大学大学院・平成5年卒・医学博士・外科	倉敷中央病院	外科部長
横山雅大	全体調査のまとめ、問題点の抽出	自治医科大学・平成6年卒	(財)癌研究会有明病院	医員
金澤旭宣	全国赤十字病院での実態調査	大阪医科大学医学部・平成元年卒・医学博士・消化器外科	大阪赤十字病院	消化管外科部副部長