

## 滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおける がん薬物療法管理とレジメン審査についての考察

高野 淳<sup>1)2)</sup>, 醍醐 弥太郎<sup>1)2)</sup>

- 1) 滋賀医科大学医学部 臨床腫瘍学講座  
2) 滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍内科、腫瘍センター

### Cancer Chemotherapy Regimen Registration System at Shiga University of Medical Science Hospital

Atsushi Takano<sup>1)2)</sup> and Yataro Daigo<sup>1)2)</sup>

- 1) Department of Medical Oncology, Shiga University of Medical Science  
2) Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital

#### Abstract

The use of anti-cancer drugs and their combinations are becoming complex, because various new regimens for treating different types of cancer have been developed. In fact, a lot of regimens for cancer chemotherapy are being used by clinical departments in Shiga University of Medical Science (SUMS) Hospital. Safe and appropriate use of cancer chemotherapy can be partly achieved by management of regimes through standard rules and appropriate judgment by chemotherapy regimen committee. In this manuscript, we describe a review system facilitating the appropriate choice of regimen in SUMS hospital. In addition, we evaluate the recent roles of chemotherapy regimen committee by examining cancer chemotherapy regimen data from 2010 to 2014 in SUMS Hospital.

**Keyword** Chemotherapy, regimen

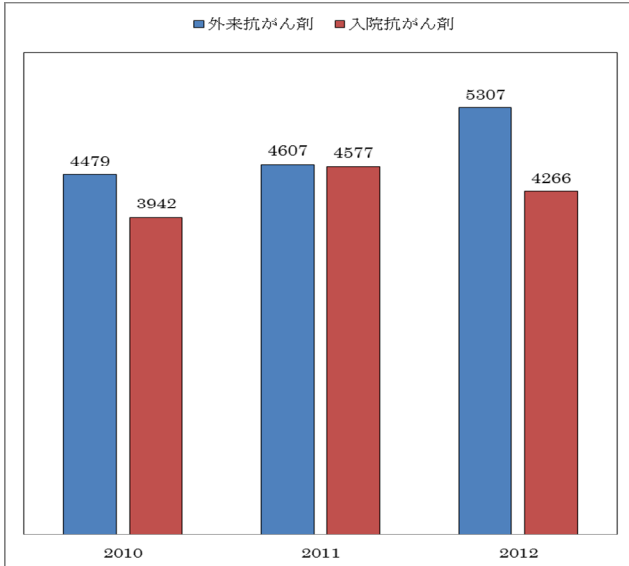
#### はじめに

がん薬物療法において、現在、使用可能な抗悪性腫瘍薬(抗がん薬)は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、白金製剤、抗がん性抗生物質、微小管阻害剤、トポイソメラーゼから分子標的治療薬など多種類にわたり、毎年新しい薬剤が使用可能となっている。それらの中から単剤、または、多剤併用(放射線治療も含む)の形で抗がん薬は使用される。抗がん薬による医療事故は重篤な結果をもたらすことが多く、その防止はがん薬物療法の安全確保において重要である。抗がん薬投与による副作用の発現を回避するために、レジメンとして薬剤の投与、制吐剤などが規定されている。抗がん薬を適正に使用するためには、レジメンにおいてその種類と投与量、前投薬、輸液、併用薬剤、投与順序、投与経路、投与期間、休薬期間を整理して管理することが重要である。また、がん医療の均てん化推進のために、2007年に「がん対策基本法」が制定され、標準治療レジメンの

整備が急務となっている。レジメン登録審査は、治療レジメンの均てん化に大きな役割を果たしている<sup>1)</sup>。

滋賀医科大学医学部附属病院において、入院および外来での抗がん薬を主体とした化学療法実施件数が年々増えているが、とりわけ外来化学療法の増加が著しい(年間外来約5000件、入院4500件 図1)。入院・外来化学療法において、新規の細胞毒性抗がん薬や分子標的治療薬の使用が増え、医療事故のリスクを常に念頭に適切な体制での実施が必須となっている。また、2008年4月の診療報酬改定より新設された「外来化学療法加算I」では、従来の施設基準に加え、レジメンの妥当性を評価、承認し、登録する委員会を設置した医療施設のみが算定できるようになった。そのため当院においては、がん薬物療法の標準化を進め、安全性の向上を図り、抗がん薬の適正使用を推進する目的で化学療法プロトコル審査委員会が腫瘍センターによって運営されている。種々のがん診療科からのがん薬物療法レジメンの登録申請を審査し、院内スタッフ

による安全で円滑ながん薬物療法実施につなげている。そこで、新しい腫瘍センターの体制がスタートした2010年4月より2014年1月の3年10カ月の間に院内で新規に登録されたがん薬物療法レジメンについて、当院におけるレジメン審査の役割、課題を明らかにし、質の高いがん薬物療法の実施に資することを目的として調査を行った。



(図1 滋賀医科大学病院での年度別入院、外来化学療法実施件数)

**(方法)**

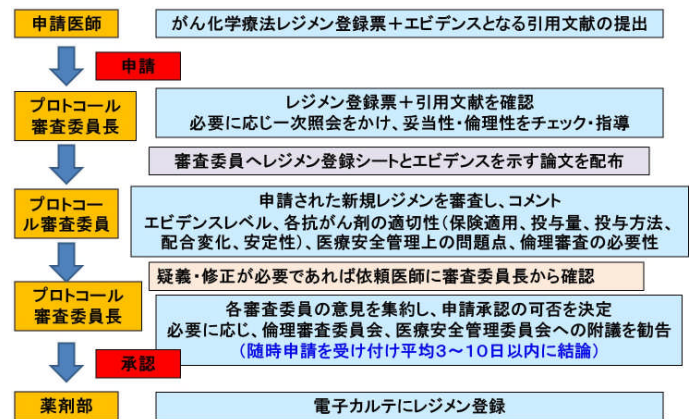
新しい腫瘍センターの体制がスタートした2010年4月～2014年1月 当院でプロトコル審査委員会が審査した202レジメンにつき、審査経過、問題点などを含めて調査した。

**(プロトコル審査委員会の活動)**

委員会は、腫瘍センター長(委員長、医師)、外来化学療法室専従医師(副委員長)、各診療科の医師(腫瘍内科、消化器内科、呼吸器内科、血液内科、消化器外科、乳腺外科、耳鼻咽喉科、婦人科、泌尿器科、小児科)、がん薬物療法認定薬剤師、がん化学療法看護認定看護師等で構成されている。プロトコル審査委員会は、高度に専門化、多様化するがん薬物療法の審査に対応するため、各分野の専門家からなる少数精鋭でプロトコルの審査を行っている。

レジメン審査の流れを図2に示す。申請医師により、プロトコル審査委員長にレジメン登録票とレジメンの妥当性を示す参考文献が提出される。プロトコル審査委員長は、必要に応じ一次照会をかけ、医学的・科学的根拠(エビデンスレベル)に基づいた妥当性、倫理性、医療安全管理上の問題点をチェック・指導を行う。その後、申請された新規レジメンがプロトコル審査委員に配布され、各委員のもとでレジメンのエビデンスレベル、各抗がん薬の適切性(保険

適用、投与量、投与方法、配合変化、安定性)、医療安全管理上の問題点、倫理審査の必要性などが各臓器のがん診療科の専門医により検討される。疑義・修正が必要であれば申請医師に審査委員長から照会がかけられ、必要に応じて、倫理委員会、医療安全管理委員会においても検討がなされる。問題点がすべて解消されれば、レジメン登録申請の承認がなされるが、解消されなかった場合には、審査の差し戻しとなる。これらが通常、3日から10日の内に行われる。承認後に薬剤部で、電子カルテにレジメン登録がされて、運用が可能となる。



(図2 レジメン審査の流れ)

**レジメンの申請**

レジメンには、適応がん種、対象、抗がん薬の種類、支持療法(制吐薬等)、補助薬の種類、投与量、投与順序、タイミング、手技・投与ルート、点滴時間・速度、投与時間、投与ルート、投与コース数を記載する。制吐剤についても制吐薬適正使用ガイドラインに従い記載する。また、1症例限定の使用であっても、レジメン登録する。

**レジメンの承認**

臨床上的の有益性、保険適応の有無、抗がん剤の用法・用量、投与速度、休薬期間、支持療法の妥当性を検討する。

すべてのレジメンは、添付された引用文献(複数査読制のある国際的学会誌が望ましい)からエビデンスレベルの高いものやNCCNやASCOなどの海外のガイドラインや日本国内の各種ガイドラインに基づいているもののみ、不備、不足がないことを確認して承認する。また、抗がん剤だけでなく、制吐剤、抗アレルギー薬、ビタミンなどの支持療法を含めた審査をおこなっており、支持療法についても制吐剤適正使用ガイドラインに基づいた制吐剤の使用を勧めている。複数の診療科の医師、薬剤師、看護師による審査と合意後に承認される。

新たな臨床試験であれば、倫理委員会での審議後に臨床実施計画書などとともにレジメン審査を行う。それ以外で

申請されているレジメンのうちガイドライン、引用論文における臨床試験の根拠が乏しく、エビデンスレベルが低い場合には、効果と安全性が確保されているとはいえず、レジメン申請の前に、倫理審査委員会、安全管理委員会で審査することとしている。

## 結果

過去3年10カ月で承認された202件は、15科からレジメン登録依頼があり、多種多様な化学療法が試みられている呼吸器内科(37件)、血液内科(35件)、小児科(32件)、乳腺外科(29件)からの登録が多かった(図3)。

	2010	2011	2012	2013	2010-2013
呼吸器内科	26		5	6	37
血液内科	4	7	16	11	38
小児科	7	5	4	16	32
乳腺外科	3	18	5	3	29
消化器外科	3	5	3	1	12
泌尿器科	4	2	4		10
消化器内科	1	4	1	3	9
耳鼻咽喉科	1	4	1	1	7
女性診療科	1	5		1	7
呼吸器外科		6	1		7
整形外科		7			7
腫瘍内科				4	4
歯科口腔外科		1			1
脳神経外科			1		1
皮膚科		1			1
合計	50	65	41	46	202

(図3 診療科別年次登録件数 2014年1月6日現在)

続いて、がん種別の登録件数をみると、非小細胞肺癌(42件)、乳がん(29件)、悪性リンパ腫(17件)、多発性骨髄腫(13件)、急性骨髄性白血病(10件)、大腸がん(10件)、急性リンパ性白血病(9件)であった。がん以外の疾患においても生物製剤を使用する際には、レジメン登録が必要であり、関節リウマチ(6件)、同種幹細胞移植の前処置(1件)、キャスルマン病(1件)、移植片対宿主病(1件)が登録されていた(図4)。

レジメン登録の主な目的としては、①新規登録、②レジメンの修正、③臨床試験としての登録、④特殊な事例に分類された(図5)。エビデンスが存在する新規レジメンは、96件登録され、殺細胞性抗がん剤のみのレジメン(64件)、分子標的治療薬を含むレジメン(26件)、免疫調節薬を含むレジメン(4件)、mTOR阻害剤を含むレジメン(1件)、ホルモン療法(1件)であり、一方、既存レジメンの変更修正・追加が55件であった。

対象疾患	2010	2011	2012	2013	2010-2013
非小細胞肺癌	24	5	3	10	42
乳がん	3	18	5	3	29
悪性リンパ腫	5	1	8	3	17
多発性骨髄腫		1	8	4	13
急性骨髄性白血病		1	1	8	10
大腸がん	3	3	2	2	10
急性リンパ性白血病				9	9
頭頸部がん	1	5	1		7
胚細胞腫瘍	4	3			7
関節リウマチ		6			6
神経芽腫	1	4		1	6
横紋筋肉腫	3	1	2		6
卵巣がん		4			4
前立腺がん			4		4
胃がん	1	1		2	4
乳児白血病			3		3
成人T細胞性白血病		1		1	2
骨髄異形成症候群		2			2
脾臓がん			1	1	2
小細胞肺癌	2				2
骨軟部腫瘍		1		1	2
肝細胞がん		2			2
胆管がん		2			2
管細胞癌	1				1
同種幹細胞移植の前処置	1				1
肝芽腫	1				1
肺血管肉腫		1			1
脳腫瘍			1		1
食道がん		1			1
悪性黒色腫		1			1
ランゲルハンス細胞組織球症		1			1
カボジ肉腫			1		1
キャスルマン病			1		1
移植片対宿主病				1	1
合計	50	65	41	46	202

(図4 がん種別登録プロトコール数)

当院は大学病院であり、がん拠点病院でもあるため、臨床試験の登録が32件と多かった。臨床試験の内訳は、殺細胞性抗がん剤のみのレジメン(27件)、分子治療標的薬を含むレジメン(5件)であった。その他の特殊な事例(13件)として、限定的ではあるが効果があったとされる症例報告や早期臨床試験の情報はあがるが、後期第2相、第3相試験での明確なエビデンスがない場合、その他に有効な治療法がない場合には、医療安全管理委員会に必要に応じ照会し、倫理委員会での承認後に化学療法プロトコール審査委員会で承認され、当該症例のみに限定し使用されている。

2010年4月～2014年1月の期間で審査した中で、3件は、引用された論文のみでは、効果、安全性が確保されているとの判断が難しいとして、一時審査を中断し、倫理審査委員会、安全管理委員会での審議を優先した。3件のうち1件は、倫理審査委員会、安全管理委員会での審査承認後に化学療法プロトコール委員により審査され承認された。他の2件は、各診療科の判断により申請が取り下げられた。

	2010	2011	2012	2013	2010-2013
新規登録（小計）	17	46	19	14	96
殺細胞性抗がん剤のみ	9	39	11	5	64
分子標的治療薬を含む治療	7	7	8	4	26
免疫調節薬を含む治療				4	4
mTOR阻害剤を含む治療	1				1
ホルモン療法				1	1
レジメンの修正・追加	28	9	10	8	55
調剤法・内服制吐剤の修正・追加	28	9	6	4	47
新規投与方法の追加（皮下）			4		4
投与方法の変更（Short hydration）				4	4
多施設臨床試験としての登録	3	3	4	22	32
殺細胞性抗がん剤	3	3	2	19	27
分子治療薬を含む			2	3	5
特殊な事例	2	7	8	2	19
倫理委員会承認済み 個別症例 特殊症例	2	2	7	2	13
脱感作療法		1	1		2
自家造血幹細胞移植の処置		4			4
合計	50	65	41	46	202

（図 5 登録目的別年次登録件数 2014 年 1 月 6 日現在）

## 考察

がん薬物療法における医療事故の多くは、抗がん薬の高い毒性、複雑な投与方法に起因している。また、エビデンスのない抗がん薬の適応外使用は安全性、効果の面から問題がある。レジメンとは抗がん薬、輸液、支持療法薬（制吐剤など）の投与に関する時系列的な治療計画であり、抗がん薬は投与量だけでなくその投与スケジュールまで細かく決定されている。当院においても、レジメンをプロトコル審査委員会で審査し、腫瘍センター、薬剤部で管理することで、医療安全の確保とがん薬物療法の標準化、更に院内業務の効率化を目指している。

当院では、レジメン登録にあたって、その必要性、妥当性を客観的に審査するための管理体制として、2010 年 4 月より腫瘍センターを中心とした新体制がスタートした。加藤らによると、レジメン審査の留意事項として、①エビデンスに基づくレジメン、②診療グループ内で認められたレジメン、③レジメンを審査する専門委員会の設置、④レジメン審査委員会へ複数の医師、薬剤師、看護師の参加、⑤定期的なレジメン使用状況調査と整理、エビデンスの強さの評価が必要であると、報告している<sup>2)</sup>。新体制で用いられている審査方法は、申請医師から提出されたレジメン登録票とレジメンの妥当性を示す参考文献を、がん診療科の専門医、がん薬物療法認定薬剤師、がん化学療法看護認定看護師からなるプロトコル審査委員が審査し、エビデンスレベル、各抗がん薬の適切性（保険適用、投与量、投与方法、配合変化、安定性）、医療安全管理上の問題点、倫理審査の必要性が検討され承認に至る。当院でのレジメン審査については、図 6 に示すように、地域のがん医療の最後の砦として、難治・希少がんも幅広く受け入れているため、過去に登録されたレジメン数が多い一面があり、今後、使用状況を調べて使用されていないレジメンを整理していくこと

が今後の課題であるが、その他の点では上記①～⑤をおおむね満たしているものと考えられた。当院での新規のレジメン登録申請は、比較的緊急性を要する申請を含めて年間 50～60 件あり、定期的に集まって審査委員会を開く体制では、申請診療科の要請にこたえられない可能性もあることから、随時申請・審査と合議制で、審査の迅速性と緻密性を優先している。これらの審査は 3 日から 10 日の内に行われ承認後に薬剤部で、電子カルテにレジメン登録がされて、使用可能となる。電子カルテに登録されたレジメンは院内の PC を用いてがん薬物療法認定薬剤師が入力し、院内のオーダーリングシステムに反映され、適切に管理・運用され、処方時の入力ミスや処方忘れ、投与量の上限値や累積投与量の確認など、利便性と安全性の確保が可能となり、実際の投与、薬剤の調製に役立っている。

診療科	レジメン数
血液内科	149
小児科	99
泌尿器科	82
呼吸器内科	73
消化器外科	62
皮膚科	60
女性診療科	37
消化器内科	27
整形外科	26
乳腺外科	21
脳神経外科	19
呼吸器外科	13
耳鼻咽喉科	9
腫瘍内科	4
歯科口腔外科	3
合計	684

（図 6 総レジメン登録件数 2014 年 1 月 6 日現在）

今回の調査では、呼吸器内科（37 件）、血液内科（35 件）、小児科（32 件）、乳腺外科（29 件）からのレジメン審査の依頼が多かった。がん種別では、非小細胞肺癌（42 件）、乳がん（29 件）、悪性リンパ腫（17 件）、多発性骨髄腫（13 件）のレジメン審査の依頼が多かった。登録が多い診療科、がん種においては特に複雑なレジメンの管理の面で、登録が少ない診療科やがん種では、慣れないレジメン作製・運用面での円滑化と標準化の面で、レジメン審査は有効であると考えられた。そして何より、抗がん薬から支持療法に至るまでエビデンスと医療安全を常に心掛けたレジメン作成と運用の意識が院内のがん医療従事者に徹底されたことは重要な点である。

大学病院である当院においての特徴としては、臨床試験のレジメン登録が多いことがあげられる（32 件）。これらについては、倫理委員会、医療安全管理委員会、治験管理センターや医薬品等臨床研究審査委員会（IRB）と連携した

審査体制が今後も必要である。2007年に制定された「がん対策基本法」でもがん研究(医薬品・医療機器の早期承認のための環境整備)の推進が掲げられており、今後も臨床試験の登録が増えていくものと考えられ、臨床試験のレジメン審査はより重要になってくるものと考えられる。

がん治療はこれまで、がん診療に関わる各科が独自に治療方針を決定し、各科で治療が完結することが多かった。現在は、外来化学療法の発展、新規に使用可能な抗がん薬が増え益々複雑化している。そのため、医師(化学療法、緩和ケア、各科)、薬剤師、看護師、などの専門職を含めて様々な職種が関わって、チーム医療として、化学療法を行う必要がある。がん患者に最良の医療を提供するために、大学病院腫瘍センターは、多職種協働の中でレジメン審査を実施し、各種委員会やがん専門診療科と緊密に連携して、より安全で効果的な化学療法の導入、施行につなげていくことが今後ますます求められていくと考えられる。

## 和文抄録

大学病院の組織力を円滑に活用することで、多職種協同でがん薬物療法のレジメンを審査するシステムが構築され、治療の標準化、医療安全の確保、業務の効率化が図られ、質の高いがん薬物療法の実施が行える体制が構築されている。

## キーワード: 化学療法、レジメン

- [1] がん化学療法ベストプラクティス, 東京、照林社 P324-327, 2008
- [2] 加藤 裕久 がん薬物療法におけるレジメン管理, Jpn.J Drug Inform. 11(4):217-222, 2010.