

<薬剤部>

- ① がん化学療法における副作用情報の効率的集積と臨床応用を目指した副作用モニタリングシステムの開発
- ② 西原昌幸
- ③ 木村幸司\*、笠原庸子\*、田辺友也、林 聖二\*、谷口晶子、越智主計\*
- ④ 広島県病院薬剤師会誌
- ⑤ Vol.43、No.4:P159-165、2008 年

# がん化学療法における副作用情報の効率的集積と臨床応用を 目指した副作用モニタリングシステムの開発

## Development of a Novel Adverse Drug Reaction Monitoring System in Cancer Chemotherapy

\* マツダ(株)マツダ病院薬剤部<sup>1)</sup>, 広島国際大学薬学部<sup>2)</sup>,  
県立広島病院薬剤科<sup>3)</sup>

西原 昌幸<sup>1)</sup>, 木村 幸司<sup>2)</sup>, 笠原 庸子<sup>3)</sup>,  
田辺 友也<sup>1)</sup>, 林 聖二<sup>3)</sup>, 谷口 晶子<sup>1)</sup>,  
越智 主計<sup>3)</sup>

### 緒言

近年, がん化学療法は, 新規抗がん剤の開発や支持療法の発達により, 多剤併用療法が積極的に実施されている。そのため, がん化学療法を行うにあたり, 副作用の軽減が治療成功の鍵であり, チーム医療のなかで副作用のモニタリング精度を高めることが患者 QOL の充実の面から重要となっている。

しかし, 企業から提供される抗がん剤の副作用情報は, 単剤投与によるものが多いため, がん化学療法の大半を占める併用療法時の副作用情報は, 少ないのが現状である。そのため, われわれはこ

れまでに肺がん併用化学療法6レジメンの副作用実態調査を行い, その結果から副作用の発現状況を把握するとともに, 独自に考案した副作用モニタリングシート(図1)に基づきファーマシューティカルケアを実践してきた<sup>1,2)</sup>。しかし, レジメン毎に複数の患者の副作用情報を集計し, 副作用モニタリングシートを作成していくためには, 多大な時間と技量を要する。そこで今回, 副作用情報の効率的な集積と臨床への応用を実現するため, 副作用モニタリングシステムの開発を試みたので報告する。

### 対象および方法

Microsoft Access で作動する副作用モニタリングシステム(Adverse Drug reaction Monitoring system, 以下 ADM と略, 図2)の開発モデルは, 進行非小細胞肺癌に対する化学療法において, 2000年5月~2005年6月までに試行数が最多のカルボプラチン(以下 CBDCA と略) + weekly パクリタキセル(以下 TXL と略)併用療法1クール目を選択した。システムの基幹となるデータベース構築は, 53症例(CBDCA の平均投与量 566.3mg ± 132.2/TXL の平均総投与量 257.2mg ±

\* Department of Pharmaceutical Services, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd<sup>1)</sup>,  
Faculty of Pharmacy, Hiroshima International University<sup>2)</sup>,  
Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima Prefectural Hospital<sup>3)</sup>  
Masayuki Nishihara<sup>\*1)</sup>, Koji Kimura<sup>2)</sup>,  
Yoko Kasahara<sup>3)</sup>, Tomonari Tanabe<sup>1)</sup>,  
Seiji Hayashi<sup>3)</sup>, Shoko Taniguchi<sup>1)</sup>,  
Kazue Ochi<sup>3)</sup>  
〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南2-15  
2-15, Aosaki Minami, Fuchucho, Aki-gun, Hiroshima,  
735-8585, Japan

(Received : 2008/9/15)

76.0) のカルテ、薬剤管理指導記録からレトロスペクティブに調査した副作用項目、発現日、重症度に関する情報を活用した。副作用モニタリングシートは、経時的に副作用の発現頻度、高度有害事象（グレード3）以上の発現回数の程度を併記させ、各々濃い色順に示す様式とした。副作用は、CTCAEv3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に基づき重症度を評価した。

## 結果

### 1. 副作用情報入力機能（図3）

患者の自覚所見および他覚所見の入力では、これまでの実態調査から得られた副作用項目をシステムに反映させた。その結果、入力操作は、該当する副作用を選択後、自覚所見では、観察日と重症度を入力するだけとなった。一方、他覚所見では、観察日と臨床検査値を入力するだけで、重症

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
日付	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
カルボプラチン(mg)	↓																								
パクリタキセル(mg)	↓																								
*カルボプラチン投与量 (mg/day) : AUC 目標値 (5~6)      *パクリタキセル投与量 (mg/day) : 70~80mg/m <sup>2</sup>																									
<副作用項目>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
血圧上昇・低下、不整脈																									
アレルギー反応																									
注射部位の疼痛・炎症																									
食欲不振																									
悪心(嘔吐)																									
便秘																									
下痢																									
吃逆																									
しびれ																									
倦怠感																									
脱毛																									
発熱(37℃以上)																									
副作用のGrade: <input type="checkbox"/> Grade1 <input checked="" type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3      その他の色: <input type="checkbox"/> 副作用発現日																									
<検査項目>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
WBC(×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )																									
neut																									
G-CSF投与																									
HGB(g/dL)																									
PLT(×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )																									
S-BUN(mg/dL)																									
S-Cr(mg/dL)																									
AST(U/L)																									
ALT(U/L)																									
副作用のGrade: <input type="checkbox"/> Grade1 <input checked="" type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4      その他の色: <input type="checkbox"/> 副作用発現日 <input checked="" type="checkbox"/> G-CSF投与日																									
*その他の副作用	口内炎(2, 12日目)。味覚異常(12, 13日目)。下肢脱力感(12, 16, 19日目)。嚥下困難(14日目)。																								
【フリーコメント欄】																									

図1 カルボプラチン・パクリタキセル weekly 併用療法の副作用モニタリングシート

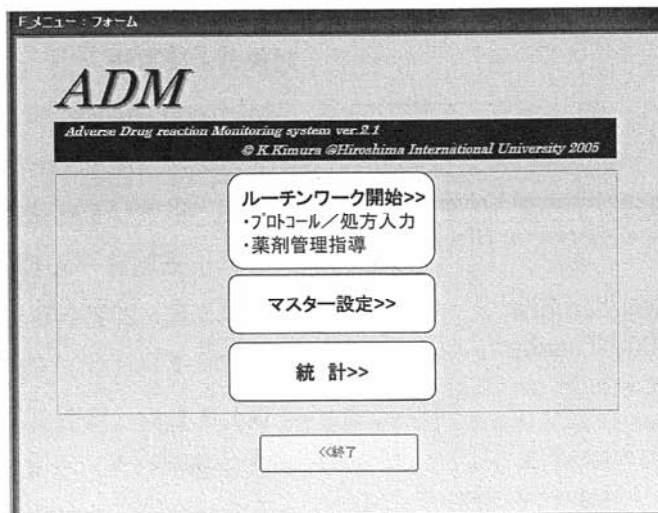


図2 副作用モニタリングシステム

度が CTCAE に基づき自動判定される機能も付加した。なお、入力された副作用情報は、レジメン毎に自動集計され、種々の発現率が項目別にデータベース化される。

これらの機能が搭載されたことによって、従来の副作用情報の集計プロセス、すなわち自覚所見の患者別副作用モニタリングシート記入→重症

度判定→Excel 入力→集計といった過程は、ADM からの直接入力・選択へと変わり、集計時間の大幅な短縮が可能となった。

## 2. 患者別副作用モニタリングシート出力機能

入力された副作用情報は、患者別副作用モニタリングシート（図4）として出力可能である。このシートには、患者の副作用情報（発現日、重症

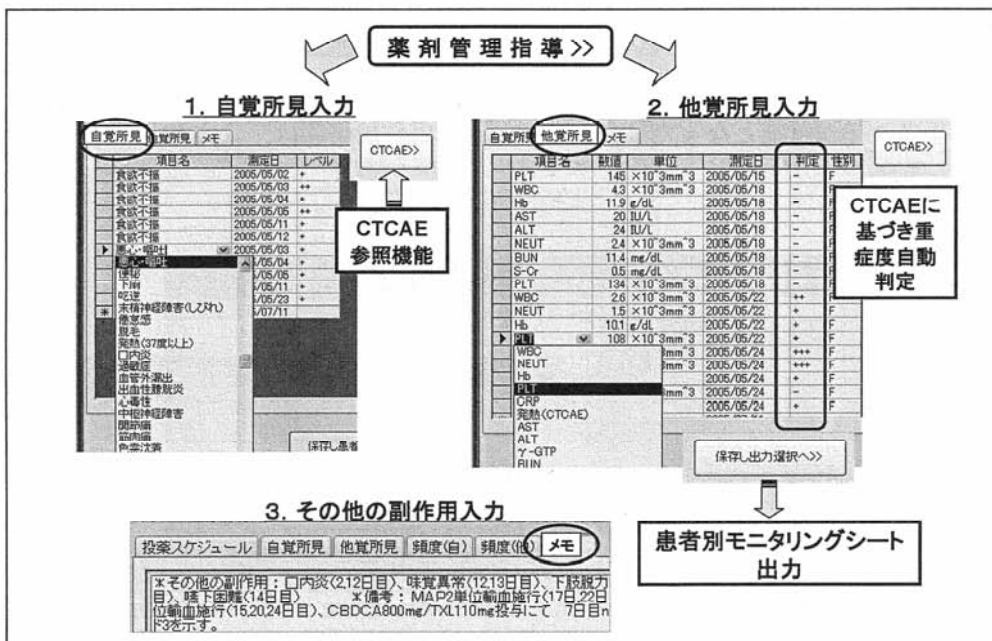


図3 副作用情報入力機能

○ ○ △ △ 様 CBDCA/TXL weekly 1クール

	年齢	身長	体重	体表面積	Scr	Cr推	Cr実	ビリルビン	AST																				
	55	167	76	1.81	0.6	148.9	0	0	27																				
日付	プレ Day1	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	
CBDCA	4/30	5/1	5/2	5/3	5/4	5/5	5/6	5/7	5/8	5/9	5/10	5/11	5/12	5/13	5/14	5/15	5/16	5/17	5/18	5/19	5/20	5/21	5/22	5/23	5/24	5/25	5/26	5/27	5/28
TXL	126.7							126.7							126.7														
バクソキサセル注	120							120							120														
カルボプラチン注	750																												
血圧上昇・低下、不整脈																													
アレルギー反応																													
注射部位の疼痛・炎症																													
食欲不振																													
悪心・嘔吐																													
便秘																													
下痢																													
吃逆																													
末梢神経障害(しびれ)																													
倦怠感																													
脱毛																													
発熱(37C以上)																													
口内炎																													
味覚異常																													
WBC																													
Neut																													
G-CSF																													
Hb																													
PLT																													
BUN																													
S-Cr																													
AST																													
ALT																													

\*その他の副作用：下脱力感(12,16,19日目)、嘔下困難(14日目)。  
\*備考：初日BP1(150~190)有り、初日、2日目：前頭紅潮・ほてり感、上半身一筋に湿疹、8,9日目：体熱感、顔に湿疹、16日目：前頭紅潮、四肢にかゆみ、MAP2単位輸血施行(17日、22日目)、P-C10単位輸血施行(15,20,24日目)、CBDCA800mg/TXL110mg投与にて7日目Neutro# grade3を示す。

上段：副作用発生率  <1%  >=1- <=10%  >10- <=20%  >20%  
下段：Grade3以上発生回数  0回  1回  2回  3回以上

図4 患者別副作用モニタリングシート

度)とともに、CBDCA+weekly TXL 併用療法が施行された全患者の副作用情報(発現日、発現率、重症度)も色分けされ表示される。シートの構成(図5)は、副作用項目の上段に緑系の色で副作用発現率を経時的に表現させ、下段に黒系の色でグレード3以上の発現回数の程度を併記させるとともに、各々濃い色順に示す様式とした。このシートの活用により、副作用を発現頻度と重症度から多角的に分析することが可能となり、誰でも容易にレジメン固有の副作用情報を根拠とした質の高い薬学的患者ケアが可能となった。

### 3. CTCAE 参照機能 (図6)

これまで、副作用の評価基準や評価プロセスには、薬剤師間で個人差があった。そこで、薬剤師個々の評価方法のベクトルを合わせ、効率的にアウトプットを得るため、ADMにCTCAE参照機能を搭載させた。これにより、誰でも副作用評価の質を損なうことなく同一の基準で評価することが可能となった。

### 4. 各種副作用統計選択・標準シート出力機能 (図7)

副作用情報は、入力される度に更新されるため、

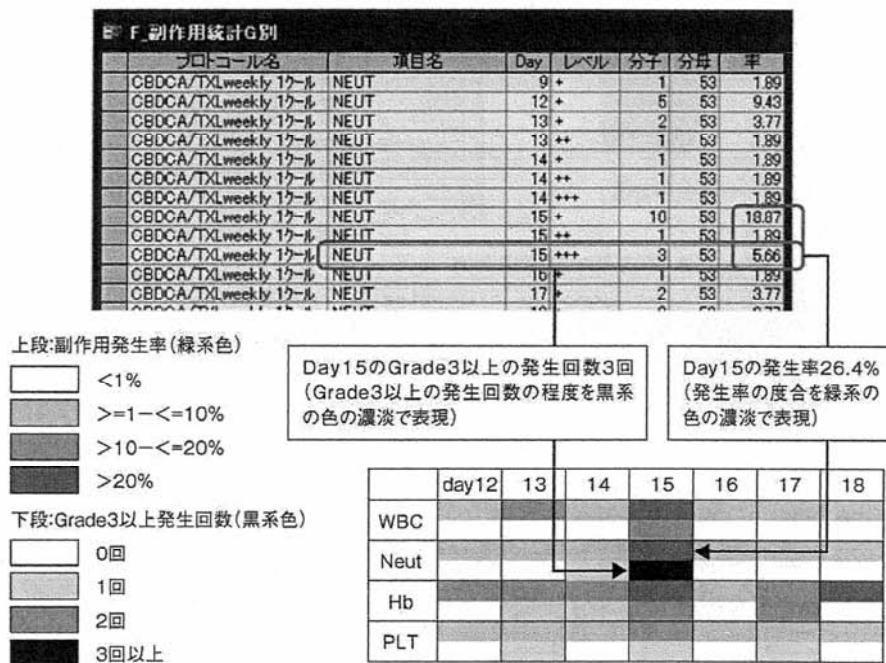


図5 副作用モニタリングシートの構成

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3
白血球(WBC)	<LLN-3.0/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	≥2.0-<3.0/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	≥1.0-<2.0/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>
好中球(Neutro)	≥1.5-<2.0/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	≥1.0-<1.5×/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	≥0.5-<1.0/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン(HGB)	<LLN-10.0g/dl	8.0-<10.0g/dl	6.5-<8.0g/dl
血小板(PLT)	<LLN-75/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	≥50-<75/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	≥25-<50/10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>
クレアチニン(S-Cr)	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN
AST	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN
ALT	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN
ビリルビン(T-Bil)	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN
<自覚所見>	Grade1	Grade2	Grade3
アレルギー反応	一過性の潮紅あるいは皮疹	皮疹;潮紅;蕁麻疹;呼吸困難	気管支痙攣;アレルギーによる浮腫;血圧低下

図6 CTCAE 参照機能

いつでも最新の副作用一覧，副作用発現率，グレード別副作用発現率などを参照・出力することができる。また，標準シート出力機能により，レジメンごとの標準モニタリングシート（図8）の出力も可能である。副作用の発現時期，頻度，重

症度を可視化した標準シートを医療スタッフ間で共有することにより，チーム医療のなかで副作用の監視体制を強化することが可能となった。

### 5. ADMの精度（表1,2）

グレード3以上の副作用の発現率は，用量規定

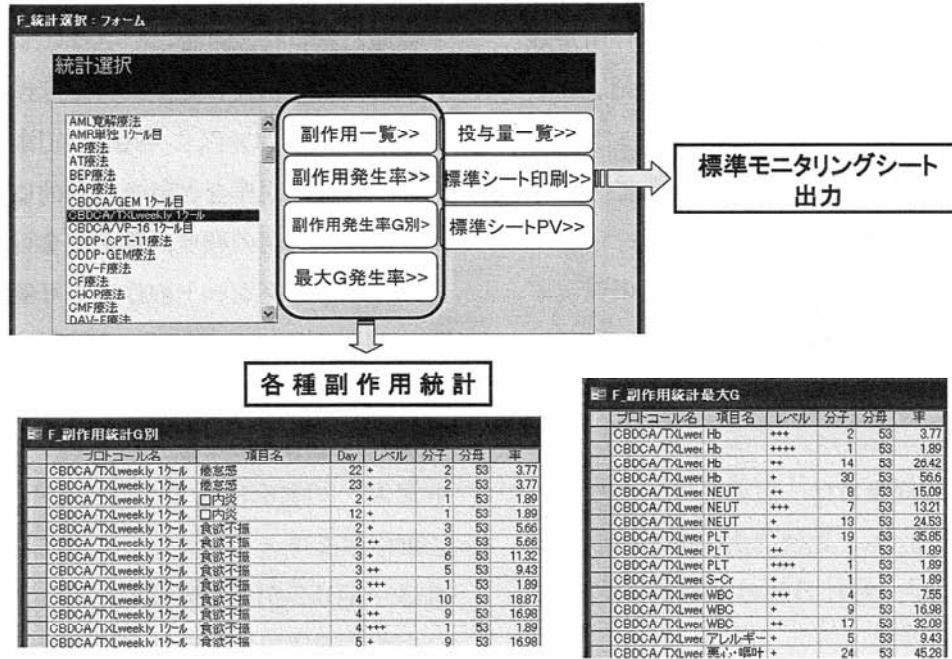


図7 各種副作用統計選択・標準シート出力機能

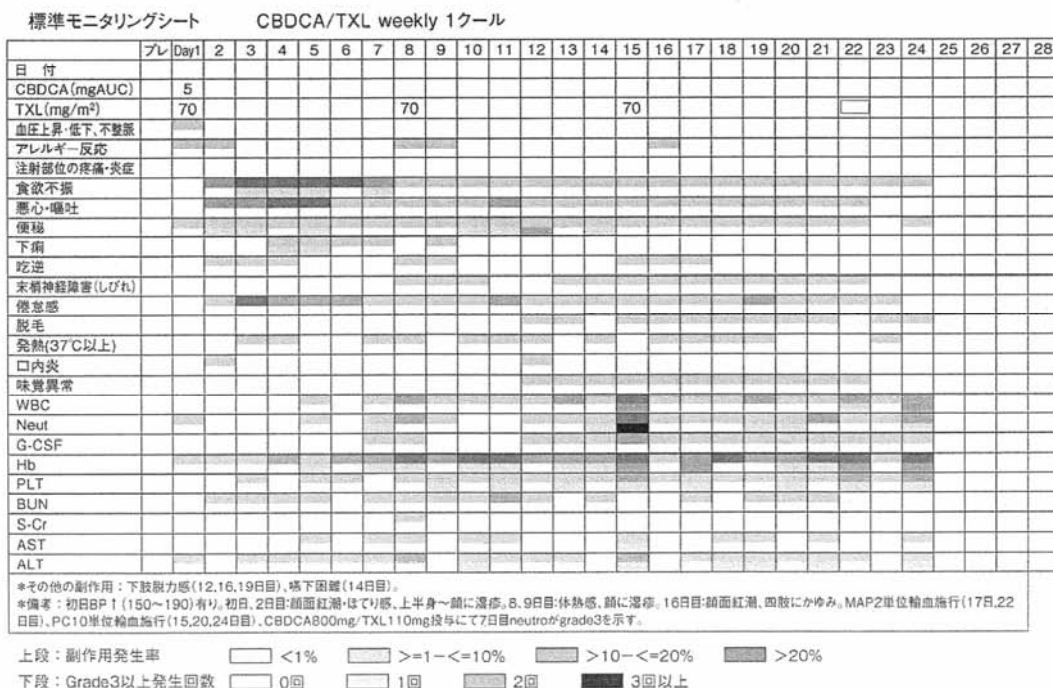


図8 標準副作用モニタリングシート



毒性がオーバーラップする白血球数および好中球数の減少では、それぞれ7.6%、13.2%、その発現は、薬剤の投与開始15日目から24日目、7日目から24日目の期間に観察された。一方、CBDCAの用量規定毒性である血小板数の減少は、併用薬TXLの血小板減少緩和作用（Platelet Sparing Effect）もあり<sup>3)</sup>、3.8%の患者に投与開始9日目から24日目の期間でグレード3以上の副作用が観察された。これは、同じように進行非小細胞肺癌の標準治療と考えられているCBDCA+ゲムシタピン併用療法の発現率44%<sup>4)</sup>と比較して、かなり低い頻度であった。

グレード3以上の食欲不振および便秘の発現率は、それぞれ1.9%、9.4%、その発現は、主として投与3日目から7日目、2日目から14日目までに観察された。

TXLの末梢神経障害は、医薬品インタビューフォーム上では43.8%と比較的高い発現頻度が記載されている<sup>5)</sup>が、われわれの結果では5.7%と低い値を示した。

これらのADMから算出された発現率や発現時期に関する情報は、従来Excelを用いて集計・整理してきた結果と同じであった。

## 考察

近年、がん化学療法の重要性が高まる中、副作用という問題は不可避であり、副作用の軽減が患者QOL充実の面から必要とされている。そのた

め、現在いくつかの施設では、副作用の早期発見、回避を目的とした副作用モニタリング用の支援ツールが作成され、薬剤管理指導に活用されている<sup>6,7)</sup>。しかし、複数の患者に試行されたレジメン固有の副作用情報を集計し、臨床で応用していくためには、情報の整理に多大な労力と専門的な技量を要する。

今回われわれの開発したADMは、副作用項目、発現日、自覚所見の重症度、臨床検査値を直接入力することによって、各種副作用情報（発現率、グレード別発現率など）を自動的に集計するだけでなく、副作用の頻度、重症度を可視化した副作用モニタリングシートの作成も可能である。また、これらのアウトプットされた情報は、精度が維持されていることも確認された。本システムの導入により、従来の①患者別副作用モニタリングシート記入、②重症度判定、③Excel入力、④集計、⑤副作用モニタリングシート作成といったプロセスは、ADMからの直接入力へと大幅に改善されたため、副作用情報の効率的集積が達成されたと考える。また、副作用モニタリングシートの活用は、誰でも容易にレジメン固有の副作用情報を根拠とした質の高い薬学的患者ケアを可能とすだけでなく、医療スタッフ間での共有によって、副作用監視体制の強化にも繋がったと考える。さらに、CTCAE参照機能や副作用モニタリングシートによって、同一の基準で副作用を評価することが可能となり、薬剤師個々の評価方法を統一する

表1 グレード3以上の副作用発現頻度

レジメン	症例数 投与量 (mg)	白血球	好中球	血小板	ヘモグロビン	食欲不振	便秘
CBDCA/TXL weekly	53例 566.3±132.2/ 257.2±76.0	7.6%	13.2%	1.9%	5.7%	1.9%	9.4%

表2 グレード3以上の副作用発現時期

レジメン	白血球	好中球	血小板	ヘモグロビン	食欲不振	便秘
CBDCA/TXL weekly	15～24日	7～24日	9～24日	5～24日	3～7日	2～14日

ことができたと考える。

現在、企業から提供される抗がん剤の副作用情報は、単剤投与のものが多いため、この情報を併用療法の副作用予測に利用した研究が報告されている<sup>8,9)</sup>。しかし、今回 CBDCA の用量規定毒性である血小板数減少の発現率が併用薬 TXL の血小板減少緩和作用により抑制された点や TXL の末梢神経症障害が weekly 投与により低い発現率を示した点など、併用薬剤や投与量、投与スケジュールを加味したレジメン固有のエビデンスの集積が欠かせないことが明らかとなり、ADM活用の有用性が示唆された。

これらの結果から、ADM によって創出される副作用情報は、副作用の迅速な把握と予期せぬ副作用の早期発見に役立つものであり、患者 QOL の質を高める上で非常に有効であると思われる。

## 結 語

今回のシステム開発により、副作用に関する情報収集方法は、レトロスペクティブな調査から、日々の薬剤業務の中で効率的に実施できるものへと変化した。

今後は、これまで病気と向き合ってきた患者さんの声を無駄にすることなく、副作用情報をさらに臨床に反映していくため、入力の手軽さを追求するとともに、薬学的患者ケアの質を向上させるため、カスタマイズした ADM (ARMS と名称変更) を用い、多施設間での副作用情報共有体制の構築を考えている。

## 参考文献

- 1) 西原昌幸：非小細胞肺癌化学療法時のファーマシューティカル・ケア，ラジオ NIKKEI「BS 病薬アワー」，2004年3月8日放送分
- 2) 西原昌幸ほか：肺癌化学療法における薬剤管理指導業務支援ツールの作成，第125年会日本薬学会（2005）
- 3) Laurence J.C.van Warmerdam, Manon T.Huizing et al：Clinical Pharmacology of Carboplatin Administered in Combination With Paclitaxel. Seminars in Oncology

1997；24：97-104

- 4) 住吉秀隆ほか：進行非小細胞肺癌に対するCarboplatin + Gemcitabine 併用療法と Carboplatin + Weekly Paclitaxel 併用療法との比較検討，癌と化学療法 2006；33：773-777
- 5) パクリタキセル注射薬医薬品インタビューフォーム，ブリストル・マイヤーズ株式会社（2008）
- 6) 池末裕明ほか：癌化学療法における薬剤管理指導—副作用の発現予測による質的向上並びに効率化，日本病院薬剤師会雑誌 2002；38：869-872
- 7) 板倉由縁ほか：多施設で使用できるがん化学療法における薬剤管理指導支援ツールの作成と評価，日本病院薬剤師会雑誌 2004；40：713-722
- 8) 池末裕明：がん化学療法ワークシートの開発と評価に関する研究，医療薬学 2006；32：1-12
- 9) 柴田ゆうかほか：放射線化学療法同時併用療法の副作用モニタリングを目的としたワークシートの作成と評価，医療薬学 2007；33：159-165