

<薬剤部>

①広島がん化学療法研究会における多施設間共同研究 -Monthly TC療法と WeeklyTC療法における副作用モニタリングシートの作成と副作用の比較-

②北本真一*

③西原昌幸、上野千奈美*、酒井洋子*、笠原庸子*、林 聖二*、阪田安彦*、佐伯康之*、大原雅史*、田辺友也、木村幸司*、木平健治*

④日病薬誌

⑤第48巻2号 P217-222、2012年

広島がん化学療法研究会における 多施設間共同研究 —Monthly TC療法とWeekly TC療法における 副作用モニタリングシートの作成と副作用の比較—

北本真一^{†1}, 西原昌幸^{*2}, 上野千奈美³, 酒井洋子³
笠原庸子⁴, 林 聖二⁴, 阪田安彦⁵, 佐伯康之⁶
大原雅史⁷, 田辺友也², 木村幸司⁸, 木平健治⁶

広島市立安佐市民病院薬剤部^{†1}, マツダ株式会社マツダ病院薬剤部²
広島赤十字・原爆病院薬剤部³, 広島県立広島病院薬剤科⁴
広島市立広島市民病院薬剤部⁵, 広島大学病院薬剤部⁶
西日本旅客鉄道株式会社広島鉄道病院薬剤科⁷, 広島国際大学薬学部⁸

A Multicenter Study by Hiroshima Pharmaceutical Oncology Group : A Comparison of Adverse Events in Patients Receiving Monthly and Weekly Paclitaxel/Carboplatin (TC) Chemotherapy and Development of Adverse Event Monitoring Report Form

Shinichi Kitamoto^{†1}, Masayuki Nishihara^{*2}, Chinami Ueno³, Yoko Sakai³,
Yoko Kasahara⁴, Seiji Hayashi⁴, Yasuhiko Sakata⁵, Yasuyuki Saeki⁶,
Masafumi Ohara⁷, Tomonari Tanabe², Koji Kimura⁸, Kenji Kihira⁶

Department of Pharmacy, Hiroshima City Asa Hospital^{†1},
Department of Pharmaceutical Services, Mazda Hospital of Mazda Co., Ltd²,
Department of Pharmacy, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital³,
Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima Prefectural Hospital⁴,
Department of Pharmacy, Hiroshima City Hospital⁵,
Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital⁶,
Department of Pharmacy, Hiroshima General Hospital of West Japan Railway Company⁷,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University⁸

〔受付：2011年6月7日 受理：2011年11月9日〕

Paclitaxel (以下, PTX) と carboplatin の併用療法 (TC療法) で, PTX を 3 週に 1 回投与した群 (以下, M群) と毎週投与した群 (以下, W群) の 1 コース目の副作用状況を広島市域 7 施設で後方視的に調査し, 独自に開発した副作用モニタリングシステム (以下, ARMS) を用いて副作用発現率を解析した。M群婦人科がん 59 例, W群非小細胞肺癌 80 例の副作用発現情報によって, 経日的な副作用発現率を示す副作用モニタリングシートを高い精度で作成できた。ARMS は多施設で入力された情報を簡便に統合・解析し, 迅速な副作用モニタリングシートの作成を可能にした。血液毒性発現率は, 白血球減少, 好中球減少で M群が有意に高かった。非血液毒性の発現率は神経障害, 関節痛, 筋肉痛で M群が有意に高かった。Grade 3 以上の好中球減少は, M群 4 日目, W群 11 日目と M群で早期から認められた。

キーワード—paclitaxel, carboplatin, 副作用モニタリングシステム, 多施設, 投与方法

・ 緒 言 ・

がん化学療法は重篤な副作用の発現頻度が高く、発現時期は多様で、非常に多くの併用療法があるため、がん化学療法にかかわる薬剤師には豊富な知識と経験が必要となる。そのなかで、薬剤管理指導の質の向上と効率化のサポートを目的として、インタビューフォームに記載された情報を基に発現率の高い副作用およびその発現時期を示した副作用モニタリングシートが作成され、副作用の発現予測に利用されている¹⁾。しかしながら、実際のレジメン施行患者から副作用情報を詳細に収集することが非常に困難であり、さらに同一レジメン施行患者が単施設では少数であることからレジメン固有の投与量、投与スケジュール、併用薬剤を考慮した精度の高い副作用発現予測ツールは存在しない。

Paclitaxel (以下, PTX) と carboplatin (以下, CBDCA) の併用療法 (以下, TC療法) は、非小細胞肺がんや卵巣がん等に使用され、PTXをday1に投与する方法 (Monthly TC療法: 以下, M法) と day1, 8, 15に分割投与する方法 (Weekly TC療法: 以下, W法) がある。一般にPTXの血中濃度の違いから、W法は抗腫瘍効果を上げながら副作用を軽減できると考えられているが、投与方法による副作用は報告により異なる²⁻⁴⁾。そこで今回、市販データベースソフト (Microsoft® Access®) により我々が独自に開発した副作用モニタリングシステム (adverse drug reaction monitoring and predicting system: 以下, ARMS) を使用し、広島市域7施設からM法とW法の施行患者の副作用情報を共同で収集・統合し、副作用発現率を算定することで、副作用モニタリングシートを新たに作成した。副作用モニタリングシートの作成に対するARMSの有用性についても評価し、併せて副作用発現率に関する投与方法間の比較を行った。

・ 方 法 ・

1. 対象患者および調査方法

2002年6月～2010年3月の間に広島市域7施設で化学療法歴のない卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がんに対してM法 (PTX: 175～180mg/m² day1, CBDCA: area under the curve (以下, AUC) = 5～6 mg/mL・min day1) が施行された入院患者 (以下, M群) および非小細胞肺がんに対してW法 (PTX: 70～80mg/m² day1, 8, 15, CBDCA: AUC = 5～6 mg/mL・min day1) が施行された入院患者 (以下, W群) の1コース目の副作用発現時期およびその程度をレトロスペクティブに調査した。適格基準は化学療法開始時年齢80歳未満, Eastern Cooperative

Oncology Group (以下, ECOG) の performance status (以下, PS) が0または1, 血液データでヘモグロビン (以下, Hb) 値 ≥ 10 g/dL, 白血球 (以下, WBC) 数 $\geq 3,000$ /mm³, 血小板 (以下, PLT) 数 $\geq 75,000$ /mm³, alanine aminotransferase・aspartate aminotransferase (ALT・AST) \leq 施設基準の上限値の2.5倍, 血清クレアチニン値 ≤ 1.5 mg/dLの患者とした。放射線治療を施行中やオピオイドを使用中の患者は除外した。抗アレルギー剤, 制吐剤などの支持療法については施設間で若干の相違はみられたが施設内での相違は軽微だった。調査項目は血液データ8項目, 非血液データ26項目の全34項目とし, 副作用の程度はCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAEv3.0) に従い判定した。各施設で捕捉された副作用情報はARMSに入力 (図1) した後, ARMS内の機能によって個人情報を匿名化した状態でcsvファイルとして電子的に外部にエクスポートした。電子化された各施設の副作用情報は, 手動で統合した後, ARMSにインポートした。インポートされたデータを用いて, ARMSに搭載した機能で副作用発現率を算定するとともに, 副作用モニタリングシートを作成した。

本研究は2007年3月広島市域7施設の倫理委員会の承認後開始した。患者情報の取り扱いには十分注意し, 収集・解析した。

2. 統計解析

2群間の標本平均はStudentまたはWelchのt検定, 2×2分割表はFisherの直接確率検定, 順序関係のある分割表はMann-WhitneyのU検定, その他の分割表のは χ^2 独立性の検定を用い, 危険率5%を有意水準とした。

3. 統合データによる副作用モニタリングシートの作成

副作用発現率, 発現時期に関するデータを多施設間で統合し, 研究参加施設へフィードバックし, このデータに基づいて副作用発現率を算出 (副作用発現率 = 副作用数/観察(検査)数×100) し, 副作用モニタリングシートを作成した。

・ 結 果 ・

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。対象患者は139例 (M群59例, W群80例) だった。年齢, PS, PTX総投与量はW群のほうが有意に高く, 性別に有意差がみられた。そのほかの患者背景に差はなかった。投与量は適格基準通りで, W群でDay8, 15に休薬, 減量した症例はなかった。

2. 多施設情報による副作用モニタリングシートの作成

統合された各施設の電子的副作用発現情報を基にARMSによって作成された副作用モニタリングシートを

(A) データシートビュー

患者ID: 1 患者名: 1 生年月日: 1948/05/30
 (カナ名): 性別: F CTCAE

施行プロトコール: CBDCA/TXL weekly クール: 1 開始日: 2008/03/01 最終日: 2008/03/28
 注打外 放射線 統計外 特記事項: 注打外

日付	WBC	NEUT	Hb	PLT	S-Cr	AST	ALT	T-Bil	その他
2008/03/03	5.54								
2008/03/04									
2008/03/05									
2008/03/06	3.22								
2008/03/07									
2008/03/08									
2008/03/09	2.71								
2008/03/11									
2008/03/12									
2008/03/13	3.36								
2008/03/16									

(B) フォームビュー

日付: 2008/03/01

WBC	4.74	×10 ³ mm ³		アレルギー/過敏症	N	関節痛	N
NEUT	2.73	×10 ³ mm ³		注射部位反応/血管外漏出	N	筋肉痛	N
Hb		g/dL	N	食欲不振	N	膀胱炎	N
PLT	196	×10 ³ mm ³		悪心	N	脱毛(頭皮又は全身)	N
S-Cr		mg/dL	N	嘔吐	N	発熱	N
AST		IU/L	N	便秘	N	浮腫(四肢)	N
ALT		IU/L	N	下痢	N	色素沈着	N
T-Bil		mg/dL	N	倦怠感(疲労)	N	出血(消化管)	N
その他				吃逆	N	出血(泌尿生殖器)	N
				口内炎	N	高血圧	N
				味覚異常	N	皮疹/発疹	N
				口内乾燥	N	皮疹:手足の皮膚反応	N
				胸焼け/消化不良	N		
				神経障害(感覚性)	N		

図1 ARMS患者データ入力画面

表1 患者背景

	[M群]	[W群]	p値
症例数	n=59	n=80	
性別(男性/女性)	0/59	61/19	p<0.001
年齢 ^{a)}	55.6±11.1	64.5±7.8	p<0.001
組織型			
腺がん	53	59	
扁平上皮がん	1	13	N.S.
その他	0	4	
不明	5	4	
PS (ECOG) 人数0/1/2	54/5/0	63/17/0	p<0.05
CBDCA総投与量 (mg/body) ^{a)}	596.3±127.9	575.0±134.6	N.S.
PTX総投与量 (mg/body) ^{a)}	256.5±22.9	311.2±72.2	p<0.001

N.S.: not significant
^{a)}: 平均値±標準偏差

図2に示す。M群59例、W群80例の副作用発現情報から算定された副作用発現率がグレード別に色調濃度変化を用いて経時的に表された。

3. 血液データの比較

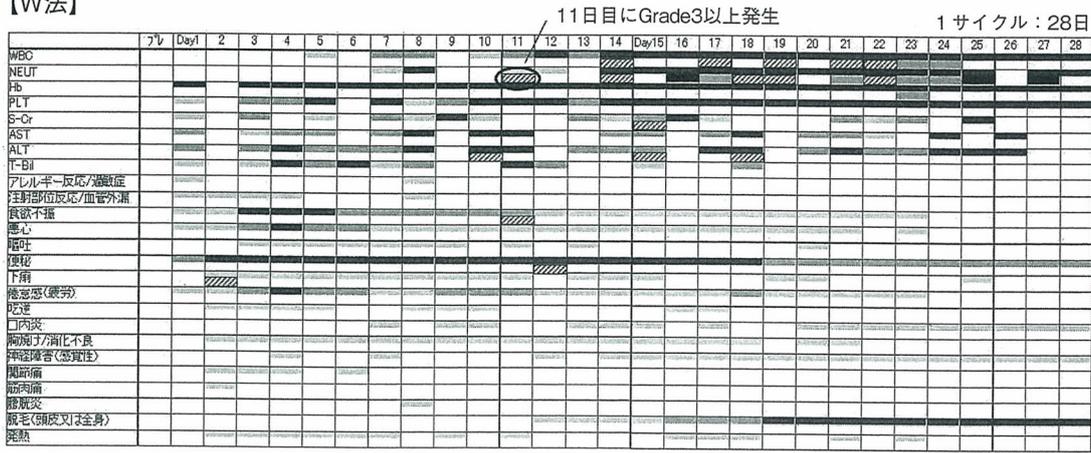
血液データの比較結果を表2に示す。血液毒性の発現状況を項目別に両群で比較するとWBC減少、好中球減少については有意差が認められ、W群のほうが発現率および発現時のGradeが低い傾向にあることが示された。

特にGrade3以上の重篤な好中球減少はW群の14.1%に対してM群が46.6%で、W群の発現率が低かった。PLT減少についても有意差が認められ、M群のほうが発現率および発現時のGradeが低い傾向にあることが示されたが、Grade3以上の重篤なPLT減少はM群のみでみられた。そのほかの血液データについては統計学的に有意な差は認められなかった。

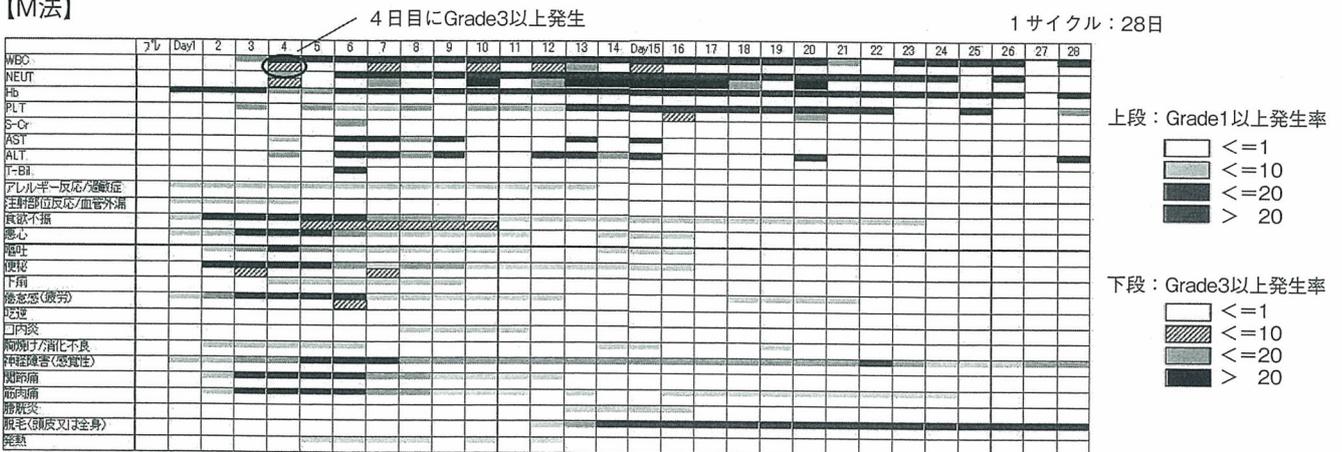
4. 非血液毒性発現状況の比較

非血液毒性の発現率の比較結果を表3に示す。非血液毒性の発現状況を項目別に比較するとアレルギー、嘔吐、手足の皮膚反応では有意差が認められ、W群のほうが発現率および発現時のGradeが低い傾向にあることが示された。また吃逆、発熱では有意差が認められ、M群のほうが発現率や発現時のGradeが低い傾向にあることが示された。神経障害、関節痛、筋肉痛についても有意差が認められ、W群のほうが発現率および発現時のGradeが低い傾向にあることが示された。さらにGrade2以上の重篤な症状の発現率(M群、W群)は、関節痛(28.8%, 1.3%), 筋肉痛(18.6%, 0.0%), 神経障害(5.1%, 0.0%)

【W法】



【M法】



* 副作用発現率=副作用数/観察(検査)数×100

図2 副作用モニタリングシート

表2 血液データ異常の発現率

	【M群】					Grade		【W群】					p値*		
	0	1	2	3	4	Grade1・2	Grade3・4	0	1	2	3	4		Grade1・2	Grade3・4
WBC減少	11	11	30	5	1	70.7%	10.3%	31	14	27	7	0	51.9%	8.9%	<0.05
好中球減少	7	9	15	20	7	41.4%	46.6%	28	14	25	10	1	50.0%	14.1%	<0.001
Hb減少	21	23	14	0	0	63.8%	0.0%	15	48	15	1	0	79.7%	1.3%	0.234
PLT減少	39	14	4	1	0	31.0%	1.7%	30	47	2	0	0	62.0%	0.0%	<0.01
血清クレアチニン値	36	1	0	0	0	2.7%	0.0%	67	9	1	0	1	12.8%	1.3%	0.062
AST	31	5	1	0	0	16.2%	0.0%	57	19	3	0	0	27.8%	0.0%	0.181
ALT	29	7	1	0	0	21.6%	0.0%	54	23	1	1	0	30.4%	1.3%	0.282
ビリルビン値	23	1	1	0	0	8.0%	0.0%	58	11	2	0	0	18.3%	0.0%	0.249

* : Mann-Whitney U検定

%) でいずれもM群が高かった。そのほかの非血液毒性については統計学的に有意な差は認められなかった。

・ 考 察 ・

本研究において、一定の選択基準に従う症例を多施設間で集積することにより、副作用モニタリングに欠かせない質の高い情報を得ることができた。また副作用の発

現確認から、ARMSへの入力、外部エクスポート、電子化された副作用発現情報の統合、統合データのARMSへのインポート、副作用モニタリングシートの作成といった一連の作業は、ARMSに搭載された機能により、簡便・迅速に行うことが可能であった。作成された副作用モニタリングシートは副作用の発現率と重症化を色の濃淡で視覚的に容易に捉えることのできるツールであり、副

表3 非血液毒性の発現率

	【M群】							【W群】							p値*
	Grade					Grade1	>Grade2	Grade					Grade1	>Grade2	
	0	1	2	3	4			0	1	2	3	4			
アレルギー	51	7	1	0	0	11.9%	1.7%	78	2	0	0	0	2.5%	0.0%	<0.05
注射部位	58	0	1	0	NA	0.0%	1.7%	74	4	2	0	NA	5.0%	2.5%	0.129
食欲不振	23	24	9	3	0	40.7%	20.3%	39	35	5	1	0	43.8%	7.5%	0.083
悪心	28	27	4	0	0	45.8%	6.8%	46	30	4	0	0	37.5%	5.0%	0.241
嘔吐	42	10	7	0	0	16.9%	11.9%	68	9	3	0	0	11.3%	3.8%	<0.05
便秘	19	20	18	2	0	33.9%	33.9%	26	32	21	1	0	40.0%	27.5%	0.591
下痢	54	4	1	0	0	6.8%	1.7%	65	13	1	1	0	16.3%	2.5%	0.092
倦怠感	23	31	4	1	0	52.5%	8.5%	38	36	6	0	0	45.0%	7.5%	0.339
吃逆	59	0	0	0	NA	0.0%	0.0%	69	9	2	0	NA	11.3%	2.5%	<0.01
口内炎	57	2	0	0	0	3.4%	0.0%	73	5	2	0	0	6.3%	2.5%	0.199
味覚異常	57	1	1	NA	NA	1.7%	1.7%	79	1	0	NA	NA	1.3%	0.0%	0.388
口内乾燥	59	0	0	0	NA	0.0%	0.0%	79	1	0	0	NA	1.3%	0.0%	0.39
胸焼け	48	11	0	0	NA	18.6%	0.0%	70	10	0	0	NA	12.5%	0.0%	0.319
神経障害	27	29	3	0	0	49.2%	5.1%	72	8	0	0	0	10.0%	0.0%	<0.001
関節痛	27	15	17	0	NA	25.4%	28.8%	78	1	1	0	NA	1.3%	1.3%	<0.001
筋肉痛	33	15	11	0	0	25.4%	18.6%	79	1	0	0	0	1.3%	0.0%	<0.001
膀胱炎	58	1	0	0	0	1.7%	0.0%	79	0	1	0	0	0.0%	1.3%	0.836
脱毛	27	31	1	NA	NA	52.5%	1.7%	46	34	0	NA	NA	42.5%	0.0%	0.149
発熱	57	2	0	0	0	3.4%	0.0%	68	12	0	0	0	15.0%	0.0%	<0.05
浮腫	59	0	0	0	0	0.0%	0.0%	80	0	0	0	0	0.0%	0.0%	—
色素沈着	59	0	0	NA	NA	0.0%	0.0%	80	0	0	NA	NA	0.0%	0.0%	—
出血（消化管）	59	0	0	0	0	0.0%	0.0%	80	0	0	0	0	0.0%	0.0%	—
出血（生殖器）	59	0	0	0	0	0.0%	0.0%	80	0	0	0	0	0.0%	0.0%	—
高血圧	57	2	0	0	0	3.4%	0.0%	73	6	1	0	0	7.5%	1.3%	0.203
皮膚/落屑	54	5	0	0	0	8.5%	0.0%	72	4	4	0	0	5.0%	5.0%	0.697
皮膚/手足	54	5	0	0	NA	8.5%	0.0%	80	0	0	0	NA	0.0%	0.0%	<0.01

* : Mann-Whitney U検定

作用の迅速な把握および早期発見に役立つものであると考える。副作用モニタリングシートを利用することで、副作用の情報を視覚的にほかの医療従事者に提供でき、チーム医療を推進することが可能となる。また本シートを利用した薬剤管理指導により、化学療法導入時の患者の不安を和らげ、満足度の高い安全な抗がん剤治療の実現に貢献すると考える。そのためにも、今後複数コースでのデータ収集・解析を行うとともに、症例数および副作用情報を増やしてモニタリングシートの信頼性の向上を検討したい。さらに今後の課題として、薬剤管理指導のツールとしてARMSを利用して他レジメンの副作用情報の解析も必要と考える。

本研究における副作用の比較では、WBC減少、好中球減少はM群で高く、特にGrade3以上の重篤な好中球減少の発現率はM群で高かった。PLT減少はW群で高かったが、Grade3以上の重篤なPLT減少はM群のみにみられた。勝俣ら²⁾は貧血以外の血液毒性と非血液毒性において両者に差がないと報告しているが、これは統計方法が違うこと、本研究が初回化学療法のみでの症例であることと関係していると思われる。熊谷ら³⁾はGrade3以上の好中球減少の発現率はM群84.4%、W群61.2%とM群で有意に高く、WBC減少、Hb減少、PLT減少もM群で

高い傾向を報告しており、本研究の結果とほぼ一致する。PLT減少はCBDCAの用量規定因子であるが、PTXを併用することでCBDCAのPLT減少が緩和するという現象が報告されている⁵⁾。本研究においてPLT減少のほとんどがGrade2以下と軽微であったのは、前述のPTXのPLT減少緩和作用や、化学療法1コース目のみの解析であったことが原因と考えられる。TC療法の非血液毒性として特徴的な関節痛、筋肉痛におけるGrade2以上の重篤な副作用はM群が高かった。熊谷ら³⁾の報告でも関節痛、筋肉痛はM群で有意に高く、Grade2以上の関節痛、筋肉痛はM群のみに観察され、同様であったと考える。Grade3以上の好中球減少発現時期はM群で早期から認められた。岡田ら⁴⁾の報告でもM群において好中球が最低値になるまでの日数が早く、本研究と一致している。投与方法により、感染症に注意する時期が異なることが示唆され、注意が必要であり、患者指導に活用できると考える。

非血液毒性のうちアレルギー、嘔吐、手足の皮膚反応はW群で低い傾向が認められた。アレルギー、手足の皮膚反応に関しては不明だが、嘔吐の発症については男性および高齢になるにつれて嘔吐の可能性が低くなるとの報告があり⁶⁾、今回もこれらの要因が影響したものと考えられる。一方、吃逆、発熱はM群で低い傾向が認めら

れた。これはW群でPTXの投与量が多く、PS不良患者が多いことと関連があるのかもしれない。また、吃逆は副腎皮質ステロイドの関与が影響しているとの報告もあり⁷⁾、前投薬でステロイドの投与機会が多く、かつ総投与量の平均値がM群の15.6mgに対してW群は28.0mgだったことよりW群で吃逆が多く出現した可能性も考えられた。

一般に、がん化学療法における有害事象の発現頻度は高齢者、PS不良、抗がん剤の投与量に比例して増加するが、本研究においてW群において高齢者、PS不良患者、PTX投与量が多かったにもかかわらず、M群のほうが重篤な有害事象が多くみられた。以上より、TC療法の投与方法による副作用の発現率の違いはPTXの投与方法がM群では大量に一括投与されるのに対し、W群では分割投与されることによる差であると考えられ、自覚症状の副作用の面からみればW法はM法よりも患者のquality of life (QOL) の向上に有用な投与方法であると考えられる。文献との比較より、我々の研究のほうが全体的に副作用の発現率が低いが、その原因として投与回数が考えられる。本研究では化学療法初回の有害事象について比較検討したが、今後複数回数投与時の調査および症例数を増加して薬剤管理指導へ利用したいと考える。

引用文献

- 1) 大石了三, 池末裕明ほか: “癌化学療法ワークシート”, じほう, 東京, 2003, pp. 9-19.
- 2) N. Katsumata, M. Yasuda *et al.*: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial, *Lancet*, **374**, 1331-1338 (2009).
- 3) 熊谷正俊, 藤井恒夫ほか: 卵巣癌に対するTJ療法—PaclitaxelのMonthly投与とWeekly投与での副作用比較—, 癌と化学療法, **31**, 555-559 (2004).
- 4) 岡田浩司, 小柳佑司ほか: 非小細胞肺癌に対するPaclitaxelとCarboplatin併用化学療法投与患者の投与方法による副作用発現と重篤化因子に関する後方視的検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 542-546 (2009).
- 5) A.D. Guminski, P.R. Harnett *et al.*: Carboplatin and paclitaxel interact antagonistically in a megakaryoblast cell line—a potential mechanism for paclitaxel-mediated sparing of carboplatin-induced thrombocytopenia, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **48**, 229-234 (2001).
- 6) 赤澤麻衣子, 橋田 亨ほか: がん化学療法による悪心・嘔吐発現の性差, 医療薬学, **34**, 742-747 (2008).
- 7) 寺本晃治, 桑原正喜ほか: 肺癌化学療法に伴う吃逆の副作用に関する検討, 肺癌, **41**, 191-194 (2001).