

個々の患者の副作用予測のために開発された 婦人科がん化学療法モニタリングシート

土居智明,^a 飯原なおみ,^{*,b} 河添 仁,^a 福岡憲泰,^a
芳地 一,^a 黒崎勇二,^c 森田修之^d

Monitoring Sheet Covering Long-term Chemotherapy to Predict Individual Adverse Reaction Patterns for Patients with Gynecologic Chemotherapy

Chiaki DOI,^a Naomi IIHARA,^{*,b} Hitoshi KAWAZOE,^a Noriyasu FUKUOKA,^a
Hitoshi HOUCHI,^a Yuji KUROSAKI,^c and Shushi MORITA^d

^aDepartment of Pharmacy, Kagawa University Hospital, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan, ^bFaculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus, Tokushima Bunri University, 1314-1 Shido, Sanuki City, Kagawa 769-2193, Japan, ^cGraduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 1-1-1 Tsushima-naka, Okayama City 700-8530, Japan, and ^dFaculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University, 5-1-1 Koshinkai, Hiro, Kure City, Hiroshima 737-0112, Japan

(Received December 4, 2006; Accepted March 9, 2007; Published online March 14, 2007)

Monitoring the adverse reaction patterns specific to individual patients is important to avoid subsequent reactions. Gynecologic cancer chemotherapy is often implemented repeatedly with an altered protocol during prolonged terms. The purpose of this study was to develop and assess the efficacy of a worksheet that pharmacists can use to analyze adverse reaction patterns in individual patients with gynecologic chemotherapy. The worksheet which we developed consisted of multiple sections. One section is for necessary drug information for the proper use of antineoplastic agents. Another section is for the following items recorded by the pharmacists: a) patients' basic information such as stage of disease and protocol, b) state of implementation and break of chemotherapy and supportive therapy on calendar, and c) laboratory data and symptoms. We arranged the last item below the calendar and enabled pharmacists to easily assess individual adverse reactions coupled with the treatment course. Reviews of the developed worksheet indicated that the worksheet led to the convenient detection of individual adverse reaction patterns and effective prevention of additional adverse reactions. This monitoring sheet covering long-term chemotherapy which was designed to predict individual adverse reaction patterns will improve the individualization and safety of gynecologic chemotherapy.

Key words—chemotherapy; adverse effects; patient-oriented care; prediction; pharmaceutical services; gynecology

緒 言

がん化学療法に伴う副作用の現れ方や強度は個体間で著しく異なる。¹⁾ 薬物代謝酵素の遺伝子レベルでの解明に伴い個体間差の機序は次第に明らかになっているが、²⁾ いまだ臨床において遺伝子診断の基に個々の患者の副作用予測を行うには至っていない。このため、がん化学療法の副作用対策では、個々の症例の十分な観察と副作用発現時の適切な対

応、^{3,4)} 個々の患者に特徴的な副作用の把握と副作用の予測が極めて重要となる。

婦人科がんのうち、卵巣がんは進行した状態で発見されることが多く、子宮頸がん、子宮体がんは比較的早期で発見されるが予後の悪い進行、再発症例が存在する。プラチナ薬剤、タキサン系薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤を用いた標準的治療が確立され始めている⁵⁻⁸⁾が奏効果はかならずしも高くなく、婦人科がん化学療法はレジメンの変更を伴いながらしばしば長期間に亘って繰り返される。このような婦人科がん化学療法の副作用モニタリングでは個々の患者における一連の治療状況と副作用とを関連付けた分析、すなわち、発現した副作用の種類や強度

^a香川大学医学部附属病院薬剤部, ^b徳島文理大学香川薬学部, ^c岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, ^d広島国際大学薬学部

*e-mail: iiharan@kph.bunri-u.ac.jp

が抗がん剤の変更並びに治療の繰り返しによって変化していないか、患者特有の副作用発現パターンがないかを1人1人の患者において評価し、次の化学療法に役立てていくことが極めて重要であると考えられる。

これまでにがん化学療法の副作用モニタリングを目的としたツール⁹⁻¹³⁾が開発されているが、個々の患者の副作用予測に主眼を置いたものではなく、また、レジメン毎に1クール1枚のワークシートは、長期間に及ぶ一連の治療状況と副作用との関連付けが必要と思われる婦人科がん化学療法のモニタリングには不向きであった。

筆者らは長期に亘って実施される婦人科進行、再発がん症例に適した、個々の患者の副作用を評価し予測するツール「がん化学療法モニタリングシート」を開発し、「がん化学療法モニタリングシート」が有用であったと思われる症例を報告する。

方 法

1. 「がん化学療法モニタリングシート」の開発
がん化学療法モニタリングシートに提示する抗がん剤適正使用情報は添付文書、インタビューフォームなどを参考にした。長期間の治療状況の把握と副作用の評価が容易に行えるよう、用紙は1枚としレイアウトを工夫した。

2. 「がん化学療法モニタリングシート」を活用した症例
香川大学医学部附属病院婦人科病棟の薬剤管理指導業務において、実際に「がん化学療法モニタリングシート」を用いた症例のうち、副作用の発見や予測に寄与したと考えられるいくつかの症例を報告する。

結 果

1. 「がん化学療法モニタリングシート」の開発
「がん化学療法モニタリングシート」をFig. 1に示す。「がん化学療法モニタリングシート」はA3サイズ表裏1枚とした。表面は、「病歴要約」、「がん化学療法レジメン」、「薬剤基本情報」、「相互作用」、「副作用発現時期」、「白血球・血小板・ヘモグロビンの最低値と回復までの時期」、「副作用発現率」の7項目で構成した。「病歴要約」、「がん化学療法レジメン」は薬剤師が欄内に記入できるようにし、「薬剤基本情報」から「副作用発現率」まではプレ

印刷した医薬品適正使用情報を薬剤師が確認できるようにした。なお「薬剤基本情報」には対象病院の婦人科で用いられていた抗がん剤の、商品名、規格、用法用量、主要薬物代謝酵素並びに用量規制因子などを記載した。主要薬物代謝酵素を記載することで未知の医薬品相互作用、遺伝子多型による副作用発現の可能性を検討できるようにした。「副作用発現時期」には発現頻度の高い副作用を投与直後から時系列に記載した。ほとんどの抗がん剤の用量規制因子となる骨髓機能抑制については、「白血球・血小板・ヘモグロビン数の最低値と回復までの日数」として記載した。「副作用発現率」は添付文書やインタビューフォームを基に3段階(0.1-5%, 5-20%, 20%以上)に分類し記号化して副作用の生じ易さを簡便に把握できるようにした。裏面はプレ印刷した1年間のカレンダーに、抗がん剤や支持療法剤の施行、変更、中止が書き込めるようにし、カレンダーの下部には検査値、副作用並びに副作用への対応が記録できるようにした。

2. 「がん化学療法モニタリングシート」を活用した症例

2-1. 副作用発現パターンを簡便に発見した症例
副作用発現パターンを簡便に発見した症例をFig. 2に示す。卵巣がん患者で、当初のレジメンはパクリタキセル 80 mg, イリノテカン 120 mg の weekly 投与(3投-1休)であった。平成16年8月30日の1クール目1投目「ケモ1-1」施行後は特に副作用を認めず、9月6日の1クール目2投目「ケモ1-2」施行直後から嘔気による食欲不振と下痢が強く発現し体重が減少して1ヵ月の休薬となった。10月7日の2クール目1投目「ケモ2-1」はパクリタキセル、イリノテカンともに投与量が80%に減量された。減量後、副作用は特に認められなかったが、10月14日の2クール目2投目「ケモ2-2」施行後に「ケモ1-2」施行後と同様の食欲不振が続き体重が減少した。10月21日に2クール目3投目「ケモ2-3」予定であったが患者が食欲不振を医師に申し出てがん化学療法中止となった。同日、薬剤師が「がん化学療法モニタリングシート」に基づき患者に下痢について尋ねたところ水様便に近い軟便であることが分かり主治医に止瀉剤の処方を依頼して翌日には下痢が改善した。

本シート活用により2投目後の食欲不振と下痢と

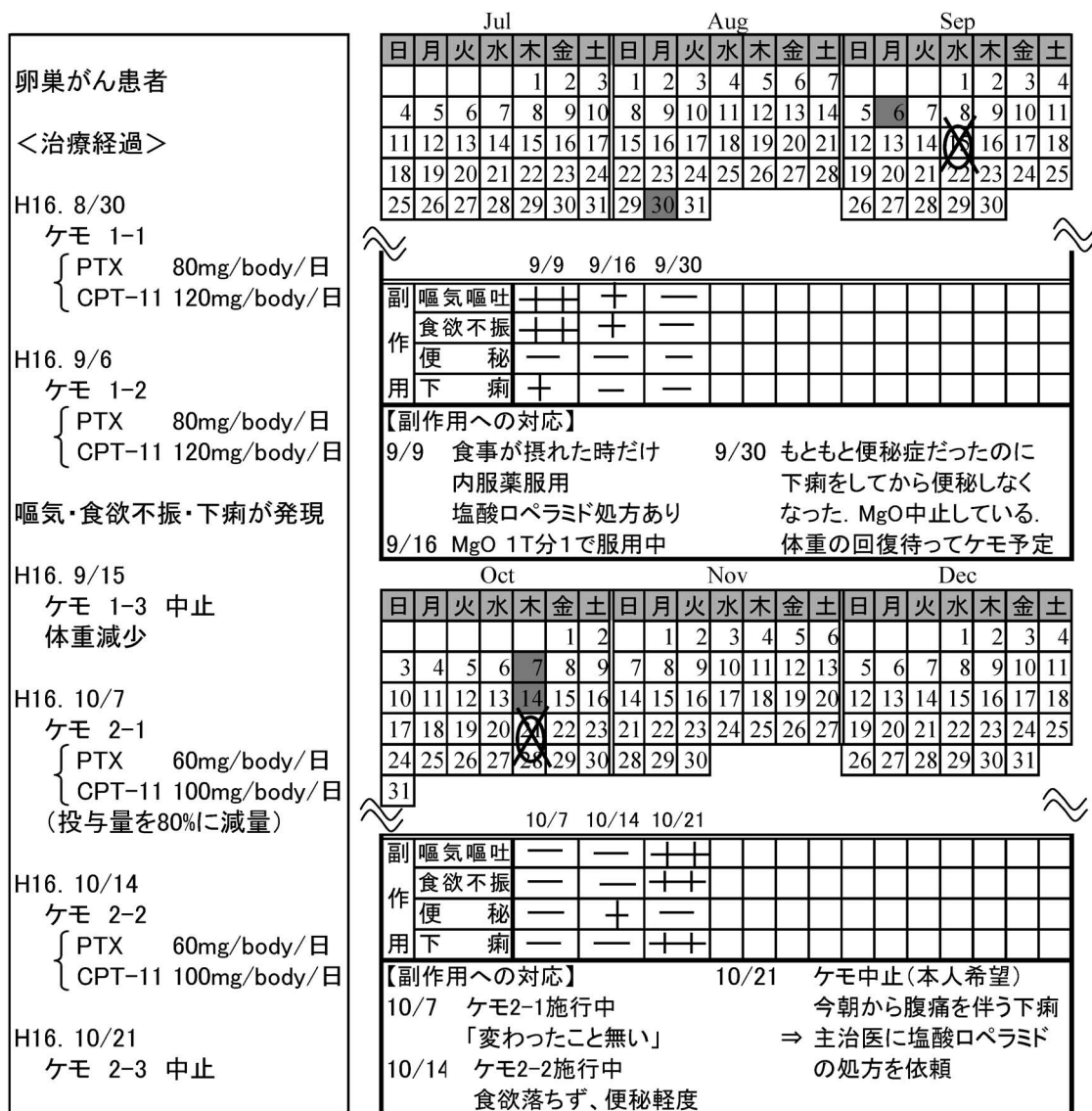


Fig. 2. Convenient Detection of Individual Adverse Reaction Pattern in Repeated Gynecologic Chemotherapy
 CPT-11: Irinotecan, MgO: Magnesium Oxide, PTX: Paclitaxel. Left side indicates treatment course and right side indicates simplified Worksheet to Monitor Gynecologic Chemotherapy.

いう当該患者に特有の副作用発現パターンを見出すことができ副作用に迅速に対応して患者のQOL向上に寄与した。

2-2. 便秘を回避した症例 便秘を回避した症例を Fig. 3 に示す。卵巣がん患者で、パクリタキセル 100 mg の weekly 投与 (3 投-1 休) に、1 投目のみカルボプラチン 450 mg を併用するレジメンであった。患者は治療前から酸化マグネシウム錠 330 mg を通常 1 日 4 錠服用していた。平成 16 年 8 月 18 日の 1 クール目 1 投目「ケモ 1-1」施行直後に重度の便秘が発現したため翌日の 8 月 19 日に酸化マグネシウム錠を 1 日 6 錠に増量したが効果は認めら

れなかった。その後の 1 クール目 2 投目、3 投目「ケモ 1-2、1-3」においてカルボプラチン非投与のパクリタキセル単独投与時には酸化マグネシウム錠 1 日 4 錠で排便はコントロールされた。これらのことから、この患者ではカルボプラチン併用時においてのみ重度の便秘が発現することが分かった。そこで、9 月 15 日の 2 クール目 1 投目「ケモ 2-1」施行時では、作用発現時間に配慮して施行前日から酸化マグネシウム錠を 1 日 6 錠に増量して服薬することを薬剤師が提案して便秘回避に成功した。その後、患者自らががん化学療法に合わせて酸化マグネシウム錠を増量し排便は良好にコントロールされた。

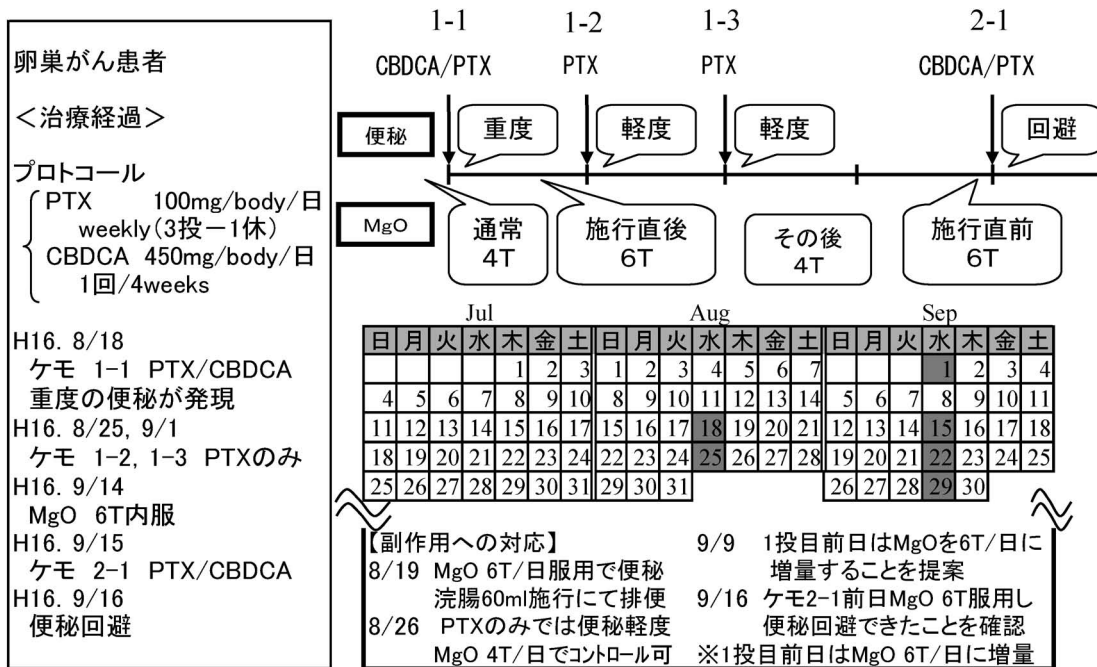


Fig. 3. Prevention of Constipation in Repeated Gynecologic Chemotherapy
 CBDCA: Carboplatin, MgO: Magnesium Oxide, PTX: Paclitaxel. Left and right upper sections indicate treatment course and bottom right section indicates simplified Worksheet to Monitor Gynecologic Chemotherapy.

2-3. 長期間治療により次第に重症化する副作用を確認した症例 長期間治療により次第に重症化する副作用を確認した症例を Fig. 4 に示す。シスプラチン 25 mg, エトポシド 100 mg 5 日間連続を 28 日間間隔で実施されていた進行がん患者で、クール数の増加に従い白血球と血小板の最低値（ナディア）時の値は次第に低下し重症化した（1, 4, 7 クール：白血球 Grade 1, Grade 2, Grade 3, 血小板 Grade 1, Grade 1, Grade 3, グレード分類は有害事象共通用語規準 v3.0 に準拠）。開始時におけるそれらの値も次第に低下し回復の遅延を認めた。また、図中には示していないが嘔吐は次第に重症化傾向にあった（1, 4, 7 クール：なし, Grade 2 が 4 日間, Grade 2 が 6 日間）。これら 7 クールまでの副作用評価から、今後副作用はさらに重症化すると考えられたので薬剤師は医師に投与量の検討及び制吐剤の変更を依頼した。8 クール目は抗がん剤の投与量が減量されて嘔吐は Grade 2 が 4 日間となり副作用の軽症化につながった。

考 察

筆者らは、副作用に関するモニタリングに主眼を置く、進行、再発がん患者の治療特性を踏まえた

「がん化学療法モニタリングシート」を作成した。これまでに報告されているがん化学療法モニタリングのためのワークシート⁹⁻¹³⁾はレジメン 1 クールで 1 枚になっており、レジメンの変更や中止が患者の一連の治療過程の中でどの時期に行われ、治療が延期されたならばその休薬期間がどの程度であったかなど 1 人の患者のがん化学療法の全容を一目で確認することは容易ではなかった。また、進行、再発がん患者では追加治療が必要となるため、必然的に治療が長期間に及び、さらに度重なる治療で副作用は生じ易く次第に高グレード化する傾向にあるが、これまでのレジメン 1 クール毎のワークシートでは副作用重症度の変化を評価するのに簡便ではなかった。

「がん化学療法モニタリングシート」には 1 年間のカレンダーを挿入しその下側には検査値、嘔気、嘔吐などの副作用の記録欄を配置し、がん化学療法施行日と検査値異常並びに副作用発現状況とを同シート内で対比させて患者特有の副作用発現パターンを分析できるようにした。カレンダーの利用は、治療の変更や中止を視覚的に捉え易く、特に副作用が生じ易く治療の変更や中止を余儀なくされる進行、再発がん患者のがん化学療法の評価に適していると考えられる。

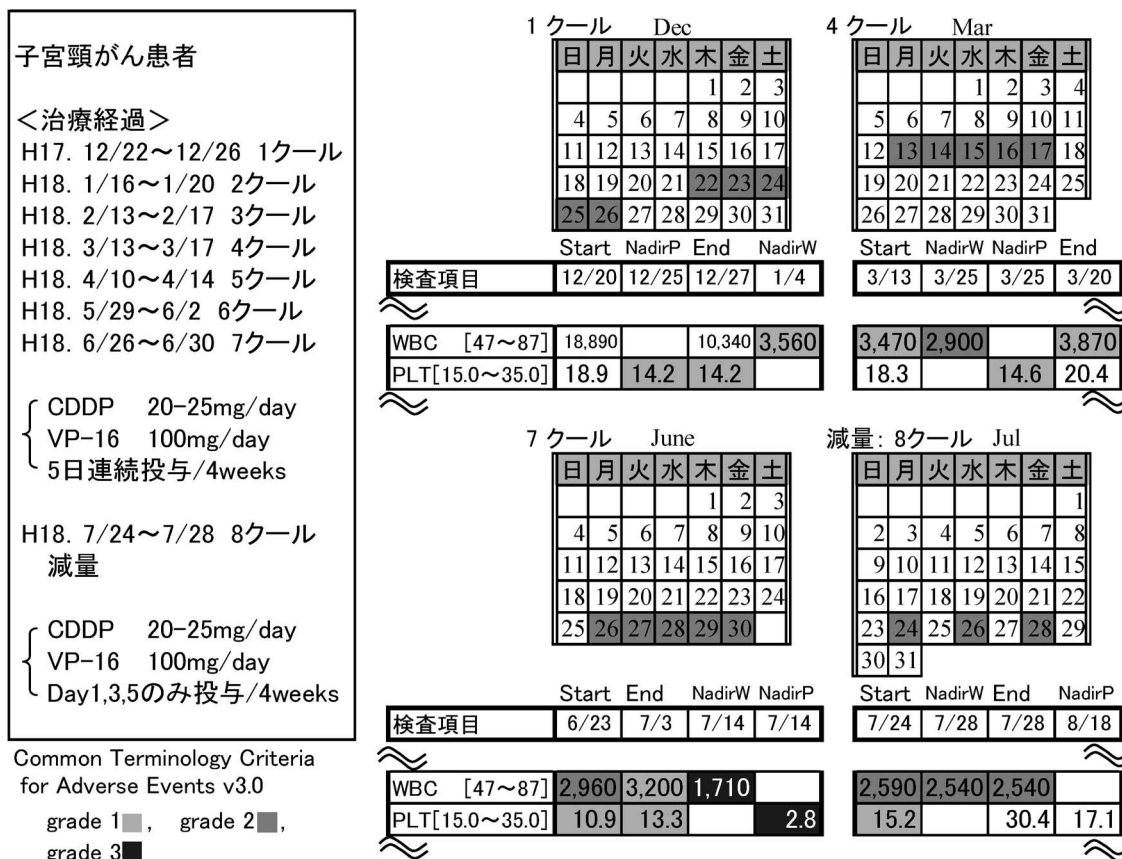


Fig. 4. Notification of Gradually Progressing Adverse Reaction in Repeated Gynecologic Chemotherapy
 CDDP: Cisplatin, VP-16: Etoposide, WBC (W): White Blood Cell, PLT (P): Platelet. Left side indicates treatment course and right side indicates simplified Worksheet to Monitor Gynecologic Chemotherapy.

再発がんに対しては、前回治療の奏効性や無治療期間等からがん化学療法感受性か抵抗性か¹⁴⁾が検討されてレジメンが見直されるため、1人の患者に複数のレジメンが用いられがちである。そこで「がん化学療法モニタリングシート」はレジメン毎に作成せず、「がん化学療法モニタリングシート」の表面に記載する医薬品適正使用情報は婦人科領域で用いられるレジメンすべての抗がん剤に関する情報とした。

Liekwegら¹⁵⁾は、がん患者への薬剤師のアプローチはファーマシューティカルケアの概念の基に医薬品指向から患者指向にシフトしていることを示している。副作用発現の個体間差が著しく重症度の高い副作用が頻発するがん化学療法において、筆者らの開発した「がん化学療法モニタリングシート」は、患者特有の副作用発現パターンを発見して副作用の予測、予防を可能にする意味で、さらに長期間の治療に伴う副作用の重症化を回避する意味で、極めて有用性の高い、個々の患者の安全管理に配慮した薬剤

管理指導業務支援ツールであると考えられる。しかし、本シートは薬剤師が所有する紙媒体のためリアルタイムで他職種と情報を共有するには不向きであり、今後、薬剤師と患者と他職種が相互に連携して副作用管理を行っていく方法について検討する必要がある。^{15,16)}

REFERENCES

- 1) Tsukuda M., *Nippon-Rinsho*, **61**, 917-922 (2003).
- 2) Ando Y., Saka H., Ando M., Sawa T., Muro K., Ueoka H., Yokoyama A., Saitoh S., Shimokata K., Hasegawa Y., *Cancer Res.*, **60**, 6921-6926 (2000).
- 3) Hensley M. L., Schuchter L. M., Lindley C., Meropol N. J., Cohen G. I., Broder G., Gradishar W. J., Green D. M., Langdon R. J., Mitchell R. B., Negrin R., Szatrowski T. P., Thigpen T., Hoff D. V., Wasserman T. H., Winer E. P., Pfister D. G., *J. Clin. Oncol.*, **17**,

- 3333–3355 (1999).
- 4) Furue H., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **29**, 1325–1330 (2002).
 - 5) Watanabe T., Katsumata N., Andou M., Yamamoto N., Hamaguchi T., Mukai H., “Cancer Resident Manual, 3rd ed.,” ed. by Resident of Internal Medicine in National Cancer Center, Igaku-Shoin, Ltd., Tokyo, 2003, pp. 107–133.
 - 6) The Japan Society of Gynecologic Oncology, “Ovarian Cancer Treatment Guideline,” Kanehara Shuppan, Tokyo, 2004, pp. 11–57.
 - 7) Nakao Y., Hara K., Iwasaka T., *Surv. World Obstet. Gynecol.*, **56**, 1297–1307 (2004).
 - 8) Kyo S., Inoue M., *Surv. World Obstet. Gynecol.*, **56**, 1327–1332 (2004).
 - 9) Oishi R., Ikesue H., Itoh Y., “Monitoring for Potential ADRs in Patients with Chemotherapy,” Jiho, Inc., Tokyo, 2005, pp. 80–91.
 - 10) Itakura Y., Yokota M., Mishima E., Satou T., Yamamoto T., Hiraga Y., Yasui M., Fujii T., Teranishi F., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 713–722 (2004).
 - 11) Sanada M., Ido K., Ishida S., Okano Y., Araki H., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 143–148 (2004).
 - 12) Akabane M., Konishi H., Chiba M., Minouchi T., Yamaji A., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **40**, 1429–1433 (2004).
 - 13) Hayakawa T., Yamanouchi K., Hirohata T., Totsu S., Makino A., Sato H., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 405–416 (2005).
 - 14) Sugiyama T., Yoshizaki A., Kawahara S., *Obstet. Gynecol. Pract.*, **53**, 19–29 (2004).
 - 15) Liekweg A., Westfeld M., Jaehde U., *Support. Care Cancer*, **12**, 73–79 (2004).
 - 16) Hermansen-Kobulnicky C. J., Wiederholt J. B., Chewning B., *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash DC)*, **44**, 75–88 (2004).