

## 副作用の早期発見が重篤化を回避した事例 (がん化学療法より)

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 澤井 孝夫 (国立国際医療研究センター病院)

抗悪性腫瘍に対する治療剤としてアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、アルカロイド剤、白金製剤をはじめ、近年では種々の悪性腫瘍に特異的な分子を阻害し効果を発揮する分子標的治療剤が発売され使用されています。多くの抗悪性腫瘍剤では「治療開始に先立ち、患者または、その家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること」と警告欄に記載されています。抗がん剤治療を行う患者は、治療効果に期待する反面、副作用が起こるかもしれないという不安感を抱いていることが多く、そのため、治療当初より薬剤師が関与し、使用薬剤、投与間隔等プロトコルの説明だけでなく、副作用の種類、発現時期、対処法について事前に説明しておくことは、治療効果の向上、副作用重篤化の回避につながり患者quality of life (QOL) の向上にも寄与します。

現在、がん化学療法は入院から外来へとシフトし、外来患者へのマネジメントが重要となっています。また、薬剤師が医師の診療前に患者と面談をし、医師の処方支援にかかわる「薬剤師外来」もがん専門病院を中心に広がりをみせています。今回のプレアボイド広場では、このような事例および入院早期に副作用を発見した事例についてご紹介します。

### ◆事例1

薬剤師のアプローチ：

患者の訴え・症状から適切な薬剤を選択し、医師に提案した事例

回避した不利益：末梢神経障害

患者情報：69歳，男性

アレルギー歴（－），肝機能障害（－），腎機能障害（－）

原疾患：S状結腸がん

処方情報：

S状結腸がんに対して腹腔鏡下S状結腸切除術実施。術後補助化学療法としてカペシタビン＋オキサリプラチン療法（XELOX療法）を3週ごと8コース実施した（オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>）。

臨床経過：

患者より病院に電話があり、手足の痺れと痛みがひどくなるとかしてほしいとの連絡があり、本日受診となる。

医師の診察前に薬剤師による面談を行った。両手足の指先の痺れと痛みが増悪しており、日常生活に支障を来していた。そのため、薬剤師はオキサリプラチンによる末梢神経障害Grade3と評価した。また、疼痛に関してはnumerical rating scale（以下、NRS）＝8/10であることを確認した。クレアチニンクリアランス82.4mL/min，体重70.0Kg，年齢69歳等の患者情報を確認し、薬剤師は末梢神経障害治療薬のプレガバリン150mg/日の提案を行った。

次回来院時、末梢神経障害の評価を行い、Grade 2，NRS＝4/10と軽減。眠気，下肢浮腫などのプレガバリンに起因する副作用の発現はなかった。

### 《薬剤師のケア》

医師の診察前に薬剤師が、副作用、アドヒアランスについて聴取し、副作用の重症度からプレガバリンを選択、提案<sup>1)</sup>しています。報告者のコメントとして、プレガバリンは副作用として眠気，下肢の浮腫があり長期間服用することがあるので、下記に注意するとしています。

- ・腎臓で排泄される薬であり、クレアチニンクリアランス60mL/min以下では投与量の調整が必要である
- ・高齢者・低体重者ではプレガバリンの副作用である眠気などが発現する可能性が高いことが、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン（日本ペインクリニック学会編）に記載されており、注意が必要であること
- ・眠気に関しては、食後より空腹時投与の発現頻度が高いことが示されており、食後投与が望ましいこと

本症例は、末梢神経障害に起因する痛みを軽減する効果があることで、69歳と高齢であるが低体重者ではなく、クレアチニンクリアランスの低下もなかったため、プレガバリン150mg/日/朝・夕食後の提案を行っています。医師の診察前に患者と面談し、患者からの訴えや症状から、迅速に薬物療法について提案できた症例です。

プレガバリンに関する報告は、プレアボイド広場<sup>2)</sup>でも紹介しています。

### ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

患者および看護師に薬剤の情報を提供することで、早期に副作用の発見ができた事例



表 〈参考〉臨床試験の際、手足症候群の治療に使用された薬剤

〈文献3〉より引用

分類	一般名
外用剤	
非ステロイド系消炎鎮痛剤	ジクロフェナクナトリウム
ステロイド系消炎剤	フルオシノニド, クロベタゾールプロピオン酸エステル, ゲンタマイシン硫酸塩・ベタメタゾン吉草酸エステル, ベタメタゾン吉草酸エステル, プレドニゾン吉草酸エステル, ヒドロコルチゾン・クロタミトン, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
皮膚軟化剤	尿素剤 <sup>a)</sup> , サリチル酸絆創膏
その他	ヘパリン類似物質, パシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩
内用剤	
非ステロイド系消炎鎮痛剤	メロキシカム, ロキソプロフェンナトリウム水和物
その他	トコフェロールニコチン酸エステル

<sup>a)</sup>: 手足症候群のびらん・亀裂には、尿素系の保湿剤は刺激があるので推奨されません

回避した不利益：手足症候群

患者情報：75歳代，男性

アレルギー歴（－），肝機能障害（－），腎機能障害（＋），

副作用歴（－）

原疾患：腎がん

既往症：高血圧，眼底出血，右鎖骨転移手術，左腎摘出術

処方情報：

ソラフェニブトシル酸塩錠 400mg/日（11/18～28）

臨床経過：

11/18 ソラフェニブトシル酸塩錠内服開始。副作用予防薬として、市販品の尿素製剤にて保湿を実施。

#### 【病棟薬剤師】

患者に対し、ソラフェニブトシル酸塩錠の副作用である皮膚症状（手足症候群）について事前説明。また、病棟看護師に対しても、ソラフェニブトシル酸塩錠の薬効および副作用について勉強会を開き、副作用早期発見のポイント等について説明を行った。

臨床経過：

11/26 看護師より患者から「爪を切って、ふか爪になったのか指が痛い」と相談があったとの報告があり、薬剤師が患者と面談。「指を少し何かにつけるだけで痛い」との訴えあり。指先の腫脹、発赤を確認し、手足症候群の可能性を主治医に報告。皮膚科受診にてGrade2と判断され、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏が処方される。

#### 《薬剤師のケア》

ソラフェニブトシル酸塩錠による、手足症候群は、発現頻度が高く、重篤化する可能性がある副作用です。そのため、早期発見・対応がポイントとなります。薬剤師のコメントでは、副作用について口頭で確認するだけでなく、実際に足底を確認し副作用の程度が確認できたと報告されています。手足症候群を起こしやすい薬では、自分の目で確認することが重要になってきます。「適正使用ガイド」<sup>3)</sup>では、皮膚症状に関するQ&A（参考）として具体的な記載があります（表）。これらの情報を医療スタッ

と共有し、患者に説明することがアドヒアランスの向上につながります。患者にとって治療の継続は重要であり、そのためにも副作用の早期発見は重要となります。

薬剤師外来での発見ではありませんが、副作用情報を医療スタッフと共有することで早期に対応できた症例です。

#### ◆事例3

薬剤師のアプローチ：

患者日誌から、副作用を確認し早期に対応できた事例回避した不利益：低血圧，体重減少

患者情報：70歳代，男性

アレルギー歴（－），肝機能障害（＋），腎機能障害（－），副作用歴（－）

原疾患：大腸がん

処方情報：

フロセミド（20mg）1錠/日，レゴラフェニブ錠，ウルソデオキシコール酸錠，カンデサルタン錠，アムロジピン錠

臨床経過：

大腸がん末期患者。両足の膝下からの急激な浮腫および体重増加（50kg→52kg）に対し、フロセミド錠20mgが処方された（静脈血栓症は否定）。1週間後の受診時には足の浮腫は改善傾向にあった。

#### 【外来薬剤師】

患者の日誌を確認したところ、血圧の低下を認め、平均130/70mmHgだったものが、100～110/60mmHgとなり、体重が52kg→48kgに減少していた。浮腫の状況、血圧低下、体重減少の状況を踏まえ、フロセミド10mgへの減量を提案し、医師は処方した。

臨床経過：

1週間後の受診では浮腫はまだ少し残存するものの普通の歩行が可能なまでに改善、血圧は120mmHgと安定。翌週には体重は50kgに改善した。

#### 《薬剤師のケア》

患者からの直接の訴えはなかったもの、薬剤師外来



の間診時、日々の患者日誌の確認を契機として副作用を発見した症例です。がん患者に限らず、喘息の有無、血圧や血糖値の推移などを日誌に記入し、日々の症状を管理している方が多くなっています。外来を担当している薬剤師は副作用をはじめとして患者の状況を把握するうえで、日誌の確認は非常に重要な情報源となります。抗がん剤の副作用を頭に入れながら、薬歴を基に新規に導入された利尿剤の減量を提案しています。

#### ◆事例4

薬剤師のアプローチ：

患者の電話連絡から、受診の必要性を把握し、副作用の重篤化を回避できた事例

回避した不利益：下痢、嘔吐

患者情報：60歳代、女性

アレルギー歴（－）、肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）

原疾患：膵臓がん

既往症：狭心症、2型糖尿病

処方情報：

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤カプセル 100mg/日

モサプリドクエン酸塩水和物錠（5mg） 3錠/日

酪酸菌製剤錠 3錠/日

酸化マグネシウム錠（330mg） 3錠/日

インスリンリスプロ注ミリオペン<sup>®</sup>、インスリングルルギン注ソロスター<sup>®</sup>

臨床経過：

2/6 膵臓がん術後補助化学療法としてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤カプセル 100mg/日が外来で処方

#### 【外来化学療法担当薬剤師】

外来での処方開始時、担当薬剤師が副作用の初期症状を含めた服薬指導を行う。

2/18 患者からの電話連絡あり。症状について聴取し、Grade2の下痢・嘔吐が出現していることを確認。担当薬剤師は、受診の必要性があると判断し、外来看護師を通じて主治医に確認。本日受診となった。

受診後、脱水症状に対して補液治療を行い、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤カプセルは中止となった。

2/20 外来受診。輸液治療を行い、モサプリドクエン酸塩水和物錠、酸化マグネシウム錠は中止となり、塩酸ロペラミドカプセルが処方。

2/27 外来受診。下痢症状改善。

#### 《薬剤師のケア》

外来化学療法担当薬剤師が、初回服薬時から患者に対し副作用の初期症状について説明していたことで、正確な副作用情報の把握が可能となり、重篤化を防ぐことができた事例です。電話での相談でしたが、迅速に薬歴を照会し、その後の対応も適確に行われています。患者のアドヒアランスを向上させるためにも、服用の意義、予想される副作用および対応を早期に説明することは重要です。本件のように、下痢・嘔吐に対して服用を続けていると脱水状態となり今後の服薬に影響を与えます。

#### おわりに

がん専門病院をはじめとして薬剤師外来を開設し、診察前に患者本人から副作用の有無、アドヒアランスの確認を行い、さらに検査データから本日の投与スケジュール、支持療法について医師に提案する報告が増えてきています。がん患者指導管理料3が平成26年診療報酬改定で認められ、チーム医療を推進するうえで、薬剤師への期待が増々増えてきています。また、新規経口抗がん剤も近年多く発売され、今後も増加する傾向です。日本病院薬剤師会雑誌に「外来化学療法における薬剤師の業務展開に関する調査・研究」の報告がされています<sup>4)</sup>。

さらに、医薬品医療機器総合機構から医薬品リスク管理計画<sup>5)</sup> (risk management plan : RMP) を策定するための指針「医薬品リスク管理計画指針について」および具体的な計画書の様式、提出などの取り扱い「医薬品リスク管理計画の策定について」がまとめられ、広く情報提供を求めています。早期に、副作用を発見するうえで、非常に重要な情報です。

今回は、がん化学療法を取り上げましたが、薬剤師の外来での活動は、古くは糖尿病、喘息など、近年では手術前の持参薬確認など疾患を問わず拡大しています。外来患者指導においても積極的な薬剤師の関与が、副作用早期発見・重篤化を防ぎ、患者のアドヒアランス向上につながります。

#### 引用文献

- 1) M.W. Saif, K. Syrigos *et al.* : Role of Pregabalin in Treatment of Oxaliplatin-induced Sensory Neuropathy, *Anticancer Res*, **30**, 2927-2933 (2010).
- 2) 阿部和史：日本病院薬剤師会雑誌, **50**, 845-848 (2014).
- 3) バイエル薬品株式会社：ネクサバール適正使用ガイド (2014年).  
[http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html)
- 4) 松尾宏一, 飯原大稔：日本病院薬剤師会雑誌, **50**, 944-947 (2014).
- 5) 医薬品医療機器総合機構：医薬品リスク管理計画 (RMP: Risk Management Plan) について.