

がん患者に対する薬剤師のトータルマネジメント実践例

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 横川 貴志 (公益財団法人がん研究会有明病院薬剤部)

がん治療の高度化は、がん患者の生存期間を着実に延長し、外来通院治療を可能としました。一方で、治療が複雑化した現状もあり、医療の質と安全性の確保には幅広い対応力が求められます。

がん治療中に起こるイベントは、抗がん薬の副作用だけではありません。副作用のみに着目するのではなく、常に患者主体で考える必要があります。目の前の患者に対して、できること、やるべきことを薬剤師の視点で考え、行動することが重要です。その蓄積が、安全な治療の継続につながり、結果として患者予後に寄与すると考えます。

今回のプレアボイド広場では、大腸がんのXELOX療法に焦点を当て、プレアボイド報告につながった事例を紹介します。同じ治療法であっても介入ポイントは患者ごとに異なること、幅広い視野で患者をみる必要があることを示せばと思います。

◆事例1 支持療法薬に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

支持療法薬の追加で悪心・嘔吐を制御し、抗がん薬の治療強度低下を回避した事例

回避した不利益：

悪心・嘔吐の重篤化、オキサリプラチンの減量、カペシタビンのアドヒアランス低下

患者情報：43歳、女性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：結腸がん

合併症：なし

処方情報：なし

臨床経過：

結腸がんの術後補助療法としてXELOX療法を導入した。制吐療法として、パロノセトロン注0.75mg (day 1)、デキサメタゾン注6.6mg (day 1)、デキサメタゾン錠4mg/日 (day 2-3) を投与した。

7/23 外来にて、XELOX療法2サイクル目施行。

8/13 XELOX療法3サイクル目施行目的にて来院、医師の診察前に薬剤師面談を実施した。その際、「今回は吐き気が辛かったです。薬（カペシタビン）を飲めなかった時がありました」と訴えがあった。

【薬剤師】

カペシタビン服薬手帳の記録を基に問診を行い、悪心・嘔吐の発現時期、食事摂取量、体重、カペシタビンの服用状況を確認した。その結果、悪心はday 1より発現しday 5まで持続、day 2に嘔吐が1回あり、day 3夕方分

のカペシタビンを服用できていなかった。また、一時的な食事摂取量の低下、体重減少があった（治療開始時：50.2kg→day 3：47.8kg→day 7：49.0kg→day 21：50.0kg）。以上より、悪心Grade 2、嘔吐Grade 1、被疑薬としてオキサリプラチンの可能性が高いと評価した。そこで、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン（悪心・嘔吐対策）¹⁾を参考にアプレピタントの追加（day 1：125mg、day 2-3：80mg）を医師へ提案した。その際、アプレピタントによるデキサメタゾンの血中濃度上昇を考えたが、糖尿病の既往歴がないことより、デキサメタゾンの投与量は変更しないことを医師との協議で決定した。

9/3 XELOX療法4サイクル目施行目的にて来院。

【薬剤師】

悪心・嘔吐の評価を実施。悪心Grade 1、嘔吐なし、カペシタビンはすべて服用できていた。アプレピタントの副作用（吃逆・便秘など）はなかった。

《薬剤師のケア》

術後補助療法の目的はがんの再発防止であり、抗がん薬の治療強度を維持して治療を完遂することが重要です。本症例では、薬剤師が治療目的を把握したうえで、悪心・嘔吐に対応しています。制吐療法を強化し、悪心・嘔吐が制御されたことで、オキサリプラチンの減量、カペシタビンのアドヒアランス低下を回避できた事例です。

経口抗がん薬を用いた治療における重要なポイント

Stage III 結腸がん患者に対する術後補助XELOX療法の有用性を検討した無作為化第III相試験（NO16968試験）では、カペシタビンのrelative dose intensity (RDI) は78%とされています²⁾。当然ながら、経口抗がん薬は服



用しなければ効果が得られません。服用の有無と、アドヒアランス低下の原因を毎回確認する必要があります。

悪心・嘔吐の重篤度と原因の評価

悪心の評価は、患者と医療従事者間で乖離があると報告されています³⁾。そのため、重篤度をCommon Terminology Criteria for Adverse Events (以下、CTCAE) (表)で客観的に評価することが必要です。その際、食事摂取量と体重がポイントとなります。

悪心・嘔吐の原因を評価するうえでは、発現時期と症状がポイントとなります。本症例では、悪心・嘔吐の発現時期はday 1-5であり、以降は消失しています。もし、原因がカペシタビンであるならば、服用期間中は症状が持続します。その際の症状は悪心、食欲不振が主で、嘔吐まで発現することは稀です。また、発熱や下痢の合併がないことから、感染性胃腸炎も考えにくいと判断しています。以上より、オキサリプラチンが被疑薬であり、急性期～遅発期の悪心・嘔吐と評価しています。

嘔吐誘発のリスク因子

年齢 (50歳未満)、性別 (女性)、アルコール摂取量 (少ない)、嘔吐の経験 (有) は、嘔吐誘発のリスク因子とされています⁴⁾。本症例は年齢と性別が該当しており、嘔吐を経験したことから、制吐療法の強化は必須と考え対応しています。

支持療法薬追加によるリスク

新規薬剤の追加は、ベネフィットだけでなくリスク(副作用・相互作用)も生じます。そのため、リスクまで考えて薬剤追加の必要性を検討することが重要です。本症例では、アプレピタントとデキサメタゾンの相互作用による血糖値上昇の可能性を考え、糖尿病の既往歴を確認しています。そして、血糖値上昇のリスクは低く、悪心・嘔吐制御のベネフィットは高いと判断し、アプレピタントを提案しています。

◆事例2 治療計画に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

末梢神経障害の重篤度に応じてオキサリプラチンのstop-and-go strategyを提案し、末梢神経障害重篤化の回避と治療継続に寄与した事例

回避した不利益：

オキサリプラチンの末梢神経障害重篤化、病状進行による治療中断

患者情報：65歳、男性

肝機能障害 (-)、腎機能障害 (-)、副作用歴 (-)、アレルギー歴 (-)

原疾患：結腸がん

合併症：高血圧

処方情報：カンデサルタン錠 8mg/日

臨床経過：

切除不能・進行再発結腸がんに対してXELOX+ベバシズマブ療法を導入した。

3/5 XELOX+ベバシズマブ療法8サイクル目施行目的にて来院。

【薬剤師】

外来担当薬剤師が副作用評価を実施。その際、「最近、手の痺れが強くなってきました」と訴えがあった。両手指に症状があり左右差がないこと、サイクルごとの蓄積を考え、オキサリプラチンによる末梢神経障害の可能性を考えた。そこで、薬剤師が「ボタンをかけることができますか」と具体的動作の質問を行い、患者は「ボタンはなんとかできますが、時間がかかります」と回答。

以上より、末梢神経障害Grade 2と評価した。施行サイクル数を考えると、さらなる重篤化の可能性が高いと判断し、オキサリプラチンの中止を医師へ提案した。医師と協議の結果、オキサリプラチンは今サイクルより中止となった。

表 CTCAE ver 4.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐	24時間に3-5エピソードの嘔吐	24時間に6エピソード以上の嘔吐
神経系障害： 末梢性運動 ニューロパチー	症状がない； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない	中等度の症状がある； 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限； 補助具を要する
神経系障害： 末梢性感覚 ニューロパチー	症状がない； 深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある； 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限

TPN：高カロリー輸液



6/11 XELOX+ベバシズマブ療法（オキサリプラチン抜き）12サイクル目。

【薬剤師】

外来担当薬剤師が副作用評価を実施。その際、足の痺れは消失、手のみに軽度の痺れが残存しているとの情報を患者より聴取した。そこで、8サイクル目の時と同様に、薬剤師が「ボタンをかけることができますか」と具体的動作の質問を行い、患者は「治療開始前と同様にできている」、「最近ではゴルフクラブのグリップをしっかり握れる」と回答。

以上より、末梢神経障害Grade 1に改善していると評価し、オキサリプラチンの再開は可能と判断した。オキサリプラチンの再開により末梢神経障害が再度重篤化し、趣味のゴルフに影響する可能性を考えたが、前回の医師の診療録にて「腫瘍マーカー、コンピュータ断層撮影（以下、CT）増大傾向」とあったため、オキサリプラチンを再開すべきタイミングと判断した。医師へその旨を提案し、協議の結果、今サイクルよりオキサリプラチンが再開となった。

7/2 XELOX+ベバシズマブ療法13サイクル目。

【薬剤師】

末梢神経障害Grade 1のまま推移し、趣味のゴルフも続けられている。オキサリプラチンは継続したままで問題なしと評価した。

《薬剤師のケア》

末梢神経障害は、オキサリプラチンの代表的な副作用の1つです。発現率が高く⁵⁾、XELOX療法を継続するうえで障害となります。担当薬剤師は、症状の重篤化を正確に評価するために、「ボタンをかけられますか」と具体的動作の質問をしています。それによって、オキサリプラチンを中止する時期、再開する時期が明確になり、治療を継続できた事例です。

オキサリプラチン累積投与量による末梢神経障害重篤化の割合

末梢神経障害が重篤化すると、手足がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害が発現します。添付文書上では、オキサリプラチン累積投与量850mg/m²で10%、1,020mg/m²で20%に認められたと記載されています。担当薬剤師は、この情報を念頭に置き副作用評価を実施しています。

末梢神経障害Grade 3からの回復期間

末梢神経障害がGrade 3まで重篤化した場合、Grade 2以下への回復期間は13週（中央値）とされています⁶⁾。つまり、Grade 3まで重篤化すると、患者のquality of

life（以下、QOL）は長期間低下します。切除不能・進行再発治療の場合、延命だけでなくQOLの維持も重要であり、Grade 2の段階でオキサリプラチンの中止を提案しています。

オキサリプラチンstop-and-go strategy

末梢神経障害の重篤化を回避する目的で、stop-and-go strategyの概念がOPTIMOX試験で提唱されています⁷⁾。FOLFOX療法を用いた試験デザインですが、オキサリプラチン累積に伴う末梢神経障害の対応法として、XELOX療法施行時にも参考となります。この概念が基本となり、実地臨床においては末梢神経障害の重篤度や病状進行に応じてオキサリプラチンの中止・再開が検討されます。しかし、オキサリプラチンが中止されたまま再開のタイミングを逃し、治療終了となるケースがあります。本症例では、薬剤師が末梢神経障害の評価を継続したことで、オキサリプラチンの再開につながっています。

◆事例3 相互作用に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

カペシタビンとワルファリンによる相互作用を予測し、両治療の中断を回避した事例

回避した不利益：

相互作用によるプロトロンビン時間国際標準比（以下、PT-INR）延長

患者情報：68歳、女性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

原疾患：結腸がん

合併症：高血圧、心房細動

処方情報：アムロジピン錠2.5mg/日

臨床経過：

10/3 上行結腸がん腹膜播種・多発肝転移に対する1st-line治療（XELOX療法）導入目的にて入院となった。

【薬剤師】

持参薬を確認したところ、心房細動に対してワルファリンを服用中であった。カペシタビンによるワルファリンへの影響（効果増強）が予測されたため、その旨を医師へ情報提供した。しかし、中心静脈ポートを造設せずに経口抗がん薬で治療したいとの患者意向があり、治療変更はなかった。そこで、PT-INRの変動を確認していくこととした。

10/4 XELOX療法1サイクル目導入。

10/8 XELOX療法day 5の血液検査にてPT-INRが変



動 (2.05→3.56)。

【薬剤師】

患者の採血部位を確認したが、内出血はなかった。カペシタビンによる影響でPT-INRが延長した可能性を考え、医師へ情報提供した。協議の結果、ワルファリン処方医へ連絡し、投与量を補正する方針となった。処方医指示の下、ワルファリンが3mg/日から1.5mg/日へ減量となった。

10/11 PT-INR : 2.20 (day 8)

10/15 PT-INR : 1.31 (day 12)

【薬剤師】

処方医指定の目標治療域 (1.70-2.30) より低値であったため、医師と協議し、ワルファリンは2mgへ増量となった。

10/16 退院が決定。以上の経過に関して、担当医からワルファリン処方医へ情報提供された。

以後、ワルファリン処方医と連携しながらXELOX療法、心房細動の治療は継続可能であった。

《薬剤師のケア》

がん化学療法開始前に併用薬剤を把握し、予定されている抗がん薬との相互作用を確認しています。カペシタビンとワルファリンは、添付文書上で「併用注意」と記載されており、血液凝固能検査値異常、出血による死亡例も報告されています。しかし、本症例のように、両薬剤とも治療に不可欠であった場合、併用を避けることはできません。そこで、カペシタビンの影響によりPT-INRが変動することを予測して、医師へ情報提供しています。その結果、カペシタビンとワルファリンの中断を回避し、両治療を継続できた事例です。

カペシタビンとワルファリンの相互作用

XELOX療法は、カペシタビンを14日間服用、7日間休薬するスケジュールで実施されます。すなわち、来院は21日間ごとであり、来院日の採血では相互作用が消失している可能性があります。

カペシタビン継続患者に対してワルファリンを単回投与し、S-ワルファリンのAUCが57%、半減期 ($t_{1/2}$) が51%延長したとの報告がありますが⁸⁾、ワルファリン反復投与下での詳細な報告はありません。そのため、発現時期まで予測することが困難であり、複数回のPT-INR測定により変動の推移を評価しています。また、患者の自覚症状 (採血部位の内出血、歯肉出血、鼻血、血痰、血便) を確認しています。通常より入院期間が長くなりましたが、PT-INR変動の推移がワルファリン処方医へ情報提供されたことで、治療継続が可能となりました。

◆事例4 がん性疼痛に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

がん化学療法の治療効果により疼痛の閾値が変化し発現した、オピオイド製剤による傾眠を回避した事例
回避した不利益：オピオイド製剤による傾眠

患者情報：65歳、男性

肝機能障害 (一)、腎機能障害 (一)、副作用歴 (一)、アレルギー歴 (一)

原疾患：直腸がん

合併症：なし

処方情報：

ロキソプロフェン錠 180mg/日

酸化マグネシウム錠 750mg/日 (適宜調節可)

臨床経過：

直腸がん術後および高血圧フォロー中に左前胸部痛を訴え、当院にて精査した結果、直腸がん術後再発、胸壁・両側副腎・縦隔リンパ節・脳転移ありと診断された。脳転移に対してガンマナイフを他院にて実施。当院にて、XELOX療法を導入する目的で入院となった。

7/18 XELOX療法1サイクル目導入。この時点で、左前胸部・背部痛に対してオキシコドン徐放製剤 (以下、OXN徐放製剤) 30mg/日、オキシコドン速放製剤 (以下、OXN速放製剤) 5mg/回を服用中であった。

【薬剤師】

XELOX療法の服薬指導時に、numerical rating scale (以下、NRS) による疼痛評価を実施したところ、安静時0/10、体動時2/10であった。まれに突出痛があるが、OXN速放製剤を服用することで疼痛は軽減できており (NRS: 5→1)、服用回数は1-2回/日であった。悪心・傾眠・便秘はなかった。以上より、現投与量の継続で問題ないと評価した。

7/22 退院となり、以降は外来にてフォローしていくこととなった。

9/19 XELOX療法4サイクル目施行目的にて来院。

【薬剤師】

疼痛に関して患者へ質問すると、「痛みというよりは、押せば違和感がある感じです」と訴えがあった。疼痛評価の結果、以前あった背部痛は消失、左胸部痛はNRS: 0-1/10であり、OXN速放製剤の使用はなかった。また、日中の傾眠が持続していた。腫瘍マーカーを確認すると、XELOX療法導入前と比較して低下傾向にあった (6/26 carcinoembryonic antigen (以下、CEA): 693.5ng/mL, carbohydrate antigen (以下、CA) 19-9: 319.1ng/mL→9/19 CEA: 332.4ng/mL, CA19-9: 69.8ng/mL)。



XELOX療法の治療効果により疼痛の閾値が変化し、現状のOXN徐放製剤が過量投与となっていると考えられた。そこで、OXN徐放製剤の減量(30mg/日→20mg/日)を医師へ提案した。医師より、「胸腹部CTの結果から治療効果が得られている」と回答があり、協議の結果、OXN徐放製剤は20mg/日へ減量となった。

10/10 XELOX療法5サイクル目施行目的にて来院。

【薬剤師】

疼痛評価を実施したところ、背部痛はなく、左胸部痛NRS：0-1/10、OXN速放製剤の使用はなかった。また、日中の傾眠は消失していた。そのため、OXN徐放製剤は現投与量のまま継続でよいと評価した。

《薬剤師のケア》

オピオイド製剤過量投与時の症状として傾眠があります。薬剤を追加することばかり考えず、継続の必要性、投与量の妥当性を評価し、薬剤の中止・減量を提案することも重要です。本症例では、薬剤師が疼痛評価を継続し、抗がん薬治療の効果、あるいは病状進行によって疼痛の閾値が変化する可能性を念頭に置き対応しています。その結果、オピオイド製剤過量投与による傾眠の重篤化を回避できた事例です。

おわりに

本稿では、1つの治療法に焦点を当て、薬剤師の介入事例を4例紹介しました。どの事例も、他職種にはない薬剤師の視点からアプローチしています。また、CTCAEやNRSなど、evidence-based medicine (EBM)に基づいた評価を実施し、臨床試験や薬物体内動態のデータを基に薬剤の特性を考慮したうえで提案しています。つまり、薬学的根拠が明確な介入であり、薬剤師にしかできない患者マネジメントといえます。

近年、医療の質と安全性の向上のために、チーム医療が推奨されています。よく耳にする言葉であり聞こえは

良いのですが、本質を理解しなければ意味がありません。チーム医療の本質は、仲良く一緒に行動することではなく、各々の視点で評価し、意見をぶつけ合い、協議して最善策を決定していくことだと考えます。「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」の医政局長通知(平成22年4月30日医政発0430第1号)が発出された経緯を理解し、薬剤師の職能を発揮していきましょう。

引用文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network : Clinical Practice Guidelines in Oncology : Antiemesis Version 1, 2013.
- 2) D.G. Haller *et al.* : Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer, *J Clin Oncol*, **29**, 1465-1471 (2011).
- 3) E. Basch *et al.* : The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting, *NEJM*, **362**, 865-869 (2010).
- 4) J.M. Koeller *et al.* : CINV Mechanism, Perceptions, and Treatment Guidelines, *Support Care Cancer*, **10**, 519-522 (2002).
- 5) J. Cassidy *et al.* : Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer, *J Clin Oncol*, **26**, 2006-2012 (2008).
- 6) A. de Gramont *et al.* : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer, *J Clin Oncol*, **18**, 2938-2947 (2000).
- 7) C. Tournigand *et al.* : OPTIMOX1 : A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer-A GERCOR Study, *J Clin Oncol*, **24**, 394-400 (2006).
- 8) R. Camidge *et al.* : Significant Effect of Capecitabine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Patients With Cancer, *J Clin Oncol*, **23**, 4719-4725 (2005).