

薬剤師外来が寄与したがん化学療法における プレアボイド報告

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 山賀 亮祐（東京女子医科大学附属足立医療センター薬剤部）

会員の方々には、多忙な業務のなか、日々のプレアボイド報告にご協力いただき誠に感謝申し上げます。近年、がん治療においては制吐剤の進歩や支持療法の開発、新規抗がん薬などの登場により、外来通院による治療が行われることが大半を占めるようになってきており、薬剤師外来を行っている病院も増加して参りました。「薬剤師外来」とは病院薬剤師が外来患者に直接的かつ継続的にかかわることで、最適な薬物療法を実施し、治療の有効性、安全性を確保するために行われています。平成30年には日本病院薬剤師会より『外来患者への薬剤師業務の進め方と具体的実践事例』も発出されており、薬剤師が医師の診察前・後に外来患者と面談し、医師へ薬学的評価を共有することにより、服薬アドヒアランスや薬物療法の完遂率が大きく向上することも明らかとされております¹⁾。

近年のプレアボイド報告においても薬剤師外来にて副作用を発見し、その対応を医師に上申するような症例が増えており、薬剤師の薬学的視点から医師に問題点などを相談することで薬物療法が適正化される一助となっています。本報告ではそのような薬剤師外来でのがん治療や疼痛マネジメントにおける薬剤師外来によって報告されたプレアボイドを紹介させていただきたいと思っております。

（注：事例は実際の報告を基に一部改変しております。）

◆事例 1

【患者情報】

30歳代、女性

左乳がんの術後補助化学療法としてdose-dense EC療法（以下、ddEC療法）で治療開始

肝障害（－）、腎障害（－）、糖尿病の既往なし

【注射】

パロノセトロンバッグ0.75 mg＋デキサメタゾン9.9 mg

ddEC療法（エピルビシン＋シクロホスファミド）

【処方】

アプレピタントカプセル125 mg 1 Cap/日

化学療法開始1時間前に内服

アプレピタントカプセル80 mg 1 Cap/日

化学療法後Day 2, 3に内服

酸化マグネシウム錠 1,500 mg/日

クエン酸第一鉄ナトリウム 200 mg/日

アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム配合顆粒

3g/日

オランザピン錠2.5 mg 2錠/日 夕食後（Day 1－3）

オランザピン錠2.5 mg 1錠/日 夕食後（Day 4－7）

メトクロプラミド錠5 mg 1錠/回 悪心・嘔吐時

【時系列】

左乳がんpT1cN1M0 Stage II bと診断

X年Y月 左乳頭乳輪温存乳房切除、センチネルリンパ節生検施行

X年Y＋2月 術後補助化学療法としてddEC療法

1コース目施行

【臨床経過と薬剤師の対応】

乳がん術後補助化学療法を開始した患者。化学療法1コース目開始時に化学療法誘発の悪心・嘔吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting：CINV）の予防に対し、パロノセトロン＋デキサメタゾン＋アプレピタント＋オランザピンが開始となった。2コース目投与前の薬剤師外来にて面談を実施し、1コース目のDay 1夕方に悪心が出現し（Day 1－2：Grade 2，Day 3：Grade 1）、メトクロプラミド錠を内服するも効果不十分にて嘔吐（Day 1のみ）がみられた。オランザピンによる眠気が許容範囲内であること、病院への通院は電車であるものの家族の付き添いがあったことなどから、医師に2コース目終了後は抗がん薬点滴終了後、院内薬局にてオランザピンを受け取り次第内服し、3コース目開始においては、治療前日の夕食後よりオランザピンを服用することを処方提案し、提案通り処方された。

3コース目開始目的で来院し、薬剤師外来にて面談を実施し、2コース目の悪心はGrade 1（Day 1－5）であり、嘔吐はなしで経過していた。また、オランザピンによる眠気は軽度であり、通院も問題なく行えていることを確認し、4コース目も同様にオランザピンを治療開始前日から服用することを医師と協議し、提案通りに処方となった。その結果、悪心は悪化することなく、予定

通りddEC療法を4コース完遂した。

【委員のコメント】

ddEC療法は高度催吐性リスクに分類されます。また、本症例の患者は女性・若年層であることもリスク因子として挙げられます²⁾。

2017年12月に本邦でもオランザピンが『抗悪性腫瘍剤（シスプラチン（cisplatin:CDDP）など）に伴う悪心・嘔吐』の効能が追加され、臨床にて使用されるようになってきています。しかし、オランザピンによる眠気は約40%の患者にみられ、使用においては注意が必要です³⁾。オランザピンの投与量は5mgでの使用が添付文書に記載されておりますが、その副作用の発現などから2.5mgでの使用も多くされています⁴⁾。本症例でも高度催吐性リスクのddEC療法に対し、オランザピンを使用されておりますが、外来にて化学療法導入のため、1コース目開始前に薬剤師は医師と協議し、Day1-3までのオランザピンを2.5mgの錠剤2錠での処方依頼し、眠気・ふらつきなどの副作用発現時には患者自身にて2.5mgに減量できるように医師にオランザピンの規格も意識して処方依頼をしております。また2コース目開始前の薬剤師面談において前コースにて化学療法終了後の夕方に悪心がみられたため、オランザピンを点滴終了後に、院内薬局にて受け取り後すぐに内服し、オランザピンの内服タイミングを早めることでその悪心に対応し、また3コース目以降は化学療法前日の夕方からの内服を開始することで悪心へ対応をしています。加えてオランザピン内服により起こりうる眠気・ふらつきに対しては、患者の通院方法や付き添いの有無を確認することでそのリスク対策をしていることも薬剤師ならではの視点であり、とてもきめ細やかな薬剤師によるマネジメントです。オランザピンの制吐療法としての使用においては服用タイミングや投与期間、投与量においては議論の余地がありますが、薬剤師外来にて患者の副作用の発現状況だけでなく、患者の背景などを丁寧に確認し、医師にオランザピンの服用タイミングの変更を上申することで、高度催吐性リスクのddEC療法による悪心・嘔吐に対応した事例です。

◆事例2

【患者情報】

70歳代、男性

S状結腸がんに対し化学療法施行中の患者

肝障害（-）、腎障害（-）

【注射】

mFOLFOX+B-mab療法（フルオロウラシル+レボホ

リナート+オキサリプラチン+ベバシズマブ）

【処方】

デキサメタゾン錠 4mg/日 Day2-3

酸化マグネシウム錠 1,500mg/日

ナルデメジントシル酸塩錠 0.2mg/日

ロキソプロフェンNa錠 180mg/日 自己調節可能

オキシコドン徐放錠 10mg 2×12時間ごと

オキシコドン速放散 2.5mg 1×疼痛時

【臨床経過と薬剤師の対応】

S状結腸がんcStageIV（cT4bN3M1）肝転移・リンパ節転移に対して、mFOLFOX+B-mab療法を導入した。今回4コース目施行予定に来院し、薬剤師外来にて面談を実施した。その際患者より「便意はあるけど、なかなか出ない」との訴えを聴取した。ももとは便秘体質ではなく排便状況を詳細に確認したところ、酸化マグネシウム錠、ナルデメジントシル酸塩錠を処方通り服用しているが、便意はあるもなかなか出ずに苦痛に感じているとのことであった。化学療法の悪心予防にパロノセトロン注を投与しており、その影響も考えられたが、投与日から2週間経過した現在でも便秘が続いていることより、オピオイド鎮痛薬（以下、オピオイド）の影響を第一に考えた。疼痛評価を実施し、化学療法開始前には腹部、腰部、骨盤に疼痛がみられたが、現在はNRS：0であった。またオキシコドン速放散も服用していなかった。アセトアミノフェン錠4,000mg/日は3コース目開始時に中止しており、その後も疼痛がなかった。またロキソプロフェンNa錠も2日前から服用せず、疼痛の訴えはなかった。抗がん薬治療の治療効果によりがん疼痛の改善がみられている可能性を考えた。腫瘍マーカーを確認したところ、抗がん薬治療導入前はがん胎児性抗原（carcinoembryonic antigen：以下、CEA）：10.6ng/mL、CA19-9：141.8U/mL、CA125：21.9U/mLだったが、4コース目開始時の採血ではCEA：9.5ng/mL、CA19-9：35.7U/mL、CA125：16.0U/mLと低下していた。オピオイド定期内服（オキシコドン徐放錠）は中止可能と評価し、医師へ提案した。医師からも抗がん薬治療の効果で疼痛が軽減していることで意見が一致し、協議のうえオキシコドン徐放錠、ナルデメジントシル酸塩錠は中止、疼痛出現時はオキシコドン速放散を服用することとなり、酸化マグネシウム錠にて排便管理の方針となった。患者には、中止および変更薬剤について説明し、特に疼痛出現時はオキシコドン速放散を服用することについて丁寧に指導した。5コース目開始時の薬剤師外来にて面談を実施し、疼痛なく経過しており、酸化マグネシウム錠で

排便良好であることを確認した。

【委員のコメント】

がん患者において、便秘は様々な原因で引き起こされます。便秘の定義は様々で、日本緩和医療学会のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン上では「便秘とは腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態を指す。排便の習慣は個人差が大きいため、もともとの排便習慣と比較し、排便回数の低下、便の量の減少やかたさ、残便感、排便の困難感などから判断する⁵⁾。」と定義されており、患者自身排便がないことを不快に感じており、本症例においては対応が必要となります。排便管理のための新規薬剤を検討することも重要ですが、まずは便秘の原因を評価する必要があります。本症例における便秘の原因としては、パロノセトロン注とオキシコドンなどが考えられます。パロノセトロン注は約20%の患者に便秘を生じますが⁶⁾、1週間以内には改善することが多いとされており、今回は次の外来日まで改善しておらず、便秘の期間からオキシコドンの影響を考える必要があります。すでにオピオイド誘発性便秘症に対してナルデメジントシル酸塩錠、酸化マグネシウム錠を内服しています。患者との面談にて疼痛評価を実施し、アセトアミノフェン、ロキソプロフェンNa錠を中止してもNRSは0を維持していることなど、現在の疼痛状況を丁寧に患者より聞き取り、原因薬剤（オキシコドン徐放錠）の中止を視野に医師と協議、オキシコドン徐放錠中止後の次回の薬剤師外来にて疼痛評価、排便評価を実施し、改善となっています。薬剤師外来にて原因薬剤の中止を行ったことで、副作用に対応できた一例となりますが、オピオイド中止時は退薬症状についても十分に勘案する必要がありますので、中止後の大量下痢などをはじめとする退薬症状への留意を忘れてはなりません。

最後に

今回は薬剤師外来にて報告されたプレアボイド報告をご紹介します。薬剤師外来の登場により、薬剤師の職

能を活かした積極的な薬物療法への参画が可能となり、それらが薬物療法における患者のアドヒアランスや理解力向上と、医薬品の適正使用や経済的効果などに寄与することが示されています⁷⁾。プレアボイド報告でも外来患者の報告が増えてきており、是非薬剤師の職能を発揮し、成果の発出につなげるとともに薬剤師によるがん薬物療法に加え、周術期外来や糖尿病外来などでのプレアボイド報告を寄せていただければ幸いです。

引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会：外来患者への薬剤師業務の進め方と具体的実践事例 (Ver.1.0), 平成30年2月10日。
https://jshp.or.jp/cont/18/0219-2.pdf, 2022年10月31日参照
- 2) 日本癌治療学会：“制吐薬適正使用ガイドライン”, 2015年10月【第2版】一部改訂版 ver.2.2。
http://www.jsco-cpg.jp/item/29/, 2022年10月31日参照
- 3) H Hashimoto, M Abe, O Tokuyama, H Mizutani, Y Uchitomi, T Yamaguchi, Y Hoshina, Y Sakata, T Yanai Takahashi, K Nakashima, M Nakao, D Takei, S Zenda, K Mizukami, S Iwasa, M Sakurai, N Yamamoto, Y Ohe : Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, **21**, 242-249 (2020).
- 4) 穂原裕奈, 山本和宏, 水田直美, 丹田雅明, 伊藤雄大, 大村友博, 坂根稔康, 國正淳一, 矢野育子：がん化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防を目的としたオランザピンの投与量と傾眠発現との関連, *日本病院薬剤師会雑誌*, **58**, 67-72 (2022).
- 5) 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会編：“がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン”, 2020年版, 金原出版, 東京, p.190.
- 6) 大鵬薬品工業株式会社：アロキシシ®添付文書, 2021年5月改訂, (第2版).
- 7) 河添 仁, 矢野安樹子, 田坂祐一, 中内香菜, 田中 守, 田中亮裕, 薬師神芳洋, 荒木博陽：外来化学療法におけるがん患者指導料3の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算, *医療薬学*, **42**, 228-236 (2016).

本号掲載広告社一覧

2023年Vol.59 No.1

表紙

住友ファーマ (ロナセンテープ/ラツータ) …… 表紙2

前付

ニプロ (エソメプラゾール) …… P. 4

記事中

医学書院 (治療薬マニュアル 2023) …… P. 16
扶桑薬品工業 (ナルフラフィン/炭酸ランタン) …… P. 20
じほう (治療薬ハンドブック2023) …… P. 28