

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 ～効果的ながん治療の継続への貢献～

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）

がん治療における薬剤師の役割は、患者の安全面を確保し、効果的な治療が継続できるようにサポートすることです。がん患者のなかには、高血圧や糖尿病などの併存疾患を有し、多数の併用薬を服用している患者がいます。また、腎機能障害や肝機能障害を有する場合や、がんの進行に伴う疼痛を併発しているなど、種々の問題を抱えながら化学療法が開始されるケースがあります。すなわち、がん化学療法に伴う副作用以外にも、治療中断につながる要因が複数存在するなかで治療を開始しなければならないわけです。そのため、がん治療に従事する薬剤師、特にがん専門薬剤師などの有資格者には、化学療法開始後に発現する副作用への対応だけでなく、各々の患者背景を考慮したうえでマネジメントを実践すること、がんに伴う合併症や疼痛に対しても薬学的視点で支援することが要求されます。

本稿では、がん治療の妨げとなる併存疾患および疼痛に対して薬学的マネジメントを実践し、効果的ながん治療の継続に貢献した事例を紹介します。

◆事例1 高血圧症に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

がん化学療法開始前から有していた高血圧症によりベバシズマブが導入できなかった患者に対して、降圧剤による血圧コントロールを実施しベバシズマブ導入に至った症例

回避した不利益：高血圧症によるベバシズマブ投与不可
患者情報：60歳代 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：大腸がん

併存疾患：高血圧

処方情報：

カンデサルタン錠 8mg/日

【臨床経過】

他院にて、大腸がんstage3bに対して原発巣切除術、術後補助療法が施行された。その後、肝・肺転移がみつき、がん研究会有明病院紹介となり、XELOX+ベバシズマブ療法導入目的のため、入院して治療が開始された。

【介入の契機】

2サイクル目以降は外来通院治療へと移行したが、あらかじめ病棟薬剤師より以下情報の引き継ぎがあった。

・入院時より血圧が171/94mmHgと高く、未治療の高血圧症が発覚した。カンデサルタン8mg/日が開始となりXELOX+ベバシズマブ療法を実施したが、その後も血圧が高く、2サイクル目以降は血圧が管理できるまでベバシズマブを中止しXELOX療法のみで実施

していく方針となった。

・そのため、高血圧症に対する治療も併せて継続介入してほしい。

【介入・提案内容】

(1) 2サイクル目開始前の薬剤師面談時：カンデサルタンの服薬アドヒアランスは良好であったが、自宅血圧が170-200/90-110mmHg（病院血圧：161/100mmHg）と高値であり、ベバシズマブはまだ投与不可と評価。ベバシズマブが投与可能となる140/90mmHg以下を当面の目標血圧と設定し、アムロジピン2.5mg/日の追加を医師へ提案し、処方となった。

【根拠】

アンジオテンシンII受容体拮抗薬の増量（最大投与量まで）と、アンジオテンシンII受容体拮抗薬/カルシウム拮抗薬併用の比較試験において、後者で降圧効果が高いとの報告がある^{1,2)}。そのため、カンデサルタンを増量するよりもカルシウム拮抗薬を併用したほうが早期に降圧が期待できると考えた。なお、アムロジピンを選択した理由は、半減期が35.4時間と長く³⁾、1日1回の服用で安定した降圧効果が期待できるためである。

(2) 3サイクル目開始前：自宅血圧は170-200/90-110mmHgと改善なく、カンデサルタン8mg/日からアジルサルタン40mg/日への変更、アムロジピン5mg/日への増量を医師へ提案し、処方となった。また、ベバシズマブに関しては今回も投与不可と評価し、医師と協議した結果、投与は見送りとなった。

【根拠】

- ・高血圧症のみの治療であれば、段階的に降圧剤を追加・増量して少しずつ降圧を図れば良いが、本症例はがん治療が主体である。すなわち、このままベバシズマブを投与できない状態が続くと生存期間短縮のリスクとなる⁴⁾。
 - ・カンデサルタンとアジルサルタンとの比較試験において、アジルサルタン群（20mgを8週間投与後40mgに増量）は、カンデサルタン群（8mgを8週間投与後12mgに増量）に比べて降圧効果が高いことが示されている⁵⁾。そのため、カンデサルタンを12mg/日に増量するよりもアジルサルタン40mg/日へ変更するほうが、より高い降圧効果を期待できると考えた。さらに、アムロジピンも増量することで早期に降圧が図れると判断し、医師へ提案した。
- (3) 4サイクル目開始前：自宅血圧が110-150/70-90 mmHgと低下したが、まだ降圧不十分なため、アムロジピンを7.5mg/日に増量することを医師へ提案し処方となった。

【転帰・結果】

5サイクル目開始前：自宅血圧が130/70-80mmHg（病院血圧：135/88mmHg）と低下したため、ベバシズマブ導入可能となった。降圧剤の増量および追加による過度な降圧や、カルシウム拮抗薬の副作用（顔面紅潮・眩暈・動悸・浮腫等）はなかった。ベバシズマブ追加後も血圧は管理でき、治療は継続中である。

【薬剤師関与による具体的効果（アウトカム）】

- ・難治性の高血圧症であり降圧まで時間を要したが、継続した血圧モニタリング、降圧剤の選択・用量変更などの薬学的介入を実践した結果、高血圧症の改善が図れた。
- ・それにより、ベバシズマブ導入が可能となった。治療継続中であり、最終的なアウトカム（生存期間）までは評価できないが、ベバシズマブを追加できたことにより抗腫瘍効果の上乗せは期待できると考える。

◆事例2 糖尿病性神経障害に関する介入事例

薬剤師のアプローチ：

がん化学療法開始前から有していた糖尿性神経障害に加え、オキサリプラチン起因性の末梢神経障害が併発した症状に対してデュロキセチン追加を提案し、症状の緩和、オキサリプラチンの継続に寄与できた症例回避した不利益：糖尿病性神経障害およびオキサリプラチン起因性の末梢神経障害増悪による化学療法の減量・

中止

患者情報：70歳代 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：大腸がん

併存疾患：糖尿病（+糖尿病性神経障害）、高血圧、前立腺肥大

処方情報：

シロドシン錠	8 mg/日
セルニチンポーレンエキス	2 錠/日
シルニジピン錠	10mg/日
バルサルタン（80mg）/シルニジピン（10mg）配合錠	1 錠/日
シタグリプチンリン錠	50mg/日
ピオグリタゾン錠	7.5mg/日
インスリングルルギン注	就寝前8単位
メコバラミン錠	1,500 μg/日
エパルレスタット錠	100mg/日

【臨床経過】

大腸がん術後補助療法として、外来にてXELOX療法が開始となった。初回服薬指導時に、腎機能障害（クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CCr）：48.1mL/min）、糖尿病（グリコヘモグロビン（glycohemoglobin A1c：以下、HbA1c）NGSP値：6.8%）があることを確認した。なお、腎機能障害があるため、医師・薬剤師で協議しカペシタビンは1段階減量で開始となった。

【介入の契機】

3サイクル目開始前の面談にて、夜間の痺れが増悪し、両手足指先の疼痛も出現していることを聴取した。症状は連日あり、患者は疼痛緩和のためにロキソプロフェンを就寝前に定期服用していた。

【介入・提案内容】

- ・デュロキセチン20mg/日の開始を提案し、処方となった。

【根拠】

オキサリプラチンの累積投与量がまだ260mg/m²であることから、症状の増悪にはオキサリプラチン以外の要因も関連している可能性を考えた。治療導入前から糖尿病性神経障害があったこと（エパルレスタット服用中）、その部位と疼痛箇所が一致していること、糖尿病罹患歴が長く（53歳～）、化学療法導入前後でHbA1cが変化（6.8→7.8%）したことから、糖尿性神経障害の増悪が症状の主体である可能性が高いと評価した。末梢神経障害の評価としてはgrade1であるが、有痛性の症状であ

り、これ以上の増悪はオキサリプラチンの減量や中止につながる可能性がある。本症例は腎機能障害によりカペシタビンを減量で開始しており、オキサリプラチンの治療強度まで低下すると治療効果の減弱につながるリスクもあるため、前述した支持療法薬での対応を提案した。なお、デュロキセチンを選択した理由は、糖尿病性神経障害性疼痛に対するエビデンス⁶⁾ および保険適用があること、オキサリプラチン起因性の末梢神経障害性疼痛に対するエビデンス⁷⁾ もあることからである。なお、デュロキセチンを投与することにより夜間疼痛スコアが減少することが報告されている⁶⁾。痺れの症状まで軽減できる可能性は低い、患者本人が苦痛に感じている有痛性の症状を少しでも軽減することが今後の治療継続には重要であると考えた。

【転帰・結果】

4サイクル目開始前の面談にて、神経障害性疼痛が軽快していることを確認した (numerical rating scale: 以下, NRS: 5-6/10→3-4/10)。痺れの症状は不変であったが、疼痛が軽快したことにより患者の苦痛度は低下した。なお、デュロキセチンによる悪心はなかったが、軽度眩暈が生じていたため、今回はデュロキセチンを増量せず、同量にて経過を観ていくことを提案した。5サイクル目開始前の面談時の評価では、day 1-14の期間はNRS: 3-4/10、その後は2/10で推移し、ロキソプロフェンの服用はなかった。以上より、神経障害性疼痛に対して、デュロキセチンは効果ありと評価した。なお、他院処方インスリングルギン注が増量(8→10単位)となったこともあり血糖コントロールは改善、HbA1cは6.7%に改善していた。オキサリプラチンは同量にて継続となった。

【薬剤師関与による具体的効果 (アウトカム)】

本症例の神経障害性疼痛に関しては、オキサリプラチン起因性の症状も関連しているが、糖尿病起因性の症状が主体であったと考えられる。化学療法導入前に糖尿病および糖尿病性神経障害があることを把握し、その後の症状マネジメントにつなげたことにより、神経障害性疼痛の軽減とがん化学療法の治療強度維持に寄与できた事例である。

◆事例3 がん性疼痛に関する介入事例

薬剤師のアプローチ:

がん性疼痛に対してオピオイド製剤の用法用量変更を提案し、疼痛の軽減および全身状態 (performance status: 以下, PS) の改善が図れ、化学療法が継続できた症例

回避した不利益: がん性疼痛に伴うPS低下・治療意欲低下による化学療法の中止

患者情報: 50歳代 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: 胃がん

併存疾患: なし

処方情報:

オキシコドン徐放製剤	80mg/日
オキシコドン速放製剤	15mg/回
ロキソプロフェン	180mg/日
アセトアミノフェン	2,400mg/日
ランソプラゾール錠	15mg/日
酸化マグネシウム錠	1,500mg/日
メトクロプラミド錠	5mg/回

【臨床経過】

胃がんstage 4 (同時性肝・リンパ節転移, HER2 negative) に対する2nd-lineとしてパクリタキセル単剤療法が開始となった患者。

【介入の契機】

がん性疼痛 (背部・腹部) に対して、ロキソプロフェン180mg分3/日、アセトアミノフェン2,400mg分4/日、オキシコドン (oxycodone: 以下, OXN) 徐放製剤80mg分2 (12時間ごと) /日、速放製剤15mg/回を服用しているが、少し前より疼痛が悪化して辛いとの訴えがあった。

【介入・提案内容】

以下を医師へ提案し、処方となった。

- OXN徐放製剤の増量: 80mg分2 (12時間ごと) /日 → 120mg分3 (8時間ごと) /日
- OXN速放製剤の増量: 15mg/回 → 20mg/回

【根拠】

- 起床時および夕方に疼痛が増悪しているため (NRS評価: 8-9/10), OXN徐放製剤の血中濃度低下時の疼痛増悪と考えた。
- OXN速放製剤は上記時間帯に使用することが多く、服用回数は3-4回/日。服用後はNRS: 2-3/10に低下することより、OXNの効果は得られていると評価した。
- 疼痛によるPS低下 (PS: 1), 睡眠障害 (早朝の中途覚醒) があり、患者苦痛度も高いため、今後の化学療法継続に支障を来す可能性があった。また、延命治療であることから、疼痛を早期に緩和することがquality of life (以下, QOL) の維持にもつながると考えた。

【転帰・結果】

起床時および夕方の疼痛は低下し（NRS：3/10）、OXN速放製剤の服用回数は減少した（1-2回/日）。PSは0に改善し、夜間睡眠障害はなくなった。NRSは0とはなっていないが、現時点での疼痛状況に患者は満足していた。OXN増量による傾眠や悪心はなく、緩下剤の調節により排便管理も良好であった。パクリタキセル単剤療法は現在も継続できている。

【薬剤師関与による具体的効果（アウトカム）】

OXNの増量および用法の変更により、がん性疼痛が低下した。それにより、夜間睡眠障害の回避、PSの改善が図れ、がん化学療法の継続とQOLの維持に寄与できた。

おわりに

2016年度から日本病院薬剤師会のプレアボイド報告に、新たな様式が追加されました。「薬物治療効果の向上」と名付けられたこの様式が新設された背景には、薬剤師職能の変遷が関与しています。従来のプレアボイド報告は副作用回避に主眼を置いた報告でしたが、現在では薬物療法の治療戦略に薬剤師がかかわることが当たり前ようになり、専門性を発揮することで治療効果の向上に貢献できています。それは、病棟薬剤業務実施加算やがん患者指導管理料3の新設にもつながり、社会的にも今後さらなる薬剤師職能が期待されるということです。

本稿ではがん治療を例に、新様式の実例を紹介しましたが、他分野でも薬剤師が深くかかわり治療効果の向上に貢献しているケースは多々あると思われます。薬剤師の職能アピールのためにも、今後さらなるプレアボイド報告の件数増加に期待したいです。

引用文献

- 1) H. Ogawa *et al.* : Rationale, design and patient baseline characteristics of OlmeSartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study : a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients (Clinical-Trials. gov no. NCT00134160), *Hypertens. Res.*, **32**, 575-580 (2009).
- 2) K. Miyauchi *et al.* : Management of home blood pressure by amlodipine combined with angiotensin II receptor blocker in type 2 diabetes, *Circ. J.*, **76**, 2159-2166 (2012).
- 3) 大日本住友製薬株式会社 : アムロジン[®]錠添付文書
- 4) L.B. Saltz *et al.* : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study, *J. Clin. Oncol.*, **26**, 2013-2019 (2008).
- 5) H. Rakugi *et al.* : Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension : a randomized, double-blind clinical study, *Hypertens. Res.*, **35**, 552-558 (2012).
- 6) H. Yasuda *et al.* : Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain : Results of a randomized controlled trial in Japan, *J. Diabetes Investig.*, **2**, 132-139 (2011).
- 7) E.M. Smith *et al.* : Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy : a randomized clinical trial, *JAMA*, **309**, 1359-1367 (2013).