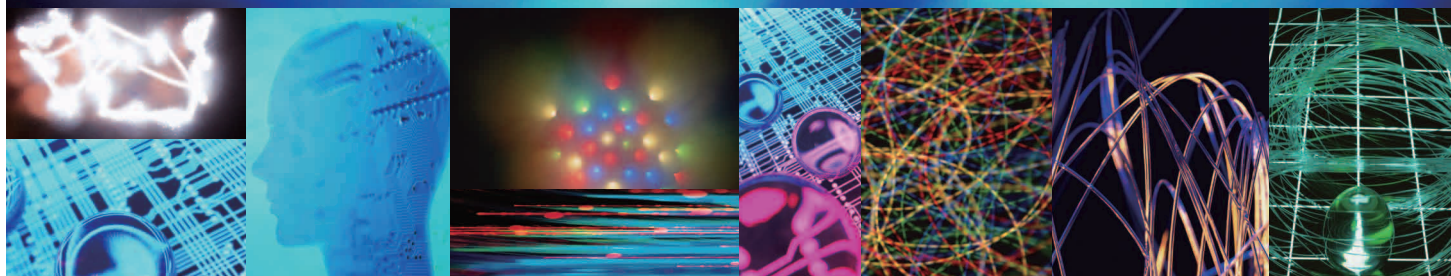


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **43**

2025 年 10 月



 **JASPO**

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

日本臨床腫瘍薬学会会員の皆様へ

大塚 昌孝 1

日本臨床腫瘍薬学会 副理事長

原 著

薬学的介入の実際と医療費削減効果の推算

前 勇太郎, 谷口 愉香, 横川 貴志, 小林 一男, 副島 梓
橋本 幸輝, 舘合 慶一, 川上 和宜, 清水 久範, 山口 正和 2

公益財団法人がん研究会有明病院薬剤部

症例報告

大腸がんに対するエンコラフェニブ+ビニメチニブ+セツキシマブ療法で腎障害発現後も治療が継続できた1例

春名 康裕¹, 野口 裕介², 武田 智子¹, 友金 幹視², 長谷川 晃司¹ 8

1 京都中部総合医療センター薬剤部 2 京都第二赤十字病院薬剤部

Modified FOLFIRINOX 療法中に著明な傾眠を生じたデュロキシセチン内服患者の1例

小泉 充¹, 佐藤 誠一¹, 高橋 俊晴², 前島 光廣¹ 14

1 飯田市立病院薬剤部 2 飯田市立病院消化器内科

総 説

薬剤師外来の取り組み

宇佐美 英績 21

大垣市民病院 薬剤部

薬局-病院間の薬薬連携例

竜田 都加 23

ココカラファイン薬局ミタス伊勢店

日本臨床腫瘍薬学会会員の皆様へ

日本臨床腫瘍薬学会
副理事長 大塚 昌孝

日頃は学会活動にご理解ご協力を頂き、誠にありがとうございます。副理事長を拝命しております有限会社つくし薬局の大塚昌孝と申します。

当学会は令和7年5月末現在、会員数6,157名を数えます。内訳は病院薬剤師4,159名、保険薬局薬剤師1,733名、大学87名、企業51名、その他84名、学生会員43名です。

直近の学生会員は150名を超えたとの報告もあり、その大きな要因として、本年7月に新設された「がん治療薬学生エキスパート（Pharmacy Student Expert in Cancer Chemotherapy: PSECC）」制度が挙げられます。

この制度は、がん薬物療法および関連分野を学び、一定水準以上の実力を備え、将来がん医療の現場で活躍しうる薬学生を認定するものです。取得のメリットとして、①学会の正式な認定資格として履歴書に記載できる、②がん医療への志を就職試験などで示せる、③学生シンポジウムの企画運営などを通じ、学生時代から学会活動に参画できる、の3点が挙げられます。志ある学生が臨床や研究に触れる機会を早期に得ることで、将来の優秀な人材育成につながると確信しております。先生方が関わられる薬学生にも、ぜひご紹介いただけましたら幸いです。

さて、今年度は代議員選挙が行われます。多くの会員の先生方に立候補いただき、厳正な選挙が実施されます。また、令和8年3月には役員選挙が行われ、役員の改選が予定されています。代議員選挙や役員選挙は、会員の声を学会運営に反映する大切な機会です。ぜひ積極的なご参加をお願い申し上げます。

この時代、ダイバーシティ（多様性）の重要性はますます高まっています。当学会では、約半数を女性会員が占め、ジェンダーバランスには従来から十分に配慮してきました。特に、女性がライフステージに応じて継続的に活躍できる学会を目指し、学術大会では託児所を設置するなど、子育て世代への支援にも取り組んでいます。委員会やプロジェクトのメンバー構成においても、性別の偏りが生じないよう配慮し、多様なロールモデルが活躍できる場を意識的に整えてきました。しかし、私たちが追求すべき多様性は、性別だけに留まりません。勤務先や専門領域、地域、年齢、経験年数、さらには国際的な背景まで、多様な視点が交わることで、新しい発想や価値が生まれます。病院・薬局・大学・企業といった異なる現場からの声、学生や若手が持つ新鮮なアイデア、長年の経験に裏打ちされたベテランの知見——これらの融合こそが、がん医療の発展を加速させます。学会としても、あらゆる背景を持つ会員が互いに尊重し、活躍できる環境を整え、更なる前進を目指して執行部・理事一同尽力してまいります。

最後に本学会での出会いと交流が薬剤師同士の横のつながりを深め、次世代のがん医療を切り拓く力へとつながることを心より願っております。



薬学的介入の実際と医療費削減効果の推算

前 勇太郎[†], 谷口愉香, 横川貴志, 小林一男, 副島 梓
橋本幸輝, 館合慶一, 川上和宜, 清水久範, 山口正和

Yutaro Mae[†], Yuka Taniguchi, Takashi Yokokawa, Kazuo Kobayashi, Azusa Soejima
Kouki Hashimoto, Yoshikazu Tateai, Kazuyoshi Kawakami, Hisanori Shimizu, Masakazu Yamaguchi

Current Status of Pharmaceutical Interventions and Their Effects on Reducing Medical Costs

Abstract

At the Cancer Research Institute Ariake Hospital (our hospital), pharmaceutical interventions performed in outpatient and ward settings are recorded as prescription proposals, and some of them are reported as pre-avoids. In this study, we investigated the current status of pharmaceutical interventions performed by our hospital's pharmacists from April 1, 2022 to March 31, 2023 and the medical cost reduction effect of the interventions. The evaluation items were classified into seven items with reference to previous studies, and the medical cost reduction effect was calculated. The reports to be evaluated were 4,829 prescription proposals and 270 pre-avoid reports, and the medical cost reduction effect obtained from the pre-avoid reports was 36,881,183 yen. In addition, the medical cost reduction effect per case was 136,597 yen. The reason for the high medical cost reduction effect compared to previous studies is the high proportion of interventions for cancer chemotherapy. In particular, since more than 80% of outpatient care is intervention for cancer chemotherapy, we believe that pharmacists have a large role to play in avoiding and reducing drug side effects.

Key words

prescription suggestions, pre-avoidance reports, pharmaceutical intervention, medical cost reduction effect, Pharmacist Outpatient Clinic

要旨和訳

がん研究会有明病院（当院）では、外来および病棟で実施した薬学的介入を処方提案として記載し、その一部をプレアボイドとして報告している。本研究では、2022年4月1日～2023年3月31日の期間に当院薬剤師が行った薬学的介入の現状と介入による医療費削減効果について調査した。評価項目は先行研究を参考に7項目に分類し、医療費削減効果として算出した。評価対象とする報告は処方提案4,829件、プレアボイド報告270件であり、プレアボイド報告から得られる医療費削減効果は36,881,183円であった。また、1件あたりの医療費削減効果は136,597円であった。先行研究と比較して医療費削減効果が高い理由としては、がん化学療法への介入の割合が高いことがあげられる。特に外来は、8割以上ががん化学療法への介入であることから、医薬品の副作用を回避、軽減するために薬剤師の役割は大きいと考える。

キーワード 処方提案, プレアボイド報告, 薬学的介入, 医療費削減効果, 薬剤師外来

〔受付：2025年4月15日 受理：2025年7月9日〕

公益財団法人がん研究会有明病院薬剤部 Department of Pharmacy, Japanese Foundation for Cancer Research, Cancer Institute Hospital

[†] Corresponding author

緒言

2010年4月30日に発出された医政局通知¹⁾では、医療の質の向上および安全性の観点から、薬剤師に対して薬物療法に対する積極的な薬学的介入が求められるようになった。この薬学的介入を患者ケアの実践と結果に基づく成果報告として日本病院薬剤師会が収集したものがプレアボイド報告²⁾である。

プレアボイドとは、Prevent and avoid the adverse drug reaction (薬による有害事象を防止・回避する)という言葉に基づいた造語であり、薬剤師が薬物療法に直接関与し、薬学的患者ケアを実践して患者の不利益(副作用、相互作用、治療効果不十分など)を回避あるいは軽減した事例の総称である。当院でプレアボイドを報告する際は、日本病院薬剤師会の評価基準³⁾を参考に選定するよう指導している。具体的には、薬剤師の関与を明確に記載すること、NRSやCTCAE-Grade評価を用いて客観的に評価すること、提案後の転機まで詳細に記載することなどを報告者本人が確認し、有資格者がダブルチェックを行った後、プレアボイド報告している。

以前のがん薬物療法は注射薬が中心であり、入院治療として行われていたが、近年、より効果の高い経口抗がん薬の登場や患者QOLを維持するために外来がん薬物療法が主流となっている。外来がん薬物療法では、治療レジメン決定、患者への説明、継続フォローなど医師が行う業務量が多く、タスクシフトやタスクシェアの一つとして薬剤師を含むチームアプローチが求められている。また、一方で、薬剤師による医薬品の適正使用の推進と医療安全の向上を図ることが病院経営の観点からも期待されているところである。このような背景のもと、2009年10月よりがん研究会有明病院(以下、当院)では薬剤師外来を開設した³⁾。業務内容としては服薬指導のほか、がん薬物療法の副作用重症度評価、その評価に基づく薬剤提案、経口抗がん薬のアドヒアランス評価など多岐にわたる。さらに、2014年度診療報酬改定において「がん患者指導管理料」1回200点(6回まで)が新設されて以降、当院では積極的に薬学的介入を行っている。実施した薬学的介入は処方提案としてエクセルファイルに記載し、その一部をプレアボイドとして報告している。

医薬品医療機器総合機構(以下PMDA)によると、医薬品副作用被害救済給付は毎年20億円以上の支払いが報告されている⁴⁾。医薬品に対して全ての副作用を回避することは困難であるが、薬剤師による丁寧なモニタリングは安全な薬物療法を提供するだけでなく、医療費削減効果も期待できる。これまで医療費削減効果を調査した報告⁶⁻⁸⁾はいくつか存在するが、がん治療の専門病院において、外来と入院

に分けて検討した報告はない。そこで本研究では、がん治療専門医療機関で勤務する薬剤師の薬学的介入の現状把握と、プレアボイド報告から医療費削減効果について評価することを目的とする。

方法

1. 調査対象

2022年4月1日～2023年3月31日の期間に、当院において薬剤師が医師に対して行った処方提案件数とプレアボイド報告件数を薬学的介入と定義し、調査対象とした。

2. 評価項目

調査期間におけるプレアボイド報告を田坂ら⁵⁾の報告を参考に、①重大な副作用の回避または重篤化の回避、②がん化学療法への介入、③薬物相互作用回避、④腎機能に応じた投与量推奨、⑤薬歴の聴取(抗血小板薬等の術前中止薬確認などを含む)、⑥その他の薬剤処方提案、⑦処方変更に反映されない提案に分類した。

プレアボイド報告に伴う医療費削減効果は令和3年度のPMDAによる医薬品副作用被害救済給付支給金額(23億7,600万円)および支給件数(1,213件)⁴⁾を用いて田坂ら⁵⁾の報告と同様の手法で以下のように金額を算出した(表1)。①重大な副作用の回避または重篤化回避は医薬品副作用被害救済制度の平均支給額1,958,779円、②がん化学療法への介入(5.21%)③から⑥ハイリスク薬への介入(3.91%)、その他の薬剤への介入(2.6%)に分類し、医薬品副作用被害救済制度の平均支給金額(1,958,779円)に係数を乗じた金額とした。⑦処方変更に直接反映されない薬学的介入の医療経済効果は0円とした。ハイリスク薬の定義は、一般社団法人日本病院薬剤師会が作成した業務ガイドラインの基準に準拠した。

倫理的配慮

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に該当しないため、当院倫理委員会から審査は不要と判断された。

結果

1. 評価対象(図1)

評価対象となった報告は、薬剤師が医師に行った処方提案は4,829件(外来1,594件/入院3,235件)、プレアボイド報告は270件(外来48件/入院222件)であった。

表1 プレアボイド報告の分類と医療費削減効果

分類	推算式
1) 重大な副作用の回避または重篤化の回避	医薬品副作用被害救済給付支給金額（23億7600万円）/支給件数（1213件）
2) がん化学療法への介入	医薬品副作用被害救済給付支給金額（23億7600万円）/支給件数（1213件）×5.21%
3) 薬物相互作用回避	
4) 腎機能に応じた投与量推奨	ハイリスク薬*： 医薬品副作用被害救済給付支給金額（23億7600万円）/支給件数（1213件）×3.91%
5) 薬歴の聴取（抗血小板薬等の術前中止薬確認などを含む）	一般薬： 医薬品副作用被害救済給付支給金額（23億7600万円）/支給件数（1213件）×2.6%
6) その他の薬剤処方提案	
7) 処方変更に反映されない提案	0円

*日本病院薬剤師会の「ハイリスク薬に関する業務ガイドライン」に準じて選定した薬剤をハイリスク薬とする

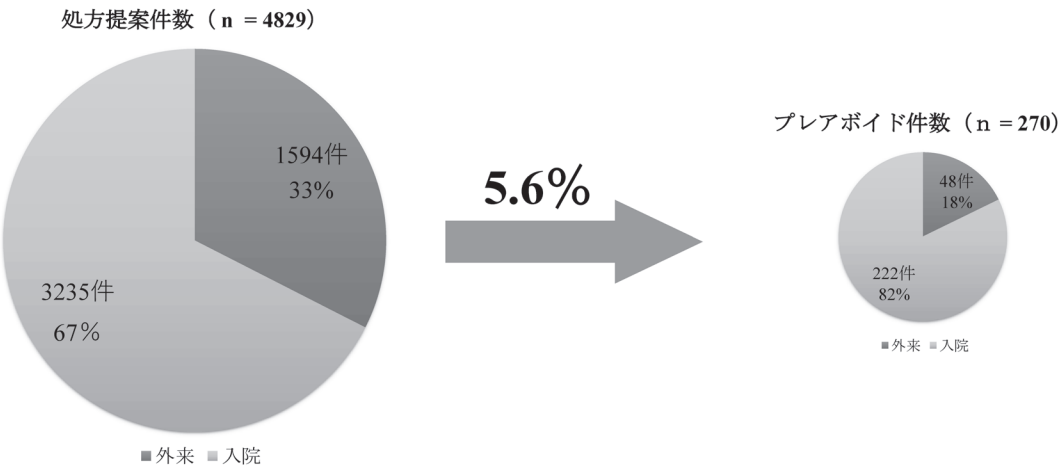


図1 薬学的介入の現状

病棟担当者が行った処方提案件数は、個人でエクセルファイルに記載したものを集計した。また、プレアボイド件数は日本病院薬剤師会に報告した件数を集計した。

表2 医療費削減効果の推算

分類	件数	医療費削減効果（円）	分類別医療費削減効果（円）
1) 重大な副作用の回避または重篤化の回避	9	1,958,779	17,629,011
2) がん化学療法への介入	110	102,052	11,225,720
3) 薬物相互作用回避	ハイリスク 2 一般薬 9	76,588 50,928	153,176 458,352
4) 腎機能に応じた投与量推奨	ハイリスク 6 一般薬 13	76,588 50,928	459,528 662,064
5) 薬歴の聴取（抗血小板薬等の術前中止薬確認などを含む）	ハイリスク 5 一般薬 7	76,588 50,928	382,940 356,496
6) その他の薬剤処方提案	ハイリスク 14 一般薬 88	76,588 50,928	1,072,232 4,481,664
7) 処方変更に反映されない提案	7	0	
合計	270		36,881,183

プレアボイド報告270件に対して医療費削減効果は36,881,183円 1件当たり136,597円

2. 医療費削減効果の推算

当院におけるプレアボイド報告を先行研究⁶⁾に準じて7種類に分類し、医療費削減効果を推算した(表2)。

最も医療費削減効果の高い報告としては、①重大な副作用の回避または重篤化の回避9件であり、医療費削減効果は17,629,011円であった。また報告件数が多かったものとしては、②がん化学療法への

介入110件であり、医療費削減効果は11,225,720円であった。⑥その他の薬剤処方提案102件（ハイリスク薬14件、一般薬88件）であり、医療費削減効果は5,553,896円であった。また、これらの報告から得られる医療費削減効果の合計は36,881,183円と推算され、1件あたりの医療費削減効果は136,597円であった。

3. プレアボイド報告の分類

270件のプレアボイド報告のうち重大な副作用の回避または重篤化の回避は9件であり、その内訳は併用禁忌の回避5件、重大な副作用回避3件、警告の回避1件であった（表3）。がん化学療法への介入110件のうち外来41件、入院69件であった。また、全プレアボイド報告に占める割合は全体40.7%、外来85.4%、入院31.1%であった（図2）。外来41件のうち支持療法提案が25件、治療計画（減量・延期）の提案が15件であった。また、入院69件のうち支持療法提案が47件、治療計画（減量・延期）の提案

が9件であった。その他の薬剤処方提案102件のうち、手術前後での薬剤の切り替え16件、薬剤の中止・減量の提案16件、疼痛管理（一般薬）13件、副作用対策・処方追加11件、疼痛管理（麻薬）6件であった（図3）。

考察

本研究において薬学的介入の実際と医療費削減効果の推算について検討した。年間270件のプレアボイド報告と36,881,183円、1件当たり136,597円の医療費削減効果が見込めることが推算された。また、先行研究⁵⁾ではプレアボイド報告209件に対して医療費削減効果は22,816,000円と報告されており、1件当たり109,167円であることから、本研究では先行研究と比較して1件あたりの医療費削減効果は25%程度高いことが明らかとなった。

当院はがん治療専門医療機関であるため、大学

表3 重大な副作用の回避または重篤化の回避の詳細

分類	詳細
重大な副作用	エドキサバン錠投与中に消化管出血を発見し、中止を提案
重大な副作用	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠投与中にカリウム値上昇ため減量を提案
重大な副作用	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠後 血清カリウム、肝酵素上昇あり。アトバコン液に変更提案
警告	原疾患による腎機能低下時に生じた頻脈の被疑薬として、ジスチグミンの中止を提案
禁忌	深部静脈血栓症発症のためバゼドキシフェン錠中止を提案
禁忌	サルファ剤（スルホンアミド系抗菌薬）にアレルギーの既往ある患者に対してセレコキシブ処方あり。ロキソプロフェンへの変更提案
禁忌	喘息既往歴がある患者にベタネコール散の処方あり。ウラピジル徐放カプセルへの変更を提案
禁忌	肝機能障害患者にレンボレキサント錠の処方あり。スボレキサントに変更を提案
禁忌	悪性褐色細胞腫疑いに患者へのドパミン受容体拮抗薬の処方あり。中止を提案

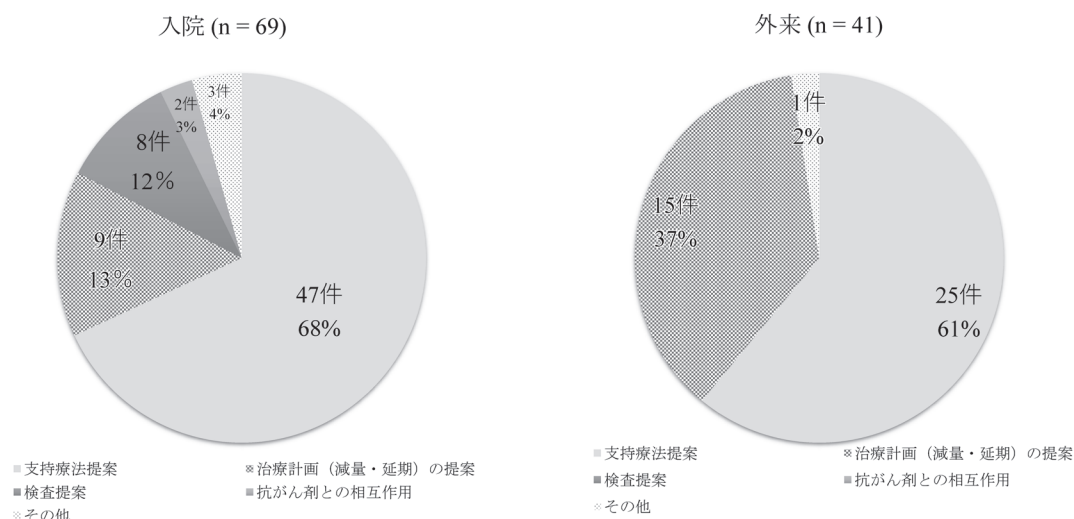


図2 がん化学療法への介入 (n=110)

がん化学療法に関するプレアボイドを入院・外来それぞれ5項目に分類し、その割合を算出した。

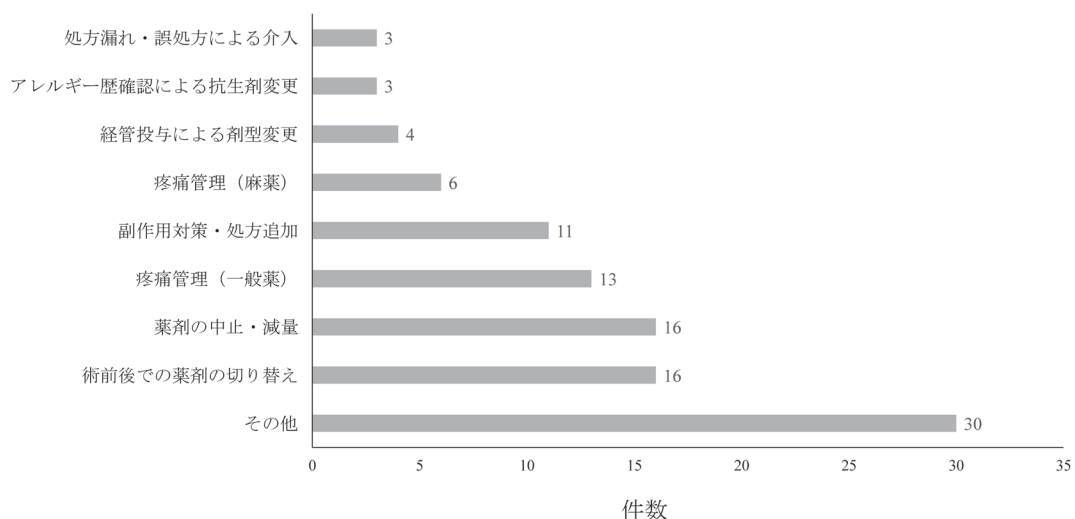


図3 その他の薬剤処方提案 (n=102)
その他に分類されたプレアボイドを9項目に分類し、その割合を算出した。

病院である田坂ら⁵⁾の報告と比較して、薬学的介入に偏りが生じる可能性が示唆された。実際にがん化学療法への介入は全体の40%以上を占める結果となり、先行研究におけるがん化学療法への介入割合の2倍以上という結果となった。がん化学療法の副作用発現率がハイリスク薬、一般薬と比較して高いため、1件あたりの医療費削減効果の推算金額も先行研究と比べ増加したと考えている。また、重大な副作用の回避または重篤化の回避の件数も先行研究が3件であるのに対して本研究9件と多かった。肝機能障害患者にレンボレキサン錠が処方された症例や深部静脈血栓症にバゼドキシフェン錠が処方された症例など、がん患者は禁忌に該当するような既往歴を有していることがあるため、薬剤選択には十分注意が必要である。したがって、がん治療専門医療機関における薬剤師の役割は大きいと考えられる。

外来と入院でがん化学療法への介入を分類分けすると介入割合に相違がみられた。どちらも支持療法の提案が最も高い割合を占めたが、治療計画(減量・延期)の提案に関しては、入院では15%であるのに対して外来では2倍以上である37%であった。外来で医師の診察前に面談を行う際には、副作用や経口抗がん薬のアドヒアランスを適切に評価し、処方提案を行っている。医師との判断の相違に臆することなく、薬剤師の目線で評価を行い抗がん薬の減量・投与延期を提案していることが、高い治療計画への介入率につながったと考えている。

その他の薬剤処方提案については手術前後での薬剤の切り替えや薬剤の中止・減量の割合が高い結果となったが、麻薬と一般薬を合わせると疼痛管理の提案が18.6%であり最も高い割合を示した。がん患者は病態の進行により鎮痛薬の使用を開始し、痛みの増悪によりオピオイド鎮痛薬を追加することが

多い。オピオイド鎮痛薬の副作用には眠気、便秘、悪心などがあり、副作用が強く出現した場合には適切な量のオピオイド鎮痛薬を投与できない可能性がある。本研究においても、経口オピオイド鎮痛薬を使用している患者が食道狭窄により内服困難となり、貼付剤への切り替えを提案した症例があった。がん患者の疼痛管理に対して薬剤師が剤型や投与量を提案することは、患者のQOL向上に大きく貢献できると考える。

当院では毎年5,000件程度の薬学的介入事例をエクセルファイルに記載しているが、その内容を確認することはほとんどなかった。本研究では5,000件程度の処方提案のうち、日本病院薬剤師会に報告を行ったプレアボイド報告件数は270件であり、全体の5%強であることが確認された。

本研究の限界として、がん専門病院1施設に限定したデータ収集であることが挙げられる。今後は、複数の施設でデータ収集を行い、プレアボイド報告の普遍性を検証することが求められる。しかしながら、本研究のように薬剤師が記載したプレアボイド報告の内容を分析し、評価を行うことは、プレアボイド報告を積極的に取り組んでいくうえで重要であったと考える。

また、多くの抗がん剤は副作用の発現率が高いため、PMDAによる医薬品副作用被害救済給付の対象外となっている。しかし、副作用の発現率が高いため、医師だけではなく薬剤師が副作用の確認を行い、処方提案することが求められていると考えており、先行研究同様、薬学的介入を数値化することは意味があることであると考えている。

近年、医師の業務軽減が求められている臨床現場において、薬剤師が医師、看護師とは異なる薬学的視点で介入することが求められている。その介入内容をプレアボイドとして報告することは、医療費

削減効果の推算金額の向上だけでなく、薬剤師の職能を国にアピールする手段の一つであると考え。そのためには薬剤師が行う薬学的介入を処方提案で終わらせることなく、プレアボイド報告件数を増やしていくことが重要であると考え。

利益相反

本研究におけるすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省医政局：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，医政発0430第1号，<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000017826.pdf>, 2010年4月30日.
- 2) 厚生労働省：第2回医薬品医療機器制度部会・参考資料5プレアボイドについて <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/iyakuhinniryokikiseidobukai2sannkou5.pdf>, 平成29年6月22日.
- 3) 熊倉裕昌，他：プレアボイド報告される際の留意点と評価時のポイント，*日本病院薬剤師会雑誌*，2020; 56: 809–811.
- 4) 前勇太郎，他：XELOX療法における薬剤師外来の有用性，*医療薬学*，2011; 37: 611–615.
- 5) PMDA: 令和3年度業務実績 <https://www.pmda.go.jp/about-pmda/annual-reports/0001.html>, 2024年6月27日参照.
- 6) 田坂祐一，他：薬剤師による薬学的介入から得られる医療経済効果の推算，*医療薬学*，2014; 40: 208–214.
- 7) Hamblin S, et al.: Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: an evidence-based approach, *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(6): 1484–1490.
- 8) 勝谷和馬，他：整形外科病棟における薬剤師による薬学的介入実績とその医療経済効果，*日本病院薬剤師会雑誌*，2018; 54: 57–62.

大腸がんに対するエンコラフェニブ+ビニメチニブ+セツキシマブ療法で腎障害発現後も治療が継続できた1例

春名康裕^{1,†}, 野口裕介², 武田智子¹, 友金幹視², 長谷川晃司¹
Yasuhiro Haruna^{1,†}, Yusuke Noguchi², Tomoko Takeda¹, Kanji Tomogane², Koji Hasegawa¹

A Case of Colorectal Cancer in Which Treatment with Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab Could Be Continued Even After Renal Injury

Abstract

BRAF^{V600E}-mutation-positive colorectal cancer accounts for approximately 10% of all unresectable colorectal cancer cases. In these cases, first-line treatment is often ineffective, leading to poor prognosis. Encorafenib+binimetinib+cetuximab has been shown to be an effective second- or third-line therapy regimen for *BRAF*^{V600E}-mutation-positive colorectal cancer. We have encountered a case in which a patient was able to continue treatment after severe renal failure with appropriate withdrawal, dose reduction, and infusion load. Reports of adverse events remain limited to relatively rare pathologies, including *BRAF*^{V600E}-mutation-positive colorectal cancer, and no studies have addressed the continuation of the three aforementioned drugs as therapy following the onset of renal disorders. Therefore, the findings from this case will be valuable in future discussions on treatment protocols for patients with renal disorders.

Key words

BRAF^{V600E}-mutation-positive colorectal cancer, encorafenib, binimetinib, cetuximab, renal injury

要旨和訳

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の大腸がんは、切除不能大腸がん患者の約10%を占めるが、一次治療の抗腫瘍効果は必ずしも十分ではなく予後不良である。今回、著者らは*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性の大腸がんに対する二次および三次治療として有効性が示されているエンコラフェニブ+ビニメチニブ+セツキシマブ療法において、重篤な腎障害が発現した後も、適宜休薬、減量および水分負荷を行うことにより、治療を継続することができた症例を経験した。*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性大腸がんのような対象患者が少ない病態では、有害事象の報告数も限られており、これまで、腎障害が発現した後に3剤が継続できた報告はない。本症例は、今後、本療法における腎障害を議論する際の貴重な知見になると考えられる。

キーワード *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性大腸がん、エンコラフェニブ、ビニメチニブ、セツキシマブ、腎障害

緒言

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の大腸がんは切除不能

大腸がん患者の約10%を占めるが¹⁾、一次治療における抗腫瘍効果は必ずしも十分ではなく、予後は極めて不良である²⁾。

エンコラフェニブ (Encorafenib: ENCO) + ビニメチ

[受付：2024年12月23日 受理：2025年7月8日]

1 京都中部総合医療センター薬剤部 Department of Pharmacy, Kyoto Chubu Medical Center

2 京都第二赤十字病院薬剤部 Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital

† Corresponding author

ニブ (Binimetinib: BINI)+セツキシマブ (Cetuximab: CET) 療法は、切除不能 $BRAF^{V600E}$ 遺伝子変異陽性の大腸がんに対する二次および三次治療として有効性が示されている³⁾。代表的な有害事象には下痢、悪心・嘔吐、ご瘡様皮疹、疲労、貧血が知られているが、比較的まれなものとしてクレアチニンホスホキナーゼ (Creatine phosphokinase: CK) の増加を伴う腎前性腎障害⁴⁾なども報告されている。

これまでに報告された腎障害のうち、特徴的なものとして、急性尿細管壊死が発現した症例がある⁵⁾。この症例では Grade 2 の腎障害が発現した後、3 剤を1週間休薬し、その後、ENCO および CET の2 剤を再開したが、症状の再燃はみられなかったとしている。しかし、長期的な経過については記載されておらず、また、腎障害発現後に BINI を中止することの妥当性についても検証されていない。

ENCO+BINI+CET 療法が対象となる $BRAF^{V600E}$ 遺伝子変異陽性の大腸がんは治療選択肢が少ない病態である²⁾。したがって、腎障害の発現により治療継続が困難になれば、患者の生命予後に悪影響を及ぼす可能性が高い。ENCO+BINI+CET 療法と ENCO+CET 療法は死亡リスク低下効果については直接比較されていない。しかしながら、全生存期間および腫瘍縮小効果については、ENCO+BINI+CET 療法の方が優れる傾向にある³⁾。そのため、実臨床において、抗腫瘍効果をより発揮させたい場合には ENCO+BINI+CET 療法が選択されることは十分に想定できる。

今回、著者らは $BRAF^{V600E}$ 遺伝子変異陽性の大腸がんに対する ENCO+BINI+CET 療法において、Grade 3 の重篤な腎障害が発現した後も適宜休薬、減量および水分負荷を行うことで、3 剤を継続することができた症例を経験したため、報告する。

本検討は症例報告であるため、京都中部総合医療センター医学研究の審査委員会において倫理審査は不要と判断された。なお、本論文執筆時には患者本人は死亡していたため、症例報告に関する同意は患者家族から代諾を得た。

症例

1. 患者背景

60 歳代、男性

併存疾患：高血圧、2 型糖尿病

2. 現病歴

上行結腸憩室穿孔のため回盲部切除術が施行され、病理結果により $BRAF^{V600E}$ 遺伝子変異陽性の上行結腸がんと診断された。また、S 状結腸にも病変の指摘があり、穿孔に伴う腹腔内播種も疑われ

たため、CAPOX (カペシタビン+オキサリプラチン)+ベバシズマブ療法+ベバシズマブ療法が開始となった。4 コース終了後、S 状結腸についても切除可能と判断され、腹腔鏡下 S 状結腸切除術が行われた。S 状結腸の病理組織分類は pT4aN0M0 であったが、回盲部切除の病理組織よりリンパ節転移が強く疑われたため、術後補助化学療法として CAPOX 療法が開始された。しかし、2 コース目には肝転移が判明したため、肝部分切除術が施行された。その後、レジメンは FOLFIRI (フルオロウラシル+レボホリナート+イリノテカン)+パニツムマブ療法に変更となり、2 コース実施されたが、3 コース目には多発肝転移が指摘され、ENCO+BINI+CET 療法 (表1) に変更となった。ENCO+BINI+CET 療法導入時の定期内服薬は、ウルソデオキシコール酸錠 (300 mg/日)、オロパタジン錠 (10 mg/日)、グリクラジド錠 (20 mg/日)、テネリグリブチン錠 (40 mg/日) およびアゼルニジピン錠 (16 mg/日) であった。

臨床経過

図1 には ENCO+BINI+CET 療法 (以下、本療法) 導入後の血清クレアチニン (Serum Creatinine: SCr) の推移と治療経過を示す。なお、day 1 は本療法の導入日とした。本療法を開始するにあたり、薬剤師は患者面談を実施し、有害事象の有無を聴取した。その結果、前治療薬のパニツムマブによると考えられる Grade 2 のご瘡様皮疹と爪囲炎がみられた。しかし、他の有害事象はなく、本療法導入後もこれらは遷延したものの、新たな有害事象の発現はなかった。day 29 の採血では SCr が 1.21 mg/dL に上昇していたが、有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0: CTCAE v5.0) に基づく重症度は Grade 1 であり、治療は継続された。

しかし、day 36 の診察前患者面談では食欲不振と倦怠感の訴えがあったため、薬剤師は排便状況、腹部の張り、体温、排尿回数、尿量、尿の色調、水分摂取量を聴取した。これらに変化がなかったため、便秘、脱水、または感染症の可能性は低いと考え、参考情報として本療法中の他の患者において CK の上昇を経験した旨とともに主治医に情報提供した。

採血の結果、CK は 80 IU/L で基準値内であっ

表1 ENCO+BINI+CET 療法 (1week)

エンコラフェニブ (ENCO)	300 mg/回, 1 日 1 回
ビニメチニブ (BINI)	45 mg/回, 1 日 2 回
セツキシマブ (CET)	初回 400 mg/m ² (2h) d1 2 回目以降 250 mg/m ² (1h) d1

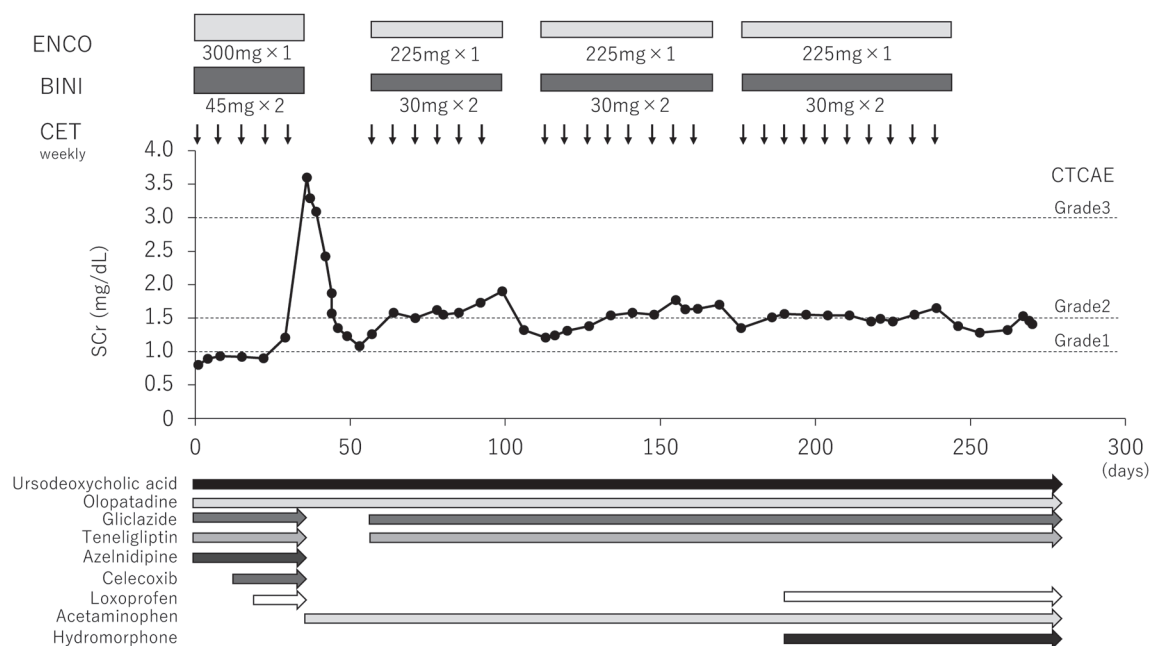


図1 ENCO+BINI+CET 療法導入後の血清クレアチニンの推移と治療経過

たが、SCr が 1.21 mg/dL (day 29) から 3.60 mg/dL (day 36) へと急激に上昇していることが明らかとなった。また、CT 撮影では軽度の腎腫大はあるものの、水腎症はなく、腎後性腎障害の原因となる尿管や尿路の閉塞または狭窄は指摘されず、がんの進行も指摘されなかった。患者は急性腎障害と診断され、day 37 に入院となった。

表2には、本療法の導入時 (day 1) および腎障害発現時 (day 36) における臨床検査値とバイタルサインの比較を示す。day 1 と比較すると、day 36 では SCr および尿素窒素 (Blood Urea Nitrogen: BUN) の上昇ならびにマグネシウム (Mg) の低下がみられたが、その他の項目には顕著な変化はみられなかった。入院後の精査でも脱水を疑うような電解質異常は認められず、尿潜血や尿蛋白の検出もなかったが、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ -microglobulin: $\beta 2$ MG) は 14445 μ g/L と高値であったため、重症度は Grade 3 と診断され、本療法は day 37 より休薬となった。また、食欲不振のため、グリクラジドおよびテネリグリブチンは休薬となり、アゼルニジピンも血圧低下と腎血流量低下を懸念して休薬となった。セレコキシブおよびロキソプロフェンは腎障害の被疑薬の可能性が否定できなかったため、主治医と協議の上、休薬となった。腎障害の治療としては、腎血流量を保持するため水分負荷 (5% ブドウ糖加酢酸リンゲル液を 1 日 1.5 L) が開始された。その後、2 日毎に SCr を測定し、day 46 には 1.35 mg/dL (Grade 1) まで改善したことが確認されたため、患者は day 46 に退院となった。

退院後の初回外来 (day 53) では食欲不振が改善されていたため、グリクラジドおよびテネリグリブチンは再開となったが、血圧は安定していたためア

ゼルニジピンの再開は見送られた。腎機能はベースラインまで改善していなかったが Grade 1 であったため、がん治療を優先して本療法を再開する方針となった。本療法の再開に際し、主治医から腎機能低下患者における本療法の減量基準について相談があった。ENCO と BINI は肝代謝型の薬剤であり、明確な減量基準はないが、経過から SCr 上昇との因果関係が否定できないと考え、薬剤師は主治医に対して第3相臨床試験の Grade 3 の有害事象に基づく減量を提案した (ENCO: 300→225 mg/日、BINI: 90→60 mg/日、CET: 減量なし)。その結果、本療法は day 57 から提案どおりの投与量で再開された。

その後、SCr は day 99 に再度上昇し、1.90 mg/dL となったため、本療法は 2 回目の休薬となった。なお、この時点では $\beta 2$ MG は測定していなかったが、BUN は基準値内 (14.2 mg/dL) であり、Mg は低値のまま横ばい (1.4 mg/dL) であった。その他の臨床検査値には顕著な変化はみられなかった。水分負荷は行わず、本療法の休薬のみで対応した。その結果、SCr は day 113 には 1.21 mg/dL (Grade 1) に低下したため、ENCO および BINI は減量せずに再開した。

しかし、day 169 には SCr が 1.70 mg/dL (Grade 2) まで再々上昇したため本療法は 3 回目の休薬となった。この時点でも BUN は基準値内 (16.1 mg/dL) であり、Mg は横ばい (1.4 mg/dL) であった。また、2 回目同様、 $\beta 2$ MG は測定しておらず、その他の臨床検査値にも顕著な変化はみられなかった。本療法の休薬のみで対応した結果、day 176 には SCr は 1.35 mg/dL (Grade 1) に低下したため、本療法は再開となった。

day 190 の患者面談時、腰痛の増強が認められたため、速やかに主治医に報告を行った。骨転移は

表2 ENCO+BINI+CET 療法の導入時および腎障害発現時における臨床検査値とバイタルサインの比較

項目	導入時 (day 1)	腎障害発現時 (day 36)
臨床検査値		
Na (mEq/L)	138	135
K (mEq/L)	3.9	4.1
Cl (mEq/L)	106	104
Ca (mg/dL)	8.2	8.5
Mg(mg/dL)	2.0	1.3
BUN (mg/dL)	11.2	29.8
SCr (mg/dL)	0.82	3.60
CK (IU/L)	153	80
AST (U/L)	25	18
ALT (U/L)	14	13
BS (mg/dL)	207	112
Alb (g/dL)	3.5	2.5
WBC (/μL)	3810	8570
Neut (%)	43.1	80.0
Baso (%)	1.0	1.0
Eosino (%)	4.7	1.0
Hb (g/dL)	13.5	14.5
Ht (%)	38.8	41.9
Plt (×10 ³ /μL)	178	350
UPC 比 (g/g・Cr)	0.13	0.24
バイタルサイン		
BP (mmHg)	125/72	103/71
BT (°C)	36.3	36.6
HR (/分)	75	95
SpO2 (%)	97	97

Na：ナトリウム，K：カリウム，Cl：クロール，Ca：カルシウム，Mg：マグネシウム，BUN：尿素窒素，SCr：血清クレアチニン，CK：クレアチニンホスホキナーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，BS：血糖値，Alb：血清アルブミン，WBC：白血球，Neut：好中球，Baso：好塩基球，Eosino：好酸球，Hb：ヘモグロビン，Ht：ヘマトクリット，Plt：血小板，UPC 比：尿中蛋白質/クレアチニン比，BP：血圧，BT：体温，HR：心拍数，SpO2：酸素飽和度

day 99 の画像評価時に既に指摘されていたが、今回の精査の結果、新病変が確認された。この新病変が腰痛増強の原因であると考えられ、鎮痛薬が再考された。疼痛は day 37 まではセレコキシブとロキソプロフェンでコントロールされていたが、腎機能の悪化が懸念されたため、その後はアセトアミノフェンに切り替えとなっていた。しかし、患者は除痛を強く希望したため、主治医にロキソプロフェン 60 mg の頓用（1 日 2 回程度）およびヒドロモルフォン 2 mg/日の追加を提案した結果、処方となった。その後、疼痛はコントロールされ、懸念されていた SCr の急激な上昇もみられなかった。しかし、day 246 には全身状態の悪化により本療法は中止となった。その後、患者は病状の進行による全身倦怠感と食欲不振により入退院を繰り返し、day 288 の退院時が最終確認となった。

考察

本症例は、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性の大腸がんに対する ENCO+BINI+CET 療法において、Grade 3 の腎障害が発現した後も適宜休薬、減量および水分負荷を行うことにより、治療を継続することができた症例である。

一般にロキソプロフェンやセレコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬は腎障害を引き起こすことが知られている。本症例においても、当初、これらの薬剤が SCr 上昇の被疑薬として考えられた。しかし、2 回目および 3 回目の SCr 上昇時には使用されていなかったこと、ならびにロキソプロフェンを再投与した後、SCr の上昇はなかったことから、被疑薬の可能性は低いと判断された。

一方、本療法は休薬時に SCr が低下し、再開時に上昇することから因果関係が強く疑われた。実際、Naranjo adverse drug reaction probability scale⁶⁾ で評価した結果（表 3）、10 点となり「可能性が高い」と判

表3 ENCO+BINI+CET 療法に対する Naranjo adverse drug reaction probability scale による評価

	回答	点数
1.この有害事象は副作用としてすでに報告されている	はい	1
2.有害事象は疑われている薬剤服用後に発症したか	はい	2
3.有害事象は薬剤の中断、あるいは拮抗薬の投与で改善したか	はい	1
4.有害事象は薬剤の再投与で再度発生するか	はい	2
5.有害事象を起こすと考えられるほかの要因があるか（薬剤以外）	はい	2
6.有害事象がプラセボにより引き起こされるか	不明	0
7.血中濃度に中毒濃度で薬剤が検出されるか	不明	0
8.薬剤の投与量増加に伴い有害事象は増加するか または投与量の減量に伴い有害事象は減少するか	はい	1
9.当該患者において、以前に同様の薬剤で同様の症状を起こしたことがあるか	不明	0
10.有害事象は客観的根拠で確認されているか	はい	1
9 点以上：副作用の可能性が高い		
5-8 点：副作用の可能性あり		合計 10
1-4 点：副作用の可能性は低い		
0 点：副作用かどうかは疑わしい		

定されたことも、本療法との因果関係を強く疑う根拠である。

一般に腎障害は腎前性、腎性、腎後性の三つに分類される。本症例においては、臨床経過、臨床検査値および画像検査から、脱水や尿路狭窄は認めなかったため、腎前性および腎後性の可能性は否定され、腎性が疑われた。また、尿蛋白の著明な増加はなく、尿中 β 2MGが高値であったことから、尿細管障害による腎性の腎障害であると推察された。

Stammler らは、大腸がんに対する本療法による腎障害は急性尿細管壊死の病態を呈したが、薬剤の中止によって回復したことを報告している⁵⁾。また、Mehdi らは、悪性黒色腫に対する ENCO+BINI 療法による腎肉芽腫性血管炎を伴う糸球体腎炎が、休薬により改善したと報告している⁷⁾。Stammler ら⁵⁾の急性尿細管壊死の症例と本症例との共通点は3つある。1点目はSCrおよび尿中 β 2MGがともに異常値を呈した点である。2点目は治療開始から腎障害に至るまでの期間が、1~2か月であった点である。そして、3点目は休薬によりSCr値が改善した点である。一方、本症例では腎障害発現時にBUNの上昇とMgの低下がみられたが(表2)、Stammler ら⁵⁾の症例ではこれらの記載はない。BUNは腎障害や脱水によって高値を示すことが知られている。その寄与を推測する簡易的な方法として、BUN/SCr比がある。このBUN/SCr比は10を基準として、それを上回れば脱水傾向、下回る場合は尿細管におけるBUN再吸収障害の可能性が考えられる。本症例ではBUNは上昇したものの、BUN/SCr比が8.27であったため、尿細管障害の傾向が強いことが示された。以上の点についても、本症例が、Stammler らの症例と同様、尿細管壊死の可能性が高いと判断された根拠の一つである。低Mg血症はCETの代表的な有害事象の一つである。本症例で

はSCrの回復後も低Mg血症が持続していたことから、Mgの低下はCETによる影響が大きいと考えられた。

一方、類薬であるベムラフェニブによる急性尿細管壊死では、症状発現後、治療を中止しても腎機能の改善は乏しく、75%減量で治療を再開してもさらなる悪化を招いたと報告されている⁸⁾。このような非用量依存的な免疫学的機序の腎障害では、安易に治療を再開すべきではないため、腎障害の発症機序は十分に検討する必要があると考えられる。

本症例では、腎障害改善後に一時的に悪化したものの、再度中止することで改善がみられた。また、いずれもGrade 1まで改善が得られたことを確認してから再開している。そのため、本症例の腎障害は用量依存的であり、休薬で改善が得られない免疫学的機序の腎障害の可能性は低いと考える。

Stammler らは腎障害発現後の対応として、BINIを休薬し、ENCOおよびCETの2剤のみの再開で症状の再燃はなく治療を継続できたと報告している⁵⁾。一方、本症例ではGrade 3の腎障害を発現したにもかかわらず、Grade 1に改善した後、ENCOおよびBINIを一段階減量して、その後も3剤で治療を継続した。このことから、本療法においては、腎障害発現後もその発症機序を十分に検討した上で、抗腫瘍効果をより発揮させたい場合には、適宜休薬または減量し、SCrの変化を注視しながら3剤で継続することも選択肢の一つであると考えられる。

本療法の第3相臨床試験におけるENCOおよびBINIの相対用量強度(relative dose intensity: RDI)はともに91%と報告されている³⁾。本症例におけるENCOおよびBINIのRDIは、それぞれ65%および60%であった。しかしながら、本症例では重篤な腎障害が発現したものの、注意深く観察しながら

治療を継続した結果、第3相臨床試験における全生存期間の中央値(9.0 か月)³⁾と同程度の全生存期間(288日、約9.6 か月)を得ることができた。

本症例では、腎障害診断のために β 2MGを測定した。しかし、尿中電解質の測定や尿沈渣および腎生検はできていない。これらがあれば、腎障害をより詳細に診断できると考えられるため、今後、本療法において腎障害が疑われる際には、これらの検査を積極的に実施すべきであると考ええる。またEspinellはNa排泄分画を用いて腎障害を評価している⁹⁾。Na排泄分画は血清および尿中のNaおよびクレアチニンをそれぞれ測定することにより評価することができる。侵襲度の高い腎生検に比較し、簡易的に実施できるため、精査の際に活用できると考えられる。

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の大腸がんのように対象患者が少ない病態では、有害事象の報告数も限られており、情報収集が困難である。薬剤師が患者面談を積極的に行い、早期に有害事象を把握することは、抗がん薬の適正使用に寄与すると考えられる。

以上より、本療法においては、開始後の1~2か月間は腎障害発現の危険性を考慮してSCr値と尿中 β 2MGを慎重にモニタリングすることが重要であると考えられた。本症例は、今後、本療法による腎障害を議論する際に、貴重な知見になると考えられる。

謝辞

本症例報告は一般社団法人日本医療薬学会がん専門薬剤師認定制度における連携研修の一環で取り組んだ課題である。本研修を受け入れていただきました京都第二赤十字病院の皆様、ならびに本研修参加にあたりご支援いただきました京都中部総合医療センターの皆様に、心より感謝申し上げます。

利益相反

すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Davies H, et al.: Mutations of the BRAF gene in human cancer, *Nature* 2002; 417(6892): 949–954.
- 2) Loupakis F, et al.: KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer, *Br J Cancer* 2009; 101(4): 715–721.
- 3) Kopetz S, et al.: Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer, *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1632–1643.
- 4) Van Cutsem E, et al.: Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study, *J Clin Oncol* 2019; 37(17): 1460–1469.
- 5) Stammer R, et al.: Acute renal failure under encorafenib, binimetinib and cetuximab for *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer, *Eur J Cancer* 2021; 147: 60–62.
- 6) Naranjo CA, et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239–245.
- 7) Maanaoui M, et al.: Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of *BRAF* and *MEK* inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report, *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(25): e7196.
- 8) Launay-Vacher V, et al.: Acute renal failure associated with the new *BRAF* inhibitor vemurafenib: A case series of 8 patients, *Cancer* 2014; 120(14): 2158–2163.
- 9) Espinel CH: The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure, *JAMA* 1976; 236(6): 579–581.

Modified FOLFIRINOX 療法中に著明な傾眠を生じたデュロキセチン内服患者の1例

小泉 充¹, 佐藤誠一^{1,†}, 高橋俊晴², 前島光廣¹

Mitsuru Koizumi¹, Seichi Sato^{1,†}, Toshiharu Takahashi², Mitsuhiro Maeshima¹

A Case of a Patient Taking Duloxetine Who Developed Marked Somnolence during Modified FOLFIRINOX Therapy

Abstract

A 66-year-old woman with stage IV pancreatic cancer concurrent with ovarian cancer received modified FOLFIRINOX as third-line treatment after nab-PTX and nal-IRI+5-FU/LV. From the 5th course, drowsiness occurred each time oxaliplatin was administered. The patient became drowsy during oxaliplatin administration and somnolent during irinotecan administration, but her condition improved after completing 5-FU. Blood tests were performed during the 16th course of oxaliplatin treatment, but no hyperammonemia or electrolyte abnormalities were found. There were no abnormalities in vital signs, such as blood pressure, and no symptoms suspected of encephalopathy, such as convulsions. Oxaliplatin and irinotecan administration may have increased free duloxetine levels due to competition for plasma protein binding, resulting in somnolence. In particular, when modified FOLFIRINOX is administered to patients receiving duloxetine with hypoalbuminemia or frailty, attention should be paid to somnolence.

Key words

pancreatic cancer, oxaliplatin, irinotecan, drowsiness, competition for plasma protein binding

要旨和訳

66歳女性、卵巣癌と同時性のStage IVの膵癌で、nab-PTX、nal-IRI+5-FU/LV投与後、3次治療でmodified FOLFIRINOXを実施していた。5コースよりオキサリプラチン投与のたびに眠気が生じた。症状はオキサリプラチン投与中から眠気が強くなり、イリノテカン投与中に傾眠となり、5-FU終了後に改善した。16コースのオキサリプラチン投与中に血液検査を実施したが、高アンモニア血症や電解質異常は見られなかった。血圧などバイタルサインに異常はなく、けいれんなど脳症を疑う症状はなかった。オキサリプラチンとイリノテカンの投与により血漿蛋白結合の競合が起き、遊離型のデュロキセチンが増加したため、傾眠を生じた可能性が考えられた。特に、低アルブミン血症やフレイルの状態にあるデュロキセチン使用患者に対してmodified FOLFIRINOXを行う際には、傾眠に注意が必要である。

キーワード 膵癌, オキサリプラチン, イリノテカン, 眠気, 血漿蛋白結合の競合

緒言

FOLFIRINOX療法は局所進行切除不能膵癌や遠

隔転移を有する膵癌に推奨されているがん薬物療法の1つである¹⁾。Modified FOLFIRINOX療法(以下、mFOLFIRINOX)はオキサリプラチンを点滴静注し、次いでイリノテカン塩酸塩(以下、イリノテ

[受付: 2025年2月1日 受理: 2025年7月3日]

1 飯田市立病院薬剤部 Department of Pharmacy, Iida Municipal Hospital

2 飯田市立病院消化器内科 Department of Gastroenterology, Iida Municipal Hospital

† Corresponding author

カン) とレボホリナートカルシウム (以下、レボホリナート) を同時に点滴静注した後、フルオロウラシルを46時間で持続静注することを14日ごとに繰り返す (図1)。mFOLFIRINOX は、FOLFIRINOX のイリノテカンの投与量を180 mg/m² から150 mg/m² に減量し、フルオロウラシルのボラス投与を行わないことで、血液毒性の発生を抑制し、重篤な副作用の軽減を図ったもので、進行膵癌では治療効果が低下しないことが確認されている²⁾。しかしながら、発熱性好中球減少症などの有害事象がやや多いため、Performance status 良好な患者や75歳未満の患者への投与が推奨されている¹⁾。高度催吐性リスクに分類されるため、2023年改訂の制吐薬適正使用ガイドラインではNK-1受容体拮抗薬、5-HT₃受容体拮抗薬、デキサメタゾン、オランザピンの4剤による制吐療法が推奨されている³⁾が、ガイドライン改訂前はオランザピンを除く3剤による制吐療法が行われていた (図1)。デュロキセチンはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor: SNRI) であり、うつ病・うつ状態だけでなく、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症や糖尿病性神経障害などの神経障害性疼痛に使用される。デュロキセチンは血清アルブミンに対する結合率が80~84%と高く、肝代謝酵素のCYP1A2、CYP2D6で代謝され、半減期が10.6時間である。傾眠の頻度が24.3%と高いことから、増量には1週間以上の間隔をあけるなど慎重に増量する必要がある⁴⁾。今回我々は、デュロキセチン内服中でmFOLFIRINOX 5コース目よりがん薬物療法中から眠気が生じ、傾眠とがん薬物療法による倦怠感の増強によりQOLが低下し、投与中止となった症例を経験したので報告する。なお、本報告に際し患者から同意を得ている。

症例

66歳、女性

身長161 cm、体重62 kg (X年5月)

主訴：腹部膨満感

診断名：膵癌、多発肺転移、リンパ節転移、腹膜播種、癌性腹水、卵巣癌

家族歴：兄が舌癌、父が皮膚癌

既往歴：非定型顔面痛 (背景にうつ)、子宮全摘 (出産後子宮破裂)

アレルギー歴：なし

副作用歴：なし

身体所見：血圧141/78 mmHg、脈拍64 回/分

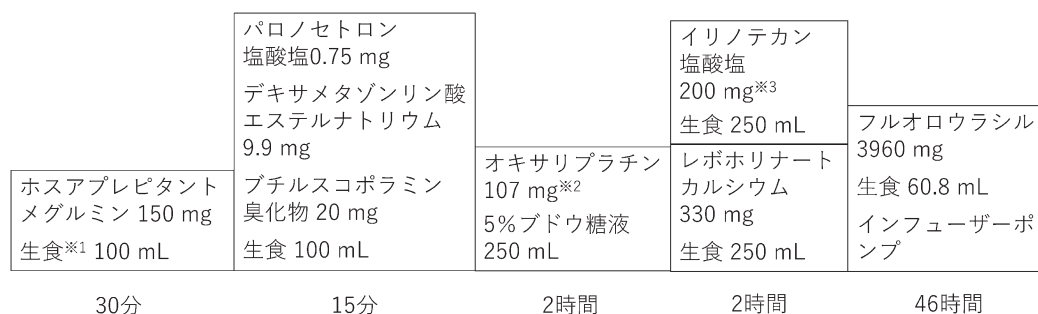
(X年7月、mFOLFIRINOX 5コース目の5-FU終了時)

常用薬：(X年5月) デュロキセチンカプセル 20 mg、1回1 Cap、1日1回、朝食後、ベポタスチン OD錠 20 mg、1回1錠、1日2回、朝夕食後、(花粉症の時期のみ)、牛車腎気丸 2.5 g/包、1回1包、1日3回、毎食前、ボラプレジック OD錠 75 mg、1回1錠、1日2回、朝、就寝時。

(X年6月開始) エペリゾン塩酸塩錠 50 mg、1回1錠、1日3回、毎食後。

現病歴

X-2年10月、腹部膨満感にて前医を受診し、当院で膵癌、多発肺転移、リンパ節転移、腹膜播種、癌性腹水、卵巣癌と診断された。少なくともX-2年11月には、軽度のうつ症状のためデュロキセチンを内服していた。X-2年11月に膵癌に対してゲムシタピン (GEM)+パクリタキセル アルブミン懸濁型 (nab-PTX) 併用療法を開始した。GEM投与開始直後に呼吸苦、発汗、嘔気が出現し、ステロイド、抗ヒスタミン薬、グリチルリチン製剤で改善した



※1 生食：生理食塩水

※2 オキサリプラチンは1コース目140 mg、2コース目以降は107 mgに減量された

※3 イリノテカン塩酸塩は1~14コース目240 mg、15コース目以降は200 mgに減量された

図1 本患者における mFOLFIRINOX 療法の投与スケジュール

が、GEM+nab-PTX 療法は中止となった。X-1 年 2 月、卵巣癌に対して両付属器+大網部分切除術が施行された。X-1 年 3 月より nab-PTX 単剤にて投与を再開した。X-1 年 9 月に両手指にしびれが生じ、ミロガバリンを開始したが改善なく、X-1 年 10 月にプレガバリンに変更された。しかし、ふらつきが生じたため、同月、牛車腎気丸に変更となり症状は軽減した。その後、病勢は進行し、X-1 年 11 月よりナノリボソーム型イリノテカン (nal-IRI)+フルオロウラシル (5-FU)/レボホリナート (LV) 療法を開始した。好中球減少のため 2 コースより nal-IRI を 1 段階減量し、3 コースより 5-FU を 1 段階減量した。X 年 1 月、4 コースの後より下痢が生じた。X 年 2 月、7 コース目に味覚障害を生じ、ポラプレジキングが開始となった。X 年 4 月の CT で新規肺病変が出現し、3 次治療として X 年 5 月より mFOLFIRINOX を導入することになった。

mFOLFIRINOX 導入後の経過

mFOLFIRINOX の投与スケジュールを図 1 に、mFOLFIRINOX 導入後の傾眠の経過を図 2 に示す。治療開始時点で、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンス・ステータス (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status: ECOG-PS) 1、疲労 Grade 1、末梢性感覚ニューロパチー Grade 1、下痢 Grade 1 が生じていた。1 コース後にしびれを生じ、オキサリプラチンを 140 mg から 107 mg (約 76%) に減量した。前治療時より生じていた下痢は 2 コースには改善した。3 コースに手のこわばりが生じエペリゾンが開始された。

5 コースよりオキサリプラチン投与のたびに傾眠が生じた。症状はオキサリプラチン投与中よりふわっとした感じや意識が朦朧とするなど Grade 1-2 の傾眠が生じ、ときに寝入ってしまうような状態となった。傾眠は 5-FU の 46 時間持続ポンプ終了後に

改善した。5 コースの後は傾眠のためにエペリゾンを飲み忘れ、手のこわばりが増悪した。14 コースに好中球減少が生じたこと、イリノテカンに傾眠の報告がある⁵⁾ことから、15 コースよりイリノテカンを 240 mg から 200 mg (約 83%) に減量したが、傾眠は改善しなかった。Grade 1 の倦怠感もあったが、本人は「オキサリプラチンを投与すると眠くなって朦朧とする。倦怠感よりも眠気が強い。」とのことであった。カルテの記録から、少なくとも 15 コース以降は家族が心配し自動車で送迎していた。

15 コースの 3 週間後より疲労が Grade 2 に増悪した。mFOLFIRINOX 中の採血結果を表 1 に示す。高アンモニア血症や電解質異常はなかった。本患者の 5~16 コースの mFOLFIRINOX 終了時の収縮期血圧は 130~150 mmHg 台であり、血圧がやや高めであることを除いてバイタルサインに異常はなく、けいれんなど脳症を疑う症状はなかった。16 コースのオキサリプラチン投与中は眠気とともに脱力感を生じた。原疾患の進行はなかったが、傾眠に加えてがん薬物療法に伴う倦怠感が増強し、QOL 低下のため mFOLFIRINOX は 16 コースで中止となった。

考察

オキサリプラチン、イリノテカンを含むがん薬物療法後に意識障害を来した報告では、高アンモニア血症⁶⁻⁹⁾や電解質異常¹⁰⁾、白質脳症^{11, 12)}、乳酸アシドーシス¹³⁾が原因であったとされている。本症例では、高アンモニア血症や電解質異常は確認されなかった (表 1)。可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES) の最も高いリスク因子は高血圧とされている¹⁴⁾が、本患者の mFOLFIRINOX 終了時の収縮期血圧は 130~150 mmHg 台であり、やや高めであった。しかし、意識障害を除く PRES の症状 (けいれん発作、構音障害、視覚障害、頭痛) はなく、画像検査は行われ

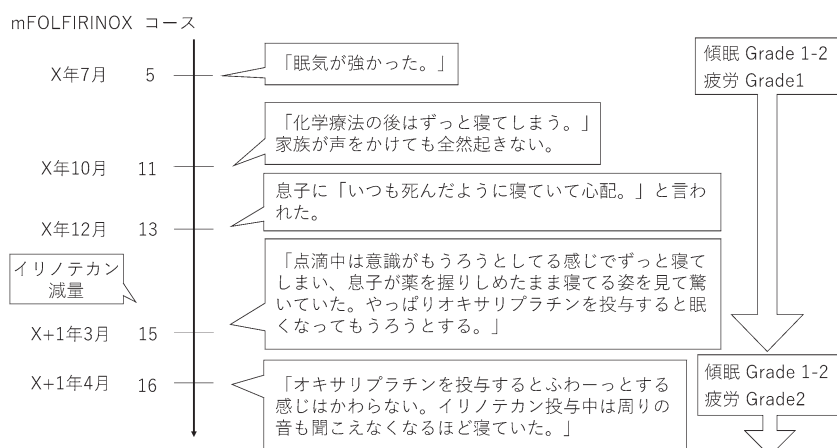


図 2 傾眠の経過

表1 mFOLFIRINOX 療法中の採血結果

		1コース	5コース	11コース	13コース	15コース	16コース [※]
ALB	(g/dL)	3.6	3.7	3.7	3.8	3.9	4.1
ALP	(U/L)	116	86	112	118	109	105
AST	(U/L)	13	16	35	21	20	22
ALT	(U/L)	7	11	30	15	11	18
TB	(mg/dL)	0.3	0.2	0.3	0.4	0.3	0.5
UN	(mg/dL)	5.6	7.6	5.5	6.2	8.4	11
CRE	(mg/dL)	0.48	0.51	0.53	0.48	0.59	0.56
UA	(mg/dL)	3.8	3.5	4.4	4.6	4.6	4.4
Na	(mmol/L)	141	143	142	142	141	141
K	(mmol/L)	4.2	4.7	4.2	4.2	4.4	4.2
Cl	(mmol/L)	107	105	107	106	106	103
Ca	(mg/dL)	9	9	8.7	9	9	9.4
CRP	(mg/dL)	0.02	<0.01	0.21	0.03	0.02	0.02
GLU	(mg/dL)	116	111	113	110	118	109
eGFR	(ml/min/1.73m ²)	96.15	89.98	86.27	96.15	76.39	80.88
WBC	(10 ³ /μL)	5.55	2.73	2.54	2.98	3.13	3.29
Hb	(g/dL)	12.3	11.5	10.3	11.8	12.6	13.1
PLT	(10 ³ /μL)	188	156	134	164	157	159
EOSI	(10 ³ /μL)	0.07	0	0.01	0	0.01	0.01
NH ₃	(μg/dL)						<17

ALB：アルブミン、ALP：アルカリホスファターゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、TB：総ビリルビン、UN：尿素窒素、CRE：クレアチニン、UA：尿酸、Na：ナトリウム、K：カリウム、Cl：クロール、Ca：カルシウム、CRP：C反応性蛋白、GLU：グルコース、eGFR：推算糸球体濾過量、WBC：白血球数、Hb：ヘモグロビン、PLT：血小板数、EOSI：好酸球数、NH₃：アンモニア

※16コースはオキサリプラチン投与中の採血結果を示す。その他のコースは抗がん薬投与前の採血結果を示す。

なかったものの PRES であった可能性は低いと考えられた。

乳酸アシドーシスの症状である悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状は本患者にはみられなかった。また乳酸アシドーシスの主な原因である低酸素血症、ミトコンドリア異常（インスリン不足やビグアナイド系薬の使用等）、重症肝不全、脱水はなかった（表1）。血液ガス分析は行われていないが、代謝性アシドーシスはなかったと考えられた。

傾眠はがん薬物療法の疲労により生じることとも考えられる。しかし、図2に示すように疲労が Grade 2 に上昇したのは15コース以降であり、それ以前は Grade 1 のままであった。傾眠の訴えは5コースより生じており、疲労の強さとは関係がなかった。

オキサリプラチンは主に腎排泄型の薬剤である¹⁶⁾が、本患者の腎機能は15コース以降にわずかな低下がみられたものの（表1）、2コース以降の減量は行われなかった。オキサリプラチン投与により急性腎障害はみられなかったことから、腎障害を介して傾眠が生じたとは考えられなかった。

前投薬のブチルスコポラミンには抗コリン作用があり、眠気やせん妄などの意識障害を引き起こす可能性がある。しかし、デュロキシセチン¹⁷⁾をはじめ併用薬に抗コリン作用はなく¹⁸⁾、抗コリン作用の増強は考えられなかった。また、デュロキシセチンとブチルスコポラミンは前治療でも併用されていたが、眠気は生じなかった。

選択的 NK1 受容体拮抗薬であるホスアプレピタントには眠気の報告がある¹⁹⁾。ホスアプレピタントは投与後、活性本体であるアプレピタントに速やかに代謝される。アプレピタントは主に CYP3A4 により代謝され、一部は CYP1A2 および CYP2C19 によって代謝される。また、アプレピタントは軽度から中程度の CYP3A4 阻害（用量依存的）及び誘導作用を有し、CYP2C9 の誘導作用も有する。デュロキシセチンは主に CYP1A2 で代謝される⁴⁾ため、ホスアプレピタントとデュロキシセチンは代謝酵素の競合阻害が生じる可能性がある。しかし、ホスアプレピタント投与中に眠気は生じなかったことから、両剤の相互作用とは考えられなかった。

5-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンには傾眠の報告がある²⁰⁾。パロノセトロンは50%程度が未変化体のまま体外に排泄され、残りが代謝物として排泄される。代謝は主に CYP2D6 が担い、CYP3A4 及び CYP1A2 も寄与している。デュロキシセチンは主に CYP1A2、一部 CYP2D6 で代謝される⁴⁾ため、パロノセトロンがデュロキシセチンの代謝酵素を競合阻害し、デュロキシセチンの作用が増強した結果、傾眠を生じた可能性も考えられる。また、パロノセトロンの半減期は40～50時間と長く、治療終了まで傾眠が続いたことを説明できる。しかし、パロノセトロンの T_{max} は約15分であり、パロノセトロン投与中に傾眠を生じなかったことはデュロキシセチンとの相互作用であるとは考えられなかった。また、両剤は前治療でも併用されていたが、眠気は

生じなかった。

本患者はうつ症状に対してがん薬物療法開始前からデュロキシセチンを内服していた。デュロキシセチンの傾眠は24.3%⁴⁾と報告されているが、本患者ではmFOLFIRINOX開始前に傾眠はなかった。前述のとおりデュロキシセチンは主にCYP1A2、一部CYP2D6で代謝されるが、オキサリプラチン²¹⁾、イリノテカン^{22,23)}、フルオロウラシル²³⁾にCYP1A2や2D6の阻害作用はなく、CYPを介した相互作用は生じないと考えられた。

しかし、デュロキシセチンのヒト精製蛋白(4%ヒト血清アルブミン、1% γ -グロブリン、0.08% α 1-酸性糖蛋白)への各結合率はそれぞれ80~84%及び26~32%、96~97%である⁴⁾。またオキサリプラチンのヒト血清アルブミン、 γ -グロブリンとの蛋白結合率はそれぞれ約92~98%、約66~92%であり、 α 1-酸性糖蛋白とはほとんど結合しない¹⁵⁾。イリノテカンのヒト血漿蛋白結合率は30~40%と比較的低いが、活性代謝物SN-38は92~96%と高い⁵⁾。一方、フルオロウラシル(5-FU)の血漿蛋白結合率は7~10%と低い²³⁾。デュロキシセチンの作用増強ではないが、ワルファリン服用患者がデュロキシセチン30 mg/日の併用により血漿蛋白の競合が起こり、ワルファリンの作用が増強し、PT-INRが>19に上昇したとの報告がある²⁴⁾。以上から、デュロキシセチン内服中に、蛋白結合率の高いオキサリプラチンやイリノテカンの投与により、血漿蛋白(主に血清アルブミン)との競合が起こり、デュロキシセチンの遊離型濃度が一過性に上昇した結果、傾眠が生じた可能性がある。

大腸癌患者においてオキサリプラチンと5-FUを反復投与すると、オキサリプラチンが赤血球中に蓄積したとの報告がある^{25,26)}。また、オキサリプラチンの γ 相における半減期 $t_{1/2\gamma}=392\text{ h}$ ¹⁵⁾、投与間隔が14日(336 h)であることから、 $\varepsilon=336/392\approx 0.857$ となり、蓄積係数²⁷⁾ $=1/[1-(1/2)^\varepsilon]=1/[1-(1/2)^{0.857}]\approx 2.23$ となる。つまり、5コースよりオキサリプラチンのトラフ濃度が定常状態に達し、単回投与時のトラフ濃度に比べて5コース時のトラフ濃度はおよそ2倍に上昇していることになる。オキサリプラチンの蓄積は200 ng/mL程度と考えられ、オキサリプラチン単回投与時の $C_{\max}$ 931 ng/mL¹⁵⁾と比べて低いものの、5コース以降はより高濃度のオキサリプラチンに曝露される可能性がある。一方、イリノテカンは投与間隔に比べて半減期が短く、蓄積は生じないと考えられる。このことから、5コースより傾眠が生じたのは、オキサリプラチンが一定濃度蓄積することでデュロキシセチンと蛋白結合の競合が生じやすい状況となっていたためと考えられた。

前治療のnal-IRIを投与した際には傾眠は生じなかった。一方、イリノテカン減量後にも傾眠は生じ

た。イリノテカンの活性代謝物だけでなく、オキサリプラチンの投与が加わることにより、有意な遊離型デュロキシセチンが増加したものと考えられた。また、オキサリプラチンの投与が契機となって傾眠を生じたことや5コース以降に傾眠が生じたこと、オキサリプラチンは繰り返し投与により蓄積することから、傾眠の原因としてイリノテカンよりもオキサリプラチンの関与が大きいと考えられた。いずれにしてもmFOLFIRINOXは蛋白結合率の高い薬剤と相互作用が起こりやすいレジメンであると考えられた。

エペリゾンの蛋白結合率は95.8%と高い²⁸⁾がエペリゾンとデュロキシセチンの併用では傾眠を生じなかった。エペリゾンのバイオアベイラビリティを約10%²⁸⁾とすると、1日投与量150 mgで全身循環に曝露されるエペリゾンは約0.05 mmolである。一方、オキサリプラチン107 mgは約0.269 mmol、イリノテカン200 mgは約0.341 mmolであり、エペリゾンの全身循環曝露量の約5~6倍である。つまり、エペリゾンはオキサリプラチンやイリノテカンに比べて高用量ではなかったため、傾眠を生じるほどの遊離型デュロキシセチンが増加しなかったものと考えられた。血漿蛋白結合率の高い薬剤同士の相互作用では、蛋白結合率の高さのみが注目されるが、蛋白結合率の高い薬剤の曝露量にも注意すべきであると考えられた。

15コース以降に軽度の腎機能障害がみられ(表1)、倦怠感Grade 2となったことから、16コースでmFOLFIRINOXが投与中止になったのは、傾眠だけでなくがん薬物療法に伴う倦怠感の増強、全身状態の悪化が原因であったと考えられた。

本患者では低アルブミン血症はなかった(表1)が、一般的に低アルブミン血症があるとアルブミンが主な結合蛋白である薬物の場合には、遊離形分率が上昇する²⁹⁾。したがって、低アルブミン血症を伴いやすい高齢者、低栄養、低体重やフレイル、サルコペニアの患者では血漿蛋白結合の競合による薬物間相互作用が生じやすいため、特に注意が必要である。

本患者はmFOLFIRINOXの全コースを通してオキサリプラチンの蓄積毒性である末梢神経感覚ニューロパチーはGrade 1のみであった。デュロキシセチンは有機カチオントランスポーター2(OCT2)を阻害することで、オキサリプラチンの細胞内への取り込みを抑制し、末梢神経障害の悪化を防いでいた可能性が考えられた³⁰⁾。

リミテーション

デュロキシセチンの半減期が10.6時間⁴⁾、オキサ

リプラチンの半減期 ($T_{1/2\beta}$) が27.6時間¹⁵⁾、SN-38の半減期が11~18時間⁵⁾であることから、傾眠が5-FU投与終了まで続いていたことを説明するのに血漿蛋白結合の競合だけでは不十分である可能性がある。

また、デュロキセチン、mFOLFIRINOXは使用頻度が高い薬剤・レジメンであるが、これらを併用して傾眠を生じた報告はこれまでにない。本患者では掻痒や発赤、好酸球の上昇はなく(表1)、オキサリプラチンによる過敏症とは考えにくい、ゲムシタビンで過敏症を生じており、特異体質的な有害反応であった可能性も考えられた。

本報告は1例のみであり、デュロキセチンとmFOLFIRINOX併用による傾眠の発現について今後のさらなる報告を待ちたい。

結語

極めて稀ではあるが、デュロキセチン内服患者がmFOLFIRINOX中に傾眠を生じる可能性がある。蛋白結合の競合による機序が想定されるため、低アルブミン血症を伴いやすい高齢者、低栄養、低体重やフレイル、サルコペニアの患者は特に注意して経過を観察する必要がある。傾眠が生じた場合は、早期に来院手段や生活の質(Quality of Life)について患者や家族と相談し、がん薬物療法の継続を含め、安心して治療を受けられるように多職種で連携して患者のケアにあたる必要がある。

倫理的配慮

症例報告のため倫理委員会の審議対象ではない。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events version4.0で評価した。

引用文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会, 膵癌診療ガイドライン2022年版: 金原出版, 2022: 244-256, 268-271.
- 2) Ozaka M, et al.: A phase II study of modified

FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer, *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81(6): 1017-1023.

- 3) 日本癌治療学会, 制吐薬適正使用ガイドライン 2023年10月改訂 第3版: 金原出版, 2023: 40-41, 49-55, 167.
- 4) サインバルタカプセル20 mg・30 mg インタビューフォーム, 塩野義製薬株式会社, 2023年11月改訂(第18版).
- 5) カンプト点滴静注40 mg・100 mg インタビューフォーム, 株式会社ヤクルト本社, 2023年5月改訂(第15版).
- 6) Ogata T, et al.: Oxaliplatin-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with metastatic pancreatic cancer: A case report, *Case Rep Oncol* 2017; 10(3): 885-889.
- 7) Nakamura T, et al.: Hyperammonemia with impaired consciousness caused by continuous 5-fluorouracil infusion for colorectal cancer: A case report, *Int J Clin Pharmacol Ther* 2020; 58(12): 727-731.
- 8) 貝崎亮二, 他: S状結腸癌術後再発に対する化学療法中に高アンモニア血症による意識障害を来した1例, *癌と化学療法*, 2020; 47(13): 1777-1779.
- 9) 豊川晃弘, 他: FOLFIRI療法中に5-FUに起因する意識障害を伴う高アンモニア血症を来した再発大腸癌の1例, *癌と化学療法*, 2009; 36(7): 1167-1169.
- 10) Basso M, et al.: A reversible coma after oxaliplatin administration suggests a pathogenetic role of electrolyte imbalance, *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(7): 739-741.
- 11) Femia G, et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin and a fluoropyrimidine: A case report and literature review, *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8(2): 115-122.
- 12) 永田安伸, 他: FOLFOX施行後に可逆性後白質脳症(RPLS)を合併した大腸癌の1例, *癌と化学療法*, 2009; 36(7): 1163-1166.
- 13) 伊藤雅典, 他: mFOLFOX6導入後に著明な乳酸アシドーシスを認めた1例, *癌と化学療法*, 2014; 41(11): 1445-1447.
- 14) Fugate JE, et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions, *Lancet Neurol* 2015; 14(9): 914-925.
- 15) エルプラット点滴静注液50 mg・100 mg・200 mg インタビューフォーム, 株式会社ヤクルト本社, 2024年4月改訂(第17版).
- 16) Bauer M, et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines

- for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders, *World J Biol Psychiatry* 2013; 14(5): 334–385.
- 17) Rudolph JL, et al.: The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons, *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 508–513.
- 18) プロイメンド点滴静注用150 mg インタビューフォーム, 小野薬品工業株式会社, 2023年12月改訂(第10版).
- 19) アロキシ静注0.75 mg・アロキシ点滴静注バッグ0.75 mg インタビューフォーム, 大鵬薬品工業株式会社, 2022年5月改訂(第11版).
- 20) Masek V, et al.: Interaction of antitumor platinum complexes with human liver microsomal cytochromes P450, *Anticancer Drugs* 2009; 20(5): 305–311.
- 21) de Man FM, et al.: Individualization of irinotecan treatment: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics, *Clin Pharmacokinet* 2018; 57(10): 1229–1254.
- 22) <https://cancer-druginteractions.org/checker>, 閲覧日: 2024年5月10日.
- 23) 5-FU 注250 mg・1000 mg インタビューフォーム, 協和キリン株式会社, 2024年3月改訂(第4版).
- 24) Glueck CJ, et al.: Interaction of duloxetine and warfarin causing severe elevation of international normalized ratio, *JAMA* 2006; 295(13): 1517–1518.
- 25) Gamelin E, et al.: Cumulative pharmacokinetic study of oxaliplatin, administered every three weeks, combined with 5-fluorouracil in colorectal cancer patients, *Clin Cancer Res* 1997; 3(6): 891–899.
- 26) Cho HK, et al.: Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin and 5-fluorouracil administered in combination with leucovorin in Korean patients with advanced colorectal cancer, *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(5): 320–326.
- 27) 増原慶壮, 他: 第2版 臨床薬物動態学 薬物治療の適正化のために: 丸善, 2007: 93.
- 28) ミオナール錠50 mg・ミオナール顆粒10% インタビューフォーム, エーザイ株式会社, 2023年10月改訂(第9版).
- 29) 榎園淳一: 化合物を医薬品にするための必要な薬物動態試験(その2) 分布①, *日薬理誌*, 2009; 134: 78–81.
- 30) Nepal MR, et al.: Targeting OCT2 with duloxetine to prevent oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, *Cancer Res Commun* 2022; 2(11): 1334–1343.

薬剤師外来の取り組み

宇佐美英績

1. はじめに

薬剤師がチーム医療の一員として外来診療へ積極的に関与する意義は極めて大きい。薬物療法の進歩と治療の個別化が進むなかで、副作用管理や服薬支援に対する患者ニーズも高まっている。さらに、医師の働き方改革が叫ばれるなか、薬剤師がその職能を発揮し、薬剤師外来を広めていくことが望まれている。

2. 当院のがん薬剤師外来の概要

当院では各診療科と連携し、次の薬剤師外来を構築し、患者支援を行っている。

がん薬物療法に関して、がん領域に精通した薬剤師と専門性を高めたいと志す若手薬剤師を配置し、患者への薬学的介入を実施している。対象薬剤は、経静脈的投与の抗がん薬のみならず、経口抗がん薬のみの患者も含め、がん種ごとの特性に応じた支援体制を整えている。原則、医師の診察前に患者と面談を行い、服薬状況、副作用、生活背景、採血データなどを確認し、得られた情報を医師にフィードバックする。ジェネラリストとしての提案ではな

く、がん薬物療法の専門家としての知識を活用した提案が医師に出来るよう心がけている。

3. 経口抗がん薬薬剤師外来の取り組み事例

【症例1：Palbociclibの投与方法に関与した一例】

60歳代、閉経後ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳がん。

Palbociclib 125 mg/日を3週間連続投与、1週間休薬（3投1休）で開始。

（経過）

#1 Day15：Grade 3の好中球減少（発熱なし）を確認し、医師に休薬を提案。

介入ポイント：1, 2コース目の2週間後の採血結果を確認。投与初期に休薬、減量が多い薬剤では、処方日数を14日分とすることが望ましい。高額な薬剤も多く、中止により無駄をなくし、医療経済的意識も忘れてはいけない。

#1 Day36（#2 Day1）：好中球減少回復までに3週間要し、1レベル減量（100 mg/日）で投与再開を提案。

#2 Day14：再びGrade 3の好中球減少を確認し、医師に休薬を提案。

表1 当院の薬剤師外来人員体制と実施患者数

薬剤師外来名	薬剤師人員配置(名/日)	実施患者数(名/月)*	場所
点滴抗がん薬	4(曜日交代制)	809	通院治療センター
内服抗がん薬	1.5(1名固定+4名交代制)	193	外来調剤室前個室 ブース
オピオイド	0.5(3名交代制)	24	
エピペン	0.2(2名交代制)	10	

*：2024年度中央値

#2 Day28 (#3 Day1): 好中球減少回復を確認後、2レベル減量 (75 mg/日) で投与再開を提案。
#3 Day14: 再び Grade 3 の好中球減少を確認し、医師に休薬を提案。
#3 Day28 (#4 Day1): 好中球減少回復を確認し、次の投与方法につき医師と協議。これ以上の投与量減量規程はなく、2レベル減量 (75 mg/日) の2投2休で投与再開を提案。
以後、Palbociclib 75 mg/日 2投2休で治療継続中。

介入ポイント1: Progressive Diseaseではなく、好中球減少による Palbociclib 治療中止を避けた。国際共同第III相試験 (PALOMA-3 試験) では 75 mg/日 2投2休の投与方法が許容されており¹⁾、この情報を基に医師と治療方針を協議した。

介入ポイント2: LH-RH アゴニストやビスホスホネート製剤などの注射製剤を4週間ごとに併用している場合、2投2休スケジュールが患者の来院サイクルに合わせた提案となる。併用がない場合、Grade 3 から Grade 2 以下への回復が1週間以内と早い場合、減量せず3投2休も選択肢のひとつとなる。現状では、3投1休が標準治療であるが、患者の忍容性を考慮した治療介入も一方法である²⁾。

4. 今後の課題と展望

現在当院では、薬剤師外来を1日あたり合計6.2名体制で運用している。院外処方箋率が7.0%と低くマンパワーに余裕がある訳ではないが、中央業務や病棟業務で効率化を図り、時間を生み出し実施している。薬剤師外来では、添付文書に基づくだけの提案にとどまらず、専門性を発揮し一歩踏み込み薬剤師としてのエビデンスを構築することが、今後の鍵となる。また、がん薬物療法体制充実加算やがん患者指導管理料など診療報酬を積極的に算定し、病院経営への貢献も可視化すべきである。

ゴールデン症例ばかりとはならないが、患者に寄り添い安心して安全な治療の提供が薬剤師外来に求められ、それが薬剤師の原点である。

引用文献

- 1) Verma S, et al.: Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone Receptor-Positive/HER2-Negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, Phase III study (PALOMA-3), *Oncologist* 2016; 21(10): 1165–1175.
- 2) Go M, et al.: Alternative palbociclib dosing schedules for hormone Receptor-Positive and HER2-Negative metastatic breast cancer, *Oncology* 2024; 21(10): 1165–1175.

薬局-病院間の薬薬連携例

竜田都加

薬薬連携の重要性

がん治療は、集学的治療を必要とするためチーム医療が必要不可欠である。近年では、新規作用機序を有する抗がん薬が次々と登場し薬物療法の管理は複雑化している。そのため、がん薬物療法を効果的・安全に施行するには薬剤師の関与は不可欠である¹⁾。

経口抗がん薬で術後補助化学療法を受ける患者を対象とし、トレーシングレポート (TR) 等の情報共有ツールの活用とチーム基盤型学習法 (Team-Based Learning) 形式の勉強会による連携体制強化について効果を検討した結果、治療開始後3ヵ月間の副作用による治療中止は、連携体制強化前と比べて強化後で有意な低下が報告されている²⁾。この結果より、TR 等を利用した調剤薬局と病院間の情報共有の重要性が示され、調剤薬局と病院は相互に情報の発信を行い、積極的に情報を受け取る姿勢が更なる連携強化に求められると感じている。

薬局薬剤師と病院薬剤師が密に連携することにより、抗がん薬の治療効果を向上させるとともに適切な副作用管理による抗がん薬の安全使用につながる。また、がん治療に限らず緩和ケアの観点からも自宅で最期を過ごしたいと考える患者にとっては密な連携が必須となる。薬局薬剤師は患者が安心して自宅で過ごす時間のサポートを担うことが重要である。

薬薬連携の実例

では実際にはどのような連携が行われたか、ココカラファイン薬局ミタス伊勢店と伊勢赤十字病院の連携例を紹介する。伊勢赤十字病院へのがん患者に対する保険薬局からの情報提供は「特定薬剤情報提供書」(図1)を用いて報告している。

伊勢赤十字病院 薬剤部 宛		報告日: 年 月 日	
特定薬剤管理情報提供書			
患者ID:	保険薬局 名称・所在地		
患者名:			
レジメン(薬剤)名:	TEL:	FAX:	
治療日:	状況確認日:	担当薬剤師名:	印
以下のように情報提供いたします。			
副作用発現状況・服薬アドヒアランス状況			
指導内容			
緊急性がある場合は情報提供とともに患者へ受診を勧めてください			
保険薬局から医師・薬剤師への伝達・提案事項			
返信(どちらかに☑) ☐ 不要 ☐ 必要(下記担当医師名記入)			
担当医師 科 先生御侍史 大変お手数をお掛けしますが、提案事項について先生のお考えをお聞かせいただき、今後の参考とさせていただきます。下記にご記入いただき返信いただければ幸いです。			
返信欄			
対応(医師コメント) ☐ 報告内容を確認しました。 ☐ 次回から提案通りの内容に変更します。 ☐ 提案の意図は理解しましたが、現状のまま継続し、経過観察します。 ☐ 提案の内容を考慮し、以下のように対応します。			
年 月 日		医師名 代筆者(薬剤師名)	
* 返信欄にコメントいただき、当薬剤部へお届けください。			
2022年2月作成			

図1 伊勢赤十字病院の特定薬剤管理情報提供書

【症例1】

患者背景: 40代、女性

レジメン: トラスツズマブ デルクステカン

担当薬剤師: 外来がん治療専門薬剤師(以下、BPACC)

フォローアップまでの経緯: 日中の眠気が強かったためフェンタニルクエン酸塩1日用テープ3mg/dayを2mg/dayへ減量、レスキューとしてオキシコドン内用液10mgを使用。トラスツズマブ デルクステカンに対する制吐薬としてオランザピン5mg/dayを服用中。

特定薬剤情報提供書内容：

副作用発現状況・服薬アドヒアランス状況

日中の眠気が強く、フェンタニルテープが3 mg から2 mg へ減量と聴き取りました。制吐薬のオランザピンを朝食後から眠前に服用の変更を指導したところ、日中の眠気が改善したとのことです。フェンタニルテープ減量後痛みが増強し（動けるが痛みあり、NRS: 4-5 程度）、オキシコドン内用液を1日4回服用されており、次回はフェンタニルテープ3 mg を希望されています。便秘、悪心はGrade 1 です。食欲は日によって異なりますが、食事量が減らないよう努力されています。食事しても体重が減少していることを気にされています。

指導内容

オランザピンは day 1 の眠前から服用可能と説明しました。食事は無理に取らないよう、バランスよく摂取すること、摂取困難な場合は食べやすいもの、水分と栄養補給をするよう指導しました。

保険薬局から医師・薬剤師への伝達・提案事項

オランザピンの用法変更とフェンタニルテープの増量についてご検討をお願いします。体重減少を気にされていますので診察時フォローをお願いします。

病院での対応：フェンタニルクエン酸塩1日用テープは3 mg/day へ、オランザピンは眠前へ変更。

考察：オピオイド服用患者の眠気はオピオイドの副作用であると判断しがちになるが、眠気の原因について患者からの聞き取りや問診など多方面から原因を考え情報提供を行うことで、患者の苦痛が減少した。

【症例2】

患者背景：60 代、女性

レジメン：イリノテカン（IRI）+パニツムマブ

担当薬剤師：経験年数3 年目薬剤師

フォローアップまでの経緯：IRI+パニツムマブ5クール目を実施。Grade 1 の下痢が続いており、ロペラミドが処方されていたがコントロール不良であった。

特定薬剤情報提供書内容：

副作用発現状況・服薬アドヒアランス状況

下痢、食欲不振ともに Grade 2。下痢の影響で食事が取れず、エンシュア H で栄養を摂取している状態。口角炎は瘡蓋となり、口を開けると切れて痛いとのこと。

指導内容

下痢に対して、ロペラミドは1日2回まで服用可能であることを再度説明。

保険薬局から医師・薬剤師への伝達・提案事項

下痢の経過確認をお願いします。

病院での対応：下痢と口内炎に対して半夏瀉心湯1回2.5 g/1日3回が処方追加。

考察：Grade 2 の下痢と口内炎が Grade 0-1 へ改善した。担当薬剤師は経験年数3 年目の薬剤師であり、フォローアップに慣れていないため、当薬局で作成したフォローアップツール（図2）を利用したことで容易に Grade 判断ができ、副作用評価の標準化が可能であった。

患者からの情報収集と医療機関への
報告書作成の工夫

【症例3】

患者背景：70 代、男性。離島在住。基本的に投薬や電話対応は配偶者。

レジメン：CapeOX

担当薬剤師：BPACC

フォローアップまでの経緯：食欲不振や吐き気は Grade 1 程度、手足症候群（hand foot syndrome: HFS）は悪化傾向を認めた。ヘパリン類似物質クリームは継続して使用できていたが、使用回数や使用量に不安があった。

CTCAE v5.0	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
下痢	なし	・1日の排便回数が普段より1～3回増加 ・排泄量がやや増加	・1日の排便回数が普段より4～6回増加 ・排泄量が中等度増加	・1日の排便回数が普段より7回以上増加 ・便失禁した ・排泄量が高度に増加 ・入院して点滴をした ・身の回りの日常生活動作の制限あり	・緊急処置が必要だった

図2 フォローアップツール一部抜粋

特定薬剤情報提供書内容：

副作用発現状況・服薬アドヒアランス状況

- ・カペシタビンは14日間継続服用できたことを確認しました。
- ・食欲不振 Grade 1、悪心嘔吐 Grade 0、現在も胸やけがあり食欲が減少していると聴取しました。(*1)
- ・HFS はフォローアップ時やや改善されていましたが、それまでは疼痛や表皮剥離があったことを確認しました。表皮剥離は手より足が重篤とのこと。保湿剤の塗布量は、患者本人は少ないですが家族が毎日十分に塗布していることを聴き取りました。(*2)
- ・手と唇にピリピリとした末梢神経症状 Grade 1 が認められます。

指導内容

- ・保湿剤はHFSの治療より予防のためであること、継続して保湿剤を塗布するように指導しました。(*3)

保険薬局から医師・薬剤師への伝達・提案事項

- ・住まいが離島であり、病院までの距離が遠いことを気にされています。食欲不振やHFSの悪化の場合に備え、メトクロプラミドやジフルプレドナートの処方をお願いします。(*4)

医療機関への報告書は以下のように工夫して作成した。

- *1：現在の状況、またその理由まで簡潔に記載する。
- *2：カペシタビンは問題なく服用できるが、3週間の間にHFSが変化する患者であったため、点滴後2週間でフォローアップを実施した。1週目と2週目で発現状況が異なったためGrade評価ではなく発現状況を記載した。外用剤の使用状況、本人と家族の意識も記載した。
- *3：使用薬剤の効果を説明し、症状に合わせて適切に使用できるように指導した。

- *4：離島在住という特殊な地域性のため病院受診が容易ではなく近隣医療機関もないことを考慮し、症状が悪化する前からの対策を提案した。

患者からの情報収集と報告書作成の工夫に関するアンケート調査

当社に在籍する外来がん治療認定薬剤師（APACC）もしくはBPACCに患者からの情報収集と報告書作成および連携の課題に関する自由記載のアンケートを実施し12名から回答を得た。

患者からの情報収集と報告書作成の工夫について一番多く得られた意見は、フォローアップが患者の負担にならないようにすることであった（図3）。患者の都合の良い時間に合わせることで、誰が答えてもよく患者側から連絡してもよいなど自由であることを説明し、事前に不安や心配事を確認するケースが多かった。また根治を目指す治療の場合は治療後の話などポジティブに考えていけるような話をする、相談・心配・不安で繰り返し電話する患者からも些細な変化がないか毎回真摯に対応していた。

次に多かった意見は、質問の組み立て方の工夫であった。irAEのように多様な副作用が発現する場合は一つひとつ尋ねるのではなく気になったことを自由に話してもらえようという問いかけをすること、重大な副作用の場合は症状を限定して明確に説明し自分から尋ねるといった工夫がみられた。診察室で主治医に伝え忘れた点を拾い上げることに重点を置き、患者が伝えたいことを確認しながら、自身が投薬時などに気になったことを確認していた。病院で

患者からの情報収集と報告書作成の工夫

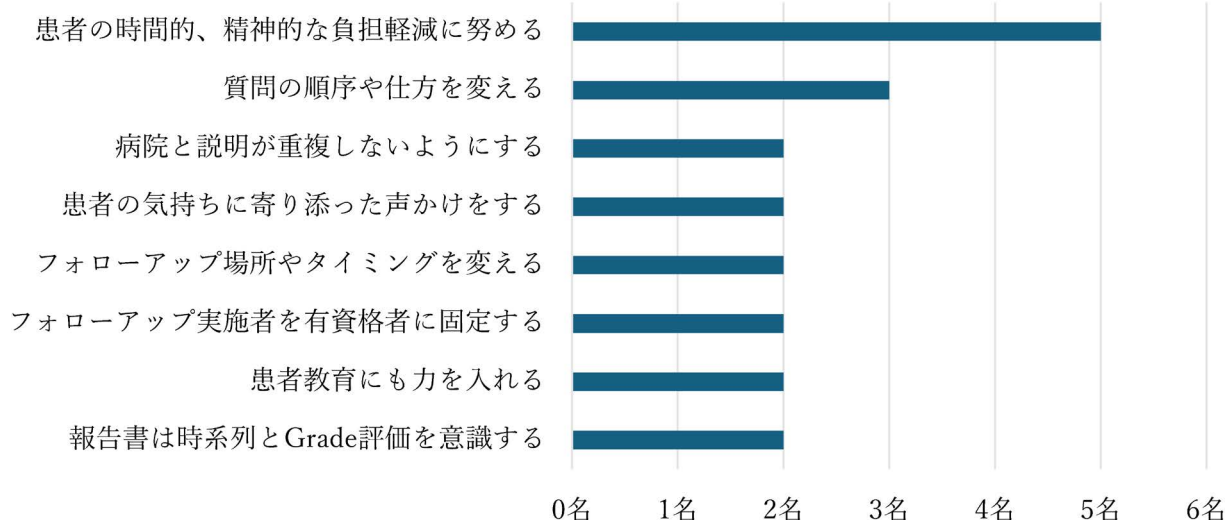


図3 患者からの情報収集と報告書作成の工夫

の薬剤師外来が普及したこともあり、重複した確認になることを避けるため予め病院でどのようなことを聞かれたか確認し、病院での説明の最終確認や情報の補足を行っていた。また薬剤師は患者に寄り添っているという安心感を表すために、投薬前に今の体調を気遣うよう、「点滴お疲れ様です」「今回で折り返しですね」「ようやく最後ですね」などの声かけを実践していた。他にも患者の状態に合わせて座席の投薬カウンターへ案内する、副作用発現時期や治療内容に合わせてフォローアップのタイミングを変更する、有資格者が対応するなど様々な工夫がみられた。

薬薬連携の課題に関するアンケート調査

同様に、薬薬連携の課題に関する自由記載のアンケートを実施し12名から回答を得た。一番多かった意見は、患者情報が不足していることであった(図4)。薬局では患者が持参する情報がすべてである。近年、院外処方箋への検査値やレジメンの記載、化学療法治療情報提供書やお薬手帳での情報提供と、医療機関側の工夫も増えてきたが、十分なフォローアップの実施のためにはまだまだ情報が少ない。ほとんどの情報提供は紙媒体のため患者が提出しなければ確認できず、また患者は保険薬局を自由に選択できることからかかりつけでなければ過去情報を得ることができない。今後の治療方針に関しては推測の域を出ず、せっかく作成された入院時の情報提供書も有効活用できていないケースもあった。

次に多かった意見は、情報提供のその後が不明瞭であることだった。薬局からの情報は正確に伝

わっているのか、TRを元にどのような対応がされたのか、返信があるのはごく一部であり、次の処方内容で結果がわかることがほとんどであった。医師や病院薬剤師からの返信は今後の情報提供の質の向上に活用できるため、フィードバックを希望する声もあった。他には顔の見える関係が築けていないことから処方医の意図を汲み取ることが難しいこと、調剤薬局はすべての薬物療法に関わる必要性があるため、薬剤師全員が同じ熱量で取り組むことが難しいと感じる。

将来の連携のあり方

薬局薬剤師、病院薬剤師は双方に歩み寄り、少しでも課題が解決できるよう取り組んでいる。そのために薬局薬剤師は日々自己研鑽を積み、がんに関する知識のアップデートを惜しまない。また、近隣の医師や病院薬剤師の講演会を積極的に聴講することは、顔の見える関係を構築したいという思いからである。BPACCの資格取得には病院との連携研修が必要である。私自身、がん診療病院連携研修によって新たな知見や多くの気づきがあり、30日間という短い期間ではあったが研修した病院スタッフのおかげで今の薬局業務に活かせる知識を習得し、非常に有意義な時間を過ごすことができた。外来化学療法室でのカルボプラチンによるアナフィラキシーの発現、ラムシルマブ投与患者の吐血による救急搬送など、薬局では遭遇しない事例を目の当たりにすることで改めて重大な副作用を認識し、予防もしくは早期発見することがいかに重要なことか身をもって知ることができた。BPACC資格取得に迷っ

連携の課題

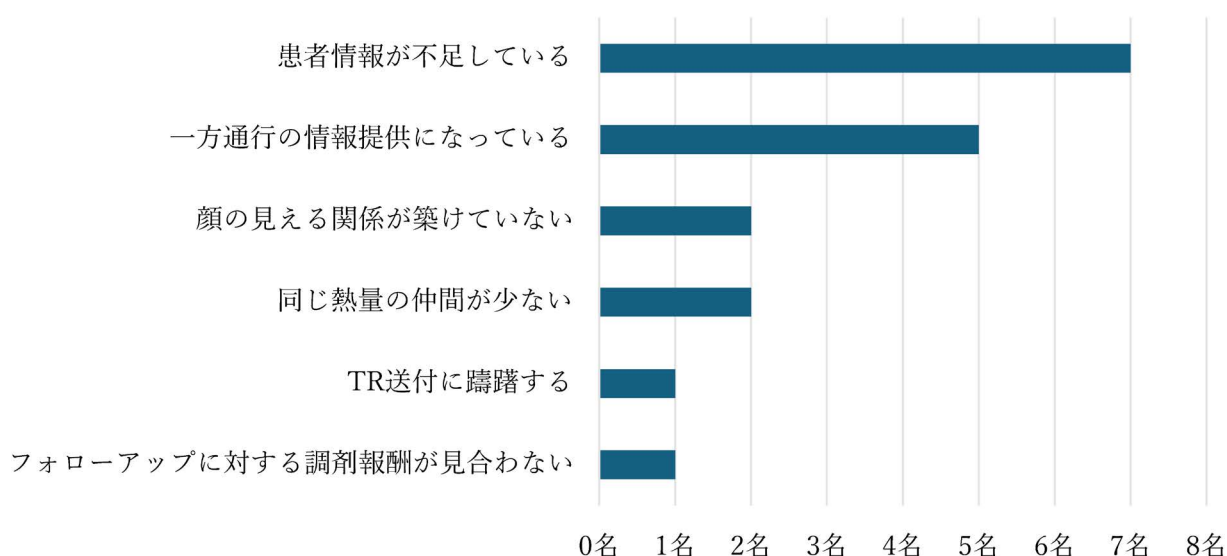


図4 連携の課題

ている方がいればぜひ積極的にがん診療病院連携研修を受講してほしいと願う。

そして医療 DX の発展も将来の連携の1つの手段となりえるだろう。最適された基盤（クラウドなど）を通して、保健・医療や介護関係者の業務やシステム、データ保存の外部化・共通化・標準化を図ることで³⁾、患者情報をどのように入手するかという課題の大部分が解決される。薬局は、医療 DX により得られた情報を利活用し、より良質な医療やケアを受けられるよう、病院と患者をつなぐ架け橋となる存在でありたい。

最後に、本稿が、連携をどのように始めればよ

いかわからない、もっと連携していきたいと考えておられる先生方の一助になれば幸いである。

引用文献

- 1) 高井靖：地域医療における薬薬連携の役割, *日本老年薬学会雑誌*, 2023; 6(3): 37-40.
- 2) 植田梨沙, 他：経口抗がん薬治療における情報共有ツールおよびチーム基盤型学習を用いた病診薬連携の有用性の評価, *医療薬*, 2020; 46: 681-691.
- 3) 厚生労働省：医療 DX について, <https://www.mhlw.go.jp/stf/iryoudx.html#1>



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

日本臨床腫瘍薬学会雑誌 (Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology)

Vol. 43

発行年月日：2025 年 10 月 1 日

発行者：日本臨床腫瘍薬学会 代表者：近藤直樹

〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋 1-1-1 パレスサイドビル 7F

株式会社 毎日学術フォーラム内 TEL:03-6267-4550 (代表)

編集者：会誌編集委員会

担当副理事長：鈴木賢一

委員長：川上和宜

委員：宇佐美英績、大橋養賢、組橋由記、小林一男、高田慎也、文靖子、
三宅知宏、安武夫、脇本麻美

製作：株式会社国際文献社 sales@bunken.co.jp