



高齢者のがん薬物療法におけるプレアボイド報告について

医薬情報委員会プレアボイド評価小委員会

担当委員 小倉 敬史 (公益財団法人日産厚生会玉川病院)

高齢者人口の増加に伴い、高齢者のがん薬物療法を受ける機会が増加しています。本邦の総人口に対する65歳以上の高齢者人口の割合は、1960年は5.7%でしたが、2020年には28.6%となり、その総数は3,602万7,000人と報告されています¹⁾。これは世界で最も高い水準となっています。高齢者は臓器機能の低下や予備力の低下により薬物体内動態の影響を受け、また年齢が上がるにつれ多くの疾患を抱えるため、多剤併用などの薬物間相互作用などの問題が生じます。がん薬物療法実施時には体内動態や薬物間相互作用を考慮しつつ、検査値や患者状態を細かくモニタリングしていくことが求められます。今回は高齢者のがん薬物療法におけるプレアボイド報告事例をまとめましたので紹介します(症例は実際の報告を基に一部改変しております)。

◆事例 1

薬剤師のアプローチ：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、S-1）の有害事象のモニタリングを行い、消化器症状の重篤化を回避しながら治療を継続できた事例

【患者情報】

年齢：80代 性別：男性 肝機能障害（－），腎機能障害（＋），アレルギー歴（－）

副作用歴：なし

既往歴：胃がん，高血圧症，狭心症

【処方情報】

S-1 80 mg/日

パンクレリパーゼ顆粒 900 mg/日

六君子湯エキス顆粒 7.5 g/日

テルミサルタン錠 40 mg/日

アムロジピン錠 5 mg/日

アスピリン錠 100 mg/日

ランソプラゾール錠 15 mg/日

ビフィズス菌製剤 6 g/日

【臨床経過と薬剤師の対応】

2/27 胃がん術後補助化学療法として、S-1の外来治療開始。クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：以下、CCr）（Cockcroft-Gault式）は50 mL/minであり、1段階減量の80 mg/日、4週投与2週休薬で開始となった。

3/19 (day 21) にGrade 1 の下痢症状を認めたが、経過観察で改善。

4/ 9 1 コース目終了。

4/10 2 コース目開始。

4/24 (day 15) Grade 1 の下痢，倦怠感が出現。

5/ 1 (day 22) Grade 2 の下痢，倦怠感が出現。以後コース内のS-1の服用を中止し，症状軽快。

5/21 2 コース目終了。薬剤師が面談を行い休薬期間中に下痢，倦怠感が改善したことを確認した。また，患者本人より副作用を軽減できる方法があれば治療継続を希望したいとの情報を聴取した。CCrは治療開始前と比べ低下しておらず，服用開始後2週間は有害事象の出現がなかったことを問診にて確認し，医師に2週間投与，1週間休薬へのスケジュール変更を提案し採択となった。

6/12 2週間投与1週間休薬し外来受診。下痢症状は出現せず，Grade 1 の倦怠感のみでS-1が服用できていたことを面談にて確認した。医師へ報告し，2週間投与1週間休薬での治療が継続となった。次コース以降は有害事象なく経過し治療継続が可能であった。

【コメント】

S-1の胃がん術後補助化学療法はStage II，ⅢAまたはⅢBの胃がん術後患者において手術単独群と比較して3年生存率を改善し死亡リスクを低下させることが報告されており²⁾，胃がんの術後補助化学療法の標準治療の1つとなっています。一方で臨床試験での治療継続率は3ヵ月で87.4%，6ヵ月で77.9%，9ヵ月で70.8%，12ヵ月で65.8%で，約1/3の症例が治療完遂できず，また治療完遂した症例でも46.5%が有害事象などによりS-1が減量実施されていました。治療継続のためには，副作用モニタリングや患者状態に応じた投与量および治療スケジュール設定が必要となります。ティーエスワン[®]適正使用ガイドでは高齢者や腎機能低下者では副作用発現率が上昇するため，開始時にはCCrが80 mL/min未満～60 mL/min以上で1段階減量，60 mL/min未満～30 mL/min以上で1～2段階の減量を実施することが望ましいと記載されています。また投与開始後2週間以降にGrade 2以上の有害事象が出現した場合は，次コースの投与期間の短縮を検討することと記載されています。

S-1の2週間投与1週間休薬の投与方法は4週間投与2週間休薬の投与方法と比べ、有害事象を低減しつつ、治療の完遂率が高かったことが報告されています³⁾。本症例は薬剤師がS-1服用後の患者の状態を確認し、治療スケジュールを提案することで有害事象をコントロールしながら治療継続に貢献できた事例であったと考えられます。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：併存疾患の治療を継続しながらイリノテカンに起因したコリン作動性症候群の重篤化を回避した事例

【患者情報】

年齢：70代 性別：男性 肝機能障害：(-)，腎機能障害 (+)，アレルギー歴 (-)

副作用歴：なし

既往歴：高血圧症，前立腺肥大に伴う排尿障害

【処方情報】

シロドシン錠 4 mg/日

ジスチグミン臭化物錠 5 mg/日

ベタネコール散 50 mg/日

テルミサルタン錠 40 mg/日

アムロジピン錠 5 mg/日

デュロキセチン錠 60 mg/日

プレガバリン錠 600 mg/日

クラリスロマイシン錠 400 mg/日

FOLFIRI+パニツムマブ療法

(フルオロウラシル注，レボホリナート注，イリノテカン注，パニツムマブ注)

【臨床経過と薬剤師の対応】

7/23 大腸がんFOLFIRI+パニツムマブ療法1コース目開始。

イリノテカンの投与中にGrade 1の悪心，下痢および発汗，動悸が出現。イリノテカンによるコリン作動性症候群の発現を疑い，バイタルサインのモニタリングを依頼し実施。その後症状は改善し，イリノテカンは投与継続可能と判断され実施となった。次コースの支持療法として抗コリン薬の予防投与の可否について医師から相談を受けたが，前立腺肥大症の治療中であり禁忌に該当することを報告した。また一過性の症状であったがジスチグミン臭化物錠，ベタネコール散の服用によるコリン作動性クリーゼの初期症状の可能性もあることを医師へ報告，泌尿器科へのコンサルトを提案し薬剤調整について評価依頼することとなった。コンサルトの結果，ジスチグミン臭化物錠とベタネコール散は中止となり，タダラ

フィルが開始。タダラフィルの投与量はクラリスロマイシン服用下での相互作用を考慮し2.5 mg/日を提案し採択された。次コース以降はイリノテカン投与中のコリン作動性症候群の出現はみられず治療が継続可能であった。泌尿器科は継続フォローとなり，前立腺肥大症の症状悪化はみられなかった。

【コメント】

イリノテカンはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤であり，投与中に一過性のコリン作動性症候群が出現することが知られています。イリノテカン投与中のコリン作動性症候群には，抗コリン薬の使用により症状を緩和できることが添付文書に記載されていますが，ブチルスコポラミン等の抗コリン薬は前立腺肥大による排尿障害患者への投与は禁忌とされています。前立腺肥大症などの泌尿器疾患は高齢になるほど発症率が高くなることが報告されており⁴⁾，高齢者では薬物治療を受ける患者が増加します。またジスチグミン臭化物錠とベタネコール散はコリン作動性クリーゼの副作用発現を増強させるため，イリノテカン治療中にコリン作動性症候群が出現した場合は慎重なモニタリングが必要となります。本症例は薬剤師が併存疾患および投薬歴を確認し医師と情報共有することで，コリン作動性症候群やコリン作動性クリーゼの有害事象および併存疾患を悪化させることなく治療継続できた事例であったと考えられます。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：デノスマブ投与後の血清Ca，腎機能のモニタリングを行い，低Ca血症の重篤化を回避した事例

【患者情報】

年齢：70代 性別：女性 肝機能障害：(-)，腎機能障害 (-)，アレルギー歴 (-)

副作用歴：なし

【処方情報】

デノタス®錠(沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム配合錠) 2錠/日

デノスマブ皮下注 120 mg

FP療法(フルオロウラシル注，シスプラチン注)

【臨床経過と薬剤師の対応】

進行食道がん，骨転移の治療に1/22よりデノスマブ皮下注，デノタス®錠開始。血清クレアチニン(serum creatinine：以下，Scr)値0.68 mg/dL，CCr 60 mL/min，Ca値9.9 mg/dL。高齢であり血清Caの定期的なモニタリングを医師へ提案した。

1/27 FP療法1コース目開始。

1/31 Scr値0.99 mg/dL, CCr41 mL/min, Ca値8.4 mg/dL

2/3 Scr値1.32 mg/dL, CCr31 mL/min, Ca値7.1 mg/dL

FP療法開始後よりScr値の上昇がみられCCrおよびCa値が低下していることを確認した。低Ca血症の自覚症状はみれていなかったが、腎機能低下によるデノタス[®]錠の効果減弱を疑い、デノタス[®]錠からアルファカルシドール、乳酸カルシウムへの薬剤変更を提案し変更となった。その後Ca値は徐々に改善し、2/10には正常値となった。

【コメント】

デノタス[®]錠に含まれるコレカルシフェロールは天然型ビタミンD₃製剤であり、天然型ビタミンD（ビタミンD₂およびD₃）は肝臓で代謝され25(OH)Dに、さらに腎臓で活性型ビタミンD（1,25(OH)₂D）となり、小腸でのカルシウム吸収を促進および腎臓での尿細管内カルシウムの再吸収を促進することで、血中カルシウムを増加させる効果があります。FP療法後の腎機能低下に伴いビタミンD₃の活性化が障害され、コレカルシフェロールによる効果が減弱し、デノスマブによる低Ca血症が出現したと考えられます。デノタス[®]錠の添付文書には、腎機能障害患者ではビタミンD₃の活性化が障害されるため、腎機能障害の程度に応じ本剤の投与を中止し、活性型ビタミンD₃およびカルシウム等の他薬剤に切り替えることと記載があります。またシスプラチンは高齢者では1歳年齢が増加するごとに腎障害のリスクが1.03倍増加するという報告⁵⁾があることや、デノスマブは腎機能低下患者では低Ca血症を生じる割合が多くなることが報告されています⁶⁾。本症例は腎機能低下によるデノタス[®]錠の効果減弱によって出現した低Ca血症に対して、薬剤師が早期に対応したことで重篤化を回避した事

例であったと考えられます。

終わりに

高齢者のがん治療では薬剤師は臓器機能低下や、併存疾患や併用薬剤にも注意しながら薬物療法のモニタリングを行っていく必要があります。また薬剤による有害事象も出現しやすく、きめ細かなフォローが重要となります。今後も高齢者人口は増加することが予測されており、それに伴い薬剤師が高齢者のがん薬物療法にかかわる機会もこれまで以上に増加すると考えられます。薬剤師が薬学的知識を活用し適切な患者アセスメントを行いながら治療に介入していくことが求められます。

引用文献

- 1) 総務省統計局：令和2年国勢調査「人口等基本集計」（令和3年11月30日）。
<https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2020/kekka.html>, 2022年1月10日参照
- 2) S Sakuramoto *et al.* : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine, *N Engl J Med*, **357**, 1810-1820 (2007).
- 3) T Yamatsuji *et al.* : Feasibility of oral administration of S-1 as adjuvant chemotherapy in gastric cancer : 4-week S-1 administration followed by 2-week rest vs. 2-week administration followed by 1-week rest, *Mol Clin Oncol*, **3**, 527-532 (2015).
- 4) PP Sagnier *et al.* : International comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries, *Eur Urol*, **29**, 15-20 (1996).
- 5) FE Jongh *et al.* : Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option : analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients, *Br J Cancer*, **88**, 1199-1206 (2003).
- 6) D Miyaoka *et al.* : Impaired residual renal function predicts denosumab-induced serum calcium decrement as well as increment of bone mineral density in non-severe renal insufficiency, *Osteoporos Int*, **30**, 241-249 (2019).

会員各位

日頃より日本病院薬剤師会雑誌をお読みいただきありがとうございます。

編集委員会では、専門性の向上を目指し、学術活動の支援、業務に役立つ情報の提供に務めております。

本誌に対するご意見・ご要望がございましたら下記までお寄せ下さい。

日本病院薬剤師会編集委員会 E-mail:kikaku@jshp.or.jp

編集委員会