

報告

2020 年度 Lehmann プログラム成果報告

直腸がん患者に対する S-1 + オキサリプラチン併用療法における薬物相互作用への介入

山根孝太^{1,2}, 猪瀬 諒³, 村木優一^{3*}, 大西剛史¹

¹ 株式会社ファーマシイ

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

キーワード：化学療法, S-1, フェニトイン, 相互作用

受付日：2021 年 3 月 18 日, 受理日：2021 年 3 月 23 日

概要

60 代女性, 直腸がん Stage IIIA に対して, S-1 とオキサリプラチンの併用療法が術前化学療法として開始された. 著者は, 3 クール day 1 に振戦 (Grade 1) の発現を確認した. お薬手帳から, 他院にてフェニトインの服用歴があることを確認したため, S-1 とフェニトインの薬物相互作用を疑った. そこで, 著者は, フェニトインの処方元の医師に対して当患者が S-1 を服用していることを情報提供した. また, 化学療法を行う主治医に対して, フェニトインの血中濃度測定を依頼した. さらに患者に対して, 可能な限り早急にフェニトインの処方元を受診するように伝達した. 介入の結果, フェニトインは中止され, 振戦は改善し, 術前化学療法を完遂することができた.

内容

60 代女性, 直腸がん Stage IIIA に対して, S-1 + オキサリプラチン併用療法 (SOX 療法) が術前化学療法として開始された. SOX 療法のスケジュールは 1 クール 21 日で全 4 クールを目標とし, day 1 から 14 まで S-1, day 1 にオキサリプラチンの投与が予定されていた. 当患者の治療開始時の Performance Status は 0 であった.

1 クール day 1 の初回服薬指導では, SOX 療法で一般的な悪心, 嘔吐, 骨髄抑制, 末梢神経障害などの副作用やその対処法について患者に説明し, 理解を得た. 2 クール day 1 の服薬指導では, 非血液毒性の発現がないことを確認したが, 臨床検査値を確認することができず, 血液毒性の評価はできなかった. その後, 3 クール day 1 の服薬指導時に, 片方の手に振戦 (Grade 1)¹⁾ の発現を確認した.

著者は, まず, 振戦の原因として SOX 療法

*連絡先:

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

の副作用を疑った。そこで、胃がんに対する SOX 療法の第Ⅲ相試験²⁾における副作用の発現状況を確認した。その結果、副作用に振戦は記載されていなかった。続いて、個々の医薬品に着目し S-1 およびオキサリプラチンの添付文書を確認した。振戦は、S-1 の添付文書には、記載されていなかったが、オキサリプラチンの添付文書には頻度不明の副作用として記載されていた。これらの結果から、当患者における振戦は、オキサリプラチンによる副作用である可能性が考えられたが、他の要因についても探索する必要があると考えた。

次に、お薬手帳を確認したところ、他院にてフェニトインの処方歴があることが明らかとなった。なお、フェニトインの用法用量や服用開始時期などの詳細な情報は確認することができなかった。フェニトインは S-1 との併用により、フェニトインの血中濃度が上昇することから、これらの医薬品は添付文書において併用注意とされている（図 1, 2）。フェニトインと S-1 の薬物相互作用の機序には、5-フルオロウラシルが CYP2C9 の発現および代謝活性を阻害し、フェニトインの代謝を抑制することが原因であると考えられている³⁾。しかしながら、明確な機序は明らかにされていない⁴⁾。

そのため、著者は、当患者においても S-1 とフェニトインの薬物相互作用により、フェニトインの血中濃度が上昇し、副作用として運動障

害の 1 つである振戦が発現した可能性を考えた。また、フェニトインの血中濃度が $20 \mu\text{g/mL}$ 以上で眼振、 $30 \mu\text{g/mL}$ 以上で小脳性の運動失調や歩行困難、 $40 \mu\text{g/mL}$ 以上で構音障害や傾眠傾向、意識障害をきたすことが報告されている^{5,6)}。当患者において、フェニトインの血中濃度は未測定であったが、振戦が発現したことから、血中濃度が $30 \mu\text{g/mL}$ 前後に達していた可能性があるかと推測された。

ティーエスワン適正使用ガイドでは、S-1 とフェニトインを併用する場合には、フェニトインの血中濃度をモニターし、必要な場合にはフェニトインの減量又は S-1 の投与中止が必要であると記載されている⁵⁾。そこで、著者は、3 クール day 1 の服薬指導において、フェニトインを処方している他院医師、SOX 療法を行う主治医、患者に対してそれぞれ介入を行った。具体的には、フェニトインを処方している他院医師に対して、患者に振戦の発現があることを情報提供した。また、その理由として、S-1 の服用が開始されたため、薬物相互作用によりフェニトインの血中濃度が上昇した可能性があることを説明した。その結果、フェニトインを処方している他院医師から、迅速な受診を促すよう依頼されたため、患者に対してその旨を伝達した。さらに、SOX 療法を行う主治医に対しても患者に振戦が発現していることを情報提供した。また、振戦の発現とフェニトインの血

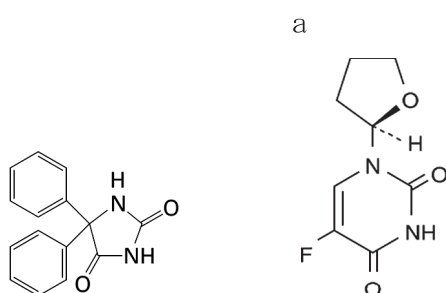


図 1 Chemical structure of phenytoin

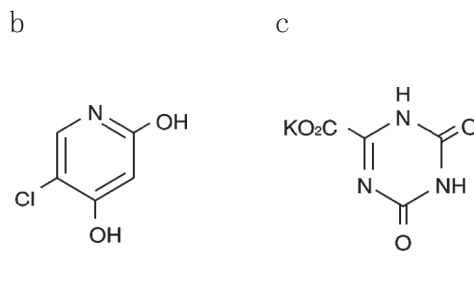


図 2 Chemical structure of S-1
a. Tegafur (Including enantiomers). b. Gimeracil. c. Oteracil potassium.

中濃度との関連を評価する必要があると考え、フェニトインの血中濃度の測定を依頼した。

その結果、患者は3クール day 9 に他院を受診し、他院医師によりフェニトインは中止された。また、フェニトインの中止に伴う代替薬は処方されず、てんかんは経過観察となった。4クール day 1 に、SOX 療法を行う医師によりフェニトインの血中濃度が測定され、 $1\mu\text{g/mL}$ 以下であることが確認された。さらに、著者は、4クール day 1 の服薬指導時に振戦の改善を確認した。その後、SOX 療法を継続する上で問題となる副作用の発現はなく、予定通り術前化学療法は4クールを完遂し、終了となった。

既報では、フェニトインを服用中の胃がん患者に対して SOX 療法を開始したところ、併用開始後 42 日に、フェニトインの血中濃度が $30\mu\text{g/mL}$ 以上に上昇し、減量後 15 日で血中濃度は治療域まで低下したことが報告されている⁷⁾。すなわち、フェニトインの血中濃度は、S-1 とフェニトインとの併用により緩やかに上昇し、フェニトインの中止により緩やかに低下すると考えられる。

当患者においても、3クール day 1 (SOX 療法開始後 43 日) に振戦が確認され、既報で血中濃度が上昇した時期とおおよそ一致した。また、3クール day 9 でフェニトインが中止された後、4クール day 1 (フェニトイン中止後 13 日) で振戦の症状は改善したことから、既報において血中濃度が低下した時期とおおよそ一致した。このように、S-1 とフェニトインが併用された期間と振戦の発現および改善に関する状況を考慮すると、当患者において、S-1 との薬物相互作用によりフェニトインの血中濃度が上昇した可能性が高いと推察される。

今回、フェニトインと S-1 の薬物相互作用について焦点を当て介入を行った。しかしながら、フェニトインの血中濃度に影響を及ぼす要因として血中アルブミン濃度の低下や腎機能障害、

肝機能障害などの影響も考えられる^{8,9)}。特に、当患者は化学療法を施行中であるため、栄養状態や臓器機能が変動することが予想される。しかしながら、当患者では、臨床検査値を確認することができず、栄養状態や臓器機能を評価することができなかった。

当患者への介入において、臨床検査値について確認することができなかったが、患者の挙動を注意深く観察することで振戦に気づくことができた。また、振戦の原因について、SOX 療法の副作用以外の可能性を検討し、併用薬との薬物相互作用について注目することができた。他にも、主治医や他院医師への情報提供を速やかに行い、フェニトインによる副作用の重篤化を防ぐことができた。その結果、術前化学療法を中断することなく、予定通り完遂することができた。また、フェニトインの中止後もてんかんの増悪はなく、不要な薬の減薬にも繋がった。

反省点として、著者は、当患者において振戦が発現してからお薬手帳で併用薬を確認した。本来は、SOX 療法導入時に併用薬について把握し対応すべきであった。また、フェニトインの用法用量や投与開始時期、てんかんの種類、SOX 療法中の臨床検査値などの患者情報を確認することができなかった。さらに、フェニトインの血中濃度の上昇を疑ったのであれば、眼振や構音障害、傾眠傾向などといったほかの症状についても確認すべきであったと考えられる。今後、患者の挙動を注意深く観察することに加えて、併用薬や臨床検査値などの情報を積極的に収集することで薬物療法により貢献することができると考えられる。

まとめ

今回の Lehmann プログラムでは、常に自身の成長を感じることができた。どの講義も普段

の薬局業務では学ぶことができないもので、一つ一つが貴重な経験だった。特に、原著論文などの一次資料を自ら検索し、内容を吟味し、他者に伝わるように表現する方法を学んだことが最も印象的であった。これまでは添付文書の確認、書籍での自己学習、学会への参加などを通して情報収集に努めてきた。自身がこれまで行ってきた情報収集の方法に加えて、今回のプログラムで学んだ手法を取り入れることで、得られる情報の質が向上し、自らの考えを他者に伝えやすくなると考えられる。

患者への服薬指導は、薬剤師が他者に自らの考えを伝える代表的な場面であると考えられる。また、薬剤師は、医師や他の医療従事者、非医療スタッフ、メーカー、医薬品卸、地域連携に関わる方々に対しても自らの考えを伝える機会がある。このように、薬剤師として業務を行う上で、他者に自らの考えを伝える場面は多く存在する。今回のプログラムで学んだ自らの考えを相手に伝える力は、様々な薬剤師業務に活かすことができると考えられる。

現在、著者は、外来がん治療専門薬剤師の取得を目指している。今回のプログラムで学んだリーダーシップ論などを活かして、薬局薬剤師としてがん領域を牽引するリーダーとなれるようこれからも精進する所存である。

【引用文献】

- 1) 日本臨床腫瘍研究グループ. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version5.0. http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5.0J_20180915_miekeshi_v21_1.pdf (accessed February 1, 2021).
- 2) Y. Yamada, K. Higuchi, K. Nishikawa, M. Gotoh, N. Fuse, N. Sugimoto, T. Nishina, K. Amagai, K. Chin, Y. Niwa, A. Tsuji, H. Imamura, M. Tsuda, H. Yasui, H. Fujii, K. Yamaguchi, H. Yasui, S. Hironaka, K. Shimada, H. Miwa, C. Hamada, I. Hyodo. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann. Oncol.* **2015**, 26(1), 141–148.
- 3) Arzu Gunes, Ugur Coskun, Cem Boruban, Nazan Gunel, Melih O Babaoglu, Orhan Sencan, Atila Bozkurt, Anders Rane, Moustapha Hassan, Hakan Zengil, Umit Yasar. Inhibitory effect of 5-fluorouracil on cytochrome P450 2C9 activity in cancer patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, 98(2), 197–200.
- 4) Yutaka Negoro, Takashi Higashi, Hiroaki Matsuoka, Kyohei Watanabe, Toshiaki Igarashi, Yuichiro Kayano, Ryoichi Yano, Toshiaki Nakamura, Mikio Masada. Variations in the blood phenytoin levels during long-term combined treatment with S-1 and phenytoin. *Case Rep. Oncol.* **2014**, 7(3), 656–661.
- 5) 大鵬薬品工業株式会社. ティーエスワン適正使用ガイド. <https://www.taiho.co.jp/medical/brand/ts-1/guide/> (accessed February 1, 2021).
- 6) 大日本住友製薬株式会社. アレビアチン医薬品インタビューフォーム (2019年6月改訂, 第22版). https://ds-pharma.jp/product/aleviatin_tab/attachment/interv.html (accessed February 1, 2021).
- 7) Aiko Tsuda, Junshin Fujiyama, Akiko Miki, Satoko Hori, Hisakazu Ohtani, Yasufumi Sawada. The first case of phenytoin intoxication associated with the concomitant use of phenytoin and TS-1, a combination preparation of tegafur, gimeracil, and oteracil potassium. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, 62(3), 427–432.
- 8) Tomoo Itoh, Yasufumi Sawada, Tsu Han Lin, Tatsuji Iga, Manabu Hanano. Kinetic analysis of phenytoin disposition in rats with experimental renal and hepatic diseases. *J Pharmacobiodyn.* **1988**, 11(5), 289–308.
- 9) Marcus M, Reidenberg, Melton Affrime. Influence of disease on binding of drug to plasma proteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1973**, 226, 115–126.