

## 高齢者のがん薬物療法の考え方

---

# 1 がん領域での高齢者機能評価

### ▶ Summary

- 高齢者機能評価は、加齢に伴う個体差の大きい高齢者を多面的・包括的に評価する老年医学の手法である。
- 高齢がん患者の治療方針決定には、患者の余命、意思決定能力、治療目標・価値観を確認したうえで、治療リスクを評価する必要がある。
- 高齢がん患者では、PS や暦年齢に基づく治療判断では不十分であり、高齢者機能評価による多面的・包括的な評価を行うことが重要である。

### はじめに

日本は超高齢社会を迎え、高齢がん患者が増加している。日常のがん診療では、臨床試験のエビデンスを参考に、パフォーマンスステータス（performance status: PS）や臓器機能に基づいて、主治医が適切な治療方針を提案する。しかし、高齢者は臨床試験から除外されていることが多く、治療方針決定におけるエビデンスが不足している。高齢者は加齢に伴う個体差が大きいため、暦年齢やPSに基づく主治医の判断では、過剰治療、過少治療につながる可能性が高い。高齢がん患者の治療方針決定には、加齢に伴う身体的・精神心理的・社会的背景を考慮した多面的・包括的なアプローチが必要である。

## 1 高齢がん患者の治療方針決定

高齢がん患者の治療方針決定では、限られた余命の中で、治療のメリット〔生存期間延長、生活の質（QOL）および機能維持、症状緩和〕が、治療リスクを上回るかどうかの判断が重要である。米国NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでは、期待される余命、意思決定能力、治療目標と価値観、治療リスクを評価したうえで、患者・患者家族と情報を十分に共

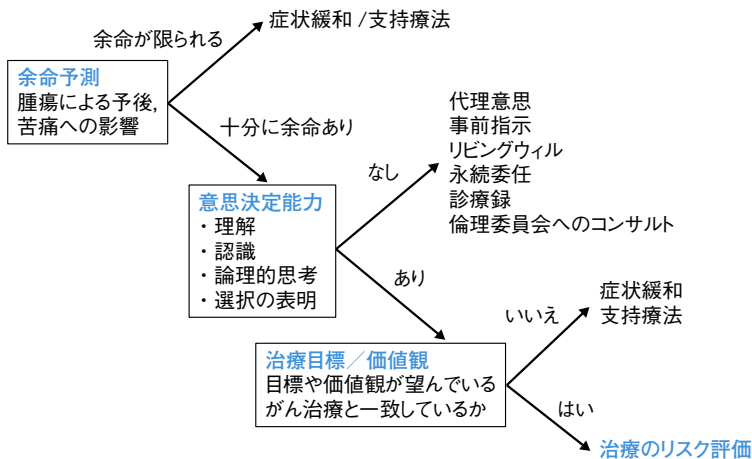


図1 高齢がん患者の治療方針決定（文献1をもとに著者が作成）

有したうえで、共同意思決定することが推奨されている（図1）<sup>1)</sup>。

余命予測には、国立がん研究センターがん情報サービスの年齢・全身状態別余命データが参考になる<sup>2)</sup>。これは、わが国の高齢者の生命表（2015年）の情報をもとに、寿命が長かった高齢者の順に上位25%（第1四分位）、50%（中央値）、下位25%（第3四分位）の余命をグラフにしたものであり、それぞれ「全身状態のよい高齢者」、「普通の高齢者」、「全身状態の悪い高齢者」の余命と考えることができる。たとえば75歳の男性であれば、元気な75歳の余命は16.7年、普通の75歳の余命は11.9年、状態の悪い75歳の余命は7.1年と推測できる。この情報をもとに、がんを治療しないことで、がんが進行し余命まで生きられない可能性はどの程度か、余命を全うする前にがんによる症状や合併症が出現する可能性があるか、などの情報を患者・患者家族と共有し、共同意思決定に利用できる。

患者の余命が十分に期待できる場合には、意思決定能力の評価を行う。意思決定能力の評価には4つの能力モデルが重要である<sup>3)</sup>。①理解とは、与えられた情報を理解できているかどうか、とくに病気の特徴、治療内容、治療効果と副作用について、自分の言葉で説明してもらうことが重要である。②認識とは、自分の問題として認識できているかどうか、たとえ病気は理解していても、自分が病気であることを認識できていない場合がある。③論理的思考とは、選択肢の良い点、

悪い点を論理的に比較できるかどうか。④選択の表明とは、言葉やそれ以外の手段で、自分の選択を表明できるかどうか。この4つの要素それぞれに障害の程度を評価する。

患者の治療目標や価値観も重要である。悪性腫瘍、重篤な心不全、COPDなどに罹患した、生命予後の限られた60歳以上の高齢者226名を対象とした米国のアンケート調査では、自立性を損ねてまで生命予後の延長を希望する高齢者は少なかった<sup>4)</sup>。治療の一時的な負担が多くても、治療後に回復し機能障害を残さないのであれば90%の高齢者が治療を希望する一方で、たとえ治療の負担が少なくても、残された余生に重篤な身体機能や認知機能の障害が残る可能性がある場合、治療を希望する患者はそれぞれ25%、11%しかいなかった。残された余生に重篤な身体機能、認知機能の障害が残る可能性がある場合、治療を希望する高齢者は少ないと考えられる。

高齢がん患者の治療方針決定には、患者の余命、意思決定能力、治療目標・価値観を確認したうえで、治療リスクを評価することが重要である。加齢による個体差が大きい高齢者には、非高齢者と同様のPSや臓器機能に基づくリスク評価では不十分であり、高齢者を多面的・包括的に評価する必要がある。

## 2 高齢者機能評価とは

包括的高齢者総合機能評価 (comprehensive geriatric assessment: CGA) は、高齢者の医学的・心理社会的・機能的予備能力を、多職種チームにより多面的に評価し、介入計画を立案・実施し、経時的にフォローアップする一連のプロセスである<sup>5)</sup>。老年医学におけるCGAでは、老年医を中心とした多職種チームによる介入およびフォローアップにより、死亡率の減少、身体機能の維持・改善、入院期間の短縮、再入院率の減少、施設入所率の減少など、患者アウトカムを改善することが複数のランダム化比較試験 (RCT) で明らかとなっている<sup>6)</sup>。しかし、がん領域では見つかった問題に対して多職種チームにより専門的に介入したり、経時的に評価しフォローアップすることは困難であり、介入を伴わない一時点での評価、とくに治療方針決定のためのツールにとどまっていた。そのため、国際老年腫瘍学会 (SIOG) は、CGAから「包括的 (comprehensive)」を除いて、GA (geriatric assessment: 高齢者機能評価) とよんでいる<sup>7)</sup>。

高齢者機能評価 (GA) の構成要素 (ドメイン) は様々であり、米国 NCCN

## 3 非小細胞肺癌 ドライバー遺伝子変異陽性①

## 1) オシメルチニブ単剤

## 投与スケジュール

オシメルチニブ (80 mg) 1日1回内服



## 一般的な注意点

- PS 0~1, *EGFR* 遺伝子変異陽性 (エクソン 19 欠失あるいはエクソン 21 L858R 変異陽性) の一次治療, あるいは第 1/2 世代の *EGFR*-TKI 使用後に T790M 変異陽性となった進行非小細胞肺癌が適応になる<sup>1)</sup>.
- 間質性肺疾患の併発は原則中止とする.
- QT 間隔は QTc 値 >500 msec では 480 msec 以下あるいは治療前値に回復するまで中止する.
- 発疹, ざ瘡, 皮膚乾燥, 爪囲炎, 癢痒症, 下痢, 口内炎は 10%以上の頻度で生じる.
- 一般的に CTCAE (v5.0) の Grade 3 以上で中止し, Grade 2 以下に改善するまでは休薬する.
- Grade 2 以下に回復した後, 減量を考慮し投与を再開する.
- 3 週間以内に Grade 2 以下に回復しない場合は投与中止を考慮する.

## 臨床試験のエビデンス

オシメルチニブは, 活性型 *EGFR* 遺伝子変異と耐性変異である T790M 変異の両方を阻害する第 3 世代 *EGFR*-TKI である. 75 歳以上の高齢者におけるオシメルチニブ単剤療法のエビデンスは少ないが, T790M 陽性日本人患者での後方視的解析がある<sup>2)</sup>. それによると, 75 歳以上 (18 例) と 75 歳未満 (59 例)

**表 1** 75 歳以上におけるオシメルチニブの有害事象 (n=36 例)

n (%)	貧血	血小板減少	好中球減少	爪囲炎	食欲不振	下痢	AST 上昇	Cr 上昇
全 Grade	27 (75)	21 (58.3)	15 (41.7)	15 (41.7)	15 (41.7)	15 (41.7)	14 (38.9)	11 (30.6)
Grade 3/4	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	0 (0)	4 (11.1)	1 (2.8)	2 (5.6)	0 (0)
疲労	ざ瘡様 皮疹	掻痒	口内炎	間質性 肺炎	左室収縮機 能障害	QT 延長		
13 (36.1)	13 (36.1)	8 (22.2)	8 (22.2)	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.8)		
3 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)		

(Nakao A, et al. J Clin Med. 2020; 9: 1762<sup>3)</sup> の表 2 参照)

ではそれぞれ、奏効割合は 61.1%と 50.8%，無増悪生存期間（PFS）中央値は 17.7 カ月と 10.5 カ月，全生存期間（OS）中央値は未達成と 38.6 カ月であり，いずれの効果指標においても有意差は認められていない。また，第 1・2 世代 EGFR-TKI 治療後に T790M が陽性となった 75 歳以上の日本人患者を対象とした第 II 相試験が報告されている<sup>3)</sup>。PFS 中央値は 11.9 カ月，OS 中央値は 22.0 カ月であり，本薬のピボタル試験とされる国際共同第 III 相試験である AURA3 試験（年齢中央値 62 歳）のオシメルチニブ単剤群の PFS 中央値 10.1 カ月<sup>4)</sup>，OS 中央値 26.8 カ月<sup>5)</sup>と比較しても遜色ないと思われる。しかしながら，表 1 に示すように有害事象が比較的多く発現していた。AURA3 試験全体では，PFS に関して 65 歳以上と 65 歳未満のサブグループ解析が行われているが，差は認められていない<sup>4)</sup>。

### 高齢者の治療の実際とコツ

第 1・2 世代 EGFR-TKI と比較して皮膚症状や消化器症状が少ないが，以下の点に注意する。発熱，咳，あるいは息切れが増悪すれば受診してもらい，間質性肺疾患の鑑別を行う。添付文書にあるように，腎機能障害（クレアチニンクリアランス < 30 mL/min）を有する場合，正常者と比較してオシメルチニブの最高血中濃度は約 19% 増加，血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は約 85% 増加する。高齢者では脱水などにより腎機能が悪化しやすいため，注意が必要である。また，呼吸器感染症に対してクラリスロマイシンは頻用されるが，この併用は

QT 間隔延長を増強する危険がある。オシメルチニブは QT 延長のほか、HER2 の阻害作用を有するため、心不全を併発しやすい<sup>6)</sup>。そのため、心疾患の危険因子を有する高齢者には心電図検査と心エコー検査を適宜行う。

#### ■文献

- 1) 日本肺癌学会，編．肺癌診療ガイドライン 2020 年版．東京：金原出版；2020.
- 2) Furuta H, Uemura T, Yoshida T, et al. Efficacy and safety data of osimertinib in elderly patients with NSCLC Who Harbor the *EGFR* T790M mutation after failure of initial *EGFR*-TKI treatment. *Anticancer Res.* 2018; 38: 5231-7.
- 3) Nakao A, Hiranuma O, Uchino J, et al. Final results from a phase II trial of osimertinib for elderly patients with epidermal growth factor receptor t790m-positive non-small cell lung cancer that progressed during previous treatment. *J Clin Med.* 2020; 9: 1762.
- 4) Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in *EGFR* T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376: 629-40.
- 5) Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with *EGFR* T790M advanced NSCLC and progression on a prior *EGFR*-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1536-44.
- 6) Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, et al. Cardiac safety of osimertinib: A review of data. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 328-37.

〈瀧川奈義夫〉