

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

臨床現場における分子標的薬・免疫調節薬の
副作用リスク因子の解析と
臨床薬学的応用への研究

安田 昌宏

2016年

目 次

序論	1
第1章 B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する Rituximab 投与による Infusion reaction 発現のリスク因子	
第1節 緒言	4
第2節 方法	6
第3節 結果	8
第4節 考察	12
第2章 多発性骨髄腫患者に対する Lenalidomide 投与による血小板減少に関する 指標の確立	
第1節 緒言	15
第2節 方法	16
第3節 結果	18
第4節 考察	23
第3章 抗上皮成長因子受容体抗体薬投与患者の低カリウム血症発現に関する 指標の確立	
第1節 緒言	25
第2節 方法	26
第3節 結果	28
第4節 考察	33

第4章 Bevacizumab 併用化学療法による尿蛋白発現に関与するリスク因子

の解析

第1節 緒言	34
第2節 方法	35
第3節 結果	37
第4節 考察	42
総括	45
謝辞	48
引用文献	49
略語	58

序 論

超高齢社会の到来に伴い、がん患者の数は著しく増加しており、1981年からは脳卒中を抜いて、がんが死因のトップとなっている。このような背景の下、がん対策の充実を図ることを目的に、2006年には「がん対策基本法」が成立し、国策としてがん対策を総合的かつ計画的に推進してきた。「がん対策基本法」では、重点的に取り組むべき課題として、専門的ながん医療推進のために、医師のみならず薬剤師、看護師、診療放射線技師等の医療従事者が協力して、チームでがん治療に当たる体制を構築していく必要性が示されている。薬剤師はがん治療の薬物療法において専門的な知識および技術を活かして、良質かつ安全な医療を提供する使命がある。さらに、副作用のリスク因子を解明するとともに、積極的な薬学的介入を進めていくことが求められている。

一方、2012年度の診療報酬改定では、「病棟薬剤業務実施加算」が新設された。全病棟において薬剤師が常駐し、入院患者に対して、抗がん剤投与時のレジメンチェックと副作用軽減のための処方提案が評価された。さらに、2014年度の診療報酬改定では、「がん患者指導管理料3」が新設された。外来化学療法センター等のがん患者に対して、がん薬物療法に精通した薬剤師がエビデンスに基づいて、文書による患者指導を実施することが認められた。診療報酬に反映されたことは、専門的な薬物療法を通じて、薬剤師ががん治療に積極的に参加することの重要性が社会的にも認知された結果である。

新規抗がん剤として、2000年以降に様々な分子標的薬が次々に開発された。これらの分子標的薬は、単独もしくは従来の殺細胞性抗がん剤と併用することにより、がん患者の生存期間を大幅に延長することが報告されている^{1,2)}。一方、分子標的薬は、殺細胞性抗がん剤とは異なる様々な副作用が問題となっている。特

に、分子標的薬の肺がん治療薬「イレッサ[®] (Gefitinib)」による間質性肺炎の死亡被害が多数報告³⁻⁵⁾され、社会問題となった。その後、間質性肺炎のリスク因子が解明され、Gefitinibの添付文書⁶⁾および肺癌診療ガイドライン^{7,8)}が改訂された。現在では、Gefitinibの投与時に、リスク因子のある患者を避けることにより、安全な医薬品の継続投与が可能となった⁹⁻¹¹⁾。

以上、従来の殺細胞性抗がん剤には認められなかった、分子標的薬特有の副作用リスク因子が明らかになり、実臨床における重大な副作用を未然に回避することにより、患者の生命予後の改善に繋がった。このような薬学的エビデンスは、「病棟薬剤業務」、「がん患者指導管理業務」を通じて、薬剤師が分子標的薬の副作用モニタリングを行う上で、非常に有用である。そこで、新規の分子標的薬について、実臨床における未知の副作用リスク因子を明らかにするために、研究に着手した。

第1章では、B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するRituximab (RTX) 投与によるInfusion reaction発現のリスク因子の解析を行い、可溶性IL2レセプター (Soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) >2000 U/mL、あるいは、ヘモグロビン (Hemoglobin: Hb) が基準値下限未満の患者には、ステロイドを積極的に前投与していくことが、Infusion reaction発症の回避に重要であることを明らかにした。第2章では、多発性骨髄腫患者に対して、Lenalidomide (LEN) 投与開始前の血小板数 (Blood platelet count: PLT) が基準値下限未満の患者においては、血小板減少に伴う出血症状をより慎重にモニタリングする必要があることを明らかにした。第3章では、抗上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) 抗体薬投与患者において、血清カリウムを上昇させる薬剤を併用していない患者に対しては、血清カリウム値 (Serum potassium: S-K) の測定を頻回に実施するよう、薬学的に介入する必要があることを明らかにした。第4章では、Bevacizumab (BV) 併

用化学療法患者における蛋白尿発現のリスク因子は、収縮期血圧が 130 mmHg 以上であることを明らかにし、BV 併用化学療法では、降圧治療への積極的な薬学的介入が必要であることを明らかにした。

以上の結果について、本論文では 4 章にわたり詳述する。

第1章 B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する Rituximab 投与による Infusion reaction 発現のリスク因子

第1節 緒言

マウス-ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である分子標的薬の RTX は、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して単独で効果が認められている。RTX 単独投与による有効率は約 40%と決して低くはないが¹²⁾、より治療成績を向上させるために RTX と CHOP 療法 (Cyclophosphamide、Doxorubicin、Vincristine、Prednisolone) を組み合わせた R-CHOP 療法 (RTX、Cyclophosphamide、Doxorubicin、Vincristine、Prednisolone) が使用されるようになり、臨床的な治療成績が向上した¹³⁾。RTX のような分子標的薬は一般に従来の抗がん剤治療よりも副作用が少ないとされているが、モノクローナル抗体特有の症状である Infusion reaction と呼ばれる副作用を引き起こすことがある。この症状は薬剤の投与開始後 30 分から 120 分以内にあらわれることが多く^{14, 15)}、およそ 10%の患者において重篤化し、稀に致命的になることが報告されているが、多くの場合、適切な介入により回復する¹⁶⁾。Infusion reaction は初回投与時に起こることが多く、RTX の場合、初回投与時で 77%から 80%の発現頻度であると報告されている^{17, 18)}。これは BV の場合の 3%未満¹⁸⁾ と比べて極めて高い。このように、RTX 投与には Infusion reaction 発現の危険が存在するため、Infusion reaction 発現のリスク因子を明らかにする必要がある。これまで行われてきた研究では、骨髄障害の有無¹⁹⁾ や腫瘍量²⁰⁾ などが RTX 投与による Infusion reaction 発現の因子として報告されているが、より簡易に測定できる臨床検査値を対象に、Infusion reaction の発現を評価している論文は少ない。一方、筆者は B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する RTX 初回投与に

において、sIL-2R>2000 U/mL、Hb <基準値下限、乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase: LDH) >基準値上限 2 倍の患者では、投与前後の体温上昇が有意に大きいことを単変量解析により示した²¹⁾。この結果より、sIL-2R、Hb、LDH は Infusion reaction 発現に影響を与える可能性が示唆される。

そこで、本研究では、初めて RTX を投与した B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、sIL-2R、Hb、LDH 等の臨床検査値が Infusion reaction 発現のリスク因子であるかについて明らかにするために、遡及的調査を行い、多変量解析により評価を行った。

第2節 方法

1. 調査対象

2010年2月から2013年3月の間に岐阜市民病院（当院）において、初めて RTX を投与した B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 89 人を対象とした。除外基準はデータが欠測している患者とした (Fig. 1)。

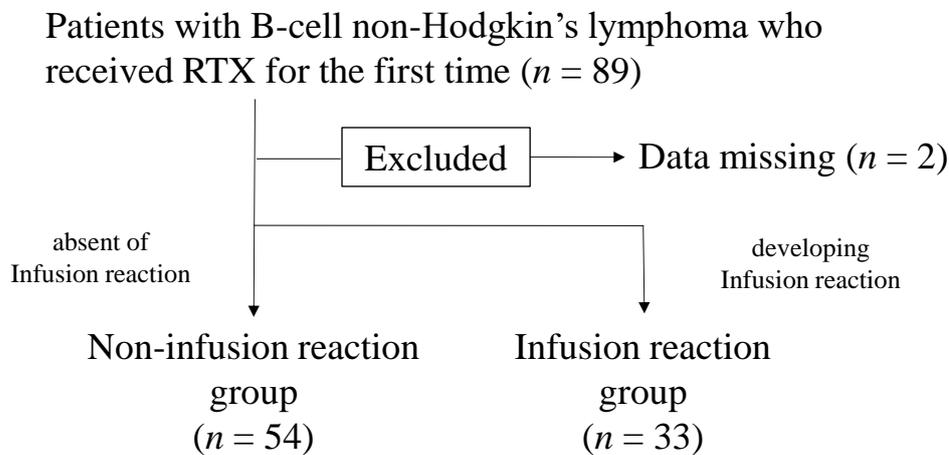


Fig. 1 Extraction and analyzed the number of the target patient

RTX: Rituximab

2. 調査項目

調査項目は、患者の性別、年齢、身長、体重、腫瘍の組織型、使用レジメン、投与前後の体温、sIL-2R、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase: ALT)、アルカリフォスファターゼ (Alkaline phosphatase: ALP)、LDH、総ビリルビン (Total bilirubin: T-BIL)、血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen: BUN)、血清クレアチニン (Serum creatinine: S-Cr)、白血球数 (White blood cell:

WBC)、Hb、PLT、および治療直前のステロイド投与の有無とし、カルテより遡及的に調査した。

Infusion reaction は、一般的に、本剤の初回投与後 30 分から 120 分以内に多くあらわれる副作用で、通常、過敏症やアレルギー症状等と類似した発熱、悪寒、悪心、頭痛、そう痒、発疹、虚脱感等の症状と定義される^{14, 15, 22)}。本調査では、Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE v4.0) における発熱の基準 grade 1 (38.0-39.0°C) を参考にし、RTX 投与後の体温が 38.0°C 以上を Infusion reaction 発現ありとした。

3. 統計解析

統計学的検討は IBM SPSS Statistics 18.0 (Armonk, New York) を用いた。年齢は、65 歳以上および 65 歳未満に分けた 2 値変数とした。臨床検査値は、AST、ALT、ALP、T-BIL、BUN、および S-Cr については基準値上限、WBC、Hb、および PLT については基準値下限をもとに 2 値変数とした。LDH および sIL-2R については、これまでの報告²¹⁾ を参考に、それぞれ基準値上限 2 倍、2000 U/mL を基準に 2 値変数とした。患者を Infusion reaction 発現群と Infusion reaction 非発現群の 2 群に分類し、2 群間の差の検定には χ^2 検定を使用した。さらに、Infusion reaction の有無を従属変数とし、単変量解析において $p < 0.25$ であった因子を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析を行った。なお、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

4. 倫理的配慮

倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会の承認 (承認番号 153) および岐阜薬科大学の倫理委員会の承認 (承認日 2013 年 4 月 1 日) を得た後、実施した。

第3節 結果

今回の調査対象患者数 89 人のうち、除外基準により解析対象患者数は 87 人であった。そのうち Infusion reaction 発現群は 33 人 (37.9%)、Infusion reaction 非発現群は 54 人 (62.1%) であった。全 87 人の患者背景を **Table 1** に示す。対象患者 87 人中、男性が 54 人、女性が 33 人であり、年齢が 67.5 ± 13.3 (平均 \pm 標準偏差) 歳であった。がんの組織型はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 51 人 (58.6%) で一番多かった。使用レジメンは R-CHOP が 53 人 (60.9%) で一番多かった。

Infusion reaction 発現群と Infusion reaction 非発現群での単変量解析の結果を **Table 2** に示す。Infusion reaction 発現群と Infusion reaction 非発現群の間において、sIL-2R >2000 U/mL と Hb $<$ 基準値下限で有意な差が認められた (各 $p = 0.026$ 、 $p = 0.019$)。また、 $p < 0.25$ の因子は sIL-2R >2000 U/mL、Hb $<$ 基準値下限の項目以外に BUN $>$ 基準値上限、ステロイド投与であった (各 $p = 0.238$ 、 $p = 0.101$)。

Infusion reaction の発現を従属変数とし、単変量解析で $p < 0.25$ の因子である sIL-2R >2000 U/mL、Hb $<$ 基準値下限、BUN $>$ 基準値上限、ステロイド投与、これまでの報告²¹⁾で Infusion reaction 発現との関連性が指摘されている LDH $>$ 基準値上限 2 倍を独立変数とし、多変量解析を行った。その結果を **Fig. 2** に示す。sIL-2R >2000 U/mL (オッズ比 (Odds ratio: OR) ; 4.463, 95% 信頼区間 (Confidence interval: CI) ; 1.262-15.77, $p = 0.020$)、Hb $<$ 基準値下限 (OR; 3.568, 95% CI; 1.071-11.89, $p = 0.038$)、ステロイド投与 (OR; 0.284, 95% CI; 0.094-0.852, $p = 0.025$) において有意差が見られた。

Table 1 Demographic characteristics of the patients

		<i>n</i>	Mean ± SD (Median)
Total patients		87	
Gender (female/male)		33/54	
Age (years)			67.5 ± 13.3 (69.0)
Height (cm)			159.3 ± 9.1 (160.6)
Weight (kg)			54.6 ± 10.6 (52.6)
		<i>n</i>	Rate
Diagnosis	Diffuse large B cell lymphoma	51	58.6%
	Follicular lymphoma	13	14.9%
	Mucosa-associated lymphoid tissue	11	12.6%
	Burkitt's lymphoma	1	1.1%
	Mantle cell lymphoma	1	1.1%
	Lymphoblastic Lymphoma	1	1.1%
	B cell lymphoma	5	5.7%
	Non-Hodgkin lymphoma	4	4.6%
Multiagent regimen	R-CHOP ^{a)}	53	60.9%
	R-THP-COP ^{b)}	21	24.1%
	Rituximab only	9	10.3%
	R-COP ^{c)}	1	1.1%
	R + CODOX-M/IVAC ^{d)}	1	1.1%
	R + ETP + PSL ^{e)}	1	1.1%
	R + PSL ^{f)}	1	1.1%

a) : rituximab cyclophosphamide doxorubicin vincristine predonisolone

b) : rituximab cyclophosphamide tetrahydropyranil-adriamycin vincristine predonisolone

c) : rituximab cyclophosphamide vincristine predonisolone

d) : rituximab cyclophosphamide doxorubicin vincristine methotrexate ifosfamide etoposide cytarabine

e) : rituximab etoposide predonisolone

f) : rituximab predonisolone

Table 2 Results of a Univariate analysis

Item	Condition	Non-infusion reaction (n = 54)	Infusion reaction (n = 33)	p-value
Gender	Female	22 (40.7%)	11 (33.3%)	0.490
Age	≥ 65 years	36 (66.7%)	21 (63.6%)	0.773
sIL-2R	> 2000 U/mL	15 (27.8%)	17 (51.5%)	0.026*
LDH	> 2 × ULN [422 U/L]	11 (20.4%)	7 (21.2%)	0.925
AST	> ULN [33 U/L]	11 (20.4%)	10 (30.3%)	0.293
ALT	> ULN [42 U/L (male), 27 U/L (female)]	11 (20.4%)	6 (18.2%)	0.803
ALP	> ULN [338 U/L]	8 (14.8%)	6 (18.2%)	0.678
T-BIL	> ULN [1.2 mg/dL]	5 (9.3%)	3 (9.1%)	0.979
BUN	> ULN [20 mg/dL]	14 (25.9%)	5 (15.2%)	0.238
S-Cr	> ULN [1.0 mg/dL (male), 0.8 mg/dL (female)]	11 (20.4%)	5 (15.2%)	0.542
Hb	< LLN [13.0 g/dL (male), 12.0 g/dL (female)]	31 (57.4%)	27 (81.8%)	0.019*
WBC	< LLN [3.8 ×10 ³ /μL]	9 (16.7%)	8 (24.2%)	0.387
PLT	< LLN [14.0 ×10 ⁴ /μL]	12 (22.2%)	9 (27.3%)	0.593
Steroid	Administrated	26 (48.1%)	10 (30.3%)	0.101

sIL-2R: human soluble interleukin-2 receptor, LDH: lactate dehydrogenase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, T-BIL: total bilirubin, BUN: blood urea nitrogen, S-Cr: serum creatinine, Hb: hemoglobin, WBC: white blood cell, PLT: platelet, ULN: upper limit of normal value, LLN: lower limit of normal value, *p<0.05

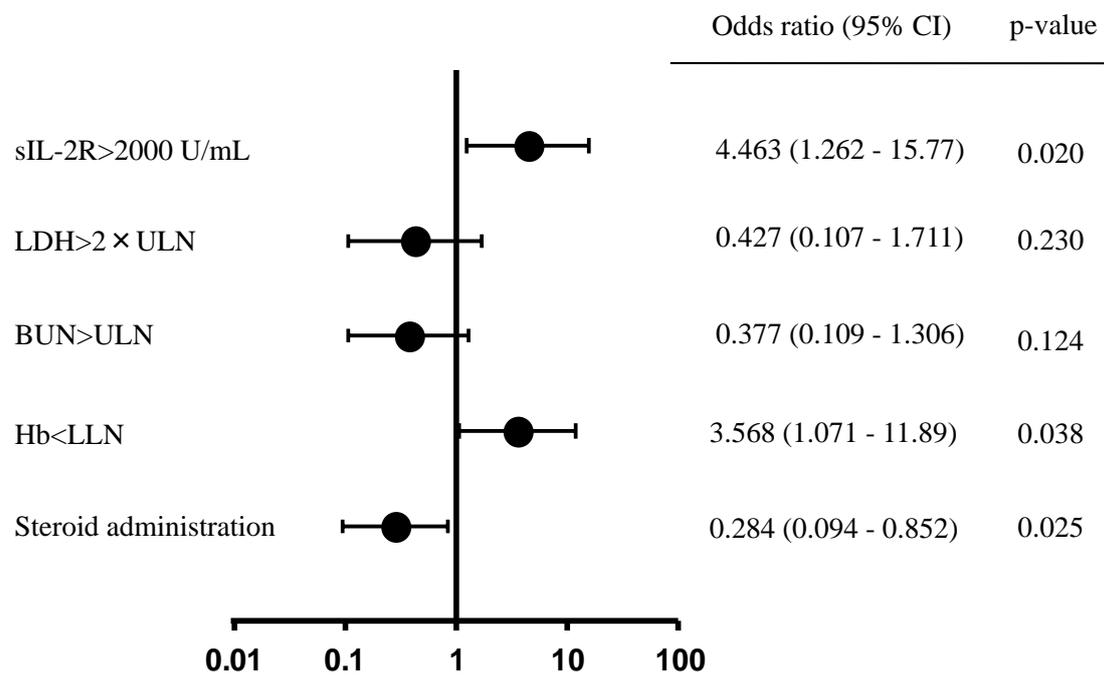


Fig. 2 Multivariate analysis

sIL-2R: human soluble interleukin-2 receptor, LDH: lactate dehydrogenase, BUN: blood urea nitrogen, Hb: hemoglobin, 95% CI: 95% confidence interval, ULN: upper limit of normal value, LLN: lower limit of normal value

第4節 考 察

これまでの報告²¹⁾で **Infusion reaction** 発現との関連性が指摘されている項目として、**sIL-2R**>2000 U/mL、**Hb**<基準値下限、**LDH**>基準値上限 2 倍が挙げられる。**LDH** は非ホジキンリンパ腫の予後を評価する代表的な指標である国際予後指数において最も影響の大きい項目の一つであり²³⁾、**sIL-2R** はリンパ腫の治療開始時に高値の患者において寛解率、5年間生存率が有意に低く、予後が悪くなる²⁴⁾。本研究では、リンパ腫と関連が深く、また日常的に測定しやすい臨床検査値を対象に、**B** 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する **RTX** 投与による **Infusion reaction** 発現のリスク因子について調査を行った。

多変量解析の結果、**sIL-2R**>2000 U/mL、**Hb**<基準値下限の二項目が **Infusion reaction** の発現頻度を高め、ステロイド投与により **Infusion reaction** の発現を抑制することが分かった。一方、**LDH**>基準値上限 2 倍の項目については有意差は見られなかった。また、他の項目についても同様に有意差は見られなかった。**LDH** は国際予後指数に用いられるだけでなく、臨床において腫瘍に関係の深い値である。先の報告では **LDH**>基準値上限 2 倍は **Infusion reaction** 発現との関連が指摘されていた²¹⁾ が、今回の調査では **LDH**>基準値上限 2 倍に有意差は認められなかった。臨床現場では **LDH** が高い患者に対してステロイド前投与を行う傾向があるため、**LDH** が高い患者において特異的に体温上昇が抑制され、**Infusion reaction** が起こりにくくなっていた可能性があるが、今回の調査では多変量解析を用いることでステロイド投与による交絡を補正することができた。**Infusion reaction** の発生機序は未だに完全には解明されていないが、**Tumour necrosis factor- α** 、**Interleukin-6** などのサイトカインの放出により一過性の炎症やアレルギー反応を起こすためである^{14,17)} と報告されており、サイトカインが **Infusion reaction** 発現を予測するうえで重

要な因子であると考えられる。そのため、LDHのような広く汎用される臨床検査値では高い精度で Infusion reaction の発現を予測することは困難であると考えられる。

sIL-2R は活性化 T 細胞上に発現し、活性化プロセスの進行に伴って血中に可溶性の分子として遊離されるが、非ホジキンリンパ腫などのリンパ系腫瘍などで高値が示されること^{25, 26)}、腫瘍細胞量は Infusion reaction 発現のリスク因子であること²⁰⁾が報告されている。今回の調査で sIL-2R>2000 U/mL の高値が Infusion reaction 発現のリスク因子になることが示されたが、この結果は腫瘍細胞量が Infusion reaction のリスク因子であることに裏付けられることになり、さらに腫瘍細胞量の測定より簡易な方法で Infusion reaction の発現を予測できることが示された。

今回の調査では Hb の低下が Infusion reaction 発現のリスク因子となることが示されたが、その原因として骨髄障害や貧血が考えられる。骨髄障害については、先の報告で Infusion reaction 発現のリスク因子となることが示されている¹⁹⁾。骨髄障害により血球産生能が低下し、Hb の低下が引き起こされている可能性がある。また、貧血については、中でも二次性貧血が関わっている可能性があり、その原因として悪性腫瘍による慢性炎症と腎不全によるエリスロポエチンの低下が考えられる。また、BUN、S-Cr は、腎機能の評価として用いられるが、今回の調査では Infusion reaction の発現との関連性が認められなかった。

結論として、sIL-2R>2000 U/mL、Hb<基準値下限は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する RTX 投与による Infusion reaction 発現のリスク因子であり、ステロイド投与が RTX 投与による Infusion reaction 発現の抑制因子であることが明らかになった。RTX の用法においては、RTX 投与前に抗ヒスタミン剤および解熱鎮痛剤を投与することは原則とされているが、特に臨床検査値が sIL-2R>2000

U/mL あるいは Hb<基準値下限の患者には、RTX の Infusion reaction 回避のために積極的にステロイドを前投与していくことが、臨床現場における Infusion reaction 発現を抑制するために重要であることが明らかになった。

第2章 多発性骨髄腫患者に対する Lenalidomide 投与による 血小板減少に関する指標の確立

第1節 緒言

LEN は経口投与可能な、再発または難治性の多発性骨髄腫および5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群に対する治療薬である。深い奏効や生活の質の維持・向上を得るためには一定の期間にわたって投与を継続することが重要であると考えられており²⁷⁾、骨髄抑制などの有害事象を十分に管理しながら治療継続を図ることが求められている。

LEN の有害事象については、再発または難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験において、LEN と Dexamethasone との併用療法では grade 3 の好中球減少症と血小板減少症の発現が高率で報告²⁸⁻³⁰⁾ されている。好中球減少症については Palumbo ら³¹⁾ が好中球減少のリスク因子の解析を行い、その対策についても報告^{32,33)} がある。一方、血小板減少症については Dimopoulos ら³⁴⁾ は治療継続のために十分なモニタリングが必要あることを報告しているが、血小板減少のリスク因子については明確にされていない。

そこで本研究では、臨床現場における LEN 治療を安全に行うための情報を得ることを目的として、LEN 投与時の血小板減少発現とそのリスク因子についての解析を行った。

第2節 方法

1. 調査対象

2010年7月から2014年3月に、当院血液内科においてLENが投与開始された多発性骨髄腫患者を対象とした。

2. 調査項目

調査項目は、性別、年齢、投与開始前の Performance status (PS)、多発性骨髄腫のタイプ (M-Type)、International staging system for multiple myeloma (ISS)、LENの1日投与量、PLT、WBC、Hb、S-Cr、血清アルブミン (Serum albumin: ALB)、および「LENの投与中止・延期または投与量が減量となった時点までのPLTの最低値 (PLT_{min})」とし、カルテより遡及的に調査した。副作用の grade はCTCAE v4.0により評価した。PLT_{min}の grade が grade 2以上かつ「LEN投与開始前のPLT (PLT_{pre})の grade」と「PLT_{min}の grade」の差が grade 1以上 (Δ grade \geq 1)であった患者を副作用発現群、それ以外の患者を副作用非発現群とした。

3. 統計解析

統計学的検討はIBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, New York)を用いた。性別、年齢は65歳以上および65歳未満、PSは2以上および2未満、M-TypeはIgGおよびその他 (IgA、IgD、BJP- κ)、ISSはIおよびII・III、LENの1日投与量は25mgおよびそれ以外 (10mg、15mg)に分けた2値変数とした。臨床検査値についてはPLT、WBC、Hb、ALBについては基準値下限、S-Crは基準値上限をもとに2値変数とした。患者を副作用発現群と非発現群の2群に分類し、2群間の差の検定にはFisher's exact testを使用した。さらに、血小板減少の有無を従属変数とし

て、単変量解析において $p < 0.25$ の項目、および $p > 0.25$ の項目ではあるが、臨床的に PLT の減少に影響を及ぼす可能性が高いと考えられる、LEN の 1 日投与量を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析を行った。また、 PLT_{pre} と PLT_{min} の差を ΔPLT として、 PLT_{pre} と ΔPLT の相関については Pearson の積率相関係数を用いた。なお、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

4. 倫理的配慮

本研究は臨床研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会の承認を得た後、実施した (承認番号 192)。

第3節 結果

1. 患者背景

対象患者の多発性骨髄腫 28 症例の背景を **Table 3** に示す。年齢の中央値 (範囲) は 70.5 (55-84) 歳、男性 18 人、女性 10 人であった。

Table 3 Patient characteristics

Characteristics	No. of patients (n = 28)	%
Age, years		
Range	55-84	
Median	70.5	
Mean	68.5	
SD	8.5	
Gender		
Female	10	35.7
Male	18	64.3
PS		
0	2	7.1
1	7	25.0
2	11	39.3
3	8	28.6
Type of multiple myeloma		
IgG	20	71.4
IgA	6	21.4
IgD	1	3.6
BJP- κ	1	3.6
ISS		
I	9	32.1
II	10	35.7
III	9	32.1

SD: standard deviation, PS: performance status, ISS: international staging system for multiple myeloma

2. 血小板減少の評価

1) 血小板減少について

LEN 投与開始から投与中止・延期または投与量が減量となった時点までの PLT 最低値を示す日数の中央値は 15 日（四分位範囲, 8.5-21）であった。

PLT_{pre} と Δ PLT で有意な相関を認めた ($r = 0.674, p < 0.001$) (Fig. 3)。

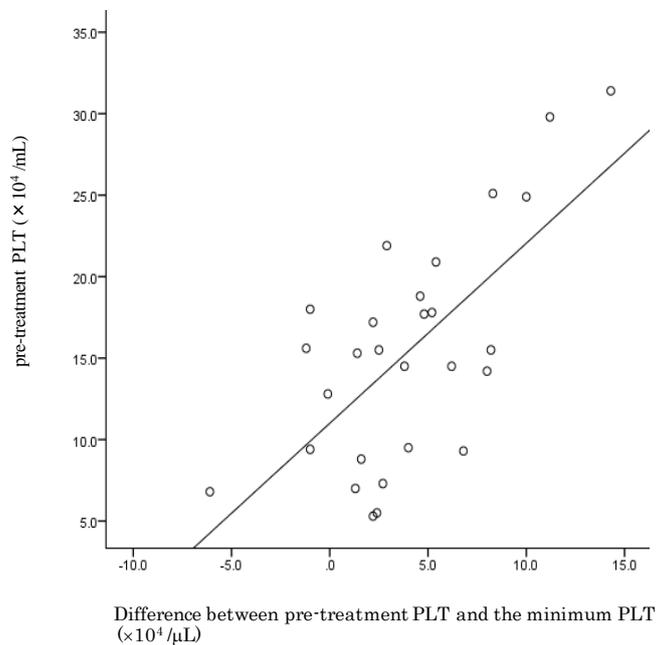


Fig. 3 A correlation between platelet (PLT) count prior to the start of LEN therapy (pre-treatment PLT) and the difference between pre-treatment PLT and the minimum PLT up to the point in time of treatment discontinuation, prolongation, or dosage reduction.

$r = 0.674, p < 0.001$ (Pearson's product-moment correlation)

2) 血小板減少に関するリスク因子について

単変量解析では、 $PLT < \text{基準値下限} (14.0 \times 10^4 / \mu\text{L})$ で有意な差を認めた ($p = 0.011$)。性別、年齢、PS、M-Type、ISS、LEN の 1 日投与量、WBC、Hb、S-Cr、および ALB では有意な差を認めなかった (**Table 4**)。

血小板減少の有無を従属変数とし、単変量解析で $p < 0.25$ の項目である、 $PLT < \text{基準値下限}$ 、 $PS \geq 2$ 、ISS (II, III)、および $p > 0.25$ の項目ではあるが、臨床的に血小板減少に影響を及ぼす可能性が高いと考えられる、LEN の 1 日投与量を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、 $PLT < \text{基準値下限}$ (OR; 15.12, 95% CI; 1.712-133.5, $p = 0.015$) が有意であった (**Fig. 4**)。

Table 4 Univariate analysis

Total patients (n = 28)		Minimum PLT \geq 75000 ($<$ Grade 2)	Minimum PLT $<$ 75000 (\geq Grade 2) and (Δ Grade \geq 1)	p-value*	
Gender	female	7 (35.0 %)	3 (37.5 %)	1.000	
	male	13 (65.0 %)	5 (62.5 %)		
Age	$<$ 65 (year)	6 (30.0 %)	3 (37.5 %)	1.000	
	\geq 65 (year)	14 (70.0 %)	5 (62.5 %)		
PS	$<$ 2	8 (40.0 %)	1 (12.5 %)	0.214	
	\geq 2	12 (60.0 %)	7 (87.5 %)		
Type of multiple myeloma	IgG	14 (70.0 %)	6 (75.0 %)	1.000	
	other (IgA, IgD, B μ P- κ)	6 (30.0 %)	2 (25.0 %)		
ISS	I	8 (40.0 %)	1 (12.5 %)	0.214	
	II, III	12 (60.0 %)	7 (87.5 %)		
Initial dosage	25 mg	4 (20.0 %)	1 (12.5 %)	1.000	
	Other (10 mg, 15 mg)	16 (80.0 %)	7 (87.5 %)		
PLT	$<$ LLN	4 (20.0 %)	6 (75.0 %)	0.011	LLN : 14.0 ($\times 10^3/\mu$ L)
	\geq LLN	16 (80.0 %)	2 (25.0 %)		
WBC	$<$ LLN	9 (45.0 %)	5 (62.5 %)	0.678	LLN : 3.8 ($\times 10^3/\mu$ L)
	\geq LLN	11 (55.0 %)	3 (37.5 %)		
Hb	$<$ LLN	15 (75.0 %)	8 (100.0 %)	0.281	LLN : 12 (Female), 13 (Male) (g/dL)
	\geq LLN	5 (25.0 %)	0 (0.0 %)		
S-Cr	\leq ULN	10 (50.0 %)	4 (50.0 %)	1.000	ULN : 0.8 (Female), 1.0 (Male) (mg/dL)
	$>$ ULN	10 (50.0 %)	4 (50.0 %)		
ALB	$<$ LLN	14 (70.0 %)	5 (62.5 %)	1.000	LLN : 3.9 (g/mL)
	\geq LLN	6 (30.0 %)	3 (37.5 %)		

*: Fisher's exact test, Δ Grade: the difference between pre-treatment PLT grade and minimum PLT grade, PS: performance status, ISS: international staging system for multiple myeloma, ULN: upper limit of normal value, LLN: lower limit of normal value

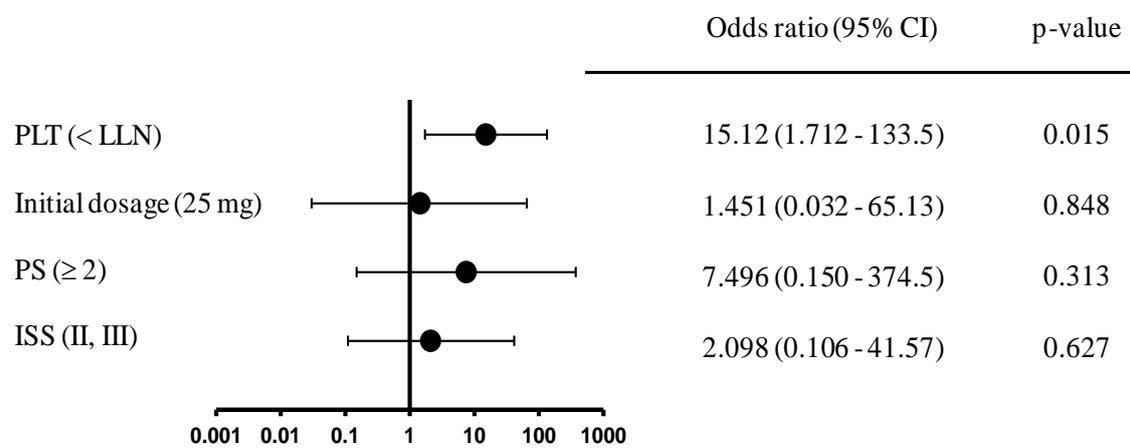


Fig. 4 Multivariate analysis

95% CI: 95% confidence interval, LLN: lower limit of normal value, PS: performance status, ISS: international staging system for multiple myeloma

第4節 考 察

今回、LEN を服用した多発性骨髄腫患者を対象に、血小板減少に関する指標を確立するために本研究を実施した。これまでの本邦における研究では、LEN 投与後の副作用発現状況の報告については数報^{35,36)} あるが、血小板減少のリスク因子を解析した報告はない。

LEN と Dexamethasone との併用療法による血小板減少症は高率で発現することが報告²⁸⁻³⁰⁾ されているが、本研究ではほぼ全例で血小板減少の副作用が認められた。血小板減少の発現時期については、Dimopoulos ら³⁴⁾ は grade 3 または grade 4 の副作用の多くが投与初期 1 カ月以内に発現していることを報告しているが、今回 LEN 投与開始から PLT 最低値を示すまでの日数の中央値は 15 日 (四分位範囲, 8.5-21) であり、LEN 投与開始初期は特に血小板減少に注意し、慎重にモニタリングを行う必要があると考えられる。

PLT_{min} について、副作用発現群と副作用非発現群の 2 群間で単変量解析を行った結果、LEN 投与開始時の PLT<基準値下限において grade 2 以上の血小板減少の副作用の発現が有意に高かった。また、多変量解析の結果でも、PLT<基準値下限において grade 2 以上の血小板減少の副作用の発現が有意に高かった。このことから、LEN 投与開始時に PLT の基準値が下限未満であることは、grade 2 以上の血小板減少の副作用発現のリスク因子であることが分かった。LEN 投与を安全に継続するためには、LEN 投与開始前の PLT が基準値下限より高い値であることが重要であると考えられる。また、PLT_{pre} と Δ PLT の間で有意な相関が認められた。この結果より、PLT_{pre} が高い値を示すほど、PLT の減少幅が大きくなることが分かった。PLT_{pre} が基準値内であっても慎重なモニタリングが必要であると考えられる。以上より、多発性骨髄腫患者に対して LEN を投与開始する際に、特に、

PLT_{pre} に注意することが重要であることが明らかになった。一方、性別、年齢、PS、M-Type、ISS、LEN の 1 日投与量、WBC、Hb、S-Cr、および ALB では、血小板減少の発現に有意な差は認められなかった。好中球減少症については Palumbo ら³¹⁾ が、女性、65 歳以上、PS 低下、病態の進行および低 ALB がリスク因子であることを報告しているが、本研究において、血小板減少の副作用発現のリスク因子であると認められなかった。

本研究では、多発性骨髄腫患者に対する LEN 投与開始前の PLT が基準値下限未満の患者については、血小板減少に伴う出血症状をより慎重にモニタリングする必要があることが明らかになった。本研究は、LEN 投与に伴う血小板減少のリスクを LEN 投与前の PLT の値をチェックするのみで簡便に予想できることを解明したという点で非常に重要である。

第3章 抗上皮成長因子受容体抗体薬投与患者の低カリウム血症 発現に関する指標の確立

第1節 緒言

EGFR は大腸癌を含む様々ながんにおいて発現しており、がんの浸潤や転移と関連していると考えられている。現在、抗 EGFR 抗体薬は、結腸・直腸がん、頭頸部がんに対する治療薬として使用されており、がん細胞の表面に出ている EGFR の受容体に結合することで、がんの増殖を抑え、単独もしくは従来の殺細胞性抗がん剤と併用することにより、がん患者の生存期間を大幅に延長することが報告されている²⁾。

抗 EGFR 抗体薬の副作用には臨床試験および市販後調査にて電解質異常が報告³⁷⁻³⁹⁾されている。中でも低マグネシウム血症の副作用については発現頻度、リスク因子等の詳細な報告⁴⁰⁾があり、その対策についても報告^{41, 42)}がある。一方、低カリウム血症の副作用については発現頻度の報告^{43, 44)}はあるものの、低カリウム血症発現のリスク因子についてはいずれの報告についても明確にされていない。

そこで本研究では、臨床現場における抗 EGFR 抗体薬治療を安全に行うための情報を得ることを目的として、抗 EGFR 抗体薬投与時の低カリウム血症発現とそのリスク因子についての解析を行った。

第2節 方法

1. 調査対象

2010年2月から2013年3月に、当院において抗EGFR抗体薬が投与された患者を対象とした。

2. 調査項目

調査項目は抗EGFR抗体薬投与時の患者の年齢、性別、がん腫（大腸がん、頭頸部がん）、病期（stage）、PS、抗EGFR抗体薬の種類（Cetuximab、Panitumumab）、併用レジメン（抗EGFR抗体薬単独、抗EGFR抗体薬と他のレジメンとの組み合わせ）、S-Kに影響を与える薬剤の併用（低カリウム血症誘発薬、高カリウム血症誘発薬）、S-K、血清ナトリウム値（Serum sodium: S-Na）、S-Cr、AST、ALT、PLT、WBC、およびHbとし、カルテより遡及的に調査した。調査期間は抗EGFR抗体薬投与開始から終了後4週間とした。なお、Antoniouら⁴⁵⁾、Chapagainら⁴⁶⁾の論文より、低カリウム血症誘発薬は利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く）、高カリウム血症誘発薬はカリウム保持性利尿剤、交感神経β受容体遮断薬、カリウムサプリメント、非ステロイド性抗炎症薬（Non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）、およびレニン-アンジオテンシン系阻害薬（Renin-angiotensin system inhibitor: RAS-I）とした。

副作用のgradeはCTCAE v4.0により評価した。S-Kの最低値（S-K_{min}）のgradeがgrade 1以上かつ「投与前S-K（S-K_{pre}）のgrade」と「S-K_{min}のgrade」の差がgrade 1以上（ Δ grade \geq 1）であった患者を副作用発現群とし、それ以外の患者を副作用非発現群とした。

3. 統計解析

統計学的検討は IBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, New York) を用いた。性別、65 歳以上および 65 歳未満、がん腫は大腸がんおよび頭頸部がん、stage は I・II・III および IV、PS は 0 および 1・2・3、抗 EGFR 抗体薬の種類は Cetuximab および Panitumumab、抗 EGFR 抗体薬単独および併用レジメン、低カリウム血症誘発薬の有無、高カリウム血症誘発薬の有無に分けた 2 値変数とした。臨床検査値については S-Na、PLT、WBC、Hb については基準値下限、S-Cr、AST、ALT については基準値上限をもとに 2 値変数とした。患者を副作用発現群と非発現群の 2 群に分類し、2 群間の差の検定には Fisher's exact test を使用した。さらに、S-K 減少の有無を従属変数とし、単変量解析において $p < 0.25$ の項目、および $p > 0.25$ の項目ではあるが、臨床的に S-K 減少に影響を及ぼす可能性が高いと考えられる「低カリウム血症誘発薬の併用」を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析を行った。なお、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

4. 倫理的配慮

本研究は臨床研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会の承認（承認番号 152）および岐阜薬科大学の倫理委員会の承認（承認日 2013 年 3 月 14 日）を得た後、実施した。

第3節 結果

1. 患者背景

対象患者 51 症例の背景を **Table 5** に示す。年齢の中央値 (四分位範囲) は 66 (63-72) 歳、男性 27 人、女性 24 人であった。

Table 5 Patient characteristics

Characteristics	No. of patients (n = 51)	%
Age, years		
Median (Interquartile range)	66 (63-72)	
Gender		
Female	24	47.1
Male	27	52.9
Type of cancer		
Colorectal cancer	43	84.3
Head and neck cancer	8	15.7
Cancer staging		
Stage I	1	2.0
Stage II	0	0.0
Stage III	3	5.9
Stage IV	47	92.2
Performance status		
0	30	58.8
1	15	29.4
2	5	9.8
3	1	2.0
Anti-EGFR monoclonal antibody		
Cetuximab	34	66.7
Panitumumab	17	33.3
Multiagent regimen		
Anti-EGFR monoclonal antibody alone	21	41.2
FOLFOX	6	11.8
FOLFIRI	15	29.4
Irinotecan	8	15.7
FP	1	2.0
Hypokalemia induced drug		
Non-potassium sparing diuretics	7	
Hyperkalemia induced drug		
Potassium sparing diuretics	1	4.2
β adrenergic receptor blockers	1	4.2
Potassium supplements	1	4.2
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	11	45.8
Renin-angiotensin system inhibitors	10	41.7

EGFR: epidermal growth factor receptor, FOLFOX: 5-FU+Leucovorin+Oxaliplatin, FOLFIRI: 5-FU+Leucovorin+Irinotecan, FP: 5-FU+Cisplatin

2. 低カリウム血症発現の評価

1) 低カリウム血症について

grade が 1 以上増加かつ grade 1 以上の低カリウム血症発現例は 51 例中 21 例 (41.2%) であった。grade が 1 以上増加かつ grade 2 以上の重篤な低カリウム血症発現例は 51 例中 5 例 (9.8%) であった。grade が 1 低下するまでの日数 (四分位範囲) は 28 (14-67) 日であった。

2) 低カリウム血症発現のリスク因子について

単変量解析では、grade 1 以上の低カリウム血症の副作用を回避する項目は、「高カリウム血症誘発薬の併用」で有意な差を認めた ($p = 0.010$)。年齢、性別、がん腫、stage、PS、抗 EGFR 抗体薬の種類、併用レジメン、低カリウム血症誘発薬、S-Na、S-Cr、AST、ALT、PLT、WBC、および Hb では有意な差を認めなかった (Table 6)。

S-K 減少の有無を従属変数とし、単変量解析で $p < 0.25$ の項目である、「高カリウム血症誘発薬の併用」、「抗 EGFR 抗体薬と併用群」、および $p > 0.25$ の項目ではあるが、臨床的に S-K 減少に影響を及ぼす可能性が高いと考えられる「低カリウム血症誘発薬の併用」を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、「高カリウム血症誘発薬の併用」 (OR; 0.138, 95% CI; 0.033-0.581, $p = 0.007$) が有意であった (Fig. 5)。

Table 6 Univariate analysis

Total patients (n = 51)	Minimum S-K value ≥ 3.6 (mEq/mL) ($<$ Grade 1)	Minimum S-K value $<$ 3.6 (mEq/mL) (≥ Grade 1) and (Δ Grade ≥ 1)	p-value*	
Age				
< 65 (year)	11 (36.7 %)	6 (28.6 %)	0.763	
≥ 65 (year)	19 (63.3 %)	15 (71.4 %)		
Gender				
Female	15 (50.0 %)	9 (42.9 %)	0.777	
Male	15 (50.0 %)	12 (57.1 %)		
Type of cancer				
Colorectal cancer	25 (83.3 %)	18 (85.7 %)	1.000	
Head and neck cancer	5 (16.7 %)	3 (14.3 %)		
Stage				
I, II, III	2 (6.7 %)	2 (9.5 %)	1.000	
IV	28 (93.3 %)	19 (90.5 %)		
Performance status				
0	18 (60.0 %)	12 (57.1 %)	1.000	
1, 2, 3	12 (40.0 %)	9 (42.9 %)		
Type of anti-EGFR antibody				
Cetuximab	21 (70.0 %)	13 (61.9 %)	0.563	
Panitumumab	9 (30.0 %)	8 (38.1 %)		
Combination chemotherapy				
Anti-EGFR antibody alone	15 (50.0 %)	6 (28.6 %)	0.156	
Combination chemotherapy	15 (50.0 %)	15 (71.4 %)		
Hypokalemia induced drug				
Therapy	3 (10.0 %)	4 (19.05 %)	0.427	
Non therapy	27 (90.0 %)	17 (80.95 %)		
Hyperkalemia induced drug				
Therapy	19 (63.3 %)	5 (23.8 %)	0.010	
Non therapy	11 (36.7 %)	16 (76.2 %)		
Serum sodium				
< LLN	7 (23.3 %)	5 (23.8 %)	1.000	LLN : 138 (mEq/mL)
≥ LLN	23 (76.7 %)	16 (76.2 %)		
Serum creatinine				
≤ ULN	26 (86.7 %)	19 (90.5 %)	1.000	ULN : 1.0 (Male), 0.8 (Female) (mg/dL)
> ULN	4 (13.3 %)	2 (9.5 %)		
Asparate aminotransferase				
≤ ULN	19 (63.3 %)	13 (61.9 %)	1.000	ULN : 33 (IU/L)
> ULN	11 (36.7 %)	8 (38.1 %)		
Alanine aminotransferase				
≤ ULN	23 (76.7 %)	16 (76.2 %)	1.000	ULN : 42 (Male), 27 (Female) (IU/L)
> ULN	7 (23.3 %)	5 (23.8 %)		
PLT				
< LLN	9 (30.0 %)	3 (14.3 %)	0.315	LLN : 14.0 ($\times 10^3/\mu$ L)
≥ LLN	21 (70.0 %)	18 (85.7 %)		
WBC				
< LLN	6 (20.0 %)	4 (19.05 %)	1.000	LLN : 3.8 ($\times 10^3/\mu$ L)
≥ LLN	24 (80.0 %)	17 (80.95 %)		
Hb				
< LLN	26 (86.7 %)	17 (80.95 %)	0.702	LLN : 13 (Male), 12 (Female) (g/dL)
≥ LLN	4 (13.3 %)	4 (19.05 %)		

*: Fisher's exact test, S-K: Serum potassium, Δ Grade: the difference between pre-treatment S-K grade and minimum S-K grade, ULN: upper limit of normal value, LLN: lower limit of normal value

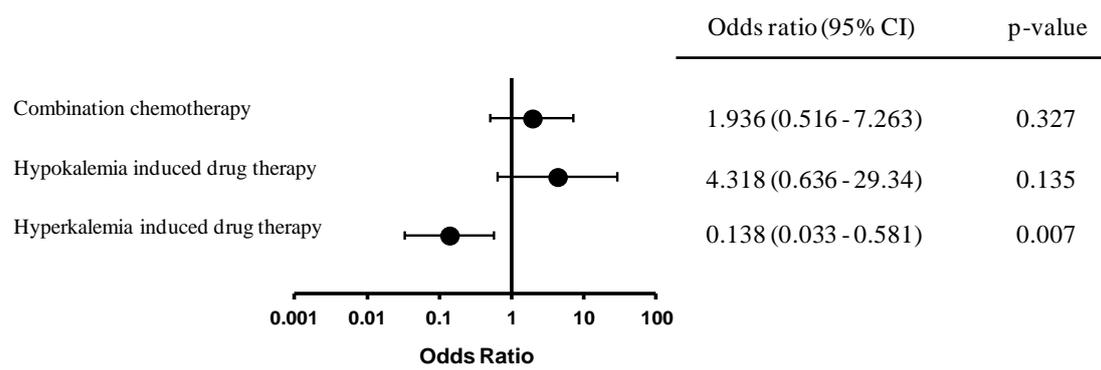


Fig. 5 Multivariate analysis

95% CI: 95% confidence interval

第4節 考 察

今回、抗 EGFR 抗体薬投与時の低カリウム血症発現のリスク因子を確立するために本研究を実施した。これまで行われてきた研究では、抗 EGFR 抗体薬投与に伴う低カリウム血症発現のリスク因子を解析した報告はない。

単変量解析および多変量解析の結果、「高カリウム血症誘発薬の併用」が grade 1 以上の低カリウム血症の副作用の発現を有意に低下させた。このことから、「高カリウム血症誘発薬の併用」が grade 1 以上の低カリウム血症の副作用のリスク回避因子であることが分かった。抗 EGFR 抗体薬投与時に、NSAIDs、RAS-I 等の高カリウム血症誘発薬を服用していない患者では、頻回に S-K に注意した臨床検査値モニタリングが、副作用回避のために重要であると考えられる。一方、年齢、性別、がん腫、stage、PS、抗 EGFR 抗体薬の種類、併用レジメン、低カリウム血症誘発薬、S-Na、S-Cr、AST、ALT、PLT、WBC、および Hb では、低カリウム血症発現に有意な差は認められなかった。抗 EGFR 抗体薬投与時の低マグネシウム血症の発現については、Tejpar ら⁴⁰⁾によりリスク因子が報告されているが、本研究では低カリウム血症発現について、患者の要因、臨床検査値の要因のいずれもリスク因子とは認められなかった。

本研究では、抗 EGFR 抗体薬投与に伴う低カリウム血症発現のリスクが高カリウム血症誘発薬の投与の有無により予測できることが明らかになった。このように本研究は、抗 EGFR 抗体薬投与患者では、S-K を上昇させる薬剤を併用していない患者に対しては、S-K の測定を頻回に実施するよう薬学的に介入する必要があることを解明したという点で非常に重要である。

第4章 Bevacizumab 併用化学療法による尿蛋白発現に關与する リスク因子の解析

第1節 緒言

分子標的薬である BV は、ヒト血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF) に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。腫瘍細胞において、VEGF と特異的に結合することにより、VEGF の生物活性を阻害する。その結果、腫瘍組織での血管新生を抑制し、抗腫瘍効果を發揮する⁴⁷⁾。BV は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発の非小細胞がんおよび手術不能又は再発乳がんの標準的な化学療法に併用され、その有効性が示されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。また、分子標的薬の作用機序は、これまでの殺細胞性抗がん剤と異なるため、特異的な副作用に注意が必要である。BV の代表的な副作用としては、血圧上昇、蛋白尿、出血などがある。特に蛋白尿の発現頻度は30%から40%と報告されており、grade 1、grade 2 が大部分を占め grade 3、grade 4 に至ることはまれである⁵¹⁾。しかし、蛋白尿が grade 3 を超える場合や grade 4 に至った例では投薬中止も検討され⁵²⁾、中止となった場合には BV による十分な抗腫瘍効果が得られないことになる。また、BV と化学療法が併用されると、化学療法単独と比較すると、蛋白尿発現リスクが 4.79 倍になる報告⁵³⁾がある。しかしながら、BV 投与後の蛋白尿発現に關連する報告は少なく、そのリスク因子については明確にされていない。

そこで、本研究では、BV 併用化学療法を受けた患者を対象に、遡及的に調査を実施し、蛋白尿の発現に關与するリスク因子について検討した。

第2節 方法

1. 調査対象

2010年2月から2011年2月の間に、当院においてBV併用療法を施行した20歳以上の患者を対象とした。なお、化学療法開始時に多臓器に原発腫瘍を有していた患者、ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている患者、コントロール不良の糖尿病を有する患者およびBV併用化学療法を1サイクル完遂できずに治療を中断した患者は対象から除外した。

2. 調査項目

調査項目としては、患者の性別、年齢、身長、体重、がん腫とステージ分類、併用レジメン、BVの投与量、血圧、降圧剤の投与の有無、NSAIDsの投与の有無、蛋白尿の有無およびgrade分類、血清電解質（S-Na、S-K）、S-Cr、BUN、AST、ALT、T-BIL、空腹時血糖について、カルテより遡及的に調査した。また、蛋白尿の重症度はCTCAE v3.0により評価した。

3. 統計解析

統計学的検討はIBM SPSS Statistics 18.0J (Armonk, New York) を用いた。患者を蛋白尿非発現群および蛋白尿発現群の2群に分類し、名義変数についてはFisher's exact probability test、連続変数についてはStudent's *t*-test を使用し、蛋白尿発現に個々の因子が有意に関連しているか否かを評価した。なお、年齢はWorld Health Organization による高齢者65歳以上および65歳未満に分け、Body Mass Index (BMI) は日本肥満学会の判定基準により肥満25以上および25未満に分けた2値変数とした。がん腫は解析対象のがん腫とそれ以外のがん腫に分けた2値

変数とした。同様にレジメンも解析対象のレジメンとそれ以外のレジメンに分けた 2 値変数とした。血圧は、日本の高血圧治療ガイドライン 2009 年度の基準により、収縮期血圧が 130 mmHg 以上および 130 mmHg 未満で、拡張期血圧は 85 mmHg 以上および 85 mmHg 未満に分けた 2 値変数とした。その後、蛋白尿非発現群と蛋白尿発現群の 2 群を従属変数として、多重ロジスティック回帰分析を行った。なお、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

4. 倫理的配慮

本研究は臨床研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会の承認（承認番号 86）を得た後、実施した。

第3節 結果

1. 患者背景

BV 併用療法を施行した患者は 47 人で、そのうち、尿検査が実施されていなかった 4 人、初回尿検査時に蛋白尿が発現していた 9 人を除外した (Fig. 6)。蛋白尿発現の追跡調査が可能であった 34 人のうち、蛋白尿非発現群は 24 人 (70.6%)、蛋白尿発現群が 10 人 (29.4%) であった。蛋白尿が発現した患者のうち、grade 1 が 8 人 (23.5%)、grade 2 が 2 人 (5.9%) であった。なお、対象患者 34 人中、男性が 19 人、女性が 15 人で、平均年齢は 63.9 ± 11.9 (mean \pm standard deviation) 歳であった。がん腫は直腸がんが 12 人、結腸がんが 10 人、非小細胞肺癌が 12 人であった。併用レジメンは mFOLFOX (fluorouracil、leucovorin、oxaliplatin) が 11 人、XELOX (capecitabine、oxaliplatin) および PMT (pemetrexed) が 8 人、FOLFIRI (fluorouracil、leucovorin、irinotecan) および CBDCA + TAX (carboplatin、paclitaxel) が 2 人、CDDP + PMT (cisplatin、pemetrexed)、Erlotinib および S-1/L-OHP (tegafur gimeracil oteracil potassium、oxaliplatin) が 1 人であった。その他の患者情報を Table 7 に示した。

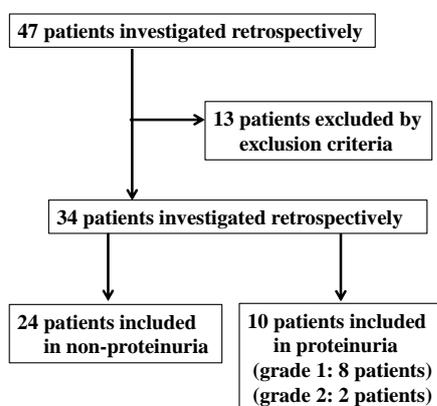


Fig. 6 Subject selection and number of subjects analyzed

Table 7 Demographic characteristics of the patients

		n	Mean ± SD (Median)
Total patients		34	
Gender (female/male)		15/19	
Age (years)		34	63.9 ± 11.9 (65.0)
BMI		33	21.9 ± 3.3 (21.4)
		n	%
Diagnosis	Rectal cancer	12	35.3
	Colon cancer	10	29.4
	Non-small-cell lung cancer	12	35.3
Multiagent regimen	mFOLFOX ^{a)}	11	32.4
	XELOX ^{b)}	8	23.5
	PMT ^{c)}	8	23.5
	FOLFIRI ^{d)}	2	5.9
	CBDCA + TAX ^{e)}	2	5.9
	CDDP + PMT ^{f)}	1	2.9
	Erlotinib ^{g)}	1	2.9
	S-1/L-OHP(SOX) ^{h)}	1	2.9
Stage	III	8	23.5
	IV	26	76.5

SD: standard deviation, BMI: Body Mass Index, a): fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, b): capecitabine, oxaliplatin, c): pemetrexed, d): fluorouracil, leucovorin, irinotecan, e): carboplatin, paclitaxel, f): cisplatin, pemetrexed, g): erlotinib, h): tegafur gimeracil oteracil potassium, oxaliplatin

2. 蛋白尿発現に影響を与えるリスク因子の検討

蛋白尿の発現に関与するリスク因子について解析した単変量解析の結果では、体重当たりの投与量、空腹時血糖値の2項目が尿蛋白発現に関与する因子であった (**Table 8**)。また、 $p < 0.25$ の因子としては、性別、結腸がん、体重当たりの投与量、降圧剤投与の有無、併用レジメン (mFOLFOX、PMT、CBDCA+TAX)、収縮期血圧 (130 mmHg 以上)、空腹時血糖であった。

蛋白尿の発現を従属変数とし、単変量解析で $p < 0.25$ の因子である、性別、結腸がん、体重当たりの投与量、降圧剤投与の有無、収縮期血圧を独立変数とし多重ロジスティック回帰分析を行った。なお、体重当たりの投与量における連続変数のカットオフ値を ROC curve によって求めたところ、5.0 mg/kg であった。多重ロジスティック回帰分析には、このカットオフ値を用いた。なお、欠損値の存在する血糖値および多重共線性の問題を配慮し併用レジメン (mFOLFOX、PMT、CBDCA+TAX) は独立変数に含めなかった。結果を **Fig. 7** に示した。この結果、「収縮期血圧 (130 mmHg 以上)」 (OR; 14.49, 95% CI; 1.326-158.5, $p = 0.028$) に関して有意差が認められた。

Table 8 Univariate analysis for each item and the occurrence of proteinuria

Total patients (n = 34)		Non-proteinuria n = 24 (70.6%)	Proteinuria n = 10 (29.4%)	p-value
Gender	Female	13 (54.2%)	2 (20.0%)	0.128 ^{a)}
	Male	11 (45.8%)	8 (80.0%)	
Age	≥ 65 years	12 (50.0%)	6 (60.0%)	0.595 ^{a)}
	< 65 years	12 (50.0%)	4 (40.0%)	
BMI	≥ 25	6 (25.0%)	3 (30.0%)	0.763 ^{a)}
	< 25	18 (75.0%)	7 (70.0%)	
Diagnosis ^{c)}	Rectal cancer	9 (37.5%)	3 (30.0%)	0.982 ^{a)}
	Colon cancer	5 (20.8%)	5 (50.0%)	0.198 ^{a)}
	Non-small-cell lung cancer	10 (41.7%)	2 (20.0%)	0.418 ^{a)}
Stage	III	5 (20.8%)	3 (30.0%)	0.666 ^{a)}
	IV	19 (79.2%)	7 (70.0%)	
Dosage (mg/kg)		9.5 ± 4.6 (n = 24)	6.8 ± 3.5 (n = 10)	0.005 ^{b)}
NSAIDs	Therapy	3 (12.5%)	1 (10.0%)	0.837 ^{a)}
	Non therapy	21 (87.5%)	9 (90.0%)	
Antihypertensive agent	Therapy	2 (8.3%)	3 (30.0%)	0.138 ^{a)}
	Non therapy	22 (91.7%)	7 (70.0%)	
Multiagent regimen ^{d)}	mFOLFOX	6 (25.0%)	5 (50.0%)	0.232 ^{a)}
	XELOX	7 (29.2%)	1 (10.0%)	0.386 ^{a)}
	PMT	8 (33.3%)	0 (0.0%)	0.072 ^{a)}
	FOLFIRI	1 (4.2%)	1 (10.0%)	0.508 ^{a)}
	CBDCA+ TAX	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0.080 ^{a)}
	CDDP +PMT	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1.000 ^{a)}
	Erlotinib	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1.000 ^{a)}
	S-1/L-OHP	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0.294 ^{a)}
	Systolic blood pressure	≥ 130 mmHg	6 (25.0%)	5 (50.0%)
	< 130 mmHg	18 (75.0%)	5 (50.0%)	
Diastolic blood pressure	≥ 85 mmHg	3 (12.5%)	3 (30.0%)	0.328 ^{a)}
	< 85 mmHg	21 (87.5%)	7 (70.0%)	
Biochemical examination	Serum sodium (mEq/mL)	137.7 ± 4.7 (n = 20)	139.0 ± 2.1 (n = 7)	0.519 ^{b)}
	Serum potassium (mEq/mL)	4.2 ± 0.4 (n = 20)	4.2 ± 0.3 (n = 7)	0.732 ^{b)}
	Serum creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.2 (n = 24)	0.7 ± 0.1 (n = 10)	0.572 ^{b)}
	Blood urea nitrogen (mg/dL)	12.2 ± 3.2 (n = 24)	13.3 ± 3.3 (n = 10)	0.400 ^{b)}
	Aspartate aminotransferase (IU/L)	25.9 ± 10.4 (n = 24)	25.5 ± 8.0 (n = 10)	0.749 ^{b)}
	Alanine aminotransferase (IU/L)	24.3 ± 16.7 (n = 24)	25.6 ± 10.1 (n = 10)	0.613 ^{b)}
	Total bilirubin (mg/dL)	0.7 ± 0.7 (n = 24)	0.6 ± 0.2 (n = 10)	0.321 ^{b)}
	Fasting blood sugar level (mg/dL)	106.7 ± 22.7 (n = 9)	148.0 ± 43.1 (n = 4)	0.038 ^{b)}

a): Fisher's exact probability test was used for nominal variables, and b): Student's t-test was used for continuous variables. Nominal variables are expressed as numbers (%), and continuous variables are expressed as means ± SD. c): Analysis was done for each of the corresponding diagnoses and all other diagnoses (for rectal cancer, the analysis was done for rectal cancer and other cancers). d): Analysis was done for each of the corresponding combination regimens and all other combination regimens.

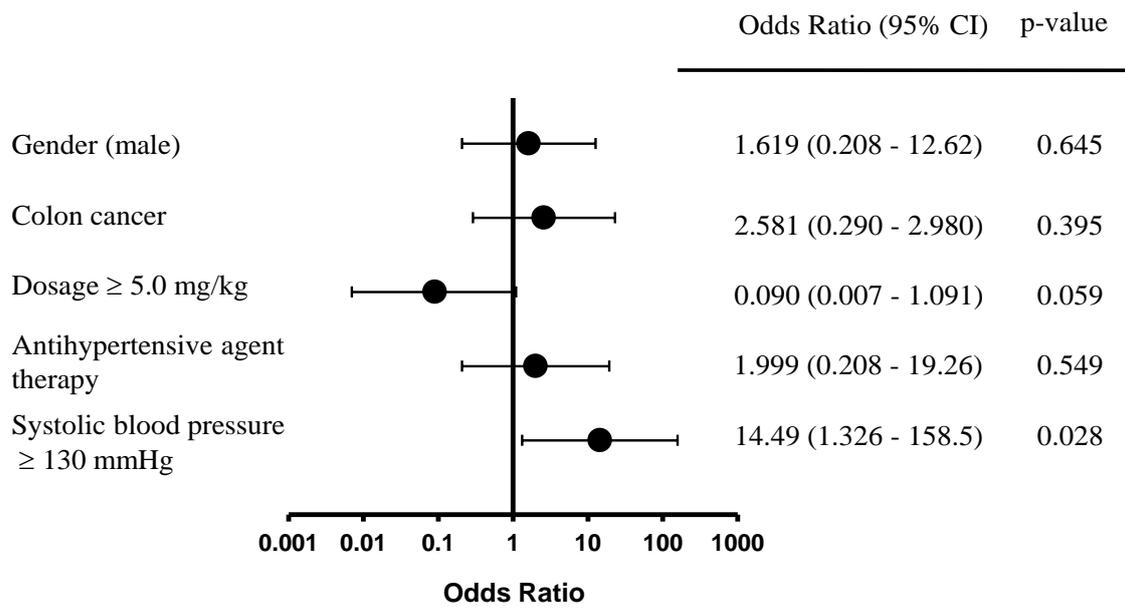


Fig. 7 Multivariate logistic regression analysis for each item and urinary protein expression

95% CI: 95% confidence interval

第4節 考 察

BV の特異的な副作用として蛋白尿が報告されており、蛋白尿が grade 3 (4+または >3.5 g/24 時間) および grade 4 (ネフローゼ症候群) となれば、BV が中止となり⁵²⁾、BV の抗腫瘍効果を十分に得ることができなくなる。BV の抗腫瘍効果を発揮させるために、医療従事者は蛋白尿発現のリスク因子を認識し、BV の投与を受けている患者をモニターしていくことが必要である。しかし、これまでに BV 投与後の蛋白尿の発現に影響を与えるリスク因子について明確にされていない。そこで、BV 併用化学療法における蛋白尿の発現に影響を与えるリスク因子を検討するため、本調査を行うに至った。

本調査において、蛋白尿を発現した患者の割合は 29.4% (10/34) であった。その全症例が grade 1 または grade 2 の蛋白尿であり、grade 3 以上の蛋白尿が発現した症例はなかった。Iwasa⁵¹⁾ らは蛋白尿の発現頻度は 30% から 40% と報告しており (grade は不明)、本研究結果と一致している。また、Wu⁵³⁾ らは grade 3 以上の重症蛋白尿の発現頻度は 2.2% と報告しているが、今回の研究からは grade 1 および grade 2 のみであった。

本検討において、BV 併用化学療法における蛋白尿の発現の独立したリスク因子は収縮期血圧 (130 mmHg 以上) であることが明らかになった。血圧が蛋白尿の発現に関係する報告もあり⁵⁴⁾、BV 併用化学療法の開始時の収縮期血圧が 130mmHg 以上である場合、降圧剤の投与をするなどの対策が必要である。今回、降圧剤投与の有無がリスク因子としては抽出されなかったことから、降圧剤を投与して適切な血圧管理をすることで、蛋白尿発現のリスクおよび蛋白尿の重症化の予防につながると考えられる。

BV の体重当たりの投与量と高蛋白尿 (grade 3 or grade 4) 発現の相対リスク (Relative risk: RR) は低用量 BV (2.5 mg/kg per wk) ではコントロール群 に対して RR = 2.62 (95% CI, 1.61-4.28) 、高用量 BV (5.0 mg/kg per wk) では RR = 8.56 (95% CI; 4.09-17.92) と、蛋白尿の発現は用量依存的に上昇することが報告されている⁵³⁾。また、BV の体重当たりの投与量と蛋白尿発現 (grade 不明) の RR は、低用量群 (BV 3.5 or 7.5 mg/kg per dose) ではコントロール群 に対して RR = 1.4 (95% CI; 1.1-1.7) 、高用量群 (BV 10 or 15 mg/kg per dose) では RR = 2.2 (95% CI; 1.6-2.9) と、用量依存的に上昇すると報告されている⁵⁴⁾。今回の検討では BV の体重当たりの投与量は単解析で有意な差を示したが、多変量解析では交絡が調整され有意な差は認められなかった。BV はがん腫によって添付文書に記載されている投与量が異なる。進行・再発の結腸・直腸がんは 5 mg/kg または 7.5 mg/kg、あるいは 10 mg/kg、非小細胞肺癌は 15 mg/kg であるが、がん腫においてもリスク因子としては抽出されなかった。蛋白尿発現と BV の投与量との関連については、今後、さらに、症例数を増やして蛋白尿の発現について検討する必要がある。

血糖値と蛋白尿の関係に関しては、血糖値が単変量解析で有意な差を示した。糖尿病の罹患がある患者は、蛋白尿発現のリスクがあると報告されており⁵³⁾、血糖値が高い患者および糖尿病の患者に BV を投与する場合には、十分に蛋白尿の発現に注意する必要があると考えられる。

今回、がん腫と蛋白尿の関係に関して、がん腫は単変量解析で有意な差を示さなかった。腎細胞がんと腎細胞がん以外のがんとを比較した報告⁵³⁾では、腎細胞がんは有意に蛋白尿発現のリスクが高くなると報告されているが、日本では、BV が腎細胞がんへの使用が認められていない。現在では、腎細胞がん以外のがんの蛋白尿発現のリスクについての報告はない。本研究でも大腸がんおよび肺癌において蛋白尿の発現に差がみられなかった。

レジメンと蛋白尿の関係に関して、Wuらはプラチナ系抗がん剤を含む化学療法と他の化学療法の比較し、蛋白尿発現のリスクに差がないことから、蛋白尿の発現はレジメンの種類によって大きく影響を受けないと報告している⁵³⁾。今回の研究においてもレジメンの種類で有意な差は認められなかった。

本研究において、BV併用化学療法における蛋白尿の発現の独立したリスク因子は「収縮期血圧 (130 mmHg 以上)」であることが明らかになった。結論として本研究では、BV併用化学療法の開始時の「収縮期血圧が 130 mmHg 以上」である場合、「降圧剤の投与をする」などの対策をして、適切な血圧管理をすることで、蛋白尿発現のリスクおよび蛋白尿の重症化の予防につながる事が明らかになった。

総 括

近年開発された分子標的薬は、単独もしくは従来の殺細胞性抗がん剤と併用することにより、生存期間を大幅に延長することが報告されている。一方、医師と協働して患者に最適な薬物療法を提供することは、病院薬剤師の重要な使命である。薬剤師が分子標的薬の副作用発現におけるリスク因子を解明し、薬学的介入によって安全に薬物療法を継続できるようにすることは非常に重要である。

本研究では、がん治療における、2000年以降に本邦にて発売された分子標的薬・免疫調節薬の臨床現場における副作用軽減を目的とし、著者が病棟において実施した、「薬剤管理指導業務」および「病棟薬剤業務」で蓄積したデータをもとに臨床薬学的検討を行い、副作用発現状況とリスク因子の解析を行い、有用な知見を得た。

第1章では、B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するRTX投与によるInfusion reaction発現のリスク因子についての研究を行った。2010年2月から2013年3月の間に、当院において初めてRTXを投与したB細胞性非ホジキンリンパ腫患者において解析を行った。単変量解析の結果、sIL-2R>2000 U/mL、Hb<基準値下限についてInfusion reaction発現群とInfusion reaction非発現群で有意差が認められた。多変量解析の結果、sIL-2R>2000 U/mL (OR; 4.463, 95% CI; 1.262-15.77, p = 0.020)、Hb<基準値下限(OR; 3.568, 95% CI; 1.071-11.89, p = 0.038)、ステロイド投与 (OR; 0.284, 95% CI; 0.094-0.852, p = 0.025) において有意差が見られた。以上より、RTX投与前のsIL-2R>2000 U/mL、Hb<基準値下限はInfusion reaction発現のリスク因子であり、RTX投与前にステロイドを投与することは、Infusion reaction発現の抑制因子であることが見出された。RTXの用法においては、RTX投与前に抗ヒスタミン剤および解熱鎮痛剤を投与することは原則とされているが、それだ

けではなく、臨床検査値が sIL-2R>2000 U/mL、あるいは Hb<基準値下限の患者には、RTX の Infusion reaction 回避のために積極的にステロイドを前投与していくことが、実臨床における Infusion reaction 発現を抑制するために重要であることを明らかにした。

第 2 章では、2010 年 7 月から 2014 年 3 月に当院血液内科において、LEN が投与された多発性骨髄腫患者の血小板減少症発現とその因子について解析を行った。PLT_{pre} と Δ PLT で有意な相関を認めた ($r = 0.674, p < 0.001$)。単変量解析の結果、LEN 投与開始時に PLT の基準値下限 ($14.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$) 未満で grade 2 以上の血小板減少の副作用の発現が有意に高かった。また、多変量解析の結果でも、PLT<基準値下限において grade 2 以上の血小板減少の副作用の発現が有意に高かった (OR; 15.12, 95% CI; 1.712-133.5, $p = 0.015$)。このことから、LEN 投与開始時に PLT が基準値下限未満であることは、grade 2 以上の血小板減少の副作用発現のリスク因子であることが分かった。このように本研究では、LEN 投与開始前の PLT が基準値下限未満の患者については、血小板減少に伴う出血症状をより慎重にモニタリングする必要があることを明らかにした。本研究は、LEN 投与に伴う血小板減少のリスクを LEN 投与前の PLT の値をチェックするのみで簡便に予想できることを解明したという点で非常に重要である。

第 3 章では、2010 年 2 月から 2013 年 3 月に、当院にて抗 EGFR 抗体薬が投与された患者の低カリウム血症発現のリスク因子について解析を行った。単変量解析および多変量解析の結果、「高カリウム血症誘発薬の併用」が grade 1 以上の低カリウム血症の副作用の発現を有意に低下させた (OR; 0.138, 95% CI; 0.033-0.581, $p = 0.007$)。このことから、高カリウム血症誘発薬を併用することは、grade 1 以上の低カリウム血症の副作用のリスク回避因子であることが分かった。本研究では、抗 EGFR 抗体薬投与に伴う低カリウム血症発現のリスクが高カリウム血症誘発薬

の投与の有無により予測できることを明らかにした。このように本研究は、抗EGFR 抗体薬投与患者では、血清カリウムを上昇させる薬剤を併用していない患者に対しては、血清カリウム値の測定を頻回に実施するよう薬学的に介入する必要があることを解明したという点で非常に重要である。

第4章では、BV 併用がん化学療法により発現する尿蛋白のリスク因子を調査した。対象は2010年2月から2011年2月に当院でBV 併用がん化学療法を受けた患者とした。単変量解析の結果、体重当たりの投与量、空腹時血糖値の2項目が尿蛋白発現に関与する項目であった ($p < 0.05$)。多変量解析の結果、収縮期血圧 (130 mmHg 以上) において尿蛋白の発現が有意に高かった (OR; 14.49, 95% CI; 1.326-158.5, $p = 0.028$)。このことから、収縮期血圧 (130 mmHg 以上) がBV 併用がん化学療法による尿蛋白発現のリスク因子であることが分かった。本研究により、BV 併用化学療法を安全に継続するためには、適切な降圧治療への薬学的介入が必要であることを明らかにした。

ここに報告する第1章から4章までの研究は、2000年以降に本邦において発売された、分子標的薬・免疫調節薬の副作用発現状況とリスク因子について詳述し、臨床現場における副作用の重要な知見を得た。本研究では、従来の殺細胞性抗がん剤には認められなかった、分子標的薬・免疫調節薬の特有な副作用リスク因子を明らかにした。研究により明らかにされた薬学的エビデンスは、「病棟薬剤業務」、「がん患者指導管理業務」を通じて、実臨床における重大な副作用を未然に回避することに繋がり、非常に重要である。

以上、本研究によって得られた知見は、臨床に携わる薬剤師が、がん薬物療法時に薬学的介入を実践する際の極めて有用な指標となり、がん薬物療法の治療を完遂させるための安全かつ有効な治療に貢献することができた。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

また、本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室講師 舘知也先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室助教 野口義紘先生に深く感謝します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立哲夫先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室教授 中村光浩先生に深く感謝します。

本研究を遂行するにあたり、医学的な観点から終始に渡りご指導ご鞭撻を賜りました岐阜市民病院血液腫瘍センター長 高橋健先生に心から感謝の意を表します。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました岐阜市民病院薬剤部長 後藤千寿先生、多岐に渡るご協力を賜りました岐阜市民病院薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

引用文献

- 1) Jabbour EJ, Cortes JE, Kantarjian HM. Tyrosine kinase inhibition: a therapeutic target for the management of chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*, **13**, 1433-1452 (2013).
- 2) Goss GD, Spaans JN. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Oncologist*, **21**, 205-213 (2016).
- 3) 吉村明修, 弦間昭彦, 工藤翔二. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎-専門家会議最終報告. *Jpn. J. Lung Cancer*, **43**, 927-932 (2003).
- 4) 齋藤好信, 弦間昭彦. 分子標的薬による薬剤性肺障害. *医学のあゆみ*, **248**, 103-107 (2014).
- 5) 吉田茂. ゲフィチニブプロスペクティブ調査 (特別調査) 結果報告. *医薬ジャーナル*, **41**, 140-157 (2005).
- 6) アストラゼネカ株式会社. イレッサ[®]錠 250 添付文書. 2015 年版.
- 7) 日本肺がん学会. *EBM の手法による肺癌診療ガイドライン*. 2014 年度版.
- 8) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異の検査の手引き. 第 2.1 版 2014 年.
- 9) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sun-paweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, **361**, 947-957 (2009).
- 10) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K,

- Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, **362**, 2380-2388 (2010).
- 11) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, **11**, 121-128 (2010).
- 12) Press OW, Leonard JP, Coiffier B, Levy R, Timmerman J. Immu-notherapy of Non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 221-240 (2001).
- 13) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, **346**, 235-242 (2002).
- 14) Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cy-tokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*, **94**, 2217-2224 (1999).
- 15) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, Varns C, Rosenberg J, Levy R. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in pa-

- tients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **15**, 3266-3274 (1997).
- 16) Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*, **63**, 803-843 (2003).
 - 17) Lenz HJ. Management and Pre-paredness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *Oncologist*, **12**, 601-609 (2007).
 - 18) Schwartzberg LS, Stepanski EJ, FortnerBV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, Cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer*, **16**, 393-398 (2008).
 - 19) Hong J, Kim JY, Ahn HK, Lee SM, Sym SJ, Park J, Cho EK, Ahn JY, Park S, Lee SP, Shin DB, Lee JH. Bone marrow involvement is predictive of infusion-related reaction during Rituximab administration in patients with B cell lymphoma. *Support Care Cancer*, **21**, 1145-1152 (2013).
 - 20) Hagberg H, Holmbom E. Risk factors for side effects during first infusion of rituximab-definition of a low risk group. *Med Oncol*, **17**, 218-221 (2000).
 - 21) Yasuda M, Tachi T, Umeda M, Usui K, Nagaya K, Osawa T, Ichihashi A, Goto H, Kasahara S, Takahashi T, Teramachi H, Goto C. Analysis of factors influencing the occurrence of infusion reaction after initial treatment with rituximab. *Jpn J Cancer Chemother*, **41**, 975-979 (2014).
 - 22) Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev*, **18**, 465-471 (1999).
 - 23) Park JH, Yoon DH, Kim DY, Kim S, Seo S, Jeong Y, Lee SW, Park CS, Huh J, Suh C. The highest prognostic impact of LDH among International Prognostic Indices

- (IPIs): an explorative study of five IPI factors among patients with DLBCL in the era of rituximab. *Ann Hematol*, **93**, 1755-1764 (2014).
- 24) Goto H, Tsurumi H, Takemura M, Ino-Shimomura Y, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Goto N, Okuno M, Takami T, Seishima M, Moriwaki H. Serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: in combination with the International Prognostic Index. *J Cancer Res Clin Oncol*, **131**, 73-79 (2005).
- 25) Rubin LA, Nelson DL. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med*, **113**, 619-627 (1990).
- 26) Setoyama Y, Imai J, Ishikawa T, Sakaida H, Takaori-Kondo A, Kawamata S, Uchiyama T. Usefulness of the measurement of serum soluble IL-2 receptor alpha chain levels in clinical monitoring of non-Hodgkin lymphoma. *Rinsho Byori*, **42**, 834-842 (1994).
- 27) Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, Corso A, Chen C, Attal M, Spencer A, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*, **95**, 1738-1744 (2010).
- 28) Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dex-amethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, **357**, 2123-2132 (2007).
- 29) Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D,

- Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, **357**, 2133-2142 (2007).
- 30) Chen C, Reece DE, Siegel D, Niesvizky R, Boccia RV, Stadtmauer EA, Abonour R, Richardson P, Matous J, Kumar S, Bahlis NJ, Alsina M, Vescio R, Coutre SE, Pietronigro D, Knight RD, Zeldis JB, Rajkumar V. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, **146**, 164-170 (2009).
- 31) Palumbo A, Bladé J, Boccadoro M, Palladino C, Davies F, Dimopoulos M, Dmoszynska A, Einsele H, Moreau P, Sezer O, Spencer A, Sonneveld P, San Miguel J. How to Manage Neutropenia in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, **12**, 5-11 (2012).
- 32) Mateos MV, García-Sanz R, Colado E, Olazábal J, San-Miguel J. Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy?. *Br J Haematol*, **140**, 324-326 (2008).
- 33) Sun HL, Atenafu EG, Yeboah E, Reece DE, Trudel S, Kukreti V, Ma-sih-Khan E, Winter A, Chen C. Intermittent granulocyte colony-stimulating factor for neutropenia management in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. *Leuk Lymphoma*, **56**, 407-414 (2015).
- 34) Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, Beksaç M, Davies FE, Delforge M, Einsele H, Hajek R, Harousseau JL, da Costa FL, Ludwig H, Mellqvist UH, Morgan GJ, San-Miguel JF, Zweegman S, Sonneveld P; European Myeloma Network. Optimiz-

- ing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*, **25**, 749-760 (2011).
- 35) Iida S, Chou T, Okamoto S, Nagai H, Hatake K, Murakami H, Takagi T, Shimizu K, Lau H, Takeshita K, Takatoku M, Hotta T. Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*, **92**, 118-126 (2010).
 - 36) Hattori Y, Fujimaki K, Ishii Y, Itoh S, Ohshima R, Hagihara M, Matsumoto K, Koharazawa H, Hashimoto C, Sakai R, Fujita H, Harano H, Ogawa K, Tomita N, Fujisawa S, Ishigatsubo Y. Twenty-eight case of relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Yokohamaigaku*, **64**, 39-43 (2013).
 - 37) Muro K, Yoshino T, Doi T, Shirao K, Takiuchi H, Hamamoto Y, Watanabe H, Yang BB, Asahi D. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, **39**, 321-326 (2009).
 - 38) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, **25**, 1346-1355 (2014).
 - 39) Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y, Hatake K, Gemma A, Yamazaki N, Muro K, Hamaguchi T, Yoshino T, Yana I, Ueno H, Ohtsu A. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. *Jpn J Clin Oncol*, **44**, 214-223 (2014).
 - 40) Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, Van Cutsem

- E. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*, **8**, 387-394 (2007).
- 41) Demizu M, Ueda H, Osawa M, Chihara S, Igarashi T, Yano K, Kimura F, Tanaka N, Hiratsuka M. Effect of Magnesium Supplementation on Early-Stage Hypomagnesemia in patients Treated with Cetuximab. *Jpn J Cancer Chemother*, **40**, 897-900 (2013).
- 42) 中本恵理, 川上和宜, 今田洋司, 式部さあ里, 杉田一男, 篠崎英司, 末永光邦, 松阪諭, 水沼信之, 濱敏弘. Cetuximab 投与後に生じる低マグネシウム血症の発現頻度と発現時期の調査とその対策. *医療薬学*, **37**, 403-409 (2011).
- 43) Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Yao A, Xiao Y, Yang J, Zhou F, Zhou Y. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials. *Tumour Biol*, **36**, 3471-3482 (2015).
- 44) Cao Y, Liu L, Liao C, Tan A, Gao F. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, **66**, 37-42 (2010).
- 45) Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*, **170**, 1045-1049 (2010).
- 46) Chapagain A, Ashman N. Hyperkalaemia in the age of aldosterone antagonism. *QJM*, **105**, 1049-1057 (2012).
- 47) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M,

- Ferrara N. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, **57**, 4593–4599 (1997).
- 48) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. 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).
- 49) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*, **25**, 4779-4786 (2007).
- 50) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, **27**, 1227-1234 (2009).
- 51) Iwasa S, Kato K. The role and the management of side effects of bevacizumab in colorectal cancer. *Frontiers Colorect Cancer*, **3**, 40-45 (2008).
- 52) Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*, **69**, 25-33 (2005).
- 53) Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*, **21**, 1381-1389 (2010).
- 54) Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with

bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, **49**, 186-193 (2007).

略 語

ALB	serum albumin
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BUN	blood urea nitrogen
BV	bevacizumab
CBDCA + TAX	carboplatin, paclitaxel
CDDP + PMT	cisplatin, pemetrexed
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
CI	confidence interval
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	epidermal growth factor receptor
FOLFIRI	fluorouracil, leucovorin, irinotecan
Hb	hemoglobin
ISS	international staging system for multiple myeloma
LDH	lactate dehydrogenase
LEN	lenalidomide
mFOLFOX	fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin
M-Type	type of multiple myeloma
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
OR	odds ratio
PLT	blood platelet count

PMT	pemetrexed
PS	performance status
RAS-I	renin-angiotensin system inhibitor
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
RR	relative risk
RTX	rituximab
S-1/L-OHP (SOX)	tegafur gimeracil oteracil potassium, oxaliplatin
S-Cr	serum creatinine
sIL-2R	soluble interleukin-2 receptor
S-K	serum potassium
S-Na	serum sodium
T-BIL	total bilirubin
VEGF	vascular endothelial growth factor
WBC	white blood cell
XELOX	capecitabine, oxaliplatin