

岐阜薬科大学博士(薬学)学位論文

大腸癌化学療法における副作用対策の臨床アウトカム
評価に関する研究

藤井 宏典

2016 年

大腸癌化学療法における副作用対策の臨床アウトカム評価に関する研究

目次

| | |
|--|----|
| 序論 | 1 |
| 第1章 大腸癌化学療法における悪心・嘔吐の発現リスクの解析および 制吐薬適正使用推進の臨床評価に関する研究 | |
| はじめに | 8 |
| (1) 大腸癌化学療法での制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップと ギャップ充填効果 | |
| 1. 緒言 | 13 |
| 2. 方法 | |
| 2.1.対象患者 | 14 |
| 2.2.制吐対策実施率 | 14 |
| 2.3.制吐率の評価 | 14 |
| 2.4.統計解析 | 14 |
| 3. 結果 | |
| 3.1.患者背景の比較 | 15 |
| 3.2.制吐対策ガイドラインの遵守状況および制吐率 | 15 |
| 3.3.処方介入後の制吐対策実施率および制吐率 | 16 |
| 3.4 抗がん剤投与 2-3 日目におけるデキサメタゾンの制吐効果の評価 | 17 |
| 3.5 急性期制吐良好例でのデキサメタゾンの遅発期における制吐効果の評価 | 18 |
| 4. 考察 | 18 |
| 5. 小括 | 20 |
| (2) 大腸癌化学療法での制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップ 充填効果の継続性の検証ならびに悪心・嘔吐の発現リスクの解析 | |
| 1. 緒言 | 21 |
| 2. 方法 | |
| 2.1.対象患者 | 22 |
| 2.2.制吐対策実施率と制吐率の評価 | 22 |
| 2.3.全期間における CINV のリスク因子解析 | 22 |
| 3. 結果 | |
| 3.1.制吐対策ガイドラインの遵守状況および制吐率 | 23 |
| 3.2.CINV 有無間での患者背景の比較 | 24 |
| 3.3.全期間における CINV のリスク要因解析 | 24 |
| 4. 考察 | 26 |
| 5. 小括 | 28 |

第2章 抗EGFR抗体によるざ瘡様皮疹の対策の立案に関する研究

| | |
|--|----|
| 1. 緒言 | 29 |
| 2. 方法 | |
| 2.1. 対象患者 | 31 |
| 2.2. ざ瘡様皮疹の予防法および治療法 | 32 |
| 2.3 ざ瘡様皮疹の重症度分類 | 32 |
| 2.4 抗腫瘍効果の評価 | 32 |
| 2.5 相対用量強度 (relative dose intensity : RDI) の算出 | 32 |
| 2.6.統計解析 | 33 |
| 3. 結果 | |
| 3.1. 患者背景の比較 | 33 |
| 3.2. ざ瘡様皮疹の発現率 | 34 |
| 3.3. ざ瘡様皮疹発現の継時的変化 | 35 |
| 3.4. パニツムマブのその他の副作用の発現に及ぼすミノサイクリン予防投与の影響 | 36 |
| 3.5. 奏効率に及ぼす予防投与の影響 | 37 |
| 3.6. 相対治療強度 (relative dose intensity : RDI) | 37 |
| 3.7 治療継続期間 (time to treatment failure : TTF) | 37 |
| 4. 考察 | 38 |
| 5. 小括 | 39 |

第3章 抗EGFR抗体による低マグネシウム血症およびざ瘡様皮疹の発現と抗腫瘍効果との関連についての研究

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1. 緒言 | 41 |
| 2. 方法 | |
| 2.1. 対象患者 | 43 |
| 2.2. 低 Mg 血症とざ瘡様皮疹の評価 | 44 |
| 2.3 奏効率と治療継続期間の評価 | 44 |
| 2.4 低 Mg 血症のリスク因子解析 | 44 |
| 2.5 統計解析 | 44 |
| 3. 結果 | |
| 3.1. 患者背景の比較 | 45 |
| 3.2. 低 Mg 血症ならびにざ瘡様皮疹の発現率 | 46 |
| 3.3. 低 Mg 血症もしくはざ瘡様皮疹の発現と治療効果との関係 | 46 |
| 3.4. 低 Mg 血症発現の患者リスク要因 | 47 |
| 4. 考察 | 48 |
| 5. 小括 | 50 |
| 総括 | 51 |
| 謝辞 | 54 |
| 引用文献 | 55 |

序論

がんは日本人の死因の第1位であり、2014年における厚生労働省人口動態調査では、全死亡数127.3万人中36.8万人(28.9%)が、がんで亡くなっており、約3人に1人はがんで亡くなるといわれる所以である。かつては、日本人の死亡原因の第1位は脳卒中、第2位ががんであったが、脳卒中による死亡数の変化はわずかであったのに対して、がんの死亡数は顕著に増加し続け、1981年には脳卒中と逆転し、その後も増加の一途を辿っている(図1)^{1,2)}。男女別に見ると、女性が15万人に対して男性は21.9万人と多く、女性の約1.5倍である(図2上)。一方、がんの罹患数も年々増加しており、2014年の調査では、98.2万人(女性:42.2万人、男性:56.0万人)であり、この10年間で1.5倍に増加している(図2下)

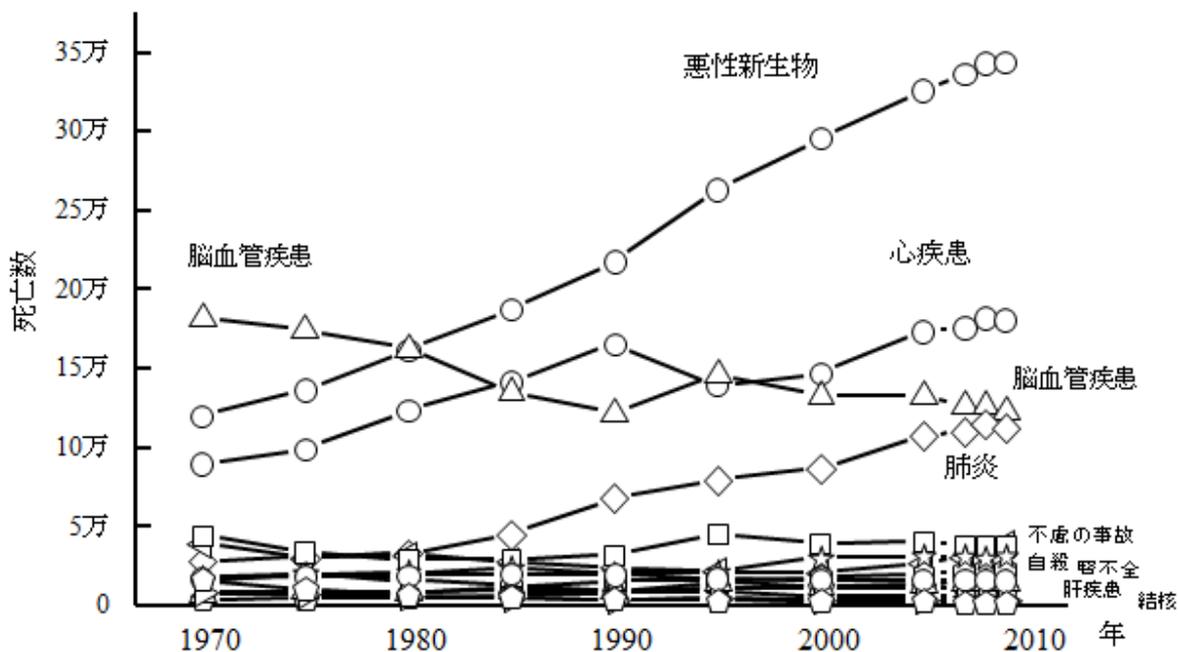


図1 日本人の疾患毎の死亡数の年次推移(厚生労働省人口動態調査2014年より)。

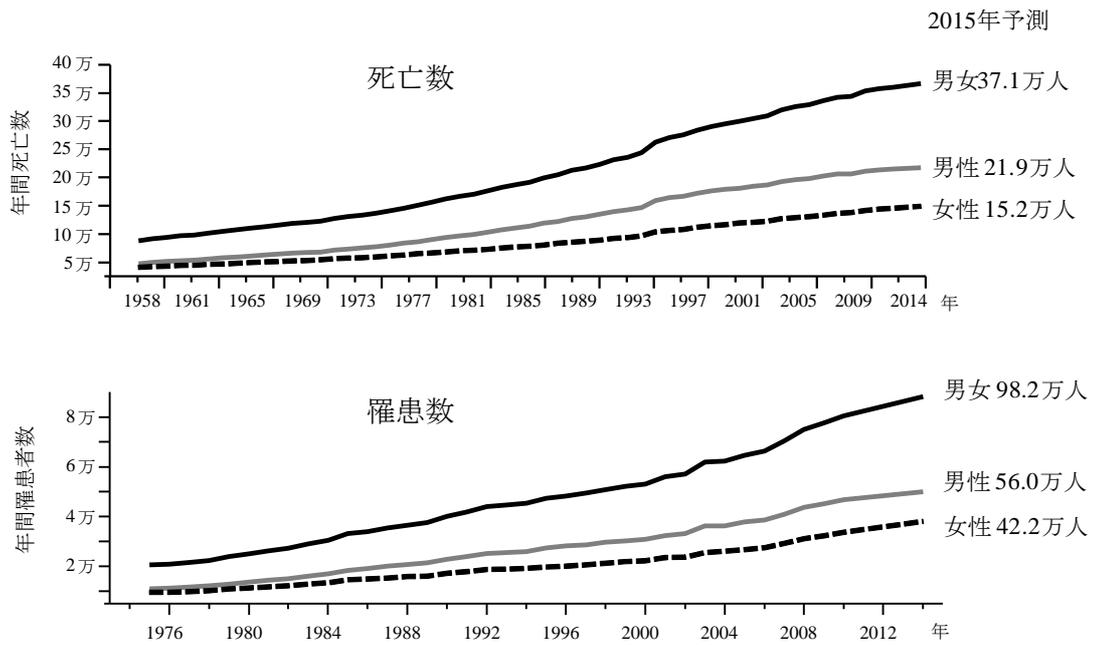


図2 がんの年間死亡数ならびに罹患数（男女）（厚生労働省人口動態調査 2014 年より）

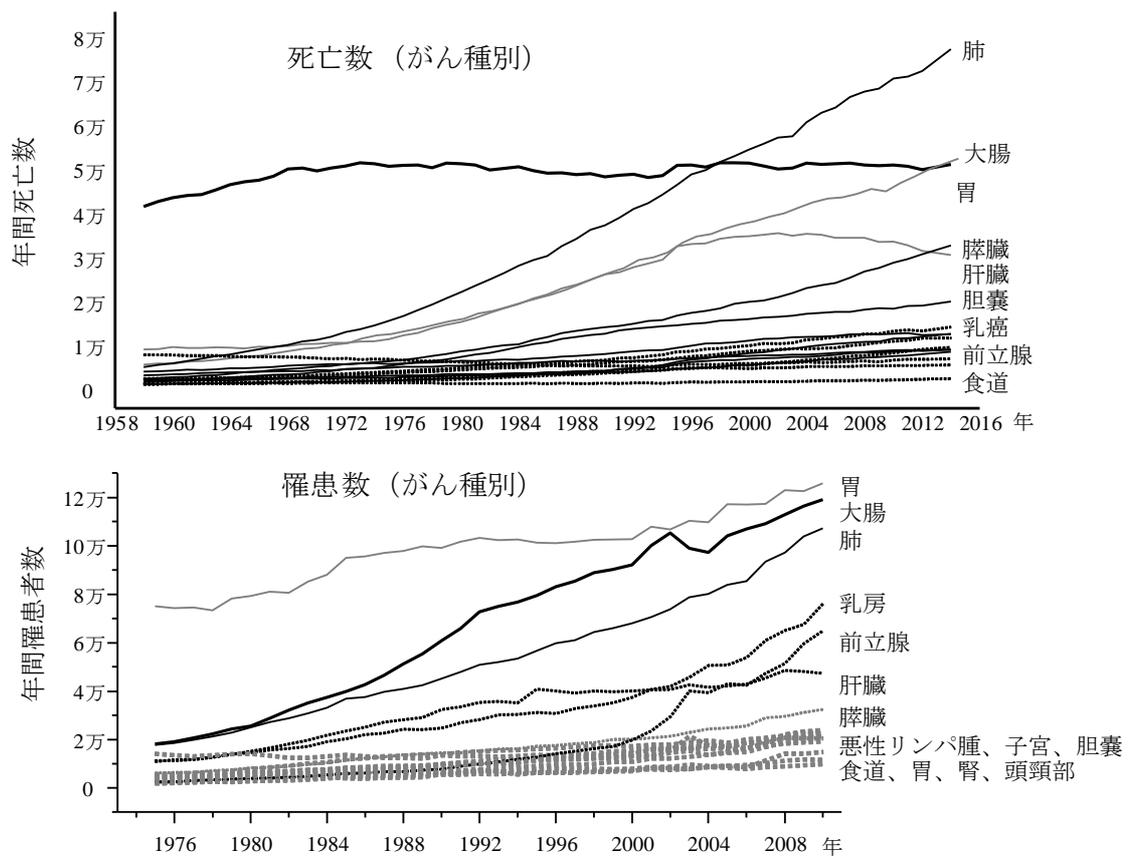


図3 がん種別年間死亡数ならびに罹患数の年次推移。（厚生労働省人口動態調査 2014 年より）

がん種別では、かつては胃癌による死亡が圧倒的に多かったが、以後は横ばい状態であるのに対して、肺癌および大腸癌による死亡の増加率は大きく、1998年に肺癌が胃癌を超えて第1位となり、2014年には大腸癌が胃癌を超えて第2位となった。

一方、罹患数は胃癌が最も多く、大腸癌、肺癌の順である（図3）。なお、大腸癌罹患数の伸び率は肺癌とほぼ同程度であるが、死亡数の伸び率は逆に肺癌の方が大きい。胃癌や大腸癌の罹患数が多いにもかかわらず、死亡数は肺癌が圧倒的に多いということは、肺癌と比べて胃癌や大腸癌の治療成績が向上していることを示唆している。胃癌の場合は検査技術の進歩により早期発見の件数が増加したことによるものと考えられる。一方、大腸癌の場合は新たな抗がん剤や分子標的薬の開発により薬物療法の治療成績が格段に進歩したことによるものと思われる。

大腸癌には直腸癌と結腸癌が含まれるが、5年相対生存率は結腸癌が70.1%、直腸癌が67.5%であり予後はほぼ同程度であり、ほぼ良好である。しかし、遠隔転移がある場合には、結腸癌で11.9%、直腸癌で12.0%と予後は顕著に不良となる¹⁾。

大腸癌の治療として、Stage0～StageⅢの場合、適応基準（粘膜内癌、粘膜下層への軽度浸潤癌）を満たせば、内視鏡的摘除が行われ、その他の場合は外科的切除が行われる³⁾。近年ではR0切除が行われたStageⅢ大腸癌もしくは再発リスクが高いStageⅡ大腸癌には術後補助化学療法を行うことで、術後再発抑制が可能となるため推奨されている。また、遠隔転移を来した場合においても、切除可能であれば外科的切除が選択されるが、切除不能と判断される場合には、延命効果を期待した化学療法が選択される。

一方、切除不能進行大腸癌の治療には化学療法が選択される。図4には治療の変遷を示す。無治療の場合の全生存期間（overall survival：OS）は約8ヶ月であるが、1980年代に5-フルオロウラシル（5-FU）とロイコボリン（LV）の併用療法の有効性が示され⁴⁾、その後、5-FUの急速静注と持続静注療法を組み合わせたde Gramontレジメンが確立し、1年を超えるOSが得られるようになった⁵⁾。さらに、de Gramontレジメンにイリノテカンもしくはオキサリプラチンを加えたFOLFIRI療法やFOLFOX療法が開発され、20ヶ月前後のOSが得られるようになった（図4）⁶⁻¹¹⁾。また、Grotheyらは、大腸癌化学療法の実施にあたって、Key Drugとなるオキサリプラチン、イリノテカン、5-FUの3剤を全治療過程の中で使いきることがOSの改善に寄与することを報告している¹²⁾。

2005年以降には分子標的薬が登場し、OSはさらに向上した。現在、切除不能進行再発大腸癌に適応を有する分子標的薬としてベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、およびレゴラフェニブがある。ベバシズマブは血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）に対する遺伝子組み換え型IgG1ヒト化モノクローナル抗体であり、血中のVEGFと特異的に結合し、血管新生抑制することで抗腫瘍効果を発揮する。切除不能進行・再発大腸癌における1次治療患者を対象としたAVF2107

試験[IFL(5-FU/LV+イリノテカン) vs ベバシズマブ+ IFL(5-FU/LV+イリノテカン)]において、ベバシズマブはOSの有意な延長を示した¹³⁾。また、同じく切除不能進行・再発大腸癌における1次治療患者を対象としてのXELOXとFOLFOX4との同等性およびベバシズマブの上乗せ効果を比較・検討したNO16966試験において無増悪生存期間(progression-free survival : PFS)の有意な延長を認めた(図4)¹⁴⁾。さらに、ML18147試験においては、1次治療増悪後の2次治療においてもベバシズマブを継続併用することにより生存期間の延長が認められた¹⁵⁾。

セツキシマブやパニツムマブは細胞の増殖や成長を制御するヒト上皮増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor : EGFR)を標的とするモノクローナル抗体である。セツキシマブはIgG1ヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体であり、パニツムマブはIgG2完全ヒト型モノクローナル抗体である。セツキシマブの有効性については切除不能進行再発大腸癌の1次治療患者を対象としたOPUS試験(セツキシマブ+FOLFOX4 vs FOLFOX4)やCRYSTAL試験(セツキシマブ+FOLFIRI vs FOLFIRI)において、PFSの有意な延長が認められており、切除不能進行再発大腸癌の3次治療患者を対象としたNCIC CTG CO. 17試験(セツキシマブ vs BSC)においてもOSの有意な延長が認められた¹⁶⁻¹⁸⁾。

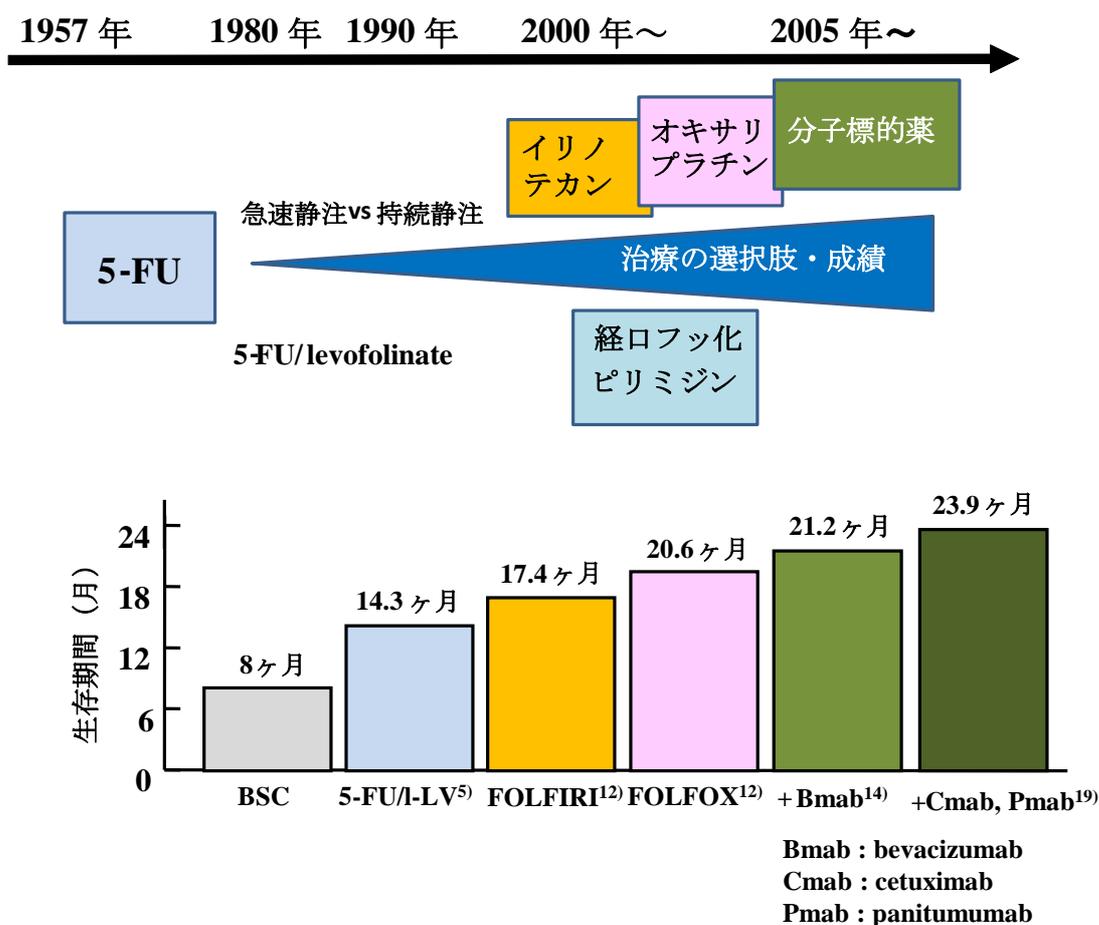


図4 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

一方、抗がん剤を用いた治療では、副作用の発現を避けることは困難である。また、分子標的薬は、元来はがん細胞の分化分裂に關与する特異的な分子を標的として開発されたものであり、副作用は発現しにくいはずであったが、実際には、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、低マグネシウム血症、高血圧、出血、蛋白尿などの従来抗がん剤とは異なる副作用が高頻度に発現する。我々は、2013年の1年間に岐阜大学医学部附属病院(以下、本院と略)外来がん化学療法室にて抗がん剤治療が実施された476名(2,785施行コース)を対象として、中等度(grade2)以上の副作用の発現状況について調査した。その結果、血液毒性は40%以上の患者に発現し、非血液毒性として最も多かったのは食欲不振(11%)、次いで嘔吐(grade1以上:9%)、脱毛(9%)、悪心(8%)、倦怠感(8%)、知覚障害(6%)、高血圧(6%)であることを明らかにした(図6)。

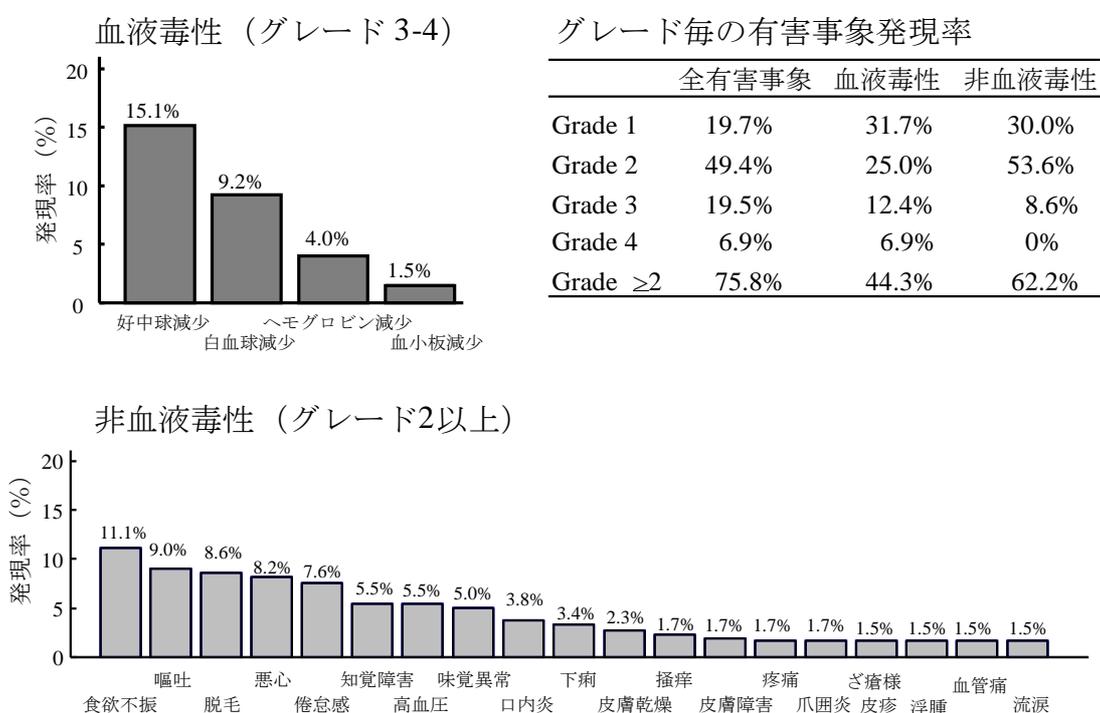


図6 岐阜大学病院外来がん化学療法室にて1年間に治療を受けた476名(2,785コース)における中等度(grade2)以上の副作用発現項目と発現率

一方、大腸癌化学療法で頻度の高い副作用として、5-FUによる下痢、口内炎、および手足症候群、イリノテカンによる下痢や悪心・嘔吐、オキサリプラチンによる末梢神経障害、これらの抗がん剤に共通する副作用として骨髄抑制ならびに悪心・嘔吐がある。さらに、分子標的薬による副作用としては、ベバシズマブによる高血圧や出血、セツキシマブ、パニツムマブによるざ瘡様皮疹、低マグネシウム血症、爪囲炎などが挙げられる。これらの副作用の多くは用量規制毒性となっており、重篤な症状が発現すれば、症状が軽減するまで一旦治療を中断する必要があり、治療を再開する場合には投与量の減量を余儀なくされることもある。このため、重篤な副作用の発現は

治療成績の低下に繋がる。したがって、大腸癌化学療法においては、副作用をコントロールすることは、患者の生活の質（quality of life : QOL）を改善するだけでなく、治療効果を最大限に活かすという両面において極めて重要な課題である。

そこで、本研究では、本院外来がん化学療法室にて治療を受けた大腸癌患者を対象として、第1章では、悪心・嘔吐の発現リスクの解析および制吐薬適正使用推進の臨床評価について、第2章では、抗EGFR抗体によるざ瘡様皮疹に対するミノサイクリンを用いた予防対策の効果について、第3章では、抗EGFR抗体による低マグネシウム血症およびざ瘡様皮疹の発現と抗腫瘍効果との関連について検討した。

第1章 大腸癌化学療法における悪心・嘔吐の発現リスクの解析および制吐薬適正使用推進の臨床評価に関する研究

はじめに

がん治療の中で、悪心・嘔吐は患者が嫌う副作用の上位に位置づけられている^{23, 24)}。この化学療法に伴う悪心や嘔吐(Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting : CINV)は、患者の QOL を損なうとともに治療へのアドヒアランスを低下させる副作用であり、最悪の場合、延命が期待される化学療法を行うことができなくなる。

CINV は抗がん剤の種類、投与量および投与経路によってその発現頻度および発現時期が異なる(表 1)。抗がん剤の催吐性に関しては、制吐薬予防投与なしの条件下での投与後 24 時間以内における悪心・嘔吐の発現率に基づき、以下の 4 つのカテゴリに分類されている。

- 1) 高度催吐性リスク抗がん剤 (high emetic risk: HEC) : 発現率が 90% 以上。
- 2) 中等度催吐性リスク抗がん剤 (moderate emetic risk :MEC) : 発現率が 30%~90%。
- 3) 軽度催吐性リスク抗がん剤 (low emetic risk) : 発現率が 10%~30%
- 4) 最小度催吐性リスク抗がん剤 (minimal emetic risk) : 発現率が 10%未満

一方、CINV は発現時期から、急性(抗がん剤投与後 24 時間以内に発現し、消失)および遅発性(抗がん剤投与 24 時間以降に発現し、1 週間程度持続)に分類される。さらに、以前に抗がん剤による悪心・嘔吐を経験した患者では、抗がん剤投与前にその不安から悪心や嘔吐が引き起こされる場合があり、これは予測性悪心・嘔吐として分類されている。

CINV の発現メカニズムについては十分には解明されていないが、主な機序として、抗がん剤により腸管クロム親和性細胞から遊離されたセロトニン (5-HT) による迷走神経終末に存在する 5-HT₃ 受容体の刺激により、脳幹にある化学受容器引金帯や孤束核を介して延髄の外側網様体に存在する嘔吐中枢が刺激されることが急性期における悪心や嘔吐の発現に関与すると考えられている(図 7)。さらに、抗がん剤は腸管クロム親和性細胞における炎症性サイトカインの誘導を引き起こし、これが急性ならびに遅発性悪心・嘔吐の発現に関与すると考えられている²⁶⁾。一方、抗がん剤は知覚神経終末からのサブスタンス P 遊離を亢進し、遊離されたサブスタンス P が脳幹のニューロキン(NK)₁ 受容体を刺激することにより急性ならびに遅発性悪心や嘔吐が引き起こされると考えられている²⁷⁾。

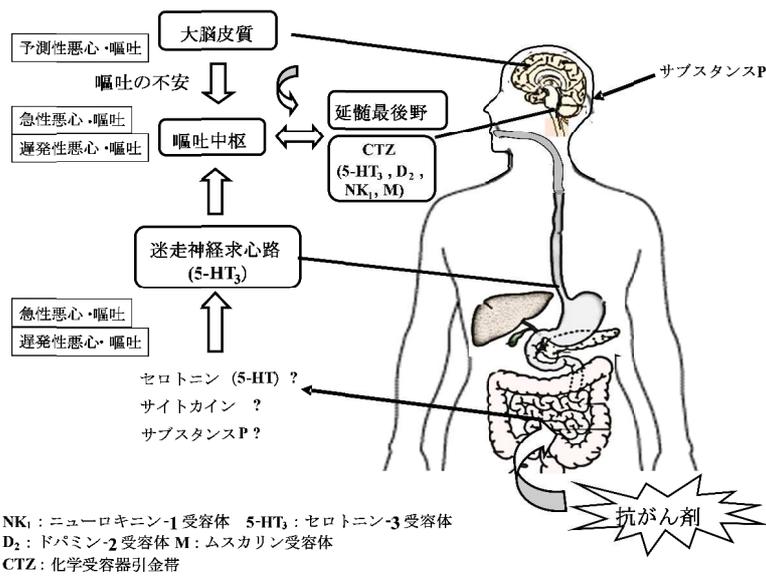


図7 抗がん剤による悪心・嘔吐の発現メカニズム。文献 25) より引用

一方、制吐薬については、1990年代にオンダンセトロンやグラニセトロンなどの5-HT₃受容体拮抗薬が開発され、2000年代になって長時間作用型の第2世代5-HT₃受容体拮抗薬のパロノセトロンやNK₁受容体拮抗薬アプレピタントが開発され、CINVに対する予防もしくは治療成績は格段に向上した。さらに、CINVを予防するための制吐対策ガイドラインも整備されるようになった。1999年には米国医療薬剤師会 (American Society of Health-System Pharmacists : ASHP)²⁸⁾ および米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO)²⁹⁾ から、抗がん剤投与時の制吐対策ガイドラインが発表され、2004年には国際がんサポートケア学会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer : MASCC) により制吐対策ガイドラインの改訂が行われた³⁰⁾。その後、米国総合がんネットワーク (National Comprehensive Cancer Network : NCCN)³¹⁾、ASCO³²⁾、MASCC³³⁾からも改訂版が報告されるようになった。一方、わが国においても、2010年5月に日本癌治療学会から「制吐薬適正使用ガイドライン」が出版され³⁴⁾、2015年には改訂版が報告された³⁵⁾。

国内外の制吐対策ガイドライン間では多少の相違はあるものの、催吐性リスク毎に異なる制吐対策を行うことは共通しており、HECの投与に際しては、抗がん剤投与前に5-HT₃受容体拮抗薬+デキサメタゾン+アプレピタントの3剤、投与後2日間はアプレピタント+デキサメタゾンの2剤、投与後3日目にはデキサメタゾンのみの投与が推奨されている。MEC投与時には、抗がん剤投与前に5-HT₃受容体拮抗薬+デキサメタゾンの2剤、投与後2日間はデキサメタゾンのみの投与が推奨されている。軽度催吐性リスク抗がん剤の場合は、抗がん剤投与前にデキサメタゾンのみの投与が推奨されているが、最小度催吐性リスク抗がん剤の場合には、制吐薬の予防投与を日常的に行うことは推奨されていない (表2)。

以上のように、制吐薬の有効性を示すエビデンスが蓄積され、制吐対策ガイドラインが整備されているにもかかわらず、医療現場においてはそれが十分に活用されてい

ない場合がしばしばあり、これはエビデンス－診療ギャップ (Evidence –practice gap) といわれている³⁶⁾。制吐対策においては、ガイドラインに準拠した対策が必ずしも完全になされているとは言い難く、エビデンス－診療ギャップの問題を抱えていると思われる。

以上のことから、本章では、初めに本院外来化学療法室にて大腸癌化学療法が施行された患者を対象として、制吐対策におけるエビデンス－診療ギャップの有無について調査するとともに、ギャップ充填のための取り組みとその成果について評価した。次いで、その取り組みの継続性を検証するとともに、より確実な制吐対策を行うことを目的として、悪心・嘔吐発現における患者リスク要因の解析を行い、患者毎にきめ細かな制吐対策を実施するための一助とした。

表 1 CINV 発現リスクからの抗がん剤の分類 (NCCN 2015 および日本癌治療学会 2010)

—注射薬—

| 高度催吐リスク 頻度 > 90% | 中等度催吐リスク 頻度 30-90% | 軽度リスク 頻度 10-30% | 最小度リスク 頻度 < 10% |
|---|---|--|---|
| シスプラチン AC療法： エピルビシン/CPA ドキソルビシン/CPA CPA(>1,500mg/m ²) ダカルバジン 【NCCN2015】 イホスファミド(≧2 g/m ²) ドキソルビシン(≧60 mg/m ²) エピルビシン(>90 mg/m ²) ストレプトゾシン | アクチノマイシンD アムルピシン イダルビシン イホスファミド イリノテカン インターロイキン-2 エノシタビン エピルビシン オキサリプラチン カルビプラチン CPA(<1,500 mg/m ²) シタラビン(>200 mg/m ²) ダウノルビシン テラルビシン ドキソルビシン ネダプラチン プスルファン MTX(250-1,000 mg/m ²) メルファアン(>50 mg/m ²) 亜ヒ酸 | エトポシド エリブリン ゲムシタビン シタラビン(100-200 mg/m ²) ドキソルビシン-リポ化製剤 ドセタキセル トポテカン ニムスチン パクリタキセル パクリタキセル-アルブミン製剤 ペメトレキセド ペントスタチン 5-フルオロウラシル マイトマイシンC ミトキサントロン MTX(50-250 mg/m ²) ラニムスチン | アスバラギナーゼ IFN-α クラドリビン ゲムツズマブ・オゾガマイシン シタラビン(<100 mg/m ²) セツキシマブ テムシロリムス トラスツズマブ ネララビン パニツムマブ ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ヒドロキシウレア フルダラビン プレオマイシン ペバシズマブ ボルテゾミブ MTX(<50 mg/m ²) リツキシマブ |

—内服薬—

| 高度催吐リスク 頻度 > 90% | 中等度催吐リスク 頻度 30-90% | 軽度リスク 頻度 10-30% | 最小度リスク 頻度 < 10% |
|--|---|--|--|
| プロカルバジン | シクロホスファミド エトポシド テモゾロミド イマチニブ ビノレルビン | カベシタビン ニロチニブ ドキシフルリジン テガフル・ウラシル TS-1 メルカプトプリン ソブゾキサシ | ダサチニブ エルロチニブ フルダラビン ゲフィチニブ ヒドロキシウレア ラパチニブ メルファラン メトトレキサート ソラフェニブ スニチニブ サリドマイド トレチノイン パゾパニブ タミパロテン |
| 高度～中等度催吐リスク 頻度 ≧ 30% | | 軽度～最小度催吐リスク 頻度 < 30% | |
| 【NCCN2015】 エストラムスチン クリゾチニブ レンバチニブ プスルファン (>4 mg/day) テモゾロミド(>75 mg/m ² /day) | | 【NCCN2015】 アファチニブ アキシチニブ ボスチニブ プスルファン (≦4 mg/day) カベシタビン エベロリムス レナリドミド パゾパニブ | エベロリムス レゴラフェニブ ルキシロチニブ テモゾロミド(≦75 mg/m ² /day) ベムラフェニブ ボリノスタット |

表2 各ガイドラインにおける催吐性リスク毎の制吐対策

| 催吐性リスク | 急性期（抗がん剤投与前） | | 遅発期 |
|--------------------|---|--|---|
| 高度催吐性リスク（HEC） | | | |
| 日本癌治療学会（2014年） | 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 +DEX 12 mg (9.9 mg), IV *1 +APR 125 mg, PO or FosAPR 150 mg, IV *2 | | APR 80 mg, PO *3 (2-3日目) +DEX 8 mg, PO (2-4 or 5日目) |
| ASCO (2011年) | 5-HT ₃ 受容体拮抗薬（パロノセトロン0.25 mg, IV or 5 mg, PO） +DEX 12 mg, PO or IV +APR 125 mg, PO or FosAPR 150 mg, IV *2 | | APR 80 mg, PO *3 (2-3日目) +DEX 8 mg, PO or IV (2-3 or 4日目) |
| NCCN (2015年) | 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 +DEX 12 mg, PO or IV +APR 125 mg, PO or FosAPR 150 mg, IV *2 | | APR 80 mg, PO *3 (2-3日目) +DEX 8 mg, PO or IV (2-4日目) |
| | [オプション：オランザピン含有レジメン] パロノセトロン 0.25 mg, IV オランザピン 10 mg, PO DEX 20 mg, IV | | オランザピン 10 mg, PO (2-4日目) DEX 8 mg, PO or IV (2-4日目) |
| | [オプション：Netupitant含有レジメン] Netupitany 300 mg/パロノセトロン0.5 mg内服 DEX 12 mg, IV or PO | | |
| MASCC/ESMO (2013年) | 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 +DEX 12 mg, PO or IV (APRなしの場合20 mg) +APR 125 mg, PO or FosAPR 150 mg, IV *2 | | APR 80 mg*3 (2-3日目) +DEX 8 mg, PO or IV (2-4 or 5日目) APRなしの場合は16mg (8mgx2) |
| 中等度催吐性リスク（MEC） | | | |
| 日本癌治療学会（2010年） | 5-HT ₃ 受容体拮抗薬+ DEX 12 mg (9.9 mg), IV [オプション*4] 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 +DEX 6 mg (4.95 mg), IV +APR 125 mg, PO | | DEX 8 mg, PO (2-3or4日目) |
| ASCO (2011年) | パロノセトロン 0.25 mg, IV or 0.5 mg, PO (or第1世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬) +DEX 8 mg, PO or IV ±APR 125 mg (ただしDEXは12 mg) *4 | | DEX 8 mg, PO or IV (2-3日目) (APR 使用時は2-3日目のDEXなし) もしくは第1世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬 |
| NCCN (2015年) | 5-HT ₃ 受容体拮抗薬（パロノセトロン0.25 mg, IV, 推奨、1日目のみ） +DEX 12 mg, PO or IV ±APR 125 mg*4 | | 5-HT ₃ 受容体拮抗薬（パロノセトロン使用時は除外） or DEX 8 mg, PO or IV ±APR 125 mg*4 |
| | [オプション：オランザピン含有レジメン] パロノセトロン0.25 mg, IV +オランザピン 10 mg, PO +DEX 20 mg, IV | | オランザピン 10 mg, PO (2-4日目) |
| | [オプション：Netupitant含有レジメン] Netupitany 300 mg/パロノセトロン0.5 mg内服 DEX 12 mg, IV or PO | | ±DEX 8 mg, PO or IV (2-3日目) |
| MASCC/ESMO (2013年) | [AC療法] 5-HT ₃ 受容体拮抗薬（第1世代） +DEX 8 mg, IV +APR 125 mg, PO or FosAPR 150 mg, IV *2 | [AC療法以外] パロノセトロン (0.25 mg, IV or 0.5 mg, PO) +DEX 8 mg, IV | [AC療法] APR 80 mg (2-3日目) DEX 8 mg, PO or IV (2-3日目) [AC療法以外] |
| 軽度催吐性リスク | | | |
| 日本癌治療学会（2010年） | DEX 8 mg (6.6 mg) *1, IV 状況に応じて プロクロルペラジン 5-20 mg, 分1-4 or メトクロプラミド 10-30 mg, 分2-3 | | 予防投与は不要 |
| ASCO (2011年) | DEX 8 mg, PO or IV | | |
| NCCN (2015年) | DEX 12 mg, PO or IV or メトクロプラミド10-40 mg, 4-6 h毎 or プロクロルペラジン10 mg, 4-6 h毎 or 5-HT ₃ 受容体拮抗薬（第1世代） | | |
| MASCC/ESMO (2013年) | DEX 4-8 mg or 5-HT ₃ 受容体拮抗薬（第1世代） or ドーパミン D ₂ 受容体拮抗薬 | | |
| ASCO (2011年) | 予防投与は不要 | | |
| 最小度催吐性リスク | | | |
| 日本癌治療学会（2010年） | 予防投与は不要 | | 予防投与は不要 |
| ASCO (2011年) | 予防投与は不要 | | |
| NCCN (2015年) | 予防投与は不要 | | |
| MASCC/ESMO (2013年) | 予防投与は不要 | | |

*1 () 内の数値は遊離塩基換算値

*2 1日目のみ使用し、2-3日目のAPRは投与しない

*3 FosAPR 150 mg使用時には投与しない

*4 MECの中で比較的催吐リスクが高いものとして、日本癌治療学会2010年では、カルボプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサート、等を、NCCN 2014年では、カルボプラチン、ドキシルビシン、エビルビシン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサート、などが挙げられている

略：APR、アプレピタント；FosAPR、ホスアプレピタント；DEX、デキサメタゾン

1. 緒言

がん化学療法施行時の制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップについては、これまで多数の報告がなされている（表3）。それによると、ガイドライン遵守率は報告によって大きく異なっている。Hori³⁸⁾らの本邦での調査では、急性期の対策では遵守率が7.2%–28.8%、遅発期にいたっては1.1%–9.7%と極めて低い遵守率であった。一方、Gilmoreら³⁹⁾、Aaproら⁴¹⁾、およびChanら⁴²⁾の報告では、ガイドラインに遵守した群では遵守しなかった群と比較して制吐率が有意に高かった。

そこで、本院外来化学療法室にて抗がん剤が投与された大腸癌患者を対象として、急性期および遅発期の制吐対策実施状況ならびに急性期、遅発期、および全期間の悪心および嘔吐のコントロールについて調査した。その後、そこにギャップが見出された場合には、制吐対策ガイドラインについての医師への説明と制吐薬の処方追加に関する処方提案を積極的に実施し、その効果について評価した。

表3 制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップに関する報告のまとめ

| 化学療法リスク | N | ガイドライン遵守率 | | | 制吐率 | | | 文献 |
|-----------------------------|---------------------|----------------------------------|--------|--------|---|--------|------------------------------|-----------------------|
| MEC | 61 | 遵守率 全期間 介入前 41% 介入後 90% | | | 全期間 CINVなし 急性 遅発性 75% 84% | | | Affronti et al [37] |
| HEC MEC (H*) MEC (M*) | 9,978 | 急性 | 遅発性 | | | | | Hori et al [38] |
| | | 28.10% | 9.70% | | | | | |
| | | 7.20% | 6.90% | | | | | |
| | | 13.30% | 1.10% | | | | | |
| HEC/MEC HEC MEC | 1,295 460 835 | 急性 | 遅発性 | 全期間 | 遵守群 | 非遵守群 | P<0.001 P=0.024 P=0.64 | Gilmore et al [39] |
| | | 90.70% | 28.90% | 28.70% | 53.40% | 43.80% | | |
| | | 73.10% | 98.90% | 73.10% | 49.20% | 37.80% | | |
| | | 54.30% | | | 54.30% | 52.40% | | |
| HEC/MEC | 4,566 | 5-HT ₃ Ant | DEX | SP** | | | | Gomez et al [40] |
| | | 89% | 74.20% | <10% | | | | |
| HEC/MEC | 991 | 急性 | 遅発性 | 全期間 | 遵守群 | 非遵守群 | P=0.008 | Aapro et al [41] |
| | | 55% | 46% | 29% | 59.90% | 50.70% | | |
| MEC | 361 | 遵守率 全期間 42.10% | | | 全期間 CINVなし 遵守群 非遵守群 26.80% 16.40% P<0.05 | | | Chan et al [42] |
| HEC | 299 | 遵守率 急性 遅発性 61% 11% | | | | | | Burmeister et al [43] |

CINV：抗がん剤による悪心と嘔吐；Complete response：嘔吐なし、救済投与なし

*H：ガイドラインでAPR使用が推奨されている M：それ以外

**substance-P antagonists

2. 方法

2.1.対象患者

2009年4月~2010年3月の期間に本院外来化学療法室にて MEC が1コース目に施行された61名の大腸癌患者を対象として、日本癌治療学会の『制吐薬適正使用ガイドライン 2010年度版』に準拠した制吐対策の実施率および制吐率について調査した(介入前)。その結果を受けて、2010年4月~2011年3月の期間に MEC が初めて施行された64名の大腸癌患者を新たに対象として、ガイドラインに準拠した制吐対策推進のための処方介入を実施し(介入後)、制吐対策実施率ならびに制吐率を介入前後で比較した。化学療法としては、modified FOLFOX6 [mFOLFOX6: オキサリプラチン: 85 mg/m²、レボホリナート: 200 mg/m²、5-FU (急速静注): 400 mg/m²、5-FU (持続静注): 2,400 mg/m²] 療法、イリノテカン(150 mg/m², div)療法もしくは FOLFIRI [イリノテカン: 150 mg/m²、レボホリナート: 200 mg/m²、5-FU (急速静注): 400 mg/m²、5-FU (持続静注): 2,400 mg/m²] 療法であった。本研究は、岐阜大学医学部における倫理審査委員会の承認 (no.22-156) を得て実施した。

2.2.制吐対策実施率

MEC 施行時の制吐対策として、抗がん剤投与前に 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの2剤併用投与、抗がん剤投与2日目および3日目にデキサメタゾンの内服が推奨されており、それぞれの時期における制吐対策実施率を調査した。

2.3.制吐率の評価

本研究での主要評価項目を complete protection (悪心なし、かつ、嘔吐なし) とし、抗がん剤投与 24 時間以内 (急性期) および 2 日目~5 日目の期間 (遅発期) において評価した。さらに、副次評価項目として、急性期および遅発期における悪心抑制率ならびに嘔吐抑制率について評価した。

2.4.統計解析

データ解析は Statistics Program for Social Science for Windows (SPSS ver 11, 日本 IBM, 東京) を用いて行った。患者情報の比較は、パラメトリックデータについては t-test により、ノンパラメトリックデータについては χ^2 -test もしくは Mann-Whitney U-test により行った。制吐対策実施率および制吐率の比較は χ^2 -test により実施した。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

3. 結果

3.1.患者背景の比較

制吐対策への処方介入前後における患者背景の比較を表4に示した。平均年齢は介入前群が61.5歳に対して介入後群は66.9歳と有意（ $P=0.01$ ）に高かった。体表面積は介入後において有意（ $P=0.049$ ）に小さかった。一方、抗がん剤レジメンの種類については両群間で差はなかったが、介入前では投与量の減量例が多く、このため相対用量強度(relative dose intensity : RDI) は介入前が85%に対して介入後は99%と有意（ $P<0.01$ ）に高かった。その他の患者背景については両群間で有意な差は見られなかった。

表4 患者背景

| | 介入前群 | 介入後群 | P 値 |
|----------------------------|-------------|-------------|---------------------|
| 症例数 | 61 | 64 | |
| 性別（男性/女性） | 45/16 | 43/21 | 0.440 ^{a)} |
| 年齢(最小-最大) | 61.5(37-82) | 66.9(34-86) | 0.010 ^{b)} |
| 体表面積 | 1.63±0.18 | 1.56±0.17 | 0.049 ^{c)} |
| 臨床検査値 | | | |
| AST (U/L) | 27.1±13.4 | 30.2±19.8 | 0.305 ^{c)} |
| ALT (U/L) | 24.4±15.4 | 24.2±24.3 | 0.972 ^{c)} |
| SCr (mg/dL) | 0.7±0.2 | 0.7±0.2 | 0.270 ^{c)} |
| WBC(/ μ L) | 6200±1833 | 5752±1787 | 0.169 ^{c)} |
| HGB(g/dL) | 12.3±1.7 | 11.7±1.8 | 0.055 ^{c)} |
| PLT(/ μ L) | 24.2±9.2 | 21.8±8.2 | 0.119 ^{c)} |
| 治療レジメン | | | |
| L-OHP含有レジメン | 35 | 37 | 0.591 ^{a)} |
| CPT-11含有レジメン | 26 | 27 | |
| Relative dose intensity(%) | 85.4±16.6 | 99.4±5.1 | <0.01 ^{c)} |

a) χ^2 -test, b) Mann-Whitney U-test, c) t-test

3.2.制吐対策ガイドラインの遵守状況および制吐率

化学療法1コース目の患者を対象として、ガイドラインに準拠した制吐対策実施率を調べた結果、抗がん剤投与前における5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンとともに全ての患者に投与されていたが、2日目および3日目におけるデキサメタゾンの処方実施率は61名中4名（6.6%）にすぎなかった（図8A）。この時の制吐率（complete protection）は急性期において98%、遅発期が54%（図8B）であった。さらに、悪心

抑制率は急性期が 98%、遅発期が 54% (図 8C)、嘔吐抑制率は急性期で 100%、遅発期で 90%であった (図 8D)。

3.3.処方介入後の制吐対策実施率および制吐率

新たに 64 名の大腸癌患者を対象として、制吐対策への処方介入を実施した結果、1 日目における 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾン投与率は 100%であり、2 日目および 3 日目におけるデキサメタゾンの処方実施率は 89.1%まで向上した (図 8A)。ただし、デキサメタゾンの 1 日投与量はガイドラインで推奨されている用量 (8 mg/日) の半量であった。この時の complete protection は急性期で 84%であり、介入前 (98%) よりも有意 (P<0.05) に低かった。一方、遅発期の complete protection は 74%であり、介入前よりも有意に高かった (図 8B)。また、遅発期における悪心抑制率は 74%であり、介入前よりも有意 (P<0.05) に高かったが (図 8C)、嘔吐抑制率は 95%であり、介入前後で差がなかった (図 8D)。

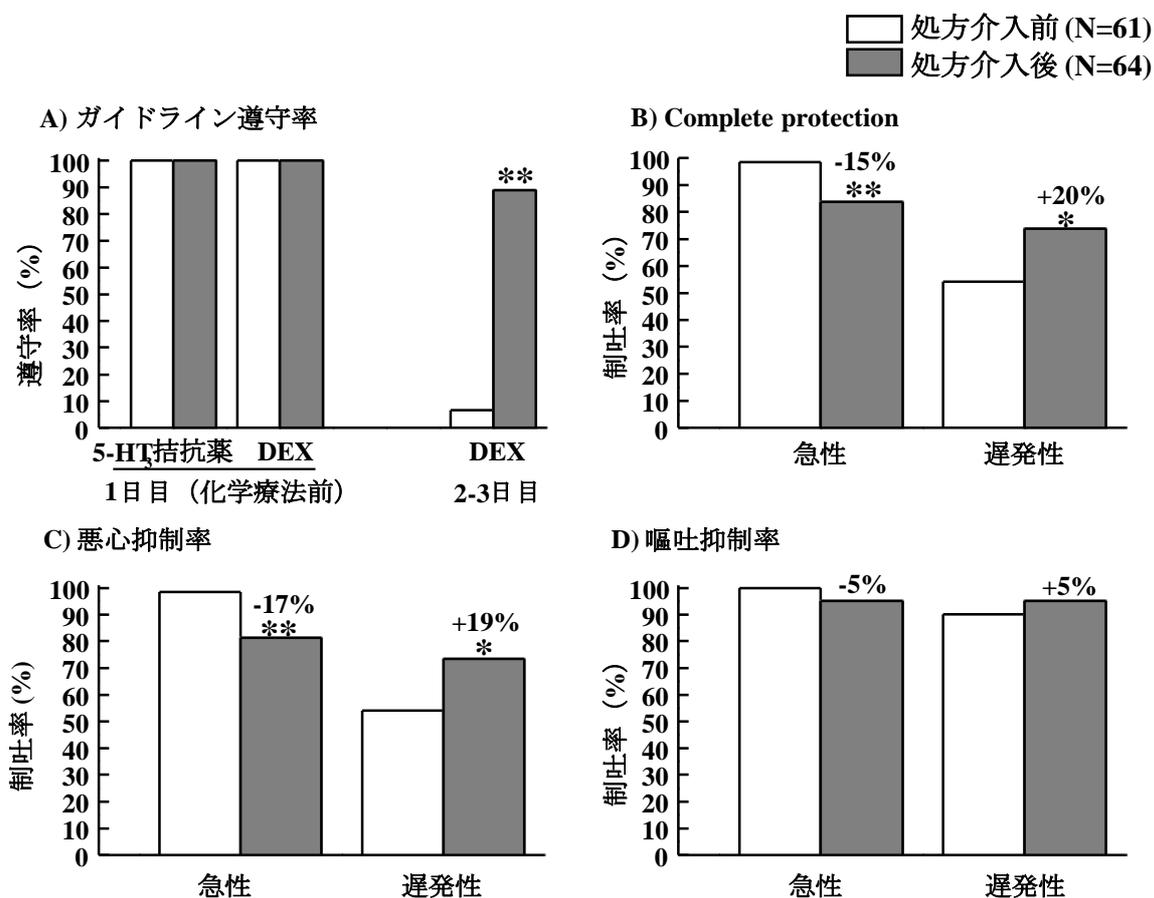


図 8 外来化学療法室にて中等度催吐性リスク化学療法(MEC)が施行された大腸癌患者での制吐対策におけるガイドライン遵守状況(A)および制吐率としての complete protection(悪心なし、嘔吐なし)(B)、悪心抑制率(C)ならびに嘔吐抑制率(D)についての制吐処方介入前後の比較。

*P<0.05, **P<0.01 by χ^2 -test 略: DEX、デキサメタゾン

3.4 抗がん剤投与 2-3 日目におけるデキサメタゾンの制吐効果の評価

本研究での制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップの原因は専ら抗がん剤投与 2-3 日目におけるデキサメタゾンの投与欠如であった。その後の処方介入により遅発期におけるデキサメタゾン処方率が 89%まで増加したものの、デキサメタゾン投与量はガイドラインで推奨されている用量の半量であったため、抗がん剤投与 2-3 日目におけるデキサメタゾン 4 mg/日の有効性について評価を行った。そこで、介入前のデキサメタゾン処方があった事例および介入後にデキサメタゾンの処方がなかった事例を除き、遅発期におけるデキサメタゾン有無間での制吐率を比較した。図 9 に示したように、急性期における complete protection および悪心抑制率はともにデキサメタゾン投与群で有意に低かった (complete protection: 86.2% vs 98.2%, $P<0.01$; 悪心抑制率: 82.5% vs 98.2%, $P<0.01$) が、遅発期における complete protection および悪心抑制率はともに有意に高かった (complete protection: 74.1% vs 56.1%, $P<0.05$; 悪心抑制率: 73.7% vs 56.1%, $P<0.05$)。なお、嘔吐抑制率はデキサメタゾン投与有無間で有意差は見られなかった。

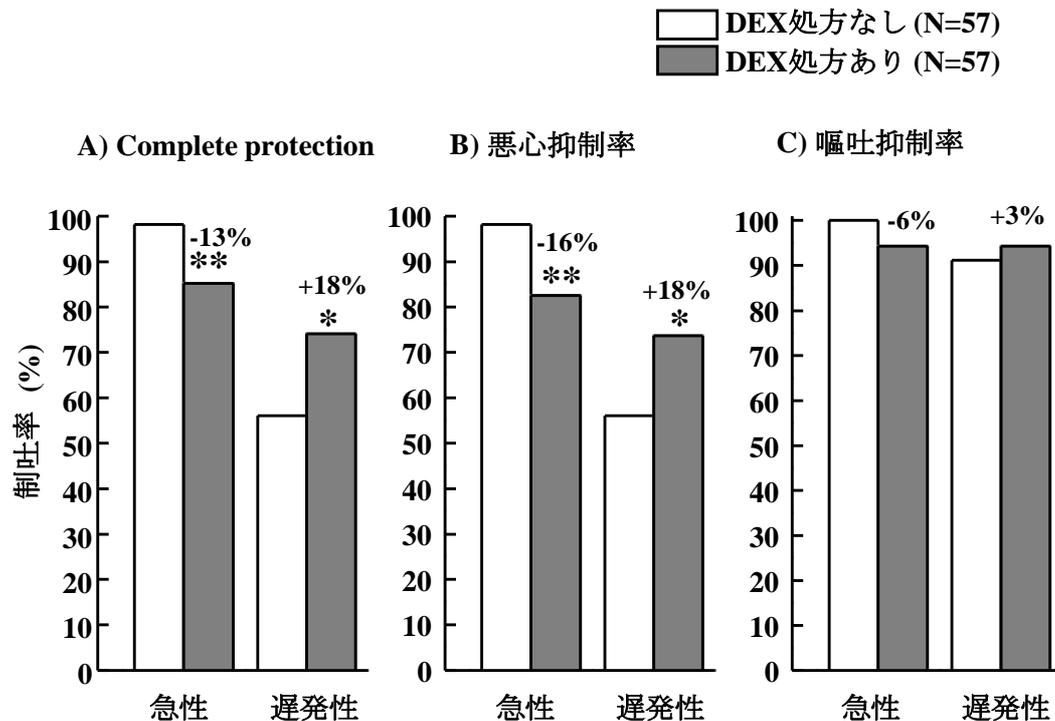


図 9 MEC が初回施行された大腸癌患者での遅発期(2-5 日目)におけるデキサメタゾン(DEX)における有無間の complete protection(A)、悪心抑制率(B)、および嘔吐抑制率(C)の比較。抗がん剤投与初日にはすべての患者に対して 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの静脈内投与、2-3 日目は無処置もしくはデキサメタゾン内服(4 mg/日)投与が行われた。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ by χ^2 -test

3.5 急性期制吐良好例でのデキサメタゾンの遅発期における制吐効果の評価

前述したデキサメタゾン処方有無間での比較では、急性期における 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾン処方が両群間で完全実施されていたにもかかわらず、急性期の complete protection および悪心抑制率がデキサメタゾン処方群で有意に低く、介入前後で患者の制吐状況が異なっていた。そこで、遅発期におけるデキサメタゾン処方の効果を正当に評価するため、急性期に制吐良好であった患者のみを対象として、デキサメタゾン有無間での遅発期における制吐率を比較した。図 10 に示したように、デキサメタゾン投与群では遅発期における complete protection ならびに悪心抑制率が非投与群と比較してそれぞれ 20% (P<0.05) および 19% (P<0.05) 向上していた。なお、嘔吐抑制率は両群間で有意な変化はなかった。

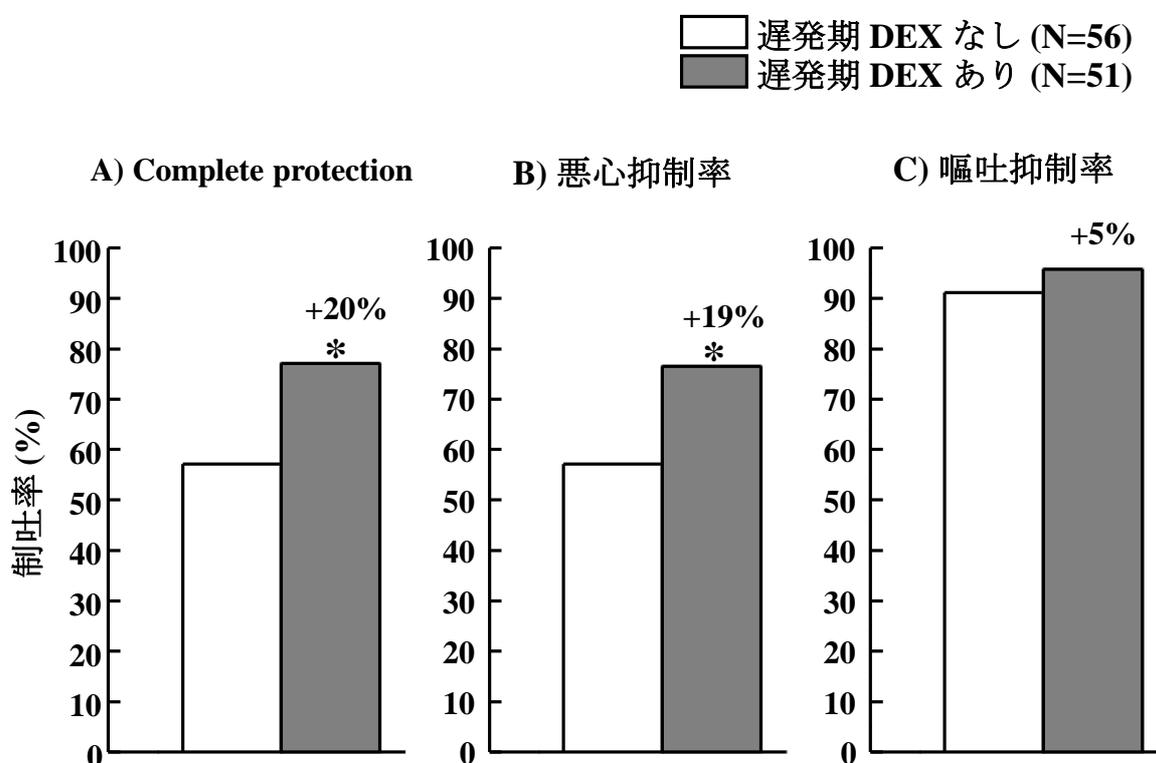


図 10 MEC が初回施行された大腸癌患者のうち抗がん剤投与 24 時間以内に悪心ならびに嘔吐がなかった患者における遅発期(2-5 日目)におけるデキサメタゾン(DEX)処方有無間での complete protection(A)、悪心抑制率(B)および嘔吐抑制率(C)の比較。*P<0.05 by χ^2 -test

4. 考察

本研究では、MEC が初回コースとして施行された大腸癌患者での制吐対策実施状況について調査し、その結果、急性期では完全実施されていたが、遅発期においてはほとんどの場合においてデキサメタゾンが投与されておらず、実施率は 6.6%に過ぎず、遅発期での制吐対策においてエビデンスー診療ギャップが見い出された。この結

果は Koch らの報告（デキサメタゾン処方なしが 88%）とよく一致していた⁴⁴⁾。この状況において complete protection は急性期で 98% と高値であったが、遅発期では 54% であった。

そこで、遅発期における制吐率を高めるために、制吐対策ガイドラインに準じた対策の推進として、2-3 日目におけるデキサメタゾンの処方提案を積極的に行った。これを行うに際して、処方医に対しては、ASCO²⁹⁾、MASCC³⁰⁾、NCCN³¹⁾、および日本癌治療学会^{34, 35)}の制吐対策ガイドラインの一覧を作成し、デキサメタゾンの必要性について説明した。また、デキサメタゾンが処方されていなかった場合には追加処方を依頼した。その結果、2-3 日目におけるデキサメタゾン処方率は 6.6% から 89% まで向上した。ただし、デキサメタゾンの 1 日投与量はガイドライン推奨用量の 1/2 量の 4 mg であった。その理由としては、今回の研究対象である大腸癌化学療法は 2 週間ごとに長期にわたって実施されるため、デキサメタゾンの長期に渡る間欠的投与による不眠、不安、血糖コントロール不良、骨密度低下、満月様顔貌、易感染性、皮下出血、紫斑、などの副作用の発現リスクを考慮したためであった。いずれにせよ、制吐対策実施率の向上によって遅発期における complete protection は 74% となり、介入前と比較して 20% 高まった ($P < 0.05$)。この効果の大部分はデキサメタゾンによる悪心予防効果に基づくものであった。

一方、急性期における制吐対策は介入群と非介入群ともに 100% であったが、急性期の complete protection は介入群では 84% であり、非介入群 98% と比較して有意 ($P < 0.01$) に低かった。介入群と非介入群間の患者背景の比較では、抗がん剤の RDI は、非介入群 (99.4%) では介入群 (84.5%) と比較して有意 ($P < 0.01$) に高くなっていた。このことは、介入前では明確な根拠なく投与量の減量行われることが多かったが、介入後は薬剤師から医師への問い合わせが多くなり、こういった減量頻度が減少したことによると考えられる。RDI が高まれば、悪心や嘔吐を含む副作用の発現頻度が高まる可能性が考えられるため、介入群での急性期における complete protection が低かった理由として RDI の上昇が考えられる。

一方、患者の年齢は介入群で有意に高かった (61.5 歳 vs 66.9 歳, $P = 0.01$)。年齢は抗がん剤による悪心・嘔吐の発現に影響しており、若年はリスク要因の 1 つとなる。Hilarius ら⁴⁵⁾の報告では、65 歳未満の患者は 65 歳以上の患者と比較して急性期における悪心の発現率が有意に高かった (47% vs 14%, $P < 0.005$) が、遅発性の悪心の発現率は有意な差は見られなかった (74% vs 51%)。さらに、Sekine ら⁴⁶⁾の報告においても、多変量ロジスティック解析の結果、若年 (55 歳未満) は急性期の悪心のリスクにはなる [オッズ比 (odds ratio : OR) : 2.55, $P < 0.001$] が、遅発期の悪心のリスクにはならない (OR : 0.83, $P = 0.230$)。したがって、年齢の差は急性期における complete protection ならびに悪心抑制率が介入群で低かった原因にはなっていない可能性が示唆された。以上の結果から、急性期における制吐率が非介入群で高かったことは、年齢の影響よりも抗がん剤の RDI の影響が強く出ていたことを示唆するものである。

いずれにしても、本研究では制吐対策におけるエビデンス - 診療ギャップを見出し、ギャップを充填すること（制吐対策実施率の向上）によって制吐率が向上することを明らかにした。

最後に、本報告で抗がん剤投与 2-3 日目に投与したデキサメタゾンの 1 日投与量はガイドラインで推奨されている用量の 1/2 量であったが、この用量での遅発性悪心・嘔吐に対する予防効果の有無についてはほとんど不明である。そこで、遅発期におけるデキサメタゾン 4 mg/日投与の制吐効果を評価するため、非介入群でのデキサメタゾン投与例および介入群でのデキサメタゾン非投与例を除外した後、両群間での制吐率を比較した。なお、この場合も急性期の制吐対策実施率には両群間で差がなかったにもかかわらず、急性期 complete protection はデキサメタゾン非投与群で 98% に対して、デキサメタゾン投与群では 85% と有意 ($P<0.01$) に低かった。それにもかかわらず、遅発期における complete protection はデキサメタゾン投与群では 74% であり、非投与群 (56%) と比較して 18% 高かった ($P<0.05$)。一方、デキサメタゾンを含む制吐療法についての臨床試験のメタアナリシスでは、5-HT₃ 受容体拮抗薬にデキサメタゾン 8 mg/日を併用することにより、急性および遅発性悪心・嘔吐の抑制率が 15.9% 向上することが報告されている⁴⁷⁾。したがって、デキサメタゾンの投与量は 4 mg/日でも遅発期における CINV 予防に対して十分有効であることが考えられた。

5. 小括

MEC が施行された大腸癌患者における制吐対策ガイドライン遵守状況について調査した結果、ほとんどの場合において 2-3 日目のデキサメタゾン処方がなく、極めて低い遵守率であった。そこで、このエビデンス - 診療ギャップを充填するため、デキサメタゾン処方のための介入を行った。その結果、遅発期におけるデキサメタゾン処方率が顕著に増加するとともに、complete protection ならびに悪心抑制率が有意に向上した。さらに、デキサメタゾン (4 mg/日) の遅発性悪心・嘔吐予防効果について評価した結果、complete protection ならびに悪心抑制率が有意に改善したが、嘔吐改善効果はわずかであった。

以上の結果より、大腸癌に対する MEC 療法では制吐対策ガイドラインに準拠した制吐対策を徹底することにより、制吐率の向上が図れること、また、この場合の遅発期におけるデキサメタゾンの 1 日投与量は 4 mg でも十分であることが考えられた。

(2) 大腸癌化学療法での制吐対策におけるエビデンスー診療ギャップ充填効果の継続性の検証ならびに悪心・嘔吐の発現リスクの解析

1. 緒言

CINV の予防対策においては、国内外のガイドラインにより抗がん剤の催吐リスクに応じた制吐薬の予防投与が推奨されている。本章 (1) の研究において、大腸癌化学療法の Key Drug であるオキサリプラチンとイリノテカンは MEC に分類され、日本癌治療学会の『制吐薬適正使用ガイドライン』^{34, 35)} において、MEC 投与時に推奨される標準制吐対策は、抗がん剤投与前に 5-HT₃ 拮抗薬+デキサメタゾン、投与後 2 日間デキサメタゾン (8 mg/日) を投与することである。前節の結果から遅発期におけるデキサメタゾン投与量を 4 mg/日に減量しても十分な制吐効果が得られることが明らかとなったため、当院では大腸癌化学療法における MEC レジメンの制吐対策として、抗がん剤投与前に 5-HT₃ 拮抗薬+デキサメタゾン、投与後 2 日間デキサメタゾン (4 mg/日) の投与を推奨している。しかし、この制吐対策がその後も継続して実施されているか否かを検証することはがん治療の実臨床において極めて重要な課題である。さらに、前節の結果では、ガイドラインに準拠した制吐対策により、遅発期における complete protection (悪心なし、嘔吐なし) が 74%まで改善されたものの、約 1/4 の患者ではなおも悪心もしくは嘔吐を経験していることを示す。したがって、より完全な制吐効果を得るための対策の充実も必要である。このためには、CINV の患者要因を解析し、保有リスクに応じた患者毎の制吐対策が必要となる。

そこで、2013 年～2015 年の 3 年間に於いて、MEC が初回に投与された大腸癌患者での制吐対策実施率と制吐率を調査するとともに、その患者での CINV 発現のリスク解析を行った。

2. 方法

2.1.対象患者

2013年1月~2015年12月の3年間に当院外来化学療法室において、2,698コースの大腸癌化学療法が実施され、そのうち、初回コースが実施された患者は200名であった。大腸癌化学療法の大部分(2,176コース、81%)がMECであり、MECの初回コースが実施された患者は179名(90%)であった。そこで、本研究では、179名のMEC初回コース実施患者を対象とした。

なお、本研究の実施については、岐阜大学医学部における倫理審査委員会の承認を得ている(no.22-156)。

2.2.制吐対策実施率と制吐率の評価

制吐対策実施率については前節に示したとおりである。ただし、遅発期におけるデキサメタゾンの1日投与量は4mg以上とした。

一方、制吐率については、主要評価項目をcomplete protection(悪心なし、かつ、嘔吐なし)とし、急性期および遅発期において評価した。さらに、急性期および遅発期における悪心抑制率ならびに嘔吐抑制率についても評価し、前節に示した取り組みの継続について検証した。

2.3.全期間におけるCINVのリスク因子解析

急性期もしくは遅発性期にCINVの発現した患者と発現しなかった患者での患者背景を比較した。リスク因子解析を行う際の悪心については中等度(grade 2)以上のものを事象ありとした。その中で、有意な差が見られた項目について、CINVの患者リスク要因を決めるために単変量ロジスティック解析および多変量ロジスティック解析を行った。なお、年齢のカットオフ値については、SPSSを用いて年齢と全期間のCINVとの関係のROC曲線(receiver operating characteristic curve:受信者動作特性曲線)を作成し、Youden index法により、(感度+特異度-1)の最大値からカットオフ値を決定した⁴⁸⁾。

3. 結果

3.1. 制吐対策ガイドラインの遵守状況および制吐率

本章前節において記載した処方介入への取り組みを開始して約3年が経過した時点から3年間は維持期とし（2013年1月～2015年12月）、この期間におけるMECの初回コースが実施された大腸癌患者での制吐対策実施率を調べた結果、急性期は100%、遅発期は86.6%（179名中155名）であり、制吐対策ガイドライン遵守率は高値で維持されていた（図11A）。

一方、この期間の制吐率（complete protection）は、急性期89.4%、遅発期72.6%（図11B）、悪心抑制率は急性期89.9%、遅発期73.2%（図11C）、嘔吐抑制率は急性期98.3%、遅発期97.8%であった（図11D）。

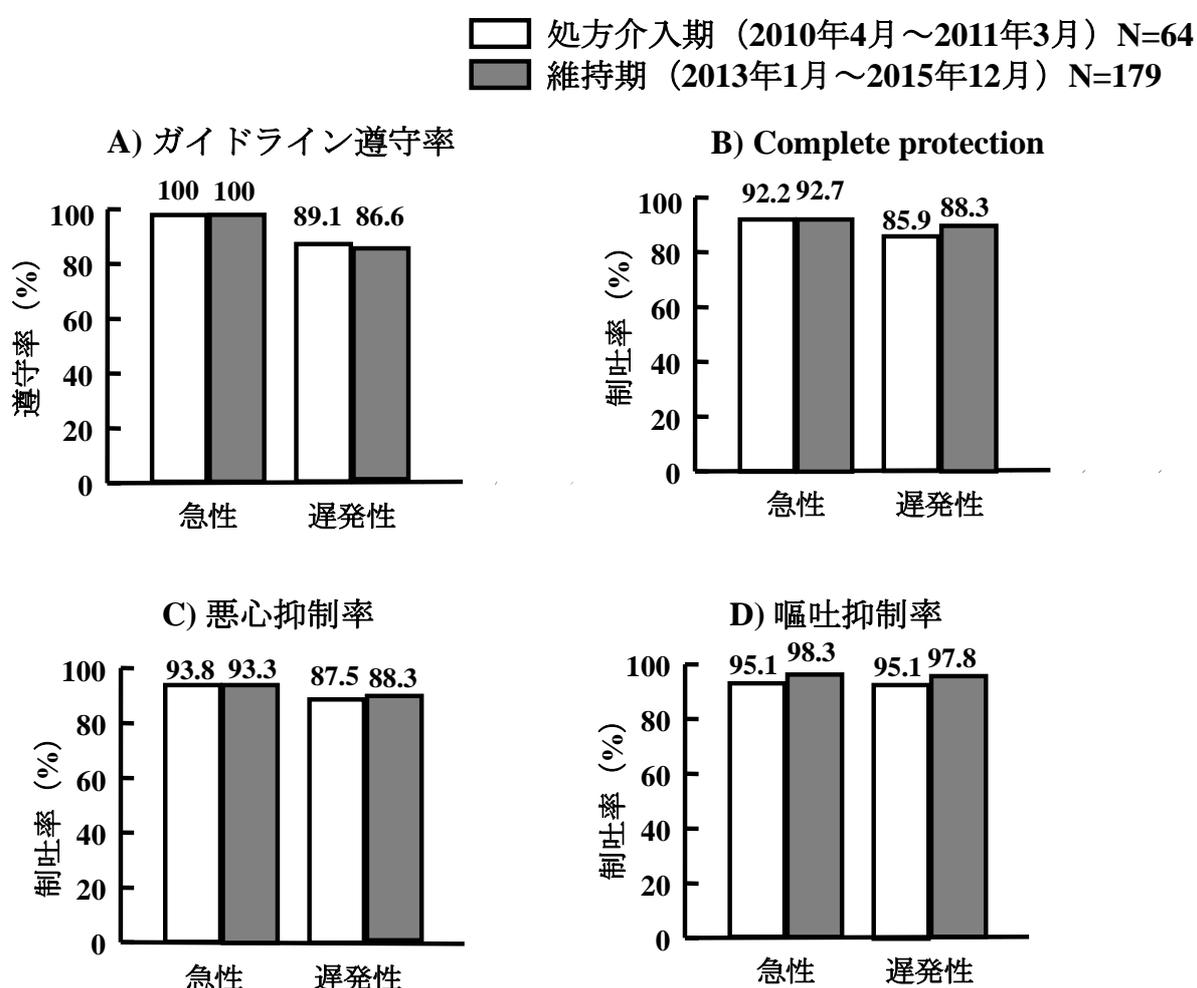


図 11 処方介入期と維持期の中等度催吐性リスク抗がん剤が初回投与された大腸癌患者におけるガイドライン遵守状況(A)および制吐率としての complete protection(悪心なし、嘔吐なし)(B)、悪心抑制率(C)ならびに嘔吐抑制率(D)

3.2.CINV 有無間での患者背景の比較

全期間において CINV が発現した患者は 23 名 (12.8%) であった。CINV の患者因子リスクを決めるため、CINV の発現有無間での患者背景を比較した。表 5 に示したように、性別と年齢において両群間で有意な差が見られた。CINV 発現群では女性の比率が高かった (60.9% vs 36.9%, P=0.039)。一方、年齢には有意差が見られなかったが (60.3 歳 vs 63.8 歳, P=0.287)、50 歳未満の患者比率は CINV 発現群で有意に高かった (30.4% vs 9.6%, P=0.013)。

なお、年齢については、ROC 曲線を感度と 1-特異度から作成し、そこからカットオフ値を求めた。図 12 に示した ROC 曲線下面積 (AUC: area under the curve) は 0.569 [95%信頼区間(95% CI), 0.425 - 0.713]であった。また、Youden index 法に従い、感度+特異度-1 の最大値は 0.221 であり、この時の年齢は 48.5 歳であった。そこで、臨床上的有用性を考慮し、年齢カットオフ値を 50 歳とした。

その他の患者因子ならびに化学療法レジメンは両群間で差がなかった。

表 5 CINV 有無間での患者背景の比較

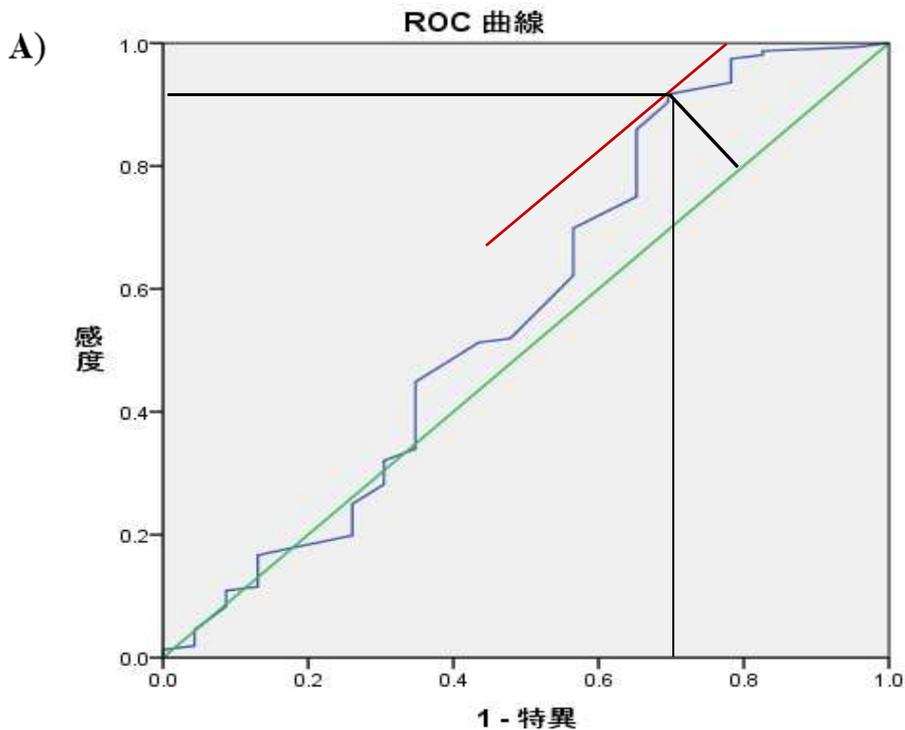
| | CINV無し (N=156) | CINV有り (N=23) | P 値 |
|-----------------------|-----------------|---------------|---------------------|
| 性別 (女性/男性) | 56/100 (35.9%) | 14/9 (60.9%) | 0.039 ^{a)} |
| 年齢(最小-最大) | 63.8 (38-85) | 60.3 (38-84) | |
| 50歳未満 | 15/156 (9.6%) | 7/23 (30.4%) | 0.013 ^{a)} |
| 身長(cm) | 161.1±15.8 | 159.2±8.3 | 0.578 ^{b)} |
| 体重(kg) | 58.7±12.4 | 55.6±13.7 | 0.267 ^{b)} |
| 体表面積(m ²) | 1.61±0.23 | 1.56±0.21 | 0.338 ^{b)} |
| 血清クレアチニン値(mg/dL) | 0.71±0.22 | 0.70±0.25 | 0.818 ^{b)} |
| 制吐ガイドライン遵守率 | 134/156 (85.9%) | 21/23 (91.3%) | 0.702 ^{a)} |

a) χ^2 -test, b) t-test

3.3.全期間における CINV のリスク要因解析

CINV 有無間で、女性比率と若年者の比率がともに CINV 発現群で有意に高かったことから、この 2 要因についてのリスク解析を単変量ならびに多変量ロジスティック回帰分析により行った。

ロジスティック回帰分析の結果、女性および 50 歳未満はともに単変量ならびに多変量解析において有意なリスク要因となり、特に、多変量解析でのそれぞれの要因のオッズ比 (odds ratio : OR) および 95% CI は、女性 (OR, 2.870 ; 95% CI, 1.139-7.228 ; P=0.025)、50 歳未満 (OR, 4.277 ; 95% CI, 1.472-12.424 ; P=0.008) であった (表 6)。



B) 検定結果変数: Age

| 面積 | 標準エラー ^a | 漸近有意確率 ^b | 近 95% 信頼区間 | |
|------|--------------------|---------------------|------------|------|
| | | | 下限 | 上限 |
| .569 | .073 | .287 | .425 | .713 |

C) 曲線の座標
検定結果変数: Age

| より大きい か、等しい場 合に正 ^a | 感度 | 1 - 特異 | 感度+特異-1 |
|-------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| 37.0000 | 1.000 | 1.000 | 0.000 |
| 39.5000 | .994 | .957 | 0.037 |
| 42.0000 | .987 | .826 | 0.161 |
| 43.5000 | .981 | .826 | 0.155 |
| 45.0000 | .974 | .783 | 0.192 |
| 46.5000 | .949 | .783 | 0.166 |
| 47.5000 | .936 | .783 | 0.153 |
| 48.5000 | .917 | .696 | 0.221 |
| 49.5000 | .904 | .696 | 0.208 |
| 50.5000 | .859 | .652 | 0.207 |
| 51.5000 | .853 | .652 | 0.200 |
| 52.5000 | .814 | .652 | 0.162 |
| 53.5000 | .776 | .652 | 0.123 |
| 54.5000 | .750 | .652 | 0.098 |
| 56.5000 | .724 | .609 | 0.116 |

カットオフ値 →

以下、省略

図 12 全期間における CINV 発現に関連する患者年齢の ROC 曲線(A)、曲線の AUC(B)ならびに Youden index 法による年齢カットオフ値の決定(C)

表 6 外来化学療法室にて抗がん剤治療を受けた患者における CINV リスクの単変量および多変量ロジスティック解析

| | 単変量解析 | | | 多変量解析 | | |
|-----------|-------|--------------------|-------|-------|--------------------|-------|
| | OR | (95% CI) | P | OR | (95% CI) | P |
| 女性 | 2.778 | (1.130 - 6.826) | 0.026 | 2.870 | (1.139 - 7.228) | 0.025 |
| 年齢(50歳未満) | 4.113 | (1.460 - 11.583) | 0.007 | 4.277 | (1.472 - 12.424) | 0.008 |

4. 考察

本研究では、2013年1月から3年間における外来化学療法室での MEC 初回施行大腸癌患者の制吐対策実施率ならびに制吐状況を調査した結果、全期間における制吐対策実施率は 86.6% であり、処方介入開始初期（2010年4月～2011年3月）の 89.1% とほぼ同等の遵守状況であり、処方導入時の 2010年4月から5年以上にわたり、介入効果が維持されていたことを示す。また、本研究の対象患者は制吐対策として 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤が用いられており、この投与条件で良好な制吐効果が得られていた。Tamura らによる日本 CINV 研究会のごく最近の報告⁴⁹⁾では、MEC 投与時の制吐対策実施率は 94.5% である。最近では、注射薬のみならず内服薬も加えたレジメンを電子カルテに登録できるシステムが開発され、制吐処方を登録さえすれば抗がん剤レジメンとともに支持療法ももれなくオーダされるため、このシステムの普及により制吐対策実施率は高まると思われる。なお、本研究実施期間においては、抗がん剤や支持療法における内服薬のレジメン登録はできていなかった。

現在、日本癌治療学会の『制吐薬適正使用ガイドライン 2015』や NCCN 2014 年では、MEC の中でもカルボプラチン、イホスファミド、イリノテカンと比較的催吐性リスクが高い抗がん剤として位置づけられており、これらの抗がん剤を含む化学療法が行われる場合には、アプレピタントの追加をオプションとして推奨されている。また、最近、Nishimura ら⁵⁰⁾は、オキサリプラチン含有レジメン投与時の制吐対策として、5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法にアプレピタントを追加した 3 剤併用の制吐効果について報告している。それによると、2 剤併用投与での、complete protection は、急性期 90.2%、遅発期 69.4% であり、アプレピタント追加群では急性期 94.1%、遅発期 79.7% であり、遅発期の complete protection がアプレピタント追加により有意 (P=0.023) に改善している。一方、遅発期における悪心抑制率は、2 剤投与群で 61.8%、3 剤投与群で 66.3% であり、アプレピタント追加による有意な悪心改善効果は見られていないが、全期間における嘔吐抑制率はアプレピタント追加により 83.6% から 95.7% と有意 (P<0.0001) に改善している。しかしながら、本研究結果から、イリノテカンやオキサリプラチンを含む化学療法が初回コースとして実施される大腸癌患者すべてにアプレピタントを追加することは費用対効果から考えて必

要性が高いとは思われない。

一方、本研究における CINV 発現のリスク要因解析から、女性 (OR: 2.870、P=0.025) ならびに年齢 50 歳未満 (OR: 4.277、P=0.008) が有意なリスク因子となっていることが明らかとなった。我々は、外来化学療室にて様々な化学療法が初回コースとして施行された 779 名の様々ながん種の患者を対象として、悪心もしくは嘔吐発現に関わる要因解析結果を既に報告⁵¹⁾している。それによると、女性は悪心 (OR, 1.615; 95% CI, 1.022–2.552; P=0.04) のみならず嘔吐 (OR, 3.151; 95% CI, 1.213–8.183; P=0.018) のリスクであり、年齢については、悪心の場合は 60 歳未満 (OR, 2.303; 95% CI, 1.525–3.477; P<0.001)、嘔吐の場合はそれよりも若く 50 歳未満 (OR, 5.803; 95% CI, 2.667–12.63; P<0.001) であった。本研究では悪心のみならず嘔吐の発現にも関わる要因について検討しており、本研究結果は我々の以前の報告での結果とよく一致していた。したがって、MEC 大腸癌化学療法が初回コースとして実施される患者においては、50 歳未満、女性もしくはその両因子がある場合には標準的な制吐対策に加えてアプレピタントなどの作用機序が異なる制吐薬を追加することにより、制吐率を向上させることが可能になると考えられる。

一方、CINV 発現のリスク解析についてはこれまで多くの報告がなされおり、それらについてまとめたものを表 7 に示した。HEC もしくは HEC+MEC が投与された患者を対象とした研究において、年齢ならびに女性が有意なリスク因子となっている^{45, 46, 48, 49)}。ただし、年齢のカットオフ値については報告によって様々である。Hilarius らは、HEC もしくは MEC 投与患者を対象とした研究で 65 歳をカットオフ値としており、Hesketh らも HEC 投与患者において 65 歳をカットオフ値としている。一方、Sekine らは HEC もしくは MEC 投与患者を対象とした研究で 55 歳をカットオフ値としており、Fraunholz らは最小度リスク抗がん剤を除くすべての化学療法におけるリスク解析において、40 歳をカットオフ値と設定している。しかしながら、多くの場合、カットオフ値の設定根拠が明確にされていない。

本研究では、制吐状況と年齢との関係を ROC 曲線により解析し、Youden index 法によりカットオフ値を算出した。さらに、MEC 投与大腸癌患者に限定したリスク解析であり、他の報告結果と比較することはできないが、今回算出した年齢のカットオフ値 (50 歳) は、日本人を対象とした Sekine らの報告結果と近似していた。

NCCN による制吐対策ガイドラインでは、MEC 投与時の制吐対策において、以前の化学療法施行時に悪心や嘔吐を経験した患者や悪心・嘔吐に対してハイリスクの患者に対しては、抗がん剤投与前に 5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法にアプレピタントを追加した 3 剤併用を行い、2-3 日目にデキサメタゾンならびにアプレピタントの 2 剤を投与することが推奨されている。したがって、本研究結果から、50 歳未満の女性の大腸癌患者に対しては、5-HT₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン+アプレピタントの 3 剤併用療法を制吐対策として用いることにより、さらなる制吐率の向上が期待される。

| 催吐性リスク分類 | N | 患者要因 | 急性悪心 | 遅発性悪心 | 急性嘔吐 | 遅発性嘔吐 | 文献 |
|-------------|-------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| HECもしくはMEC | 225 | 女性 | 48% vs 18%, P<0.005 | 75% vs 51%, P=0.009 | 15% vs 5%, P=0.01 | 27% vs 14%, P=0.05 | Hilarius DL, et al. [45] |
| | | 65歳未満 | 47% vs 14%, P<0.006 | 74% vs 51%, NS | 7% vs 19%, NS | 17% vs 27%, NS | |
| | | 飲酒歴なし | 44% vs 24%, NS | 71% vs 62%, NS | 19% vs 0%, NS | 27% vs 17%, NS | |
| HECもしくはMEC | 1,549 | 患者要因 | 悪心発現率 | | 嘔吐発現率 | | Sekine I, et al. [48] |
| | | | 急性悪心 | 急性嘔吐・救済投与 | 遅発性悪心 | 遅発性嘔吐・救済投与 | |
| | | 女性 | 50.1% vs 20.6%, P<0.001 | 32.5% vs 12.6%, P<0.001 | 69.1% vs 56.3%, P=0.014 | 51.4% vs 42.6%, P<0.001 | |
| | | 55歳未満 | 55.5% vs 28.2%, P<0.001 | 36.1% vs 17.7%, P<0.001 | 68.2% vs 60.9%, P=0.023 | 48.4% vs 46.9%, P=0.800 | |
| | 喫煙歴なし | 41.2% vs 27.6%, P=0.170 | 30.3% vs 15.8%, P=0.029 | 64.3% vs 61.0%, P=0.200 | 48.4% vs 45.3%, P=0.460 | | |
| | 飲酒歴なし | 43.6% vs 27.7%, P=0.004 | 30.3% vs 14.8%, P<0.001 | 68.0% vs 57.2%, P=0.028 | 52.1% vs 41.6%, P=0.083 | | |
| HEC,MEC,Low | 335 | 患者要因 | 急性悪心 | | 急性嘔吐 | | Fraunholzl, et al. [52] |
| | | 女性 | 62% vs 41%, P=0.0003 | | 31% vs 23%, P=0.09 | | |
| | | 40歳未満,41-60歳,>60歳 | 72% vs 45% vs 48%, P=0.0128 | | 44% vs 23% vs 25%, P=0.0261 | | |
| HEC(CDDP) | 1,043 | 患者要因 | Complete response (嘔吐なし、かつ救済投与なし) | | | | Hesketh PJ, et al. [53] |
| | | 女性 | 68.9% vs 66.2%, P=0.54 | | | | |
| | | 65歳未満 | 76.1% vs 63.9%, P=0.006 | | | | |
| | 飲酒歴なし | 79.5% vs 63.9%, P=0.017 | | | | | |

表 7 CINV の患者リスク因子に関する報告のまとめ (文献 25) を改変

5. 小括

外来がん化学療法が施行される大腸癌患者に対して制吐対策ガイドラインに準拠した制吐薬の処方率を高めるための処方介入効果は、取り組み開始後 5 年を経過した時点でも継続されていたことが明らかとなった。さらに、その結果として高い制吐率が維持されていた。一方、CINV 発現のリスク因子を解析した結果、女性ならびに若年者（年齢 50 歳未満）が有意な CINV 発現リスクとなっていることが明らかとなった。この結果から、MEC が初回コースとして施行される大腸癌患者に対しては、これらのリスク要因を保有する場合には、標準的制吐療法に作用機序が異なる制吐薬を追加することにより、さらなる制吐率の向上が期待できる。

第2章 抗EGFR抗体によるぎ瘡様皮疹の対策の立案に関する研究

1. 緒言

EGFR に対するモノクローナル抗体としてセツキシマブやパニツムマブが開発されており、前者はヒトとマウスのキメラ抗体であるのに対して、後者は完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。セツキシマブは EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌ならびに頭頸部癌に対して保険適応を有するのに対して、パニツムマブは K-RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に保険適応を有する。

抗 EGFR 抗体による抗腫瘍効果は EGFR の細胞内シグナル伝達路の K-RAS の変異状態により大きく作用される。Karapetis ら⁵⁴⁾は、化学療法に対して抵抗性を示した K-RAS 遺伝子が調べられた 394 名の進行大腸癌患者（野生型: 230 名；変異型: 164 名）を対象として、BSC と BSC+セツキシマブの 2 群間での OS を比較した結果、変異型では有意な差は見られなかったが（BSC+セツキシマブ: 4.5 ヶ月 vs BSC: 4.6 ヶ月）、野生型ではセツキシマブにより有意な OS の延長が見られた（BSC+セツキシマブ: 9.5 ヶ月 vs BSC: 4.8 ヶ月、 $P < 0.001$ ）。なお、野生型と変異型間で BSC のみ実施した場合の OS は差がなかった。パニツムマブについても同様の結果が報告されている。Amado ら⁵⁵⁾は、フッ化ピリミジン系抗がん剤、オキサリプラチンおよびイリノテカンに治療抵抗性を示した 463 名の転移大腸癌患者を対象とした研究において、K-RAS 変異は 43% に発現しており、K-RAS 野生型ではパニツムマブによる PFS の延長が見られた [BSC+パニツムマブ: 12.8 週間 vs BSC: 7.3 週間、ハザード比(hazard ratio: HR): 0.45; 95%CI: 0.34–0.59、 $P < 0.001$] が、変異型では PFS の延長は見られなかった。さらに、Amado ら⁵⁵⁾の報告と同一の患者集団（463 名の転移大腸癌患者）におけるパニツムマブに関する研究²¹⁾では、全集団での解析ではパニツムマブによる OS 延長効果は見られなかった（HR: 1.00; 95%CI: 0.82–1.22、 $P = 0.81$ ）。

一方、抗 EGFR 抗体は、一般に殺細胞性抗がん剤に比べ、全身的な副作用が少ないとされているが、その一方で特徴的な副作用を有する。Van Cutsem ら²¹⁾の報告によると、パニツムマブによる副作用の中で、ぎ瘡様皮疹（全 grade: 62%、grade3–4: 7%）は高頻度に発現していた。その他には、紅斑（64%、5%）、掻痒（57%、2%）、爪囲炎（24%、1%）、下痢（21%、1%）、腹痛（23%、7%）、悪心（22%、1%）、嘔吐（18%、2%）が発現していたが、興味深いことに、grade2–4 の皮膚障害発現群では grade1 の皮膚障害発現群と比較して OS が有意に延長していた（図 13、HR: 0.59; 95%CI: 0.42–0.85、 $P < 0.001$ ）。さらに、Lenz ら⁵⁶⁾は、セツキシマブによる治療を受けた 346 名の大腸癌患者において、ぎ瘡様皮疹の発現率やその重症度が奏効率だけでなく生存期間ともよく相関していたことを報告している（grade 0: 1.7 ヶ月、grade 1: 4.9 ヶ月、grade 2: 9.4 ヶ月）。セツキシマブによるぎ瘡様皮疹と奏効率や生存期間の正の

相関の関連は他にも報告されている^{18,57,58})。これらの結果は、抗 EGFR 抗体による皮膚障害が有効性の指標となりうることを示唆するものである。

EGFR は皮膚や消化管上皮細胞に存在し、細胞の分化や増殖に関与している。抗 EGFR 抗体により EGFR シグナルが阻害されれば皮膚障害や消化管上皮細胞障害に基づく下痢が発現する。また、皮膚において、EGFR は毛根に存在し、インターロイキン (IL) 受容体 IL-R2 の発現に関与している。IL-1 は IL-1R1 を刺激することにより炎症反応を引き起こすが、IL-R2 は炎症に関わる細胞内シグナルを有さないことから、EGFR 刺激による IL-R2 高発現は IL-1 の IL-R1 への結合量を減少させ、炎症反応を抑制すると考えられている (図 14)⁵⁹)。

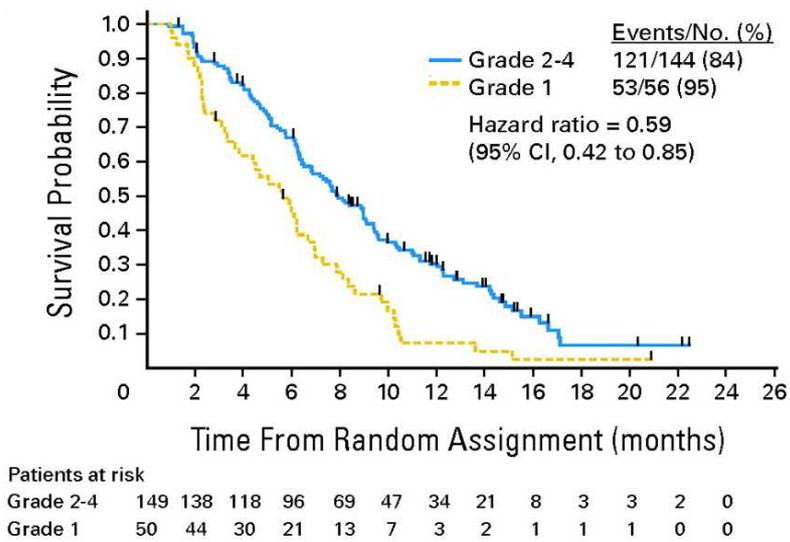


図 13 化学療法に抵抗性を示した転移大腸癌患者におけるパニツムマブによる皮膚障害の有無間での全生存期間の比較 (文献 21)より引用

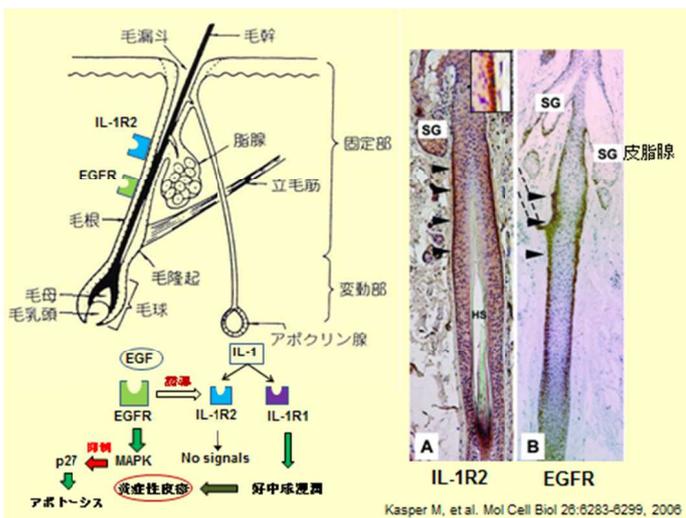


図 14 毛根における EGFR とインターロイキン-1 (IL-1) 受容体の発現 EGFR の刺激は、IL-R2 の発現を亢進し、IL-1 による IL-1R1 を介した炎症反応を抑制すると考えられている。文献 59)より引用

抗 EGFR 抗体による皮膚障害の中で最も発現率が高いのは、ざ瘡様皮疹である。重度のざ瘡様皮疹が発現した場合には一旦治療を中断し、症状が改善してからでないとは治療再開はできない (図 15)。前述したように、抗 EGFR 抗体の抗腫瘍効果は皮膚障害の重症度と相関する可能性があることから、重度の皮膚障害が発現した場合には治

療の有効性が期待されるにもかかわらず、治療の中断を余儀なくされることになる。したがって、抗 EGFR 抗体を用いた治療においては皮膚障害を予防もしくは軽減することが極めて重要であると考えられる。Lacouture ら⁶⁰⁾ は、95 名の大腸癌患者を対象としたパニツムマブの皮膚障害の予防効果について評価した第 2 相試験 (STEPP 試験) において、保湿剤、日焼け止めクリーム、局所ステロイド (1% ヒドロコルチゾンクリーム) の塗布に加えて、テトラサイクリン系抗菌薬であるドキシサイクリン (100 mg、1 日 2 回、内服) の 6 週間処置により、grade 2 以上の皮膚毒性発現率が有意に減少したことを報告している (29% vs 62%、OR 0.3、95% CI 0.1–0.6)。さらに、炎症性のざ瘡様皮疹に対して、ミノサイクリンはドキシサイクリンと同等の皮膚障害予防効果を有することが報告されている⁶¹⁾。このことから、MASCC による抗 EGFR 抗体投与時の皮膚障害予防に関するガイドライン⁶²⁾ では、ざ瘡様皮疹の予防として、外用剤として 1% ヒドロコルチゾンクリーム、保湿剤、および日焼け止めを 1 日 2 回処置すること (エビデンスレベル II : 小規模の RCT の結果に基づく根拠 ; 推奨度グレード C : エビデンスレベル II~IV に基づくが、見解は必ずしも一致しない) に加えて、内服薬としてミノサイクリン 100 mg/日 (1 日 1 回) もしくはドキシサイクリン 100 mg/日 (1 日 2 回) (エビデンスレベル II ; 推奨度グレード A : エビデンスレベル I に基づき、様々な研究で一致した見解) を抗 EGFR 抗体投与開始から 1–8 週間にわたり処置することが推奨されている。

そこで、本章では、パニツムマブが投与される転移大腸癌患者を対象として、ミノサイクリンを用いた上記処方の予防効果について検証を行った。

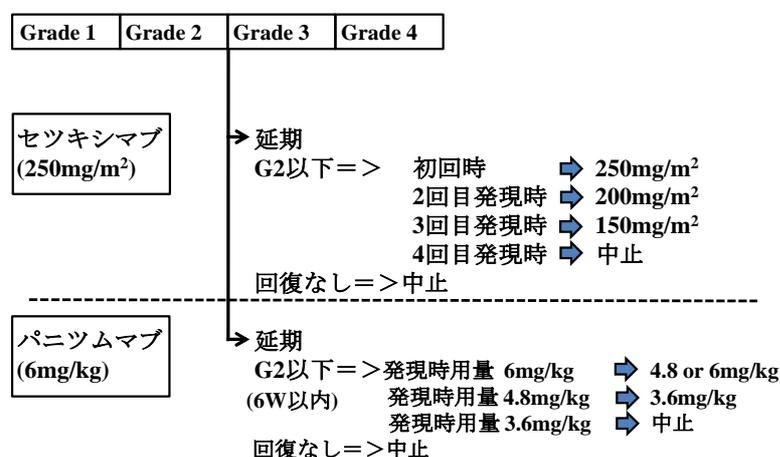


図 15 抗 EGFR 抗体による皮膚障害発現時の投与制限。医薬品添付文書に基づく。

2. 方法

2.1. 対象患者

2010 年 7 月～2015 年 5 月の期間に当院にてパニツムマブを含むがん化学療法が施行された大腸癌患者を対象とした。ただし、前治療でセツキシマブが使用されていた

患者、治療開始前から皮疹が認められた患者、皮膚障害とは関係なくパニツムマブ投与3コース未満で治療が中止となった患者は除外した。本研究は、岐阜大学医学部における倫理審査委員会の承認を得て実施した。(承認番号：26-153)。

2.2. ざ瘡様皮疹の予防法および治療法

パニツムマブ投与開始時から、1%ヒドロコルチゾンクリーム、保湿剤、および日焼け止めを顔、手、足、頸部、胸部、背部の部位に1日2回(朝、就寝前)処置するとともに、ミノサイクリンカプセル(100 mg/日)を1日1回内服した。なお、対症療法群では保湿剤および日焼け止めを顔、手、足、頸部、胸部、背部の部位に1日2回(朝、就寝前)予防処置し、症状発現時から1%ヒドロコルチゾンクリームの塗布ならびにミノサイクリンカプセル(100 mg/日)を1日1回内服した。

2.3 ざ瘡様皮疹の重症度分類

ざ瘡様皮疹の重症度評価は表8に示したように、有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v3.0)の基準に従って行った。

表8 ざ瘡様皮疹の重症度分類 (CTCAE v3.0)

| グレード | 症状 |
|-------|--|
| グレード1 | 丘疹もしくは膿疱性発疹の部位が体表の10%未満、痛みや痒みの有無は無関係 |
| グレード2 | 丘疹もしくは膿疱性発疹の部位が体表の10-30%未満、痛みや痒みの有無は無関係だが、対人対面が気になる。日常動作に支障を来す |
| グレード3 | 丘疹もしくは膿疱性発疹の部位が体表の30%以上、痛みや痒みの有無は無関係だが、身の回りのことをするのに支障を来す。抗菌薬の内服を要する感染を伴う |
| グレード4 | 丘疹もしくは膿疱性発疹による重度の感染を起こし、抗菌薬の注射を要し、生命の危険を伴う |

その他の副作用についてもCTCAE v3.0基準に準じて評価した。

2.4 抗腫瘍効果の評価

抗腫瘍効果の評価は、RECIST規準(response evaluation criteria in solid tumors version 1.1)⁶³⁾に順じ、完全奏効(complete response: CR)、部分奏効(partial response: PR)、病勢安定(stable disease: SD)および病勢進行(progressive disease: PD)とした。また、CR+PRを奏効率(response rate: RR)、CR+PR+SDを病勢コントロール率(disease control rate)とした。

2.5 相対用量強度(relative dose intensity: RDI)の算出

RDIは、実投与期間中に投与されたパニツムマブの全投与量を予定した投与期間中におけるパニツムマブの予定全投与量で除した値とした。

2.6. 統計解析

データは SPSS II for Windows ver. 11 (日本 IBM) および GraphPad Prism 6 日本語版 (有限会社エムデーエフ、埼玉) を用いて解析した。患者背景は、対症療法群と予防投与群で統計学的に比較した。ノンパラメトリックデータは Mann-Whitney U-test もしくは Fisher's exact probability test により解析し、パラメトリックデータは t-test により解析した。ざ瘡様皮疹発現の継時的変化や治療期間は Kaplan-Meier plot により示し、両群間のざ瘡様皮疹発現までの期間や治療成功期間の比較は Mantel-Cox log rank test により行った。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

3. 結果

3.1. 患者背景の比較

図 16 に示したように、調査期間においてパニツムマブが投与された患者は 54 例であり、そのうち除外基準であるセツキシマブ前治療歴あり 7 例、治療開始時に皮疹あり 1 例、3 コース以内に皮疹以外の理由で中止になった 8 例を除いた 38 例を解析の対象とした。このうち、対症療法群は 13 例、予防投与群は 25 例であった。対象患者の背景は表 9 に示したとおりであり、治療レジメン以外で両群間に有意差は見られなかった。

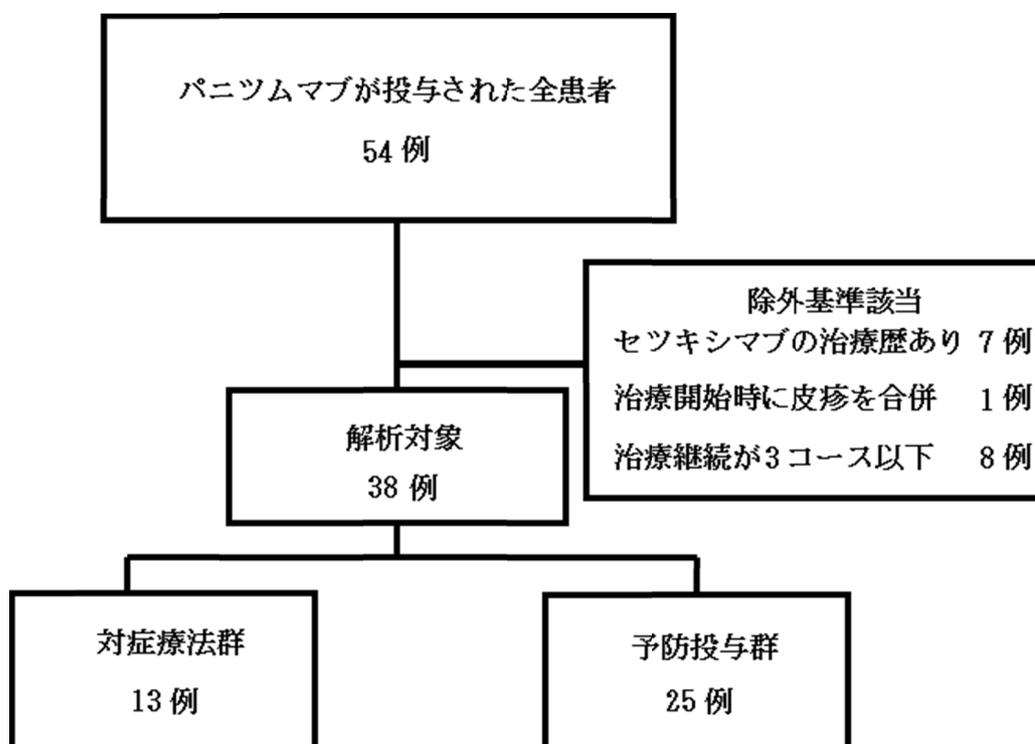


図 16 患者の組み入れと層別化のフローチャート

表9 患者背景

| | 対症療法群 | 予防投与群 | P 値 |
|-----------------|-------------|-------------|--------------------|
| 症例数 | 13 | 25 | |
| 性別 (男性/女性) | 9/4 | 16/9 | 0.97 ^{a)} |
| 年齢(最小-最大) | 62.4(41-85) | 62.5(35-87) | 0.95 ^{b)} |
| 身長 (c m) | 163.1±9.1 | 162.3±9.8 | 0.81 ^{c)} |
| 体重 (k g) | 61.0±14.7 | 59.7±12.0 | 0.76 ^{c)} |
| 体表面積 | 1.6±0.2 | 1.6±0.2 | 0.82 ^{c)} |
| 臨床検査値 | | | |
| AST (U/L) | 22.1±6.4 | 25.2±16.9 | 0.53 ^{c)} |
| ALT (U/L) | 16.8±7.6 | 19.1±9.3 | 0.46 ^{c)} |
| SCr (mg/dL) | 0.9±0.6 | 0.7±0.2 | 0.14 ^{c)} |
| BUN (mg/dL) | 17.0±11.6 | 13.2±3.5 | 0.13 ^{c)} |
| T-Bil (mg/dL) | 0.8±0.4 | 0.7±0.3 | 0.23 ^{c)} |
| WBC(/ μ L) | 6364±2966 | 6130±2076 | 0.78 ^{c)} |
| HGB(g/dL) | 12.0±2.2 | 12.4±2.1 | 0.55 ^{c)} |
| PLT(/ μ L) | 20.0±8.0 | 26.4±13.5 | 0.13 ^{c)} |
| 治療レジメン | | | |
| パニツブマブ単剤 | 8 | 4 | 0.04 ^{b)} |
| パニツブマブ+mFOLFOX6 | 3 | 16 | |
| パニツブマブ+FOLFIRI | 1 | 4 | |
| パニツブマブ+CPT-11 | 1 | 1 | |

a) χ^2 -test, b) Mann-Whitney U-test, c) t-test

3.2. ざ瘡様皮疹の発現率

表 10 に示したように、grade 2 以上のざ瘡様皮疹の発現率は対症療法群で 84.6% (11 例/13 例) であったのに対して予防投与群では 44.0% (11 例/25 例) であり、スキンケアに加えてステロイド剤の塗布ならびにミノサイクリンの内服投与によりざ瘡様皮疹の発現は有意に低下していた (OR : 0.143、 95% CI : 0.026-0.783、 P=0.04)。

表 10 パニツムマブによる皮疹に対するミノサイクリンの対症療法群と予防投与群間におけるざ瘡様皮疹の発現率比較

| | 対症療法群(N=13) | 予防投与群(N=25) | P 値 |
|-----------------------------|-------------|---------------------|------|
| Grade 0 | 1 (7.7%) | 2 (8.0%) | 1.00 |
| Grade 1 | 1 (7.8%) | 12 (48.2%) | 0.02 |
| Grade 2 | 9 (69.2%) | 8 (32.0%) | 0.06 |
| Grade 3 | 2 (15.4%) | 3 (12.0%) | 1.00 |
| Grade≥2 | 11 (84.6%) | 11 (44.0%) | 0.04 |
| OR(95% confidence interval) | | 0.143 (0.026–0.783) | |

χ²-test

3.3. ざ瘡様皮疹発現の継時的変化

治療開始から grade 2 以上のざ瘡様皮疹が発現するまでの経過を図 17 に示した。対症療法群では 3 コース目で中央値に達したのに対して、予防投与群では中央値に達せず、grade2 以上のざ瘡様皮疹が発現するまでの期間を有意に延長した (HR : 0.33、95% CI : 0.12–0.90、P=0.029)。

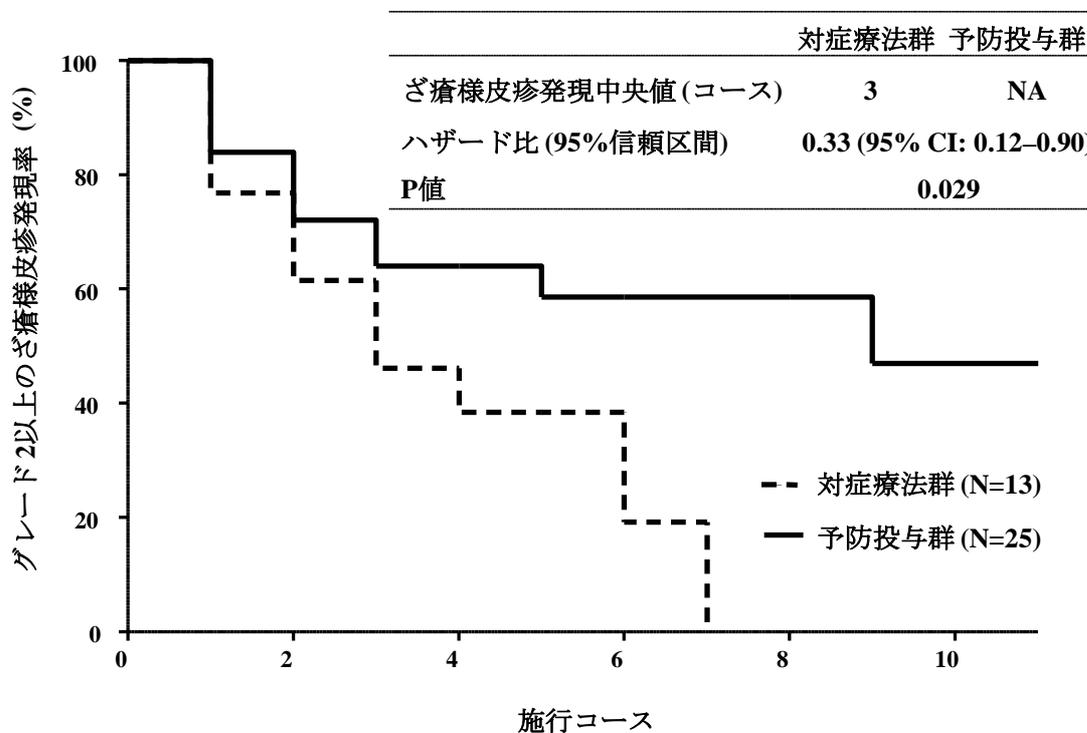


図 17 ミノサイクリン予防投与のパニツムマブ誘発ざ瘡様皮疹の発現経過に及ぼす影響。対症療法群での発現期間中央値は 2 コース (4 週間) であったが、予防投与群では観察期間内に発現率 50%に満たなかったため計測不能。

3.4. パニツムマブのその他の副作用の発現に及ぼすミノサイクリン予防投与の影響

表 11 に示したように、皮膚乾燥、掻痒および爪囲炎といったざ瘡様皮疹以外の皮膚障害の発現率は予防投与群でむしろ高い傾向であった。さらに、低マグネシウム血症、下痢、口内炎といったパニツムマブに基づく副作用の発現率もミノサイクリンの予防投与で有意に変化することはなかった。

表 11 パニツムマブによる皮疹に対するミノサイクリンの対症療法群と予防投与群間におけるその他の副作用発現率の比較

| 副作用 | 対症療法群(N=13) | | 予防投与群(N=25) | | P 値 |
|-----------|-------------|------|-------------|------|------|
| | N | % | N | % | |
| 低マグネシウム血症 | | | | | |
| Grade 0 | 8 | 61.5 | 15 | 60.0 | 1.00 |
| Grade 1 | 3 | 23.1 | 6 | 24.0 | |
| Grade 2 | 2 | 15.4 | 4 | 16.0 | |
| Grade≥2 | 2 | 15.4 | 4 | 16.0 | |
| 口腔粘膜炎 | | | | | |
| Grade 0 | 8 | 61.5 | 7 | 28.0 | 0.49 |
| Grade 1 | 2 | 15.4 | 9 | 36.0 | |
| Grade 2 | 3 | 23.1 | 7 | 28.0 | |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 2 | 8.0 | |
| Grade≥2 | 3 | 23.1 | 9 | 36.0 | |
| 下痢 | | | | | |
| Grade 0 | 9 | 69.2 | 13 | 52.0 | 1.00 |
| Grade 1 | 2 | 15.4 | 7 | 28.0 | |
| Grade 2 | 1 | 7.7 | 4 | 16.0 | |
| Grade 3 | 1 | 7.7 | 1 | 4.0 | |
| Grade≥2 | 2 | 15.4 | 5 | 20.0 | |
| 皮膚乾燥 | | | | | |
| Grade 0 | 2 | 15.4 | 3 | 12.0 | 0.17 |
| Grade 1 | 7 | 53.8 | 7 | 28.0 | |
| Grade 2 | 4 | 30.8 | 15 | 60.0 | |
| Grade≥2 | 4 | 30.8 | 15 | 60.0 | |
| 掻痒症 | | | | | |
| Grade 0 | 8 | 61.5 | 9 | 36.0 | 0.46 |
| Grade 1 | 3 | 23.1 | 9 | 36.0 | |
| Grade 2 | 2 | 15.4 | 7 | 28.0 | |
| Grade≥2 | 2 | 15.4 | 7 | 28.0 | |
| 爪囲炎 | | | | | |
| Grade 0 | 7 | 53.8 | 11 | 44.0 | 0.47 |
| Grade 1 | 3 | 23.1 | 4 | 16.0 | |
| Grade 2 | 3 | 23.1 | 8 | 32.0 | |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 2 | 8.0 | |
| Grade≥2 | 3 | 23.1 | 10 | 40.0 | |

χ²-test

3.5. 奏効率に及ぼす予防投与の影響

表 12 に示したように、奏効率は予防投与群間で 7.7%であったのに対して、対症療法群では 36%と高い傾向であった (OR : 6.75、95% CI : 0.75–60.76、P=0.12)。一方、病勢コントロール率は対症療法群で 61.5%、予防投与群で 72%であり、両群間に有意差は見られなかった (P=0.71)。

表 12 パニツムマブによる皮疹に対するミノサイクリンの対症療法群と予防投与群間における抗腫瘍効果の比較

| 抗腫瘍効果 | 対症療法群(N=13) | | 予防投与群(N=25) | | P 値 |
|-----------|-------------|------|-------------|----|------|
| | N | % | N | % | |
| 完全奏功 | 1 | 7.7 | 0 | 0 | |
| 部分奏功 | 0 | 0 | 9 | 36 | |
| 安定 | 7 | 53.8 | 9 | 36 | |
| 進行 | 5 | 38.5 | 5 | 20 | |
| 評価不能 | 0 | 0 | 2 | 8 | |
| 奏効率 | 1 | 7.7 | 9 | 36 | 0.12 |
| 病勢コントロール率 | 8 | 61.5 | 18 | 72 | 0.71 |

χ^2 -test

3.6. 相対治療強度 (relative dose intensity : RDI)

RDI は、対症療法群と予防投与群の間で有意差は見られなかった (86.9% vs 83.5%、P=0.48)。

3.7 治療継続期間 (time to treatment failure : TTF)

予防投与群と対症療法群における TTF を図 18 に示した。TTF の平均値は、対症療法群で 110.2 日間であったが、予防投与群では 149.7 日間であり、予防投与により治療継続期間が延長する傾向が見られた (HR : 0.58、95% CI : 0.26–1.28、P=0.180)。

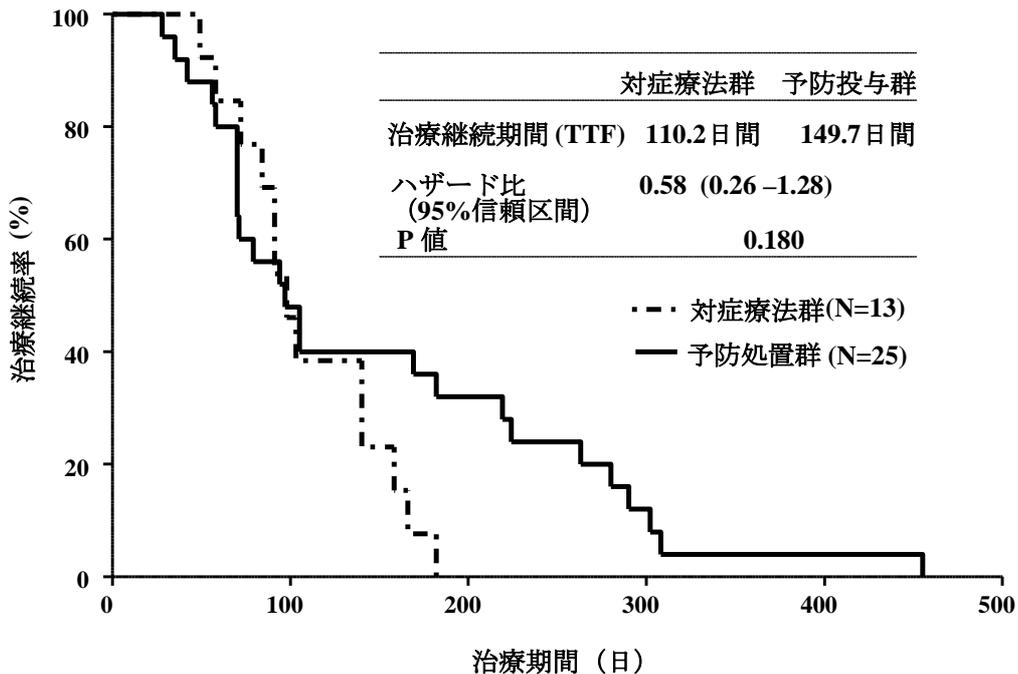


図 18 パニツムマブ投与継続期間に及ぼすミノサイクリン予防投与の影響

4. 考察

ざ瘡様皮疹は、抗 EGFR 抗体による治療において最も頻繁に起こる副作用である。Mittmann と Seung による⁶⁴⁾メタ解析の報告では、抗 EGFR 抗体によるざ瘡様皮疹の全 grade および grade 3-4 の症状の発現率はそれぞれ、74% (95% CI : 68-81、7 の研究結果) および 12% (95% CI : 9-14、13 の研究結果) であった。本報告においても、パニツムマブが投与された対症療法群でのざ瘡様皮疹の全 grade および grade 3-4 の症状の発現率は、それぞれ 92% および 15% であり、Mittmann と Seung の報告とほぼ同程度であった。

一方、抗 EGFR 抗体による皮膚障害の発現と治療効果との関連については、セツキシマブによる奏効率や生存期間が中程度～重度のざ瘡様皮疹が発現した患者では軽度もしくは発現しなかった患者と比較して良好であることが報告されている^{18,56-58)}。このため、抗 EGFR 抗体による最大限の治療効果を得るためには、中等度～重度の皮膚障害を未然に予防することが特に重要であると考えられる。

抗 EGFR 抗体によるざ瘡様皮疹は、細菌感染を伴わない無菌性の炎症性皮疹であり、一般的なアクネ桿菌によるざ瘡（尋常性ざ瘡）と区別されている。抗 EGFR 抗体によるざ瘡様皮疹に対しては、MASCC ガイドライン⁶²⁾ではミノサイクリンやドキシサイクリンの予防投与が推奨されている。ミノサイクリンは抗菌作用のみならず、リパーゼ活性化抑制作用、白血球遊走抑制作用、活性酸素

抑制作用などがあることが知られている⁶⁵⁾。テトラサイクリンによる抗炎症作用の機序については詳細は明らかでないが、Ishikawa らの報告⁶⁶⁾では、正常ヒト上皮細胞由来ケラチノサイトを用いた研究において、テトラサイクリンが proteinase activated reseptor-2 (PAR2) 刺激による炎症性サイトカインの interleukin-8 産生を抑制し、この作用はドキシサイクリンよりもミノサイクリンの方が顕著であることが示されている。

パニツムマブの皮膚障害に対するドキシサイクリンの予防投与を評価した第Ⅱ相ランダム化試験 (STEPP 試験) では、ドキシサイクリンを予防投与された群では、掻痒、ざ瘡様皮疹、落屑を含む皮膚毒性が有意に改善されていたが、奏効率や PFS は予防投与群と対症療法群で差がなかった。本邦においては、95 名の大腸癌患者を対象として、パニツムマブの皮膚毒性に対するミノサイクリン、保湿剤、日焼け止めクリームおよび局所ステロイド薬を用いた予防投与群と対症療法群での作用を比較した試験 (J-STEPP 試験)⁶⁷⁾ が行われており、それによると、予防投与群では grade 2 以上の皮膚障害の発現率が対症療法群と比較して有意に低かった (21% vs 63%、 $P<0.001$)。なお、生存期間は両群間で差がなかった [OS 中央値 : 8.2 ヶ月 vs 12.1 ヶ月 (HR : 1.19、95% CI : 0.75–1.90、 $P=0.469$) ; PFS 中央値 : 3.6 ヶ月 vs 4.0 ヶ月 (HR : 1.20、95% CI : 0.78–1.84、 $P=0.413$) ; TTF 中央値 : 3.0 ヶ月 vs 3.5 ヶ月 (HR : 1.23、95% CI : 0.80–1.89、 $P=0.343$)]。既報告とおおよそ一致して、本報告では、保湿剤との併用での経口ミノサイクリンの予防投与は、パニツムマブによるざ瘡様皮疹の発現を抑制するのに有効であった。本研究では、これらの報告と一致して、パニツムマブによるざ瘡様皮疹に対するミノサイクリンの予防効果が検証できたが、皮膚乾燥、掻痒、爪囲炎といった皮膚障害に対してはミノサイクリンによる予防効果は認められなかった。一方、本研究では、有意差はなかったが、予防投与群では対症療法群と比べてパニツムマブの治療継続期間が延長する傾向が見られた。この結果は、重度の皮疹が治療中断のリスクとなっており、そのリスクが低下すれば治療継続期間が長くなることを示すものである。

本研究では、症例数が少なかったため、明確な結論を引き出すには至らなかった。ミノサイクリン予防投与によるざ瘡様皮疹以外の皮膚障害の発現率や生存期間に及ぼす影響を明らかにするには、より大規模な無作為化比較試験を行う必要があると考えられた。

5. 小括

パニツムマブを含むがん化学療法が施行された大腸癌患者を対象として、ざ瘡様皮疹の予防目的で、保湿剤や外用ステロイド剤の塗布に加えてミノサイクリンの内服投与を行った時の効果を症状発現時に投与する対症療法群と比較し

た。その結果、**grade 2** 以上のざ瘡様皮疹の発現率は予防投与群では対症療法群と比較して有意に低下していた。また、ざ瘡様皮疹が発現するまでの期間は予防投与群で有意に延長していた。さらに、パニツムマブ治療継続期間はミノサイクリン予防投与群で延長する傾向が見られた。なお、ざ瘡様皮疹以外の皮膚障害や下痢、口内炎、低マグネシウム血症といった抗 **EGFR** 抗体による副作用に対してはミノサイクリンの予防投与は効果がなかった。以上の結果より、ミノサイクリンの予防投与は、抗 **EGFR** 抗体の投与によって起こるざ瘡様皮疹の悪化の阻止と発現時期の遅延に有効であり、抗 **EGFR** 抗体の休薬や減量の回避により抗 **EGFR** 抗体の治療効果を向上させる選択肢としても有用であることが示唆された。

第3章 抗EGFR抗体による低マグネシウム血症およびざ瘡様皮疹の発現と抗腫瘍効果との関連についての研究

1. 緒言

切除不能進行再発大腸癌は近年、VEGFのモノクローナル抗体であるベバシズマブやEGFRのモノクローナル抗体であるセツキシマブやパニツムマブといった分子標的薬の登場によって予後が顕著に改善されるようになった⁶⁸⁾。分子標的薬は、標的となるタンパクが明確になっていることから、これまでの殺細胞性の抗がん薬と異なり、副作用が少ないことが期待されていたが、高血圧や蛋白尿をはじめとして、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、手足症候群などの皮膚障害等、従来の抗がん薬とは異なる様々な副作用が高頻度に発現することが明らかとなっている。

本論文第2章に示したざ瘡様皮疹をはじめとする皮膚障害は抗EGFR抗体やEGFRチロシンキナーゼ阻害薬に特徴的な副作用の1つである。さらに、低マグネシウム血症（低Mg血症）も抗EGFR抗体に特徴的な副作用である。血液中のMgイオンは糸球体でろ過された後、約20%は近位尿細管から再吸収され、約70%がヘンレの上行脚から、さらに、約5%が遠位曲尿細管から再吸収され、約5%が尿中に排泄されるといわれている（図19）⁶⁹⁾。ヘンレ上行脚からのMgイオンの再吸収に関わる輸送体は細胞間密着結合部位（tight junction）に存在するclaudin-16であり、プロテインキナーゼAによるリン酸化により活性調節を受けている⁷⁰⁾。これに対して遠位曲尿細管からのMgイオンの再吸収にはカチオンチャネルのtransient receptor potential melastatin type 6（TRPM6）が関与している⁷¹⁾。

一方、ヒトの腎尿細管にはEGFおよびEGFRが共存していることが免疫組織化学的研究により明らかにされている⁷²⁾。EGFRが刺激されれば、Rac1細胞内シグナルを介してTRPM6の細胞内から管腔側の膜へのトランスロケーションが引き起こされ、原尿中のMgイオンの細胞内への取り込みが促進される⁷³⁾。逆に、セツキシマブによるEGFR阻害は尿細管におけるMgイオン再取り込みを抑制し、低Mg血症を引き起こす⁷⁴⁾。

低Mg血症では、悪心、嘔吐、倦怠感、しびれ、痙攣、QT延長といった症状が発現し、重篤な場合には抗EGFR抗体の治療を中断しなくてはならない（図20）。

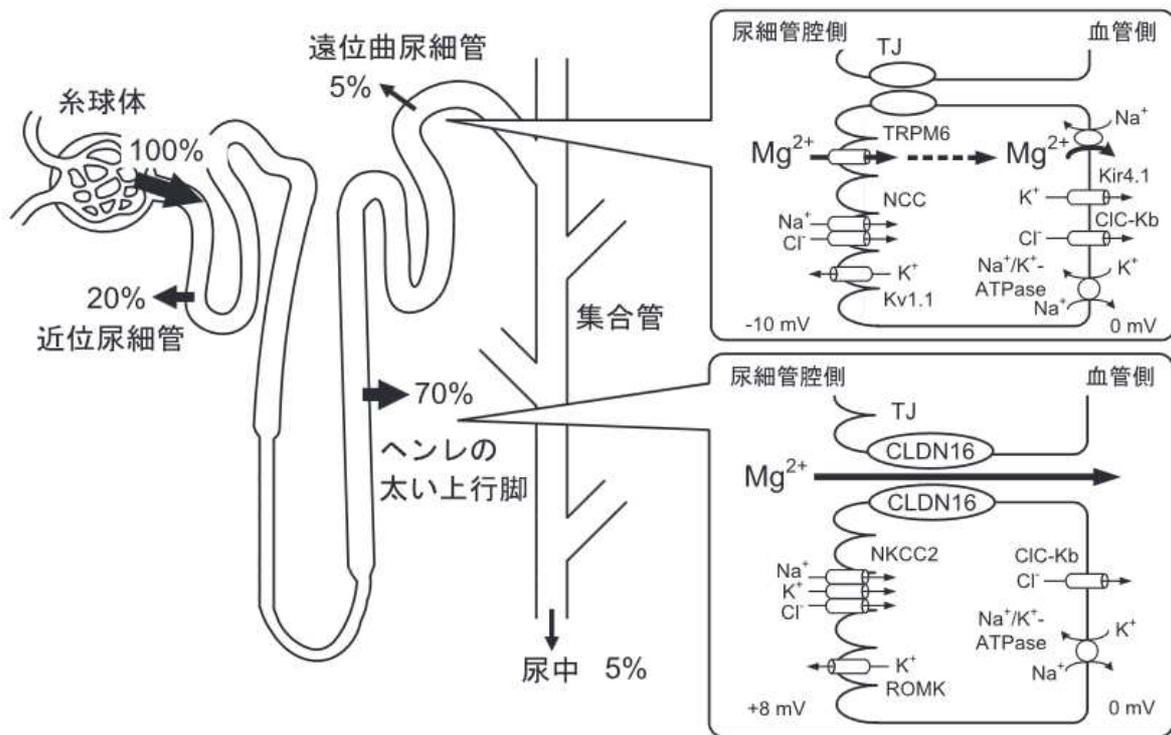


図 19 腎尿細管における Mg イオンの再吸収. 文献 69) より引用.

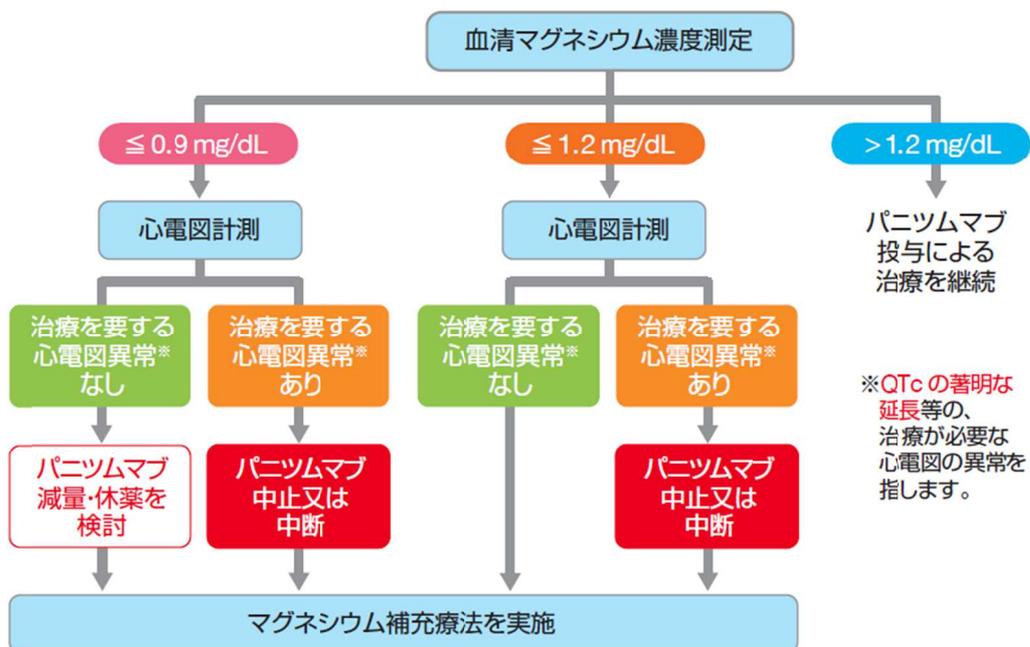


図 20 低 Mg 血症に対する対策フローチャート. ベクティビックス適正使用ガイドより引用

以上のことから、抗 EGFR 抗体による蕁麻疹や低 Mg 血症の発現は皮膚や尿細管における EGFR の阻害に基づくと考えられ、このことは抗 EGFR 抗体を用いた治療

において、ざ瘡様皮疹や低 Mg 血症は抗腫瘍効果の指標になりうる可能性を示唆するものである。実際に、Vincenzi ら⁵⁷⁾の報告では、セツキシマブとイリノテカンが投与された大腸癌患者において、ざ瘡様皮疹が重度 (grade 3) であった群では、そうでなかった群 (grade 0-2) と比較して、奏効率が有意に高く (62.5% vs 10.25%、P=0.006)、さらに、PFS も有意に延長していた (P=0.007)。ただし、grade 3-4 のざ瘡様皮疹が発現すれば、治療効果が出ているにもかかわらず休薬もしくは減量を余儀なくされるため、結果的には抗腫瘍効果の減弱に繋がることになる。このため、前章において示したように、保湿剤や外用ステロイド剤に加えてテトラサイクリン系抗菌薬の内服による予防対策が必要となる^{60,67)}。

一方、抗 EGFR 抗体による低 Mg 血症と抗腫瘍効果との関係についても報告されている。Vincenzi ら⁷⁵⁾は、オキサリプラチンやイリノテカンに治療抵抗性を示し、3 次治療としてセツキシマブが使用された切除不能進行再発大腸癌患者を対象とした研究において、低 Mg 血症が発現した群では発現しなかった群と比較して奏効率が有意に優れ、増悪までの期間 (TTP) および OS が有意に延長していたことを報告している。これに対して、Vickers ら⁷⁶⁾は、オキサリプラチン、イリノテカンおよび 5-FU による化学療法施行後の進行大腸癌患者において、セツキシマブ投与後に低 Mg 血症が発現した患者では、発現しなかった患者と比較して全生存期間が短縮しており、Vincenzi ら⁷⁵⁾の結果と全く逆の結果を報告している。いずれの研究においても 1 次もしくは 2 次治療に対して抵抗性を示した転移もしくは進行再発がん患者を対象としており、そもそもこういった患者では治療抵抗性が高く、さらに、重度の副作用発現による QOL の低下が治療効果に悪影響を及ぼす可能性も否定できない。

セツキシマブやパニツムマブは当初は化学療法に抵抗性を示した転移もしくは進行再発大腸癌にのみ保険適応が認められていたが、最近では、EGFR 陽性あるいは KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発大腸癌の 1 次治療としても使用されている。

そこで、本研究においては、抗 EGFR 抗体による低 Mg 血症やざ瘡様皮疹が治療効果の指標になりうるか否かを明らかにする目的で、セツキシマブもしくはパニツムマブが 1 次治療として投与された大腸癌患者を対象として、低 Mg 血症もしくはざ瘡様皮疹の発現と治療効果との関係について検討した。

2. 方法

2.1. 対象患者

2012 年 4 月～2015 年 12 月の期間に当院にて、1 次治療としてセツキシマブもしくはパニツムマブを含む mFOLFOX6 療法もしくは FOLFIRI 療法が施行された大腸癌患者を対象とした。なお、前治療歴がある患者は除外した。全ての患者において、局所ステロイド外用剤と保湿剤に加えてミノサイクリン (100 mg/日) の予防的経口投与

が実施された。本研究は、岐阜大学医学部における倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：26-153）。

2.2. 低 Mg 血症とざ瘡様皮疹の評価

低 Mg 血症は表 13 に従い、ざ瘡様皮疹は記述した方法（表 8）に従い、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v3.0）の基準に準じて重症度分類を行った。血清 Mg 濃度とざ瘡様皮疹は、治療開始から治療終了までの期間、化学療法の施行ごとに評価し、施行コース期間中の最大 grade を評価した。

表 13 低 Mg 血症の重症度分類（CTCAE v3.0）

| グレード | 血中 Mg 濃度 |
|--------|----------------|
| グレード 1 | <1.6–1.2 mg/dL |
| グレード 2 | <1.2–0.9 mg/dL |
| グレード 3 | <0.9–0.7 mg/dL |
| グレード 4 | <0.7 mg/dL |

2.3 奏効率と治療継続期間の評価

奏効率は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ver1.1 の規準⁶³⁾に基づき評価を行った。奏効率は完全奏功+部分奏功とし、低 Mg 血症発現群と非発現群、もしくはざ瘡様皮疹発現群と非発現群間でそれぞれ比較した。治療継続期間は、抗 EGFR 抗体の使用開始日から終了日までの期間とした。

2.4 低 Mg 血症のリスク因子解析

低 Mg 血症発現群と非発現群間で患者背景を比較した。さらに、抗 EGFR 抗体による低 Mg 血症のリスク因子を調べるため、ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比と 95%信頼区間を求めた。なお、年齢のカットオフ値については、年齢と低 Mg 血症との関係の ROC 曲線（receiver operating characteristic curve）を、SPSS を用いて作成し、Youden index 法により、（感度+特異度-1）の最大値からカットオフ値を決定した⁷⁷⁾。

2.5 統計解析

データは SPSS II for Windows ver. 11（日本 IBM）および GraphPad Prism 6 日本語版（有限会社エムデーエフ、埼玉）を用いて解析した。ノンパラメトリックデータは Mann-Whitney U-test もしくは Fisher's exact probability test により解析し、パラメトリックデータは t-test により解析した。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。治療継続期間は Kaplan-Meier plot により示し、データの比較は Mantel-Cox log rank test により行った。

3. 結果

3.1. 患者背景の比較

本報告において対象となった43例の患者背景を表14に示す。抗EGFR抗体としてはパニツムマブが26例(60.5%)と多かった。化学療法レジメンはmFOLFOX6療法が40例と多く、FOLFIRI療法は3例であった。治療施行サイクル数の中央値は10サイクルであった。また、転移巣として最も多かったのは肝転移(25例、58.1%)であった。

表14 患者背景

| | |
|-----------------|--------------|
| 症例数(男性/女性) | 43(27/16) |
| 年齢(最小-最大) | 63.4(47-86) |
| 身長(cm) | 161.6±8.1 |
| 体重(kg) | 59.1±10.6 |
| 臨床検査値 | 平均±標準誤差 |
| AST(U/L) | 36.7±31.1 |
| ALT(U/L) | 29.2±24.2 |
| SerumCr(mg/dL) | 0.69±0.21 |
| SerumMg(mg/dL) | 2.16±0.21 |
| Nuet(/ μ L) | 4788±2474 |
| WBC(/ μ L) | 7129±2693 |
| HGB(g/dL) | 12.2±1.9 |
| PLT(/ μ L) | 26.3±11.2 |
| 抗EGFR薬 | 患者数(%) |
| パニツムマブ | 26(60.5) |
| セツキシマブ | 17(39.5) |
| 化学療法 | |
| mFOLFOX6 | 40(93.0) |
| FOLFIRI | 3(7.0) |
| | 中央値(95%信頼区間) |
| 化学療法サイクル | 10(4.1-22.8) |
| 転移巣 | 患者数(%) |
| 肝臓 | 25(58.1) |
| 肺 | 4(9.3) |
| リンパ節 | 4(9.3) |
| 骨 | 3(7.0) |
| 肝臓/肺 | 3(7.0) |
| 腹膜播種 | 3(7.0) |
| 膀胱 | 1(2.3) |

3.2. 低 Mg 血症ならびにざ瘡様皮疹の発現率

表 15 に示したように、抗 EGFR 抗体の投与を受けた患者 43 例のうち、低 Mg 血症は 14 例 (32.6%) に発現していた (grade 1 : 9 例、grade 2 : 5 例)。一方、ざ瘡様皮疹は、経口ミノサイクリンを含む予防対策実施条件下において 40 例 (93%) に発現していた (grade 1 : 18 例、grade 2 : 18 例、grade 3 : 4 例)。

表 15 大腸癌に対する 1 次治療として抗 EGFR 抗体が投与された患者における低 Mg 血症とざ瘡様皮疹の発現率

| Grades | 低Mg血症 | | ざ瘡様皮疹 | |
|------------|-------|------|-------|------|
| | n | % | n | % |
| Grade0 | 29 | 67.4 | 3 | 7 |
| Grade1 | 9 | 20.9 | 18 | 41.9 |
| Grade2 | 5 | 11.6 | 18 | 41.9 |
| Grade3 | 0 | 0 | 4 | 9.3 |
| All grades | 14 | 32.6 | 40 | 93 |

3.3. 低 Mg 血症もしくはざ瘡様皮疹の発現と治療効果との関係

抗腫瘍効果については、部分奏効 (PR) が 20 例 (46.5%)、病勢安定 (SD) が 22 例 (51.2%)、病勢進行 (PD) が 1 例 (2.3%) であり、完全奏効は認められなかった。低 Mg 血症の発現群と非発現群間で奏効率を比較すると、表 16 に示したように、発現群では非発現群よりも奏効率は有意に高かった (71.4% vs 34.5%, $P=0.048$)。一方、ざ瘡様皮疹の発現有無間では奏効率には有意差は見られなかった (54.5% vs 38.1%, $P=0.364$)。

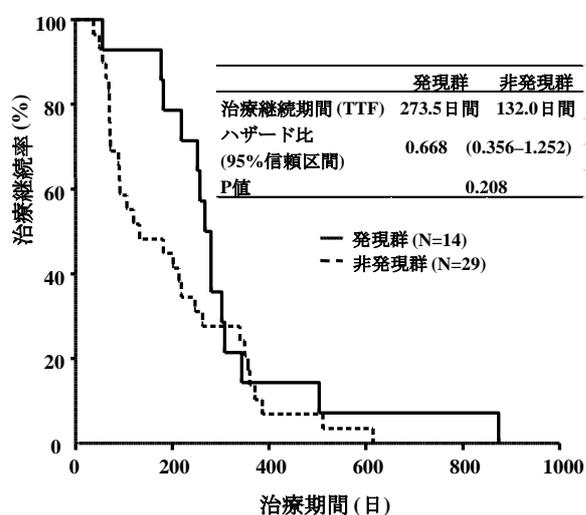
さらに、図 21 に示したように、低 Mg 血症が発現した群では、発現しなかった群と比較して、治療継続期間が延長する傾向が見られた (273.5 日、95% CI: 134.7–632.9 vs 132 日、51.8–461、HR : 0.668、0.356–1.252、 $P=0.208$)。一方、ざ瘡様皮疹発現有無間での治療継続期間は、皮疹発現群では 254.5 日 (56.7–503.5) であったが、非発現群では 182 日 (49.0–503) であった (HR : 0.954、95% CI : 0.515–1.767、 $P=0.880$)。

表 16 低 Mg 血症もしくは湿疹様皮疹の発現の有無間での治療奏効率の比較

| | 低Mg血症 | | P 値 | 湿疹様皮疹 | | P 値 |
|------------|----------------|---------------|-------|----------------|---------------|-------|
| | 非発現群 (N=29) | 発現群 (N=14) | | 非発現群 (N=21) | 発現群 (N=22) | |
| 完全奏功(CR) | 0 (0%) | 0 (0%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| 部分奏功(PR) | 10 (34.5%) | 10 (71.4%) | | 8 (38.1%) | 12 (54.5%) | |
| 病勢安定(SD) | 18 (62.1%) | 4 (28.6%) | | 12 (57.1%) | 10 (45.5%) | |
| 病勢進行(PD) | 1 (3.4%) | 0 (0%) | | 1 (4.8%) | 0 (0%) | |
| 奏効率(CR+PR) | 10 (34.5%) | 10 (71.4%) | 0.048 | 8 (38.1%) | 12 (54.5%) | 0.364 |

χ²-test

A) 低Mg血症



B) 湿疹様皮疹

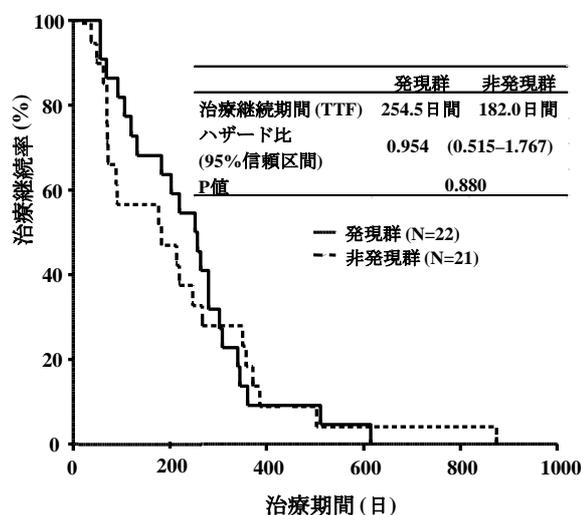


図 21 低 Mg 血症(A)もしくは湿疹様皮疹(B)の発現の有無間における治療継続期間の比較

3.4. 低 Mg 血症発現の患者リスク要因

低 Mg 血症発現の有無間で患者背景を比較した結果、表 17 に示したように、年齢のみが両群間で有意差が認められ、低 Mg 血症発現群では非発現群よりも有意に高齢であった (68.1 歳 vs 61.1 歳、P=0.019)。

次いで、ROC 解析における Youden index 法により年齢のカットオフ値を解析すると、64.5 歳であった。そこで、65 歳以上と 65 歳未満においてロジスティック回帰解析による要因解析を行ったところ、65 歳以上が抗 EGFR 抗体による低 Mg 血症の有意なリスクであることが明らかとなった [OR : 5.556、95% CI : 1.368-22.556、P=0.016]。

表 17 低 Mg 血症発現有無間での患者背景の比較

| | 非発現群(N=29) | 発現群(N=14) | P 値 |
|-----------------|---------------|---------------|---------------------|
| 性別 (男性/女性) | 18/11 | 9/5 | 1.000 ^{a)} |
| 年齢(最小-最大) | 61.1(47-86) | 68.1(49-80) | 0.019 ^{b)} |
| 身長(cm) | 162.8±8.2 | 159.2±7.5 | 0.165 ^{c)} |
| 体重(kg) | 60.7±11.0 | 55.8±9.3 | 0.166 ^{c)} |
| 臨床検査値 | | | |
| AST (U/L) | 37.4±28.0 | 35.3±37.9 | 0.837 ^{c)} |
| ALT (U/L) | 33.5±27.2 | 20.4±13.1 | 0.095 ^{c)} |
| SCr (mg/dL) | 0.66±0.15 | 0.75±0.31 | 0.295 ^{c)} |
| T-Bil (mg/dL) | 0.79±0.31 | 0.54±0.22 | 0.010 ^{c)} |
| Nuet(/ μ L) | 4926±2280 | 4523±2884 | 0.942 ^{c)} |
| WBC(/ μ L) | 7264±2623 | 6849±2914 | 0.641 ^{c)} |
| HGB(g/dL) | 12.5±1.9 | 11.6±1.8 | 0.150 ^{c)} |
| PLT(/ μ L) | 24.4±8.8 | 30.3±14.7 | 0.107 ^{c)} |
| SMg (mg/dL) | 2.11±0.26 | 2.18±0.19 | 0.354 ^{c)} |
| 抗EGFR抗体 | | | |
| C-mab | 19/29 (65.5%) | 7/14 (50.0%) | 0.507 ^{a)} |
| P-mab | 10/29 (34.5%) | 7/14 (50.0%) | |
| 治療レジメン | | | |
| mFOLFOX6 | 28/29 (96.6%) | 12/14 (85.7%) | 0.243 ^{a)} |
| FOLFIRI | 1/29 (3.4%) | 2/14 (14.3%) | |

a) χ^2 -test, b) Mann-Whitney U-test, c) t-test

4. 考察

本論文において、低 Mg 血症の発現率は、全 grade で 32.6%であり、そのうち grade 1 が 20.9%、grade 2 が 11.6%であった。この結果は、Wang ら⁷⁷⁾の 25 の無作為化比較試験のシステマティックレビュー (全 16,411 名の患者) において報告されたセツキシマブによる低 Mg 血症の発現率 (全 grade : 34%) や、Cao ら⁷⁸⁾の 19 の無作為化比較試験のシステマティックレビュー (全 3,081 名の患者) において報告されたセツキシマブによる低 Mg 血症の発現率 (全 grade : 36.7%) とほぼ一致していた。

一方、ざ瘡様皮疹は、ドキシサイクリンやミノサイクリンといった抗炎症作用をもつテトラサイクリンによる予防が可能であることが報告されている^{60,61)}。このことは本論文第 2 章において検証した。このため、本研究対象となった 43 名の患者には全て、外用ステロイド剤と保湿剤の塗布に加えてミノサイクリンの経口投与が予防投与として実施された。この場合のざ瘡様皮疹の発現率は、全 grade で 93%であり、そのうち grade 1 が 41.9%、grade 2 が 41.9%、grade 3 が 9.3%であった。この結果は、本論

文第 2 章にて報告した予防投与群での結果（全 grade が 92%、grade 1 が 48.2%、grade 2 が 32.0%、grade 3 が 12.0%）とほぼ一致していた。さらに、今回の結果は、Balagula ら⁷⁹⁾の 9 つの臨床試験のメタ解析（全 5,333 例）での結果（grades 3–4 のご瘡様皮疹発現率が 6.3–25.4%）とも近似していた。

本研究において、低 Mg 血症が発現した群では非発現群と比較して奏効率が有意に高かった（71.4% vs 34.5%、 $P=0.048$ ）。さらに、低 Mg 血症が発現した群の治療継続期間は非発現群と比較して延長する傾向が示された（273.5 日 vs 132 日、HR : 0.668、95% CI : 0.356–1.252、 $P=0.208$ ）。Vincenzi ら⁷⁵⁾は切除不能進行大腸癌患者での 3 次治療にてイリノテカンとセツキシマブとの併用療法が実施された患者において、血清 Mg 濃度が 50%低下した患者では、低下しなかった患者と比べて奏効率が有意に高く（55.8% vs 16.7%、 $P<0.0001$ ）、さらに生存期間も有意に延長することを報告している（PFS : 6.3 ヶ月 vs 3.6 ヶ月、 $P<0.0001$; OS : 11.0 ヶ月 vs 8.1 ヶ月、 $P=0.002$ ）。これに対して、Vickers ら⁷⁶⁾は低 Mg 血症が切除不能進行大腸癌患者における治療効果を逆に悪化させ、さらに、生存期間を短縮させることを報告している（3.7 ヶ月 vs 8.0 ヶ月、HR : 1.60、95% CI : 1.10–2.31、 $P=0.01$ ）。両報告結果の違いについての原因の詳細は不明であるが、いずれの場合も、化学療法に抵抗性を示した切除不能進行再発大腸癌患者を対象としており、このような患者では 3 次治療としてセツキシマブを投与しても十分な治療効果を得ることは困難であると考えられる。さらに、低 Mg 血症は、悪心、嘔吐、倦怠感、しびれ、痙攣、QT 延長といった症状を伴い、重篤な場合には患者の QOL を著しく損なうこともあり、このことが治療効果に対して影響する可能性は否定できない。しかしながら、両報告間での血清 Mg 低下率には大きな隔たりがあり、血清 Mg が 20%以上低下した患者割合は、Vincenzi らの報告⁷⁵⁾では 88%であったのに対して、Vicker らの報告⁷⁶⁾ではわずか 16%に過ぎなかった。

いずれにしても、3 次治療においては抗 EGFR 抗体による低 Mg 血症は治療効果の指標になるか否かは明確でない。このため、本研究では抗 EGFR 抗体が 1 次治療として投与された切除不能進行大腸癌患者に限定し、低 Mg 血症と治療効果について解析した。その結果、1 次治療においては低 Mg 血症（全 grade）の発現群は非発現群と比較して奏効率は有意に高く（71.4% vs 34.5%、 $P=0.048$ ）、かつ、治療継続期間の延長傾向が見られた（273.5 日 vs 132 日、HR : 0.668、0.356–1.252、 $P=0.208$ ）。したがって、切除不能進行大腸癌の 1 次治療として抗 EGFR 抗体を使用した場合、低 Mg 血症の発現は治療効果の指標になりうると考えられた。一方、低 Mg 血症の発現リスクとして年齢（65 歳以上）が見い出された。EGFR 陽性の進行大腸癌患者を対象としてセツキシマブの有効性を best supportive care と比較した Jonker らの報告¹⁸⁾では、セツキシマブによる OS 延長作用は 65 歳以上と 65 歳未満で差がなかった（65 歳未満 : 6.1 ヶ月 vs 65 歳以上 5.9 ヶ月、 $P=0.91$ ）。したがって、低 Mg 血症のリスク因子である 65 歳以上がセツキシマブによる治療効果に影響を及ぼすことはないと考えられる。

一方、抗 EGFR 抗体によるご瘡様皮疹の程度が奏効率の上昇や生存期間の延長と関連することが報告されている。Pérez-Soler ら⁸⁰⁾は、非小細胞肺癌、頭頸部癌および卵

巣癌の患者において、セツキシマブもしくは EGFR のチロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブ投与後のざ瘡様皮疹の発現は、生存期間の延長と関連することを報告している。さらに、13 の臨床試験のメタ解析（全 409 名の患者）では、セツキシマブによるざ瘡様皮疹の発現は PFS の延長（HR : 0.74、95% CI : 0.63–0.86、 $P < 0.0001$ ）や OS の延長（HR : 0.60、0.47–0.76、 $P < 0.0001$ ）に關係することが報告されている⁸¹⁾。Petrelli ら⁸²⁾によれば、14 の臨床試験のメタ解析（全 3,833 名の患者）においてセツキシマブもしくはパニツムマブ投与後にざ瘡様皮疹が発現した患者では、発現しなかった患者と比べて生存期間が有意に長く（HR : 0.51、 $P < 0.00001$ ）、かつ、奏効率が有意に高かった（35% vs 13%、 $P < 0.00001$ ）。また、Orditura ら⁵⁸⁾は、ざ瘡様皮疹がセツキシマブの治療効果を予測因子となりうることを多変量解析により示している。

しかしながら、本研究では、grade 2 以上のざ瘡様皮疹の発現と奏効率との間には有意な関連は認められなかった（grade 2 以上: 54.5%、grade 0–1: 38.1%、 $P = 0.364$ ）。その原因として、本研究対象となったすべての患者に対して皮疹予防のための対策（外用ステロイド剤+保湿剤+経口ミノサイクリン）が施行されていたことが考えられる。

事実、本論文の第 2 章に示した抗 EGFR 抗体によるざ瘡様皮疹の発現に対する外用ステロイド剤、保湿剤および経口ミノサイクリンを用いた予防対策により、ざ瘡様皮疹の発現率は 84.6% から 44.0% へと有意（ $P = 0.04$ ）に低下することを示した。

以上の結果から、1 次治療として抗 EGFR 抗体を使用した切除不能進行大腸癌患者において、低 Mg 血症の発現は奏効率向上や治療期間延長効果の指標になりうる可能性が示唆された。

5. 小括

切除不能進行再発大腸癌の 1 次治療として、パニツムマブやセツキシマブを含むがん化学療法が施行された患者を対象として、低 Mg 血症およびざ瘡様皮疹の発現率を調べるとともに、それらの副作用と治療効果との關係についてレトロスペクティブに調査した。その結果、低 Mg 血症が発現した患者では、発現しなかった患者と比較して奏効率が有意に高く、治療継続期間も延長する傾向が認められた。

抗 EGFR 抗体を切除不能進行再発大腸癌の 1 次治療に用いた場合、低 Mg 血症の発現は、治療効果の予測因子となり得ることが示唆された。また、ざ瘡様皮疹や低 Mg 血症の副作用モニタリングと対策を適切に行うことにより、治療の減量や中止を未然に防ぐことができ、治療効果の向上に繋がる可能性が考えられた。

総括

大腸癌の罹患数および死亡数は年々増加の一途を辿っている。その一方で、新規抗がん剤や分子標的抗がん剤の登場により、大腸癌化学療法の成績は格段に進歩した。しかし、殺細胞性抗がん剤による悪心・嘔吐、口内炎、下痢、末梢神経障害といった副作用に加えて、分子標的抗がん剤に特有のざ瘡様皮疹、低 Mg 血症、爪囲炎、皮膚乾燥、掻痒、高血圧といった副作用が発現し、がん化学療法における副作用対策はますます複雑になっている。

がん化学療法は、これまではほとんどが入院して治療を受けていたが、5-HT₃ 受容体拮抗薬などの優れた制吐薬の開発によって悪心・嘔吐のコントロールが向上したことや G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) 製剤の開発により骨髄抑制による感染リスクが低下したこと、さらには、仕事や家庭などの社会生活を営みながら治療を受けたいという患者自身の希望により、外来治療へと移行しつつある。

大腸癌化学療法は、ほとんどのレジメンが比較的毒性が少なく、重篤な副作用を引き起こすことはまれであり、外来での治療が可能であるが、それでも様々な副作用を伴うことが多いため、症状を的確にモニタリングし、副作用の予防もしくは軽減のための適切な対策を提供する必要がある。このため、薬物治療の専門家である薬剤師の役割は非常に重大である。当院では、2008 年度より外来化学療法室に薬剤師が常駐し、2009 年度からは化学療法が実施されるほぼすべての患者に対して患者指導と副作用モニタリングを実施している。さらに、2011 年度からは医師による診察の前に薬剤師が患者と面談する『診察前患者面談』を開始し、患者から聞き取った情報や副作用発現状況 (grade 評価)、必要に応じて副作用対策のための処方提案内容を電子カルテ上にリアルタイムで記載し、医師による診察に役立てている。

こういった副作用対策への取り組みにおいて、本論文では、大腸癌化学療法において問題となる悪心や嘔吐、皮膚障害、さらには低 Mg 血症について取り上げ、具体的な対策とその臨床アウトカムについて評価した。

第 1 章では、悪心・嘔吐の発現リスクの解析および制吐薬適正使用推進の臨床評価を行った。制吐対策に関しては、抗がん剤の催吐性リスク分類毎に行う制吐療法が推奨されている。当院にて中等度催吐性リスク抗がん剤 (MEC) が投与された患者において、制吐対策ガイドラインへの遵守状況について、まずはじめに調べた結果、遵守率は極めて低く、特に抗がん剤投与後 2-3 日目に投与すべきデキサメタゾンがほとんど処方されていないことが明らかとなった。制吐対策ガイドラインへの遵守率が少ない結果については多くの施設で認められ、数多くの報告がなされており、これはエビデンス - 診療ギャップとして知られている。さらに、制吐対策においては、エビデンス - 診療ギャップを充填することが制吐率の向上に繋がることも報告されている。このため、当院でもエビデンス - 診療ギャップの充填を推進し、その結果、制吐対策ガ

ガイドライン遵守率が大幅に改善するとともに、制吐率、特に悪心抑制率が有意に向上した。こういった取り組みの成果は継続して得られることが重要であり、一過性に得られただけでは不十分である。第1章の後半では、その処方介入取り組み後のガイドライン遵守の継続性および制吐状況の評価を行い、続いて化学療法に伴う悪心・嘔吐(CINV)の発現リスクの解析を得られた3年間のデータから行った。処方介入の取り組み開始後の5年間経過した時点でも、高い制吐ガイドライン遵守と制吐率が維持されていた。加えて、化学療法による悪心・嘔吐(CINV)発現のリスクとして女性ならびに若年者(50歳未満)が明らかとなった。現状でも高い制吐率が得られているが、これらのリスク保有患者に対して、標準制吐対策に作用機序の異なる制吐薬を追加することでさらなる制吐率の向上が期待できることが示唆された。

第2章では、ざ瘡様皮疹が高頻度に発現する抗EGFR抗体のパニツムマブが投与された大腸癌患者を対象として、そのざ瘡様皮疹に対するミノサイクリンの予防効果について評価を行った。ミノサイクリンを含めた皮疹予防対策を行うことで、grade2以上のざ瘡様皮疹の発現率は有意に低下し、また、症状発現までの期間も有意に延長した。さらに、パニツムマブの治療期間も予防投与群では長い傾向が見られたことから、治療効果の向上に繋がる可能性が示唆された。

第3章では、抗EGFR抗体による低Mg血症およびざ瘡様皮疹の発現と抗腫瘍効果との関連について検討を行った。1次治療で抗EGFR抗体が投与された際に、低Mg血症が発現した患者は、発現しなかった患者と比較して奏効率が高く、治療期間も長い傾向がみられた。ざ瘡様皮疹は、第2章で報告した皮疹予防対策を患者に施行することで、grade2以上の症状の発現は第2章の結果同様に低かった。その影響もあり、ざ瘡様皮疹の発現有無間での奏効率には有意な差は見られなかった。低Mg血症は、抗EGFR抗体を1次治療で使用した場合、有用な治療効果の予測因子となりうることが示唆された。

以上の結果より、適切な副作用対策を施行することは、発現率の低下や重症度の軽減につながる事が明らかとなり、確実に実践することで、外来においても安全な化学療法の実施が可能になると考えられた。そして、その副作用発現リスクを解析すれば、患者ごとにきめ細かな対策を提案できる可能性が示唆された。さらに、一部の副作用は、その症状発現と治療効果とが関連することが明らかとなり、その副作用モニタリングと対策を適切に行えば、治療効果の向上に繋がる可能性が考えられた。

近年、医療の高度化・複雑化・専門化に伴い、医療の質の担保や安全性の向上が求められている。その中で医師のみではなく、薬剤師や看護師などのメディカルスタッフが、個々の高い専門性を発揮して、相互に連携・補完しながら医療を提供するチーム医療が推奨されている。チーム医療の先進国である米国においては1970年代に協

働薬物治療管理業務(Collaborative Drug Therapy Management : CDTM)の基本概念が作られ、現在普及している。日本において、2010年の厚生労働省医政局通知の『医療スタッフの協働・連携によるチーム医療推進について』の中で、「薬剤師を積極的に活用することが可能な業務」が挙げられた。その中にそれまでの薬剤業務にみられなかった先進的なものとして以下の項目がある。

- ・ 薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること。
- ・ 薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方を提案すること。
- ・ 薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること。

我々は、これらの業務を『診察前患者面談』の中で実践し、その介入を行った後には、評価を行ってきた。本論文の第1章前半での薬剤師による制吐薬適正使用推進の評価や、第2章での抗EGFR抗体のぞ瘡様皮疹へのミノサイクリンによる予防対策の評価はまさにそれに該当すると考えられる。さらに、第1章後半で処方介入の取り組み開始後の5年間経過した時点でも、高い制吐ガイドライン遵守と制吐率が維持されたことや、第3章では第2章で報告した内容を踏まえて、全例ミノサイクリンの予防投与が行われていたことを報告したが、それは医師と過去の取り組みの結果を共有し、対策の標準化、均てん化に協働で取り組んだことによるものであり、日本版 CDTM に該当すると考えられる。

つまり、これらの結果からがん化学療法の副作用対策は、チーム医療の中で薬剤師がリーダーシップを発揮すべき業務であり、それにより、安全性が高まりさらには有効性が担保された化学療法が可能になると考えられた。

最後に、本論文で報告した内容は、薬剤業務の中で薬剤師の関与を基にまとめた研究、つまり『薬剤業務に基づく研究』である。薬剤業務においては、常に臨床疑問 (Clinical Question) を持って取り組む必要があり、薬剤師は無作為化比較試験結果のメタ解析などのエビデンスレベルの高いデータに基づく医療 (Evidence-based medicine : EBM) を推進する必要がある。しかし、現実の医療においては、必ずしも十分なエビデンスが揃っているとは限らない。薬剤師は、日常の薬剤業務の中で処方提案や疑義照会などの処方介入を行った場合には、その結果について常に評価する習慣を身に着ける必要があり、この場合、得られたデータは、たとえ単独施設での後方視的調査結果であっても論文等にまとめ、エビデンスとして構築する必要がある。本論文でまとめたような『薬剤業務に基づく研究』を、今後、実臨床で薬剤師によって広く実施されることが期待される。

謝辞

本稿を纏めるのに際し、終始御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜大学大学院医学系研究科臨床薬剤学分野 伊藤善規教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究を纏めるようお導き頂くとともに本論文作成に際し、御懇切なる御指導御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践社会薬学研究室 杉山正教授に心より感謝いたします。

さらに、本研究の実施に当たり、甚大なるご支援をいただきました岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野 吉田和弘教授、松橋延壽客員准教授ならびに高橋孝夫講師、愛知医科大学病院医学部 松浦克彦教授、岐阜大学病院薬剤部 飯原大稔先生、鈴木昭夫先生、山田摩耶先生をはじめとする薬剤部諸先生方に深謝いたします。

引用文献

- 1) がんの統計'14/公益財団法人 がん研究振興財団より
- 2) がん情報サービス/国立がん研究センターがん対策情報センターより
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014年版, 金原出版, 2014
- 4) Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T., A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* **6**, 469–475 (1988)
- 5) de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E, Bedenne L., Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* **15**, 808–815 (1997)
- 6) de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A., Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* **18**, 2938–2947 (2000)
- 7) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, André T, Carola E, Gilles V, Lotz JP, Tournigand C, Mabro M, Molitor JL, Artru P, Izrael V, Krulik M., Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **11**, 1477–1483 (2000)
- 8) André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, Gilles-Amar V, Krulik M, Carola E, Izrael V, de Gramont A. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* **35**, 1343–1347 (1999)
- 9) Maiello E, Gebbia V, Giuliani F, Paoletti G, Gebbia N, Borsellino N, Cartenì G, Pezzella G, Manzione L, Romito S, Lopez M, Colucci G; Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM)., FOLFIRI regimen in advanced colorectal cancer: the experience of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol* **16**, (Suppl 4) iv56–60 (2005)
- 10) Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Cartenì G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cordio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E, Montemurro S, Cramarossa A, Lorusso V, Di Bisceglie M, Chiarenza M, Valerio MR, Guida T, Leonardi V, Pisconti S, Rosati G, Carrozza F, Nettis G, Valdesi M, Filippelli G, Fortunato S, Mancarella S, Brunetti C; Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale., Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico

- Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* **23**, 4866–4875 (2005)
- 11) Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A.. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22**, 229–237 (2004)
 - 12) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ., Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* **22**, 1209–1214 (2004)
 - 13) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **350**, 2335–2342 (2004)
 - 14) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer 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)
 - 15) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S., Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**, 29–37 (2013)
 - 16) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P., Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **27**, 663–671 (2009)
 - 17) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P., Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **360**, 1408–1417 (2009)
 - 18) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ., Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* **357**, 2040–2048 (2007)
 - 19) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J., Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* **28**, 4697–4705

- (2010)
- 20) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J., Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **28**, 4706–4713 (2010)
 - 21) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG., Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **25**, 1658–1664 (2007)
 - 22) Elez E, Argilés G, Tabernero J., First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol* **16**, 52 (2015)
 - 23) de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer* **76**, 1055–1061 (1997)
 - 24) Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* **95**, 155–163 (2002)
 - 25) 飯原大稔、鈴木昭夫、伊藤善規. エビデンスに基づくがん化学療法制吐対策。伊藤善規 (編). 2015 年第 1 版. 医薬ジャーナル社
 - 26) Cubeddu LX. Mechanisms by which cancer chemotherapeutic drugs induce emesis. *Semin Oncol* **19** (6 Suppl 15), 2–13 (1992)
 - 27) Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, Kindler H, Grote TH, Pendergrass K, Grunberg SM, Carides AD, Gertz BJ. L-754,030 Antiemetic Trials Group. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* **340**, 190–195 (1999)
 - 28) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health-Syst Pharm* **56**, 729–764 (1999)
 - 29) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practical guidelines. *J Clin Oncol* **17**, 2971–2994 (1999)
 - 30) The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* **17**, 20–28 (2006)

- 31) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis Version I.2015:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 32) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* **29**, 4189–4198 (2011)
- 33) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al: ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* **21** Suppl 5, v232–243 (2010)
- 34) 日本癌治療学会：制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月、第1版、金原出版
- 35) 日本癌治療学会：制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月、第2版、金原出版
- 36) Evensen AE, Sanson-Fisher R, D'Este C, Fitzgerald M. Trends in publications regarding evidence-practice gaps: a literature review. *Implement Sci* **5**, 11 (2010)
- 37) Affronti ML, Schneider SM, Herndon JE 2nd, Schlundt S, Friedman HS. Adherence to antiemetic guidelines in patients with malignant glioma: a quality improvement project to translate evidence into practice. *Support Care Cancer* **22**, 1897–1905 (2014)
- 38) Hori K, Kobayashi N, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, Kimura M, Utsugi H, Iwasaki T, Nakamura M, Kimura T. Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network. *Support Care Cancer* **22**, 969–977 (2014)
- 39) Gilmore JW, Peacock NW, Gu A, Szabo S, Rammage M, Sharpe J, Haislip ST, Perry T, Boozan TL, Meador K, Cao X, Burke TA. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study. *J Oncol Pract* **10**, 68–74 (2014)
- 40) Gomez DR, Liao KP, Giordano S, Nguyen H, Smith BD, Elting LS. Adherence to national guidelines for antiemesis prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lung cancer: a population-based study. *Cancer* **119**, 1428–1436 (2013)
- 41) Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, Ma L, Burke T, Gu A, Gascon P, Roila F; PEER investigators. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* **23**, 1986–1992 (2012)
- 42) Chan A, Low XH, Yap KY. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Manag Care Pharm* **18**, 385–394 (2012)
- 43) Burmeister H, Aebi S, Studer C, Fey MF, Gautschi O. Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

- Support Care Cancer **20**, 141–147 (2012)
- 44) Koch S, Wein A, Siebler J, Boxberger F, Neurath MF, Harich HD, Hohenberger W, Dörje F. Antiemetic prophylaxis and frequency of chemotherapy-induced nausea and vomiting in palliative first-line treatment of colorectal cancer patients: the Northern Bavarian IVOPAK I Project. *Support Care Cancer* **21**, 2395–2402 (2013)
 - 45) Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JJ, Gundy CM, Aaronson NK. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Support Care Cancer* **20**, 107–117 (2012)
 - 46) Sekine I, Segawa Y, Kubota K, Saeki T. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci* **104**, 711–717 (2013)
 - 47) Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* **18**, 3409–3422 (2000)
 - 48) Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J Intern Med* **4**, 627–635 (2013)
 - 49) Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, Yoshida K, Yamamoto N, Kitagawa Y, Maehara Y, Shimokawa M, Hirata K, Kitajima M. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol* **20**, 855–865 (2015)
 - 50) Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Takemoto H, Nakata K, Ide Y, Fukuzaki T, Kudo T, Miyake Y, Yasui M, Morita S, Sakai D, Uemura M, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Ohno Y, Yamamoto H, Sekimoto M, Nezu R, Doki Y, Mori M. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer* **51**, 1274–1282 (2015)
 - 51) Iihara H, Fujii H, Yoshimi C, Yamada M, Suzuki A, Matsuhashi N, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y. Control of chemotherapy-induced nausea in patients receiving outpatient cancer chemotherapy. *Int J Clin Oncol* **21**, 409–418 (2016)
 - 52) Fraunholz I, Grau K, Weiss C, Rödel C. Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol* **187**, 1–6 (2011)
 - 53) Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* **18**, 1171–1177 (2010)
 - 54) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore

- MJ, Zalcborg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* **359**, 1757–1765 (2008)
- 55) Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26**, 1626–1634 (2008)
- 56) Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia N, Tsuchihashi Z, Mauro DJ, Rowinsky EK. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* **24**, 4914–4921 (2006)
- 57) Vincenzi B, Santini D, Rabitti C, Coppola R, Beomonte Zobel B, Trodella L, Tonini G. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial. *Br J Cancer* **94**, 792–797 (2006)
- 58) Orditura M, De Vita F, Galizia G, Lieto E, Vecchione L, Vitiello F, Martinelli E, Ciardiello F. Correlation between efficacy and skin rash occurrence following treatment with the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab: a single institution retrospective analysis. *Oncol Rep* **21**, 1023–1028 (2009)
- 59) Kasper M, Schnidar H, Neill GW, Hanneder M, Klingler S, Blaas L, Schmid C, Hauser-Kronberger C, Regl G, Philpott MP, Aberger F. Selective modulation of Hedgehog/GLI target gene expression by epidermal growth factor signaling in human keratinocytes. *Mol Cell Biol* **26**, 6283–6298 (2006)
- 60) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **28**, 1351–1357 (2010)
- 61) Harrison PV. A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* **13**, 242–244 (1988)
- 62) Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Murphy BA. MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* **19**, 1079–1095 (2011)
- 63) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**, 228–247 (2009)
- 64) Mittmann N, Seung SJ. Rash rates with EGFR inhibitors: meta-analysis. *Curr Oncol* **18**,

- e54–63 (2011)
- 65) Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* **8**, CD002086 (2012)
 - 66) Ishikawa C, Tsuda T, Konishi H, Nakagawa N, Yamanishi K. Tetracyclines modulate protease-activated receptor 2-mediated proinflammatory reactions in epidermal keratinocytes. *Antimicrob Agents Chemother* **53**, 1760–1765 (2009)
 - 67) Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, Fukushima H, Sasaki T, Iwanaga I, Uebayashi M, Okuda H, Kusumi T, Miyagishima T, Sogabe S, Tateyama M, Hatanaka K, Tsuji Y, Nakamura M, Konno J, Yamamoto F, Onodera M, Iwai K, Sakata Y, Abe R, Oba K, Sakamoto N. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEEP. *Future Oncol* **11**, 617–627 (2015)
 - 68) Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N.: Colorectal cancer. *Lancet* **375**, 1030–1047 (2010)
 - 69) 五十里 彰. 腎尿細管におけるマグネシウム輸送の分子制御. *生化学* **85**, 574–577 (2013)
 - 70) Ikari A, Ito M, Okude C, Sawada H, Harada H, Degawa M, Sakai H, Takahashi T, Sugatani J, Miwa M. Claudin-16 is directly phosphorylated by protein kinase A independently of a vasodilator-stimulated phosphoprotein-mediated pathway. *J Cell Physiol* **214**, 221–229 (2008)
 - 71) Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* **115**, 1651–1658 (2005)
 - 72) Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, Akano N, Matsubara K, Aya N, Maki S. Identification and localization of epidermal growth factor and its receptor in the human glomerulus. *Lab Invest* **63**, 189–196 (1990)
 - 73) van der Wijst J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Mg^{2+} channel TRPM6: insight into the molecular regulation. *Magnes Res* **22**, 127–132 (2009)
 - 74) Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, van den Heuvel LP, van Cutsem E, Hoenderop JG, Knoers NV, Bindels RJ. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* **117**, 2260–2267 (2007)
 - 75) Vincenzi B, Galluzzo S, Santini D, Rocci L, Loupakis F, Correale P, Addeo R, Zoccoli A, Napolitano A, Graziano F, Ruzzo A, Falcone A, Francini G, Dicuonzo G, Tonini G. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* **22**, 1141–1146 (2011)

- 76) Vickers MM, Karapetis CS, Tu D, O'Callaghan CJ, Price TJ, Tebbutt NC, Van Hazel G, Shapiro JD, Pavlakis N, Gibbs P, Blondal J, Lee U, Meharchand JM, Burkes RL, Rubin SH, Simes J, Zalcberg JR, Moore MJ, Zhu L, Jonker DJ. Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17. *Ann Oncol* **24**, 953–960 (2013)
- 77) 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)
- 78) Cao Y, Liao C, Tan A, Liu L, Gao F. Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy* **56**, 459–465 (2010)
- 79) Balagula Y, Wu S, Su X, Lacouture ME. The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk of high-grade acneiform rash to cetuximabin cancer patients: a meta-analysis. *Ann Oncol* **22**, 2366–2374 (2011)
- 80) Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Williston Park)* **17** (11 Suppl 12), 23–28 (2003)
- 81) Abdel-Rahman O, Fouad M. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* **93**, 127–135 (2015)
- 82) Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol* **8**, 173–181 (2013)