

岐阜薬科大学 博士(薬学)学位論文

イリノテカンの層別化医療実現に向けた
リアルワールドデータに基づく臨床薬理学研究

藤井(山田) 友奈美

略語一覧

5-FU	5-fluorouracil 5-フルオロウラシル
95% CI	95% confidence interval 95%信頼区間
ABC	ATP-binding cassette transporter ATP 結合カセットトランスポーター
APC	7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin
aPC	advanced pancreatic cancer 進行膵癌
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve 薬物血中濃度時間曲線下面積
B-UGT	bilirubin UDP glucuronosyl transferase
CA19-9	carbohydrate antigen 19-9
CR	complete response 完全奏功
CRP	C-reactive protein C 反応性タンパク
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	Food and Drug Administration アメリカ食品医薬品局
FN	febrile neutropenia 発熱性好中球減少症
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor 顆粒球コロニー刺激因子
HbA1c	hemoglobin A1c ヘモグロビン A1c
HR	hazard ratio ハザード比
mCRC	metastatic colorectal cancer 転移性大腸癌
mGPS	modified Glasgow Prognostic Score
IQR	interquartile range 四分位範囲
NLR	neutrophil/lymphocyte ratio 好中球/リンパ球比
MDSC	myeloid-derived suppressor cell 骨髄由来免疫抑制細胞

OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PR	partial response	部分奏功
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QOL	quality of life	
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Guideline	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
ROC	receiver operating characteristic analysis	受信者動作特性解析
SCr	serum creatinine	血清クレアチニン
SD	stable disease	病勢安定
SN-38	7-ethyl-10-hydroxycamptothecin	イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物
SN-38G	7-ethyl-10-hydroxycamptothecin glucuronide	SN-38 グルクロン酸抱合体
T-Bil	total bilirubin	血清総ビリルビン
TTF	time to treatment failure	治療継続期間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

目次

序論	1
第 1 章 転移性大腸癌患者における <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型に基づくイリノテカンの用量設定	
第 1 節 緒言	6
第 2 節 方法	
2.1. 対象患者	12
2.2. 倫理的背景	12
2.3. 有害事象の評価	12
2.4. 有効性の評価	13
2.5. 統計解析	13
第 3 節 結果	
3.1. 対象患者および患者背景	14
3.2. 異なる <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型群間におけるイリノテカンの有害事象の比較	16
3.3. 異なる <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型群間におけるイリノテカンの有効性の比較	16
第 4 節 考察	20
第 2 章 高用量イリノテカン投与患者における重篤な好中球減少と血清ビリルビン値の関連	
第 1 節 緒言	24

第 2 節	方法	
2.1.	対象患者	26
2.2.	倫理的背景	26
2.3.	有害事象の評価	26
2.4.	重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子解析	26
2.5.	統計解析	27
第 3 節	結果	
3.1.	対象患者および患者背景	29
3.2.	有害事象の発現状況	31
3.3.	重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子解析	31
3.4.	T-Bil 値別の患者間における重篤な好中球減少の発現率の比較	33
第 4 節	考察	35
第 3 章	Modified FOLFIRINOX 療法を施行された進行膵癌患者における重篤な好中球減少と抗腫瘍効果の関連	
第 1 節	緒言	38
第 2 節	方法	
2.1.	対象患者	42
2.2.	倫理的背景	42
2.3.	がん化学療法レジメン	42
2.4.	有害事象の評価	43
2.5.	重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子解析	43
2.6.	有効性の評価	43
2.7.	生存期間の延長に関連するリスク因子解析	44

2.8. 統計解析	44
第3節 結果	
3.1. 対象患者および患者背景	46
3.2. 重篤な好中球減少が発現した群と非発現群間における mFOLFIRINOX 療法の有効性の比較	49
3.3. その他の因子と全生存期間の関連	52
3.4. 重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子	52
3.5. 重篤な好中球減少が発現した群と非発現群間におけるその他の有害事 象の比較	52
第4節 考察	54
総括	58
謝辞	62
引用文献	63

一方、イリノテカンの有害事象の制御に関しては課題が多く、好中球減少をはじめとした重篤な有害事象が高頻度で発現する。国内では1997年7月に緊急安全性情報「骨髄機能抑制について」が発令されており、発売後3年間で集積されたイリノテカンとの関連性を否定できない死亡例（全体の約0.8%）のうち大多数が骨髄機能抑制を主たる原因として死亡したものと推察されたことから、医薬品添付文書（「警告」および「使用上の注意」）の改訂措置が取られた⁸⁾。下痢や悪心・嘔吐等のその他の有害事象の発現頻度も高く、重篤な症状の発現時はイリノテカンの投与延期や減量が必要となる場合がある。前出のFOLFIRI療法では、日本人あるいはアジア人を対象とした臨床試験においてgrade 3以上の好中球減少が40%以上の頻度で発現している⁹⁻¹¹⁾。膵癌患者を対象としたACCORDS11試験（海外）では、grade 3以上の好中球減少の発現率がFOLFIRINOX療法群で45.7%と高かった⁴⁾。さらに、国内で実施されたFOLFIRINOX療法の第II相試験におけるgrade 3以上の好中球減少の発現率は77.8%であり、日本人患者においてはより顕著にその毒性が現れた¹²⁾。本療法については有害事象の軽減を目的として用法・用量を変更したmodified FOLFIRINOX療法（mFOLFIRINOX療法）の開発が進められており、5-FUの急速静注を省略し、イリノテカン投与量を180 mg/m²から150 mg/m²に減量する方法が国内では一般的である。この方法によって、抗がん薬の有効性を維持したままgrade 3以上の好中球減少の発現率を低下させることができたが、その値は47.8%と依然として高かった¹³⁾。メタアナリシスにおいても、mFOLFIRINOX療法は従来のFOLFIRINOX療法と同等の治療効果があり、grade 3-4の有害事象の発現を軽減させることが証明されている¹⁴⁾。

イリノテカンの活性代謝物であるSN-38は、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)1A1によってグルクロン酸抱合を受け、SN-38グルクロン酸抱合体(SN-

38G)へと無毒化される (図 2)^{15,16)}。SN-38G は主に胆汁中に排泄され、腸管内に運ばれる。腸管では、腸内細菌のβ-グルクロニダーゼによって一部が脱抱合化され^{17,18)}、SN-38として腸管粘膜に障害を与え、重度の下痢を引き起こすことが知られている^{19,20)}。UGT1A1は、通常、生体内ビリルビンのグルクロン酸抱合を触媒する主要な酵素であり、複数の遺伝子多型が存在し、SN-38のグルクロン酸抱合能の低下に関与している。臨床的に特に注目すべき遺伝子多型として *UGT1A1**6 および *UGT1A1**28 が知られている。イリノテカンによる重篤な有害事象 (特に好中球減少)の発現率は、*UGT1A1* 遺伝子多型ワイルド群 (*6 および*28 とともに持たない)およびヘテロ群 (*6 ヘテロあるいは*28 ヘテロ接合を有する)と比較してハイリスク群 (*6 ホモあるいは*28 ホモ接合を有する、または*6 ヘテロおよび*28 ヘテロ接合を併せ持つ)の患者で有意に高くなることが報告されており (表 1)、治療開始前の *UGT1A1* 遺伝子多型検査の実施とその結果に基づいたイリノテカンの投与量の調整が推奨されている²¹⁻²³⁾。

表 1 *UGT1A1**6 および *UGT1A1**28 の多型パターン²¹⁻²³⁾

遺伝子型		<i>UGT1A1</i> *28		
		ワイルド	ヘテロ接合	ホモ接合
<i>UGT1A1</i> *6	ワイルド	-/-	+/-	+/+ <i>UGT1A1</i> *28/*28
	ヘテロ接合	+/-	+/+ <i>UGT1A1</i> *6/*28	※
	ホモ接合	+/+ <i>UGT1A1</i> *6/*6	※	※

-/-: ワイルド群, +/-: ヘテロ群, +/+: ハイリスク群

※存在しないか、極めて希少

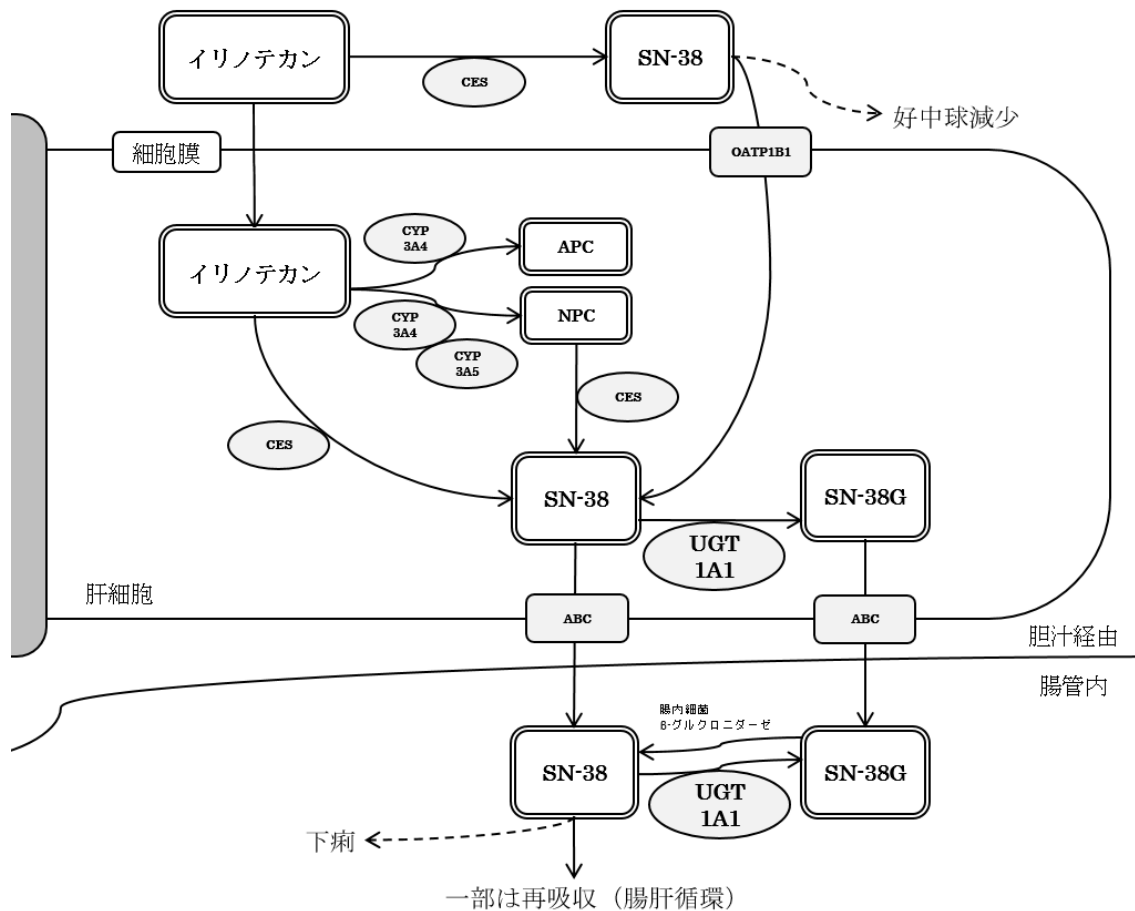


図2 イリノテカンの主要な代謝・排泄経路（引用文献 24 より改変）

ABC: ATP-binding cassette transporter, APC: 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin, CES: carboxylesterases, CYP: cytochrome P450, NPC: 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothecin, OATP: organic anion transport polypeptide, SN-38: 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, SN-38G: 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin glucuronide, UGT: UDP-glucuronosyltransferas

イリノテカン（トポテシン®点滴静注）の添付文書では「重要な基本的注意」の項目のひとつとして、*UGT1A1**6/*6、*28/*28あるいは*6/*28を有する患者では重篤な副作用（特に好中球減少）が発現する可能性が高くなることが報告されているため、投与にあたっては十分に注意するよう喚起されている²⁵⁾。しかし、具体的な減量方法については明記されていない。一方で、*UGT1A1* 遺伝子多型のハイリスク群は患者全体の一部であり、例えば日本人におけるハイリスク群

の割合は概ね 10%弱に留まる^{22,26)}。そのため、イリノテカンの有害事象の発現に寄与するその他のリスク因子の解析も多数進められているが、いずれもリスクレベルに応じた具体的な用量設定を提案するものではない²⁷⁻³¹⁾。また、抗がん薬の減量時は治療効果への影響が懸念されるが、前出の mFOLFIRINOX 療法のようにイリノテカン減量した場合の有効性について十分に検討されておらず、個々の患者の特性とリスク・ベネフィットバランスに対応したイリノテカンの用量設定は現在のところ存在しない。さらに、好中球減少をはじめとした有害事象の発現がイリノテカンの有効性と関連する報告は複数あるが、報告によって正負の異なる相関性が示されており、一定の見解は得られていない³²⁻³⁷⁾。

層別化医療 (precision medicine) とは、患者個々で異なる遺伝子情報、環境因子、生活スタイル等の特徴に応じた治療を行う医療アプローチであり、疾患や患者を特徴ごとに分類・層別化し、それぞれの集団に対して最適な治療を提供することを意味する。例えば、がん治療領域ではがん細胞が有する特定の遺伝子変異を分析し、変異の有無に応じてより良好な奏効が得られる分子標的治療薬を選択する治療が開発および実臨床化されている。本研究では、病院薬剤師ががん化学療法に取り組む中で得られるリアルワールドデータを応用した「イリノテカンの層別化医療」を構築することを最終目的とした。本稿では、岐阜大学医学部附属病院 (以下、岐大病院) にてイリノテカンを含むがん化学療法を施行された患者を対象に、第 1 章では転移性大腸癌患者における *UGT1A1* 遺伝子多型に基づくイリノテカンの用量設定について、第 2 章では高用量イリノテカン投与患者における重篤な好中球減少と血清ビリルビン値の関連について、第 3 章では modified FOLFIRINOX 療法を施行された進行膵癌患者における重篤な好中球減少と抗腫瘍効果の関連について検討した。

第 1 章 転移性大腸癌患者における *UGT1A1* 遺伝子多型に基づくイリノテカンの用量設定

第 1 節 緒言

イリノテカン¹⁾は、単剤²⁾もしくはフッ化ピリミジン系抗がん薬との併用^{2,3)}、あるいは血管内皮増殖因子や上皮細胞増殖因子受容体に対するモノクローナル抗体製剤との併用³⁸⁻⁴¹⁾で、切除不能または再発の結腸・直腸癌に対して有効な薬剤である。表 2 に、イリノテカンを含む大腸癌化学療法レジメンと主要な臨床試験成績を示した。5-フルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU) の急速静注/持続静注およびレボホリナートの併用療法にイリノテカンを上乗せした FOLFIRI 療法の有用性が示され [無増悪治療期間中央値 6.7 カ月 vs. 4.4 カ月、奏効率 35% vs. 22%、全生存期間 (overall survival: OS) 中央値 17.4 カ月 vs. 14.1 カ月]²⁾、進行大腸癌の一次治療あるいは二次治療として FOLFIRI 療法を軸とした治療がガイドライン上で推奨されている⁶⁾。他にも、カペシタビン (AXEPT 試験¹⁰⁾) やテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TRICOLORE 試験⁴²⁾) といった経口内服抗がん薬とイリノテカンの併用療法の有効性が証明されており、患者の年齢やライフスタイルに応じて治療を選択することが可能である。一方で、イリノテカンを用いた治療では、有害事象として下痢や悪心等の消化器症状や好中球減少をはじめとした血液毒性の発現率が高い。表 3 に、イリノテカンを含む大腸癌化学療法レジメンにおける主要な有害事象 (grade \geq 3) の発現率を示した。臨床的には、grade 3 以上の好中球減少が発現するとイリノテカンを含めた各抗がん薬の投与延期や減量を要する場合があるため、好中球減少の発現を起因とする治療強度の低下が懸念される。

表 2 イリノテカンを含む大腸癌化学療法レジメンと主要な臨床試験成績

レジメン		奏効率 (%)	無増悪生存期間 中央値 (ヵ月)	全生存期間 中央値 (ヵ月)	引用 文献
IRI (単剤)	二次治療	11.8	4.2	10.8	43
IRI + BEV	二次治療	6.7	5.7	11.8	44
IRI + PANI	二次治療以降	33	N/A	10.4	45
IRI + CET	二次治療以降	16.4	4.0	10.7	46
FOLFIRI	一次治療	35	6.7	17.4	2
	二次治療	4	2.5	N/A	3
FOLFIRI + BEV	一次治療	57.9	11.2	N/A	39
	二次治療	11	6.1	16.3	9
FOLFIRI + PANI	一次治療	56	8.9	N/A	40
	二次治療	35	5.9	14.5	47
FOLFIRI + CET	一次治療	46.9	8.9	19.9	41
FOLFIRI + RAM	二次治療	13.4	5.7	13.3	48
FOLFIRI + AFL	二次治療	19.8	6.9	13.5	49
FOLFOXIRI	一次治療	66	9.8	22.6	50
FOLFOXIRI + BEV	一次治療	65	12.3	29.8	51
CAPIRI + BEV	二次治療	24.2	8.4	16.8	10
S-1 + IRI + BEV	一次治療	66.4	14.0	34.9	42
S-1 + IRI	二次治療	18.8	5.8	19.5	52

AFL: aflibercept, BEV: bevacizumab, CET: cetuximab, IRI: irinotecan, PANI: panitumumab, RAM: ramucirumab, S-1: tegafur-gimeracil-oteracil combination, N/A: not applicable

イリノテカンはプロドラッグであり、主としてヒト肝のカルボキシルエステラーゼによる加水分解を受け、活性代謝物である 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)に変換される^{15,16)}。SN-38 は、DNA 合成酵素のひとつである I 型 DNA トポイソメラーゼに対する阻害作用を有し、イリノテカンよりもはるかに優れた強度で細胞周期の S 期に特異的な抗腫瘍効果を示す⁵⁾。SN-38 は、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)1A1 を触媒とするグルクロン酸抱

表3 イリノテカンを含む大腸癌化学療法レジメンにおける主要な有害事象 (grade ≥ 3)の発現率 (%)

レジメン		悪心	嘔吐	下痢	貧血	血小板減少	好中球減少	FN	引用文献
IRI (単剤)	二次治療	N/A	14	22	N/A	N/A	14	N/A	43
IRI + BEV	二次治療	3.3	0	3.3	30	26.7	50	6.7	44
IRI + PANI	二次治療以降	9	7	※	4	1	22	N/A	45
IRI + CET	二次治療以降	4.4	5.2	28.4	2.6	1.8	31.8	N/A	46
FOLFIRI	一次治療	7.4	11.1	44.4	5.6	N/A	28.8	9.3	2
	二次治療	0	3	8	3	0	21	1	3
FOLFIRI+BEV	一次治療	10.7	10.7	10.7	N/A	N/A	53.6	5.4	39
	二次治療	5	3	3	2	0.6	4.8	N/A	9
FOLFIRI + PANI	一次治療	N/A	N/A	23	N/A	N/A	N/A	N/A	40
	二次治療	N/A	N/A	14	N/A	N/A	20	2	47
FOLFIRI + CET	一次治療	N/A	4.7	15.7	N/A	N/A	28.2	N/A	41
FOLFIRI + RAM	二次治療	3	3	11	2	3	38	3	48
FOLFIRI + AFL	二次治療	1.8	2.8	19.3	3.8	3.4	36.7	N/A	49
FOLFOXIRI	一次治療	6	7	20	2	3	50	5	50
FOLFOXIRI + BEV	一次治療	2.8	4.4	18.8	N/A	N/A	50	8.8	51
CAPIRI + BEV	二次治療	4	2	7	4	1	17	3	10
S-1 + IRI + BEV	一次治療	1.9	N/A	20.5	10	0	36.2	4.8	42
S-1 + IRI	二次治療	1.9	N/A	20.5	10	0	36.2	4.8	52

※早発性下痢が 29%、遅発性下痢が 1%であった。

AFL: aflibercept, BEV: bevacizumab, CET: cetuximab, FN: febrile neutropenia, IRI: irinotecan, PANI: panitumumab, RAM: ramucirumab, S-1: tegafur-gimeracil-oteracil combination, N/A: not applicable

合によって代謝されるため、*UGT1A1* 遺伝子多型(特に、*UGT1A1*6* および **28*)によるグルクロン酸抱合能の低下はイリノテカンの毒性発現に影響を与える²¹⁻²³⁾。*UGT1A1*6*は遺伝子の exon 1 におけるアミノ酸置換 (Gly71Arg)によって酵素活性が低下する⁵³⁾。一方、*UGT1A1*28*はプロモーター領域における TA の繰り返し数が増加する多型であり、(TA)₆TAA が (TA)₇TAA に変化することで

酵素の蛋白量および発現が低下する^{54,55})。いずれのアレルにおいても酵素活性が約70%低下することから^{55,56})、多型のパターンはこれらの表現型に基づいてワイルド群(*6 および*28 とともに持たない)、ヘテロ群(*6 ヘテロあるいは*28 ヘテロ接合を有する)およびハイリスク群(*6 ホモあるいは*28 ホモ接合を有する、または*6 ヘテロおよび*28 ヘテロ接合を併せ持つ)のいずれかに分類される^{21,22,26,57,58})。

国内のイリノテカン(トポテシン®点滴静注)の添付文書では、*UGT1A1* 遺伝子多型(*UGT1A1*6* および **28*)の検査実施の推奨およびハイリスク群の患者における重篤な副作用(特に好中球減少)発現の注意喚起が記載されている²⁵)。一方で、アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)では、*UGT1A1*28* のホモ型を有する患者について、イリノテカンの標準用量(125 mg/m²あるいは180 mg/m²)を Level -1 (100 mg/m²あるいは150 mg/m²)または Level -2 (75 mg/m²または120 mg/m²)に減量するよう推奨されている⁵⁹)。推奨される遺伝子検査およびイリノテカンの投与方法については国内外で差異があり、その主な代表例について表4に示した。*UGT1A1* 遺伝子多型のアレル頻度には人種差があり、*UGT1A1*28*は白人よりもアジア人で、逆に、*UGT1A1*6*はアジア人よりも白人でそれぞれのアレル頻度が低いと言われている⁶⁰)。したがって、FDAをはじめとした国外で提言されるイリノテカンの減量方法をアジア人に適用する妥当性は明らかでない。実際に、日本人を含むアジア人の肺癌患者を対象とした臨床試験および観察研究のメタアナリシスでは、*UGT1A1*28*の遺伝子変異はイリノテカンの毒性の予測因子として有用ではないが、*UGT1A1*6*の遺伝子変異は好中球減少および下痢の発現に関連することが報告されている⁶¹)。加えて、大腸癌患者を含む日本人651名を対象としたケースコントロール研究では、イリノテカンによる有害事象の発現の予測因子として

*UGT1A1*6/*6* が統計学的に抽出されており、日本人では *UGT1A1*28* よりも *UGT1A1*6* の方がイリノテカンによる有害事象の発現に大きく寄与することが結論づけられている⁶²⁾。

表 4 国内外においてイリノテカン投与時に推奨される遺伝子検査と主な対応方法 (引用文献 60 より改変)

発行元 (国または地域)	推奨される遺伝子検査	主な推奨内容
Food and Drug Administration (アメリカ)	<i>UGT1A1*28</i>	<i>UGT1A1*28/*28</i> の場合、少なくとも一段階減量で開始
Health Care Service Corporation (カナダ)	<i>UGT1A1*28</i>	<i>UGT1A1*28/*28</i> の場合、減量して開始
Health Canada/Santé Canada (フランス)	<i>UGT1A1*28</i>	<i>UGT1A1*28/*28</i> かつ 180-230 mg/m ² の場合、25-30%減量して開始 <i>UGT1A1*28/*28</i> かつ ≥ 240 mg/m ² の場合、禁忌
National Pharmacogenetics Network and the Group of Clinical Oncopharmacology (ニュージーランド)	<i>UGT1A1*28</i>	<i>UGT1A1*28/*28</i> かつ > 250 mg/m ² の場合、30%減量して開始
European Medicines Agency (ヨーロッパ)	<i>UGT1A1*28</i>	<i>UGT1A1*28/*28</i> の場合、80 から 60 mg/m ² に減量して開始 (リポソームイリノテカン)
医薬品医療機器総合機構 (日本)	<i>UGT1A1*6</i> および <i>*28</i>	<i>UGT1A1*6/*6</i> 、 <i>*28/*28</i> および <i>*6/*28</i> の場合、十分に注意して投与

したがって、イリノテカンの治療開始時には *UGT1A1* 遺伝子多型に基づいた用量調整によって毒性のマネジメントを図る必要があるが、日本人患者を対象とした減量基準は確立しておらず、また減量した場合の有効性に関するエビデンスは現在のところ存在しない⁶⁰⁾。本検討では二次治療としてイリノテカンを投与された転移性大腸癌 (metastatic colorectal cancer: mCRC)患者を対象とし、*UGT1A1* 遺伝子多型と有害事象の発現率および有効性の関連について調査した。

さらに、安全性および有効性の担保を目的とし、*UGT1A1* 遺伝子多型のハイリスク群の患者におけるイリノテカンの用量設計について検討した。

第2節 方法

2.1. 対象患者

対象は、岐大病院で2014年1月から2018年5月までの期間に、二次治療としてイリノテカンを含むがん化学療法を施行されたmCRC患者とした。対象患者のうち *UGT1A1* 遺伝子多型以外の要因でイリノテカンの初回投与量を減量された患者は、本検討の解析対象から除外した。残る患者について、診療録より抽出したデータを後方視的に解析した。患者は、*UGT1A1* 遺伝子多型解析に基づき、ワイルド群 (*6 および*28 とともに持たない)、ヘテロ群 (*6 ヘテロあるいは*28 ヘテロ接合を有する) およびハイリスク群 (*6 ホモあるいは*28 ホモ接合を有する、または*6 ヘテロおよび*28 ヘテロ接合を併せ持つ) の3群に振り分けた。

2.2. 倫理的背景

本検討は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 26-156)。

2.3. 有害事象の評価

イリノテカンによる有害事象の発現率をワイルド群、ヘテロ群およびハイリスク群で比較した。評価項目は、血液毒性として好中球減少および血小板減少、非血液毒性として悪心、嘔吐、口内炎、下痢および発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) とした。各有害事象は、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) ver. 4.0 に基づいてグレード評価した⁶³⁾。

2.4. 有効性の評価

腫瘍縮小率および治療継続期間 (time to treatment failure: TTF)をがん化学療法の有効性の指標とし、ワイルド群、ヘテロ群およびハイリスク群で比較した。腫瘍縮小率は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (response evaluation criteria in solid guideline: RECIST) ver. 1.1 に基づき、完全奏功 (complete response: CR)、部分奏功 (partial response: PR)、病勢安定 (stable disease: SD)および病勢進行 (progressive disease: PD)のいずれかに評価した⁶⁴⁾。奏効率 (overall response rate: ORR)を CR + PR とし、病勢コントロール率 (disease control rate: DCR)を CR + PR + SD とした。TTF は、イリノテカンによる治療の開始から終了までの期間とした。

2.5. 統計解析

データは、Statistics Program for Social Science for Windows ver. 22 (SPSS、日本 IBM、東京)および GraphPad Prism ver. 6.0 (GraphPad Software、米国カリフォルニア州サンディエゴ)を用いて行った。*p* 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。3 群間の患者背景の比較には、パラメトリックデータについては一元配置分散分析 (ANOVA test)に続き、Dunnett's test にて解析した。ノンパラメトリックデータについては、Chi-square test もしくは Kruskal-Wallis test に続き、Steel test にて解析した。有害事象の発現率と腫瘍縮小率の比較には、Kruskal-Wallis test を用い、続いて Steel test にて解析した。TTF は Kaplan-Meier plot で示し、Mantel-Cox log-rank test で比較した。

第3節 結果

3.1. 対象患者および患者背景

2014年1月から2018年5月までの期間に、イリノテカンを含むがん化学療法を施行されたmCRC患者は86名であった。対象患者のうち23名は *UGT1A1* 遺伝子多型以外の要因でイリノテカンの初回投与量を減量されており、本検討の解析対象から除外した。その内訳は、図3に示す。残る63名の患者を解析対象とした。

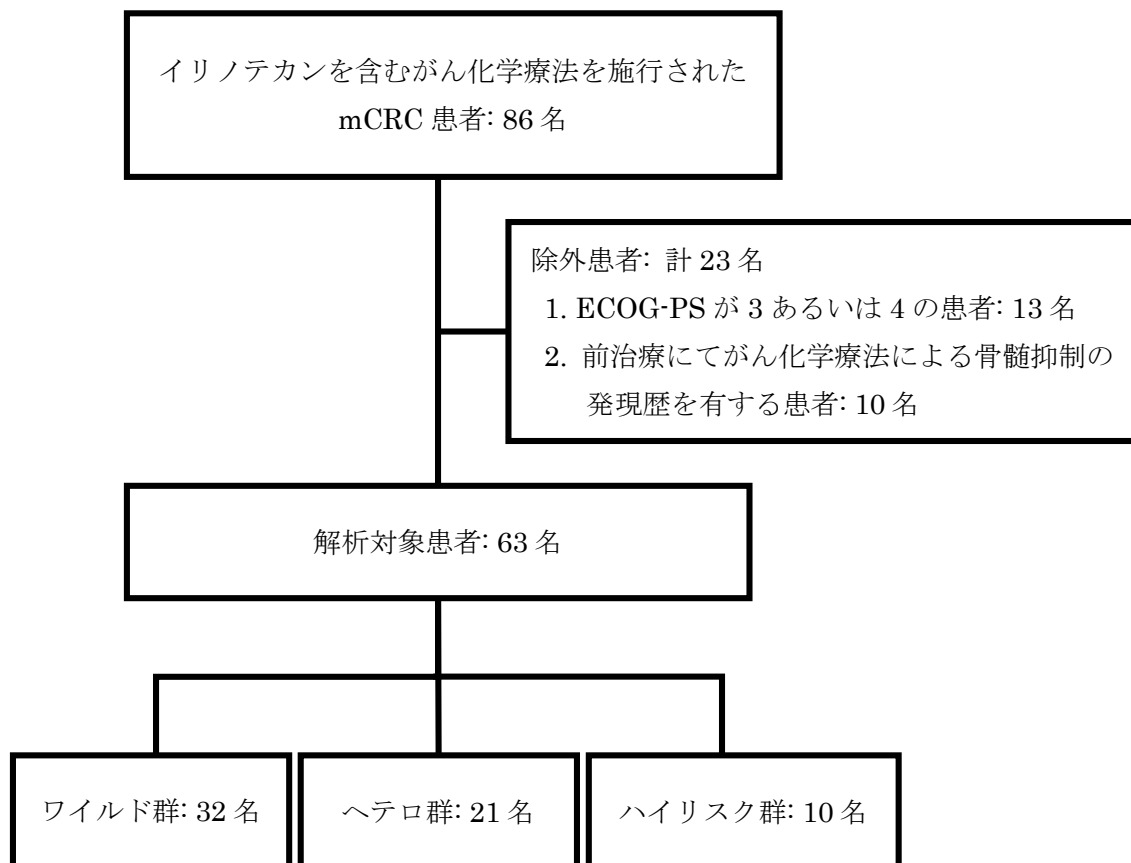


図3 イリノテカンを含むがん化学療法を施行された転移性大腸癌患者のコンソートダイアグラム

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, mCRC: metastatic colorectal cancer

表 5 に、mCRC に対してイリノテカンを含むがん化学療法を施行された患者 63 名における *UGT1A1* 遺伝子の遺伝子型頻度を示す。ハイリスク群の割合は 15.9%であった。そのうち、ダブルヘテロ型 (*UGT1A1*6/*28*)の患者が 7.9%で最も多かった。*UGT1A1*6/*6* および *UGT1A1*28/*28* の発現率は、それぞれ 6.3%および 1.6%であった。ヘテロ群の割合は 33.3%であり、その内訳は *UGT1A1*6/*1* が 19.0%、*UGT1A1*28/*1* が 14.3%であった。ワイルド群の患者の割合は 50.8%であった。

表 5 転移性大腸癌に対してイリノテカンを含むがん化学療法を施行された患者 63 名における *UGT1A1* 遺伝子の遺伝子型頻度

	患者数 (名)	頻度 (%)
ハイリスク群	10	15.9
<i>UGT1A1*6/*6</i>	4	6.3
<i>UGT1A1*28/*28</i>	1	1.6
<i>UGT1A1*6/*28</i>	5	7.9
ヘテロ群	21	33.3
<i>UGT1A1*6/*1</i>	12	19.0
<i>UGT1A1*28/*1</i>	9	14.3
ワイルド群	32	50.8

UGT1A1 遺伝子多型に基づき、ワイルド群、ヘテロ群およびハイリスク群の 3 群間で患者背景を比較した。表 6 に示すように、ワイルド群と比較してヘテロ群およびハイリスク群で血清総ビリルビン (total bilirubin: T-Bil)が有意に高値であった[ワイルド群 0.66 mg/dL vs. ヘテロ群 0.90 mg/dL ($p < 0.05$) vs. ハイリスク群 1.15 mg/dL ($p < 0.01$)]。身長および血小板数を除くその他の項目に関しては、3 群間で有意差は認められなかった。イリノテカンの初回投与量は、全ハイリスク群患者で 20%減量されていた。全サイクルにおける平均投与量について 3 群間で有意差は認められなかったが、ハイリスク群で低く、ワイルド群

で高い傾向がみられた (ワイルド群 105.4 mg/m² vs. ヘテロ群 99.7 mg/m² vs. ハイリスク群 88.9 mg/m²、 $p=0.212$)。イリノテカン 150 mg/m²を基準とした相対用量強度 (relative dose intensity: RDI)は、ワイルド群と比較してハイリスク群で有意に低下したが (ワイルド群 0.76 vs. ハイリスク群 0.59、 $p=0.026$)、各群の初回投与量に対する RDI は 3 群間で有意な差が認められなかった (ワイルド群 0.76 vs. ヘテロ群 0.69 vs. ハイリスク群 0.74、 $p=0.389$)。

3.2. 異なる *UGT1A1* 遺伝子多型群間におけるイリノテカンの有害事象の比較

ワイルド群、ヘテロ群およびハイリスク群の 3 群間で有害事象の発現率を比較した。表 7 に示すように、血小板減少 (grade ≥ 2)を除いて、悪心 (grade ≥ 2)、嘔吐 (grade ≥ 1)、口内炎 (grade ≥ 2)、下痢 (grade ≥ 2)、FN に関して、3 群間で有意な差は認められなかった。血小板減少 (grade ≥ 2)は、ヘテロ群の 3 名 (14.3%)のみで発現した ($p=0.045$)。好中球減少 (grade ≥ 3)の発現率は、ワイルド群と比較して、ヘテロ群およびハイリスク群で高い傾向がみられた (ワイルド群 25.0% vs. ヘテロ群 42.9% vs. ハイリスク群 50.0%、 $p=0.232$)。

3.3. 異なる *UGT1A1* 遺伝子多型群間におけるイリノテカンの有効性の比較

ワイルド群、ヘテロ群およびハイリスク群の 3 群間で比較した腫瘍縮小率を表 8 に示す。ORR および DCR とともに 3 群間で有意な差は認められなかった。図 4 に示すように、TTF は、ワイルド群で 5.1 カ月 [95%信頼区間 (confidence interval: CI) 2.7–7.5]、ヘテロ群で 6.5 カ月 (95% CI 3.1–10.0)、ハイリスク群で 5.5 カ月 (95% CI 0–11.2)であり、3 群間で有意な差は認められなかった ($p=0.382$)。

表 6 患者背景

	ワイルド群 (n = 32)	ヘテロ群 (n = 21)	ハイリスク群 (n = 10)	p 値
性別 (男/女)	18 / 14	15 / 6	5 / 5	0.417 ^{a)}
年齢 (最小-最大)	66.1 (48-82)	62.0 (42-79)	67.1 (48-79)	0.231 ^{b)}
身長 (cm)	160.5 ± 7.0	163.1 ± 7.3	155.7 ± 9.4	0.040 ^{b)}
体重 (kg)	55.1 ± 6.9	57.3 ± 9.4	62.5 ± 23.9	0.234 ^{b)}
AST (U/L)	34.4 ± 22.3	27.2 ± 10.8	26.2 ± 10.2	0.251 ^{b)}
ALT (U/L)	23.8 ± 22.1	21.6 ± 12.5	26.2 ± 10.2	0.673 ^{b)}
SCr (mg/dL)	0.68 ± 0.16	0.82 ± 0.31	0.70 ± 0.19	0.071 ^{b)}
T-Bil (mg/dL)	0.66 ± 0.23	0.90 ± 0.44	1.15 ± 0.48	< 0.001 ^{b)}
好中球数 (/ μ L)	3,513 ± 2,209	3,565 ± 1,428	3,542 ± 1,552	0.995 ^{b)}
ヘモグロビン (g/dL)	12.2 ± 1.7	12.9 ± 2.1	12.5 ± 1.9	0.408 ^{b)}
血小板数 (10^4 / μ L)	22.5 ± 8.4	16.5 ± 5.7	18.6 ± 5.8	0.015 ^{b)}
がん化学療法レジメン				0.807 ^{c)}
FOLFIRI ベース	23 (71.9%)	14 (66.7%)	8 (80.0%)	
IRIS ベース	7 (21.9%)	4 (19.0%)	0 (0%)	
イリノテカン単剤	2 (6.3%)	3 (14.3%)	2 (20.0%)	
イリノテカンの用量 (mg/m ²)				
初回投与量	150	150	120	
平均投与量	105.4 ± 23.9	99.7 ± 25.9	88.9 ± 31.6	0.212 ^{b)}
相対用量強度 (150 mg/m ² 基準)	0.76 ± 0.17	0.69 ± 0.15	0.59 ± 0.21	0.026 ^{b)}
相対用量強度 (初回投与量基準)	0.76 ± 0.17	0.69 ± 0.15	0.74 ± 0.26	0.389 ^{b)}

^{a)}Chi-square test, ^{b)}ANOVA test, ^{c)}Kruscal-Wallis test

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, SCr: serum creatinine, T-Bil: total bilirubin

表 7 異なる *UGT1A1* 遺伝子多型群間における有害事象の比較

有害事象	ワイルド群		ヘテロ群		ハイリスク群		<i>p</i> 値*
		(n = 32)		(n = 21)		(n = 10)	
悪心 (grade ≥ 2)	10	(31.3%)	4	(19.0%)	2	(20.0%)	0.560
嘔吐 (grade ≥ 1)	2	(6.3%)	2	(9.5%)	2	(20.0%)	0.439
口内炎 (grade ≥ 2)	2	(6.3%)	0	(0%)	0	(0%)	0.374
下痢 (grade ≥ 2)	5	(15.6%)	2	(9.5%)	1	(10.0%)	0.780
好中球減少 (grade ≥ 3)	8	(25.0%)	9	(42.9%)	5	(50.0%)	0.232
血小板減少 (grade ≥ 2)	0	(0%)	3	(14.3%)	0	(0%)	0.045
発熱性好中球減少症	2	(6.3%)	0	(0%)	0	(0%)	0.374

*Kruscal-Wallis test

表 8 異なる *UGT1A1* 遺伝子多型群間における有効性の比較

腫瘍縮小率	ワイルド群		ヘテロ群		ハイリスク群		<i>p</i> 値*
		(n = 32)		(n = 21)		(n = 10)	
奏効率 (CR + PR)	5	(15.6%)	3	(14.3%)	2	(20.0%)	0.920
病勢コントロール率 (CR + PR + SD)	23	(71.9%)	16	(76.2%)	7	(70.0%)	0.918

*Kruscal-Wallis test

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease

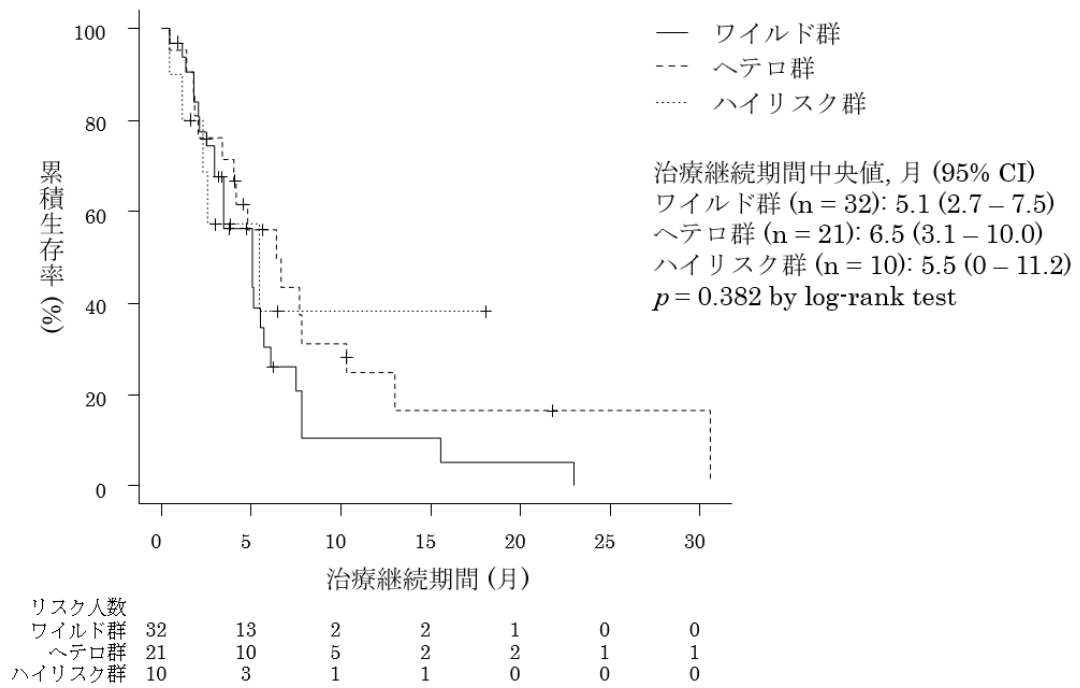


図 4 異なる *UGT1A1* 遺伝子多型群間におけるイリノテカンの治療継続期間の比較

95% CI: 95% confidence interval

第4節 考察

UGT1A1 遺伝子多型 (特に *UGT1A1*6* および *UGT1A1*28*) はヒト肝におけるグルクロン酸抱合活性を低下させ、生体内因子や薬物の代謝に影響を及ぼす。本検討では、*UGT1A1* によって代謝を受けるイリノテカンを投与された mCRC 患者を対象に、*UGT1A1* 遺伝子多型と有害事象の発現率および治療効果の関連について調査した。

解析対象とした mCRC 患者のうち、*UGT1A1* 遺伝子多型のハイリスク群の患者の割合は 15.9% であり、その内訳は *UGT1A1*6/*28* が最も多い 7.9%、続いて *UGT1A1*28/*28* が 6.3% であった。ヘテロ群の発現率は 33.3% であり、ワイルド群は 50.8% であった。この遺伝子型頻度は、Miyata らの報告する FOLFIRI 療法を施行された大腸癌患者 795 名の遺伝子型頻度 (ワイルド群 50.1%、ヘテロ群 41.4%、ハイリスク群 8.8%) と概ね一致している²⁶⁾。また、*UGT1A1* 遺伝子多型の *6 ホモあるいは *28 ホモ接合は高ビリルビン血症のリスク上昇に関与する報告があり (*UGT1A1*6* オッズ比 = 14.93、*UGT1A1*28* オッズ比 = 17.79)⁶⁵⁾、本検討においても *UGT1A1* 遺伝子変異のある患者では治療開始前の T-Bil の値が高く、ワイルド群で 0.66 mg/dL に対し、ヘテロ群では 0.90 mg/dL ($p < 0.05$)、ハイリスク群では 1.15 mg/dL ($p < 0.01$) と変異を有する群で有意に高値であった。ビリルビンは *UGT1A1* の主要な基質のひとつであり、グルクロン酸抱合を受ける生体内因子である。ビリルビンの代謝異常の例として、*UGT1A1*28* (一部は *UGT1A1*6*) の遺伝子変異を有する患者で発症するギルバート症候群では、臨床症状として高ビリルビン血症を呈する^{66,67)}。本疾患のように、*UGT1A1* 遺伝子の変異に起因するグルクロン酸抱合活性の低下は、血清ビリルビン濃度の上昇を招くことが知られている⁶⁸⁾。したがって、T-Bil の

値は、UGT1A1 を介するイリノテカンの代謝能と密接に関連する可能性がある。実際に、FDA の発行するイリノテカンの添付文書⁶⁹⁾では、臨床試験のデータに基づいて T-Bil 1.0–2.0 mg/dL の患者では grade 3–4 の好中球減少が発現する可能性が高いことを注意喚起している。さらに、T-Bil > 2.0 mg/dL の患者は、イリノテカンによる治療の除外対象としている。本検討において T-Bil > 2.0 mg/dL を呈した患者は、*UGT1A1*6* ヘテロ接合を有する患者 1 名のみであった。その患者のイリノテカンの初回投与量は 150 mg/m² であり、治療中に grade 3 の好中球減少が発現した結果、全サイクルにおける最終的な平均投与量は 47.9 mg/m² まで著しく減量された。また、T-Bil が 1.0 mg/dL を超える患者の数は、ワイルド群、ヘテロ群およびハイリスク群でそれぞれ、2 名 (6.3%)、4 名 (19.0%) および 6 名 (50.0%) であった。この患者群の全サイクルにおけるイリノテカンの平均投与量は、T-Bil 1.0 mg/dL 以下の患者と比較して有意に低かった [85.0 ± 26.7 mg/m² vs. 104.6 ± 24.8 mg/m² (平均 ± 標準偏差)、*p* < 0.05]。Grade 3 以上の好中球減少の発現率に関しては 2 群間で有意な差は認められなかったが [オッズ比 = 2.188 (95% CI 0.61–7.84)、*p* = 0.378]、T-Bil が高値の患者ではイリノテカンの減量や投与延期をより多く要したことが想定される。

本検討では、ワイルド群、ヘテロ群およびハイリスク群間で、非血液毒性 (悪心、嘔吐、口内炎、下痢および FN) および好中球減少の発現率に有意差は認められなかった。初回投与量を基準として算出したイリノテカンの RDI は 3 群間で相違なく、用量規制因子となる毒性 (下痢および血液毒性) の発現によって要したイリノテカンの投与延期あるいは減量の有無は、3 群間で大差なかったことが示唆される。しかしながら、重篤な好中球減少 (grade ≥ 3) の発現率はワイルド群と比較してヘテロ群およびハイリスク群の患者で高い傾向がみられ、血小板減少 (grade ≥ 2) はヘテロ群でのみ発現した。*UGT1A1*6* あるいは

*UGT1A1*28*の遺伝子変異を有する患者 82 名を対象としてイリノテカンの最大耐用量を検討した Satoh らの報告では、イリノテカン初回投与時の grade 3-4 の好中球減少の発現率は、ワイルド群およびヘテロ群と比較してハイリスク群の患者で有意に高かった (ワイルド群 9.8% vs. ヘテロ群 18.8% vs. ハイリスク群 62.5%、 $p < 0.001$)⁵⁸⁾。同様に Miyata らも、grade 3-4 の好中球減少の発現率は、ワイルド群と比較してヘテロ群およびハイリスク群の患者で有意に高かったことを報告している [ヘテロ群 オッズ比 = 1.67 (95% CI 1.16-2.42)、 $p = 0.0060$ 、ハイリスク群 オッズ比 = 2.22 (95% CI 1.22-4.02)、 $p = 0.0088$]²⁶⁾。本検討は単施設で実施しており、対象症例が比較的少数であったことから、既報のデータとの間に統計学的差異が生じた可能性が考慮されるが、各群における重篤な好中球減少の発現頻度については類似した傾向が現れている。

UGT1A1 遺伝子多型のハイリスク群の患者では、重篤な有害事象を回避する目的でイリノテカンの減量投与が推奨されることから、FDA の発行するイリノテカンの添付文書には *UGT1A1* 遺伝子多型に応じた具体的な減量方法が示されており、岐大病院ではその方法に準じてすべてのハイリスク群患者でイリノテカンの初回投与量が 20%減量された。しかしながら、この用量設定は具体的な薬物動態の観点に基づいて設計されたものではないため、安全性や有効性に関するエビデンスが十分でないのが現状である。*UGT1A1* 遺伝子多型によるグルクロン酸抱合活性の低下がイリノテカンの活性代謝物である SN-38 の代謝に与える影響の評価として、Minami らは、がん患者 177 名を対象とし *UGT1A1*6* あるいは **28* の遺伝子変異を有する患者と有しない患者のイリノテカンの薬物動態をそれぞれ解析している。この解析では、グルクロン酸抱合活性を反映する「SN-38 に対する SN-38 グルクロン酸抱合体 (SN-38G) の薬物血中濃度時間曲線下面積 (area under the curve: AUC) 比 ($AUC_{SN-38-G}/AUC_{SN-38}$)」が、ワイル

ド群と比較してヘテロ群で 35%低下し、ハイリスク群で 63%低下することを明らかにした ($AUC_{SN-38-G}/AUC_{SN-38}$ ワイルド群 5.55 vs. ヘテロ群 3.62 vs. ハイリスク群 2.07)²²⁾。Sato らの報告では、ハイリスク群患者において投与延期や減量をせずに 150 mg/m² でイリノテカンを 2 サイクル完遂できた患者の割合は 25%であった⁵⁸⁾。100 mg/m² あるいは 125 mg/m² の用量では、イリノテカンによる用量制限毒性が発現しなかった。この用量設定は、Minami らの報告するハイリスク群患者の SN-38 の動態変化に準拠しうるものであると考えられる。本検討では、イリノテカンや SN-38 の血漿中濃度が測定されておらず、イリノテカンの初回投与量が 20%減量されたハイリスク群患者におけるイリノテカンおよび SN-38 の体内動態は明らかとなっていない。また、単施設で実施された後ろ向き研究であり、症例数が限られることも *limitation* として挙げられる。より精密なイリノテカンの減量方法を確立するためには、今後の検討事項として症例数を増やし、血漿中濃度の測定を追加すべきである。

有効性の評価の指標として用いた TTF は、ワイルド群で 5.1 ヶ月、ヘテロ群で 6.5 ヶ月、ハイリスク群で 5.5 ヶ月であり、有意差が認められなかった。この治療成績は、イリノテカンを使用した大腸癌二次治療の既存の報告と概ね一致している^{9,47-49)}。また、腫瘍縮小率も 3 群間で類似した結果となった。以上のことから、*UGT1A1* 遺伝子多型ハイリスク群の mCRC 患者では、イリノテカンの初回投与量 (150 mg/m²) を 20%減量 (120 mg/m²) することで、安全性を向上させるとともにワイルド群やヘテロ群の患者と同等の有効性を担保できる可能性が示唆された。

第2章 高用量イリノテカン投与患者における重篤な好中球減少と血清ビリルビン値の関連

第1節 緒言

イリノテカンは代謝・排泄の過程で UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)1A1 によるグルクロン酸抱合を受けることから、その毒性のコントロールを目的として *UGT1A1* 遺伝子多型ハイリスク群の患者ではイリノテカンの減量が推奨されている^{21-23,26,57,58,60}。一方で、ワイルド群あるいはヘテロ群の患者においても好中球減少をはじめとした重篤な有害事象は発現する²⁶。前章で示したように、著者らのデータでは転移性大腸癌 (metastatic colorectal cancer: mCRC) に対するイリノテカン (150 mg/m²) の治療において、ワイルド群の 25.0% で重篤な好中球減少 (grade ≥ 3) が発現し、ヘテロ群では 42.9% で発現した。Ichikawa らの報告では、*UGT1A1* 遺伝子多型ワイルド群の mCRC 患者およびヘテロ群の同患者においてそれぞれ 25.2% および 34.1% で grade 3-4 の好中球減少が発現しており、この頻度は我々のデータと概ね一致している²³。その背景には、イリノテカンの毒性発現に寄与する因子の存在が示唆され、*UGT1A1* 遺伝子多型ハイリスク群以外の患者においてもイリノテカンによる有害事象のリスクマネジメントを検討する必要がある。

血清総ビリルビン (total bilirubin: T-Bil) は、肝胆道系疾患の評価に使用される臨床検査値のひとつであり、肝炎や肝癌、胆汁うっ滞、黄疸等で異常高値を示す。既報にて、T-Bil の血清中濃度は 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) の薬物血中濃度時間曲線下面積 (area under the curve: AUC) と密接に関連することが示唆されており⁷⁰、T-Bil の評価はイリノテカンの体内動態の把握および

有害事象のリスク評価に応用できる可能性がある。既報にて、治療開始時の T-Bil とイリノテカンの有害事象の関連は複数みられるが、有意な T-Bil の値や関連を示す有害事象の種類（好中球減少や下痢等）、がん種およびイリノテカンの投与スケジュールは報告によってばらつきがあり、一定の見解が得られていないのが現状である^{27,71,72}。

本章では、mCRC あるいは進行膵癌（advanced pancreatic cancer: aPC）に対してイリノテカンを含むがん化学療法を施行された患者のうち、*UGT1A1* 遺伝子多型ハイリスク群以外の患者を対象に、重篤な好中球減少の発現に影響を及ぼす因子について検討を行った。

第2節 方法

2.1. 対象患者

対象患者は、岐大病院で2014年1月から2018年5月までの期間に、イリノテカンを含むがん化学療法を施行されたmCRCまたはaPC患者とした。このうち、初回投与時のイリノテカンが減量された患者および施行サイクル数が3サイクル未満の患者は、本検討の解析対象から除外した。残る患者について、診療録より抽出したデータを後方視的に解析した。

2.2. 倫理的背景

本検討は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号: 2018-220）。

2.3. 有害事象の評価

イリノテカンによる有害事象[好中球減少、白血球減少、血小板減少および発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN)]は有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) ver. 4.0に基づいてグレード評価し⁶³⁾、grade 3以上を重篤とした。有害事象の評価期間は、イリノテカンを含むがん化学療法が施行されている全期間とした。

2.4. 重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子解析

既報にて、*UGT1A1* 遺伝子多型の*6ヘテロあるいは*28ヘテロ接合、治療開始時の好中球数低値、血清T-Bil高値および喫煙歴は、イリノテカンを含むがん化学療法を施行された患者における重篤な好中球減少発現のリスク因子として

報告されている⁷³⁻⁷⁵)。Modified FOLFIRINOX療法 (mFOLFIRINOX療法)は、イリノテカン、オキサリプラチンおよび5-フルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU)を使用する3剤併用レジメンであり、FOLFIRI療法と比較して高頻度で好中球減少が発現することが知られている^{2,3,13,38,75,76})。また、胆管ステントまたはドレナージの有無は、イリノテカンの腸肝循環に影響を与える可能性がある。これら因子を対象に、Cox 比例ハザード解析を用いて重篤な好中球減少の発現に関連するリスク因子を解析した。本解析にあたっては、年齢および性別を調整因子とした。なお、岐大病院の T-Bil の施設上限基準は、1.2 mg/dL である。

2.5. 統計解析

データは、Statistics Program for Social Science for Windows ver. 22 (SPSS、日本 IBM、東京)、GraphPad Prism ver. 6.0 (GraphPad Software、米国カリフォルニア州サンディエゴ)および R software ver. 3.5.1 (www.r-project.org)を用いて解析した。*p* 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。患者背景のうちパラメトリックデータについては中央値、25 パーセンタイルおよび 75 パーセンタイルで表記し、ノンパラメトリックデータについては頻度 (%)で示した。重篤な好中球減少発現のリスク因子は共変量 (年齢および性別)で調整した多変量 Cox 比例ハザードモデルにて解析し、ハザード比 (hazard ratio: HR)および 95% 信頼区間 (confidence interval: CI)を算出した。オーバーフィッティングを回避する目的で、説明変数は「mFOLFIRINOX療法」、「UGT1A1 遺伝子多型の *6ヘテロあるいは *28ヘテロ接合」、「好中球数低値」、「喫煙歴有」、「胆管ステント又はドレナージ有」および「T-Bil 高値」の 6項目に限定した。重篤な好中球減少と T-Bil 間の非線形関係については、制限付き 3 次スプラインを用いて評価した。Cox 回帰モデルの信頼性については、ブートストラップ法を用いてオーバー

フィッティングをキャリブレーション・プロットからオプティミズムパラメータとして定量化し内部検証した。ブートストラップ法では、復元抽出として 150 のリサンプリングを施行した。楽観性の値が 0.2 未満であれば、オーバーフィッティングはないと判断した。共線性の程度を評価するために分散拡大係数 (variance inflation factor: VIF) を算出し、値が 2 未満であれば共線性はないとした。重篤な好中球減少の発現率は、Chi-square test を用いて T-Bil 値がカットオフ値よりも低い患者と高い患者で比較した。T-Bil のカットオフ値は、10,000 回のブートストラップのリサンプリングによる receiver operating characteristic curve (ROC) において、Youden index 法⁷⁷⁾を用いて算出した。

第3節 結果

3.1. 対象患者および患者背景

2014年1月から2018年5月までの期間に、イリノテカンを含むがん化学療法を施行されたmCRCまたはaPC患者は155名であった。このうち、初回投与時のイリノテカンが減量された患者44名および施行サイクル数が3サイクル未満の患者7名は本検討の解析対象から除外した(図5)。残る104名の患者を解析対象とした。

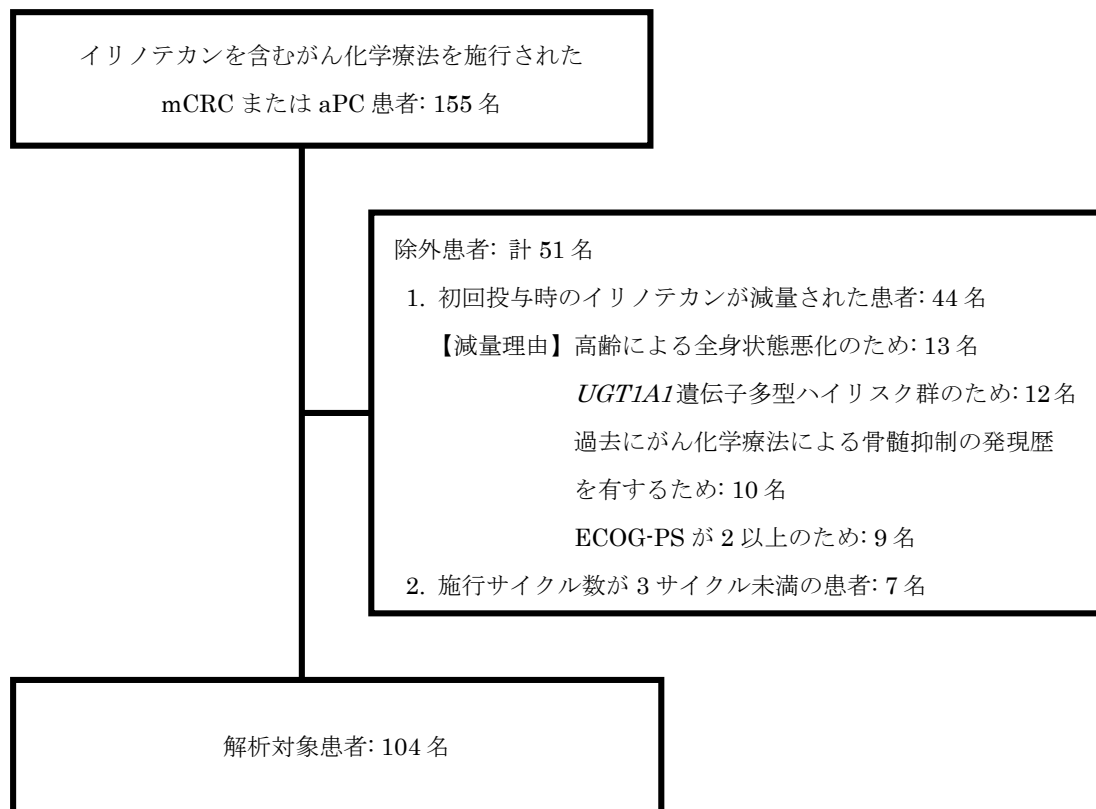


図5 イリノテカンを含むがん化学療法を施行された転移性大腸癌または進行膵癌患者のコンソートダイアグラム

aPC: advanced pancreatic cancer, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, mCRC: metastatic colorectal cancer

表 9 に患者背景を示す。男性は 63 名 (60.6%)、女性は 41 名 (39.4%) であり、年齢の中央値は 64.5 歳であった。UGT1A1 遺伝子多型の *6 ヘテロあるいは *28 ヘテロ接合を有する患者は 40 名 (38.5%) であった。aPC 患者 51 名はすべて

表 9 患者背景

患者数 (男/女)	104	(63 / 41)
年齢 (最小-最大)	64.5	(42-82)
UGT1A1 遺伝子多型の遺伝子型頻度 (%)		
UGT1A1 *6/*1	22	21.2%
UGT1A1 *28/*1	18	17.3%
ワイルド	64	61.5%
身長 (cm)	162	(156-166.4)
体重 (kg)	56	(49-61.8)
AST (U/L)	22.5	(18-33.3)
ALT (U/L)	18	(13-28.3)
SCr (mg/dL)	0.69	(0.55-0.82)
T-Bil (mg/dL)	0.7	(0.58-0.8)
好中球数 (μ L)	3260	(2580-4252.5)
白血球数 (μ L)	5390	(4535-6375)
ヘモグロビン (g/dL)	12.5	(11.3-13.4)
血小板数 ($10^4/\mu$ L)	19.2	(15.8-24.4)
癌種 (%)		
大腸癌	53	51.0%
膵臓癌	51	49.0%
がん化学療法レジメン (%)		
イリノテカン単剤	5	4.8%
FOLFIRI ベース	37	35.5%
IRIS ベース	11	10.6%
mFOLFIRINOX	51	49.0%
喫煙歴有り (%)	52	50.0%
胆管ステント又はドレナージ (%)	15	14.4%

特筆ない限り、データは中央値、25 パーセンタイルおよび 75 パーセンタイルで示した。

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, mFOLFIRINOX: modified FOLFIRINOX, SCr: serum creatinine, T-Bil: total bilirubin

mFOLFIRINOX 療法を施行されており、mCRC 患者 53 名のうち 5 名はイリノテカン単独療法、37 名は FOLFIRI ベースのがん化学療法レジメン、11 名は IRIS ベースのがん化学療法レジメンを施行された。

3.2. 有害事象の発現状況

表 10 に示すように、好中球減少の発現率は grade \geq 2 が 68.3%、grade \geq 3 が 53.8%であった。FN に至った患者の割合は、全体の 9.6%であった。Grade 1 および grade \geq 2 の血小板減少の発現率は、それぞれ 39.4%および 14.4%であった。

表 10 血液毒性および発熱性好中球減少症の発現状況

	好中球減少 (%)	白血球減少 (%)	血小板減少 (%)	発熱性好中球 減少症(%)
grade 1	0.0	6.7	39.4	0.0
grade 2	14.4	37.5	12.5	0.0
grade 3	31.7	20.2	1.9	9.6
grade 4	22.1	4.8	0.0	0.0
grade \geq 2	68.3	62.5	14.4	0.0
grade \geq 3	53.8	25.0	1.9	9.6

3.3. 重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子解析

重篤な好中球減少の予測確率と T-Bil 間に、弱い非線形関係が認められた ($p = 0.047$ 、図 6)。表 11 に示すように、「mFOLFIRINOX 療法」と「T-Bil 高値」は、重篤な好中球減少発現の独立したリスク因子として統計学的に抽出された [mFOLFIRINOX 療法 HR = 4.11 (95% CI 2.15–7.86)、 $p < 0.001$ 、T-Bil HR = 1.85 (95% CI 1.23–2.78)、 $p = 0.004$]。Cox 回帰モデルの内部検証で推定されるオプティミズムパラメータは 0.191 であり、オーバーフィッティングは否定

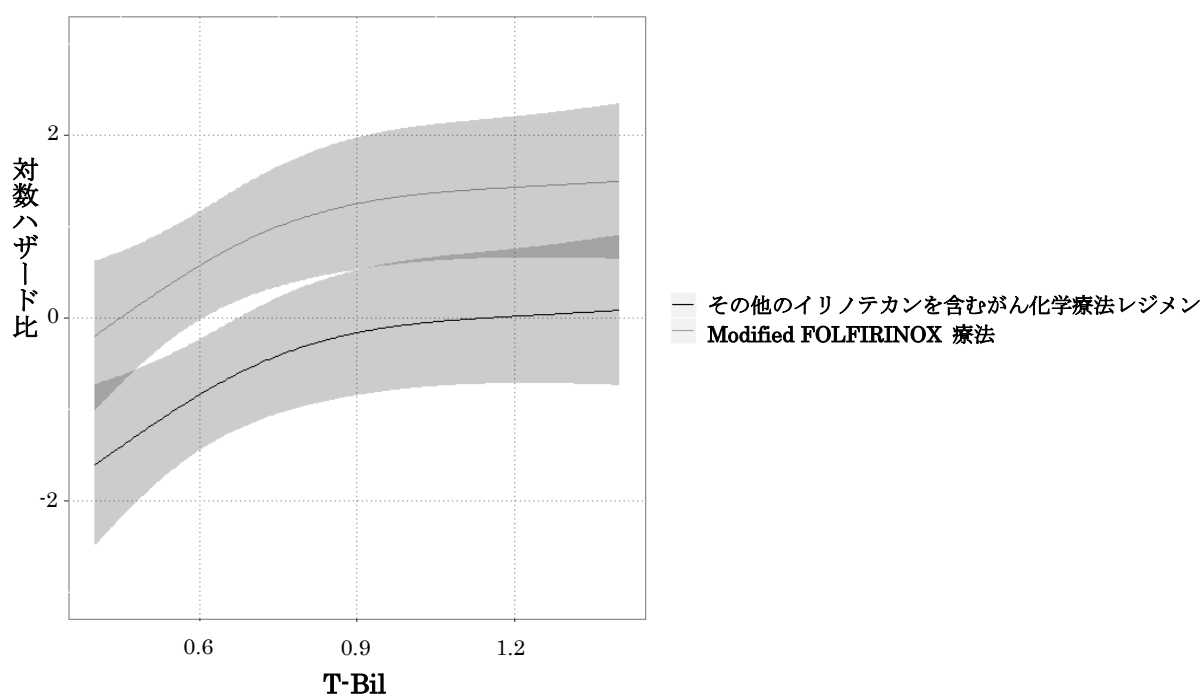


図 6 イリノテカンを含むがん化学療法を施行された患者の Cox 回帰モデルにおける制限付き 3 次スプラインを用いた重篤な好中球減少の発現と T-Bil の対数ハザード比

T-Bil: total bilirubin

表 11 イリノテカンを含むがん化学療法を施行された患者における重篤な好中球減少発現に関する多変量 Cox 比例ハザード解析

因子	ハザード比	95%信頼区間	p 値
mFOLFIRINOX 療法	4.11	2.15-7.86	< 0.001
UGT1A1 遺伝子多型の *6ヘテロあるいは*28ヘテロ接合	1.34	0.75-2.40	0.322
好中球数低値	0.77	0.49-1.19	0.239
喫煙歴有	0.70	0.36-1.33	0.272
胆管ステント又はドレナージ有	0.92	0.45-1.87	0.806
T-Bil 高値	1.85	1.23-2.78	0.004

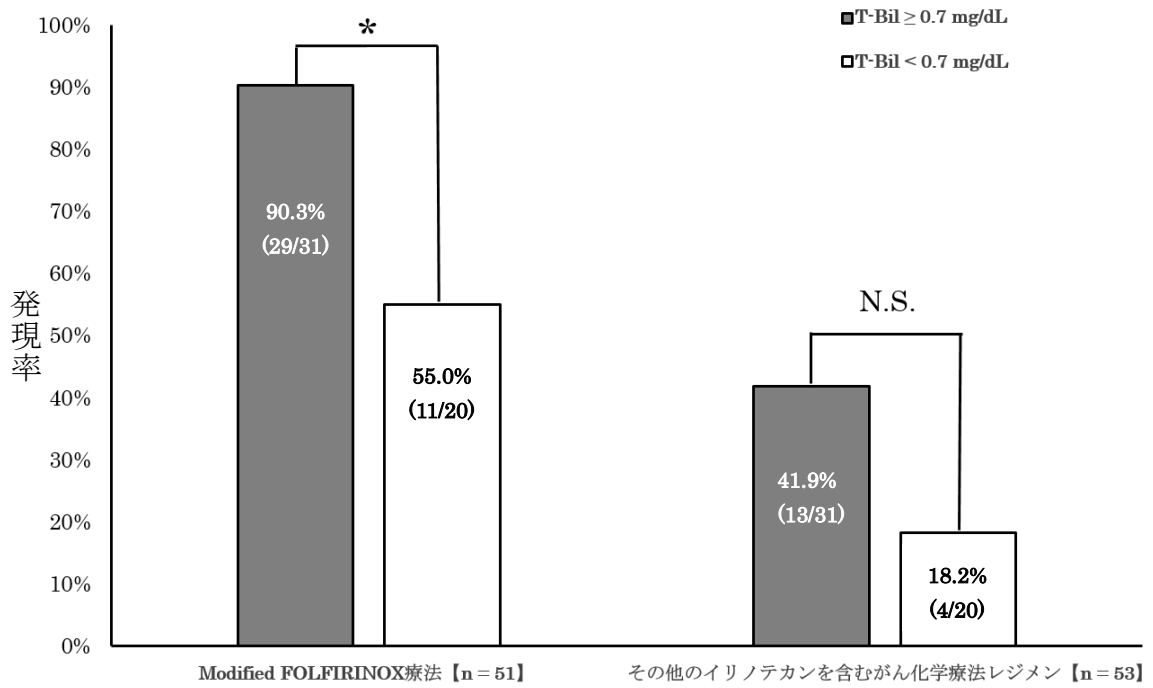
年齢および性別を調整因子とした。

mFOLFIRINOX: modified FOLFIRINOX, T-Bil: total bilirubin

された。VIF はいずれの変数においても 2 を超えることはなく、実質的に共線性は認められなかった。

3.4. T-Bil 値別の患者間における重篤な好中球減少の発現率の比較

ROC 解析にて、重篤な好中球減少発現に影響を与える T-Bil のカットオフ値は 0.7 mg/dL と算出され、その AUC は 0.676 であった (95% CI 0.574–0.778)。図 7 に示すように、mFOLFIRINOX 療法を施行された患者では、T-Bil 低値 (< 0.7 mg/dL) の患者と比較して T-Bil 高値 (\geq 0.7 mg/dL) の患者で重篤な好中球減少の発現率が有意に高かった (90.3% vs. 55.0%、 $p < 0.01$)。その他のイリノテカンを含むがん化学療法レジメンを施行された患者においても同様の傾向がみられたが、有意差は認められなかった (41.9% vs. 18.2%、 $p < 0.082$)。いずれの治療においても、FN の発現率は T-Bil 高値 (\geq 0.7 mg/dL) の患者で高い傾向がみられた (mFOLFIRINOX 療法 19.4% vs. 10.0%、 $p < 0.456$ 、その他のイリノテカンを含むがん化学療法 6.5% vs. 0%、 $p < 0.505$)。



Chi-square test, * $p < 0.01$, N.S.: not significant

図 7 T-Bil 値別の患者間における重篤な好中球減少の発現率の比較

T-Bil: total bilirubin

第4節 考察

イリノテカンはいくつのがん種に対して有効な抗がん薬であるが、有害事象として重篤な好中球減少が発現するリスクも有する^{1-4,13,38,40,76)}。本検討では、イリノテカンを含むがん化学療法を施行された mCRC 患者および aPC 患者を対象とし、*UGT1A1* 遺伝子多型以外の因子をターゲットとした重篤な好中球減少発現のリスク因子解析を行った。

本検討では、104 名中 56 名 (53.8%) の患者で grade \geq 3 の好中球減少が発現した。このうち、イリノテカンを含むがん化学療法を施行された mCRC 患者における重篤な好中球減少の発現率は、32.1%であった。既報にて、Ichikawa らはイリノテカンを含むがん化学療法を施行された mCRC 患者において、*UGT1A1* 遺伝子多型ワイルド群の患者では 25.2%、ヘテロ群の患者では 34.1% で grade 3 あるいは 4 の好中球減少が発現したことを報告しており⁷⁸⁾、本検討のデータと概ね一致している。一方で、mFOLFIRINOX 療法の国内第 II 相試験では、grade \geq 3 以上の好中球減少の発現率が 83.9% と高頻度であった⁷⁶⁾。本検討においても、mFOLFIRINOX 療法を施行された aPC 患者 51 名中 40 名 (78.4%) で重篤な好中球減少が発現した。

本検討では、「mFOLFIRINOX 療法」および「T-Bil 高値」がイリノテカンによる重篤な好中球減少発現のリスク因子として統計学的に有意であることを明らかにした。ビリルビンは、主としてヒトの肝臓や脾臓の網内系で老化赤血球のヘモグロビンから産生される生体内因子である。アルブミンと結合した間接ビリルビンは肝臓に運ばれ、ビリルビン UDP グルクロン酸トランスフェラーゼ (bilirubin UDP glucuronosyl transferase: B-UGT) によってグルクロン酸抱合を受ける。その後、水溶性の直接ビリルビンとして胆汁中に排泄される。ビリル

ビンとイリノテカンの体内動態の関連については多数の既報があり、ヒト肝の B-UGT 活性は *UGT1A1* 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型と密接に関連することが明らかとなっている⁶⁶⁾。さらに、イリノテカン、SN-38 および SN-38 グルクロン酸抱合体 (SN-38G) の AUC とビリルビン濃度はそれぞれ共変動の関係であり (イリノテカン $p = 0.02-0.05$ 、SN-38 $p < 0.0001$ 、SN-38G $p = 0.04$)⁷⁰⁾、SN-38 に対するグルクロン酸抱合活性の程度を示す AUC 比 (AUC_{SN-38}/AUC_{SN-38G}) はイリノテカンによる治療開始前の T-Bil と相関することが報告されている ($r^2 = 0.852$ 、 $p < 0.0001$)⁷⁹⁾。すなわち、UGT を介した SN-38 の代謝能は生体内の T-Bil 濃度に反映される可能性があり、実際に、本検討では mFOLFIRINOX 療法を施行された aPC 患者のうち T-Bil が高値 (≥ 0.7 mg/dL) の症例で重篤な好中球減少の発現率が著しく上昇した。さらに、イリノテカンを含むがん化学療法を施行された mCRC 患者においても同様の傾向がみられた。これら患者群では、*UGT1A1* を介したグルクロン酸抱合能の低下によって T-Bil および SN-38 の血漿中濃度が上昇し、より高い頻度でイリノテカンによる重篤な有害事象の発現を招いたことが示唆される。

一方で、T-Bil およびイリノテカンの代謝・排泄過程においては、他の因子に着目した報告も複数ある。UGT に関しては、*UGT1A7* や *UGT1A9* の遺伝子多型もイリノテカンによる有害事象発現の予測因子となることが明らかとなっている⁸⁰⁾。Organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) は薬物の肝細胞への取り込みを担っており、その遺伝子変異によってはトランスポーターの輸送活性が変化することが知られている^{81,82)}。また、肝細胞からの薬物の排出は ATP 結合カセットトランスポーター (ATP-binding cassette transporter: ABC) を介しており、これらトランスポーターの遺伝子変異はイリノテカンによる下痢や好中球減少の発現に影響を与える⁶⁰⁾。したがって、T-Bil およびイリノ

テカンの体内動態は *UGT1A1* のみならず複数のタンパク質群の遺伝子変異の影響を受けて変化しうるため、それらを総合的に評価するためには、対象患者の人数や治療レジメン（イリノテカンの投与量や併用薬の種類）に応じて各代謝過程と臨床像の関連について解析する必要がある。

本検討の **limitation** としては、単施設で実施された後ろ向き研究であり症例数が限られること、イリノテカンの血漿中濃度が測定されていないこと、上記のイリノテカンの代謝・排泄過程における他の因子の解析が十分でないことが挙げられる。

以上より、本検討では T-Bil 0.7 mg/dL 以上の aPC 患者のうち 90.3% で grade 3 以上の好中球減少が発現した。Cox 比例ハザード解析では、「mFOLFIRINOX 療法」および「T-Bil 高値」が重篤な好中球減少発現の独立したリスク因子として抽出された。したがって、mFOLFIRINOX 療法を導入する aPC 患者の治療開始前の T-Bil が 0.7 mg/dL 以上の場合は、イリノテカンの減量が推奨される。

第3章 Modified FOLFIRINOX 療法を施行された進行膵癌患者における重篤な好中球減少と抗腫瘍効果の関連

第1節 緒言

一般に、生存予後の最も悪いがん種のひとつである膵癌は、有効ながん化学療法レジメンの種類が限られている。一方で、患者が経験する有害事象は多種多様であり、場合によっては重症に至る例もある^{4,83)}。FOLFIRINOX 療法は、オキサリプラチン、イリノテカンおよび5-フルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU) を併用する triplet レジメンであり、進行膵癌 (advanced pancreatic cancer: aPC) の標準治療として用いられる。海外の多施設共同ランダム化比較試験である ACCORDS11 試験⁴⁾では、遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン単独療法の比較が行われた。奏功割合は FOLFIRINOX 療法群で 31.6%、ゲムシタビン単独療法群で 9.4% であり、全生存期間 (overall survival: OS) 中央値はそれぞれ 11.1 カ月および 6.8 カ月、無増悪生存期間中央値は 6.4 カ月および 3.3 カ月であった。FOLFIRINOX 療法は高い治療強度が期待されるが、重篤な有害事象の発現率が高く、日本人を対象とした臨床試験では grade 3-4 の好中球減少が 77.8% の頻度で発現している¹²⁾ (表 12)。その対策としてイリノテカンおよび 5-FU を減量する modified FOLFIRINOX 療法 (mFOLFIRINOX 療法) が開発され (図 8)、grade 3 以上の好中球減少の発現を 47.8% まで低下させることが可能となった¹³⁾。

表 12 イリノテカンを含む膀胱癌化学療法レジメンにおける主要な有害事象 (grade ≥ 3) の発現率 (%)

レジメン	悪心	嘔吐	下痢	貧血	血小板減少	好中球減少	FN	引用文献
FOLFIRINOX	N/A	14.5	12.7	7.8	9.1	45.7	5.4	4
FOLFIRINOX (日本)	8.3	N/A	8.3	11.1	11.1	77.8	22.2	12
mFOLFIRINOX (日本)	8.7	N/A	10.1	4.3	2.9	47.8	8.7	13

mFOLFIRINOX: modified FOLFIRINOX, N/A: not applicable

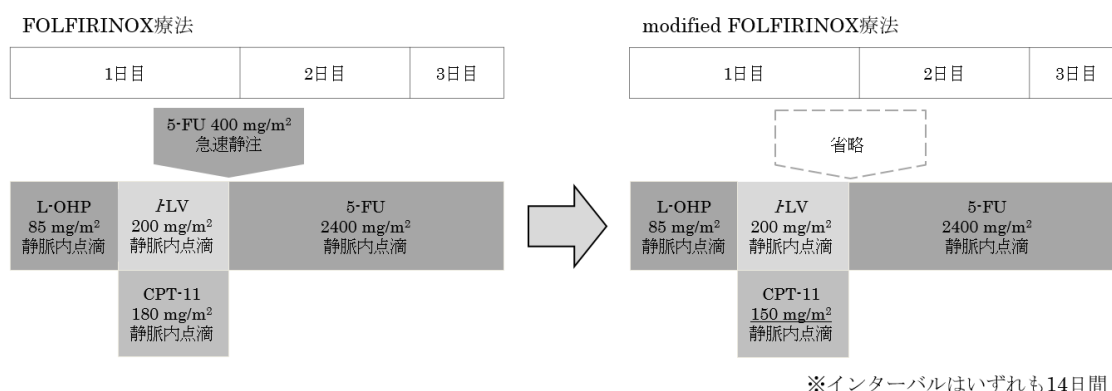


図 8 FOLFIRINOX 療法と modified FOLFIRINOX 療法の治療スケジュール^{12,13)}

5-FU: 5-フルオロウラシル, CPT-11: イリノテカン塩酸塩, FLV: レボホリナート, L-OHP: オキサリプラチン

がん化学療法時に発現する好中球減少^{84,85)}や末梢神経障害⁸⁶⁾、下痢⁸⁷⁾等の重篤な有害事象によって患者の quality of life (QOL)は著しく低下し、安全性の維持を目的として治療の延期・中止や抗がん薬の減量を要する場合がある。抗がん薬の相対用量強度 (relative dose intensity: RDI)が低下すれば、がん化学療法の治療効果の減弱につながる可能性がある。例えば、非小細胞肺癌に対するイリノテカンとシスプラチンの併用療法では、*UGT1A1*6*のワイルド群あるいはヘテロ群の患者と比較して、ハイリスク群の患者で grade 4 の好中球減少が高頻度

で発現し、無増悪生存期間や OS 中央値が有意に短縮した報告がある³²⁾。転移性大腸癌 (metastatic colorectal cancer: mCRC)を対象としたイリノテカンを含むがん化学療法では、*UGT1A1*28* のワイルド群よりもヘテロ群あるいはハイリスク群の患者において下痢および好中球減少の発現率が有意に高く、OS 中央値は短い傾向がみられた³³⁾。胃癌の三次治療としてイリノテカンを用いた報告では、*UGT1A1* 遺伝子多型のハイリスク群の患者で grade 3 以上の有害事象の発現率が高く、ワイルド群あるいはヘテロ群の患者と比較して OS および治療継続期間 (time to treatment failure: TTF)が短い傾向がみられた³⁴⁾。なお、イリノテカンの RDI は、ワイルド群で 77.6%、ヘテロ群で 70.3%、ハイリスク群で 52.5%であった。これらの報告では、イリノテカンの代謝活性が低下した患者集団においてより高頻度で重篤な有害事象が発現し、抗がん薬の治療効果が減弱していた。

一方で、がん化学療法における好中球減少等の骨髄抑制の発現が、患者の良好な予後を予測するマーカーに成りえることを示した報告もある。例えば、FOLFOX 療法を施行された mCRC 患者では、発現した好中球減少の grade と生存期間の延長が関連しており、重篤 (grade 3-4)な好中球減少が発現した患者では軽度 (grade 1-2)の好中球減少が発現した患者と比較してより良好な治療成績が得られている³⁵⁾。さらに、ゲムシタビン単独療法あるいはゲムシタビンと他剤の併用療法を施行された aPC 患者では、治療初期に好中球減少が発現した患者において、発現しなかった患者と比較して OS 中央値の有意な延長が認められた³⁶⁾。別の報告では、ゲムシタビン単独療法を施行された転移性膵癌患者を対象に、grade 3 の好中球減少が発現した患者、grade 1-2 の好中球減少が発現した患者および好中球減少が発現しなかった患者の 3 群間で治療効果を比較したところ、発現した好中球減少の grade が上昇するにしたがって OS 中央

値の延長が認められた³⁷⁾。以上より、好中球減少の発現が患者の予後に与える影響は、がん種やがん化学療法レジメンの種類によって異なる。その関連性を明らかにし、がん化学療法の治療効果を予測することは、有害事象が発現した場合の抗がん薬の休薬・減量等の治療方針の決定に応用できる。

本章では、重篤な好中球減少の発現が患者の予後予測因子として有用であるかを明らかにするために、一次治療として mFOLFIRINOX 療法を施行された aPC 患者を対象に重篤な好中球減少の発現と OS の関連性について評価した。

第2節 方法

2.1. 対象患者

対象は、岐大病院で2014年1月から2018年5月までの期間に、一次治療としてmFOLFIRINOX療法を施行されたaPC患者とした。このうち、初回投与時のイリノテカンが減量された患者および施行サイクル数が3サイクル未満の患者は、本検討の解析対象から除外した。残る患者について、診療録より抽出したデータを後方視的に解析した。

2.2. 倫理的背景

本検討は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号: 26-156）。

2.3. がん化学療法レジメン

mFOLFIRINOX療法は、1サイクルあたりのインターバルを2週間とし、オキサリプラチン（85 mg/m²）、レボホリナート（200 mg/m²）、イリノテカン（150 mg/m²）および5-FU（2400 mg/m²、46時間持続静注）を併用する。各抗がん薬の休薬・減量基準はmFOLFIRINOX療法の国内第II相試験⁷⁶⁾のプロトコルに準じ、grade 3以上の好中球減少あるいは血小板減少、発熱性好中球減少症、血清T-Bilの上昇（> 3 mg/dL）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（aspartate aminotransferase: AST）およびアラニントランスアミナーゼ（alanine aminotransferase: ALT）の上昇（> 150 U/L）、血清クレアチニン（serum creatinine: SCr）の上昇（> 1.5 mg/dL）、grade 3以上の末梢神経障害あるいは下痢のいずれかひとつでも発現した場合は、抗がん薬の投与を延期した。治療の再

開は、これら有害事象からの回復が確認された後とし、再開時のオキサリプラチン、イリノテカンおよび5-FUはそれぞれ、65 mg/m²、120 mg/m²および1200 mg/m²に減量した。減量した抗がん薬の再増量は行わないこととした。

2.4. 有害事象の評価

有害事象の評価項目は、血液毒性として好中球減少、白血球減少および血小板減少、非血液毒性として悪心、嘔吐、口内炎、味覚障害、末梢神経障害および下痢とした。各有害事象は、有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) ver. 4.0に基づいてグレード評価した⁶³⁾。有害事象の評価期間は、mFOLFIRINOX療法が施行されている全期間とした。好中球減少以外の有害事象の発現率は、重篤な好中球減少が発現した患者 (発現群)と発現しなかった患者 (非発現群)で比較した。

2.5. 重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子解析

既報にて、*UGT1A1*遺伝子多型の*6ヘテロあるいは*28ヘテロ接合、治療開始時の好中球数低値および血清T-Bil高値は、それぞれイリノテカンを含むがん化学療法を施行された進行大腸癌患者において、重篤な好中球減少発現のリスク因子として報告されている⁷⁸⁾。これら因子を用いて、Cox比例ハザード解析によって本検討における重篤な好中球減少発現のリスク因子を解析した。なお、年齢と性別を調整因子とした。好中球数およびT-Bil値は連続変数として扱った。

2.6. 有効性の評価

mFOLFIRINOX療法の有効性に関する主要評価項目としてOSを用い、腫瘍縮小率およびTTFを副次評価項目とした。OSは治療開始から死亡までの期間とし、

TTFは治療開始から終了までの期間とした。腫瘍縮小率は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (response evaluation criteria in solid guideline: RECIST) ver. 1.1に基づき、完全奏功 (complete response: CR)、部分奏功 (partial response: PR)、病勢安定 (stable disease: SD)および病勢進行 (progressive disease: PD)のいずれかに評価した⁶⁴⁾。奏効率 (overall response rate: ORR)をCR + PRとし、病勢コントロール率 (disease control rate: DCR)をCR + PR + SDとした。OSおよびTTFについては、好中球減少のgradeとの相関性を検討した。

2.7. 生存期間の延長に関連するリスク因子解析

既報にて、遠隔転移の存在⁸⁸⁾、C反応性タンパク質 (C-reactive protein: CRP)⁸⁸⁻⁹⁰⁾、腫瘍マーカーであるcarbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)^{89,91,92)}、好中球/リンパ球比 (neutrophil/lymphocyte ratio: NLR)^{90, 93-98)}およびmodified Glasgow Prognostic Score (mGPS)^{93,99)}は、膵癌患者の予後予測因子として報告されている。これら因子による交絡バイアスの影響を明らかにするために、年齢と性別を調整因子としてOS延長に関するCox比例ハザード解析を行った。なお、CRP、CA19-9、NLRおよびmGPSは連続変数として扱った。続いて、本解析にて抽出された因子および年齢を調整因子とし、aPC患者のOS延長に関する重篤な好中球減少発現のハザード比を算出した。なお、重篤な好中球減少の発現は、時間変動型共変量として扱った。

2.8. 統計解析

データは、Statistics Program for Social Science for Windows ver. 22 (SPSS、日本IBM、東京)およびR software ver. 3.5.1 (www.r-project.org)を用いて解析

した。 p 値が0.05未満を統計学的有意水準とした。患者背景のうちパラメトリックデータについては中央値、25パーセンタイルおよび75パーセンタイルで表記し、ノンパラメトリックデータについては頻度 (%)で示した。重篤な好中球減少発現が時間依存的に変化する暴露であることを考慮して、The Simon and Makuch's modified Kaplan-Meier生存曲線を用いた¹⁰⁰⁾。一次解析では共変量による調整を行い、Cox比例ハザード解析にて重篤な好中球減少発現とOSの関連性を評価した。共変量はオーバーフィッティングを回避するために2つの変数に限定し、臨床的知見と既報の研究に基づいて臨床転機および重篤な好中球減少発現との強い関連性が想定される年齢およびNLRを採用した。続いて二次解析では、Cox回帰モデルにて重篤な好中球減少発現と潜在的なリスク因子の関連性を評価した。本解析の信頼性については、ブートストラップ法を用いてオーバーフィッティングをキャリブレーション・プロットからオプティミズムパラメータとして定量化し内部検証した。ブートストラップ法では、復元抽出として150のリサンプリングを施行した。相関係数 r^2 は、好中球減少のgradeとOSあるいはTTF間の関連性を示す線形性の指標として算出した。

第3節 結果

3.1. 対象患者および患者背景

2014年1月から2018年5月までの期間に、一次治療として mFOLFIRINOX 療法を施行された aPC 患者は 69 名であった。対象患者のうち、初回投与時のイリノテカンが減量された患者 11 名および施行サイクル数が 3 サイクル未満の患者 7 名は本検討の解析対象から除外した (図 9)。残る 51 名の患者を解析対象とした。

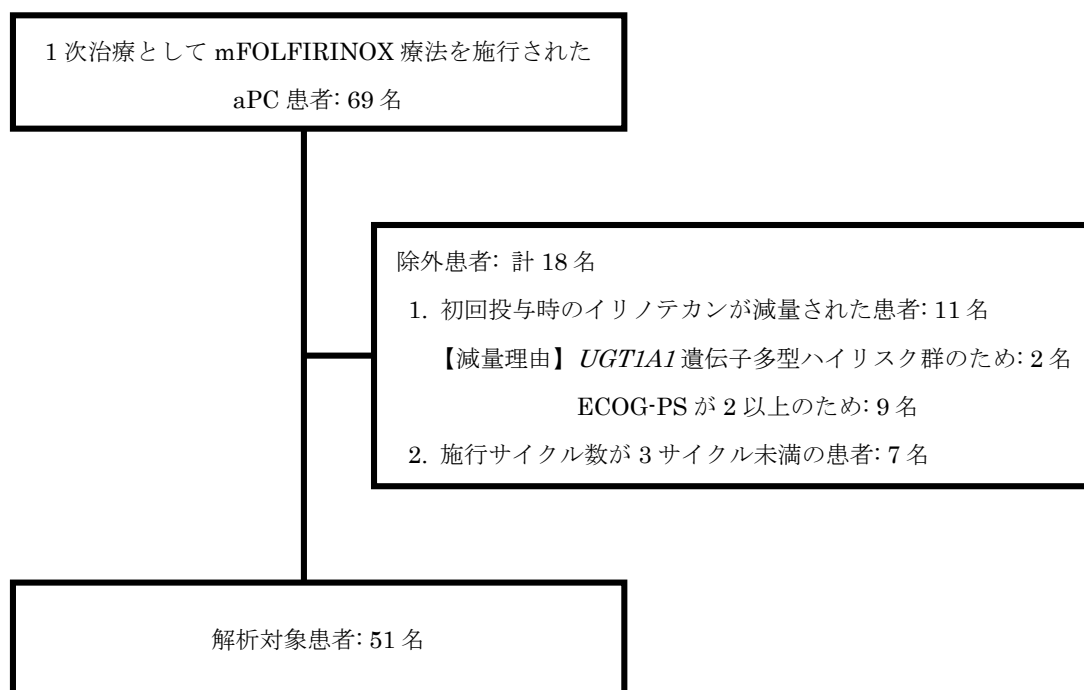


図9 一次治療として mFOLFIRINOX 療法を施行された aPC 患者のコンソートダイアグラム

aPC: advanced pancreatic cancer, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, mFOLFIRINOX: modified FOLFIRINOX

解析対象患者 51 名のうち、男性は 30 名 (58.8%)、女性は 21 名 (41.2%)であり、年齢の中央値は 64 歳であった (表 13)。UGT1A1 遺伝子多型のヘテロ接合の発現率は 37.3%であり、内訳として、UGT1A1*6/*1 は 19.6%、UGT1A1*28/*1 は 17.6%の患者で発現した。mFOLFIRINOX 療法の各抗がん薬の初回投与量は、すべての患者でイリノテカン 150 mg/m²、オキサリプラチン 85 mg/m²、5-FU 2400 mg/m²であった。

全期間における重篤な好中球減少 (grade ≥ 3)の発現率は、76.5% (39/51 例)であった。発現した 39 例のうち 32 例 (82%)は 1 サイクル目で重篤な好中球減少が発現しており、2 サイクル目 (4 例、10%)や 3 サイクル目 (3 例、8%)で発現する患者もあった。いずれの患者においても顆粒球コロニー形成刺激因子 (granulocyte-colonystimulating factor: G-CSF)製剤の予防投与は行われず、重篤な好中球減少が発現した 39 例中 34 例で、治療として G-CSF 製剤が投与された。イリノテカン、オキサリプラチンおよび 5-FU の RDI は、発現群でそれぞれ 0.73、0.49 および 0.65 であり、非発現群でそれぞれ 0.84、0.74、0.83 であった。発現群では、非発現群と比較して各抗がん薬の RDI が有意に低下した (イリノテカン $p = 0.034$ 、オキサリプラチン $p < 0.001$ 、5-FU $p < 0.001$)。

表 13 患者背景

患者数 (男/女)	51	(30/21)
年齢 (最小-最大)	64	(49-74)
<i>UGT1A1</i> 遺伝子多型 *6 ヘテロあるいは *28 ヘテロ接合 (有/無)	37.3	(19/32)
身長 (cm)	162	(156.0-166.5)
体重 (kg)	57	(49.0-61.5)
体表面積 (m ²)	1.58	(1.51-1.69)
Body Mass Index	21.3	(19.1-23.7)
AST (U/L)	20	(16-31)
ALT (U/L)	19	(13-34)
SCr (mg/dL)	0.69	(0.53-0.82)
T-Bil (mg/dL)	0.7	(0.5-0.8)
好中球数 (/ μ L)	3560	(2955-4455)
白血球数 (/ μ L)	5460	(4835-6345)
ヘモグロビン (g/dL)	12.2	(11.5-13.1)
血小板数 (10 ⁴ / μ L)	19.7	(16.1-24.6)
HbA1c (%)	6.2	(5.7-6.8)
CRP (mg/dL)	0.29	(0.05-1.42)
CA19-9 (U/mL)	578.9	(141.5-3983.7)
胆管ステント又はドレナージ (% , 有/無)	29.4	(15/36)
遠隔転移 (% , 有/無)	54.9	(28/23)
NLR	2.89	(2.22-3.85)
mGPS (0/1/2)		(33/10/7)
各抗がん薬の初回投与量		
イリノテカン (mg/m ²)		150
オキサリプラチン (mg/m ²)		85
5-フルオロウラシル (mg/m ²)		2400

特筆ない限り、データは中央値、25 パーセンタイルおよび 75 パーセンタイルで示した。

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, SCr: serum creatinine, T-Bil: total bilirubin, HbA1c: hemoglobin A1c, CRP: C-reactive protein, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, mGPS: modified Glasgow Prognostic Score

3.2. 重篤な好中球減少が発現した群と非発現群間における mFOLFIRINOX 療法の有効性の比較

重篤な好中球減少が発現した群では、非発現群と比較して、OS 中央値が有意に延長した[21.3 カ月 {95%信頼区間 (confidence interval: CI) 15.2–NA} vs. 8.9 カ月 (95% CI 6.6–NA)、 $p = 0.020$ 、NA: 算出不可、図 10]。

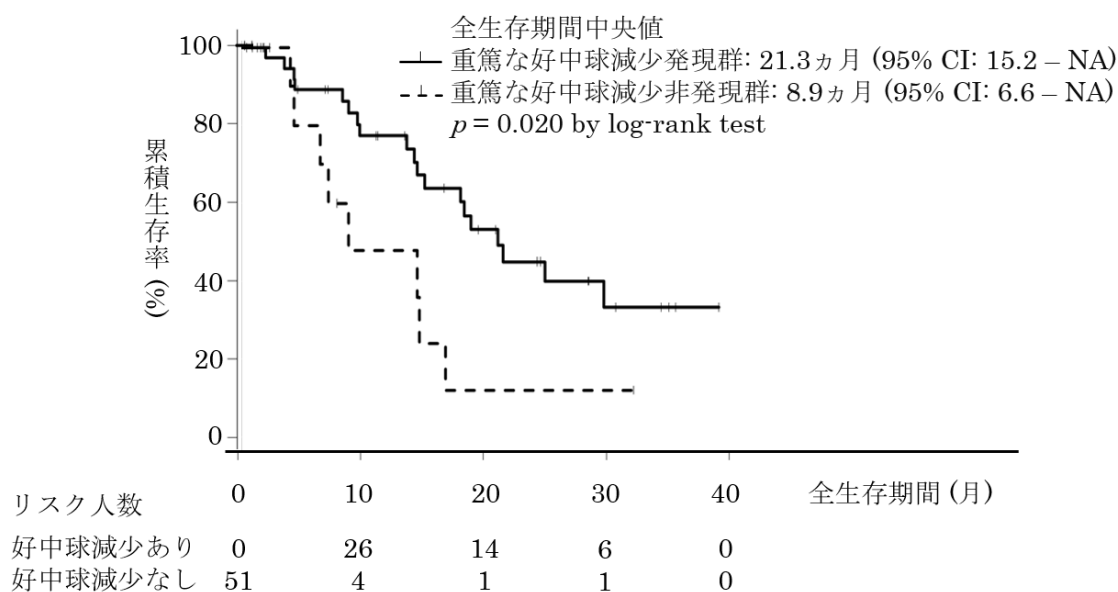


図 10 重篤な好中球減少が発現した群と非発現群間における mFOLFIRINOX 療法の全生存期間の比較

95% CI: 95% confidence interval, NA: 算出不可

表 14 mFOLFIRINOX 療法を施行された進行膵癌患者の全生存期間に関する Cox 比例ハザード解析

因子	ハザード比	(95%信頼区間)	p 値
重篤な好中球減少	0.40	(0.17–0.95)	0.039
年齢 (IQR: 59–68)	0.90	(0.48–1.69)	0.738
NLR (IQR: 2.2–3.8)	1.25	(1.02–1.52)	0.029

重篤な好中球減少は時間依存型共変量として扱い、年齢および NLR を調整因子とした。

IQR: interquartile range, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio

時間変動型共変量として重篤な好中球減少の発現を評価した Cox 比例ハザード解析では、OS 延長に関連する独立した因子として重篤な好中球減少の発現が抽出された [ハザード比 (hazard ratio: HR) = 0.4 (95% CI 0.17–0.95)、 $p = 0.039$ 、表 14]。Cox 回帰モデルの内部検証で推定されるオプティミズムパラメータは 0.19 であり、オーバーフィッティングは否定された。

TTF の中央値は、重篤な好中球減少発現群でより延長する傾向がみられた [7.0 カ月 (95% CI 1.9–24.5) vs. 3.7 カ月 (95% CI 2.0–12.1)、HR = 0.49 (95% CI 0.22–1.09)、 $p = 0.079$ 、表 15]。統計学的な有意差はないものの、非発現群と比較して、発現群の 1 年生存率はより高値であった [71.8% vs. 41.7%、オッズ比 = 3.56 (95% CI 0.93–13.65)、 $p = 0.085$]。ORR および DCR についても、2 群間で同様の傾向がみられた (ORR 35.9% vs. 16.7%、 $p = 0.296$ 、DCR 76.9% vs. 66.7%、 $p = 0.474$)。

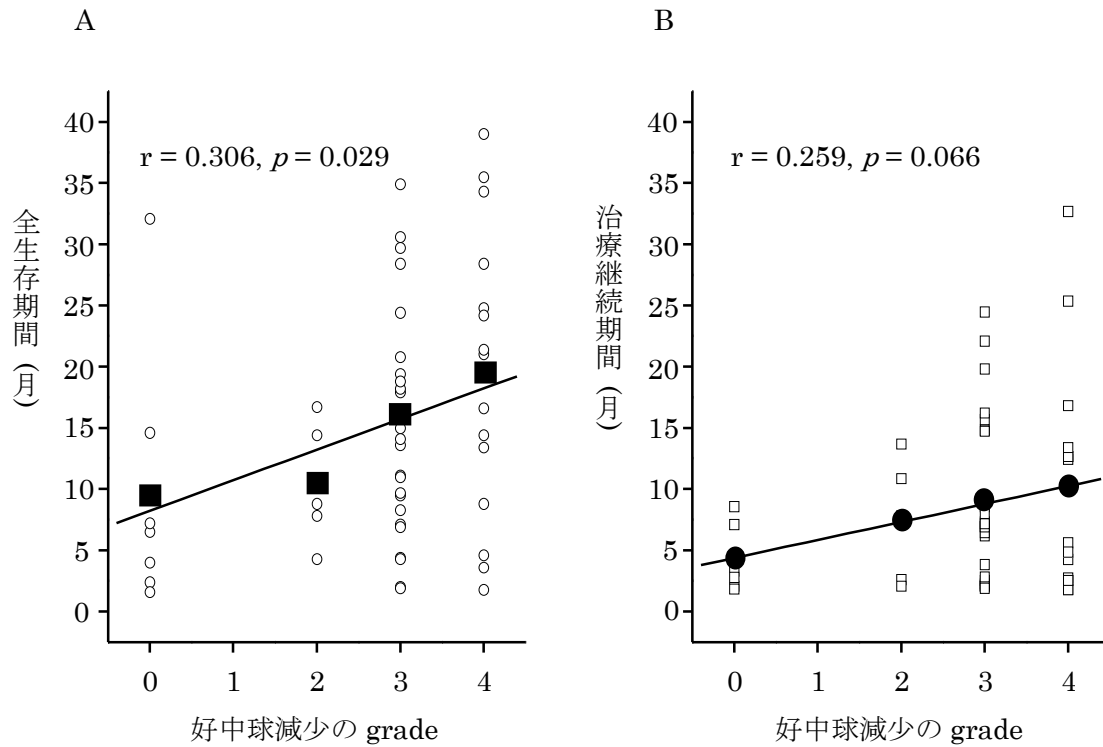
また、好中球減少の grade と OS の間には有意な相関性が認められ ($r = 0.306$ 、 $p = 0.029$ 、図 11A)、TTF についても同様にその傾向がみられた ($r = 0.259$ 、 $p = 0.066$ 、図 11B)。

表 15 重篤な好中球減少が発現した群と非発現群間における mFOLFIRINOX 療法の有効性の比較

有効性	重篤な好中球減少非発現群		重篤な好中球減少発現群		p 値*
	(n = 12)		(n = 39)		
治療継続期間中央値 (カ月, 95%信頼区間)	3.7	(2.0–12.1)	7	(1.9–24.5)	0.079
腫瘍縮小率					
奏効率 (CR + PR)	16.7	(2/12)	35.9	(14/39)	0.296
病勢コントロール率 (CR + PR + SD)	66.7	(8/12)	76.9	(30/39)	0.474
1 年生存率 (%)	41.7	(5/12)	71.8	(28/39)	0.085

* Fisher's exact probability test

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease



Pearson product-moment correlation coefficient

図 11 mFOLFIRINOX 療法を施行された進行膵癌患者における好中球減少の grade と全生存期間 (A)および治療継続期間 (B)の相関性

表 16 mFOLFIRINOX 療法を施行された進行膵癌患者の全生存期間に関する Cox 比例ハザード解析

因子	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	(95%信頼区間)	<i>p</i> 値	ハザード比	(95%信頼区間)	<i>p</i> 値
遠隔転移有	2.07	(0.83-5.16)	0.119	2.11	(0.84-5.30)	0.113
CRP	1.01	(0.84-1.22)	0.908	0.99	(0.82-1.21)	0.953
CA19-9	1.00	(0.99-1.00)	0.122	1.00	(0.99-1.00)	0.181
NLR	1.18	(1.02-1.36)	0.030	1.15	(1.00-1.34)	0.048
mGPS	0.90	(0.55-1.47)	0.676	0.92	(0.56-1.53)	0.755

多変量解析では、年齢および性別を調整因子とした。

CRP: C-reactive protein, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, mGPS: modified Glasgow Prognostic Score

3.3. その他の因子と全生存期間の関連

表 16 に示すように、Cox 比例ハザード解析において、OS 延長に関連する独立した因子として NLR が抽出された [HR = 1.15 (95% CI 1.00–1.34)、 $p = 0.048$]。

3.4. 重篤な好中球減少の発現に関するリスク因子

Cox 比例ハザード解析にて、grade 3 の好中球減少が発現するまでの期間と治療開始時点で患者が保有する因子との関係性を評価した。好中球数および血清総ビリルビン (total bilirubin: T-Bil) は連続変数として扱った。本解析によって、重篤な好中球減少のリスク因子として T-Bil が抽出された [HR = 2.65 (95% CI 1.13–6.19)、 $p = 0.024$ 、表 17]。

表 17 mFOLFIRINOX 療法を施行された進行膵癌患者の重篤な好中球減少発現に関する Cox 比例ハザード解析

因子	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	(95%信頼区間)	p 値	ハザード比	(95%信頼区間)	p 値
<i>UGT1A1</i> 遺伝子多型 *6 ヘテロ あるいは *28 ヘテロ接合	1.41	(0.74–2.70)	0.300	1.35	(0.69–2.65)	0.373
好中球数	1.00	(0.99–1.00)	0.062	1.00	(0.99–1.00)	0.074
T-Bil	2.79	(1.30–6.10)	0.010	2.65	(1.13–6.19)	0.024

多変量解析では、年齢および性別を調整因子とした。

T-Bil: total bilirubin

3.5. 重篤な好中球減少が発現した群と非発現群間におけるその他の有害事象の比較

悪心 (grade ≥ 2)、嘔吐 (grade ≥ 1)、口内炎 (grade ≥ 2)、味覚障害 (grade ≥ 2)、末梢神経障害 (grade ≥ 2)、下痢 (grade ≥ 2) および血小板減少 (grade ≥ 2)

の発現率に関して、重篤な好中球減少発現群と非発現群間で有意差は認められなかった (表 18)。

表 18 重篤な好中球減少が発現した群と非発現群間におけるその他の有害事象の比較

有害事象	好中球減少非発現群 (n = 12)		好中球減少発現群 (n = 39)		p 値*
	%	(有/無)	%	(有/無)	
悪心 (grade ≥ 2)	58.3	(7/5)	53.8	(21/18)	1.000
嘔吐 (grade ≥ 1)	8.3	(1/11)	10.3	(4/35)	1.000
口内炎 (grade ≥ 2)	16.7	(2/10)	20.5	(8/31)	1.000
味覚異常 (grade ≥ 2)	8.3	(1/11)	25.6	(10/29)	0.422
末梢神経障害 (grade ≥ 2)	41.7	(5/7)	28.2	(11/28)	0.481
下痢 (grade ≥ 2)	33.3	(4/8)	25.6	(10/29)	0.751
白血球減少 (grade ≥ 3)	33.3	(4/8)	100	(39/0)	< 0.001
血小板減少 (grade ≥ 2)	16.7	(2/10)	25.6	(10/29)	0.706

* Fisher's exact probability test

第4節 考察

mFOLFIRINOX 療法は aPC の一次治療として使用される代表的ながん化学療法レジメンであり、本療法では好中球減少等の重篤な有害事象が高頻度で発現する。本検討においても、mFOLFIRINOX 療法が施行された aPC 患者の 76.5%で grade 3-4 の好中球減少が発現し、次サイクル以降の有害事象を軽減する目的で各抗がん薬が減量された。そのため、重篤な好中球減少が発現した群では、発現しなかった群と比較してオキサリプラチン、イリノテカンおよび 5-FU の RDI がそれぞれ有意に低値であった。本来、治療の延期および中止や抗がん薬の減量に伴って抗がん薬の RDI がより低値となれば、治療効果の減弱が懸念される。

本検討では、The Simon and Makuch's modified Kaplan-Meier 生存曲線にて重篤な好中球減少が発現した群では、非発現群と比較して OS が有意に延長した。Cox 比例ハザード解析では OS の延長に関連する独立した因子として重篤な好中球減少の発現が抽出され、好中球減少の grade と OS の間には統計学的に有意な相関性が認められ、TTF についてもその傾向がみられた。その他の有効性の指標として解析した 1 年生存率、ORR および DCR についても、重篤な好中球減少が発現した群でより良好な傾向がみられた。以上の結果から、重篤な好中球減少の発現は、mFOLFIRINOX 療法を施行された aPC 患者の予後予測因子として有用である可能性がある。既報においても、ゲムシタビンを含むがん化学療法が施行された aPC 患者を対象とする解析では、重篤な好中球減少が発現した患者の OS が発現しなかった患者と比較して有意に延長した³⁶⁾。転移性膵癌患者に対するゲムシタビン単独療法では、grade 3 未満の好中球減少が発現した患者よりも grade 3 の好中球減少が発現した患者でより良好な治療効果

を得た³⁷⁾。これら既報と本検討では膵癌化学療法として投与された抗がん薬の種類は異なるものの、抗がん薬の有効性と好中球減少の発現に関して共通の関連性がある。

重篤な好中球減少の発現がより良好な予後と関連するメカニズムのひとつとして、好中球の機能によって惹起される腫瘍増殖が重篤な好中球減少の発現によって抑制された可能性が考えられる。好中球は白血球の中で最も多くの数を占める顆粒球であり、通常、細菌感染等の急性炎症時に生体防御反応を示す。一方、全身炎症状態を呈する担癌患者においては、活性化した好中球が種々のサイトカインを産生することで悪液質を助長し、血管新生の促進や抗腫瘍免疫の抑制を介して腫瘍増殖に寄与すると考えられている^{101,102)}。好中球数とリンパ球数の比で示される NLR は多数の癌種の予後との関連が報告されており、膵癌患者においても低値の NLR が良好な予後を予測する因子となることが明らかとなった^{103,104)}。すなわち、膵癌患者における好中球数の変遷は、疾患の病勢を反映しうる。

さらに、重篤な好中球減少が発現した患者においては、抗がん薬による骨髄機能の抑制が予後の改善に寄与する可能性が考えられる。骨髄由来免疫抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell: MDSC) は、炎症状態や担癌状態下の末梢血や腫瘍組織で増加する未熟な細胞群であり、腫瘍の微小環境でサイトカインの産生や免疫担当細胞の不活性化を介して、腫瘍に対する免疫抑制活性を示す¹⁰⁵⁾。膵癌をはじめとした担癌患者では健常人と比較して末梢血中に存在する MDSC が増加しており¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁾、5-FU やシスプラチン、ゲムシタビン等の一部の抗がん薬によって MDSC が低下することが知られている^{111,112)}。特に、5-FU はカスパーゼ 3 およびカスパーゼ 7 の活性化を介してゲムシタビンよりも強く MDSC のアポトーシスを誘導する¹¹¹⁾。この作用は、5-FU の作用点であるチミジル酸

シンターゼ活性が低下している場合により強力に働く。5-FU による MDSC 低下の正確なメカニズムは明らかになっていないが、本検討で重篤な好中球減少が発現した患者では、mFOLFIRINOX 療法中の 5-FU を中心とした抗がん薬の作用によって腫瘍の微小環境に存在する MDSC 活性が強く抑制され、その結果として T リンパ球による抗腫瘍免疫が回復し、生存期間の延長に繋がったことが想定される。好中球減少を介した mFOLFIRINOX 療法の作用によって隣癌組織やその周辺の腫瘍増殖機構の抑制あるいは MDSC による抗腫瘍免疫の抑制が実際にどの程度発現するかは、今後の研究でさらに追及すべき課題である。

本検討では、重篤な好中球減少発現のリスク因子として T-Bil が統計学的に抽出された。これは、mFOLFIRINOX 療法に含まれるイリノテカンと T-Bil の代謝・排泄が同様の経路を辿ることに起因すると考えられる。薬物代謝を介したメカニズムとしては、腫瘍が有する遺伝的素因による腫瘍内薬物代謝酵素の作用が抗がん薬の毒性発現に寄与し¹¹³⁾、毒性だけでなく抗がん薬に対する感受性にも影響を与え、臨床経過に反映された可能性がある。重篤な好中球減少が発現した患者ではより良好な抗腫瘍効果を得た一方で、RDI が有意に低下したことを考慮すると、この患者群における各抗がん薬の必要投与量は通常用量よりも低く見積もられる。現時点では、mFOLFIRINOX 療法で使用された各抗がん薬およびそれらの代謝物の血漿中濃度が測定されていないため、上記の仮説の検証は困難である。また、本検討は単施設で実施された後ろ向き研究であり、症例数が限られることも limitation として挙げられる。

以上より、mFOLFIRINOX療法を施行されたaPC患者において、重篤な好中球減少の発現がより良好な予後と関連すること明らかにした。したがって、重篤な好中球減少の発現は、本治療の予後予測因子として有用であると考えられる。今後は、その背景にある抗腫瘍メカニズムを解明し、より有効で安全な

がん化学療法を確立していくことが求められる。

総括

イリノテカンを含む殺細胞性抗がん薬の多くは高い頻度で有害事象が発現し、治療域が狭いため、身長および体重から算出される体表面積を用いて投与量が決定される¹¹⁴⁾。イリノテカンの用量は適応となるがん種や併用薬の有無によって設定が異なり、特に、大腸癌および膵癌では 150 mg/m^2 および 180 mg/m^2 と比較的高用量で投与される。このような用量設定は体表面積と抗がん薬の全身クリアランスが相関する場合に有用であるが、必ずしも薬物の吸収・分布・代謝・排泄の理論や既知のデータに基づいたものではない。さらに、イリノテカンにおける好中球減少や下痢を例にみるように⁶⁰⁾、特定の有害事象の発現が抗がん薬の用量規制因子となりうる場合もある。これら有害事象のリスク因子解析は多数存在するが、具体的な減量の指針は十分に検討されていない。本研究では、「イリノテカンの層別化医療」の構築を目指し、イリノテカンの用量設定に関連する3つの検討を行った。

イリノテカンは、活性代謝物 SN-38 の代謝過程に関連する *UGT1A1* 遺伝子多型の存在が毒性のリスク上昇に影響を及ぼす²¹⁻²³⁾。*UGT1A1* 遺伝子多型の解析は2008年11月から保険適用となり、岐大病院ではイリノテカン投与される大腸癌および膵癌患者全例に対して検査を実施している。第1章ではこの遺伝的素因に着目し、二次治療としてイリノテカンを含むがん化学療法を施行された転移性大腸癌患者における *UGT1A1* 遺伝子多型に基づいたイリノテカンの用量設定を検討した。*UGT1A1* 遺伝子多型ハイリスク群の患者においてイリノテカンの初回投与量 (150 mg/m^2) を20%減量 (120 mg/m^2) したところ、治療継続期間、奏効率および病勢コントロール率に関して、ワイルド群およびヘテロ群と比較して有意差は認められなかった。重篤な好中球減少はハイリスク群で

50.0%と最も高い頻度で発現したが、その他の有害事象を含めて他群との間に有意差は認められなかった。したがって、ハイリスク群のイリノテカンの初回投与量として20%減量(120 mg/m²)することが推奨できると考えられた。本検討では、安全性のみならず有効性を含めた双方の観点からハイリスク群における減量方法を評価した点で、臨床的にも有用な新たな知見が得られた。

第2章では *UGT1A1* 遺伝子多型ワイルド群およびヘテロ群の患者に着目し、高用量イリノテカンを投与された転移性大腸癌および進行膵癌患者における重篤な好中球減少と血清ビリルビン値の関連について検討した。重篤な好中球減少発現の独立したリスク因子として「mFOLFIRINOX療法」および「T-Bil高値」が抽出され、ROC解析では重篤な好中球減少発現に影響を与えるT-Bilのカットオフ値が0.7 mg/dLと算出された。mFOLFIRINOX療法が施行された進行膵癌患者のうち、治療開始前のT-Bilが0.7 mg/dL以上の患者では90.3%と高頻度で重篤な好中球減少が発現した。よって、この患者群では重篤な好中球減少発現を回避する目的でイリノテカンの減量が推奨されることが示唆された。本検討では、イリノテカンの毒性を予測する指標として内因性のマーカーであるT-Bilが見出されている。このような日常診療で用いられる臨床検査値は実臨床での応用が比較的容易であり、汎用性の高い結果が得られたと考える。

第3章では、mFOLFIRINOX療法を施行された進行膵癌患者における重篤な好中球減少の発現と抗腫瘍効果の関連について検討した。重篤な好中球減少が発現した群では非発現群と比較して各抗がん薬のRDIが低下したが、有効性の指標である生存期間中央値は有意に延長した。さらに、重篤な好中球減少の発現は本治療の予後予測因子として有用であることが示唆された。がん化学療法中に患者が経験する有害事象は患者のQOLを低下させ、抗がん薬の休薬や減量を介して治療強度を減弱させる懸念がある³²⁻³⁴⁾。一方で、一部の抗がん薬では有

害事象と有効性が相関する報告があり³⁵⁻³⁷⁾、適切なマネジメントによって更なる予後の改善を期待することができる。本検討の結果は、mFOLFIRINOX療法による重篤な好中球減少発現時の対応として抗がん薬の休薬および減量を適切に行うことを推奨し、進行膵癌患者の治療継続期間の延長を図るための重要な根拠となる。

層別化医療 (precision medicine)とは、疾患や患者を様々な特徴ごとに分類・層別化し、それぞれの集団に対して最適な治療を提供する医療アプローチである。本研究では、イリノテカンを用いたがん化学療法を対象に、各章を通してイリノテカンの用量設定にあたって考慮すべき因子として「遺伝的素因」、「内因性マーカーとしての臨床検査値」および「有害事象」について検討を展開した。これらの検討はすべて、病院薬剤師ががん化学療法に取り組む中で得られる患者データをパラメータとして活用し、特定の小集団に対するイリノテカンの至適用量を提供するものである。

患者ごとに適切な用量設定を行う上で最も確実な方法は、抗がん薬の投与後に血漿中濃度を測定し、体内動態のパターンを把握することである。実際に、治療中にイリノテカンやSN-38の血漿中濃度を測定し、好中球数の推移を考慮しながらイリノテカンの減量を行った結果、良好な奏効が得られた大腸癌患者の症例報告がある¹¹⁵⁾。本研究において血漿中濃度のデータが不足している点については、今後追加していくべき検討事項であると考ええる。しかし、保険診療上、日常的に抗がん薬の血漿中濃度を測定することは現在のところ困難であり、患者の負担も要することとなる。現状としては、エビデンスに基づく用量設定が存在しない場合、添付文書上の用量設定（従来の体表面積による算出に基づくもの）に加えて、必要に応じて臨床試験のプロトコルや医師の臨床的判断に沿って抗がん薬の休薬や減量を検討せざるを得ない。したがって、病院薬剤師として患

者個々の薬物動態に応じた用量設計を支持するためには、病勢や有害事象の発現状況によって変動しうる患者の臨床像や臨床検査値の中から血漿中濃度の代替となるパラメータを探索し、抗がん薬の有効性および安全性との関連を明らかにすることが有意義である。

2021年9月には、医師の働き方改革に向けた足掛かりのひとつとして、厚生労働省医政局より「現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスク・シフト/シェアの推進について」が通知された¹¹⁶⁾。本通知では、タスク・シフト/シェア可能な業務の具体案のひとつとして薬剤の投与量の変更における病院薬剤師の活用が求められており、本研究はこの推進事業に追随するものである。前述のように、抗がん薬の有害事象のリスク因子解析は多数存在し、リスクを有する患者や重篤な有害事象を経験した患者では注意深いモニタリングや抗がん薬の休薬および減量が推奨される。これらの情報は、有害事象の重篤化を回避し安全な治療を継続する上で非常に重要である。一方で、抗がん薬の治療強度および有効性への影響に関する担保が得られない場合、不要不急な治療方針の変更や患者の不安を招きかねない可能性がある。本研究では、第1章および第3章の検討において有効性との関連を含めた解析を行った。病院薬剤師として有害事象のマネジメントに貢献するとともに、医師らと協働して薬物治療の本質である有効性に着目した検討を積み重ねていくことは、リスク・ベネフィットバランスに対応したがん化学療法を構築する上で今後も求められる取り組みであると考えられる。

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薬科大学 実践薬学大講座 地域医療実践薬学研究室 教授 林 秀樹先生、岐阜薬科大学 実践薬学大講座 地域医療実践薬学研究室 助教 山下 修司先生に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり数々のご指導、ご協力をいただくとともに、本論文作成に際して、御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜大学医学部附属病院薬剤部長 鈴木 昭夫先生、岐阜大学医学部附属病院薬剤部 藤井 宏典先生に深く感謝いたします。

さらに、本研究の実施にあたり、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 教授 吉田 和弘先生、岐阜大学大学院医学系研究科 消化器内科学/血液・感染症内科学 教授 清水 雅仁先生、岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座 腫瘍外科学分野の諸先生方、岐阜大学大学院医学系研究科 消化器内科学/血液・感染症内科学の諸先生方、岐阜大学医学部附属病院薬剤部の諸先生方に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) Shimada Y., Yoshino M., Wakui A., Nakao I., Futatsuki K., Sakata Y., Kambe M., Taguchi T., Ogawa N. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.*, **11(5)**, 909–913 (1993).
- 2) Douillard J. Y., Cunningham D., Roth A. D., Navarro M., James R. D., Karasek P., Jandik P., Iveson T., Carmichael J., Alakl M., Gruia G., Awad L., Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, **355(9209)**, 1041–1047 (2000).
- 3) 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., Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, **22(2)**, 229–237 (2004).
- 4) Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécouarn Y., Adenis A., Raoul J., Gourgou-Bourgade S., Fouchardièrre C., Bennouna J., Bachet J., Khemissa-Akouz F., Péré-Vergé D., Delbaldo C., Assenat E., Chauffert B., Michel P., Montoto-Grillot C., Ducreux M., Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup.

- FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, **364(19)**, 1817–1825 (2011).
- 5) Kawato Y., Aonuma M., Hirota Y., Kuga H., Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res.*, **51(16)**, 4187–4191 (1991).
 - 6) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版. 金原出版. 2019 年.
 - 7) 日本膵臓学会. 膵癌診療ガイドライン 2019 年版. 金原出版. 2019 年.
 - 8) 厚生労働省. トポテシン注 (塩酸イリノテカン) と骨髄機能抑制について. 1997 年.
 - 9) Iwamoto S., Takahashi T., Tamagawa H., Nakamura M., Munemoto Y., Kato T., Hata T., Denda T., Morita Y., Inukai M., Kunieda K., Nagata N., Kurachi K., Ina K., Ooshiro M., Shimoyama T., Baba H., Oba K., Sakamoto J., Mishima H. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Ann. Oncol.*, **26(7)**, 1427–1433 (2015).
 - 10) Rui-Hua X., Muro K., Morita S., Iwasa S., Sae Won H., Wei W., Kotaka M., Nakamura M., Joong Bae A., Yan-Hong D., Kato T., Sang-Hee C., Yi B., Matsuoka H., Keun-Wook L., Tao Z., Yamada Y., Sakamoto J., Young Suk P., Tae Won K. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan),

both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, **19(5)**, 660–671 (2018).

- 11) Shitara K., Yonesaka K., Denda T., Yamazaki K., Moriwaki T., Tsuda M., Takano T., Okuda H., Nishina T., Sakai K., Nishio K., Tokunaga S., Yamanaka T., Boku N., Hyodo I., Muro K. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci.*, **107(12)**, 1843–1850 (2016).
- 12) Okusaka T., Ikeda M., Fukutomi A., Ioka T., Furuse J., Ohkawa S., Isayama H., Boku N. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci.*, **105(10)**, 1321–1326 (2014).
- 13) Ozaka M., Ishii H., Sato T., Ueno M., Ikeda M., Uesugi K., Sata N., Miyashita K., Mizuno N., Tsuji K., Okusaka T., Furuse J. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **81(6)**, 1017–1023 (2018).
- 14) Pedro L. S. U. Jr., Edna T. R., Fernando C. M., Diogo D. G. B. Meta-analysis of Modified FOLFIRINOX Regimens for Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *Clin. Colorectal Cancer*, **17(3)**, 187–197 (2018).

- 15) Kono A., Hara Y. Conversion of CPT-11 into SN-38 in human tissues. *癌と化学療法*, **18(12)**, 2175–2178 (1991).
- 16) Kawato Y., Aonuma M., Matsumoto K., Sato K. Production of SN-38, a main metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, and its species and tissue specificities. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **6(6)**, 899–907 (1991).
- 17) Atsumi R., Suzuki W., Hokusui H. Identification of the metabolites of irinotecan, a new derivative of camptothecin, in rat bile and its biliary excretion. *Xenobiotica*, **21(9)**, 1159–1169 (1991).
- 18) Kaneda N., Yokokura T. Nonlinear pharmacokinetics of CPT-11 in rats. *Cancer Res.*, **50(6)**, 1721–1725 (1990).
- 19) J. R. Hecht. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)*. **12(8 Suppl 6)**, 72–78 (1998).
- 20) Nakao T., Kurita N., Komatsu M., Yoshikawa K., Iwata T., Utsumiya T., Shimada M. Therapeutic targeting of CPT-11 induced diarrhea: a case for prophylaxis. *J. Surg. Res.*, **173(2)**, 341–347 (2012).
- 21) Ando Y., Saka H., Ando M., Sawa T., Muro K., Ueoka H., Yokoyama A., Saitoh S., Shimokata K., Hasegawa Y. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.*, **60(24)**, 6921–6926 (2000).
- 22) Minami H., Sai K., Saeki M., Saito Y., Ozawa S., Suzuki K., Kaniwa N., Sawada J., Hamaguchi T., Yamamoto N., Shirao K., Yamada Y.,

- Ohmatsu H., Kubota K., Yoshida T., Ohtsu A., Saijo N. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet. Genomics*, **17(7)**, 497–504 (2007).
- 23) Innocenti F., Undevia S. D., Iyer L., Pei X. C., Das S., Kocherginsky M., Karrison T., Janisch L., Ramírez J., Rudin C. M., Vokes E. E., Ratain M. J. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J. Clin. Oncol.*, **22(8)**, 1382–1388 (2004).
- 24) Li M., Seiser E. L., Baldwin R. M., Ramirez J., Ratain M. J., Innocenti F., Kroetz D. L. ABC transporter polymorphisms are associated with irinotecan pharmacokinetics and neutropenia. *Pharmacogenomics J.*, **18(1)**, 35–42 (2018).
- 25) 第一三共株式会社. トポテシン®点滴静注添付文書. 2021年11月改訂 (第22版) .
- 26) Miyata Y., Touyama T., Kusumi T., Morita Y., Mizunuma N., Taniguchi F., Manabe M. UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 and *28 polymorphisms as indicators of initial dose level of irinotecan to reduce risk of neutropenia in patients receiving FOLFIRI for colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, **21(4)**, 696–703 (2016).
- 27) Meyerhardt J. A., Kwok A., Ratain M. J., McGovren J. P., Fuchs C. S. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of

- single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **22(8)**, 1439–1446 (2004).
- 28) Kweekel D., Guchelaar H., Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treat. Rev.*, **34(7)**, 656–669 (2008).
- 29) Shiozawa T., Tadokoro J., Fujiki T., Fujino K., Kakihata K., Masatani S., Morita S., Gemma A., Boku N. Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with irinotecan-based chemotherapy: a postmarketing survey. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **43(5)**, 483–491 (2013).
- 30) Fujita K., Sunakawa Y., Miwa K., Akiyama Y., Sugiyama M., Kawara K., Ishida H., Yamashita K., Mizuno K., Saji S., Ichikawa W., Yamamoto W., Nagashima F., Miya T., Narabayashi M., Ando Y., Hirose T., Sasaki Y. Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure. *Drug Metab. Dispos.*, **39(2)**, 161–164 (2011).
- 31) Jong F. A., Bol J. M., Mathijssen R. H. J., Gelder T., Wiemer E. A. C., Sparreboom A., Verweij J. Renal function as a predictor of irinotecan-induced neutropenia. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84(2)**, 254–262 (2008).
- 32) Ji-Youn H., Hyeong-Seok L., Eun S. S., Yeon-Kyeong Y., Yong H. P., Jong-Eun L., In-Jin J., Dae H. L., Jin S. L. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with

- irinotecan and cisplatin. *J. Clin. Oncol.*, **24(15)**, 2237–2244 (2006).
- 33) Marcuello E., Altés A., Menoyo A., Rio E. D., Gómez-Pardo M., Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, **91(4)**, 678–82 (2004).
- 34) Yamaguchi T., Iwasa S., Shoji H., Honma Y., Takashima A., Kato K., Hamaguchi T., Higuchi K., Boku N. Association between UGT1A1 gene polymorphism and safety and efficacy of irinotecan monotherapy as the third-line treatment for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, **22(4)**, 778–784 (2019).
- 35) Shitara K., Matsuo K., Takahari D., Yokota T., Inaba Y., Yamaura H., Sato Y., Najima M., Ura T., Muro K. Neutropaenia as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients undergoing chemotherapy with first-line FOLFOX. *Eur. J. Cancer*, **45(10)**, 1757–1763 (2009).
- 36) Yang C., Yan S., Huan Y., Yan R. W., Guang H. D. Timing of chemotherapy-induced neutropenia: the prognostic factor in advanced pancreatic cancer patients treated with gemcitabine / gemcitabine-based chemotherapy. *Oncotarget*, **8(39)**, 66593–66600 (2017).
- 37) Otake A., Tsuji D., Taku K., Kawasaki Y., Yokoi M., Nakamori H., Osada M., Matsumoto M., Inoue K., Hirai K., Itoh K. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*,

73(8), 1033–1039 (2017).

- 38) Yamazaki K., Nagase M., Tamagawa H., Ueda S., Tamura T., Murata K., Eguchi T., Baba E., Tsuda M., Moriwaki T., Esaki T., Tsuji Y., Muro K., Taira K., Denda T., Funai S., Shinozaki K., Yamashita H., Sugimoto N., Okuno T., Nishina T., Umeki M., Kurimoto T., Takayama T., Tsuji A., Yoshida M., Hosokawa A., Shibata Y., Suyama K., Okabe M., Suzuki K., Seki N., Kawakami K., Sato M., Fujikawa K., Hirashima T., Shimura T., Taku K., Otsuji T., Tamura F., Shinozaki E., Nakashima K., Hara H., Tsushima T., Ando M., Morita S., Boku N., Hyodo I. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann. Oncol.*, **27(8)**, 1539–1546 (2016).
- 39) Fuchs C. S., 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(30)**, 4779–4786 (2007).
- 40) Köhne C., Hofheinz R., Mineur L., Letocha H., Greil R., Thaler J., Fernebro E., Gamelin E., Decosta L., Karthaus M. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*,

138(1), 65–72 (2012).

- 41) Cutsem E. V., Köhne C., Hitre E., Zaluski J., Chung-Rong C. C., Makhson A., D'Haens G., Pintér T., Lim R., Bodoky G., Roh J. K., 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(14)**, 1408–1417 (2009).
- 42) Yamada Y., Denda T., Gamoh M., Iwanaga I., Yuki S., Shimodaira H., Nakamura M., Yamaguchi T., Ohori H., Kobayashi K., Tsuda M., Kobayashi Y., Miyamoto Y., Kotake M., Shimada K., Sato A., Morita S., Takahashi S., Komatsu Y., Ishioka C. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann. Oncol.*, **29(3)**, 624–631 (2018).
- 43) Rougier P., Cutsem E. V., Bajetta E., Niederle N., Possinger K., Labianca R., Navarro M., Morant R., Bleiberg H., Wils J., Awad L., Herait P., Jacques C. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, **352(9138)**, 1407–1412 (1998).
- 44) Kuramochi H., Ando M., Itabashi M., Nakajima G., Kawakami K., Hamano M., Hirai E., Yokomizo H., Okuyama R., Araida T., Yoshimatsu K., Kameoka S., Hayashi K. Phase II study of bevacizumab

- and irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **79(3)**, 579–585 (2017).
- 45) Seymour M. T., Brown S. R., Middleton G., Maughan T., Richman S., Gwyther S., Lowe C., Seligmann J. F., Wadsley J., Maisey N., Chau I., Hill M., Dawson L., Falk S., O'Callaghan A., Benstead K., Chambers P., Oliver A., Marshall H., Napp V., Quirke P. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.*, **14(8)**, 749–759 (2013).
- 46) Sobrero A. F., Maurel J., Fehrenbacher L., Scheithauer W., Abubakr Y. A., Lutz M. P., Vega-Villegas M. E., Eng C., Steinhauer E. U., Prausova J., Lenz H., Borg C., Middleton G., Kröning H., Luppi G., Kisker O., Zubel A., Langer C., Kopit J., Burris 3rd H. A. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **26(14)**, 2311–2319 (2008).
- 47) Peeters M., Price T. J., Cervantes A., Sobrero A. F., Ducreux M., Hotko Y., André T., Chan E., Lordick F., Punt C. J. A., Strickland A. H., Wilson G., Ciuleanu T., Roman L., Cutsem E. V., Tzekova V., Collins S., Oliner K. S., 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(31)**, 4706–4713 (2010).
- 48) Tabernero J., Yoshino T., Cohn A. L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R., Ciuleanu T., Portnoy D. C., Cutsem E. V., Grothey A., Prausová J., Garcia-Alfonso P., Yamazaki K., Clingan P. R., Lonardi S., Tae W. K., Simms L., Shao-Chun C., Nasroulah F. RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, **16(5)**, 499–508 (2015).
- 49) Cutsem E. V., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H., Prausová J., Macarulla T., Ruff P., Hazel G. A. V., Moiseyenko V., Ferry D., McKendrick J., Polikoff J., Tellier A., Castan R., Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol.*, **30(28)**, 3499–3506 (2012).
- 50) Falcone A., Ricci S., Brunetti I., Pfanner E., Allegrini G., Barbara C., Crinò L., Benedetti G., Evangelista W., Fanchini L., Cortesi E., Picone V., Vitello S., Chiara S., Granetto C., Porcile G., Fioretto L., Orlandini C., Andreuccetti M., Masi G., Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III

trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.*, **25(13)**, 1670-1676 (2007).

- 51) Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C., Lupi C., Sensi E., Lonardi S., Mezi S., Tomasello G., Ronzoni M., Zaniboni., Tonini G., Carlomagno C., Allegrini G., Chiara S., D'Amico M., Granetto C., Cazzaniga M., Boni L., Fontanini G., Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.*, **16(13)**, 1306–1315 (2015).
- 52) Muro K., Boku N., Shimada Y., Tsuji A., Sameshima S., Baba H., Satoh T., Denda T., Ina K., Nishina T., Yamaguchi K., Takiuchi H., Esaki T., Tokunaga S., Kuwano H., Komatsu Y., Watanabe M., Hyodo I, Morita S., Sugihara K. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol.*, **11(9)**, 853–860 (2010).
- 53) Yamamoto A., Nishio H., Waku S., Yokoyama N., Yonetani M., Uetani Y., Nakamura H. Gly71Arg mutation of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene is associated with neonatal

- hyperbilirubinemia in the Japanese population. *Kobe J. Med. Sci.*, **48(3-4)**, 73–77 (2002).
- 54) Beutler E., Gelbart T., Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **95(14)**, 8170–8174 (1998).
- 55) Bosma P. J., Chowdhury J. R., Bakker C., Gantla S., Boer A., Oostra B. A., Lindhout D., Tytgat G. N., Jansen P. L., Elferink R. P. O., Chowdhury N. R. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **333(18)**, 1171–1175 (1995).
- 56) Sugatani J., Yamakawa K., Yoshinari K., Machida T., Takagi H., Mori M., Kakizaki S., Sueyoshi T., Negishi M., Miwa M. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **292(2)**, 492–497 (2002).
- 57) Sai K., Sawada J., Minami H. Irinotecan pharmacogenetics in Japanese cancer patients: roles of UGT1A1*6 and *28. *薬学雑誌*, **128(4)**, 575–584 (2008).
- 58) Satoh T., Ura T., Yamada Y., Yamazaki K., Tsujinaka T., Munakata M., Nishina T., Okamura S., Esaki T., Sasaki Y., Koizumi W., Kakeji Y., Ishizuka N., Hyodo I., Sakata Y. Genotype-directed, dose-finding study

- of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci.*, **102(10)**, 1868–1873 (2011).
- 59) US Food and Drug Administration. Irinotecan hydrochloride. (2014).
- 60) Man F. M., Goey A. K. L., Schaik R. H. N., Mathijssen R. H. J., Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **57(10)**, 1229–1254 (2018).
- 61) Xuwei C., Liping L., Zhihua G., Wenhua L., Jiayi H., Liyan H., Qihua D., Hailing T., Hui P., Minzhang G., Yang L., Qihua H., Jianxing H. UGT1A1 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities and treatment outcome in Asians with Lung Cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **79(6)**, 1109–1117 (2017).
- 62) Hikino K., Ozeki T., Koido M., Terao C., Kamatani Y., Murakami Y., Kubo M., Mushiroda T. Comparison of effects of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 on irinotecan-induced adverse reactions in the Japanese population: analysis of the Biobank Japan Project. *J. Hum. Genet.*, **64(12)**, 1195–1202 (2019).
- 63) US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. (2009).
- 64) Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., 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(2)**, 228–247 (2009).
- 65) Zhiwei C., Dazhi S., Luoyan A., Xiaoke J., Changwei W., Qingqing X., Xiaohan W., Zhuping F. UGT1A1 sequence variants associated with risk of adult hyperbilirubinemia: a quantitative analysis. *Gene*, **552(1)**, 32-38 (2014).
- 66) Raijmakers M. T., Jansen P. L., Steegers E. A., Peters W. H. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. *J. Hepatol.*, **33(3)**, 348–351 (2000).
- 67) Borlak J., Thum T., Landt O., Erb K., Hermann R. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology*, **32(4 Pt 1)**, 792–795 (2000).
- 68) Chang J., Bigler J., Schwarz Y., Li S. S., Li L., King I. B., Potter J. D., Lampe J. W. UGT1A1 polymorphism is associated with serum bilirubin concentrations in a randomized, controlled, fruit and vegetable feeding trial. *J. Nutr.*, **137(4)**, 890–897 (2007).
- 69) Package insert. Camptosar® Injection. Pfizer Inc. (2011).
- 70) Innocenti F., Kroetz D. L., Schuetz E., Dolan M. E., Ramírez J., Relling M., Chen P., Das S., Rosner G. L., Ratain M. J. Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and

- pharmacokinetics. *J. Clin. Oncol.*, **27(16)**, 2604–2614 (2009).
- 71) Freyer G., Rougier P., Bugat R., Droz J. P., Marty M., Bleiberg H., Mignard D., Awad L., Herait P., Culine S., Trillet-Lenoir V. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. CPT-11 F205, F220, F221 and V222 study groups. *Br. J. Cancer*, **83(4)**, 431–437 (2000).
- 72) Ramchandani R. P., Yaning W., Booth B. P., Ibrahim A., Johnson J. R., Rahman A., Mehta M., Innocenti F., Ratain M. J., Gobburu J. V. S. The role of SN-38 exposure, UGT1A1*28 polymorphism, and baseline bilirubin level in predicting severe irinotecan toxicity. *J. Clin. Pharmacol.*, **47(1)**, 78–86 (2007).
- 73) Negoro Y., Yano R., Watanabe K., Kayano Y., Nakamura T., Masada M. Principal Factors of Irinotecan-Induced Severe Neutropenia Other than UGT1A1 Gene Polymorphism. *医療薬学*, **40(10)**, 454–462 (2014).
- 74) Makihara K., Azuma S., Kawato N., Ueno H., Nakata I. Pre-treatment serum total bilirubin level as an indicator of optimal CPT-11 dosage. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **75(2)**, 273–279 (2015).
- 75) Bol J. M., Mathijssen R. H. J., Loos W. J., Friberg L. E., Schaik R. H. N., Jonge M. J. A., Planting A. S. T., Verweij J., Sparreboom A., Jong F. A. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J. Clin. Oncol.*, **25(19)**, 2719–

2726 (2007).

- 76) Yoshida K., Iwashita T., Uemura S., Maruta A., Okuno M., Ando N., Iwata K., Kawaguchi J., Mukai T., Shimizu M. A multicenter prospective phase II study of first-line modified FOLFIRINOX for unresectable advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*, **8(67)**, 111346–111355 (2017).
- 77) Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J. Intern. Med.*, **4(2)**, 627–635 (2013).
- 78) Ichikawa W., Uehara K., Minamimura K., Tanaka C., Takii Y., Miyauchi H., Sadahiro S., Fujita K., Moriwaki T., Nakamura M., Takahashi T., Tsuji A., Shinozaki K., Morita S., Ando Y., Okutani Y., Sugihara M., Sugiyama T., Ohashi Y., Sakata Y. An internally and externally validated nomogram for predicting the risk of irinotecan-induced severe neutropenia in advanced colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer*, **112(10)**, 1709–1716 (2015).
- 79) Tanaka H., Saito K., Mino K., Izumi K., Harada M., Isobe H. Assessment of total bilirubin or SN-38/SN-38G ratio as a predictor of severe irinotecan toxicity. *癌と化学療法*, **36(9)**, 1505–1509 (2009).
- 80) Carlini L. E., Meropol N. J., Bever J., Andria M. L., Hill T., Gold P., Rogatko A., Hao W., Blanchard R.L. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer

- patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin. Cancer Res.*, **11(3)**, 1226–1236 (2005).
- 81) Xiaoqiang X., Jada S. R., Hui H. L., Lu F., Lai S. T., Chiung I. W., Soo C. L., Lim R., Qing Y. Z., Boon C. G., Eng H. T., Chowbay B. Pharmacogenetics of SLCO1B1 gene and the impact of *1b and *15 haplotypes on irinotecan disposition in Asian cancer patients. *Pharmacogenet. Genomics*, **16(9)**, 683–691 (2006).
- 82) Ji-Youn H., Hyeong-Seok L., Eun S. S., Yeon-Kyeong Y., Yong H. P., Jong-Eun L., Heung T. K., Jin S. L. Influence of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphisms on irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, **59(1)**, 69–75 (2008).
- 83) Von Hoff D. D., Ervin T., Arena F. P., Chiorean E. G., Infante J., Moore M., Seay T., Tjulandin S. A., Ma W. W., Saleh M. N., Harris M., Reni M., Dowden S., Laheru D., Bahary N., Ramanathan R. K., Tabernero J., Hidalgo M., Goldstein D., Cutsem E. V., Xinyu W., Iglesias J., Renschler M. F. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.*, **369(18)**, 1691–1703 (2013).
- 84) Caroli-Bosc F. X., Van Laethem J. L., Michel P., Gay F., Hendlisz A., Forget F., Bleiberg H. A weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil (5-FU)+leucovorin and bi-weekly cisplatin (CDDP) was active and well tolerated in patients with non-colon digestive

- carcinomas. *Eur. J. Cancer*, **37(15)**, 1828–1832 (2001).
- 85) Khan S., Dhadda A, Fyfe D., Sundar S. Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumours. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*, **17(1)**, 19–25 (2008).
- 86) Links M., Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*, **57(3)**, 293–308 (1999).
- 87) Rosati G., Tucci A., Rinaldi A., Colarusso D., Pizza C., Reggiardo G., Manzione L. A phase II study of irinotecan alternated with a weekly schedule of oxaliplatin, high-dose leucovorin and 48-hour infusion 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology*, **66(5)**, 371–378 (2004).
- 88) Jun H. Y., Jeeyun L., Se H. P., Kyu T. L., Jong K. L., Kwang H. L., Dong W. C., Seong-H. C., Jin-Seok H., Do H. L., Young S. P., Ho Y. L., Won K. K., Keunchil P., Joon O. P. A prognostic model to predict clinical outcomes with first-line gemcitabine-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Oncology*. **80(3-4)**, 175–180 (2011).
- 89) Tanaka T., Ikeda M., Okusaka T., Ueno H., Morizane C., Hagihara A., Iwasa S., Kojima Y. Prognostic factors in japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **38(11)**, 755–761 (2008).
- 90) Szkandera J., Stotz M., Absenger G., Stojakovic T., Samonigg H., Kornprat P., Schaberl-Moser R., Alzoughbi W., Lackner C, Ress A. L.,

- Seggewies F. S., Gerger A., Hoefler G., Pichler M. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br. J. Cancer*, **110(1)**, 183–188 (2014).
- 91) Kyu-Hyoung L., Tae-Yong K., Kyung-Hun L., Sae-Won H., Do-Youn O., Seock-Ah I., Tae-You K., Yung-Jue B. Efficacy of infusional 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (iFAM) in the treatment of patients with gemcitabine-pretreated pancreatic cancer and analysis of prognostic factors in a salvage setting. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **68(4)**, 1017–1026 (2011).
- 92) Martin L. K., Wei L., Trolli E., Bekaii-Saab T. Elevated baseline CA19-9 levels correlate with adverse prognosis in patients with early- or advanced-stage pancreas cancer. *Med. Oncol.*, **29(5)**, 3101–3107 (2012).
- 93) Ahmad J., Grimes N., Farid S., Morris-Stiff G. Inflammatory response related scoring systems in assessing the prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, **13(5)**, 474–481 (2014).
- 94) Qiwen B., Wei A., Lifu W., Weiyi W., Lei Y., Yaozong Y. Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in a cohort of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.*, **44(3)**, 471–477 (2015).
- 95) Hao C., Feiwu L., Jaiswar M., Lie Y., Cun W., Zongguang Z. Prognostic

- role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Sci. Rep.*, **5**, 11026 (2015).
- 96) Stotz M., Gerger A., Eisner F., Szkandera J., Loibner H., Ress A. L., Kornprat P., AlZoughbi W., Seggewies F. S., Lackner C., Stojakovic T., Samonigg H., Hoefler G., Pichler M. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.*, **109(2)**, 416–421 (2013).
- 97) Szkandera J., Stotz M., Eisner F., Absenger G., Stojakovic T., Samonigg H., Kornprat P., Schaberl-Moser R., Alzoughbi W., Ress A. L., Seggewies F. S., Gerger A., Hoefler G., Pichler M. External validation of the derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker on a large cohort of pancreatic cancer patients. *PLoS. One*, **8(11)**, e78225 (2013).
- 98) Peng X., Kanai M., Mori Y., Nishimura T., Uza N., Kodama Y., Kawaguchi Y., Takaori K., Matsumoto S., Uemoto S., Chiba T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med.*, **3(2)**, 406–415 (2014).
- 99) Imaoka H., Mizuno N., Hara K., Hijioka S., Tajika M., Tanaka T., Ishihara M., Yogi T., Tsutsumi H., Fujiyoshi T., Sato T., Shimizu Y., Niwa Y., Yamao K. Evaluation of Modified Glasgow Prognostic Score for Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Pancreas.*, **45(2)**, 211–217 (2016).

- 100) Simon R., Makuch R. W. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: application to responder versus non-responder bias. *Stat. Med.*, **3(1)**, 35–44 (1984).
- 101) Coussens L. M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, **420(6917)**, 860–867 (2002).
- 102) Terzić J., Grivennikov S., Karin E., Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*, **138(6)**, 2101–2114.e5 (2010).
- 103) Yongping Z., Qian W., Junsheng F., Sijin C., Wenzhou D., Zhiyuan H. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients. *Clin. Chim. Acta.*, **479**, 181–189 (2018).
- 104) Mowbray N. G., Griffith D., Hammoda M., Shingler G., Kambal A., Al-Sarireh B. A meta-analysis of the utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting survival after pancreatic cancer resection. *HPB (Oxford)*, **20(5)**, 379–384 (2018).
- 105) Cho-Rong L., Wongun L., Steve K. C., Sung-Gyoo P. Characterization of Multiple Cytokine Combinations and TGF- β on Differentiation and Functions of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, **19(3)**, 869 (2018).
- 106) Goedegebuure P., Mitchem J. B., Porembka M. R., Tan M. C. B., Belt B. A., Wang-Gillam A., Gillanders W. E., Hawkins W. G., Linehan D. C.

- Myeloid-derived suppressor cells: general characteristics and relevance to clinical management of pancreatic cancer. *Curr. Cancer Drug Targets*, **11(6)**, 734–751 (2011).
- 107) Porembka M. R., Mitchem J. B., Belt B. A., Chyi-Song H., Hyang-Mi L., Herndon J., Gillanders W. E., Linehan D. C., Goedegebuure P. Pancreatic adenocarcinoma induces bone marrow mobilization of myeloid-derived suppressor cells which promote primary tumor growth. *Cancer Immunol. Immunother.*, **61(9)**, 1373–1385 (2012).
- 108) Khaled Y. S., Ammori B. J., Elkord E. Increased levels of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood and tumour tissue of pancreatic cancer patients. *J. Immunol. Res.*, **2014**, 879897 (2014).
- 109) Markowitz J., Brooks T. R., Duggan M. C., Paul B. K., Xueliang P., Lai W., Abrams Z., Luedke E., Lesinski G. B., Mundy-Bosse B., Bekaii-Saab T., Carson 3rd W. E. Patients with pancreatic adenocarcinoma exhibit elevated levels of myeloid-derived suppressor cells upon progression of disease. *Cancer Immunol. Immunother.*, **64(2)**, 149–159 (2015).
- 110) Xiao-Dong X., Jun H., Min W., Feng P., Rui T., Xing-Jun G., Yu X., Ren-Yi Q. Circulating myeloid-derived suppressor cells in patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, **15(1)**, 99–105 (2016).
- 111) Vincent J., Mignot G., Chalmin F., Ladoire S., Bruchard M., Chevriaux A., Martin F., Apetoh L., Rébé C., Ghiringhelli F. 5-Fluorouracil

- selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res.*, **70(8)**, 3052–3061 (2010).
- 112) Zibing W., Yuqing L., Yong Z., Yiman S., Quanli G. MDSC-decreasing chemotherapy increases the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma and pancreatic cancer. *Oncotarget*, **7(4)**, 4760–4769 (2016).
- 113) Michael M., Doherty M. M. Tumoral drug metabolism: overview and its implications for cancer therapy. *J. Clin. Oncol.*, **23(1)**, 205–229 (2005).
- 114) Dubois D., Dubois E. F. Clinical calorimetry: Tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.*, 863–871 (1916).
- 115) Tomiyama N., Fukunaga M., Hanada N., Okumura M., Iwakiri T., Hidaka M., Setoguchi N., Ichihara E., Arimori K., Yoshimoto R., Uchino R., Nakamura C. Investigation of UGT1A1 Polymorphism and Pharmacokinetic Analysis on Irinotecan (CPT-11) and its Metabolites for a Patient Who Developed Severe Neutropenia during Treatment with IFL Regimen. *医療薬学*, **34(1)**, 73–78 (2008).
- 116) 厚生労働省. 現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスク・シフト/シェアの推進について(医政発 0930 第 16 号), 2021 年.