

岐阜薬科大学 博士 (薬学) 論文

難治性悪性腫瘍の化学療法における  
有害事象対策の臨床アウトカム評価  
に関する研究

大畑 紘一

2022 年



## 目次

序論	1
第1章 多施設共同無作為化試験による造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う 口内炎に対するポラプレジントローチの予防効果の検討	
第1節 緒言	10
第2節 方法	
1. 研究デザイン	12
2. 評価項目	12
3. 試験薬	12
4. 統計解析	13
5. 倫理的配慮	13
第3節 結果	
1. 患者背景	15
2. 口内炎と関連症状の発現率および重症度	19
3. 生着率、生着までの期間およびその他の有害事象の発現率	21
第4節 考察	23
第2章 造血幹細胞移植患者においてグリコペプチド系抗菌薬を投与中に発生 したグラム陽性球菌ブレイクスルー感染症の発生率に関する検討	
第1節 緒言	27
第2節 方法	
1. 研究デザイン	29
2. 抗菌薬治療	29

3. 定義	30
4. 統計解析	30
5. 倫理的配慮	30
第3節 結果	
1. 患者背景	31
2. GPC ブレイクスルー感染症の発生率	33
第4節 考察	36

### 第3章 進行膵臓がん患者における GnP 療法と GEM 療法による化学療法誘発性悪心・嘔吐の比較に関する検討

第1節 緒言	39
第2節 方法	
1. 研究デザイン	42
2. 化学療法と制吐対策の概要	42
3. 悪心・嘔吐とその他の有害事象の評価	42
4. 悪心の定義	43
5. 統計解析	43
6. 倫理的配慮	43
第3節 結果	
1. 患者背景	45
2. ガイドラインを遵守した標準制吐対策を実施した化学療法種類別の制吐コントロール率	47
3. 悪心のリスク要因	49
4. 化学療法種類別の有害事象の発現率	50

第4節 考察	51
総括	54
謝辞	57
参考文献	58



## 序論

がんは、1981年から40年間にわたり本邦における死因の第1位であり、2021年には全死亡者数144万人の26.5% (38.1万人) でがんが死因となっている<sup>1)</sup>。国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」によると、日本人が一生のうちのがんと診断される確率 (2019年データに基づく) は男性65.5%、女性51.2%で、がんで死亡する確率 (2021年のデータに基づく) は男性26.2%、女性17.7%であり、およそ2人に1人ががんに罹患し、4から5人に1人ががんで死亡している。一方、全がんの年齢調整罹患率は2010年前後まで増加がみられたが、その後は横ばいとなっている。しかしながら、膵臓がんや悪性リンパ腫は近年も増加傾向を示すがん種である (図1-2)<sup>2)</sup>。

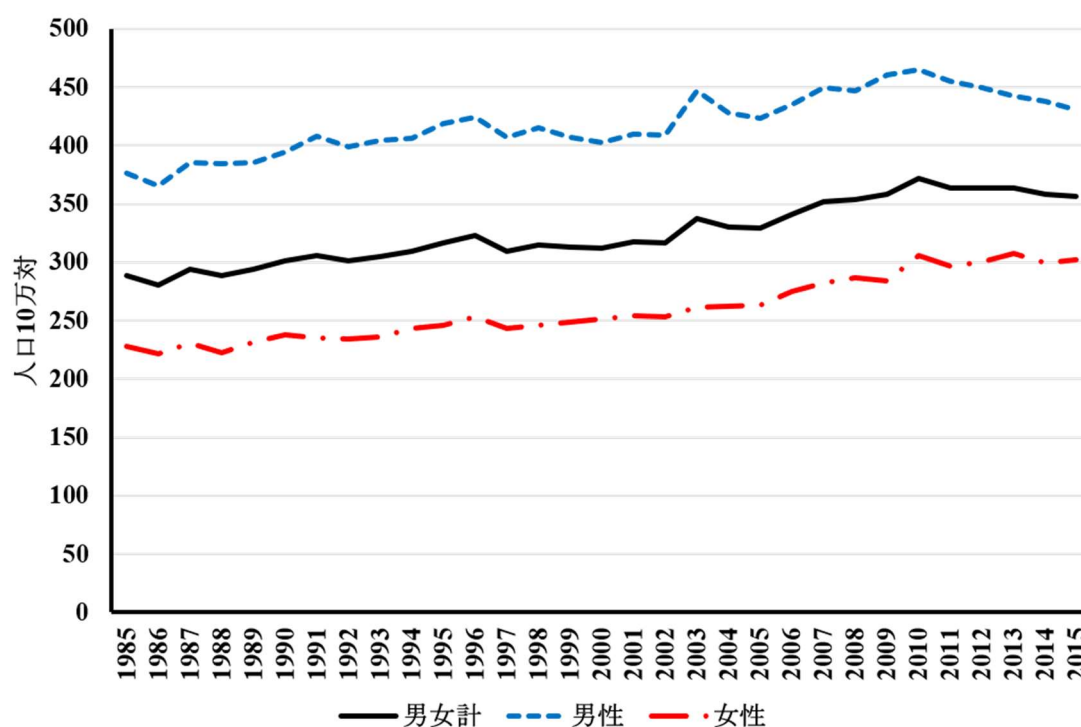


図1 全がん年齢調整罹患率の年次推移 (引用文献2より改変)

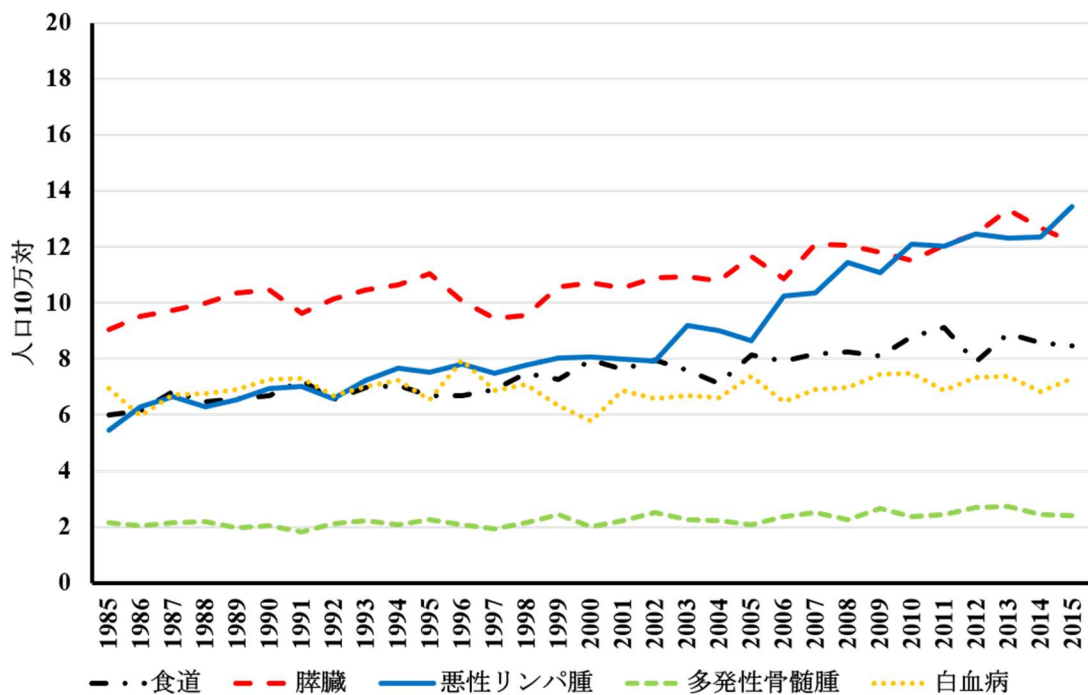


図 2 部位別がん年齢調整罹患率の年次推移 (引用文献 2 より改変)

2000 年代以降、殺細胞性の抗がん薬に加えて、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI)、二重特異性 T 細胞誘導抗体、キメラ抗原受容体 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cells: CAR-T) 等、数多くの薬剤や新規治療法が開発され、治療ガイドライン等が整備されたことに伴い、がんの治療成績は飛躍的に向上した。一方で、従来の化学療法では認めなかった免疫関連有害事象やサイトカイン放出症候群等、治療中の有害事象もまた多様化している。有害事象の発現は、生活の質 (quality of life: QOL) を低下させるだけでなく、抗がん薬の減量や治療の中断により相対用量強度 (relative dose intensity: RDI) も低下させることから、がん薬物療法の治療効果を最大限に発揮するには、適切な有害事象対策の実施による RDI の維持<sup>3)</sup>が重要である。



造血器悪性腫瘍は、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などの総称 (図 3)<sup>4)</sup> であり、化学療法や放射線療法が有効な場合が多く、数あるがん種のなかでも治癒が期待できる疾患群である。

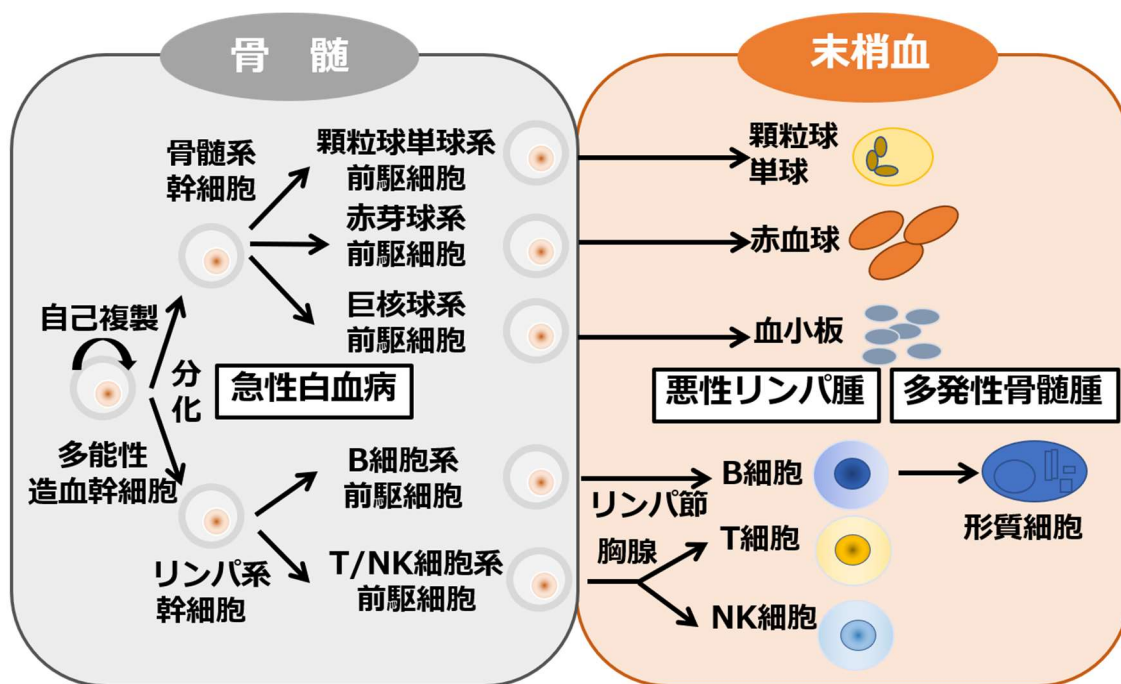


図 3 血球の分化・成熟と造血器悪性腫瘍 (引用文献 4 より改変)

一方で、これらの治療法により治癒が得られなかった難治性造血器悪性腫瘍においては、治癒を目指して造血幹細胞移植 (haematopoietic stem cell transplantation: HSCT) が行われる。HSCT は、抗腫瘍効果を高めるため最大耐用量を超えた大量化学療法や全身放射線療法を用いた前処置を行い、ドナー [同種造血幹細胞移植 (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Allogeneic HSCT)] あるいはあらかじめ凍結保存していた自己 [自家造血幹細胞移植 (autologous haematopoietic stem cell transplantation: Autologous HSCT)] の造血幹細胞を輸注することで造血機能の正常化を図る治療法である。HSCT は、治療強度

の高い治療法であり、特に骨髄破壊的前処置では、通常の化学療法と比較して、悪心・嘔吐、口内炎、下痢、臓器障害、感染症などの様々な有害事象を極めて高頻度に発現する (図 4)<sup>5)</sup>。

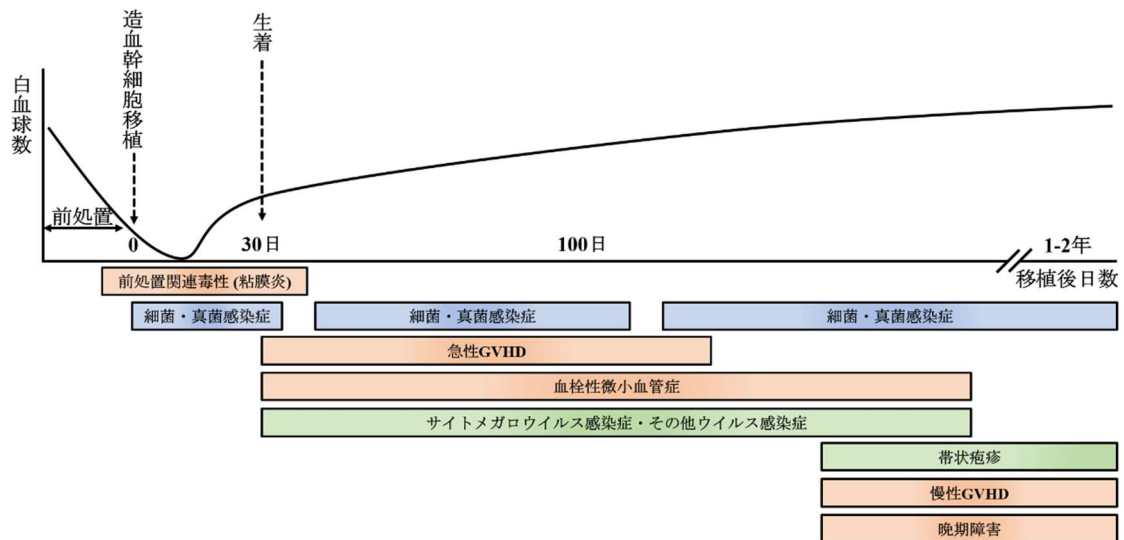


図 4 同種造血幹細胞移植後の主な合併症と出現時期 (引用文献 5 より改変)

本邦における HSCT の 5 年生存率は Allogeneic HSCT で 49.2%、Autologous HSCT においても 62.2%に留まっている (図 5)<sup>6)</sup>。その原因としては、原疾患の再発による死亡のみならず、感染症の発症や Allogeneic HSCT における移植片対宿主病 (graft-vs-host disease: GVHD) を主な要因とした非再発死亡<sup>7-9)</sup>も関連している。そのため難治性造血器悪性腫瘍に対する HSCT 治療では、感染症や GVHD 等の有害事象の発現を可能な限り予防することが重要である。

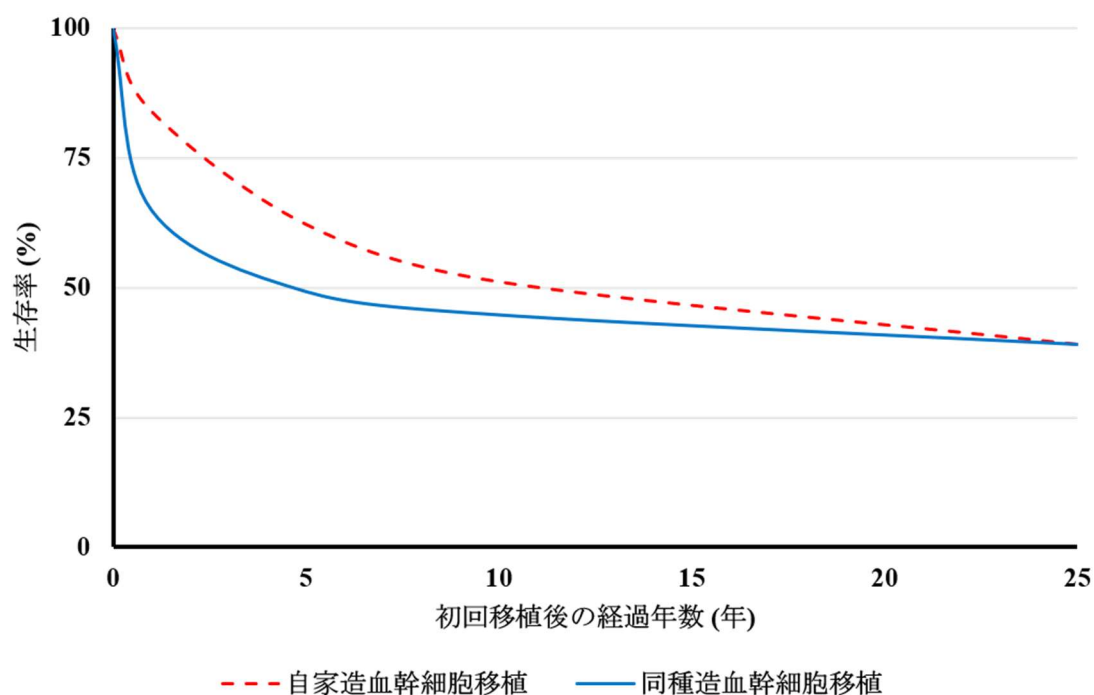


図 5 造血幹細胞移植種類別の生存率 (1991-2020 年) (引用文献 6 より改変)

HSCT における大量化学療法や全身放射線療法を用いた前処置に伴う口内炎は極めて高頻度で発現し、重篤な場合には激しい疼痛を伴い、患者の QOL を著しく損なう。重篤な口内炎の発症は栄養失調や重症感染症の発症リスクにもつながるため<sup>10-13</sup>、口内炎の発症を予防もしくは軽減することは極めて重要である。本邦では口内炎の予防薬は承認されておらず、口内炎の予防策として口腔ケア、アズレンや局所麻酔薬を用いた含嗽を行うなどの対症療法が行われている。一方、著者らは HSCT 患者に対して、ポラプレジンク (polaprezinc: PZ) をアルギン酸ナトリウムに懸濁し、これを口腔内にしばらく含んだ後に内服することにより、重篤な口内炎が激減することを見出した<sup>14</sup>。しかしながらこの予防法を一般的に普及させるためには、トローチ剤等の簡便に用いることができる剤型の開発が必要であると考えた。

膵臓がんは、診断時に 80%が切除不能な状態であり、5 年相対生存率が男女計 8.5%と最も難治性のがん種である (図 6)<sup>15)</sup>。

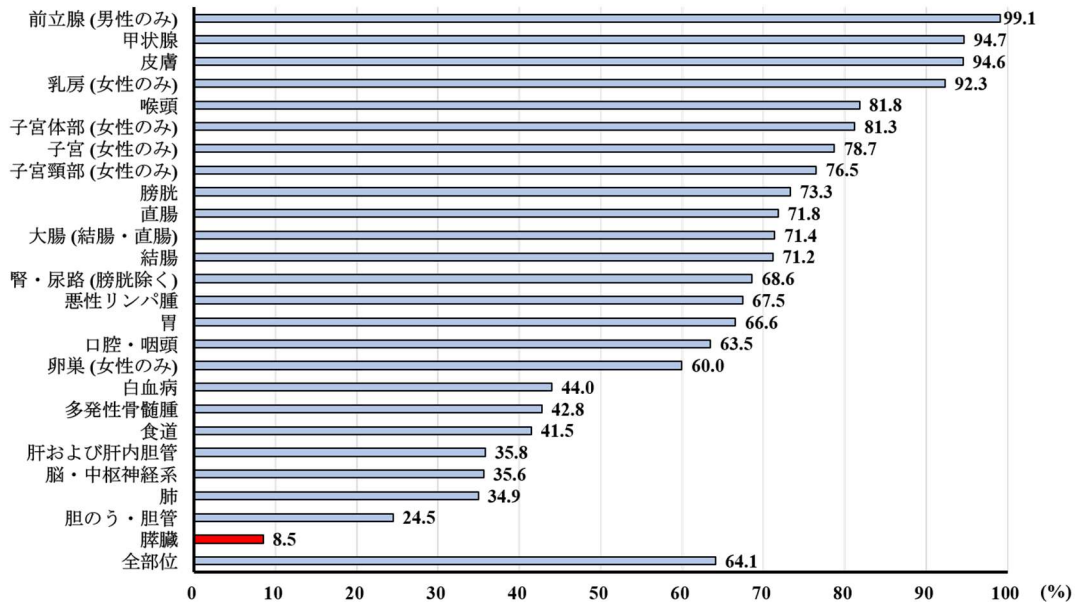


図 6 部位別がん 5 年相対生存率 (2009-2011 年) (引用文献 15 より改変)

現在、切除不能膵臓がんに対する標準治療としては、化学療法が推奨されている。特定の遺伝子変異を有する場合を除いて、一次治療ではゲムシタビン (gemcitabine: GEM) とナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル (nanoparticle albumin-bound paclitaxel: nab-PTX) の併用療法である GnP 療法<sup>16)</sup>あるいはオキサリプラチン (oxaliplatin: L-OHP)、イリノテカン (irinotecan: CPT-11)、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU)、レボホリナート (levofolinate: l-LV) の 4 剤併用療法である FOLFIRINOX (FX) 療法<sup>17, 18)</sup>が推奨されている (図 7)<sup>19)</sup>。

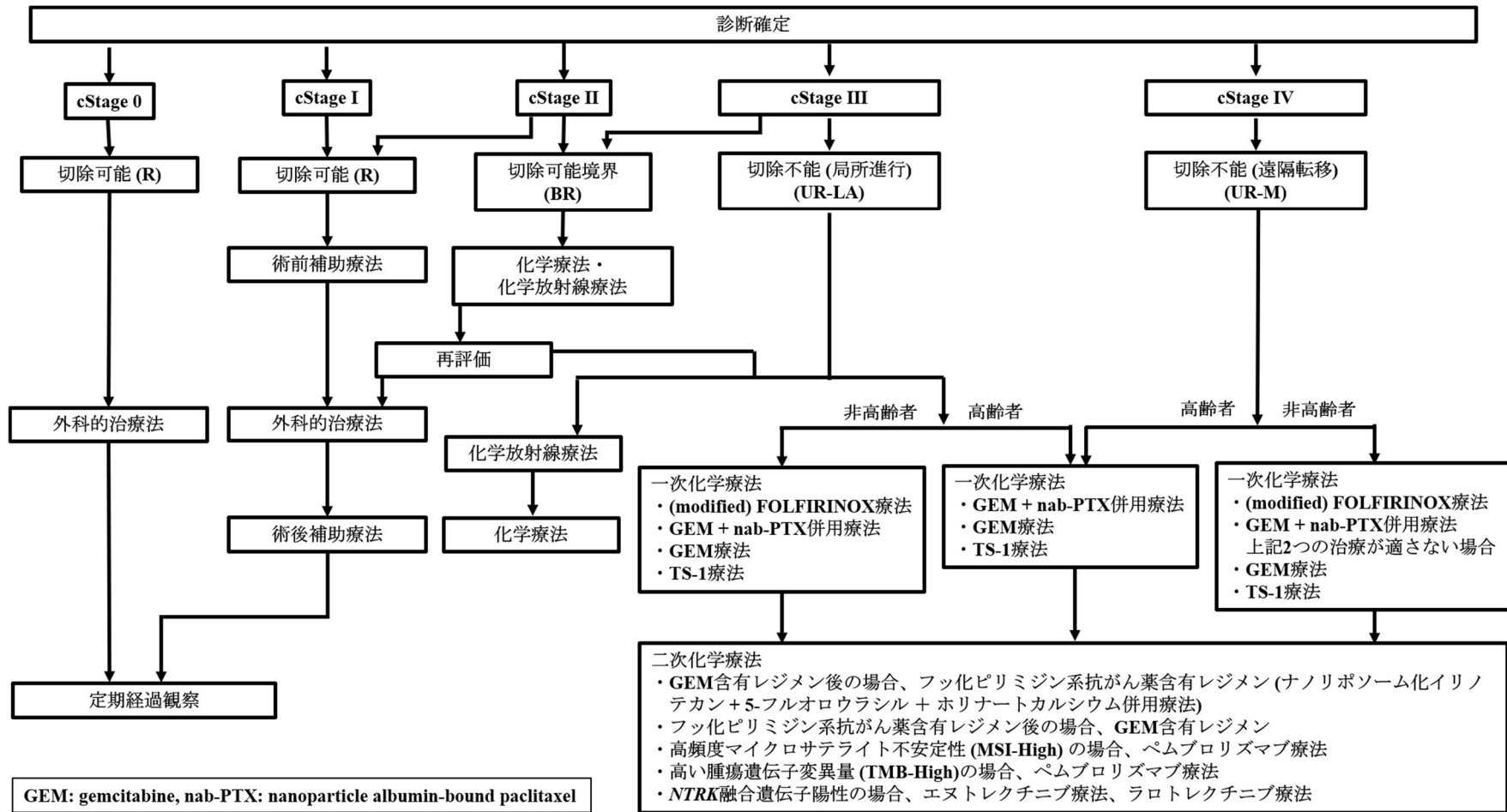


図 7 膵臓がんの治療アルゴリズム (引用文献 19 より改変)

これらレジメンの開発により、切除不能膵臓がんの治療成績は飛躍的に改善した。一方で、GnP療法においては、倦怠感、脱毛、末梢神経障害の発現率が高く、FX療法は高度催吐性リスクレジメンであり、悪心・嘔吐の発現率が高い等、治療に関連した様々な有害事象が発現する。それぞれ異なる有害事象プロファイルを示すことから、レジメンに応じた適切な有害事象対策を行うことが、治療の継続性の担保や治療成績の向上に重要である。特にFX療法では、日本人において発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) の発現率が 22.2%と非常に高く、5-FUの急速静注を省略し、CPT-11の投与量を 180 mg/m<sup>2</sup> から 150 mg/m<sup>2</sup> へと減量した modified FOLFIRINOX (mFX) 療法が開発された<sup>20)</sup>。しかしながら mFX療法を用いた場合にも FN発現率は 8.7%と比較的高頻度であり、感染管理や適切なFNの治療も化学療法を継続するうえで重要である。

本研究では、HSCT 適応の難治性造血器悪性腫瘍および切除不能膵臓がんの化学療法に対して適切な有害事象対策を実施することで治療成績の向上を目指して、第 1 章では、HSCT 患者の前処置に伴う口内炎に対して、新規に開発した PZ トローチの予防効果を多施設共同無作為化試験により検討した。また第 2 章では、FN を合併した HSCT 患者におけるグリコペプチド系抗菌薬投与中のグラム陽性球菌 (gram-positive cocci: GPC) ブレイクスルー感染症の発生率を比較検討した。第 3 章では、軽度催吐性リスク (low emetic risk chemotherapy: LEC) に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策を実施された進行膵臓がん (advanced pancreatic cancer: aPC) 患者における GnP 療法と GEM 療法による悪心・嘔吐の発現率を比較検討した。

## 第1章

### 多施設共同無作為化試験による造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う口内炎に対するポラプレジンクトローチの予防効果の検討

#### 第1節 緒言

口内炎は、造血幹細胞移植 (haematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 前の大量化学療法 (前処置) における代表的な合併症の1つである<sup>21-24)</sup>。口内炎は、疼痛、嚥下困難、口腔内乾燥や味覚障害などを伴い、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を著しく損なわせるのみならず、重篤な場合には、化学療法の減量や中断による治療効果の低下につながる<sup>13, 25-28)</sup>。また、重篤な口内炎は二次感染等による入院期間の延長等、医療経済面にも影響を及ぼす<sup>11, 28, 29)</sup>。そのため、HSCT 患者において前処置に伴う口内炎を予防することは非常に重要である。

現在、本邦では HSCT 前処置に伴う口内炎の予防薬は承認されていない。海外においては、唯一、ケラチノサイト増殖因子 (keratinocyte growth factor-1: KGF-1)<sup>30-33)</sup>であるパリフェルミンが HSCT 前処置に伴う口内炎の予防・治療薬として米国食品医薬品局から承認されている。また、エリスロポエチン<sup>34)</sup>、ミソプロストール<sup>35, 36)</sup>およびアミフォスチン<sup>37, 38)</sup>を含むいくつかの薬剤について、HSCT 前処置に伴う口内炎の予防または治療の有効性が報告されている。

著者らはこれまでに、亜鉛-L-カルノシン製剤のポラプレジンク (polaprezinc: PZ) をアルギン酸ナトリウムに懸濁化させた製剤 (PZ 懸濁液) が、成人の頭頸部癌患者における放射線療法<sup>39, 40)</sup>および成人の HSCT 患者<sup>14)</sup>と小児の HSCT 患者<sup>41)</sup>の前処置に伴う口内炎の予防に非常に有効であることを報告した。さらに、著者らは、PZ を含有したトローチ剤を開発し、このトローチ製剤 (PZ トローチ) が PZ 懸濁液とほぼ同等の有効性であることも明らかにした<sup>42)</sup>。しかし、この試験は、単施設の後向きコホート研究として行った結果であり<sup>42)</sup>、多施設共



同無作為化試験が望まれる。

本研究では多施設共同無作為化試験により、HSCT 患者における前処置に伴う口内炎に対する PZ トローチの予防効果を検討した。

## 第2節 方法

### 1. 研究デザイン

本試験は岐阜大学医学部附属病院、浜松医科大学病院、岐阜市民病院、岐阜赤十字病院の4施設共同の無作為化試験として行った。これらの施設で、2017年1月から2019年3月までにHSCTを施行された造血器悪性腫瘍患者を対象とし、乱数表を用いて予防群（化学療法開始前からPZ トローチを開始）または治療群（Grade 2の口内炎発症からPZ トローチを開始）に無作為に割り付けた。組入基準としては、eastern cooperative oncology group performance status (ECOG PS) 0-2であることと登録日において年齢が18-90歳の患者とし、18歳未満の患者と化学療法開始前から口内炎を発症していた患者は除外した。

口内炎、口腔内乾燥、食欲不振、味覚障害およびその他の有害事象は、各施設の有害事象を適切に評価できる知識と経験を有する1-3名の医師が有害事象共通用語規準 (common terminology criteria for adverse events: CTCAE) version 4.0を用いて非盲検下に評価した。口腔内は化学療法開始から移植後21日まで毎日観察し、口内炎の発現と重症度を評価した。また、その他の有害事象も同様に毎日評価を行った。

### 2. 評価項目

本研究の主要評価項目はGrade 3以上の口内炎の発現率とし、副次評価項目は口内炎、口腔内乾燥、食欲不振と味覚障害の発現率と重症度、その他の有害事象の発現率および生着までの期間と生着率とし、両群間で比較した。

### 3. 試験薬

PZ トローチは1錠あたりのPZ量を18.75 mg (プロマック顆粒<sup>®</sup>15%; Zeria Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan) とし、添加物としてアルギン酸ナトリウム

0.05 g (KIMICA Algin I-1<sup>®</sup>; Kimica Co, Ltd, Osaka, Japan) 、ステアリン酸マグネシウム 0.005 g (Magnesium Stearate<sup>®</sup>; Mallinckrodt Japan Co, Ltd, Tokyo, Japan) 、アセスルファムカリウム 0.0015 g (Sunett<sup>®</sup> Pharma grade Type I; MC Food Specialties Inc, Tokyo, Japan) 、アスパルテーム 0.0015 g (Aspartame<sup>®</sup>; Ajinomoto Co, Inc, Tokyo, Japan) 、マンニトール 0.33 g (Pardeck M100<sup>®</sup>; Merck Ltd, Tokyo, Japan) 、結晶セルロース 0.4 g (CEOLUS UF-711<sup>®</sup>; Asahi Kasei Chemicals Corp, Tokyo, Japan) 、コンスターチ 0.05 g (PC-10<sup>®</sup>; Asahi Kasei Chemicals Corp, Tokyo, Japan) および香料 0.01 g (dry coat<sup>®</sup>; Takata Koryo Co, Ltd, Hyogo, Japan) を混合後、単発打錠機 (TAB ALL<sup>®</sup> N-30E Type; Okada Seiko Co, Ltd, Tokyo, Japan) を用いて打錠圧 15 kN で直接打錠法により打錠した<sup>42)</sup>。PZ トローチの均一性は第 16 改正日本薬局方に従い、作製したトローチ 10 錠を用いて含量均一性試験を実施した<sup>43)</sup>。PZ トローチは 1 回 1 錠、1 日 4 回服用した。

#### 4. 統計解析

対照における口内炎の発現率を 91%と予想し、Yate's method によって調整した Chi squared test を用いて、検出力 80%と両側有意水準  $P < 0.05$  で両群間の口内炎発現率を 31%の差で検出するためには 90 名のサンプルサイズが必要と算出した。データは intention-to-treat (ITT) 分析に基づき解析した。患者背景は、連続変数については平均値 ± 標準偏差、カテゴリーデータについては頻度と割合を記載した。データの解析は SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) を用いて行った。主要評価項目と副次評価項目の有害事象の発現率は Chi squared test、生着までの期間は Mann-Whitney *U*-test で解析した。両側有意水準  $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありとした。

#### 5. 倫理的配慮

本研究は各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た上で実施した（承認番号：  
浜松医科大学病院 R16-283、岐阜大学医学部附属病院 30-076、岐阜市民病院 396、  
岐阜赤十字病院 I17030102）。

### 第3節 結果

#### 1. 患者背景

図8に試験に登録された患者の内訳を示す。91名の患者が登録され、このうち43名が予防群、48名が治療群に無作為に割り付けられた。予防群に割り付けられた患者のうち、非定型抗酸菌症発症により前処置が施行できなかった1名、前処置中に急性呼吸窮迫症候群を発症した1名の計2名の患者、および治療群に割り付けられた患者のうち、前処置中に参加の同意を撤回した患者の1名を除外した。以上より、予防群41名 [男性 58.5%、年齢 48 (18-67) 歳、中央値 (範囲)] と治療群47名 [男性 51.1%、年齢 58 (29-72) 歳] の計88名を解析対象とした。

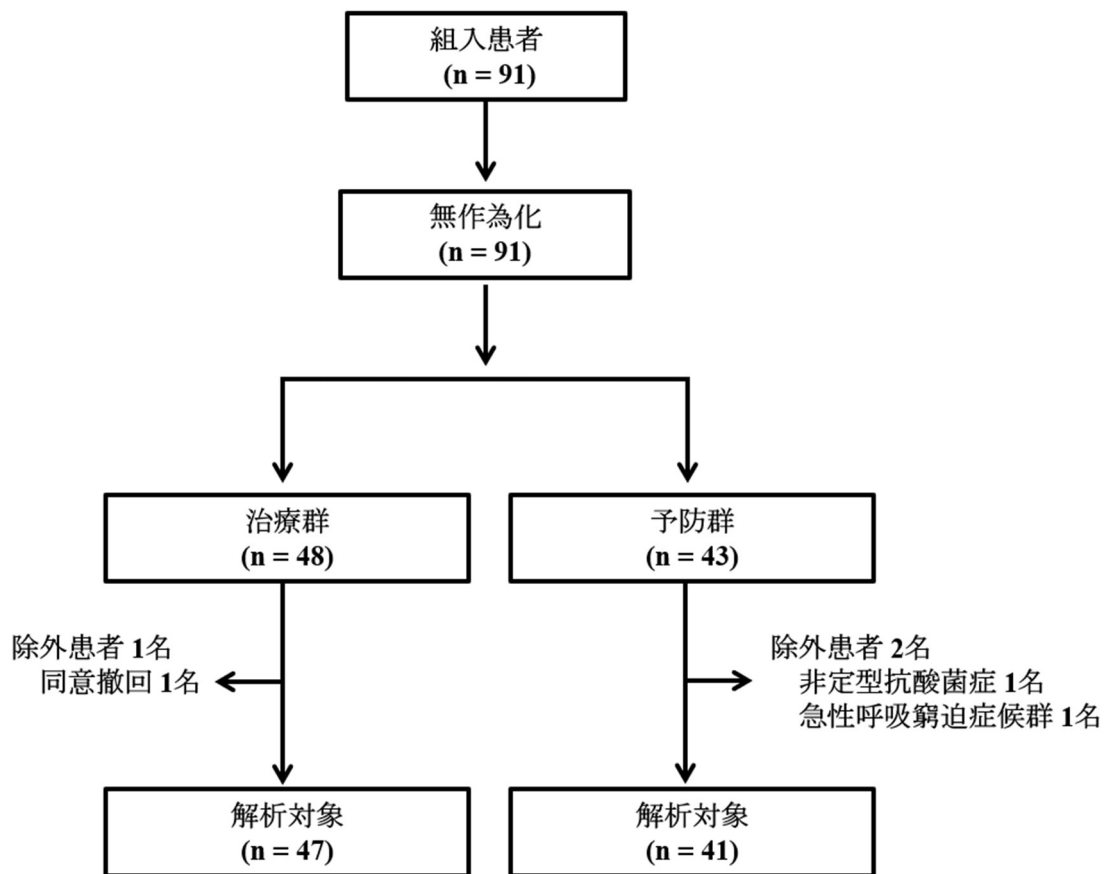


図8 コンソートダイアグラム

本研究のデータ解析は、ITT 分析により行った。観察期間中に予防群 5 名と治療群 2 名の計 7 名の患者が、PZ トローチの味や服用感を理由に同意を撤回したが、離脱までのデータをそのまま加えて解析を行った。また、治療群の 2 名は Grade 2 となる前から PZ トローチを服用していたが、そのまま治療群として解析した。

患者背景を表 1 に示す。治療群と比較して予防群では、同種末梢血幹細胞移植 (allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Allogeneic PBSCT、予防群 58.5% vs 治療群 34.0%) と全身照射 (total body irradiation: TBI、予防群 56.1% vs 治療群 25.5%) を施行された患者が多かった。

表 1 患者背景

	治療群 (n = 47)	予防群 (n = 41)
性別 (男/女), n (%)	24 (51.1)/23 (48.9)	24 (58.5)/17 (41.5)
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	58 (29–72)	48 (18–67)
血液検査結果		
ALB (g/dL)	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.4
LDH (U/L)	310.6 ± 708.9	211.8 ± 125.1
AST (U/L)	21.2 ± 13.8	21.1 ± 8.4
ALT (U/L)	18.4 ± 10.6	19.3 ± 9.6
SCr (mg/dL)	0.68 ± 0.22	0.70 ± 0.25
WBC (n/mm <sup>3</sup> )	4,424 ± 4,597	3,183 ± 1,454
HGB (g/dL)	10.2 ± 1.5	10.2 ± 1.9
PLT (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	20.8 ± 12.1	23.3 ± 38.3
病型, n (%)		
AML	2 (4.3)	7 (17.1)
ALL	1 (2.1)	1 (2.4)
CML	2 (4.3)	2 (4.9)
B-LBL	3 (6.4)	2 (4.9)
ML	17 (36.2)	17 (41.5)
MM	14 (29.8)	3 (7.3)
MDS	6 (12.8)	5 (12.2)
その他	3 (6.4)	4 (9.8)
前処置レジメン, n (%)		
AraC/CY ± FLU 又は ETP/MCNU	2 (4.3)	12 (29.3)
AraC/MCNU/MEL ± ETP	9 (19.1)	11 (26.8)
CY	5 (10.6)	6 (14.6)
CY/MEL ± ETP 又は FLU	8 (17.0)	2 (4.9)
CY/BU ± ATG	1 (2.1)	1 (2.4)
FLU ± BU ± MEL	5 (10.6)	2 (4.9)
MEL/MCNU	1 (2.1)	0
MEL 又は BU	16 (34.0)	7 (17.1)
造血幹細胞移植の種類, n (%)		
Autologous PBSCT	31 (66.0)	17 (41.5)
Allogeneic PBSCT	16 (34.0)	24 (58.5)

TBI (Gy), n (%)	12 (25.5)	23 (56.1)
-----------------	-----------	-----------

---

ALB: serum albumin, ALL: acute lymphoblastic leukaemia, Allogeneic PBSCT: allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, ALT: alanine aminotransferase, AML: acute myeloid leukaemia, AraC: cytarabine, AST: aspartate transaminase, ATG: thymoglobulin, Autologous PBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation, BU: busulfan, CML: chronic myelogenous leukaemia, CY: cyclophosphamide, ETP: etoposide, FLU: fludarabine, HGB: haemoglobin, LBL: lymphoblastic leukaemia, LDH: lactate dehydrogenase, MCNU: ranimustine, MDS: myelodysplastic syndromes, MEL: melphalan, ML: malignant lymphoma, MM: multiple myeloma, PLT: platelets, SCr: serum creatinine, TBI: total body irradiation, WBC: white blood cells.



## 2. 口内炎と関連症状の発現率および重症度

口内炎とその関連症状の発現率および重症度を表 2 に示す。主要評価項目である Grade 3 以上の口内炎発現率は、両群間で差は認められなかった (予防群 14.6% vs 治療群 10.6%、 $P=0.572$ )。一方、Grade 2 以上の口内炎発現率は、治療群と比較して予防群の方が有意に低かった (予防群 22.0% vs 治療群 44.7%、 $P=0.025$ )。また、その他の有害事象として全 Grade の食欲不振 (予防群 92.7% vs 治療群 89.4%、 $P=0.589$ )、口腔内乾燥 (予防群 31.7% vs 治療群 27.7%、 $P=0.678$ ) および味覚障害 (予防群 51.2% vs 治療群 59.6%、 $P=0.431$ ) については、すべての項目で両群間の発現率に差は認められなかった。口腔内の疼痛緩和のための鎮痛薬の使用率は、オピオイド系鎮痛薬 (予防群 12.2% vs 治療群 6.4%、 $P=0.344$ )、非オピオイド系鎮痛薬 (予防群 12.2% vs 治療群 12.8%、 $P=0.936$ ) のいずれも両群間で差は認められなかった。

表 2 口内炎と関連症状の発現率および重症度

	治療群 (n = 47)		予防群 (n = 41)		P 値*
	n	%	n	%	
口内炎, n (%)					
Grade 0	18	38.3	21	51.2	
Grade ≥ 1	29	61.7	20	48.8	0.224
Grade ≥ 2	21	44.7	9	22.0	0.025**
Grade ≥ 3	5	10.6	6	14.6	0.572
食欲不振, n (%)					
Grade 0	5	10.6	3	7.3	
Grade ≥ 1	42	89.4	38	92.7	0.589
Grade ≥ 2	40	85.1	31	75.6	0.260
Grade ≥ 3	29	61.7	23	56.1	0.594
口腔内乾燥, n (%)					
Grade 0	34	72.3	28	68.3	
Grade ≥ 1	13	27.7	13	31.7	0.678
Grade ≥ 2	1	2.1	2	4.9	0.478
Grade ≥ 3	0		0		
味覚障害, n (%)					
Grade 0	19	40.4	20	48.8	
Grade ≥ 1	28	59.6	21	51.2	0.431
Grade ≥ 2	4	8.5	3	7.3	0.836
Grade ≥ 3	0		0		

\*Chi squared test.

\*\*統計学的に有意差あり。

### 3. 生着率、生着までの期間およびその他の有害事象の発現率

生着率と生着までの期間の解析では期間に差が生じるため、観察期間中に同意を撤回した7名（予防群5名と治療群2名）の患者を除外して解析を行った。両群間で生着率と生着までの期間に差は認められなかった（表3）。

表3 生着率と生着までの期間

	治療群 (n = 45)	予防群 (n = 36)	P 値
生着までの期間, (日)*	15.6 ± 5.9	14.9 ± 5.0	0.474 <sup>a</sup>
生着率, (%)	95.6	97.2	0.693 <sup>b</sup>

\*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。

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-test, <sup>b</sup>Chi squared test.

表4にその他の有害事象の発現率を示す。悪心、嘔吐、便秘、下痢、末梢神経障害、皮膚障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: ALT) または血清クレアチニン (serum creatinine: SCr) 上昇および発熱性好中球減少症の発現率は、両群間に差は認められず、PZ トローチによる重篤な有害事象の発現はなかった。

表 4 その他の有害事象の発現率

	治療群 (n = 47)		予防群 (n = 41)		P 値*
	n	%	n	%	
悪心	34	72.3	31	75.6	0.728
嘔吐	11	23.4	8	19.5	0.658
便秘	8	17	11	26.8	0.245
下痢	37	78.7	34	82.9	0.618
末梢神経障害	22	46.8	11	26.8	0.053
皮膚障害	9	19.1	10	24.4	0.551
ALT 上昇	23	48.9	20	48.8	0.988
SCr 上昇	3	6.4	1	2.4	0.376
発熱性好中球減少症	35	74.5	31	75.6	0.902
WBC 減少	44	93.6	40	97.6	0.376
貧血	44	93.6	40	97.6	0.376
PLT 減少	44	93.6	40	97.6	0.376

\*Chi squared test.

ALT: alanine aminotransferase, PLT: platelets, SCr: serum creatinine, WBC: white blood cells.

#### 第4節 考察

著者らは、これまでに行った後ろ向きコホート研究において、PZ 懸濁液<sup>40)</sup>と PZ トローチ<sup>42)</sup>を用いることで HSCT 前処置に伴う中等度から重度の口内炎の発現を有意に低減できることを報告した。本研究ではより高いエビデンスレベルを示すことを目的として、多施設共同無作為化試験により、HSCT 前処置に伴う Grade 2 以上の口内炎に対する PZ トローチの予防効果を検討した。

結果として、主要評価項目である Grade 3 以上の口内炎発現率には両群間で差が認められなかった。本研究では、対照を Grade 2 の口内炎発現後に PZ トローチを開始する治療群と設定したため、治療群においても Grade 2 から Grade 3 への重篤化が抑制されたと考えられた。実際に、治療群における Grade 3 以上の口内炎発現率は 10.6%と、他の研究者らの報告と比較して非常に低率であった。Sonis らは総説の中で、国際がんサポーターズケア学会 (multinational association of supportive care in cancer: MASCC) と国際口腔腫瘍学会の粘膜炎研究部会における口内炎の発現率を解説しているが、ほとんどの報告で Grade 3-4 の口内炎の発現率は 60%を超えていた<sup>44)</sup>。さらに、Blijlevens らは、自家造血幹細胞移植 (autologous haematopoietic stem cell transplantation: Autologous HSCT) の前処置を施行された多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) 患者の 46%、非ホジキンリンパ腫患者の 42%に Grade 3-4 の口内炎が発現したことを報告している<sup>45)</sup>。また、著者らがこれまでに行った後ろ向きコホート研究<sup>40, 42)</sup>においても、非予防群の患者では 11 名中 5 名 (45.5%) に Grade 3-4 の口内炎が発現したことを報告している。以上より、本研究における Grade 3 以上の口内炎発現率は既報と比較し非常に低いことから、PZ トローチは、軽度の粘膜炎が発症した後に開始したとしても、口内炎症状の進行抑制に有効であった可能性が高いと考える。

一方、本研究では無作為に予防群と治療群に割り付けたにもかかわらず、数項目の患者背景に有意な差を認めた。(a) 治療群と比較して予防群で、TBI (予防

群 56.1% vs 治療群 25.5%) を施行された患者が多かった。(b) 治療群と比較して予防群で、Allogeneic PBSCT (予防群 58.5% vs 治療群 34.0%) を施行された患者が多かった。(c) 前処置のレジメンが両群間で異なっていた。

TBI の併用は重篤な口内炎のリスク要因として報告されている。Sonis らは、Grade 3-4 の口内炎が TBI を併用しないブスルファン (busulfan: BU) を含むレジメンを施行された患者 360 名中 187 名 (52%)、TBI を併用しないその他のレジメンを施行された患者の 31%に発現するが、TBI を併用すると 64%に増加することを報告している<sup>44)</sup>。Stiff らも、TBI を併用するレジメンは化学療法のみと比較して粘膜炎の発現率が高いことを報告している<sup>46)</sup>。Stiff らは、患者 41 名を対象とした後ろ向き研究で、化学療法のみを施行された患者の 30%に重篤な口内炎が発現し、TBI を併用するレジメンを施行された患者では 65%に発現したことを報告している。Haverman らは総説において、HSCT 患者における口内炎の発現率は TBI の併用により増加し、TBI を併用しないレジメンを施行された患者では口内炎の発現リスクが 30-50%に減少することを報告している<sup>47)</sup>。

また、同種造血幹細胞移植 (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Allogeneic HSCT) も、重篤な口内炎のリスク要因である。Vagliano らは、多施設共同研究において、Autologous HSCT を施行された患者 (155/1,077 名、14.4%) と比較し、Allogeneic HSCT を施行された患者 (177/479 名、37.0%) において、Grade 3-4 の重篤な口内炎の発現率が有意に高かったことを報告している<sup>48)</sup>。

本研究において、治療群と比較して、予防群は若年であった (予防群 48 歳 vs 治療群 58 歳)。若年者と比べて高齢者においては、重篤な粘膜炎 (Grade 3-4) の発現率が低く、60-74 歳では 9.2%に対して、19-59 歳では 24.4%と高頻度であったことが報告されている<sup>48)</sup>。

以上より、本研究では、TBI の施行率、Allogeneic HSCT の施行率、年齢のいずれも予防群において不利と考えられる条件においても PZ トローチの予防投

与により、Grade 2以上の口内炎の発現率は有意に低下していた。そのため、予防群において観察されたPZトローチの予防効果は、過小評価となっている可能性が非常に高くPZトローチは本結果以上に有用である可能性がある。

一方で、治療群の4.3%(2/47名)と予防群の12.2%(5/41名)の患者がPZトローチの味や服用感を理由に同意を撤回した。そのため、忍容性を改善するためには味や服用感の改良が必要と考える。

PZは安全性が高い薬剤として知られており、PZの有害事象として血清トリグリセリドとアルカリホスファターゼの増加、血清鉄の減少や便秘、胃部不快感と腹部膨満感のような消化器機能障害が報告されているが、非常に限定的である<sup>49)</sup>。実際に、4,879名を対象とした市販後調査において、胃潰瘍に対する通常量(150 mg/日)のPZの服用では、血清トリグリセリド(0.14%)とアルカリホスファターゼ(0.37%)の増加、腹部膨満感(0.12%)、便秘(0.25%)といった有害事象の発現率は極めて低かったことが報告されている。本研究で用いたPZは1日量が75 mg(18.75 mg×4回)と通常用量と比べて少量であり、PZトローチとした場合にも、生着率と生着までの期間のようなHSCTの臨床効果やその他の非血液学的有害事象の発現率には影響を及ぼさなかった。

PZは亜鉛のプロドラッグであり、血清亜鉛濃度への影響も懸念される。Furihataらはシステマティックレビューにおいて、PZ(75-300 mg/日)服用後に血清亜鉛濃度が用量依存的に上昇することを報告している<sup>50)</sup>。このレビューでは、PZによる血清亜鉛濃度の変化は、75 mg/日では有意な上昇を示さない(2.60 µg/dL、 $P = 0.52$ )のに対して、150 mg/日(9.07 µg/dL、 $P < 0.001$ )と300 mg/日(23.05 µg/dL、 $P = 0.001$ )では有意な上昇を示すことが報告されている。本研究においては、亜鉛濃度の測定は行っていないが、本研究における、PZの1日量は75 mgであり、血清亜鉛濃度に影響はないものと考えられる。

PZの作用機序として、化学療法誘発性口内炎の病態に関与するサイトカイン

やシグナル伝達分子の抑制が関与すると考えられている<sup>51-58</sup>)。胃がんと大腸がんのモデル動物を用いた研究では、PZが腫瘍壊死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ )、インターロイキン (interleukin: IL) - $1\beta$ 、IL-6 およびマトリックスメタロプロテアーゼ-2 を含む炎症性サイトカインの産生を抑制し、核内因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ ppa-light-chain-enhancer of activated B cells: NF- $\kappa$ B) の阻害を介して抗炎症作用と免疫応答を誘導することも報告されている<sup>51-54</sup>)。また、PZが活性酸素の産生を抑制し、胃上皮の創傷治癒に重要な役割を果たすポリペプチドであるインスリン様成長因子-1 を誘導することも報告されており<sup>59</sup>)、これらの機序がPZによる口内炎予防もしくは治療効果に関与していると考えられる。

本研究の限界として、本研究では、PZ トローチの予防の有無に関わらず口内炎と関連症状に関する患者のQOLを評価できなかったこと、口内炎と口腔内乾燥および味覚障害などを含む関連症状およびその他の有害事象は盲検下で評価されなかったことがあげられる。

本研究の結論として、PZ トローチはHSCT患者における前処置に伴うGrade 2以上の口内炎発現率を有意に低下させ、生着率、生着までの期間およびその他の有害事象の発現率等の臨床効果には影響を及ぼさないことが明らかとなった。



## 第2章

### 造血幹細胞移植患者においてグリコペプチド系抗菌薬を投与中に発生したグラム陽性球菌ブレイクスルー感染症の発生率に関する検討

#### 第1節 緒言

造血幹細胞移植 (haematopoietic stem cell transplantation: HSCT) は、生命を脅かす造血器系の疾患や障害に対する唯一の根治的な治療法である<sup>60)</sup>。しかしながら、HSCTには臓器障害、移植片対宿主病 (graft-vs-host disease: GVHD) や感染症といった重篤な合併症があり<sup>61)</sup>、その中でもGVHDと感染症は主要な非再発死亡原因でもある<sup>7-9)</sup>。特に発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) は骨髄破壊的な治療を行うHSCT前の大量化学療法 (前処置) において最も重篤かつ問題となる感染症の1つである。

FNを発症した患者において、第4世代セフェム系抗菌薬等による初期治療開始後も発熱が持続する場合には、グリコペプチド系抗菌薬を用いることが推奨されている。バンコマイシン (vancomycin: VCM) やテイコプラニン (teicoplanin: TEIC) のようなグリコペプチド系抗菌薬は、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 薬として汎用されており、VCMとTEICはTEICに感受性を示す *vanB* VCM耐性腸球菌を除き、同様の抗菌スペクトルを有している<sup>62, 63)</sup>。一方、VCMとTEICを比較したメタアナリシスにおいて、VCMとTEICの有効性は同等であるが、TEICはVCMよりも腎障害やレッドネック症候群などの有害事象が少ないことが報告されている<sup>64)</sup>。また、Svetitskyらも無作為化比較試験のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにより、同様にTEICがVCMと同等の有効性を有すること、有害事象の発現率が低いことを報告している<sup>65)</sup>。したがって、有害事象の発現が強く懸念される症例ではTEICが第一選択薬となり得る。

HSCT 患者では、GVHD を予防するためにシクロスポリン A (cyclosporin A: CsA) やタクロリムス (tacrolimus: TAC) といったカルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor: CNI) 等の免疫抑制薬が投与されている。これらの薬剤はいずれも腎障害を有するため、FN 治療として VCM を用いると腎障害のリスクがさらに増加することから、TEIC を用いた方が安全性に優れる可能性がある。しかし、HSCT 患者の FN 治療において、VCM と TEIC の有効性と安全性については十分に検討されていない。著者らはこれまでに、FN を合併した HSCT 患者において、TEIC は VCM よりも早期に有効血中トラフ濃度域に到達し、臨床的な治療失敗や腎障害の発現率が低いことを報告した<sup>66)</sup>。一方で、著者らは FN を合併した HSCT 患者において、TEIC 投与中に methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* (MR-S. *haemolyticus*) のブレイクスルー感染症を発症した症例を経験したことから、有効性の面からはさらなる検討が必要であると考えた。実際に、メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci: MRCNS) のような一部の菌種では、VCM と比較して TEIC で感受性が低いことが報告されている (TEIC 87.6% vs VCM 100%)<sup>67)</sup>。このように MRCNS のような一部の菌種で低感受性を示すことは、HSCT 患者の FN 治療として TEIC を用いる場合に問題となる可能性がある。しかし、TEIC 投与中のブレイクスルー感染症に関する検討は、Spanik らによる TEIC 投与中に MR-S. *haemolyticus* ブレイクスルー感染症を発症した 5 名の急性白血病患者についての報告<sup>68)</sup>のみである。

本研究では FN を合併した HSCT 患者における VCM と TEIC 投与中のグラム陽性球菌 (gram-positive cocci: GPC) ブレイクスルー感染症の発生を比較するため後方視的に検討した。

## 第2節 方法

### 1. 研究デザイン

2011年9月1日から2019年8月31日までにVCMまたはTEICによりFNが治療されたHSCT患者を対象とした。患者背景はグリコペプチド系抗菌薬投与開始時に評価した。各種データは電子カルテより後方視的に収集した。

### 2. 抗菌薬治療

FN治療に用いる抗菌薬は、臨床症状に基づき、抗菌薬適正使用チームと協働で主治医が選択したが、基本的な治療方針としては、初期治療として発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン<sup>69)</sup>に準拠し、第4世代セフェム系抗菌薬であるセフェピム (cefepime: CFPM) が1回1g、1日3回投与された。治療開始2-3日後においても臨床的な効果が認められない場合には、カルバペネム系抗菌薬またはタゾバクタム/ピペラシリンへの変更が行われた。さらに、カルバペネム系抗菌薬またはタゾバクタム/ピペラシリンへ変更後も臨床的な効果が不十分な患者においては、VCMまたはTEICが追加投与された。

VCMとTEICの初期投与量は、薬剤師による治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) ソフトウェア [VCM: VCM-TDM version 2<sup>70)</sup> (Shionogi Inc, Osaka, Japan)、TEIC: TEIC-TDM version 2.0<sup>71)</sup> (Astellas Pharma Inc, Tokyo, Japan)] を用いた初期投与設計に基づき決定した。目標血中トラフ濃度はVCMが10-20 µg/mL、TEICが15-30 µg/mLとした。TEICの標準的な初期投与量は、800 mgを48時間で3回投与、以降は維持用量として400 mgを1日1回投与するものであり、体重と腎機能により用量調整した。VCMまたはTEICの血中トラフ濃度測定による用量調整は、グリコペプチド系抗菌薬投与開始2-3日後にそれぞれ投与中の薬剤の血中トラフ濃度に基づいて行った<sup>72)</sup>。微生物学的または臨床的に真菌またはウイルス感染症を認めた場合には、それぞれ抗真菌薬

または抗ウイルス薬を用いた治療を行った。

### 3. 定義

好中球が減少した状態で、38.0 °C以上が1時間持続したあるいは38.5 °C以上が1回測定された場合をFNと定義した<sup>73)</sup>。グリコペプチド系抗菌薬投与中に投与開始前に検出された細菌とは異なるGPCの感染が発生した場合をGPCブレイクスルー感染症と定義した。有効血中トラフ濃度域は、VCM 10-20 µg/mL、TEIC 15-30 µg/mLと定義し、有効血中トラフ濃度域到達率を評価した。

### 4. 統計解析

データの解析はSPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) を用いて行った。パラメトリックデータは*t*-test、ノンパラメトリックデータはChi squared test、Mann-Whitney *U*-test または Fisher's exact probability test で解析した。 $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありとした。

### 5. 倫理的配慮

本研究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た上で実施した (承認番号 2019-185) 。

### 第3節 結果

#### 1. 患者背景

患者背景を表 5 に示す。本研究では FN を合併した HSCT 患者 57 名を解析対象とした。このうち、VCM 群が 19 名 [男性 36.8%、年齢 53 (23-72) 歳、中央値 (範囲)]、TEIC 群が 38 名 [男性 65.8%、年齢 49 (17-66) 歳] であった。

表 5 患者背景

	VCM 群 (n = 19)	TEIC 群 (n = 38)	P 値
性別, 男/女, (n)	7/12	25/13	0.073 <sup>a</sup>
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	53 (23–72)	49 (17–66)	0.347 <sup>b</sup>
身長 (cm)	160 (156–162)	165 (157.8–170.8)	0.036 <sup>c</sup>
体重 (kg)	48 (46–53.8)	55.6 (50.2–62.8)	< 0.001 <sup>c</sup>
ALB (g/dL)	3.6 (3.2–3.7)	3.6 (3.2–3.8)	0.811 <sup>c</sup>
AST (U/L)	15 (11–20.5)	12 (10–15.8)	0.689 <sup>c</sup>
ALT (U/L)	15 (10.5–27)	12 (7.5–17.8)	0.458 <sup>c</sup>
SCr (mg/dL)	0.4 (0.3–0.6)	0.5 (0.4–0.6)	0.548 <sup>c</sup>
CCr (mL/min)	121.6 (91.6–187.3)	134.7 (106.9–174.4)	0.446 <sup>c</sup>
Neut ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0.005 (0.001–0.02)	0.01 (0–0.1)	0.507 <sup>c</sup>
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0.04 (0.01–0.08)	0.04 (0.02–0.2)	0.798 <sup>c</sup>
HGB (g/dL)	8.2 (7.8–8.9)	8.3 (7.9–9)	0.400 <sup>c</sup>
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	29 (24.5–37.5)	25.5 (20.3–35.5)	0.737 <sup>c</sup>
体温 (°C)	38.3 (38–38.5)	38.4 (37.7–39)	0.733 <sup>c</sup>
造血幹細胞移植の種類, n (%)			
UCBT	13 (68.4)	18 (47.4)	0.222 <sup>a</sup>
UBMT	3 (15.8)	9 (23.7)	0.732 <sup>d</sup>
RPBSCT	2 (10.5)	7 (18.4)	0.703 <sup>d</sup>
Haplo	1 (5.3)	4 (10.5)	0.869 <sup>d</sup>
カルシニューリン阻害薬, n (%)			
CsA	14 (73.7)	23 (60.5)	0.493 <sup>a</sup>
TAC	5 (26.3)	15 (39.5)	0.492 <sup>a</sup>

グリコペプチド系抗菌薬投与期間 (日)	13 (11.5–14.5)	15.5 (12–21.8)	0.109 <sup>b</sup>
初回血中濃度測定日 (日目)	3 (3–4)	4 (4–4)	0.050 <sup>b</sup>
初回血中濃度 (µg/mL)	11.2 (6.8–17.1)	22.4 (19.9–27.9)	
初回血中濃度の有効血中トラフ濃度域到達率, n (%)	11 (57.9)	34 (89.5)	0.015 <sup>a</sup>
グリコペプチド系抗菌薬投与歴, n (%)	5 (26.3)	20 (52.6)	0.109 <sup>a</sup>
VCM	5 (26.3)	3 (7.9)	0.102 <sup>d</sup>
TEIC	0 (0)	17 (44.7)	< 0.001 <sup>d</sup>

特筆しない限り、データは中央値 (25–75 パーセントイル) で示した。

<sup>a</sup>Chi squared test, <sup>b</sup>Mann-Whitney *U*-test, <sup>c</sup>*t*-test, <sup>d</sup>Fisher's exact probability test.

ALB: serum albumin, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate transaminase, CCr: creatinine clearance, CsA: cyclosporin A, Haplo: haploidentical transplantation, HGB: haemoglobin, Neut: neutrophils, PLT: platelets, SCr: serum creatinine, TAC: tacrolimus, TEIC: teicoplanin, UBMt: unrelated bone marrow transplantation, UCBT: unrelated umbilical cord blood transplantation, VCM: vancomycin, WBC: white blood cells.

VCM 群と比較して TEIC 群で、有意に身長が高く [VCM 群 160 [156-162] cm vs TEIC 群 165 [157.8-170.8] cm、中央値 [四分位範囲]、 $P = 0.036$ ]、体重が重かった [VCM 群 48 [46-53.8] kg vs TEIC 群 55.6 [50.2-62.8] kg、 $P < 0.001$ ]。その他の項目に差は認められなかった。HSCT の種類は非血縁者間臍帯血移植 (unrelated umbilical cord blood transplantation: UCBT) が最も多く、非血縁者間骨髄移植 (unrelated bone marrow transplantation: UBMt) が続き、両群間に差は認められなかった。CNI の種類は CsA が最も多く、ついで TAC が多かったが、両群間に差は認められなかった。グリコペプチド系抗菌薬の投与期間は、両群間に差は認められなかった [VCM 群 13 [11.5-14.5] 日 vs TEIC 群 15.5 [12-21.8] 日、 $P = 0.109$ ]。VCM 群と比較して TEIC 群で、初回血中濃度の有効血中トラフ濃度域到達率が有意に高く (VCM 群 57.9% vs TEIC 群 89.5%、 $P = 0.015$ )、TEIC 投与歴 (VCM 群 0% vs TEIC 群 44.7%、 $P < 0.001$ ) が有意に多かった。

## 2. GPC ブレイクスルー感染症の発生率

FN を合併した HSCT 患者におけるグリコペプチド系抗菌薬投与中の GPC ブレイクスルー感染症は、VCM 群では発生しなかったのに対し、TEIC 群では 3 名で発生していた。GPC ブレイクスルー感染症の発生率は、TEIC 群の方が高かったものの両群間に有意な差は認められなかった (VCM 群 0% vs TEIC 群 7.9%、 $P=0.544$ ; 図 9)。

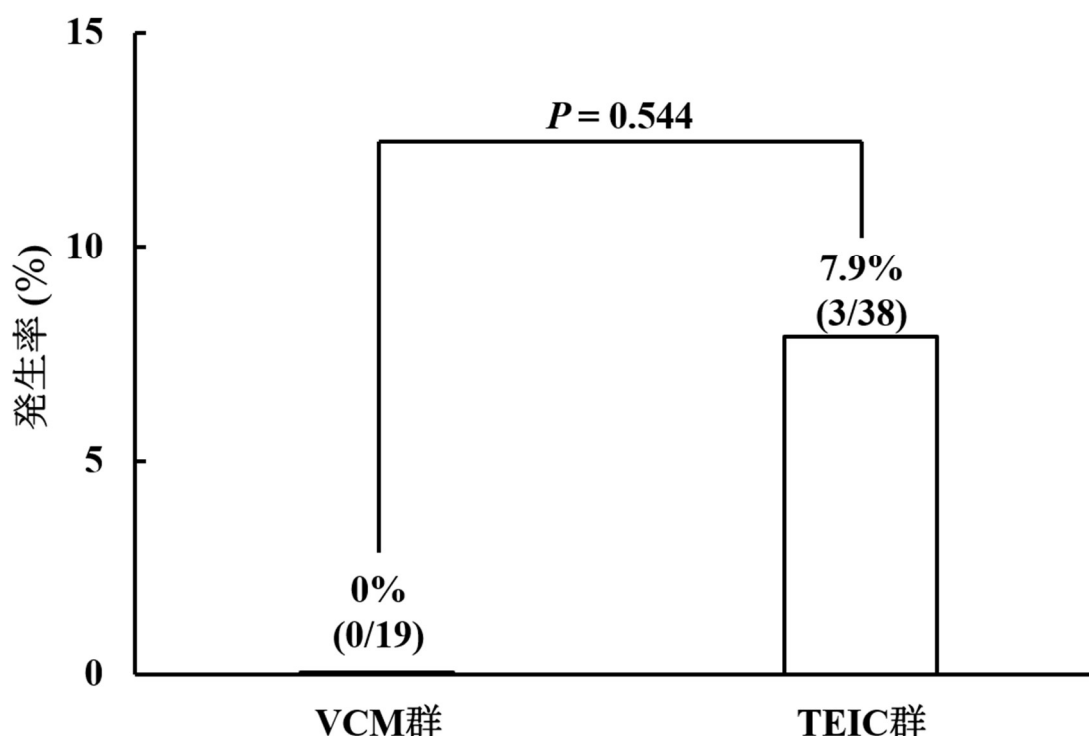


図 9 VCM 群と TEIC 群における GPC ブレイクスルー感染症の発生率

GPC ブレイクスルー感染症が発生した全患者の血液培養からは、グリコペプチド低感受性 MR-S. *haemolyticus* [最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC)、VCM MIC: 2-4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、TEIC MIC: 2-8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] が検出された。また、ブレイクスルー感染症発生前の TEIC 血中トラフ濃度は、すべての患者で有効血中トラフ濃度域に到達していた (Case 1: 30.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Case 2: 21.7

μg/mL、Case 3: 31.8 μg/mL)。

GPC ブレイクスルー感染症が発生した全患者において、肺炎は確認されず、感受性を考慮して、抗菌薬をダプトマイシン (daptomycin: DAP) へ変更することにより治癒が得られた (DAP MIC: 0.5-1 μg/mL; 表 6)。



表 6 GPC ブレイクスルー感染症患者の概要

症例	年齢	性別	疾患	造血幹細胞移植の種類	前処置レジメン	GVHD予防	肺炎	グリコペプチド系抗菌薬投与歴	ブレイクスルー感染症発症日 (造血幹細胞移植後 [日目])	原因菌 MIC (µg/mL)	発熱性好中球減少症治療	GPCブレイクスルー感染症治療	転帰
1	49	男	Ph (-) B-ALL	UCBT	FLU 180 mg/m <sup>2</sup> + BU12.8 mg/kg + MEL80 mg/m <sup>2</sup>	TAC + MMF	無	TEIC	9	MR-S. <i>haemolyticus</i> VCM S 2 TEIC S 4 DAP S 1	MEPM + TEIC	DAP	治癒
2	66	男	MDS overt AML	UCBT	FLU150 mg/m <sup>2</sup> + AraC12 g/m <sup>2</sup> + CY50 mg/kg + TBI4 Gy	CsA + short MTX	無	TEIC	7	MR-S. <i>haemolyticus</i> VCM S 2 TEIC S 2 DAP S 0.5	CFPM + TEIC	DAP	治癒
3	66	男	MDS overt AML	UCBT	FLU150 mg/m <sup>2</sup> + MEL80 mg/m <sup>2</sup> + TBI4 Gy	CsA + short MTX	無	TEIC	10	MR-S. <i>haemolyticus</i> VCM S 2-4 TEIC S 4-8 DAP S 0.5	MEPM + TEIC	DAP	治癒

ALL: acute lymphoblastic leukaemia, AML: acute myeloid leukaemia, AraC: cytarabine, BU: busulfan, CFPM: cefepime, CsA: cyclosporin A, CY: cyclophosphamide, DAP: daptomycin, FLU: fludarabine, GVHD: graft-vs-host disease, HSCT: haematopoietic stem cell transplantation, MDS: myelodysplastic syndromes, MEL: melphalan, MEPM: meropenem, MIC: minimum inhibitory concentration, MMF: mycophenolate mofetil, MR-S. *haemolyticus*: methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*, MTX: methotrexate, Ph(-): philadelphia chromosome-negative, TAC: tacrolimus, TBI: total body irradiation, TEIC: teicoplanin, UCBT: unrelated umbilical cord blood transplantation, VCM: vancomycin.

#### 第4節 考察

HSCT 患者の多くは CNI が投与されており、FN 治療で VCM を用いる場合には腎障害の発現が懸念される。TEIC は、VCM と比較して腎障害の発現率が低い薬剤である。しかし、FN を合併した HSCT 患者における VCM と TEIC の有効性と安全性は、十分に検討されていなかった。著者らはこれまでに、FN を合併した HSCT 患者において、TEIC は VCM よりも早期に有効血中トラフ濃度域に到達し、臨床的な治療失敗や腎障害発現率が低いことを報告した<sup>66)</sup>。本研究では、グリコペプチド系抗菌薬投与中の GPC ブレイクスルー感染症の発生率は、VCM 群と比較して、TEIC 群で高いことを明らかにした。また GPC ブレイクスルー感染症が発生した全患者から原因菌としてグリコペプチド低感受性 MR-S. *haemolyticus* が検出された。

FN を合併した HSCT 患者において、GPC ブレイクスルー感染症を発症した患者の臨床的な特徴に関する報告はほとんどないが、López らは後ろ向き研究において、好中球減少症と同種骨髄移植がブレイクスルー菌血症の発症リスク要因であったことを報告している<sup>74)</sup>。本研究の対象はグリコペプチド系抗菌薬投与中の FN を合併した HSCT 患者であり、GPC のブレイクスルー感染症を発症する可能性の高い患者集団であると考えられる。また、この報告では、菌血症を発症した患者の 6.1%で GPC ブレイクスルー感染症が認められているが<sup>74)</sup>、本研究においても、GPC ブレイクスルー感染症が、FN 治療として抗菌薬投与を行った患者の 5.3%に認められ、既報告と同程度の発生率であった。さらに、López らはブレイクスルー感染症の主な原因菌が、GPC である coagulase-negative staphylococci、*S. aureus*、およびグラム陰性桿菌の *Pseudomonas aeruginosa* であったことを報告している<sup>74)</sup>。また、Spanik らは、がん患者において抗菌薬投与中のブレイクスルー菌血症や真菌血症の原因菌として検出された微生物の 3 分の 2 をグラム陽性菌が占めていたことを報告している<sup>75)</sup>。本研究において、MR-

*S. haemolyticus* が全患者からブレイクスルー細菌として検出され、既報告と同系統の菌が検出された<sup>74)</sup>。

本研究は、FN を合併した HSCT 患者における VCM と TEIC 投与中の GPC ブレイクスルー感染症の発生率を比較した初めての報告である。注目すべきは TEIC 群においてのみ GPC ブレイクスルー感染症が発生し、VCM 群では発生しなかったことである。原因菌としては全患者で *S. haemolyticus* が検出された。この細菌は、*Staphylococcus* 属の中でも様々な抗菌薬に対する耐性を早期に獲得する特徴があることが知られている<sup>76-79)</sup>。実際に、MR-*S. haemolyticus* ブレイクスルー感染症を発症した全患者に TEIC 投与歴があり、このうち Case 1 と 3 からは TEIC 低感受性の MR-*S. haemolyticus* が検出された。一方、Case 2 はブレイクスルー感染症の発生前に TEIC の有効血中トラフ濃度域に到達していたにもかかわらず、TEIC 高感受性の MR-*S. haemolyticus* が検出された。そのため、TEIC 投与中の MR-*S. haemolyticus* ブレイクスルー感染症に関しては TEIC 投与歴以外の他の要因についても検討する必要があると考えられる。

FN を合併した HSCT 患者において、ブレイクスルー感染症は死亡のリスク要因である<sup>74)</sup>。また、TEIC 投与中の MR-*S. haemolyticus* ブレイクスルー感染症の死亡率は、TEIC を VCM に変更した場合にも 60% と高率であった<sup>68)</sup>。著者らはこれまでに、FN を合併した HSCT 患者において、TEIC は VCM よりも有効性に優れていることを報告している<sup>66)</sup>。本研究では、TEIC 投与中の MR-*S. haemolyticus* ブレイクスルー感染症を起こした患者に対して、検出された菌が VCM に対しても感受性を有していたが、変更治療薬としては DAP を選択し治癒を得た。DAP は、グリコペプチド低感受性 MRCNS による菌血症またはカテーテル関連菌血症治療に有効であることが報告されている<sup>80, 81)</sup>。また、本研究で検出された全ての MR-*S. haemolyticus* は、DAP (DAP MIC: 0.5-1 µg/mL) に優れた感受性を有していた。前述したように、TEIC から VCM に変更した場合にも

死亡率の低下を認めていないことから、DAP はブレイクスルー感染症治療の有効な選択肢となる可能性があると考ええる。一方、DAP は、肺サーファクタントにより抗菌活性を失うため<sup>82)</sup>、治療可能な選択部位が限られる。そのため第一選択とはなり得ず、TEIC 投与時の GPC ブレイクスルー感染症における変更治療薬として検討されるべきであると考ええる。

本研究の限界として、本研究は単施設によるサンプルサイズの少ない後ろ向きコホート研究であり、FN を合併した HSCT 患者という特殊な患者集団であることがあげられる。さらに、本研究は、無作為化比較試験ではないため、両群間のサンプルサイズの偏りなど多くの交絡因子の可能性を完全に除外しきれないことがあげられる。そのため、本研究の結果は、より大規模な患者を対象とした多施設共同研究により検証されるべきである。

本研究の結論として、FN を合併した HSCT 患者におけるグリコペプチド系抗菌薬投与中の GPC ブレイクスルー感染症の発生率は、VCM 群と比較して TEIC 群の方が高く、TEIC 投与中の MR-S. *haemolyticus* ブレイクスルー感染症は DAP への変更により治癒した。TEIC は VCM よりも臨床的な治療失敗や腎障害の発現率が低いことを報告していることから、FN を合併した HSCT 患者に対する第一選択薬としては TEIC が有用であり、さらに GPC ブレイクスルー感染症が発生した際には DAP が変更治療薬となる可能性があることを明らかにした。

### 第3章

## 進行膵臓がん患者における GnP 療法と GEM 療法による化学療法誘発性悪心・嘔吐の比較に関する検討

### 第1節 緒言

膵臓がんは、世界におけるがん死亡原因の第4位であり、極めて予後が悪いがん種である。本邦においても、膵臓がんの5年生存率は男性7.0%、女性5.9%であり、10年生存率も男性4.6%、女性4.8%と悪性腫瘍の中で最も予後不良である<sup>83,84)</sup>。

ゲムシタビン (gemcitabine: GEM) は、進行膵臓がん (advanced pancreatic cancer: aPC) に対するキードラッグの1つである。1997年に Burris らは、aPC 患者において GEM がそれまで標準治療とされていた5-フルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU) よりも臨床的な有効性に優れ、有意に生存期間を延長することを報告した<sup>85)</sup>。その後、Von Hoff らは、転移性膵臓がん患者を対象とした一次治療で、GEMとナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル (nanoparticle albumin-bound paclitaxel: nab-PTX) の併用療法である GnP 療法<sup>16)</sup>が GEM 療法よりも全生存期間、無増悪生存期間および奏効率で臨床的に優れていることを報告した。これらより現在、aPC に対する標準治療として、GnP 療法あるいは FOLFIRINOX (FX) 療法<sup>17,18)</sup>が推奨され、これらのレジメンが使用できない高齢者等においては、GEM 療法またはフッ化ピリミジン系抗がん薬の TS-1 療法が推奨されている。また、Mita らは、aPC 患者を対象とした FX 療法後の二次治療 GnP 療法は、GEM 療法よりも有効性に優れていることも報告している<sup>86)</sup>。このように aPC 治療において GEM は一次治療、二次治療を通じて汎用されている。

化学療法誘発性悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は化学療法による代表的な有害事象の1つであり、患者の生活の質 (quality of

life: QOL) を損なうのみならず、化学療法を継続するうえで問題となる場合がある<sup>87)</sup>。

現在、国内外のガイドラインにおいて推奨される制吐対策は、乳がんに対するアントラサイクリン系抗がん薬とシクロホスファミド (cyclophosphamide: CY) 併用 (anthracycline plus cyclophosphamide: AC) 療法等の一部を除いて基本的には薬剤毎に催吐性リスクが定められている。注射抗がん薬において、予防的な制吐対策を実施しない場合に、90%を超える患者に悪心・嘔吐が発現する場合には高度催吐性リスク (high emetic risk chemotherapy: HEC) 、30%から90%の場合には中等度催吐性リスク (moderate emetic risk chemotherapy: MEC) 、10%から30%の場合には軽度催吐性リスク (low emetic risk chemotherapy: LEC) 、10%未満の場合には最小度催吐性リスクの4つに分類されている。国内外の主要なガイドラインである米国臨床腫瘍学会 (American society of clinical oncology: ASCO) 2020<sup>88)</sup>、米国総合がんネットワーク (national comprehensive cancer network: NCCN) 2020<sup>89)</sup>、国際がんサポーターティブケア学会 (multinational association of supportive care in cancer: MASCC) 2016<sup>90)</sup>および日本癌治療学会 (Japan society of clinical oncology: JSCO) 2015<sup>91)</sup>ガイドラインのいずれにおいても、GEM と nab-PTX の両薬剤はLECに分類されている<sup>88-91)</sup>。一方、GnP療法の催吐性リスクは、ASCO、NCCNおよびMASCCガイドラインではいずれもLECと分類されているが、JSCOガイドラインではMECに分類されている。Burrisらの報告では、GEM療法による著明な悪心・嘔吐の発現率は34.9%であった<sup>85)</sup>。一方、GnP療法による悪心・嘔吐の発現率は、報告により異なるが26.7-49.2%であった<sup>16,86)</sup>。以上より、GnP療法の催吐性リスクについては、統一した見解は得られておらず、最適な制吐対策を明らかにすることが望まれる。

本研究では、多くのガイドラインでLECに分類されるaPC患者のGnP療法において、LECに対するガイドラインを遵守した標準制吐対策を実施した場合の

悪心・嘔吐の発現率を後方視的に情報収集し、GEM 療法の悪心・嘔吐の発現率と比較することで、GnP 療法に対する適切な制吐対策を検討した。

## 第2節 方法

### 1. 研究デザイン

2011年1月から2018年12月までに初回コースのGEM療法(2011年1月から2014年12月まで)またはGnP療法(2015年1月から2018年12月まで)が施行されたaPC患者を対象とした。初回投与量が2段階(nab-PTX 75 mg/m<sup>2</sup>、GEM 600 mg/m<sup>2</sup>)以上減量されていた患者、GEM療法あるいはTS-1とGEMの併用(ts-1 plus gemcitabine: GS)療法または放射線療法(radiation therapy: RT)との併用でGEMを含む化学療法投与歴があった患者、制吐対策の強化等によりLECに対するガイドラインを遵守した標準制吐対策から逸脱した制吐対策が行われていた患者は除外した。患者背景はGnP療法とGEM療法開始時の臨床検査値等により評価した。各種データは電子カルテより後方視的に収集した。

### 2. 化学療法と制吐対策の概要

GnP療法とGEM療法は4週間毎の1、8、15日目に抗がん薬が投与された。GnP療法の標準初回投与量は、nab-PTX 125 mg/m<sup>2</sup>、GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup>、GEM療法の標準初回投与量は1,000 mg/m<sup>2</sup>とし、患者の状態が標準投与量での投与開始に適さない場合には主治医の判断に基づき、1段階減量(nab-PTX 100 mg/m<sup>2</sup>、GEM 800 mg/m<sup>2</sup>)から開始された。制吐対策は、いずれもLECに対するガイドラインを遵守した標準制吐対策<sup>88-91)</sup>であるデキサメタゾン(dexamethasone: DEX) 6.6 mgまたはグラニセトロン(granisetron: GRN) 3 mgが用いられた。抗がん薬の投与は、制吐薬の投与後に行われた。

### 3. 悪心・嘔吐とその他の有害事象の評価

GnP療法とGEM療法による有害事象[悪心、嘔吐、好中球(neutrophils: Neut)減少、白血球(white blood cells: WBC)減少、貧血、血小板(platelets: PLT)減少、



発熱性好中球減少症、倦怠感、味覚障害、末梢神経障害、下痢、発熱および口内炎] は、有害事象共通用語規準 (common terminology criteria for adverse events: CTCAE) version 4.0<sup>92)</sup>を用いて評価し、有害事象の発現率を両群間で比較した。主要評価項目は悪心の発現率、副次評価項目は嘔吐の発現率、レスキュー薬の使用率およびその他の有害事象の発現率とした。悪心・嘔吐の重症度は、急性期 (化学療法開始後 24 時間以内) 、遅発期 (化学療法開始後 2-5 日間) および全期間 (化学療法開始後 1-5 日間) で評価した。

#### 4. 悪心の定義

Grade 2 の悪心は、食事摂取量が化学療法開始前と比較して 80%以下に減少した場合とし、Grade 2 以上を悪心ありとして検討した。

#### 5. 統計解析

データの解析は SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) を用いて行った。ノンパラメトリックデータは Fisher's exact probability test を用いて解析した。年齢のカットオフ値は、既報<sup>93)</sup>に従い、受信者動作特性解析 (receiver operating characteristic curve: ROC) 曲線を用いて Youden index 法により (感度 + 特異度 - 1) の最大値から算出した。リスク要因の検討には多変量ロジスティック回帰分析を用いた。これまでに悪心のリスク要因として報告されている<sup>93-96)</sup>性別 (女性)、年齢 (65 歳未満)、CINV 既往歴と二次治療以降であること、nab-PTX 併用の有無の 5 要素を独立変数として検討を行った。 $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありとした。

#### 6. 倫理的配慮

本研究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

た上で実施した (承認番号 2019-94)。

### 第3節 結果

#### 1. 患者背景

対象期間中に初回コースの GnP 療法または GEM 療法が施行された aPC 患者は 166 名であった。初回投与量が標準投与量から 2 段階 (nab-PTX 75 mg/m<sup>2</sup>、GEM 600 mg/m<sup>2</sup>) 以上減量されていた患者 6 名、GEM 療法あるいは GS 療法または RT との併用で GEM を含む化学療法投与歴のあった患者 50 名、制吐対策の強化等により LEC に対する標準制吐対策から逸脱していた患者 5 名を除外した 105 名を本研究の対象とした。

患者背景を表 7 に示す。

表 7 患者背景

	GEM 療法群 (n = 44)	GnP 療法群 (n = 61)
性別, 男/女, (n)	23/21	33/28
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	70 (53–89)	67 (49–81)
身長 (cm)	157.8 (152.0–162.9)	160.6 (153.0–167.0)
体重 (kg)	49.8 (46.8–54.4)	52.5 (47.7–59.7)
ALB (g/dL)	3.5 (3.1–3.9)	3.5 (3.2–3.9)
AST (U/L)	22.0 (17.8–35.3)	25.0 (19.0–34.0)
ALT (U/L)	16.5 (10.8–33.3)	20.0 (16.0–36.0)
SCr (mg/dL)	0.7 (0.6–0.8)	0.6 (0.5–0.7)
T-Bil (mg/dL)	0.7 (0.6–1.0)	0.6 (0.4–0.8)
CRP (g/dL)	0.8 (0.1–1.9)	0.4 (0.1–2.1)
Neut (/L)	3,480.0 (2,255.0–4,431.5)	3,685 (2,312.5–5,130.0)
WBC (/L)	5,120 (3,942.5–6,587.5)	5,700 (4,080.0–7,410.0)
HGB (g/dL)	10.8 (9.5–11.9)	10.9 (9.7–11.9)
PLT (×10 <sup>4</sup> /L)	16.3 (15.4–21.0)	20.9 (17.8–27.2)
CEA (ng/mL)	4.7 (2.6–12.9)	6.4 (3.2–23.3)
CA19-9 (U/mL)	994.4 (128.9–3,163.2)	1,832.2 (212.2–4,198.4)
遠隔転移あり, n (%)	30 (68.2)	50 (82.0)
腹水あり, n (%)	21 (47.7)	28 (45.9)

病期, n (%)		
進行	43 (97.7)	55 (90.2)
再発	1 (2.3)	6 (9.8)
胆道ステントあり, n (%)	16 (36.4)	29 (47.5)
治療ライン, n (%)		
一次	23 (52.3)	26 (42.6)
二次以降	21 (47.7)	35 (57.4)
GEM 初回投与量 (mg/m <sup>2</sup> )		
一次治療	958.2 (921.6–980.9)	804.2 (765.5–964.7)
二次治療以降	959.7 (933.0–977.8)	792.4 (760.1–967.6)
nab-PTX 初回投与量 (mg/m <sup>2</sup> )		
一次治療	– –	99.3 (96.0–122.3)
二次治療以降	– –	99.0 (95.5–120.1)
制吐薬, n (%)		
GRN 3 mg	8 (18.2)	7 (11.5)
DEX 6.6 mg	36 (81.8)	54 (88.5)
糖尿病あり, n (%)	13 (29.5)	25 (41.0)
飲酒歴あり, n (%)	18 (40.9)	35 (57.4)
喫煙歴あり, n (%)	17 (38.6)	25 (41.0)
パングレリパーゼあり, n (%)	10 (22.7)	7 (11.5)

特筆しない限り、データは中央値 (25–75 パーセンタイル) で示した。

ALB: serum albumin, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate transaminase, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, CEA: carcinoembryonic antigen, CRP: c-reactive protein, DEX: dexamethasone, GEM: gemcitabine, GnP: nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine, GRN: granisetron, HGB: haemoglobin, nab-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel, Neut: neutrophils, PLT: platelets, SCr: serum creatinine, T-Bil: total bilirubin, WBC: white blood cells.

対象患者 105 名のうち、GEM 療法群が 44 名 [男性 52.3%、年齢 70 (53-89) 歳、中央値 (範囲)]、GnP 療法群が 61 名 [男性 54.1%、年齢 67 (49-81) 歳] であった。腫瘍マーカーである CA19-9 は GnP 療法群で高く、GEM の初回投与量は GEM 療法群で多かったが、その他の患者背景に大きな差は認められなかった。

2. ガイドラインを遵守した標準制吐対策を実施した化学療法種類別の制吐コントロール率

表 8 に化学療法および期間別の悪心・嘔吐の発現率、レスキュー薬の使用率を示す。

表 8 化学療法および期間別の悪心・嘔吐の発現率、レスキュー薬の使用率

発現率 (%)	GEM 療法群 (n = 44)	GnP 療法群 (n = 61)	P 値*
悪心			
急性期	13.6	9.8	0.546
遅発期	27.3	34.4	0.436
全期間	29.5	36.0	0.484
嘔吐			
急性期	2.3	1.6	1.000
遅発期	6.8	3.3	0.647
全期間	6.8	4.9	0.693
レスキュー薬			
急性期	2.3	0.0	0.419
遅発期	9.1	3.3	0.234
全期間	9.1	3.3	0.234

\*Fisher's exact probability test.

GEM: gemcitabine, GnP: nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine.

全期間における悪心の発現率 (GEM 療法群 29.5% vs GnP 療法群 36.0%、 $P = 0.484$ ) は両群間で差はなかった。また嘔吐の発現率 (GEM 療法群 6.8% vs GnP 療法群 4.9%、 $P = 0.693$ ) についても悪心と同様に両群間で差は認められなかった。急性期と遅発期における悪心の発現率 (急性期: GEM 療法群 13.6% vs GnP 療法群 9.8%、 $P = 0.546$ 、遅発期: GEM 療法群 27.3% vs GnP 療法群 34.4%、 $P = 0.436$ )、嘔吐の発現率 (急性期: GEM 療法群 2.3% vs GnP 療法群 1.6%、 $P = 1.000$ 、遅発期: GEM 療法群 6.8% vs GnP 療法群 3.3%、 $P = 0.647$ ) のいずれにおいても

両群間に差は認められなかったが、発現率は両群ともに遅発期で高い傾向であった。また、レスキュー薬の使用率は、いずれの期間 (全期間: GEM 療法群 9.1% vs GnP 療法群 3.3%、 $P=0.234$ 、急性期: GEM 療法群 2.3% vs GnP 療法群 0.0%、 $P=0.419$ 、遅発期: GEM 療法群 9.1% vs GnP 療法群 3.3%、 $P=0.234$ ) においても両群間に差は認められなかった。またレスキュー薬の使用率も同様に両群ともに遅発期で高い傾向であった。

### 3. 悪心のリスク要因

ROC 曲線を用いて年齢のカットオフ値を算出し、65 歳をカットオフ値とした。性別 (女性)、年齢 (65 歳未満)、CINV 既往歴、二次治療以降であること、nab-PTX 併用の有無を独立変数として、多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、65 歳未満 [オッズ比 (odds ratio: OR) : 2.80; 95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) : 1.02-7.67;  $P = 0.046$ ] のみが有意な悪心のリスク要因として見出された (表 9)。

表 9 悪心のリスク要因の多変量ロジスティック回帰分析

要因	多変量ロジスティック回帰分析		
	OR	95% CI	$P$ 値
CINV 既往歴	3.86	0.98–15.28	0.054
65 歳未満	2.80	1.02–7.67	0.046
nab-PTX 併用	1.01	0.39–2.65	0.981
女性	0.82	0.34–2.02	0.672
二次治療以降	0.22	0.07–0.73	0.014

95% CI: 95% confidence interval, CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting, nab-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel, OR: odds ratio.

また、CINV 既往歴についても有意差はないもののリスク要因となる傾向を示した (OR: 3.86; 95% CI: 0.98-15.28;  $P = 0.054$ )。一方で、nab-PTX 併用 (OR: 1.01; 95% CI: 0.39-2.65;  $P = 0.981$ ) および女性 (OR: 0.82; 95% CI: 0.34-2.02;  $P = 0.672$ ) では差を認められなかった。また、二次治療以降であることは悪心発現を低下させる独立した要因であった (OR: 0.22; 95%CI: 0.07-0.73;  $P = 0.014$ )。

#### 4. 化学療法種類別の有害事象の発現率

Grade 2 以上の有害事象の発現率は、GEM 療法群が 95.5%、GnP 療法群が 98.4% であった。GEM 療法群と比較して GnP 療法群で、Grade 2 以上の Neut 減少 (GEM 療法群 47.7% vs GnP 療法群 77.0%、 $P=0.002$ )、WBC 減少 (GEM 療法群 59.1% vs GnP 療法群 82.0%、 $P=0.010$ )、倦怠感 (GEM 療法群 18.2% vs GnP 療法群 41.0%、 $P=0.013$ ) および末梢神経障害 (GEM 療法群 2.3% vs GnP 療法群 18.0%、 $P=0.013$ ) の発現率が有意に高かった。その他の項目に差は認められなかった (表 10)。

表 10 化学療法種類別の有害事象 (Grade  $\geq 2$ ) の発現率

発現率 (%)	GEM 療法群 (n = 44)	GnP 療法群 (n = 61)	<i>P</i> 値*
貧血	65.9	82.0	0.060
WBC 減少	59.1	82.0	0.010
Neut 減少	47.7	77.0	0.002
PLT 減少	29.5	47.5	0.063
発熱性好中球減少症	2.3	9.8	0.234
倦怠感	18.2	41.0	0.013
味覚障害	15.9	31.1	0.074
末梢神経障害	2.3	18.0	0.013
下痢	9.1	3.3	0.234
発熱	2.3	8.2	0.397
口内炎	2.3	6.6	0.396

\*Fisher's exact probability test.

GEM: gemcitabine, GnP: nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine, Neut: neutrophils, PLT: platelets, WBC: white blood cells.



#### 第4節 考察

本研究では、LEC に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策の実施下で、GEM 療法または GnP 療法が施行された aPC 患者を対象とし、悪心・嘔吐の発現率、およびレスキュー薬の使用率を比較検討した。その結果、両群間の悪心・嘔吐の発現率、およびレスキュー薬の使用率に差を認められなかった。さらに、多変量ロジスティック回帰分析により、nab-PTX 併用が悪心のリスク要因にならないことを明らかにした。本研究は GEM 療法と GnP 療法の悪心・嘔吐の発現率を比較した初めての研究であり、GnP 療法による悪心・嘔吐は JSCO ガイドラインで推奨されている MEC に対する制吐対策ではなく、LEC に対する制吐対策によりコントロールできる可能性を示した。

本研究では、全ての患者において、LEC に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策である 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬または DEX が抗がん薬投与日に投与された。その条件下において、GnP 療法における悪心・嘔吐の発現率は 36.0%であった。これは、FX 療法を施行後に二次治療として GnP 療法が施行された aPC 患者を対象とした Portal ら<sup>97)</sup>による研究における発現率の 30.0% (Grade 3 以上: 3.5%) とほぼ同等の割合であった。同様に、Mita ら<sup>86)</sup>は一次治療として FX 療法 (modified FX 療法を含む) を施行後の二次治療として GnP 療法が施行された場合の悪心・嘔吐の発現率を報告しているが、その発現率も 26.7% (Grade3 以上: 0.0%) と同程度の割合であった。

また、悪心・嘔吐の発現率とレスキュー薬の使用率はいずれの期間においても両群間に差は認められず、いずれも急性期と比較して遅発期で高い傾向であった。Hayashi らは、LEC に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策を行った場合にも、発現する悪心の自覚症状は時間依存的に悪化し、1 日目と比較して 4-5 日目にピークを迎えることを報告しており、本研究でも同様の傾向を認めた<sup>98)</sup>。

GnP 療法の催吐性リスクは、ASCO、NCCN および MASCC ガイドラインでは

いずれも LEC と分類されているが、JSCO ガイドラインでは MEC に分類されている。JSCO ガイドラインでは、MEC に対する標準制吐対策として、抗がん薬投与前に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と DEX を投与し、2-3 日目に DEX を追加投与することを推奨している。一方、LEC に対しては、抗がん薬投与前に DEX のみを投与することを推奨している<sup>91)</sup>。そのため、LEC から MEC に対する制吐対策へ変更することにより、DEX の曝露量は増加する。Jeong らは、非糖尿病がん患者において HEC または MEC に対して制吐対策を実施することによるステロイド誘発性糖尿病の発症率は、初回化学療法開始後 3-6 ヶ月時点で約 20%であることを報告している<sup>99)</sup>。また、aPC 患者においては、腫瘍の進展により糖尿病の発症が惹起される可能性もある<sup>100,101)</sup>。実際に、本研究における両群の約 35%の患者が糖尿病を合併していた。本研究では、65 歳未満 (OR: 2.80; 95%CI: 1.02-7.67;  $P=0.046$ ) が悪心の有意な要因として見出され、有意差は認められなかったものの、CINV 既往歴 (OR: 3.86; 95%CI: 0.98-15.28;  $P=0.054$ ) についてもリスク要因となる傾向を示した。Hayashi らは、CINV 既往歴が遅発期 CINV のリスク要因であることも報告しており<sup>102)</sup>、若年者は高齢者と比較して CINV を発症しやすいことが一般的に知られている。CINV のリスク要因を有する患者に対しては、制吐対策の強化を検討する必要がある。一方で、膵臓がんにおいては、糖尿病の発症との関連からステロイドの曝露量を可能な限り少なくする必要があると考える。これらより GnP 療法の制吐対策として、制吐コントロール不良のリスク要因を有する患者集団においては MEC に対する制吐対策が適切である可能性がある。

また、MEC に対する制吐対策を実施する場合には、長時間作用型の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬であるパロノセトロン (palonosetron: PALO) を用いて 2-3 日目の DEX 追加投与を省略するステロイドスペアリング (1 日目: PALO と DEX、2-3 日目: 制吐薬なし) が選択肢として考えられる。Okada らは、CINV の既知のリスク要因に関わらず PALO を用いたステロイドスペアリングは、MEC または AC

療法を含む化学療法が施行された患者における全体の制吐コントロールの有意な低下に影響しないことを報告している<sup>103)</sup>。また Hesketh らは、PALO の忍容性は高く、LEC による制吐コントロールが不良な患者において急性期と遅発期の両期間で CINV を効果的に予防できたことを報告している<sup>104)</sup>。このことより MEC に対する制吐対策を行う場合、ステロイドの曝露量を減少させるためにステロイドスペアリングは有効な選択肢である。

また、悪心・嘔吐以外の有害事象として、Grade 2 以上の倦怠感の発現率は、GEM 療法群と比較して GnP 療法群で、有意に高かった (GEM 療法群 18.2% vs GnP 療法群 41.0%、 $P = 0.013$ )。Von Hoff らは、Grade 3 以上の倦怠感の発現率は、GEM 療法群と比較して GnP 療法群で、高かったことを報告しており (GEM 療法群 7.0% vs GnP 療法群 17.0%)<sup>16)</sup>、本研究でも同様の傾向にあった。両群間における倦怠感の発現率の差は、nab-PTX との併用に起因していると考ええる。

本研究の限界として、本研究は単施設によるサンプルサイズの少ない後ろ向きコホート研究であり、無作為化比較試験ではないため、両群間のサンプルサイズの偏りなど多くの交絡因子の可能性を完全に除外しきれないことがあげられる。そのため、本研究の結果は、より大規模な患者を対象とした多施設共同研究により検証されるべきである。

本研究の結論として、GnP 療法による悪心・嘔吐は、LEC に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策によりコントロールできるが、制吐コントロール不良のリスク要因を有する患者に対しては、MEC に対する制吐対策が代替として検討されるべきであり、PALO を用いたステロイドスペアリングも有効な選択肢であると考ええる。

## 総括

がんは、過去 40 年間にわたり本邦における死因順位の第 1 位であり、悪性リンパ腫や膵臓がんの年齢調整罹患率は、依然として増加傾向にある。がんの治療成績は、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬等の新規作用機序を有する薬剤の開発、支持療法進化により治療強度の高い治療が継続できるようになったことにより飛躍的に向上した。一方で、難治性造血器悪性腫瘍においては、造血幹細胞移植 (haematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 治療中の前処置に関連した移植関連死亡や重篤な有害事象の発現が依然として問題となっている。また切除不能膵臓がんにおいては、まだまだ治療選択肢が少なく、限られた選択肢を有効利用するために、適切な有害事象対策が望まれている。本研究では、HSCT 適応の難治性造血器悪性腫瘍および切除不能膵臓がんの治療成績向上を目指して、以下の研究を行い有用な知見を得た。

第 1 章では、HSCT 患者における前処置に伴う口内炎に対するポラプレジンク (polaprezinc: PZ) トローチの予防効果を多施設共同無作為化試験により検討した。PZ トローチは、Grade 2 以上の口内炎の発現率 (予防群 22.0% vs 治療群 44.7%、 $P = 0.025$ ) を有意に低下させ、生着率、生着までの期間およびその他の有害事象の発現率には影響を及ぼさないことを示し、PZ トローチが口内炎予防に有用であることを明らかにした。

第 2 章では、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) を合併した HSCT 患者におけるグリコペプチド系抗菌薬投与中のグラム陽性球菌 (gram-positive cocci: GPC) ブレイクスルー感染症の発生率を比較検討した。GPC ブレイクスルー感染症の発生率は、両群間で差は認められなかったがバンコマイシン (vancomycin: VCM) 群と比較してテイコプラニン (teicoplanin: TEIC) 群の方が

高く (VCM 群 0% vs TEIC 群 7.9%、 $P = 0.544$ )、TEIC 投与中に発生した methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* ブレイクスルー感染症はダプトマイシン (daptomycin: DAP) への変更により治癒した。また、著者らはこれまでに、FN を合併した HSCT 患者において、TEIC は VCM よりも早期に有効血中トラフ濃度域に到達し、臨床的な治療失敗や腎障害の発現率が低い可能性があることを報告している。これらより、FN を合併した HSCT 患者に対する第一選択薬としては TEIC が有用であり、GPC ブレイクスルー感染症発生時には DAP が変更治療薬となる可能性があることを示した。

第 3 章では、軽度催吐性リスク (low emetic risk chemotherapy: LEC) に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策を実施された進行膵臓がん患者における GnP 療法と GEM 療法による悪心・嘔吐の発現率を比較検討した。悪心・嘔吐の発現率、レスキュー薬の使用率は、急性期、遅発期、全期間のいずれの期間においても両群間で差は認められなかった。また、要因解析において、nab-PTX 併用が制吐コントロール不良のリスク要因となっていなかったこと、リスク要因としては年齢や化学療法誘発性悪心・嘔吐の既往歴が挙げられることを明らかにした。これらより、GnP 療法による悪心・嘔吐は、LEC に対するガイドラインを遵守した標準制吐対策によりコントロールできるが、制吐コントロール不良のリスク要因を有する患者に対しては、中等度催吐性リスクに対する制吐対策が代替として検討されるべきであり、パロノセトロンを用いたステロイドスペアリングも有効な選択肢になる可能性を示した。

本論文は、臨床現場において化学療法により生じる有害事象に視点を置き、治療の継続性の担保や治療成績の向上への一助となる方法を示したものである。本研究で対象としたがん種はどちらも難治性であるが、治療の選択肢は多くなく、有害事象の発現率も比較的高い。そのため、適切な有害事象対策を行うことにより、化学療法を継続することができれば相対用量強度 (relative dose intensity:

RDI) を維持し、治療効果を最大限に発揮することに繋がる。がん薬物療法の有害事象対策については、無作為化試験等のエビデンスレベルの高いものはまだまだ少なく、症例報告や施設内での検討の積み重ねから、新たな対策が見出されている。本論文の内容は、さらに大規模な試験が実施されることで有効性と安全性に関するエビデンスが構築され、より多くの患者の治療中の生活の質 (quality of life: QOL) を改善するとともに、治療効果を最大限に発揮す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。

本研究を遂行するにあたり、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・岐阜薬科大学 先端医療薬学研究室 特任教授 鈴木 昭夫先生、岐阜薬科大学 先端医療薬学研究室 講師 小林 亮先生、岐阜大学医学部附属病院 副薬剤部長 丹羽 隆先生、岐阜大学医学部附属病院 薬剤部 藤井 宏典先生、岐阜大学医学部附属病院 薬剤部 菱田 (左高) 史織先生に深く感謝いたします。

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医学部附属病院 第一内科 教授 清水 雅仁先生、岐阜市民病院 血液内科 副部長 北川 順一先生、岐阜大学医学部附属病院 第一内科の諸先生方、薬剤部の諸先生方に深く感謝いたします。

## 参考文献

- 1) 2021 年厚生労働省人口動態調査  
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai21/dl/gaikyouR3.pdf>, Accessed October 7, 2022.)
- 2) Katanoda K, Hori M, Saito E *et al.*, Updated Trends in Cancer in Japan: Incidence in 1985-2015 and Mortality in 1958-2018-A Sign of Decrease in Cancer Incidence. *J Epidemiol.*, **31**, 426-450 (2021)
- 3) Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP *et al.*, Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.*, **26**, e1609-e1618 (2021)
- 4) 増田亜希子, 松村讓兒, 鈴木隆浩 等., チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気がみえる vol.5 血液 第2版, MEDIC MEDIA, 2017. P 101
- 5) 神田善伸., インフォームドコンセントのための図説シリーズ 造血幹細胞移植, 医薬ジャーナル社, 2009.
- 6) 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2021 年度 全国調査報告書 別冊  
([http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2021/NationwideSurvey\\_Annual\\_Report%2021\\_Separate\\_vol.pdf](http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2021/NationwideSurvey_Annual_Report%2021_Separate_vol.pdf), Accessed October 12, 2022.)
- 7) Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T *et al.*, Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant.*, **48**, 529-536 (2013)
- 8) Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T *et al.*, Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.*, **48**, 1198-1204 (2013)
- 9) Ustun C, Young JH, Papanicolaou GA *et al.*, Bacterial blood stream infections



(BSIs), particularly post-engraftment BSIs, are associated with increased mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **54**, 1254-1265 (2019)

- 10) Lark RL, McNeil SA, VanderHyde K *et al.*, Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.*, **33**, 338-343 (2001)
- 11) Sonis ST, Oster G, Fuchs H *et al.*, Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.*, **19**, 2201-2205 (2001)
- 12) Elting LS, Cooksley C, Chambers M *et al.*, The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.*, **98**, 1531-1539 (2003)
- 13) Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M *et al.*, Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol.*, **135**, 374-381 (2006)
- 14) Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A *et al.*, Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res.*, **34**, 7271-7277 (2014)
- 15) Matsuda T, Ajiki W, Marugame T *et al.*, Research Group of Population-Based Cancer Registries of Japan. Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study. *Jpn J Clin Oncol.*, **41**, 40-51 (2011)
- 16) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP *et al.*, Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.*, **369**, 1691-1703 (2013)
- 17) Conroy T, Desseigne F, Ychou M *et al.*, FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.*, **364**, 1817-1825 (2011)
- 18) Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A *et al.*, Phase II study of FOLFIRINOX for

- chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci.*, **105**, 1321-1326 (2014)
- 19) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編, 膵癌診療ガイドライン 2022年版, 金原出版, 東京, 2022. P 74-75
  - 20) Ozaka M, Ishii H, Sato T *et al.*, A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **81**, 1017-1023 (2018)
  - 21) Graziutti ML, Dong L, Miceli MH *et al.*, Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant.*, **38**, 501-506 (2006)
  - 22) Vokurka S, Steinerova K, Karas M *et al.*, Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. *Bone Marrow Transplant.*, **44**, 601-605 (2009)
  - 23) Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC *et al.*, The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.*, **22**, 605-616 (2016)
  - 24) Sung L, Robinson P, Treister N *et al.*, Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care.*, **7**, 7-16 (2017)
  - 25) Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI *et al.*, Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant.*, **37**, 393-401 (2006)
  - 26) Stone R, Fliedner MC, Smiet AC, Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs.*, **9**, S24-32 (2005)
  - 27) Cheng KK, Leung SF, Liang RH *et al.*, Severe oral mucositis associated with

- cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer*, **18**, 1477-1485 (2010)
- 28) Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T *et al.*, Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol.*, **17**, 2446-2453 (1999)
- 29) Horsley P, Bauer JD, Mazkowiack R *et al.*, Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutrition impact symptoms, and length of stay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, **15**, 105-109 (2007)
- 30) Lucchese A, Matarese G, Ghislanzoni LH *et al.*, Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.*, **57**, 820-827 (2016)
- 31) Lucchese A, Matarese G, Manuelli M *et al.*, Reliability and efficacy of palifermin in prevention and management of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia: a randomized, double-blind controlled clinical trial. *Minerva Stomatol.*, **65**, 43-50 (2016)
- 32) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W *et al.*, Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.*, **351**, 2590-2598 (2004)
- 33) Kim KI, Kim JW, Lee HJ *et al.*, Recombinant human epidermal growth factor on oral mucositis induced by intensive chemotherapy with stem cell transplantation. *Am J Hematol.*, **88**, 107-112 (2013)
- 34) Hosseini H, Hadjibabaie M, Gholami K *et al.*, The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hematol Oncol.*, **35**, 106-112 (2017)
- 35) Dueñas-Gonzalez A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Mendivil M *et al.*, Misoprostol prophylaxis for high-dose chemotherapy-induced mucositis: a randomized double-blind study. *Bone Marrow Transplant.*, **17**, 809-812 (1996)

- 36) Lalla RV, Gordon GB, Schubert M *et al.*, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer.*, **20**, 1797-1804 (2012)
- 37) Thieblemont C, Dumontet C, Saad H *et al.*, Amifostine reduces mucosal damage after high-dose melphalan conditioning and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, **30**, 769-775 (2002)
- 38) Spencer A, Horvath N, Gibson J *et al.*, Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **35**, 971-977 (2005)
- 39) Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K *et al.*, Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer.*, **127**, 1984-1990 (2010)
- 40) Suzuki A, Kobayashi R, Shaku T *et al.*, Effect of polaprezinc on oral mucositis, irradiation period, and time to discharge in patients with head and neck cancer. *Head Neck.*, **38**, 1387-1392 (2016)
- 41) Funato M, Ozeki M, Suzuki A *et al.*, Prophylactic Effect of Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, Against Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Anticancer Res.*, **38**, 4691-4697 (2018)
- 42) Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A *et al.*, Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Med Oncol.*, **33**, 91 (2016)
- 43) The Japanese Pharmacopoeia 16th, Jihou-sha, 2011
- 44) Sonis ST, Elting LS, Keefe D *et al.*, Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.*, **100**, 1995-2025 (2004)

- 45) Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P *et al.*, Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol.*, **26**, 1519-1525 (2008)
- 46) Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.*, **27**, S3-S11 (2001)
- 47) Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM *et al.*, Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm.*, **2014**, 378281 (2014)
- 48) Vagliano L, Feraut C, Gobetto G *et al.*, Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT--results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant.*, **46**, 727-732 (2011)
- 49) Sakagami M, Ikeda M, Tomita H *et al.*, A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Acta Otolaryngol.*, **129**, 1115-1120 (2009)
- 50) Furihata K, Tsuchikawa M, Miwa T *et al.*, Efficacy and Safety of Polaprezinc (Zinc Compound) on Zinc Deficiency: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Individual Patient Data. *Nutrients.*, **12**, 1128 (2020)
- 51) Ko JK, Leung CC, Ginger extract and polaprezinc exert gastroprotective actions by anti-oxidant and growth factor modulating effects in rats. *J Gastroenterol Hepatol.*, **25**, 1861-1868 (2010)
- 52) Ueda K, Ueyama T, Oka M *et al.*, Polaprezinc (Zinc L-carnosine) is a potent inducer of anti-oxidative stress enzyme, heme oxygenase (HO)-1 - a new mechanism of gastric mucosal protection. *J Pharmacol Sci.*, **110**, 285-294 (2009)
- 53) Naito Y, Yoshikawa T, Yagi N *et al.*, Effects of polaprezinc on lipid peroxidation, neutrophil accumulation, and TNF-alpha expression in rats with aspirin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci.*, **46**, 845-851 (2001)

- 54) Odashima M, Otaka M, Jin M *et al.*, Zinc L-carnosine protects colonic mucosal injury through induction of heat shock protein 72 and suppression of NF-kappaB activation. *Life Sci.*, **79**, 2245-2250 (2006)
- 55) Logan RM, Stringer AM, Bowen JM *et al.*, Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemother Pharmacol.*, **63**, 239-251 (2009)
- 56) Moura JF, Mota JM, Leite CA *et al.*, A novel model of megavoltage radiation-induced oral mucositis in hamsters: Role of inflammatory cytokines and nitric oxide. *Int J Radiat Biol.*, **91**, 500-509 (2015)
- 57) Min CK, Lee WY, Min DJ *et al.*, The kinetics of circulating cytokines including IL-6, TNF-alpha, IL-8 and IL-10 following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **28**, 935-940 (2001)
- 58) Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF *et al.*, Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.*, **30**, 117-126 (2015)
- 59) Kato S, Tanaka A, Ogawa Y *et al.*, Effect of polaprezinc on impaired healing of chronic gastric ulcers in adjuvant-induced arthritic rats--role of insulin-like growth factors (IGF)-1. *Med Sci Monit.*, **7**, 20-25 (2001)
- 60) Kennedy VE, Muffly LS, Assessment of older adult candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: updates and remaining questions. *Expert Rev Hematol.*, **12**, 99-106 (2019)
- 61) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H *et al.*, Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.*, **15**, 1143-1238 (2009)
- 62) Kahne D, Leimkuhler C, Lu W *et al.*, Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem Rev.*, **105**, 425-448 (2005)
- 63) Pace JL, Yang G, Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class.

*Biochem Pharmacol.*, **71**, 968-980 (2006)

- 64) Wood MJ, The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother.*, **37**, 209-222 (1996)
- 65) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M, Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.*, **53**, 4069-4079 (2009)
- 66) Kato-Hayashi H, Niwa T, Ohata K *et al.*, Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in febrile neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther.*, **44**, 888-894 (2019)
- 67) Watanabe S, Ohnishi T, Yuasa A *et al.*, The first nationwide surveillance of antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology departments in Japan. *J Infect Chemother.*, **23**, 503-511 (2017)
- 68) Spanik S, Trupl J, Studena M *et al.*, Breakthrough nosocomial bacteraemia due to teicoplanin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in five patients with acute leukaemia. *J Hosp Infect.*, **35**, 155-159 (1997)
- 69) Practical Guideline for Febrile Neutropenia (FN) 2nd Edition  
([https://www.jsmo.or.jp/member/about/doc/FNguideline\\_171016.pdf](https://www.jsmo.or.jp/member/about/doc/FNguideline_171016.pdf),  
Accessed January 4, 2023.)
- 70) Hiraki Y, Onga T, Mizoguchi A *et al.*, Investigation of the prediction accuracy of vancomycin concentrations determined by patient-specific parameters as estimated by Bayesian analysis. *J Clin Pharm Ther.*, **35**, 527-532 (2010)
- 71) Niwa T, Tokuma Y, Ito T *et al.*, [Development of software for data analysis by therapeutic drug monitoring of teicoplanin, a glycopeptide antibiotic]. *Jpn J Antibiot.*, **57**, 413-419 (2004)
- 72) Practical guidelines for the management and treatment of infections caused by MRSA, 2019 Edition

([https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/guideline\\_mrsa\\_2019.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/guideline_mrsa_2019.pdf), Accessed March 9, 2020.)

- 73) Boztug H, Mühlegger N, Pötschger U *et al.*, Antibiotic prophylaxis with teicoplanin on alternate days reduces rate of viridans sepsis and febrile neutropenia in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.*, **96**, 99-106 (2017)
- 74) López Dupla M, Martínez JA, Vidal F *et al.*, Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: a survey of 392 episodes. *J Intern Med.*, **258** 172-180, (2005)
- 75) Spanik S, Trupl J, Kunova A *et al.*, Risk factors, aetiology, therapy and outcome in 123 episodes of breakthrough bacteraemia and fungaemia during antimicrobial prophylaxis and therapy in cancer patients. *J Med Microbiol.*, **46**, 517-23 (1997)
- 76) Wilson AP, O'Hare MD, Felmingham D *et al.*, Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococcus. *Lancet.*, **2**, 973 (1986)
- 77) Del Bene VE, John JF Jr, Twitty JA *et al.*, Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin, and other antimicrobial agents: the significance of methicillin resistance. *J Infect Dis.*, **154**, 349-352 (1986)
- 78) Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH, Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med.*, **316**, 927-931 (1987)
- 79) Arioli V, Pallanza R, Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Lancet.*, **1**, 39 (1987)
- 80) Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I *et al.*, [Comparative activity of daptomycin against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, **28**, 13-16 (2010)
- 81) Fajardo Olivares M, Hidalgo Orozco R, Rodríguez Garrido S *et al.*, Activity of vancomycin, ciprofloxacin, daptomycin, and linezolid against coagulase-negative staphylococci bacteremia. *Rev Esp Quimioter.*, **24**, 74-78 (2011)



- 82) Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD *et al.*, Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.*, **191**, 2149-2152 (2005)
- 83) Ito Y, Miyashiro I, Ito H *et al.*, Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.*, **105**, 1480-1486 (2014)
- 84) Matsuda T, Ajiki W, Marugame T *et al.*, Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study. *Jpn J Clin Oncol.*, **41**, 40-51 (2011)
- 85) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J T *et al.*, Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.*, **15**, 2403-2413 (1997)
- 86) Mita N, Iwashita T, Uemura S *et al.*, Second-Line Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer after First-Line FOLFIRINOX Failure. *J Clin Med.*, **8**, 761 (2019)
- 87) de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI *et al.*, Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer.*, **76**, 1055-1061 (1997)
- 88) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E *et al.*, Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.*, **38**, 2782-2797 (2020)
- 89) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemetics. Version 2; 2020  
([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf), Accessed March 23, 2021.)
- 90) Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Clinical Practice Guidelines in Antiemetics. 2016  
([https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_guidelines\\_english\\_v.1.5SEPT29.2019.pdf](https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.5SEPT29.2019.pdf), Accessed

March 23, 2021.)

- 91) Aogi K, Takeuchi H, Saeki T *et al.*, Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *Int J Clin Oncol.*, **26**, 1-17 (2021)
- 92) U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009 (<https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>, Accessed September 1, 2018.)
- 93) Morrow GR, Morrell C, Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med.*, **307**, 1476-1480 (1982)
- 94) Sekine I, Segawa Y, Kubota K *et al.*, Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.*, **104**, 711-717 (2013)
- 95) Tamura K, Aiba K, Saeki T *et al.*, 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)
- 96) Andrykowski MA, Jacobsen PB, Marks E *et al.*, Prevalence, predictors, and course of anticipatory nausea in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer.*, **62**, 2607-2613 (1988)
- 97) Portal A, Pernot S, Tougeron D *et al.*, Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer.*, **113**, 989-995 (2015)
- 98) Hayashi T, Shimokawa M, Miyoshi T *et al.*, A prospective, observational, multicenter study on risk factors and prophylaxis for low emetic risk chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.*, **25**, 2707-2714 (2017)

- 99) Jeong Y, Han HS, Lee HD *et al.*, A Pilot Study Evaluating Steroid-Induced Diabetes after Antiemetic Dexamethasone Therapy in Chemotherapy-Treated Cancer Patients. *Cancer Res Treat.*, **48**, 1429-1437 (2016)
- 100) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG *et al.*, Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology.*, **134**, 95-101 (2008)
- 101) Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR *et al.*, Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology.*, **134**, 981-987 (2008)
- 102) Hayashi T, Shimokawa M, Matsuo K *et al.*, Risk factors for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting with low-emetic-risk chemotherapy: a prospective, observational, multicenter study. *Cancer Manag Res.*, **10**, 4249-4255 (2018)
- 103) Okada Y, Oba K, Furukawa N *et al.*, One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis. *Oncologist.*, **24**, 1593-1600 (2019)
- 104) Hesketh PJ, Morrow G, Komorowski AW *et al.*, Efficacy and safety of palonosetron as salvage treatment in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving low emetogenic chemotherapy (LEC). *Support Care Cancer.*, **20**, 2633-2637 (2012)

## 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
AC	anthracycline plus cyclophosphamide	
ALB	serum albumin	血清アルブミン
ALL	acute lymphoblastic leukaemia	急性リンパ性白血病
Allogeneic HSCT	allogeneic haematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
Allogeneic PBSCT	allogeneic peripheral blood stem cell transplantation	同種末梢血幹細胞移植
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病
aPC	advanced pancreatic cancer	進行膵臓がん
AraC	cytarabine	シタラビン
ASCO	American society of clinical oncology	米国臨床腫瘍学会
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	thymoglobulin	サイモグロブリン
Autologous HSCT	autologous haematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
Autologous PBSCT	autologous peripheral blood stem cell transplantation	自家末梢血幹細胞移植
BU	busulfan	ブスルファン
CA19-9	carbohydrate antigen 19-9	
CAR-T	chimeric antigen receptor T cells	キメラ抗原受容体 T 細胞
CCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原
CFPM	cefepime	セフェピム
CINV	chemotherapy-induced nausea and vomiting	化学療法誘発性悪心・嘔吐
CML	chronic myelogenous leukaemia	慢性骨髄性白血病

CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
CPT-11	irinotecan	イリノテカン
CRP	c-reactive protein	C 反応性タンパク
CsA	cyclosporin A	シクロスポリン A
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
DAP	daptomycin	ダプトマイシン
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
ECOG PS	eastern cooperative oncology group performance status	
ETP	etoposide	エトポシド
FLU	fludarabine	フルダラビン
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
FX	FOLFIRINOX	
GEM	gemcitabine	ゲムシタビン
GnP	nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine	
GPC	gram-positive cocci	グラム陽性球菌
GRN	granisetron	グラニセトロン
GS	ts-1 plus gemcitabine	
GVHD	graft-vs-host disease	移植片対宿主病
Haplo	haploidentical transplantation	HLA 半合致移植
HEC	high emetic risk chemotherapy	高度催吐性リスク
HGB	haemoglobin	ヘモグロビン
HSCT	haematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICI	immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
IL	interleukin	インターロイキン
ITT	intention-to-treat	
JSCO	Japan society of clinical oncology	日本癌治療学会
KGF-1	keratinocyte growth factor-1	ケラチノサイト増殖因子
LBL	lymphoblastic leukaemia	リンパ芽球性リンパ腫
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEC	low emetic risk chemotherapy	軽度催吐性リスク
l-LV	levofolinate	レボホリナート

L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
MASCC	multinational association of supportive care in cancer	国際がんサポーターティブケア学会
MCNU	ranimustine	ラニムスチン
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MEC	moderate emetic risk chemotherapy	中等度催吐性リスク
MEL	melphalan	メルファラン
MEPM	meropenem	メロペネム
mFX	modified FOLFIRINOX	
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
ML	malignant lymphoma	悪性リンパ腫
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRCNS	methicillin-resistant coagulase-negative <i>staphylococci</i>	メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
MR-S. <i>haemolyticus</i>	methicillin-resistant <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MTX	methotrexate	メトトレキサート
nab-PTX	nanoparticle albumin-bound paclitaxel	ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル
NCCN	national comprehensive cancer network	米国総合がんネットワーク
Neut	neutrophils	好中球
NF- $\kappa$ B	nuclear factor- $\kappa$ light-chain-enhancer of activated B cells	核内因子- $\kappa$ B
OR	odds ratio	オッズ比
PALO	palonosetron	パロノセトロン
Ph(-)	philadelphia chromosome-negative	フィラデルフィア染色体陰性
PLT	platelets	血小板
PZ	polaprezinc	ポラプレジンク
QOL	quality of life	生活の質
RDI	relative dose intensity	相対用量強度

ROC	receiver operating characteristic curve 受信者動作特性解析
RPBSCT	related peripheral blood stem cell transplantation 血縁者間末梢血幹細胞移植
RT	radiation therapy 放射線療法
SCr	serum creatinine 血清クレアチニン
TAC	tacrolimus タクロリムス
TBI	total body irradiation 全身照射
T-Bil	total bilirubin 血清総ビリルビン
TDM	therapeutic drug monitoring 治療薬物モニタリング
TEIC	teicoplanin テイコプラニン
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$ 腫瘍壊死因子- $\alpha$
UBMT	unrelated bone marrow transplantation 非血縁者間骨髄移植
UCBT	unrelated umbilical cord blood transplantation 非血縁者間臍帯血移植
VCM	vancomycin バンコマイシン
WBC	white blood cells 白血球