

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **24**

2022年4月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

原著

CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における
リツキシマブバイオ先発品とバイオ後続品における
Infusion Reaction 発現特性の比較上田 哲也¹, 中島 寿久¹, 福司 弥生¹, 橋本 浩伸¹
伊豆津 宏二², 山口 正和¹, 古川 哲也¹ …… 1

1 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院薬剤部 2 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科

短報

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における *erlotinib* の効果
および毒性に対する体表面積の影響小田桐 功武¹, 高木 香菜子¹, 鷺巣 晋作², 細谷 幸紀², 内池 明博²
坪井 伸也², 葉山 達也², 權 寧博³, 林 宏行¹, 大塚 進² …… 10

1 日本大学薬学部 2 日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 3 日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野

短報

CHOP±R に対するアプレピタントの併用が末梢神経障害の
重症度に与える影響小澤 有輝¹, 草野 淳一¹, 吉田 理¹, 山本 龍世¹
矢吹 優¹, 中島 寿久², 陳 建綱³, 林 誠一¹ …… 171 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院薬剤部 2 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院薬剤部
3 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院血液内科

症例報告

mFOLFOX6 投与により重篤な有害事象をきたした DPD 欠損症の 1 例
阿部 多一¹, 住谷 達也¹, 林 哲哉¹, 井口 恵美子¹, 大田 貢由², 猪股 克彦¹ …… 24

1 横浜市立みなと赤十字病院薬剤部 2 横浜市立みなと赤十字病院大腸外科

CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブバイオ先発品とバイオ後続品における Infusion Reaction 発現特性の比較

上田哲也¹, 中島寿久^{1,†}, 福司弥生¹, 橋本浩伸¹
伊豆津宏二², 山口正和¹, 古川哲也¹

Tetsuya Ueda¹, Toshihisa Nakashima¹, Yayoi Fukushi¹, Hironobu Hashimoto¹
Koji Izutsu², Masakazu Yamaguchi¹, Tetsuya Furukawa¹

Comparison of Infusion Reaction Characteristics between Original Rituximab and a Rituximab Biosimilar in CD20-positive B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma

Abstract

A biosimilar (BS), which is manufactured by a living cell, likely has structural differences from the originator and may also differ in terms of efficacy and safety. Therefore, a new BS must be compared with the originator in clinical practice. Rituximab, a monoclonal antibody against CD20, frequently causes infusion reactions (IR) as an adverse event. However, few studies have evaluated the IR of rituximab BS and compared them with those of original rituximab. Therefore, this retrospective study aimed to compare the IR of intravenously infused original rituximab and rituximab BS (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) in adults with CD20-positive B cell non-Hodgkin's lymphoma. We identified patients who received one of these treatments at the National Cancer Center Hospital (Tokyo, Japan) from February 2018 to January 2020 and analyzed data from 228 patients (original rituximab, n = 125; rituximab BS, n = 103). The incidences of IR at first rituximab infusion in the original and BS groups were 54.4% and 57.3%, respectively. At the second and third infusions, the incidences were less than 5% in both groups. We found no significant difference in the incidences of IR from the first to the third rituximab infusion between the groups. In both groups, IR were most frequently observed at an infusion rate of 100 mg/hour. Symptoms of IR showed no significant difference between the two groups. Our study suggests that characteristics of IR are not significantly different between original rituximab and rituximab BS in adults with CD20-positive B cell non-Hodgkin's lymphoma.

Key words

rituximab, infusion reaction, original, biosimilar, CD20-positive B cell non-Hodgkin's lymphoma

要旨和訳

バイオ後続品 (BS) は先発品と分子構造上の差異を有し、有効性や安全性においても異なる可能性がある。リツキシマブは代表的な有害事象として infusion reaction (IR) が知られるが、リツキシマブ先発品と BS の IR 発現を比較した報告は少ない。本研究では、成人 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、リツキシマブ先発品と BS の IR 特性について後方視的に調査し比較した。全対象患者 228 人のうち先発品投与群は 125 人、BS 投与群は 103 人であった。1 回目投与

[受付: 2021 年 5 月 29 日 受理: 2021 年 12 月 14 日]

1 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院薬剤部 Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital

2 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科 Department of Hematology, National Cancer Center Hospital

† Corresponding author

時の IR 発現率は先発品群及び BS 群それぞれ 54.4% 及び 57.3% であった。2 回目及び 3 回目投与時の IR は両群共に 5% 未満であった。投与回数別の IR 発現に 2 群間で有意な差は認められなかった。1 回目投与時の IR 発現は両群共に 100 mg/hr で最も多く認められた。IR の症状は 2 群間で有意な差は認められなかった。

キーワード リツキシマブ, infusion reaction, 先発品, バイオ後続品, CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

緒言

バイオ後続品 (biosimilar: BS) は先発品と同等、同品質の有効性および安全性を有するものとされる¹⁾。しかしながら、バイオ医薬品は複雑な立体構造を持ち、製造においては生体の生合成過程を利用することから、分子構造上の不均一性を有する。そのため、先発品と BS の構造を完全に一致させることは困難であり、品質特性や薬理作用にも差異を有する可能性が指摘されている²⁾。

ヒト B 細胞表面に存在する分化抗原 CD20 に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫をはじめとした CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の化学療法において汎用される³⁾。リツキシマブは代表的な急性毒性として発熱、悪寒、悪心、頭痛、掻痒、皮疹、咳嗽、血管浮腫などの症状をきたす infusion reaction (IR) を高頻度に発現することが報告されている^{4,5)}。IR は時に重篤化する場合もあるため、リツキシマブを安全に使用するには、IR 発現リスクや頻度、症状などの発現特性を十分に理解し、注意深く観察しながら投与を行い、症状発現時には迅速かつ適切に対応することが重要となる⁶⁾。

リツキシマブは 2018 年 1 月に BS の販売が開始されている。先発品との臨床的効果の同等性を示し承認根拠となった第 III 相ランダム化比較試験 (ASSIST-FL 試験) では IR に関する詳細な比較は行われておらず、IR の重症度、発現時期、投与回数別の発現割合などの情報は報告されていない⁷⁾。また、この試験における対象患者は performance status (PS) 良好な未治療進行期濾胞性リンパ腫患者に限られており、その他の CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者については検討されていない。さらに、全対象患者 627 人のうち日本人患者は 29 人と少なく、日本人患者における情報は限定的であった。一方、実臨床におけるリツキシマブ BS に関する報告は近年いくつか報告されている⁸⁻¹⁰⁾。遠藤らによる報告では、リツキシマブ BS における初回投与の IR の発現状況について報告がなされているが、先発品との比較がなされていない。リツキシマブの IR 発現状況はステロイドを含む前投薬の使用状況に大きく影響を受けるため、異なる投与条

件下での比較ではなく、リツキシマブ先発品と BS 共に同等の投与条件下で評価することは重要である。また、その他の報告では先発品と BS の比較は行われてはいるものの、初回投与時と 2 回目投与以降を区別せずに行われた報告や⁹⁾、12 例と少数例の初回投与患者のみを対象とした報告にとどまっている¹⁰⁾。これら報告では、リツキシマブ先発品と BS の 2 回目以降での IR 発現状況については報告がなされておらず、その違いについては不明である。そこで本研究では、リツキシマブ BS と先発品の IR 発現特性を比較するため、多数例での日本人 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、両薬剤の IR の発現頻度や症状などの発現状況について投与回数別に調査を行った。

方法

1. 対象患者

国立がん研究センター中央病院では 2019 年 2 月よりリツキシマブ先発品から BS へ切り替えを行なった。本研究では 2018 年 2 月から 2020 年 1 月に血液腫瘍科で、実臨床においてリツキサン[®] 点滴静注 (全薬工業(株)、東京) (先発品群) およびリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」(サンド(株)、東京) (BS 群) を初回導入し、同リツキシマブ製剤で治療を継続した成人患者を対象とした。初回導入はリツキシマブ投与歴のない患者へのリツキシマブ投与と定義した。投与方法は 1 回目投与においては 1 時間ごとに 25 mg/hr→100 mg/hr→200 mg/hr に投与速度を上げる方法が、2 回目以降の投与では 30 分ごとに 100 mg/hr→200 mg/hr→300 mg/hr→400 mg/hr に投与速度を上げる方法 (A 法)、または 1 時間ごとに 100 mg/hr→200 mg/hr に投与速度を上げる方法 (B 法) を用いた。リツキシマブの前投薬として、全患者にアセトアミノフェン 400 mg および *d*-クロルフェニラミンマレイン酸 2 mg を経口投与し、必要に応じて主治医判断によりステロイドが併用された。

2. 調査項目

対象患者の年齢、性別、身長、体重、PS、臨床病期 (Ann Arbor 分類)、B 細胞リンパ腫の病理組織型、使用レジメン、international prognostic

index (IPI)、乳酸デヒドロゲナーゼ (lactate dehydrogenase: LDH)、ヘモグロビン値 (hemoglobin: Hb)、悪性度、薬剤アレルギー歴、B 症状、骨髄浸潤、末梢血浸潤、bulky 病変、節外病変数、脾腫、前投薬として併用されたステロイドの種類および投与量、リツキシマブおよび化学療法の投与日、リツキシマブの投与方法、IR 発現の有無、IR の重症度、IR の症状、IR 発現時のリツキシマブ投与速度について電子カルテより後方視的に調査した。白血球分画において腫瘍細胞が認められた患者を末梢血浸潤ありとした。B 細胞リンパ腫の病理組織型は、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、低悪性度リンパ腫・分類不能型を indolent lymphoma とし、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を aggressive lymphoma とし、バーキットリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫を highly aggressive lymphoma とした。IR の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 を用いて評価した。リツキシマブ投与当日における CHOP 療法等による治療上必要なステロイド投与についても、前投薬としてのステロイド併用に含めた。各ステロイドの投与量についてはプレドニゾロンに対応する量に換算して調査した¹¹⁾。

3. 統計解析

先発品群および BS 群の2群間の患者背景および IR 発現頻度の比較において、量的データの比較については Student's *t*-test または Mann-Whitney U test を用い、質的データの比較については Fisher's exact test, Chi-square test を用いて統計解析を行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。統計解析には R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR version 1.52 (自治医科大学附属さいたま医療センター血液科) を用いた¹²⁾。

4. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院の研究倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 2020-367)。個人データは個人情報保護に十分配慮したうえで管理した。

結果

1. 患者背景

対象期間内にリツキシマブを初回導入した成人患者は 228 人であり、先発品群 125 人及び BS 群 103 人であった (図1)。そのうち、2 回目および3 回目のリツキシマブ投与患者は先発品群、BS 群でそれぞれ 125 人、99 人および 125 人、96 人であった。患

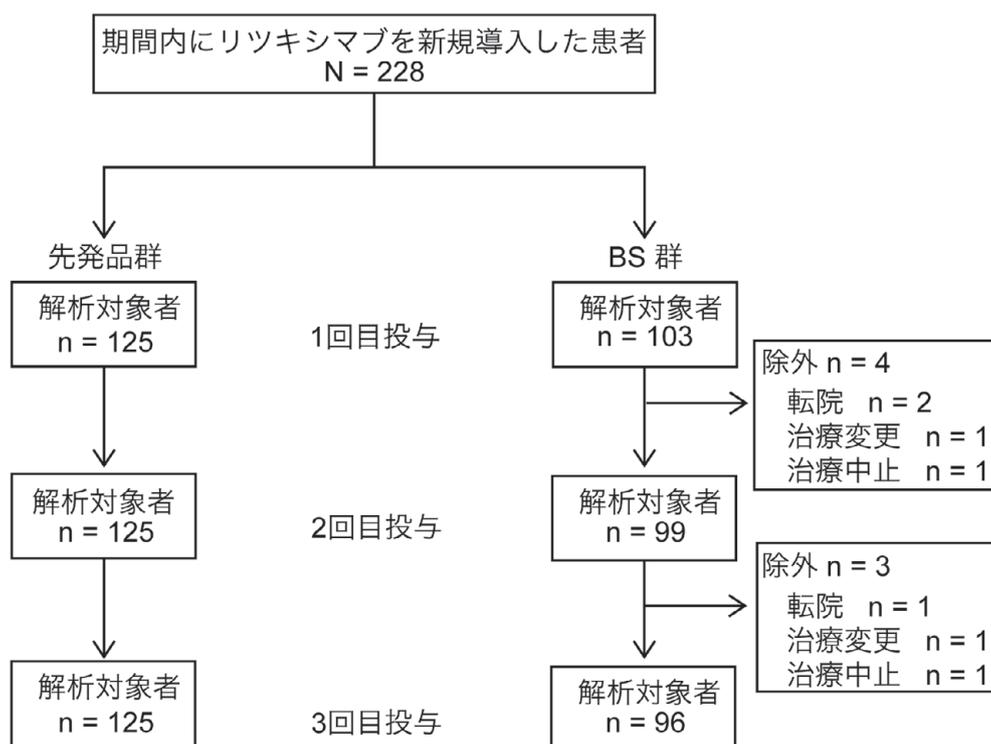


図1 CONSORT flow diagram.

BS: biosimilar

表1 患者背景

	先発品群 (n=125)	BS 群 (n=103)	P
年齢(歳)	66 [22-85]	65 [22-94]	0.60 ^a
男性	65 (52.0)	59 (57.3)	0.51 ^b
身長 (cm)	161.0 [140.0-183.4]	163.8 [138.3-184.9]	0.42 ^a
体重 (kg)	59.6 [40.4-98.1]	59.9 [36.8-177.2]	0.56 ^a
PS (0/1/2/3)	76/43/4/2	57/35/5/6	0.32 ^c
臨床病期 (I/II/III/IV)	16/38/16/52	15/22/11/55	0.30 ^b
使用レジメン			
R-CHOP	71 (56.8)	73 (70.9)	<0.01 ^c
R monotherapy	22 (17.6)	23 (22.3)	
R-Bendamustine	23 (18.4)	2 (1.9)	
その他	9 (7.2)	5 (4.8)	
IPI			
Low	56 (44.8)	39 (37.9)	0.49 ^b
Low-Intermediate	31 (24.8)	23 (22.3)	
High-Intermediate	25 (20.0)	25 (24.3)	
High	13 (10.4)	16 (15.5)	
LDH (U/L)	201 [83-917]	200 [107-2703]	0.25 ^a
Hb (g/dL)	12.4 [7.0-16.0]	12.4 [6.5-16.0]	0.31 ^a
悪性度			
Indolent	49 (39.2)	32 (31.1)	0.18 ^c
Aggressive	75 (60.0)	67 (65.0)	
Highly Aggressive	1 (0.8)	4 (3.9)	
病型分類			
DLBCL	75 (60.0)	67 (65.0)	0.48 ^c
FL	39 (31.2)	23 (22.3)	
MALT	4 (3.2)	3 (2.9)	
MCL	1 (0.8)	4 (3.9)	
パーキットリンパ種	1 (0.8)	1 (1.0)	
その他	7 (5.6)	11 (10.7)	
薬剤アレルギー歴(+)	23 (18.4)	18 (17.5)	
B 症状(+)	13 (10.4)	7 (6.8)	0.47 ^b
骨髄浸潤(+)	16 (12.8)	19 (18.4)	0.32 ^b
末梢血浸潤(+)	4 (3.2)	4 (3.9)	1.00 ^c
脾腫(+)	16 (12.8)	19 (18.4)	0.32 ^b
Bulky 病変(+)	14 (11.2)	9 (8.7)	0.69 ^b
節外病変数≥2	25 (20.0)	37 (35.9)	0.01 ^b
化学療法先行	101 (80.8)	78 (75.7)	0.44 ^b
2 回目以降の投与方法			
2 回目投与時	n=125	n=99	
A 法	110 (88.0)	92 (92.9)	0.32 ^a
B 法	15 (12.0)	7 (7.1)	
3 回目投与時	n=125	n=96	
A 法	114 (91.2)	90 (93.7)	0.66 ^a
B 法	11 (8.8)	6 (6.3)	

数値は median [range]、n (%) で表記。a) Student's *t*-test, b) chi-square test, c) Fisher's exact test, BS: biosimilar, PS: performance status, R: rituximab, CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone, IPI: international prognostic index, LDH: lactate dehydrogenase, Hb: hemoglobin、FL: 濾胞性リンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、MALT: 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫、MCL: マントル細胞リンパ腫、化学療法先行: リツキシマブに対して化学療法が先行した患者、A 法: 100 mg/hr→200 mg/hr→300 mg/hr→400 mg/hr で30分ごと、B 法: 100 mg/hr→200 mg/hr で1時間ごとに投与速度を上昇。

表2 各投与時におけるステロイド併用状況

	1回目			2回目			3回目		
	先発品群 (n=125)	BS群 (n=103)	P	先発品群 (n=125)	BS群 (n=99)	P	先発品群 (n=125)	BS群 (n=96)	P
併用なし	88 (70.4)	66 (64.1)	0.39 ^a	63 (50.4)	38 (38.4)	0.10 ^a	59 (47.2)	36 (37.5)	0.19 ^a
併用あり	37 (29.6)	37 (35.9)		62 (49.6)	61 (61.6)		66 (52.8)	60 (62.5)	
ステロイド併用 例の詳細	n=37	n=37		n=62	n=61		n=66	n=60	
PSL	29 (23.2)	33 (32.0)		58 (46.4)	58 (58.6)		62 (49.6)	58 (60.4)	
HDC	7 (5.6)	1 (1.0)	0.09 ^b	3 (2.4)	1 (1.0)	0.19 ^b	3 (2.4)	0 (0)	0.13 ^b
DEX	1 (0.8)	2 (1.9)		1 (0.8)	1 (1.0)		1 (0.8)	2 (2.1)	
mPSL	0 (0)	1 (1.0)		0 (0)	1 (1.0)		0 (0)	0 (0)	
PSL換算 (mg)	60 [20-132]	100 [4-132]	0.15 ^c	60 [20-100]	100 [4-133.3]	<0.01 ^c	60 [20-100]	100 [50-220]	<0.01 ^c

数値は median [range]、n(%) で表記。a) chi-square test, b) Fisher's exact test, c) Mann-Whitney U test, BS: biosimilar. PSL: プレドニゾロン、HDC: ヒドロコルチゾン、DEX: デキサメタゾン、mPSL: メチルプレドニゾロン

者背景は表1に示す。対象患者はリツキシマブ使用レジメンおよび節外病変数 ≥ 2 について、両群間で有意な差が認められた ($P < 0.01$ および $P = 0.01$)。年齢、性別、身長、体重、PS、臨床病期、IPI、疾患の悪性度、B症状、骨髄浸潤、末梢血浸潤、脾腫、bulky病変、LDH、Hb、薬剤アレルギー歴およびリツキシマブに対して化学療法が先行した患者の割合については、両群間で有意な差は認められなかった。

リツキシマブ投与1回目、2回目および3回目における前投薬ステロイドの使用状況を表2に示す。リツキシマブ投与回数別の全投薬におけるステロイド併用患者割合およびステロイドの種類については両群間で有意な差は認められなかった。併用ステロイドのプレドニゾロン換算投与量については、リツキシマブ投与1回目では有意な差は認められなかったが ($P = 0.15$)、2回目、3回目においてはBS群で有意に多かった (2回目: $P < 0.01$ 、3回目: $P < 0.01$)。

2. リツキシマブ投与回数別 IR 発現

リツキシマブ投与回数別の IR 発現頻度および重症度の結果を図2に示す。1回目のリツキシマブ投与で先発品群において IR 発現が認められたのは全 grade で 68 人 (54.4%) であった。IR の重症度の内訳はそれぞれ grade 1 は 29 人 (23.2%)、grade 2 は 39 人 (31.2%) であった。一方、BS 群において IR 発現が認められたのは全 grade で 59 人 (57.3%) であり、IR の重症度の内訳はそれぞれ grade 1 は 25 人 (24.3%)、grade 2 は 34 人 (33.0%) であった。先発品群および BS 群において grade 3 および grade 4 の IR は認められなかった。リツキシマブ1回目投与時における先発品群および BS 群における IR 発現は、

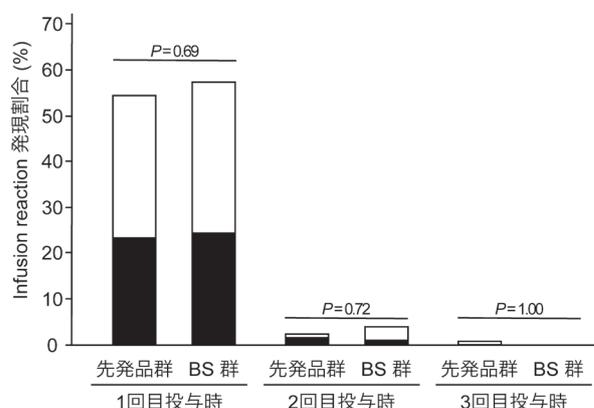


図2 リツキシマブ投与回数別 infusion reaction 発現状況

■ Grade 1, □ Grade 2, BS: biosimilar Fisher's exact test

二群間で有意な差は認められなかった ($P = 0.69$) (図2)。

リツキシマブ2回目の投与で先発品群において IR 発現が認められたのは全 grade で 3 人 (2.4%) であった。IR の重症度の内訳はそれぞれ grade 1 は 2 人 (1.6%)、grade 2 は 1 人 (0.8%) であった。一方、BS 群において IR 発現が認められたのは全 grade で 4 人 (4.0%) であり、IR の重症度の内訳はそれぞれ grade 1 は 1 人 (1.0%)、grade 2 は 3 人 (3.0%) であった。リツキシマブ3回目の投与では、先発品群でのみ grade 2 の IR が 1 人 (0.8%) 認められ、BS 群では IR 発現は認められなかった。リツキシマブ2回目および3回目の投与における IR 発現は、先発品群と BS 群間で有意な差は認められなかった (2回目: $P = 0.72$ 、3回目: $P = 1.00$)。

3. リツキシマブ点滴速度別 IR 発現

リツキシマブ1回目投与における点滴速度別 IR

発現の結果を表3に示す。リツキシマブ初回投与での先発品群における25 mg/hr, 100 mg/hr, 200 mg/hr および投与終了後でのIR発現はそれぞれ、7人(5.6%)、42人(33.6%)、11人(8.8%) および6人(4.8%)であった。一方、BS群ではそれぞれ、8人(7.8%)、35人(34.0%)、12人(11.7%) および3人(2.9%)であった。1回目投与における点滴速度別IR発現は、先発品群とBS群間で有意な差は認められなかった(25 mg/hr: $P=0.70$, 100 mg/hr: $P=1.00$, 200 mg/hr: $P=0.62$, 投与終了後: $P=0.52$)。IRの発現時期が不明であった患者は先発品群およびBS群でそれぞれ、2人(1.6%)、1人(1.0%)であった。

リツキシマブ投与2回目以降における投与方法を表1に示す。2回目投与での先発品群におけるA法

およびB法にて投与された患者は、それぞれ110人(88.0%) および15人(12.0%)であり、BS群ではそれぞれ92人(92.9%) および7人(7.1%)であった。3回目投与での先発品群におけるA法およびB法にて投与された患者はそれぞれ114人(91.2%) および11人(8.8%)であり、BS群ではそれぞれ90人(93.7%) および6人(6.3%)であった。リツキシマブ2回目および3回目の投与における投与方法に、先発品群とBS群間で有意な差は認められなかった(2回目: $P=0.32$, 3回目: $P=0.66$)。

リツキシマブ投与2回目でのIR発現は、先発品群において100 mg/hrで2人(A法: 1人, B法: 1人)(1.6%)に認められ、IR発現時期が不明であった患者は1人(A法)(0.8%)であった。BS群におい

表3 1回目投与時における点滴速度別 infusion reaction 発現状況

	先発品群 (n=125)	BS群 (n=103)	P
25 mg/hr	7 (5.6)	8 (7.8)	0.70 ^a
100 mg/hr	42 (33.6)	35 (34.0)	1.00 ^a
200 mg/hr	11 (8.8)	12 (11.7)	0.62 ^a
投与終了後	6 (4.8)	3 (2.9)	0.52 ^b
不明	2 (1.6)	1 (1.0)	

数値は n (%) で表記。a) chi-square test, b) Fisher's exact test, BS: biosimilar

表4 各投与時における infusion reaction の症状

	1回目			2回目		3回目	
	先発品群 (n=125)	BS群 (n=103)	P	先発品群 (n=125)	BS群 (n=99)	先発品群 (n=125)	BS群 (n=96)
口腔・咽頭違和感	30 (24.0)	19 (18.4)	0.39 ^a	1 (0.8)	2 (1.9)	1 (0.8)	0 (0)
発熱	27 (21.6)	23 (22.3)	1.00 ^a	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)
掻痒感	21 (16.8)	21 (20.4)	0.60 ^a	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪寒	10 (8.0)	13 (12.6)	0.35 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮疹	10 (8.0)	11 (10.7)	0.64 ^a	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発赤	10 (8.0)	9 (8.7)	1.00 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疼痛	6 (4.8)	4 (3.9)	1.00 ^b	0 (0)	2 (1.9)	1 (0.8)	0 (0)
低酸素血症	5 (4.0)	4 (3.9)	1.00 ^b	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	5 (4.0)	0 (0)	0.07 ^b	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻汁・鼻閉感	4 (3.2)	4 (3.9)	1.00 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血圧低下	3 (2.4)	6 (5.8)	0.31 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸部違和感	3 (2.4)	0 (0)	0.25 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸苦	2 (1.6)	6 (5.8)	0.15 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	2 (1.6)	2 (1.9)	1.00 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ほてり	2 (1.6)	2 (1.9)	1.00 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
顔面紅潮	2 (1.6)	0 (0)	0.50 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くしゃみ	2 (1.6)	1 (1.0)	1.00 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多汗	2 (1.6)	0 (0)	0.50 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
シバリング	1 (0.8)	1 (1.0)	1.00 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心・嘔吐	0 (0)	2 (1.9)	0.20 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	1 (1.0)	0.45 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

数値は n(%) で表記。a) chi-square test, b) Fisher's exact test, BS: biosimilar.

ては100 mg/hrで1人(A法)(1.0%)、200 mg/hrで1人(B法)(1.0%)、400 mg/hrで1人(A法)(1.0%)のIR発現が認められ、IR発現時期が不明であった患者は1人(A法)(1.0%)であった。リツキシマブ投与3回目では先発品群において200 mg/hrで1人(A法)(0.8%)にIR発現が認められ、BS群においてはIRを発現した患者は認められなかった。

4. リツキシマブIR症状

リツキシマブ投与におけるIRの症状の結果を表4に示す。リツキシマブ1回目の投与において、先発品群では口腔・咽頭違和感が最も頻度が高く、次いで発熱、掻痒感が高かった。一方、BS群では発熱が最も頻度が高く、次いで掻痒感、口腔・咽頭違和感が高かった。各症状の発現率について、いずれも両群間で有意な差は認められなかった(表4)。リツキシマブ2回目投与において先発品群では口腔・咽頭違和感、発熱、掻痒感、皮疹、低酸素血症、頭痛がそれぞれ1人(0.8%)に認められた。一方、BS群では口腔・咽頭違和感および疼痛がそれぞれ2人(1.9%)に認められ、発熱が1人(1.0%)に認められた(表4)。リツキシマブ3回目投与において先発品群で口腔・咽頭違和感および疼痛がそれぞれ1人(0.8%)に認められた(表4)。

考察

本研究において我々はリツキシマブ先発品とリツキシマブBS点滴静注「KHK」についてIRの発現頻度、重症度、発現時の投与速度および症状について調査を行い、両薬剤で有意な差が認められないことを示した。

リツキシマブ先発品のIRについてはこれまで前投薬やリスク因子の違いによりその発現率が異なることが報告されている。本研究において、リツキシマブ先発品およびリツキシマブBS点滴静注「KHK」の初回投与時におけるIR発現頻度はそれぞれ54.4%および57.3%であった。一方、ASSIST-FL試験におけるIR発現率は、先発品およびリツキシマブBSであるGP2013においてそれぞれ49%および48%であった⁷⁾。また、本研究と同一のBSについて検討した遠藤らの報告ではIR発現率は33.3%であった⁸⁾。いずれの報告と比較しても今回の我々の調査での発症頻度の方がやや高い結果であった。この原因の一つとしては、リツキシマブ投与時のステロイド併用の違いが考えられる。ステロイドの併用によりリツキシマブ先発品におけるIRの発現頻度が低下することが報告されている^{13,14)}。ASSIST-FL試験ではCVP療法開始日にプレドニゾン100 mg/body投与下でリツキシマブが投与され

ている⁷⁾。また、遠藤らの検討では前投薬としてステロイドの投与があった患者の割合は55.6%であった⁸⁾。それに対して、本研究の対象者は、リツキシマブ投与日にステロイドが併用されていたのは先発品では29.6%、リツキシマブBS点滴静注「KHK」では35.9%であり、これらの違いが影響している可能性がある。ASSIST-FL試験と比較すると、IR発現頻度について違いはあるものの、リツキシマブ先発品とリツキシマブBS点滴静注「KHK」における初回投与時のIR発現割合に有意な差が認められなかったことは、ASSIST-FL試験と本研究で一致した結果であった。リツキシマブ初回投与時のIRの重症度については、ASSIST-FL試験での詳細は不明ではあるが、先発品に関する根本らの報告では、grade 1, grade 2, および grade 3はそれぞれ11.3%, 40.0%, および1.3%であった⁴⁾。また、リツキシマブBS点滴静注「KHK」に関する遠藤らの報告ではgrade 1およびgrade 2はそれぞれ13.6%, 19.8%でありGrade 3以上は認められなかった⁸⁾。本研究においても、これらの報告同様、リツキシマブ先発品とリツキシマブBS点滴静注「KHK」共にgrade 1よりもgrade 2のIRが多い傾向にあった。このことから、リツキシマブ初回投与時のIRの重症度においても既報と大きな違いはなく、リツキシマブBS点滴静注「KHK」初回投与時は、リツキシマブ先発品と同様にgrade 2以上のIRに注意が必要であることが示唆された。

リツキシマブ先発品およびリツキシマブBS点滴静注「KHK」のIR発現特性として、初回投与開始後60~90分、投与速度では100 mg/hrで高頻度にIRが発現することがそれぞれ報告されている^{4,8,15)}。本研究においてもリツキシマブ先発品だけでなく、リツキシマブBS点滴静注「KHK」においても100 mg/hrにおいてIR発現頻度が最も高く認められ、既報と一致する結果であった。また、各投与速度のIR発現頻度について両薬剤に有意な差は認められず、リツキシマブBS点滴静注「KHK」でも初回投与時のIR発現タイミングがリツキシマブ先発品と同様であることが示唆された。

IRの症状については、悪寒・鼻閉・鼻汁、咽頭部違和感、発赤・痒み、および発熱が高頻度に発現することが報告されている^{4,8)}。本研究においてもリツキシマブ先発品投与時に発現したIRの症状として発熱、掻痒感、口腔・咽頭違和感が高頻度で認められ、既報と一致する結果であった。さらに同様の症状は、リツキシマブBS点滴静注「KHK」投与時においても高頻度で認められた。本研究において、リツキシマブBS点滴静注「KHK」のみに認められた症状として悪心および咳嗽があったが、これらはリツキササン[®]注適正使用ガイド¹⁶⁾やASSIST-FL試験においても報告があることから⁷⁾、BS特有の

症状ではないと考えられる。また、両薬剤とも IR に関連した治療中止および変更は認められなかった。これらの結果から、リツキシマブ BS 点滴静注「KHK」投与時における IR 症状は、リツキシマブ先発品と同様の症状にまずは注意してモニタリングすることで早期発見が可能であると考えられる。

IR の発現頻度は初回投与時において最も高く、投与回数を重ねるごとに低下することが報告されている^{4,17)}。根本らによる報告ではリツキシマブ先発品の2回目および3回目投与時の IR 発現率4.6% および1.3% であり、初回投与時の52.6% と比較し大きく低下している。本研究におけるリツキシマブ先発品およびリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」においても2回目と3回目の IR 発現率は1回目投与時と比較し大きく低下しており、既報と一致する結果であった。リツキシマブの IR については、前投薬でのステロイド投与が発現リスクを低下させることが示唆されている^{8,14)}。本研究では2回目と3回目の投与においては、リツキシマブ先発品およびリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」共にステロイド併用患者が50% 程度含まれており、IR の発現状況に影響を与えている可能性はある。また、遠藤らはステロイドの種類や投与量によりリツキシマブの IR 発現状況が変わってくる可能性について指摘している⁸⁾。本対象患者において併用ステロイドのプレドニゾロン換算量が2回目および3回目でリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」で有意に多かったが、これが IR に与える影響については今後の検討課題と考える。また、2回目以降の IR 発現時の重症度については、本研究によりリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」においても頻度は少ないが grade 2 の IR が認められた。リツキシマブ先発品と同様にリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」も2回目以降の投与において IR の発現頻度は低下する一方で、対処が必要な IR は起こりえることが示唆された。これらの結果から、リツキシマブ BS 点滴静注「KHK」はリツキシマブ先発品投与時と同様に、初回投与時に慎重な経過観察を行い、必要時は支持療法を実施することで、2回目以降の投与は外来でも可能であると考えられる。

本研究は単施設での後方視的調査において、リツキシマブ先発品とリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」投与患者の自発的な訴えおよびカルテ記載から抽出された IR 発現特性に有意な差が認められないことを示したものであり、両薬剤の同等性の証明には至っていない。本邦で承認されているリツキシマブのバイオ後続品としてはリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」以外に、リツキシマブ BS 点滴静注「ファイザー」が承認されている。これら2剤のバイオ後続品間においても、先発品-BS 間と同様、分子構造上の差異と薬効および毒性の差異が認められる可能性

があり、考慮されるべきである。そのため、本研究結果を持ってリツキシマブ先発品と全てのリツキシマブ BS との間で IR 発現特性に有意な差はないと結論付けることはできない点は本研究の限界と考える。

本研究より、日本人 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者においてリツキシマブ先発品とリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」間で、IR の発現特性に有意な差は認められなかった。この結果から、代表的な副作用である IR については先発品同様のモニタリングで使用可能であることが示唆された。今後、リツキシマブだけでなく、その他 BS についても実臨床における情報を集積し、有効性および安全性について評価していくことは、BS の普及において重要であると考えられる。

利益相反

共著者伊豆津宏二は中外製薬株式会社から研究費の提供を受けている。その他全ての共著者に開示すべき利益相反は存在しない。

引用文献

- 1) Weise M, et al.: Biosimilars: the science of extrapolation, *Blood* 2014; 124(22): 3191-3196.
- 2) 厚生労働省：バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 薬生薬審発0204号1号, <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T20200206I0010.pdf>, 2021年3月27日.
- 3) Hauptrock B, et al.: Rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, *Biologics* 2008; 2(4): 619-633.
- 4) 根本真記, 他: 副作用集計データに基づく副作用評価と患者説明書作成への取り組み R-CHOP療法, *医療薬学*, 2009; 35(2): 129-135.
- 5) 山本幸二郎, 他: Rituximab 再導入時における infusion reaction に関する後方視的調査研究, *医療薬学*, 2020; 46(1): 7-13.
- 6) Roselló S, et al.: Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv100-iv118.
- 7) Jurczak W, et al.: Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study, *Lancet Haematol* 2017; 4(8): e350-e361.
- 8) 遠藤征裕, 他: 非ホジキンリンパ腫患者の初回治療におけるリツキシマブバイオ後続品投

- 与時の infusion reaction についての検討とリスク因子解析, 日本病院薬剤師会雑誌, 2021; 57(5): 511-516.
- 9) 伊勢崎竜也, 他: 日本人悪性リンパ腫患者におけるリツキシマブの先行バイオ医薬品とバイオ後続品の有効性・安全性の評価, 医療薬学, 2020; 46(3): 126-137.
 - 10) 近藤 篤, 他: 悪性リンパ腫患者に対するリツキシマブ先行バイオ医薬品とバイオ後続品の Infusion Reaction 発現率の比較, 日本病院薬剤師会雑誌, 2019; 55(11): 1304-1309.
 - 11) 8 副腎皮質ステロイド, 浦部昌夫, 他, 今日の治療薬2020 解説と便覧: 南江堂, 2020; 266-273.
 - 12) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452-458.
 - 13) 富士谷昌典, 他: リツキシマブ初回投与時の Infusion Reaction 発現状況調査と前投薬の比較検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2013; 49(8): 867-870.
 - 14) Tachi T, et al.: Risk factors for developing infusion reaction after rituximab administration in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *Pharmazie* 2015; 70(10): 674-677.
 - 15) 佐藤一也, 他: 【分子標的治療による特異的な副作用とその対策】 Infusion Reaction, 癌と化学療法, 2008; 35(10): 1671-1674.
 - 16) リツキサン®注適正使用ガイド 全薬工業(株), 2016年6月改訂.
 - 17) Lenz HJ: Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions, *Oncologist* 2007; 12(5): 601-609.

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における *erlotinib* の効果および毒性に対する体表面積の影響

小田桐功武^{1†}, 高木香菜子¹, 鷲巣晋作², 細谷幸紀², 内池明博²
 坪井伸也², 葉山達也², 權寧博³, 林宏行¹, 大塚進²
 Isamu Odagiri^{1†}, Kanako Takagi¹, Shinsaku Washinosu², Yukinori Hosoya², Akihiro Uchiike²
 Shinya Tsuboi², Tatsuya Hayama², Yasuhiro Gon³, Hiroyuki Hayashi¹, Susumu Ootsuka²

Effect of Body Surface Area on the Efficacy and Toxicity of Erlotinib in *EGFR* Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer

Abstract

In this study, we investigated the effects of erlotinib on the median body surface area in two patient groups (small and large) using a molecular target drug (erlotinib), for which the relationship between efficacy and side effects in relation to dose is considered weak. The incidence of adverse drug reactions (all grades) was significantly higher in the small group (96.4% vs. 77.8%, $p=0.033$). Discontinuation due to adverse drug reactions was significantly higher in the large group (40.0% vs. 13.8%, $p=0.034$). Body surface area in the small group was an independent factor in the occurrence of adverse drug reactions (OR: 6.41, 95% CI: 1.02–124.8, $p=0.047$). In patients with small body surface area, side effects of erlotinib may impair treatment adherence and are a major factor in treatment discontinuation.

Key words

molecular-targeted drugs, body surface area, erlotinib, EGFR-TKI, Non-Small Cell Lung Cancer

要旨和訳

本研究では用量に対する効果と副作用の関係性が希薄とされる分子標的薬 (erlotinib) を使用している患者を対象に、体表面積の中央値を境界とした2群 (small 群、large 群) に分けその影響について調査した。結果、small 群において副作用発現率 (全 grade) が有意に高く (small 群 vs. large 群 : 96.4% vs. 77.8%, $p=0.033$)、副作用による中止が有意に多かった (small 群 vs. large 群 : 40.0% vs. 13.8%, $p=0.034$)。また、体表面積 (small 群) が副作用発現の独立した因子であった (OR: 6.41, 95%CI: 1.02–124.8, $p=0.047$)。つまり、erlotinib 使用患者において BSA が小さい集団では副作用により治療継続性が損なわれ、治療中止の大きな要因である可能性が示唆された。

キーワード 分子標的薬, 体表面積, エルロチニブ, EGFR-TKI, 非小細胞肺癌

【緒言】

上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (Epidermal growth factor receptor-Tyrosine kinase inhibitor: *EGFR*-TKI) は、*EGFR* チロシンキナーゼの

自己リン酸化を強力かつ選択的に阻害し、がん細胞の増殖、血管新生、浸潤および転移等をもたらすシグナル伝達を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。なかでも erlotinib は、本邦および海外のガイドライン (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 6. 2021

[受付: 2021年10月5日 受理: 2022年1月19日]

1 日本大学薬学部 Nihon University School of Pharmacy

2 日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 Department of Pharmacy, Nihon University Itabashi Hospital

3 日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野 Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine

† Corresponding author

Non-Small Cell Lung Cancer) において、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺がんの一次治療として用いられる薬剤である¹⁾。

一般的に殺細胞性抗がん薬は、治療域が狭く、毒性は用量依存的であり、用量-反応曲線、用量-毒性曲線の関係が相関することが知られている。そのため用量決定においては、最大耐用量 (Maximum tolerated dose: MTD) により最大効果が得られると考えられ、MTDに基づいて推奨投与量 (Recommended Dose: RD) が決定される。このような背景から、殺細胞性抗がん薬は体表面積 (Body surface area: BSA) や体重に基づいた細かい用量設定が行われている。一方、分子標的薬では、用量-反応曲線が必ずしも用量-毒性曲線と相関しないため、薬物動態学/薬力学 (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics: PK/PD) 試験の結果に基づき RD が決定される²⁾。

Erlotinib において、BSA の大小は治療効果に影響を与えないとの報告^{3,4)}がある一方で、BSA の小さい患者において無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) の延長に寄与したとの報告があり⁵⁾、治療効果に対する BSA の影響は一定の見解が得られていない。また、副作用に対する BSA の影響は他の EGFR-TKI において既報が散見される中^{6,7)}、erlotinib における BSA の副作用に対する影響は検討されておらず明らかになっていない。

そこで本研究では、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺がん治療で用いられる erlotinib において副作用および治療効果に対する体表面積の影響について調査を行った。

【方法】

1. 対象患者

選択基準は2008年1月から2018年6月の期間で、日本大学医学部附属板橋病院 (以下、当院) において erlotinib を推奨用量として開始した患者を対象に、比較検討を行った。なお、BSA の中央値 (1.52 m²) を境界とし、中央値より小さい群を small 群、中央値以上の群を large 群と定義した。

適格基準は、18歳以上の EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺がん患者とした。なお、erlotinib の推奨用量は150 mg/day と定義し、投与開始時より減量している症例は除外とした。

2. 調査方法

診療録、看護記録および薬剤管理記録を用いて、対象症例のベースラインにおける、性別、年齢、Performance Status (PS)、治療ライン、投与量変更 (減量、休薬、隔日投与) の有無、併用薬剤 (血中濃度上昇薬、血中濃度低下薬) の有無について後方視

的に調査した。

BSA は薬剤投与開始直前の身長・体重を用いて DuBois 式 BSA [m²] = (体重 [kg])^{0.425} × (身長 [cm])^{0.725} × 0.007184 より算出した。

無イベント生存期間 (Event-free-survival: EFS) は、投与開始日から病勢増悪、有害事象および死亡を含む全ての原因による投与中止が判明するまでの期間またはカットオフ日 (2018年7月31日) までの期間とした。全生存期間 (Overall survival: OS) は、投与開始日から死亡日またはカットオフ日 (2018年7月31日) までの期間とした。なお、腫瘍縮小効果の判定は New response evaluation criteria in solid tumours (Revised RECIST guideline (version 1.1)) に基づき評価し、進行 (Progressive disease: PD) と判定された場合を病勢増悪とした。

副作用の重症度判定は Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0 (CTCAE ver. 4.0) に従い評価した。なお、副作用は薬剤の投与開始日から、最終投与日またはカットオフ日 (2018年7月31日) までに発現した全ての副作用を網羅的に調査し、最も重篤な副作用を「最重篤副作用」、初めて観察された副作用を「初発副作用」と定義した。

3. 評価項目

〈主要評価項目〉

Small 群と large 群の2群間における最重篤副作用の発現率

〈副次的評価項目〉

- (1) Small 群と large 群の2群間における各種最重篤副作用の重篤度
- (2) 2群間における初発副作用の発現時期
- (3) 2群間における EFS および OS
- (4) 2群間における中止理由
- (5) 副作用発現に影響を与える因子解析

4. 統計解析

BSA を中央値で2群に分け、2群間の比較において、連続変数の比較には、Shapiro-Wilk の W 検定を行い、*p* 値が有意水準0.05より大きい場合は正規分布とし Welch の検定 (平均値±標準偏差)、小さい場合には、非正規分布とし Mann-Whitney 検定 (中央値 (四分位範囲)) を用いた。カテゴリー変数の比較には、Fisher の正確確率検定を用いた。また、単変量解析およびロジスティック回帰分析による多変量解析を行い、副作用発現のリスク因子を特定し、解析の結果をオッズ比 (odds ratio: OR) および95%信頼区間 (95%CI) にて示した。なお、多変量解析には、単変量解析において *P*<0.2 未満の変数を選定した。EFS 及び OS は log-rank 検定により比較した。全てにおける2群間の比較において *p*<0.05 を有意水準とした。

表1 患者背景

	Small 群 (n=28)	Large 群 (n=36)	P-value
性別 [n(%)]			
男	6 (21.4)	28 (77.8)	<0.001
女	22 (78.6)	8 (22.2)	
年齢 [Mean ± SD]	69.2 ± 9.0	67.7 ± 9.7	0.525
ECOG PS [n(%)]			
0	6 (21.4)	11 (30.6)	0.938
1	13 (46.4)	16 (44.4)	
2	4 (14.3)	4 (11.1)	
3	3 (10.7)	3 (8.3)	
4	2 (7.1)	2 (5.6)	
治療ライン [n(%)]			
1 st	4 (14.3)	6 (16.7)	0.324
2 nd	14 (50.0)	21 (58.3)	
3 rd	7 (25.0)	3 (8.3)	
≥4 th	3 (10.7)	6 (16.7)	
投与量 [n(%)]			
減量	9 (32.1)	10 (27.8)	0.705
休薬	7 (25.0)	5 (13.9)	0.260
隔日投与	2 (7.1)	3 (8.3)	0.860
併用薬剤 [n(%)]			
血中濃度上昇薬	0 (0.0)	0 (0.0)	-
血中濃度低下薬	9 (32.1)	9 (25.0)	0.529

5. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき個人情報保護に最大限留意し当院における臨床試験倫理委員会の承認を得て行った（日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会承認番号 RK-170711-12）。

【結果】

1. 患者背景

Erlotinib 投与患者64名に対して、2群間における患者背景を比較した（表1）。Erlotinibにおいてsmall群28名（男性6名（21.4%）、女性22名（78.6%））、large群36名（男性28名（77.8%）、女性8名（22.2%））であり、small群において有意に女性が多かった（ $p < 0.001$ ）。また、その他の背景因子に有意差は認められなかった。

2. 2群間における副作用発現率

全gradeにおける副作用の発現率はsmall群96.4%、large群77.8%であり、small群で有意に高い結果が得られた（ $p = 0.033$ ）。また、重篤度別の副作用発現率は、全てにおいて有意差は認められなかった（図1）。

3. 2群間における各種副作用の重篤度

2群間における各種副作用の重篤度（ \geq grade 2）において有意差は認められなかった（表2）。

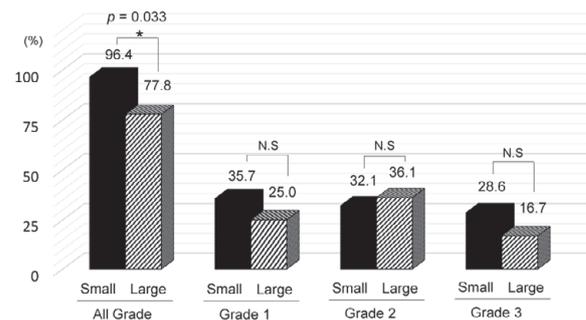


図1 Small群とLarge群における副作用の発現率と重篤度の比較

4. 2群間における副作用発現時期

初発副作用の発現時期および最重篤副作用の発現時期において有意差は認められなかった（表3）。

5. EFS および OS

EFSはsmall群 vs. large群：70.5日 vs. 107日（HR: 0.76, 95%CI: 0.44-1.32）であり有意差は認められなかった（ $p = 0.33$ ）。OSはsmall群 vs. large群：663日 vs. 705日（HR: 0.86, 95%CI: 0.41-1.81）であり有意差は認められなかった（ $p = 0.695$ ）（表3）。

6. 中止理由

中止理由の内訳として、副作用（side effect: SE）による中止がsmall群において有意に多い結果が得られた（small群 vs. large群：40.0% vs. 13.8%, $p = 0.034$ ）。また、その他の中止理由において有意差は認められなかった（図2）。

表2 各副作用の比較

	Small 群 (n=28)		Large 群 (n=36)		P-value
	< G 2	G 2 ≤	< G 2	G 2 ≤	
下痢	25 (89.3)	3 (10.7)	33 (86.8)	3 (13.2)	0.746
皮疹	18 (64.3)	10 (35.7)	27 (75.0)	9 (25.0)	0.352
爪囲炎	23 (82.1)	5 (17.9)	31 (86.1)	5 (13.9)	0.931
手足症候群	28 (100.0)	0 (0.0)	36 (100.0)	0 (0.0)	1.000
悪心	27 (96.4)	1 (3.6)	36 (100.0)	0 (0.0)	0.253
貧血	25 (89.3)	3 (10.7)	32 (84.2)	4 (15.8)	0.960
*その他	22 (78.6)	5 (21.4)	30 (78.9)	8 (21.1)	0.801

N (%)

表3 体表面積に対する副作用発現時期および治療効果への影響

	初発副作用の発現時期			最重篤副作用の発現時期			EFS (event-free survival)			OS (overall survival)		
	Median (day)	HR (95%CI)	P-value	Median (day)	HR (95%CI)	P-value	Median (day)	HR (95%CI)	P-value	Median (day)	HR (95%CI)	P-value
Small	8	1.23 (0.72-2.10)	0.421	16	1.23 (0.72-2.09)	0.444	70.5	0.76 (0.44-1.32)	0.33	663	0.86 (0.41-1.81)	0.695
Large	7.5			27			107			705		

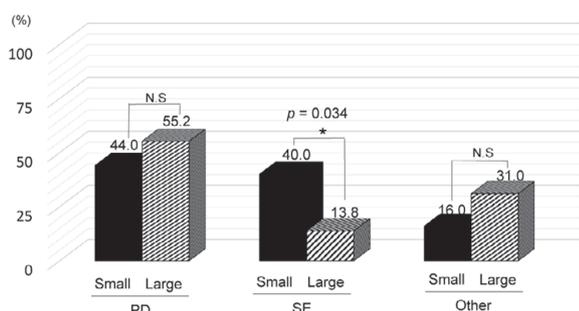


図2 中止理由の内訳

7. 副作用発現に影響を与える因子解析

副作用発現のリスク因子として、性別 (女性)⁸⁾、年齢 (75歳≦)⁸⁾、PS (2≦)⁸⁾、治療ライン (2nd line≦)、投与量変更 (無)、体表面積 (small 群) を選択した。単変量解析において $P < 0.2$ 未満の変数を選定し、ロジスティック回帰分析を行ったところ、体表面積 (small 群) が副作用発現の独立した因子となった (OR: 6.41, 95%CI: 1.02-124.8, $p = 0.047$) (表4)。

【考察】

本研究において、分子標的薬である erlotinib は BSA の小さい患者における副作用発現率が統計学的に有意に高く (図1)、副作用による中止も統計学

的に有意に多い結果が得られた (図2)。また、多変量解析においても小さい BSA が副作用発現の独立した因子であることが示された (表4)。つまり、erlotinib 使用患者において BSA が小さい集団では副作用により治療継続性が損なわれており、本来の治療効果を担保できない可能性が示唆された。

体表面積の相違における規定曝露用量に関して、erlotinib における減量、休薬および投与スケジュールの変更は両群で統計学的に有意な差はなかった (表1)。さらに、血中濃度に影響を与える併用薬 (制酸剤、CYP3A4 誘導剤/阻害剤、P-糖蛋白誘導剤/阻害剤) においても両群で統計学的に有意な差はなかった (表1)。つまり、small 群は large 群に比べ相対的に BSA 当たりの投与量が多くなっていることが推察される。複数の既報において EGFR-TKI は用量依存的に血中濃度が上昇すると報告⁹⁻¹¹⁾されていることから、erlotinib においても相対的に用量が大きい small 群においては血中濃度が高く推移している可能性がある。そのため、large 群と比較して small 群で副作用発現率が高い結果を示したと推察する。つまり、erlotinib においては BSA と副作用発現率は逆相関する可能性が示唆された。しかしながら、本研究では erlotinib の血中濃度は測定できず、BSA と副作用発現率との関連性については断片的な結果である。特に、母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性

表4 副作用発現に影響を与える因子解析

	単変量解析			多変量解析		
	副作用 (+) (n=56)	副作用 (-) (n=8)	P-value	OR	95%CI	P-value
性別 (%)						
男性	29 (51.8)	5 (62.5)	0.57			
女性	27 (48.2)	3 (37.5)				
年齢 (%)						
75歳>	41 (73.2)	6 (75.0)	0.92			
75歳≤	15 (26.8)	2 (25.0)				
PS (%)						
2>	41 (73.2)	5 (62.5)	0.53			
2≤	15 (26.8)	3 (37.5)				
治療ライン (%)						
1 st line	10 (17.9)	0 (0.0)	0.33			
2 nd line ≤	46 (82.1)	8 (100)				
投与量変更 (%)						
変更あり	20 (35.7)	1 (12.5)	0.19	3.79	0.58 – 74.8	0.179
変更なし	36 (64.3)	7 (87.5)				
体表面积 (%)						
Large	29 (51.8)	7 (87.5)	0.06	6.41	1.02– 124.8	0.047
Small	27 (48.2)	1 (12.5)				

別は影響をおよぼす因子ではなかったとされており (中外製薬株式会社タルセバ錠インタビューフォーム (2021年7月改訂第16版) より)、これらの明確な関連性を示すためには、血中濃度の測定、症例サンプル数の追加などを行い、既報を含めた詳細な検討を行うことが必要であると考えられる。

本研究において、small群では副作用により中止に至る症例が多いため、治療継続性が損なわれており本来の治療効果を担保できていない可能性が示唆された。治療効果の指標となるEFSおよびOSは、両群で統計学的に有意な差は認められないものの、small群において短縮する傾向が示された (表3)。Small群においてEFSおよびOSが短縮傾向を示した要因として、large群の大部分は副作用による中止が少ないため (図2)、本来の治療効果の恩恵を受けることができるが、small群は副作用による中止のため十分な治療期間を担保することができない。その結果、small群では本来の治療効果が損なわれるため、small群のEFSおよびOSが短縮する傾向であったと推察する。ただし、両群における減量、休薬および投与スケジュールの変更は同程度の割合を示しており (表1)、small群においても一定の症例で治療継続を試みていることが推察される。そのため、副作用による中止の影響は大きく反映されず、EFSおよびOSにおいて有意な差を認めなかったと考える。一方で、患者背景の比較において、small群には女性が多いという結果を得た (表1)。複数の既報において、性別による有効性の違いが指摘されており、同効薬である gefitinib の第II相試験 (IDEAL1, IDEAL2 両試験) のサブグループ解析では、女性が男性よりも高い奏効割合を示している^{7,12)}。また、erlotinibによる第III相試験においても、有効性に男女差があることが示唆された¹³⁾。Small群には女性が多く含まれているため、これら

の既報と矛盾する結果である。しかし、この背景にはEGFRの活性型遺伝子変異頻度の性差があることが明らかになっており、その変異は女性により多いことが示されている^{14,15)}。本研究では、18歳以上のEGFR遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌患者を対象としており、全症例においてEGFRの活性型遺伝子変異を有している。そのため、治療効果における性差の影響は希薄であったと推察される。また、Common mutationであるエクソン19欠失変異およびL858R点突然変異は、いずれもEGFR-TKIに高い感受性を示すことも知られている。本研究では、後方視的観察研究のためEGFRの活性型遺伝子変異の詳細を全ての症例においては調査できていない、さらに、非小細胞肺癌においてはTKI以降の二次治療の状況がOSに大きく影響を与える可能性が既報にて示されており¹⁶⁾、複数の研究限界によりこの点においては慎重に論じる必要がある。

本研究において限局的ではあるが、BSAが小さい患者において副作用発現率が高い傾向を示し、治療中止の最も多い要因であった。そのため治療継続性が損なわれた可能性があり、本来の治療効果を得られずEFSおよびOSに負の影響を与えたことが推察された。従来、分子標的薬では殺細胞性抗がん薬と異なり、用量-反応曲線が必ずしも用量-毒性曲線と相関しないとされるため、BSAや体重に基づいた細かい用量設定が行われず、全患者を一律とした固定用量での投与設計となっている。しかし、本研究において全患者を一律とした固定用量ではBSAの小さい患者における過量投与の可能性が示唆され、副作用による治療中断が多いという結果を得た。近年、殺細胞性抗がん薬においてBSAや他の方法で計算された投与量を、事前に定義された投与量の範囲内で1つの投与量に集約する「Dose

Banding」という概念が浸透しつつある¹⁷⁾。分子標的薬においても、全患者を一律とした固定用量ではなく、あらかじめBSAに応じてある程度幅を持たせた投与設計を行う必要があると考えられる。また、既報において、BSAの小さい患者では減量や休薬により上手く忍容性をコントロールすることで、PFSが延長したとの報告¹⁸⁾もあり、副作用による中止を避けることができれば、治療効果に良い影響を与えることができると考えられる。早期の副作用マネジメントは体格に関わらず必要ではあるが、特にBSAが小さい患者においては、治療中止に直結する副作用の重篤化を最小限にすることで治療効果の恩恵をより受けることができると考えられる。

本研究ではerlotinibの血中濃度を測定しておらず、BSAと副作用発現率、EFS、およびOSとの関連性については断片的な結果である。また、BSAあたりの投与量に関しては相対的に少ない印象ではあるが、あくまで推論であり推測の域を脱することができないためRDI等で検証する必要がある。副作用の重症度判定に関しても、診療録、看護記録および薬剤管理記録よりCTCAE ver. 4.0に従い評価しているが、grade評価を行った職種は統一されておらず、既報の通り評価が必ずしも一致していない可能性が懸念される¹⁹⁾。

これらの明確な関連性を示すため、血中濃度の測定、症例サンプル数の追加などを行い、副作用評価法の統一を含めた前向きな検討を行うことで、erlotinibに関してBSAを考慮したprediction modelを提唱できると考える。

【利益相反】

全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本肺癌学会, 肺癌診療ガイドライン2018年版II. 非小細胞肺癌 (NSCLC)
- 2) 三浦 理他, 第I相試験でのRD決定法, 腫瘍内科, 2009; 4(5): 445-453.
- 3) Sato S, et al.: Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients undergoing dose reduction and those with a low body surface area, *Mol Oncol* 2014; 2(4): 604-608.
- 4) Inagaki M, et al.: Efficacy of first-line erlotinib in non-small cell lung cancer patients undergoing dose reduction and those with a low body surface area: A population-based observational study by the Ibaraki Thoracic Integrative (POSITIVE) Research Group, *Mol Oncol* 2016; 4(3): 425-428.
- 5) Hirano R, et al.: Low-dose Epidermal Growth Factor

Receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibition of EGFR mutation-positive lung cancer: Therapeutic benefits and associations between dosage, efficacy and body surface area, *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(2): 785-789.

- 6) Sonehara K, et al.: Clinical analysis of EGFR-positive non-small cell lung cancer patients treated with first-line afatinib: A Nagano Lung Cancer Research Group, *Thorac Cancer* 2019; 10(5): 1078-1085.
- 7) Fukuoka M, et al.: Multi-institutional Randomized Phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial), *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2237-2246.
- 8) Imai H, et al.: Evaluation of gefitinib efficacy according to body mass index, body surface area, and body weight in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer, *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79(3): 497-505.
- 9) Nakagawa K, et al.: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa' ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors, *Ann Oncol* 2003; 14(6): 922-930.
- 10) Yamamoto N, et al.: Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors, *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61(3): 489-496.
- 11) Yang JCH, et al.: Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials, *Ann Oncol* 2016; 27(11): 2103-2110.
- 12) Kris MG, et al.: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial, *JAMA* 2003; 290(16): 2149-2158.
- 13) Shepherd FA, et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-132.
- 14) Lynch TJ, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib, *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129-2139.
- 15) Paez JG, et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy, *Science* 2004; 304(5676): 1497-1500.
- 16) Imai H, et al.: Individual-level data on the relationships

- of progression-free survival and post-progression survival with overall survival in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients who received second-line chemotherapy, *Med Oncol* 2014; 31(8): 88.
- 17) Mayor S: National Health Service England introduces dose banding, *Lancet Oncol* 2016; 17(7): e271.
- 18) Ichihara E, et al.: Impact of physical size on gefitinib efficacy in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations, *Lung Cancer* 2013; 81(3): 435–439.
- 19) Cirillo M, et al.: Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: Results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire, *Ann Oncol* 2009; 20(12): 1929–1935.

CHOP±R に対するアプレピタントの併用が末梢神経障害の重症度に与える影響

小澤有輝^{1,†}, 草野淳一¹, 吉田 理¹, 山本龍世¹
矢吹 優¹, 中島寿久², 陳 建綱³, 林 誠一¹

Yuki Ozawa^{1,†}, Junichi Kusano¹, Osamu Yoshida¹, Ryusei Yamamoto¹
Yuu Yabuki¹, Toshihisa Nakashima², Chien-Kang Chen³, Seiichi Hayashi¹

Impact of Combined Administration of Aprepitant and CHOP±R on the Severity of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy

Abstract

Vincristine (VCR) is metabolized by cytochrome P450 (CYP) 3A4 and CYP3A5; hence, the combined administration of VCR and aprepitant (APR), which is a moderate CYP3A4 inhibitor, can cause drug-drug interaction. Although a few studies have reported that the co-administration of these drugs increases chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) incidence, the severity impact is unknown. Therefore, we retrospectively investigated CIPN (grade \geq 2) incidence among 153 patients who were administrated with CHOP or R-CHOP and divided them into APR and non-APR groups. In the APR group, VCR dose per administration and cumulative dose, which are factors that affect the severity of CIPN, were significantly higher than those in the non-APR group ($P=0.03$, $P=0.02$). However, there was no significant difference between the two groups in the CIPN incidence ($P=0.59$). Therefore, this study suggests that APR and VCR interactions do not increase the incidence of grade \geq 2 CIPN.

Key words

chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN), aprepitant, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP), drug-drug interaction

要旨和訳

ビンクリスチンはCYP3A4およびCYP3A5で代謝されるため、中等度のCYP3A4阻害薬であるアプレピタント (APR) と薬物相互作用を生じる。これらの併用は化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) の発現率を上昇させることが報告されているが、重症度への影響については知られていない。今回、我々はCHOP±Rが施行された患者153名を対象に、grade 2以上のCIPNの発現割合について後方視的に調査を行った。APR群では非APR群と比較し、CIPNを重症化させる因子であるVCR 1回投与量およびVCR累積投与量が有意に高かった ($P=0.03$, $P=0.02$)。一方で、CIPN grade 2以上の発現割合は、2群間で有意な差は認められなかった ($P=0.59$)。以上より、これらの併用は、CIPN grade 2以上の発現割合を増加させない可能性が示唆された。

キーワード 化学療法誘発性末梢神経障害, アプレピタント, ビンクリスチン, CHOP療法, 薬物相互作用

[受付: 2021年12月7日 受理: 2022年1月24日]

- 1 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院薬剤部 Department of Pharmacy, Kanagawa Prefectural Keiyukai Keiyu Hospital
- 2 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院薬剤部 Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital
- 3 一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院血液内科 Department of Hematology, Kanagawa Prefectural Keiyukai Keiyu Hospital

† Corresponding author

緒言

化学療法誘発性末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy: CIPN) は白金製剤・タキサン系製剤・ビンカルカロイド系製剤などの抗がん剤投与により生じる副作用である。CIPNは現在に至るまで有効な治療法が確立されておらず¹⁾、その対処に難渋することがある。シクロホスファミド (cyclophosphamide: CPA)、ドキシソルビシン (doxorubicin: DXR)、ビンクリスチン (vincristine: VCR)、プレドニゾロン±リツキシマブ (CHOP±R) 療法は悪性リンパ腫に対する標準治療であり、ビンカルカロイド系製剤のビンクリスチンを含むため CIPN の原因となる。VCR による CIPN は、混合性の感覚・運動・自律神経障害をきたし、両側性が特徴である²⁾。治療開始から数週間以内に起こり、投与中止後も長期間継続することが多い³⁾。VCR は1回の投与量と累積投与量が、神経障害の発症頻度と相関しており⁴⁾、1回の投与量が2 mg 以上投与された患者では高率に神経障害が生じたことから、1回の投与量の上限が2 mg に制限されている²⁾。このような背景から CIPN は VCR の用量規制因子のひとつとされている。

VCR の主な代謝経路は cytochrome P450 (CYP) 3A4 と CYP3A5 であることが報告されている⁵⁾。よって VCR は CYP 阻害薬との併用により排泄の遅延が予想され、オンコビン® 注射用の添付文書において CYP 阻害薬は併用注意と記載されている。実際に、CYP3A4 阻害薬の代表的な薬剤であるアゾール系抗真菌薬は、VCR による CIPN へ悪影響を及ぼすことが多数報告されている⁶⁻¹²⁾。CHOP 療法は薬剤の組み合わせとしては高度催吐リスクに分類されているが、高用量のプレドニゾロンを5日間投与するため遅発性の悪心嘔吐の発現率が低いと考えられており、実臨床の約80%では5-HT₃拮抗薬とプレドニゾロンの2剤併用で悪心嘔吐予防が行われることが報告されている¹³⁾。ニューロキニン受容体拮抗薬あるアプレピタント (aprepitant: APR) はこの2剤へ上乘せすることで有効性が報告されている¹⁴⁾。そのため、患者個々の悪心嘔吐の程度に合わせて使用されるが、APR も中等度の CYP3A4 阻害薬であるため¹⁵⁾、アゾール系抗真菌薬と同様に VCR と相互作用を生じる可能性がある。APR と VCR の相互作用に関する過去の報告では、R-CHOP、R-CHOP-like Chemotherapy に対する APR の併用が、early-onset VCR-induced peripheral neuropathy のリスク因子であること¹⁶⁾、VCR を含む化学療法に対して APR を併用することで CIPN の発現率が上昇することが報告されており¹⁷⁾、VCR に対する APR の併用は CIPN へ悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。しかし

ながら、これらの報告は CIPN の発現率の評価はなされているが、CIPN の詳細な重症度への影響については明らかにされていない。

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) での CIPN grade 2 以上とは、日常生活動作に制限がある状態であり、重症度の高い CIPN は患者の生活の質 (quality of life: QOL) を低下させる可能性がある。よって患者の QOL を考慮し、CHOP 療法に対する最適な制吐剤を検討するうえで、APR と VCR の相互作用と CIPN の重症度との関係を明らかにすることは重要と考えられる。今回、我々は CHOP±R 療法に対する APR の併用が、CIPN grade 2 以上の発現に影響を及ぼすか検討するため、後方視的観察研究を実施したので報告する。

方法

1. 対象

2014年1月1日～2021年10月31日の期間に、神奈川県警友会けいゆう病院にて CHOP±R 療法が施行された患者を対象とした。除外基準は、治療の施行回数が3回以下であった患者、治療開始前より末梢神経障害に対する薬剤が処方されていた患者、過去に末梢神経障害を生じる可能性のある白金製剤・タキサン系製剤・ビンカルカロイド系製剤の使用歴があった患者、治療開始後に CIPN 以外の目的で末梢神経障害に対する薬剤が追加された患者、脳梗塞後遺症や腰部脊柱管狭窄症などの共存疾患の影響で治療開始前よりしびれの訴えがあった患者、アゾール系抗真菌薬が治療期間中に継続投与されていた患者、CIPN grade 2 以上の状態で APR が追加された患者、データの追跡ができなかった患者とした。CHOP 療法は投与1日目に CPA 750 mg/m²、DXR 50 mg/m²、VCR 1.4 mg/m² (最大投与量 2 mg/body)、投与1～5日目にプレドニゾロン 100 mg/body を投与する治療であり、R-CHOP 療法は投与1日目にリツキシマブ 375 mg/m²、2日目に CPA 750 mg/m²、DXR 50 mg/m²、VCR 1.4 mg/m² (最大投与量 2 mg/body)、投与2～6日目にプレドニゾロン 100 mg/body を投与する治療である。除外基準に該当する末梢神経障害に対する薬剤は、本邦で神経障害性疼痛・末梢神経障害に適応のあるプレガバリン・ミロガバリン・メコバラミン・アミトリプチリン、CIPN に対して使用することの提案がなされているデュロキセチンを対象とした¹⁾。

2. 調査項目

(1) 背景項目

年齢、性別、体表面積、悪性リンパ腫の病理組織分類、悪性リンパ腫の病期、B 症状の有無、治

療開始前の生化学検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: ALT)、アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase: ALP)、総ビリルビン (total bilirubin: T-Bil))、レジメン名、レジメン施行回数、糖尿病の有無、CYP 阻害薬・誘導薬の併用の有無、APR 投与の有無、APR の開始されたコース数、APR の合計投与回数、また抗がん剤の投与量として、VCR は1回投与量 (mg) および累積投与量 (mg)、体表面積当たりの1回投与量 (mg/m^2)、CPA、DXR に関しては体表面積当たりの1回投与量 (mg/m^2) を調査項目とした。CYP 阻害薬・誘導薬はオンコビン®注射用およびイメンド®カプセルの添付文書にて、CYP3A4 の阻害・誘導に関わる項目のうち VCR または APR の血中濃度に影響を与える可能性があるとして併用注意とされている薬剤から除外基準に設定したアゾール系抗真菌薬を除き、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル、ジルチアゼム、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトインとした。

(2) 評価項目

主要評価項目は CIPN grade 2 以上の発現割合とした。また副次評価項目は CIPN の重症度別の発現割合、CIPN 全体の発現割合、CIPN に対する薬剤の追加割合、CIPN に対する薬剤別の追加割合とした。CIPN の重症度は CTCAE version 4.0 または 5.0 における末梢性感覚ニューロパチーの項目を用いて評価された記録のうち、最も高い数値をその患者の grade とし、診療録から抽出した。

3. 統計解析

非 APR 群と APR 群の2群間比較において、量的データの比較は Mann-Whitney U-test、質的データの比較は Fisher's exact test を用いた。有意水準は $P < 0.05$ として、統計解析には R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR version 1.51 を用いた¹⁸⁾。EZR は R および R コマンダーの

機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学付属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。

4. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院の倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 R2-第90号)。

結果

1. 患者背景

調査対象患者 153 名のうち、45 名を除外し、最終解析対象者は 108 名となった (Fig. 1)。解析対象患者の患者背景を Table 1 に示す。非 APR 群は 91 名 (84.3%)、APR 群は 17 名 (15.7%) であった。APR は全患者で投与 1 日目 125 mg、投与 2~3 日目 80 mg を投与されており、APR の開始されたコース数の中央値は 2 コース目 (範囲: 1-5)、APR の合計投与回数の中央値は 6 回 (範囲: 2-8) であった。年齢は非 APR 群において中央値が 72 歳 (範囲: 35-88)、APR 群で中央値が 68 歳 (範囲: 35-85) と非 APR 群で有意に高かった ($P=0.04$)。また VCR 1 回投与量は非 APR 群において中央値 1.7 mg (範囲: 0.8-2)、APR 群で中央値 2.0 mg (範囲: 1.4-2) と APR 群にて有意に高く ($P=0.03$)、VCR 累積投与量においても非 APR 群で中央値 11.2 mg (範囲: 3.2-16)、APR 群で中央値 14.6 mg (範囲: 6.5-16) と APR 群で有意に高かった ($P=0.02$)。さらに DXR 1 回投与量も非 APR 群で中央値 $39.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ (範囲: 25-51)、APR 群で中央値 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ (範囲: 32.5-50) と APR 群で有意に高かった ($P=0.03$)。また本対象において、治療開始後に VCR の減量または中止が行われた患者は 0 名であった。その他の患者背景については有意な差は認められず、CYP 阻害薬・誘導薬を継続して使用している患者は両群ともに 0 名であった。

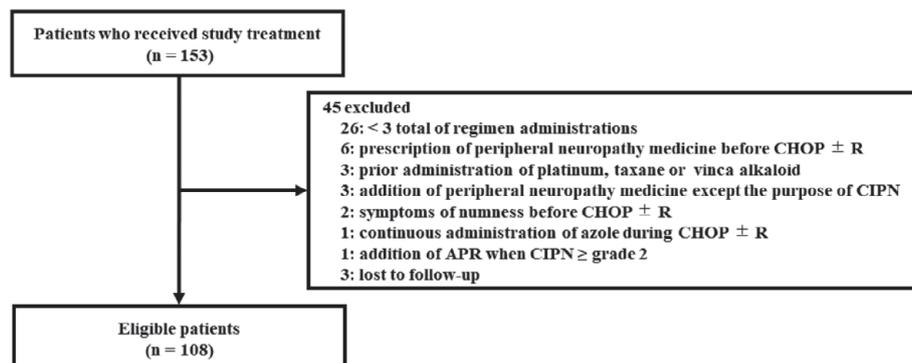


Fig. 1 CONSORT flow diagram.

2. CIPN 重症度別の発現割合

重症度別の CIPN 発現割合を Table 2 に示す。非 APR 群は、grade 0 21 名 (23.1%)、grade 1 39 名 (42.8%)、grade 2 31 名 (34.1%)、grade 3 0 名、APR

群は、grade 0 2 名 (11.8%)、grade 1 8 名 (47.1%)、grade 2 6 名 (35.3%)、grade 3 1 名 (5.9%) であり 2 群間で有意な差は認められなかった ($P=0.22$)。

CIPN grade 2 以上の発現割合は、非 APR 群 31 名

Table 1 Patient characteristics

	Non-APR group (n = 91)	APR group (n = 17)	<i>P</i>
Age	72 (35–88)	68 (35–85)	0.04 ^{a)}
Gender (male / Female)	48 / 43	8 / 9	0.79 ^{b)}
Body surface area (m ²)	1.59 (1.37–1.93)	1.64 (1.10–1.99)	0.20 ^{b)}
Histological classification			0.47 ^{b)}
Diffuse large B-cell lymphoma	51	11	
Follicular lymphoma	22	5	
Others	18	1	
Stage (I / II / III / IV)	13 / 13 / 18 / 47	1 / 2 / 2 / 12	0.64 ^{b)}
B symptoms (yes / no)	10 / 81	5 / 12	0.06 ^{b)}
Regimen (R-CHOP / CHOP)	81 / 10	17 / 0	0.36 ^{b)}
Number of regimen cycles	6 (4–8)	8 (4–8)	0.13 ^{b)}
Number of cycle APR started	-	2 (1–5)	
Number of total APR administrations	-	6 (2–8)	
Dose per administration of cytotoxic agent			
CPA (mg/m ²)	600 (360–765)	675 (487.5–750)	0.06 ^{a)}
DXR (mg/m ²)	39.5 (25–51)	45 (32.5–50)	0.03 ^{a)}
VCR (mg/m ²)	1.10 (0.70–1.40)	1.16 (0.35–1.40)	0.27 ^{a)}
VCR (mg)	1.7 (0.8–2)	2.0 (1.4–2)	0.03 ^{a)}
VCR cumulative dose (mg)	11.2 (3.2–16)	14.6 (6.5–16)	0.02 ^{a)}
Diabetes mellitus (yes / no)	11 / 80	5 / 12	0.45 ^{b)}
AST (U/L)	19 (8–253)	21 (14–950)	0.81 ^{a)}
ALT (U/L)	15 (5–138)	21 (4–1244)	0.06 ^{b)}
ALP (U/L)	225 (61–2321)	292 (134–1025)	0.07 ^{a)}
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.2–1.7)	0.6 (0.4–6.5)	0.27 ^{a)}

Noted by median (minimum–maximum). ^{a)} Mann–Whitney U-test, ^{b)} Fisher’s exact test

Table 2 Comparison of CIPN incidence between APR and non-APR group

	Non-APR group (n = 91)	APR group (n = 17)	<i>P</i>
Grade			0.22 ^{a)}
Grade 0 (%)	21 (23.1)	2 (11.8)	
Grade 1 (%)	39 (42.8)	8 (47.1)	
Grade 2 (%)	31 (34.1)	6 (35.3)	
Grade 3 (%)	0 (0)	1 (5.9)	
All grade CIPN (≥ Grade 1)	70 (76.9)	15 (88.2)	0.52 ^{a)}

^{a)} Fisher’s exact test

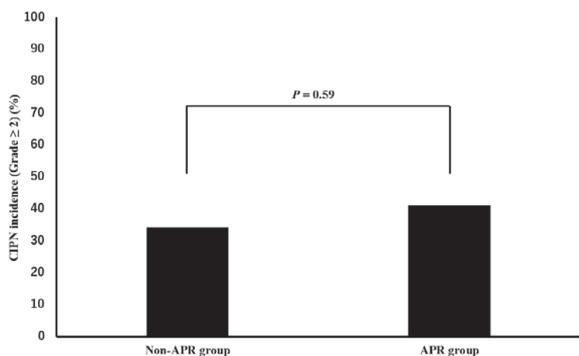


Fig. 2 Comparison of CIPN incidence between APR and non-APR group.

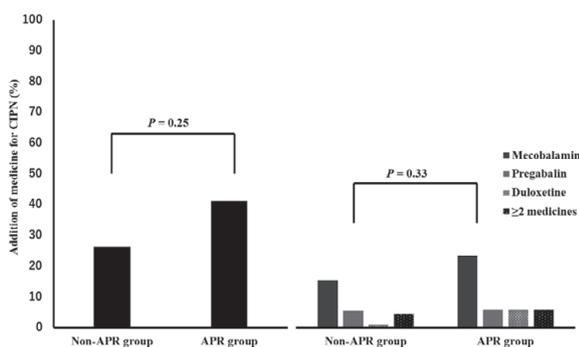


Fig. 3 Comparison of additional medicine for CIPN between APR and non-APR group.

(34.1%), APR 群7名 (41.1%) で有意差は認められなかった ($P=0.59$) (Fig. 2)。

3. CIPN 全体の発現割合

CIPN が発現した患者は非 APR 群で70名 (76.9%)、APR 群で15名 (88.2%) と2群間で有意差は認められなかった ($P=0.52$) (Table 2)。

4. CIPN に対する薬剤の追加割合

CIPN に対する薬剤の追加は、非 APR 群24名 (26.4%)、APR 群7名 (41.2%) で有意差は認められなかった ($P=0.25$) (Fig. 3)。また CIPN に対する各薬剤の追加は、非 APR 群で、メコバラミン単剤14件、プレガバリン単剤5件、デュロキセチン単剤1件、2剤以上の併用4件、APR 群では、メコバラミン単剤4件、プレガバリン単剤1件、デュロキセチン単剤1件、2剤以上の併用1件であり有意差は認められなかった ($P=0.33$) (Fig. 3)。

考察

本研究では APR と VCR の相互作用による CIPN の重症度への影響を調査するため、非 APR 群と APR 群における CIPN grade 2 以上の発現割合を比較した結果、有意な差は認められなかった。

本研究では、患者背景において、非 APR 群で

DXR 1 回投与量 (mg/m^2) が有意に少なく、また年齢が有意に高かった。この一因として、年齢の高い患者は、年齢の低い患者に比べ fit の割合が低いことが予想されるため¹⁹⁾、副作用増強のリスクを考慮し投与量の減量が行われた割合が多いことが考えられる。一方で、年齢の低い患者においては、若年が悪心リスクファクター²⁰⁾であることに加え、抗がん剤の1回投与量が多く、その結果として APR の追加割合が高くなったと考えられる。年齢と VCR による CIPN の関連については、年齢が CIPN と関連の高い因子として示されなかったことが複数報告されており^{16, 21, 22)}、これらは明確になっていない。また APR 群において VCR 1 回投与量 (mg)、VCR 累積投与量 (mg) が有意に多く、これらは CIPN を重症化させる因子として報告されているため^{2, 23, 24)}、APR 群では CIPN の重症度が高くなりやすい条件であったと考えられる。

また本研究では grade 2 以上の CIPN の発現割合と同様に、CIPN 全体の発現割合も両群で有意な差は認められなかった。一方で、Edwards らは VCR を含む化学療法への APR 併用で CIPN の発現率が上昇することを報告しており¹⁷⁾、本研究の副次評価項目の結果は先行研究と一致しない。この要因として、対象患者の人種差が考えられる。VCR は CYP3A4、CYP3A5 によって主に代謝を受けるが、CYP3A5 がクリアランスの75%に寄与しているという報告がある⁵⁾。CYP3A5 には遺伝子多型が存在し CYP3A5 活性をもたない CYP3A5*3/*3 を有する割合は、アジア人で32~54%、白人で82~86%、黒人で15%とされている²⁵⁾。本研究の解析対象者はすべてアジア人であるのに対し、Edwards らの解析対象者は95.6%が白人であるため VCR の代謝に対する CYP3A4 への寄与度が大きくなった結果、APR と VCR の相互作用を生じやすくなった可能性が考えられる。また日本人においては、Okada らが VCR による CIPN のリスク因子について報告している¹⁶⁾。この報告では、APR の投与開始時期が1コース目であり、その1コース目の CIPN 発現割合について評価を行い、リスク因子として「VCR 1 回投与量が1.9 mg 以上」および「APR の併用」を報告している。本研究の結果をふまえると、APR の併用は VCR による CIPN のリスク因子ではあるかもしれないが、CIPN を重篤化させる要因ではない可能性が示唆される。この点について明らかにしていくことは今後の課題であると考えられる。

本研究にはいくつか限界点がある。一つ目は対象患者数の少なさが統計解析に影響を与えている可能性がある。二つ目として、本研究は単施設の研究であり、CIPN の評価者、CIPN に対する薬剤追加のタイミングなどに偏りが生じている可能性がある。また後方視的調査であることにより CIPN の重症度

評価の精度が低下していることが考えられる。三つ目として APR の合計投与回数が症例によって異なる点である。四つ目として 2 群間の患者背景に差を生じていたため、交絡因子を排除した比較が困難であった点が挙げられる。

本研究では VCR 1 回投与量および VCR 累積投与量が APR 群で多いという条件のもと、CHOP±R 療法における CIPN grade 2 以上の発現割合は、APR 群、非 APR 群間で有意な差は認められなかった。この結果より、CHOP±R 療法への APR の併用は CIPN grade 2 以上の発現割合を増加させない可能性が示唆された。一方で、本研究は単施設での限られた患者数での検討であるため、今後、より詳細に検討していくためには、上記で挙げたような限界点を考慮した前向き試験を行うことが必要であると考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Loprinzi CL, et al.: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update, *J Clin Oncol* 2020; 38(28): 3325–3348.
- 2) Haim N, et al.: Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas, *Cancer* 1994; 73(10): 2515–2519.
- 3) Warriar RP, et al.: Vincristine neurotoxicity, *Indian Pediatr* 1992; 29(3): 370–373.
- 4) Cottshalk PG, et al.: Vinca alkaloid neuropathy: Nerve biopsy studies in rats and in man, *Neurology* 1968; 18(9): 875–882.
- 5) Bosilkovska M, et al.: Severe vincristine-induced neuropathic pain in a CYP3A5 nonexpressor with reduced CYP3A4/5 activity: Case study, *Clin Ther* 2016; 38(1): 216–220.
- 6) Yang L, et al.: Clinical analysis of adverse drug reactions between vincristine and triazoles in children with acute lymphoblastic leukemia, *Med Sci Monit* 2015; 21: 1656–1661.
- 7) Takahashi N, et al.: Itraconazole oral solution enhanced vincristine neurotoxicity in five patients with malignant lymphoma, *Intern Med* 2008; 47(7): 651–653.
- 8) Böhme A, et al.: Aggravation of vincristine-induced neurotoxicity by itraconazole in the treatment of adult ALL, *Ann Hematol* 1995; 71(6): 311–312.
- 9) Teusink AC, et al.: Potentiation of vincristine toxicity with concomitant fluconazole prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia, *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29(1): 62–67.
- 10) Gillies J, et al.: Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole, *Clin Lab Haematol* 1998; 20(2): 123–124.
- 11) Kamaluddin M, et al.: Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies, *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2001; 90(10): 1204–1207.
- 12) Schie RMV, et al.: Effect of azole antifungal therapy on vincristine toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia, *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(8): 1853–1856.
- 13) Tamura K, et al.: Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: Results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan, *Int J Clin Oncol* 2015; 20(5): 855–865.
- 14) Morita M, et al.: Efficacy of aprepitant for CHOP chemotherapy-induced nausea, vomiting and anorexia, *Curr Probl Cancer* 2017; 41(6): 419–425.
- 15) Aapro MS, et al.: Aprepitant: Drug–drug interactions in perspective, *Ann Oncol* 2010; 21(12): 2316–2323.
- 16) Okada N, et al.: Risk factors for early-onset peripheral neuropathy caused by vincristine in patients with a first administration of R-CHOP or R-CHOP-like chemotherapy, *J Clin Med Res* 2014; 6(4): 252–260.
- 17) Edwards JK, et al.: Peripheral neuropathy in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving vincristine with and without aprepitant/fosaprepitant, *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26(4): 809–813.
- 18) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452–458.
- 19) 日本臨床腫瘍研究グループ, JCOG ポリシー 39 高齢者研究 (http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_39.pdf, 2021 年 11 月 30 日アクセス)
- 20) Warr D: Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting, *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 192–196.
- 21) Watkins SM, et al.: High incidence of vincristine-induced neuropathy in lymphomas, *BMJ* 1978; 1(6113): 610–612.
- 22) Kanbayashi Y, et al.: Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis, *Anticancer Drugs* 2010; 21(9): 877–881.

- 23) Madsen ML, et al.: Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: A systematic review, *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 84(3): 471–485.
- 24) Verstappen CCP, et al.: Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening, *Neurology* 2005; 64(6): 1076–1077.
- 25) Barry A, et al.: A systematic review of the effect of cyp3a5 genotype on the apparent oral clearance of tacrolimus in renal transplant recipients, *Ther Drug Monit* 2010; 32(6): 708–714.

mFOLFOX6 投与により重篤な有害事象をきたした DPD 欠損症の 1 例

阿部多一^{1,†}, 住谷達也¹, 林 哲哉¹
井口恵美子¹, 大田貢由², 猪股克彦¹

Taichi Abe^{1,†}, Tatsuya Sumiya¹, Tetsuya Hayashi¹
Emiko Iguchi¹, Mitsuyoshi Ota², Katsuhiko Inomata¹

A Case of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in a Patient Who Suffered from Severe mFOLFOX6-related Adverse Events

Abstract

A 65-year-old man was diagnosed with stage IV sigmoid colon cancer. After surgery, we administered the mFOLFOX6 regimen, which consisted of folinic acid, 5-fluorouracil (5-FU), and oxaliplatin. On the 12th day of the first round of therapy, the patient experienced grade 3 diarrhea, grade 4 neutropenia, and grade 3 thrombocytopenia. Blood tests confirmed that his uracil concentration was significantly higher than normal and that his dihydrouracil/uracil ratio was significantly lower than normal. These results suggested that his severe myelosuppression was caused by a lack of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), an essential enzyme in the 5-FU metabolic pathway. While DPD deficiency is extremely rare, clinicians should consider it as a possible cause of severe adverse events in patients receiving 5-FU.

Key words

Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, Adverse events, 5-Fluorouracil, mFOLFOX6, Colon cancer

要旨和訳

65 歳男性、StageIV の S 状結腸癌と診断された。手術後、レボホリナート、5-フルオロウラシル (5-FU)、オキサリプラチンの mFOLFOX6 を投与した。投与開始から 12 日目に、grade 3 の下痢、grade 4 の好中球減少、grade 3 の血小板減少が発現した。血液検査では、ウラシル濃度が通常よりも著しく高値であり、ジヒドロウラシル/ウラシル比が通常よりも著しく低値であった。このことから、重症な骨髄抑制は、5-FU 代謝経路の律速酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) の欠損が原因であることが示唆された。DPD 欠損症は極めて稀だが、5-FU 投与患者の重篤な有害事象の原因として考慮する必要がある。

キーワード ジヒドロピリミジン脱水素酵素欠損症, 有害事象, 5-フルオロウラシル, mFOLFOX6, 大腸癌

緒言

フルオロピリミジン系抗がん剤であるフルオロウラシル (5-FU) は、消化器癌の治療に用いられ、大腸癌の化学療法には欠かせない薬剤である。5-FU は、ジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) により代謝される。DPD は、5-FU の代謝の 80–90% に

寄与する律速酵素である。DPD を欠損する患者に 5-FU を投与すると、重篤な有害事象の発現が報告されている¹⁾。mFOLFOX6 (オキサリプラチン、レボホリナート、5-FU) 投与患者の DPD 欠損²⁾ は、カペシタビン³⁾ やテガフル⁴⁾ 投与患者と同様に報告がある。DPD 欠損は末梢血単核球 (PBMC) の DPD 活性や尿中のジヒドロウラシル (DHU)/ウラシル (U) 比を用いて診断・鑑別をしている³⁻⁵⁾。本

[受付: 2021 年 7 月 7 日 受理: 2022 年 2 月 6 日]

1 横浜市立みなと赤十字病院薬剤部 Pharmaceutical Department, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

2 横浜市立みなと赤十字病院大腸外科 Department of Colorectal Surgery, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

† Corresponding author

症例は、PBMCのDPD活性を測定することができなかつたが、mFOLFOX6投与初期に発現した重篤な有害事象と血液中のU濃度とDHU/U比によってDPD欠損を鑑別した。

症例

65歳、男性

主訴：食欲不振、腹痛、嘔吐

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

アレルギー歴：特記事項なし

現病歴

20XX年3月中旬頃から食欲不振が発現し、5月に腹痛と嘔吐を訴えて当院の救急外来を受診した。コンピューター断層撮影(computed tomography: CT)検査においてS状結腸に狭窄を認め、肝臓に転移を疑う所見を認めた。大腸癌による腸閉塞の疑いで、大腸内視鏡検査を施行し、病理検査は腺癌であり、S状結腸癌 T3N2M1a cStageIVaの診断となった。6月に腹腔鏡下S状結腸切除術とD3郭清術を行った。切除病変の病理検査結果はRAS遺伝子変異とBRAFV600E遺伝子変異は陰性であった。7月に中心静脈ポートを造設し、mFOLFOX6(オキサリ

プラチン85 mg/m²、レボホリナート200 mg/m²、5-FU(急速静脈内投与)400 mg/m²、5-FU(持続静脈内投与)2,400 mg/m²を外来で投与した。mFOLFOX6開始8日目の外来診察において、2日目から食欲不振(grade 1)、2日目と3日目に37-38°Cの発熱、4日目から食欲不振(grade 2)、下痢(grade 2)、口腔粘膜炎(grade 1)の訴えを確認した。10日目の外来診察では食事摂取量の低下と下痢(grade 3)を発現、医師から入院を勧められた。しかし、外来治療を強く希

Table 1 Laboratory data on day 12

Blood gas analysis	
pH	7.255
pCO ₂ (mmHg)	15.0
pO ₂ (mmHg)	124.0
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	6.4
ABE (mmol/L)	-19.4
Na (mmol/L)	139
K (mmol/L)	6.4
Cl (mmol/L)	117
Glu (mg/dL)	813
Lac (mmol/L)	2.50

pH: power of hydrogen, pCO₂: carbon dioxide partial pressure, pO₂: oxygen partial pressure, HCO₃: hydrogen carbonate, ABE: actual base excess, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride, Glu: glucose, Lac: lactate

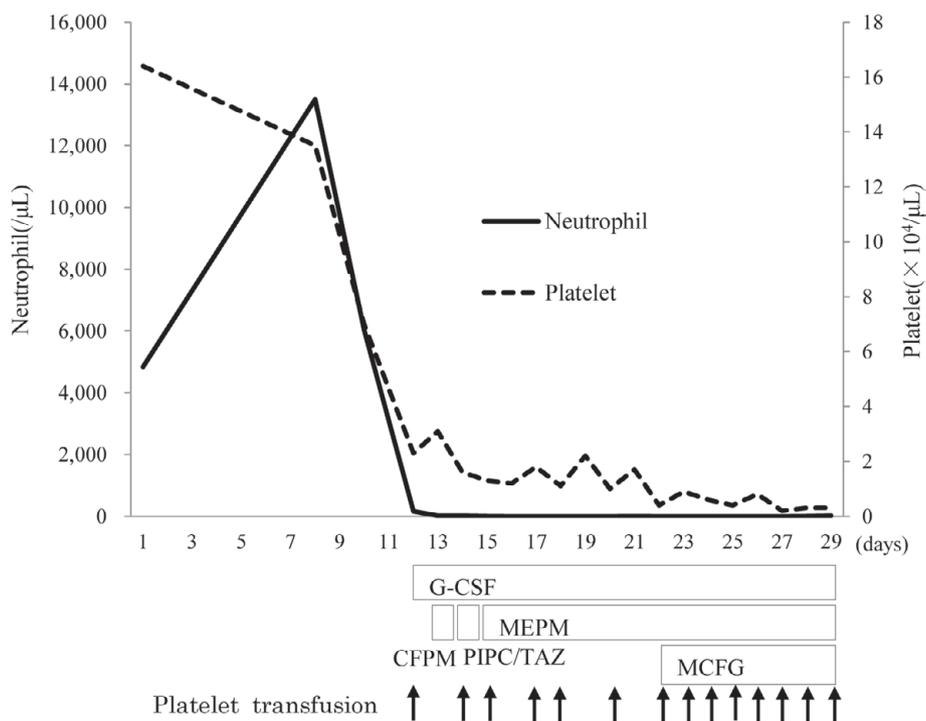


Fig. 1 Clinical course after administration of mFOLFOX6 G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, CFPM: cefepim, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, MEPM: meropenem, MCFCG: micafungin

Table 2 Laboratory data

	Before chemotherapy	Day 12
WBC (/ μ L)	8,500	400
Neutrophil (/ μ L)	4,837	162
Hb (g/dL)	12.3	14.4
Plt ($\times 10^4$ / μ L)	16.4	2.3
Cr (mg/dL)	0.86	2.26
t-Bil (mg/dL)	0.8	0.5
AST (U/L)	51	16
ALT (U/L)	51	20
eGFR (mL/min/1.73m ²)	69	24
Na (mmol/L)	140	138
K (mmol/L)	4	6.4

WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, Cr: creatinine, t-Bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, eGFR: estimated glomerular filtration rate

望され帰宅となった。帰宅後、構音障害 (grade 2)、12日目に意識障害 (grade 2) を発現したため、救急外来を受診となった。救急外来診察時、脱水 (grade 3)、アシドーシス (grade 3) (Table 1)、高血糖 (grade 3) を発現していたため、緊急入院となった。

12日目入院時現症

下痢 (grade 3)、好中球減少 (grade 4)、血小板減少 (grade 3) (Fig 1, Table 2)、高カリウム血症 (grade 3)、血糖 835 mg/dL と高血糖 (grade 3)、有効浸透圧 322 mOsm/L、尿中ケトン体 1+、血中アンモニア 53 μ g/dL、意識障害 (Japan Coma Scale (JCS) I-2、Glasgow Coma Scale (GCS) E4V4M6、構音障害 (grade 2) であった。

入院後経過

mFOLFOX6 投与12日目に、好中球数 160/ μ L と著明に減少したためフィルグラスチム 75 μ g の皮下投与、また血小板数 2.3×10^4 / μ L となったため血小板 10 単位の輸血、加えて脱水および高血糖のためインスリンの持続投与と輸液を開始した。13日目、発熱性好中球減少症に対してセフェピム 2 g/日を開始した。14日目、血液培養にてグラム陰性桿菌を検出し、腸球菌感染症を考慮しセフェピムをピペラシリン/タゾバクタム 13.5 g/日へ変更した。15日目、血糖 233 mg/dL へ低下するが、JCS II-10、GCS E4V2M2 と意識障害は改善しなかった。頭部磁気共鳴画像診断 (magnetic resonance imaging: MRI) 検査では異常

所見は認めなかった。血小板減少が続いたため腰椎検査を実施できなかったが、髄膜炎を考慮しピペラシリン/タゾバクタムをメロペネム 2 g/日へ変更した。18日目、血液培養にてコリネバクテリウムを検出しバンコマイシン 1.5 g/日を追加した。入院1週間後、重篤かつ遷延する好中球減少と血小板減少、mFOLFOX6 開始直後からの下痢、口腔粘膜炎、意識障害などから DPD 欠損症を疑い、D P D 欠損症の確認を行なうための検査を検討した。25日目、血液培養にて真菌を検出し、ミカファンギン 100 mg/日を開始した。26日目、患者家族の同意を得て、DPD 欠損症の検査のために血液を保存した。29日目、好中球数 26/ μ L、血小板数 0.3×10^4 / μ L と低値を持続した。30日目、患者は敗血症性ショックにより心停止となり、永眠した。26日目に保存した血液検体の U、DHU、5-FU、ジヒドロフルオロウラシル (5FDHU) の血中濃度は、U: 343 ng/mL、DHU: 256 ng/mL、DHU/U: 0.7、5-FU: 検出限界以下、5FDHU: 検出限界以下であった。

考察

今回 mFOLFOX6 の初回投与後に著明な好中球減少、血小板減少、消化器症状、意識障害を呈した症例を経験した。本症例は mFOLFOX6 投与後早期に重篤な有害事象を発現し、血液検査で U 濃度が 343 ng/mL と著明に高値であり、また DHU/U が 0.7 と低いことより DPD 欠損症による 5FU の重篤な有害事象の発現が示唆された。

フルオロピリミジン系薬剤は、消化器系癌、特に大腸癌の化学療法において重要な薬剤である。DPD は、5-FU の代謝の 80–90% に関与する律速酵

素である。DPD 低活性患者の割合は3-5%、うち完全欠損は0.1%とされている⁶⁾。Tuchmanらは、DPD 欠損患者に5-FUを投与すると、重篤な有害事象や致死的な転帰を引き起こす可能性があることを報告しており¹⁾、Luらは、DPDの完全欠損患者では死亡することも珍しくないと報告している⁷⁾。

フルオロピリミジン系薬剤の有害事象発現時期は、DPD 活性が低い患者では10.0日、DPD 活性が正常な患者では19.1日と DPD 活性の低い患者では正常な患者よりも早期に有害事象が発現し、有害事象の発現期間には有意な差がない⁸⁾。しかし、DPD 欠損のある患者では有害事象の回復を認めない症例報告がある^{4,9-11)}。

本症例は、初期から口腔粘膜炎、下痢、意識障害を発現し、著明な好中球減少と血小板減少が遷延した。一方で、mFOLFOX6はsLV5FU2(5-FU、レボホリナート)と比べGrade 3以上の好中球減少が50.0%と9.1%、口腔粘膜炎が9.7%と0%、下痢が16.1%と0%であり、5-FUにオキサリプラチンの追加により重症の有害事象の発現率が高まる¹²⁾。したがって、重症で長期化した有害事象は5-FUだけではなくオキサリプラチンによる有害事象が重複していることも考えられる。

意識障害などの急性脳症は、糖尿病関連脳症、低ナトリウム血症関連脳症、高アンモニア血症性脳症、敗血症性脳症、薬剤性脳症、白質脳症などが考えられる。本症例は高血糖とアシドーシスを発現しており、糖尿病性ケトアシドーシスや高浸透圧性高血糖症候群による意識障害の可能性があったが、高血糖の是正に伴った意識障害の改善は認められなかった。また、血中ナトリウム濃度は正常値であり、低ナトリウム血症はなかった。高アンモニア血症性脳症は、腎機能低下している患者に5-FUを投与した場合に発現するが¹³⁾、mFOLFOX6投与12日目の血中アンモニア濃度は正常値であった。血小板数が少なく、髄液検査を施行できなかったため、敗血症性脳症による意識障害は否定できない。薬剤性脳症は、FOLFOX投与後に乳酸アシドーシスを伴う意識障害の報告があり¹⁴⁾、本症例ではmFOLFOX6投与12日目にアシドーシスを認めたが乳酸値は高くなかった。DPD 欠損症例には、5-FUの初回投与早期に頭部MRI検査では異常所見のない急性脳症を発現する報告もあり¹⁵⁾、本症例はmFOLFOX6投与早期より意識障害を発現し、頭部MRI検査で異常所見がなかったことより、DPD 欠損症に伴う意識障害を考えた。白質脳症による意識障害は、頭部MRI検査で異常所見はなかったことより否定的と考えられた。以上より本症例の意識障害はDPD 欠損症に伴う急性脳症、または敗血症性脳症と考えられる。

DPD 欠損症の診断・鑑別は、PBMC中のDPD酵素活性や尿中のDHU/U比を用いた報告がある^{3-5,9,11)}。

PBMCのDPD活性は、肝臓のDPD活性と相関する報告があり¹⁶⁾、DPD 欠損症の診断・鑑別にPBMCのDPD活性の測定が用いられる。そこで我々は、PBMC中のDPD活性を測定できる分析施設を探したが、見つめることができなかった。

一方、別のDPD 欠損の鑑別の検査方法として血中のU濃度とDHU/U比を用いた方法があり、U<16 ng/mLではgrade 4の有害事象が18.9%、grade 5が2.9%に対しU \geq 150 ng/mLではgrade 4が14.3%、grade 5が85.7%、またDHU/U \geq 6ではgrade 4が12.0%、grade 5が1.5%に対しDHU/U<2ではgrade 4が32.0%、grade 5が68.0%であり、U濃度とDHU/U比はフルオロピリミジン系薬剤の重篤な有害事象の発現頻度と関連している¹⁷⁾。そこで、我々は血液中のDHU濃度、U濃度、DHU/U比を測定できる分析施設に分析を依頼した。本症例はU濃度343 ng/mL、DHU/U比0.7であり、grade 4以上の有害事象が高頻度で発現するU濃度、DHU/Uであった。本症例はmFOLFOX6投与早期からの重篤な有害事象の発現とU濃度の上昇とDHU/U比の低下があることよりDPD 欠損症であると考えられた。

DPD 欠損におけるFOLFOX投与は初回化学療法から2-10日後に重篤な有害事象が発現する^{18,19)}のに対し、CAPOX(オキサリプラチン、カペシタビン)では7-10日後に発現しており^{9,20)}、FOLFOXの方がCAPOXよりもやや早く有害事象が発現する傾向にある。また、経口フルオロピリミジン系薬剤を含むCAPOXなどのレジメンでは、有害事象発現時に経口フルオロピリミジンを休薬することで、有害事象の重篤化を防ぐことができる。しかし、mFOLFOX6やFOLFIRI(イリノテカン、5-FU、レボホリナート)は、DPD 欠損に関連した有害事象の発現時期にはすでに薬剤の投与を終了しているため、重篤な有害事象の発現を回避することは困難である。また、重篤な有害事象が発現しても解毒剤はなく、対症療法のみである。フルオロピリミジンを用いた化学療法は、消化器癌の標準的な治療法となっており、周術期から進行再発まで幅広く施行されている。しかし、フルオロピリミジンを含む化学療法は、DPD 欠損症の患者に施行すると致命的な有害事象を発現することに注意しなければならない。さらに、治療開始前の保険診療として、DPD 欠損症を判別する簡易検査が可能になることに期待する。

結語

DPD 欠損の診断・鑑別において、PBMCのDPD活性検査ができない場合には、血液中のU濃度やDHU/U比の検査と化学療法後早期の重篤な有害事象により診断・鑑別できる。また、好中球減少、血

小板減少、下痢、口腔粘膜炎、意識障害などの有害事象がフルオロピリミジンを含む化学療法開始後早期に発現した場合は、DPD欠損を考慮して対処する必要がある。

倫理的配慮

症例報告のため倫理委員会の審議対象ではない。

有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events version5.0 で評価した。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Tuchman M, et al.: Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity, *N Engl J Med* 1985; 313(4): 245–249.
- 2) Li J, et al.: Reversible leukoencephalopathy with stroke-like presentation in a patient with 5-dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency treated with continuous 5-fluorouracil infusion, *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(3): 215–217.
- 3) 渡邊裕樹, 他, 大腸癌術後CapeOX療法にてDPD欠損により重度の骨髄抑制を伴った1例, *癌と化学療法*, 2018; 45(11): 1661–1664.
- 4) 秋山貴洋, 他, 上行結腸癌におけるUFT/LVにより高度汎血球減少を来した1例, *癌と化学療法*, 2017; 44(12): 1399–1401.
- 5) 永井健太郎, 他, Capecitabineによる術後補助化学療法中に重篤な副作用を発症したDihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 欠損症が疑われた1例, *癌と化学療法*, 2015; 42(1): 127–129.
- 6) 小倉健一郎, ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 活性と遺伝子異常, *癌と化学療法*, 2006; 33(8): 1041–1048.
- 7) Boisdron-Celle M, et al.: 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, *Cancer Lett* 2007; 249(2): 271–282.
- 8) van Kuilenburg AB, et al.: Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene, *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4705–4712.
- 9) 松本晶子, 他, XELOX+Bevacizumab投与により重篤な有害事象を来したdihydropyrimidine dehydrogenase欠損症の1例, *日本消化器外科学会雑誌*, 2014; 47(11): 734–739.
- 10) 戸嶋俊明, 他, Capecitabineによる大腸癌術後化学療法開始後早期に重篤な白血球減少を来し死亡した1例, *癌と化学療法*, 2013; 40(11): 1549–1552.
- 11) 坂田治人, 他, CapeOX投与により重篤な副作用をきたしたDPD活性低下症の1例, *日臨外会誌*, 2017; 78(6): 1207–1212.
- 12) Cheeseman SL, et al.: A ‘modified de Gramont’ regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer, *Br J Cancer* 2002; 87(4): 393–399.
- 13) 田中俊光, 他, Modified FOLFOX6+Panitumumab療法中に高アンモニア血症による意識障害を発症した切除不能進行大腸癌の1例, *癌と化学療法*, 2019; 46(2): 259–262.
- 14) 伊藤雅典, 他, mFOLFOX6導入後に著明な乳酸アシドーシスを認めた1例, *癌と化学療法*, 2014; 41(11): 1445–1447.
- 15) Cordier P, et al.: 5-FU-induced neurotoxicity in cancer patients with profound DPD deficiency syndrome: a report of two cases, *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(3): 823–826.
- 16) Chazal M, et al.: Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver, *Clin Cancer Res* 1996; 2(3): 507–510.
- 17) Capitain O, et al.: Comparison of 4 screening methods for detecting fluoropyrimidine toxicity risk: Identification of the most effective, cost-efficient method to save lives, *Dose Response* 2020; 18(3): 1559325820951367.
- 18) Mounier-Boutoille H, et al.: Lethal outcome of 5-fluorouracil infusion in a patient with a total DPD deficiency and a double DPYD and UGT1A1 gene mutation, *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(2): 280–283.
- 19) Saif MW, et al.: Acquired factor VII deficiency following FOLFOX in a patient with colorectal cancer who was also DPD deficient, *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9(1): 121–127.
- 20) Ciccolini J, et al.: Toxic death-case after capecitabine+oxaliplatin (XELOX) administration: probable implication of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58(2): 272–275.

2021年査読者一覧

日本臨床腫瘍薬学会雑誌では、2021年に18号から22号を上梓することができました。これもひとえに、投稿論文に対して、懇切丁寧な審査をいただきました先生方のお陰です。厚く御礼を申し上げます。ありがとうございました。ここに感謝の意を表し、ご氏名を掲載いたします。なお、今後ともご協力を賜りますようお願い申し上げます。

日本臨床腫瘍薬学会 会誌編集委員会

- 青山 剛 [公益財団法人がん研究会有明病院 薬剤部]
池末 裕明 [神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部]
冢瀬 諒 [京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野]
宇佐美英績 [大垣市民病院 薬剤部]
内山 将伸 [福岡大学筑紫病院 薬剤部]
神田 紘介 [長崎国際大学 薬学部]
木村美智男 [大垣市民病院 薬剤部]
小森 桂子 [京都第一赤十字病院 薬剤部]
杉 富行 [永寿総合病院 薬剤科]
妹尾 啓司 [地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立広島市民病院 薬剤部]
坪谷 綾子 [川崎市立多摩病院 (指定管理者 聖マリアンナ医科大学)]
中尾 将彦 [大阪市立総合医療センター 薬剤部兼臨床研究センター]
二瓶 哲 [岩手医科大学附属病院 薬剤部]
野村 久祥 [国立がん研究センター東病院 シーズ開発推進部 シーズ開発支援室/薬剤部]
文 靖子 [国立成育医療研究センター 薬剤部]
前田 章光 [愛知県がんセンター 薬剤部]
牧原 明秀 [日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 薬剤部]
町田麻依子 [北海道科学大学薬学部 薬学科 臨床薬学部門 薬物治療学分野]
宮本 康敬 [浜松医療センター 薬剤科]
百 賢二 [昭和大学 統括薬剤部/薬学部病院薬剤学講座]

20名

ご本人にご承諾を得た方のみ掲載しております。
(五十音順 敬称略)



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会