

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 16

2020年7月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

専門医療機関連携薬局への期待

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会 理事長 加藤 裕芳 …… 1

名誉会員記の授与について

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会 理事長 加藤 裕芳 …… 2

原著

切除不能進行再発大腸癌患者における原発巣部位と ベバシズマブ誘発性血圧上昇が全生存期間に与える影響

梅原 健吾¹, 高田 慎也², 山 佳織³, 初山 多恵¹, 佐藤 秀紀³ …… 3

1 北海道恵愛会札幌南三条病院薬剤部 2 国立病院機構北海道がんセンター薬剤部
3 北海道科学大学薬学部薬学科

症例報告

カバジタキセルとクラリスロマイシンを併用したことにより 好中球減少が認められた1例

平井 俊明¹, 比良 大輔², 江草 徳幸², 栗原 晋太郎², 砂取 広之²
徳本 和哉², 角西 雄一³, 安原 昌子², 橋本 佳浩¹, 堀川 俊二² …… 11

1 広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院薬剤科 2 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院薬剤科
3 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院泌尿器科

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No. 3

副作用管理：下痢 (Chemotherapy-induced Diarrhea: CTID)

大橋 養賢 …… 16

国立病院機構東京医療センター薬剤部 がん薬物療法研修マネージャー

JASPO 奨励賞の授与について

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会 理事長 加藤 裕芳 …… 29

総 説

J-FORCE 試験

橋本 浩伸 …… 30

国立がん研究センター中央病院薬剤部



専門医療機関連携薬局への期待

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会
理事長 加藤 裕芳

この度、2020年・2021年度の理事長に選任されました加藤裕芳でございます。2期目になりますが前期の経験を踏まえ、より充実した学会活動を皆様に提供できるように努めてまいります。どうぞよろしくお願いいたします。

薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）の改正法が成立し、2019年12月に公布されました。改正の中に、医療提供施設と連携して、専門的な薬学的知見に基づいた患者指導を実施する、専門医療機関連携薬局が新設されたことはご存知だと思います。今まで私たちが、個々の施設や地域などにおいて取り組んできた連携が法制化されたことは大変喜ばしく、より切れ目のない薬学的管理を実施できる体制が整備されました。しかしながら、その認定要件の一つである学会認定等の専門性が高い薬局薬剤師は少なく、がんに関してはJASPOがその養成を担うべき立場と考えております。全国に400以上あるがん診療連携拠点病院と連携するだけでも相応の専門医療機関連携薬局が必要であり、その数だけの外来がん治療認定薬剤師も含めた認定薬剤師が必要になります。当教室で行ったがん診療拠点病院へのアンケート調査（JASPO 学術大会2018 報告）では、ほぼ100%に近い施設にがんの認定薬剤師が配置されているのに対して、2019年に行ったがん診療拠点病院の近隣薬局へのアンケート調査（JASPO 学術大会2020 報告）では、がんの認定をもっている薬剤師は10名（1.5%）、取得を予定している薬剤師は57名（8.9%）と求められる数に比較して少ない状況でした。薬局薬剤師の皆様がたには、今回の改正に応えるべく、がん専門の薬剤師を目指していただきたいと思っております。

JASPOでは、専門医療機関連携薬局の薬局薬剤師向け病院研修プログラム「がん診療病院連携研修」の策定作業を行ってきました。ほぼ要綱およびコアカリキュラムが出来上がり、近々に皆様にご報告できると思っております。研修は「病院と緊密に連携してがん薬物療法に対応できる薬局薬剤師を養成すること」を目的とし、1日1単位の研修を1年間で30単位を修得してもらいます。研修生及び研修施設の状況により研修スケジュールが決められ、個人経営の薬局薬剤師でも研修を受けやすい内容となっています。また、コアカリキュラムでは高度ながん薬物療法の知識や専門的技術の修得に加え、病院と薬局との理想的な連携のありかたについて理解することを目標にしています。

私は、以前に勤務していた病院において、医師の要望がきっかけで病院と薬局との連携がより深まったことを経験しております。心不全の患者は退院後の生活習慣やアドヒアランスの低下が原因で再入院となるケースが多く、再入院の患者を減らすために、薬局薬剤師もカンファレンス参加してもらえないかとの相談でした。在宅での薬学的管理を担う薬局薬剤師は患者のアドヒアランスに及ぼす影響は大きく、チームの一員に加わって情報共有や意見交換を行いたいとのことでした。昼食時のカンファレンスであり調剤薬局ではピークの時間帯でしたが、その意義を理解してもらい要請を受けていただきました。今も心不全チームの一員として患者ケアに関わっていると聞いております。病院内の医療チームに在宅での薬学的管理を担う薬局薬剤師が加わることは、次のJASPO 学術大会のテーマ「ONE TEAM～がんに立ち向かう心をついに！～」であり、これから始まる専門医療機関連携薬局の目指す姿ではないかと私は期待しています。

世界中に広がる新型コロナウイルス感染症により、セミナーを中心とした学会活動が中止となり皆様方には大変ご迷惑をおかけいたします。今後は「with コロナ」の中で、がん患者さんの安全で有効な薬物治療を提供すべく、学会活動を進めてまいります。ご支援・ご協力のほどよろしくお願いいたします。

名誉会員記の授与について

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会
理事長 加藤 裕芳

令和2年6月10日、名誉会員記が川尻尚子氏に授与されました。

川尻氏は、本法人設立から、3期にわたり副理事長の重責を担われ、2015年京都で開催された学術大会の実行委員長として、初めて首都圏以外で開催する大会を成功に導かれました。また、2018年横浜で開催された学術大会の大会長として、3,000人を超える記録的な人数が参加する大会を主宰され、本法人の発展に寄与されました。

これらの功績に対して学会から名誉会員に推挙しました。

学歴・職歴

1978年 京都大学 薬学部薬学科 卒業
1978年 富山化学工業株式会社 総合研究所 勤務
1993年 薬樹株式会社 勤務
1997年 東邦鎌谷病院 薬剤部 2003年より薬剤部長
2009年1月～3月 国立がん研究センター東病院にて研修
2012年 東京歯科大学市川総合病院 薬剤部長
2018年 医療法人社団 東邦鎌谷病院 副院長・薬剤部長

資格

がん薬物療法認定薬剤師（日本病院薬剤師会）
緩和薬物療法認定薬剤師（日本緩和医療薬学会）

学会活動等

2012年～2020年 日本臨床腫瘍薬学会（JASPO）理事・副理事長
2015年3月 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2015 実行委員長
2018年3月 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2018 大会長

2013年～2018年 千葉県病院薬剤師会 理事

執筆等

「がん患者サポーターケア」 監修・編集・分担執筆（じほう）
「経口抗がん薬ハンドブック」 編集・分担執筆（じほう）
「臨床腫瘍薬学」 編集・分担執筆（じほう）



2020年6月10日

切除不能進行再発大腸癌患者における 原発巣部位とベバシズマブ誘発性血圧 上昇が全生存期間に与える影響

梅原健吾¹, 高田慎也², 山 佳織^{3,†}, 初山多恵¹, 佐藤秀紀³
Kengo Umehara¹, Shinya Takada², Kaori Yama^{3,†}, Tae Hatsuyama¹, Hideki Sato³

Study on Overall Survival Related to Both Factors of Primary Tumor Site and Bevacizumab-Induced Blood Pressure Rise in Metastatic Colorectal Cancer Patients

Abstract

It has been reported that the poor prognosis of metastatic colorectal cancer (mCRC) RAS wild-type is due to the right-sidedness of the primary site, and bevacizumab (BEV)-induced increase in blood pressure may be a predictor of effect. There are no reports examining the effects of both the primary site and hypertension (HTN) factors on prognosis. In this study, we investigated the effects of primary site and BEV-induced increase in blood pressure on overall survival (OS) in 37 mCRC patients. The median OS was significantly prolonged in the HTN group with 29.8 months in the HTN group and 18.9 months in the non-HTN group [hazard ratio (HR) 0.33, 95% confidence interval (CI) 0.16–0.71, $P < 0.01$]. In addition, OS was significantly prolonged in the left primary lesion group, 31.1 months for the left primary site group and 21.1 months for the right primary site group (HR 0.28, 95% CI 0.11–0.72, $P < 0.01$). The median OS was significantly prolonged in Left+HTN with 36.5 months compared with other Left+non-HTN, Right+HTN, and Right+non-HTN groups ($P < 0.01$). These results suggest that BEV-induced increase in blood pressure may be a predictor of effect in the left primary tumor.

Key words

metastatic colorectal cancer, bevacizumab, hypertension, poor prognostic factor, primary location, predictive factor

要旨和訳

RAS 遺伝子野生型の切除不能進行再発大腸癌 (mCRC) の治療では、右原発巣が予後不良因子で、bevacizumab (BEV) 誘発性血圧上昇が効果予測因子と報告された。しかし、両因子の予後への影響は明らかではない。今回、mCRC 患者37名を対象に全生存期間 (OS) への影響を検討した。OS 中央値は、血圧上昇群：29.8ヶ月、非血圧上昇群：18.9ヶ月 [ハザード比 (HR) 0.33, 95%CI 0.16–0.71, $P < 0.01$]、左原発巣群：31.1ヶ月、右原発巣群：21.1ヶ月 (HR 0.28, 95%CI 0.11–0.72, $P < 0.01$) であった。また、左原発巣かつ血圧上昇群：36.5ヶ月であり、左原発巣かつ非血圧上昇、右原発巣かつ血圧上昇及び非血圧上昇群より有意に延長した ($P < 0.01$)。BEV 誘発性血圧上昇は左原発巣で効果予測因子となる可能性が示唆された。

[受付：2020年2月13日 受理：2020年3月12日]

1 北海道恵愛会札幌南三条病院薬剤部 Hokkaido Keiaikai Sapporo Minami Sanjo Hospital Pharmaceutical Division

2 国立病院機構北海道がんセンター薬剤部 Department of Pharmacy, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center

3 北海道科学大学薬学部薬学科 Hokkaido University of Science Department of Pharmacy Department of Clinical Pharmacology major

† Corresponding author

緒言

未治療のRAS遺伝子野生型の切除不能進行再発大腸癌(mCRC)を対象としたCRYSTAL試験、FIRE-3試験、CALGB/SWOG 80405試験、PRIME試験、PEAK試験、20050181試験が後方視的に統合解析され、化学療法に抗VEGF抗体薬 bevacizumab (BEV)あるいは抗EGFR抗体薬を併用した場合、右原発巣である患者は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)が予後不良となることが報告された¹⁾。このことから、Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelinesで一次治療を選択する際に原発巣部位を考慮することが加えられた²⁾。また、Osterlundらによると、BEV誘発性血圧上昇がPFSの延長に関与し³⁾、DahlbergらはOSの延長を認めたと報告している⁴⁾。これらのことから、併用する分子標的薬由来の有害事象の発現が、未治療のRAS遺伝子野生型のmCRCにおいて効果を予測する因子として役立つ可能性がある。原発巣部位と分子標的薬誘発性の有害事象が患者の予後に与える影響を検討した報告としては、Takadaらが cetuximab (Cmab)による皮膚障害がない場合は左原発巣と右原発巣においてOSは同等であったことを報告している⁵⁾。しかし、BEVに関して原発巣部位とBEV誘発性血圧上昇の両因子が予後に与える影響を評価した報告はない。

本研究ではRAS遺伝子野生型のmCRC患者の一次治療において化学療法にBEVを併用した場合の原発巣部位及びBEV誘発性血圧上昇が効果予測因子となる可能性を検討するため、両因子がOSに与える影響について後ろ向き観察研究を行った。

方法

1. 調査対象患者

2009年2月2日から2016年9月15日に北海道がんセンターを受診し、mCRCと診断され、一次治療としてFOLFOX6療法[oxaliplatin: 85 mg/m² day1, levofolinate calcium (l-LV): 200 mg/m² day1, 5-fluorouracil (5-FU): 400 mg/m² day1 (bolus injection), 5-FU: 2400 mg/m² day1-2 (continuous infusion), 2週間毎]またはFOLFIRI療法[irinotecan: 150 mg/m² day1, l-LV: 200 mg/m² day1, 5-FU: 400 mg/m² day1 (bolus injection), 5-FU: 2400 mg/m² day1-2 (continuous infusion), 2週間毎]にBEV (5 mg/kg day1)を併用し治療施行した46名から同意を得た。結腸・直腸癌のBEV投与症例における国内特定使用成績調査にて、高血圧を発症した患者のうち約90%が治療開始16週までに初発現を認めており、

FOLFOX6+BEVおよびFOLFIRI+BEVが1コース2週間ごとであることから、血圧評価は8サイクル以内とした。同意が得られた46名のうち、8サイクル未満の患者7名と2サイクルから他院に転院し追跡不可の患者1名および左右に原発巣のある患者1名を除いた患者37名を調査対象患者とした。

2. 調査項目

調査項目は、性別、年齢、原発巣部位、入院中及び外来受診時の収縮期・拡張期血圧、performance status (PS)、手術歴、合併症、臨床検査値、降圧薬併用の有無、転帰などを電子カルテより調査した。

3. 評価方法

主要評価項目はOSとし、一次治療開始日から死亡日またはカットオフ日である2018年1月9日までの期間とした。血圧上昇はCommon Terminology Criteria for Adverse Events version4.0を参考にし、拡張期血圧20 mmHg以上の上昇または150/90 mmHg以上への上昇、あるいは降圧薬の開始及び増量と定義した。原発巣部位はArnoldら¹⁾の報告を参考にし、左側は下行結腸、S状結腸、直腸と定義し、右側は盲腸、上行結腸、横行結腸と定義した。

4. 統計解析

統計解析はBell Curve for Excel (Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いて行った。2群間比較について、順序尺度の比較にはMann-Whitney *U*-test、名義尺度の比較にはChi-squared test及び期待度数が5未満の項目についてはFisher's exact testを用いた。OSの比較はKaplan-Meier survival curves及びLog-rank testを用い、ハザード比はCox proportional hazards modelsにより求め、5%未満を有意とした。

5. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、北海道がんセンターの倫理審査委員会の承認(承認番号:30-87)を得て行った。

結果

1. 患者背景

全患者背景をTable 1に示す。男性16名(43%)、女性21名(57%)、年齢中央値(四分位範囲)は65(59, 72)歳、PS 0は30名(81%)、PS 1は7名(19%)、一次治療としてFOLFOX+BEV療法を実施した患者は30名(81%)、FOLFIRI+BEV療法を実施した患者

は7名(19%)、原発巣部位は結腸14名(38%)、直腸18名(49%)、盲腸5名(13%)であった。高血圧の合併症をもつ患者は8名(22%)、治療前から降圧薬を服用している患者は6名(16%)、治療開始前の収縮期平均血圧は116(107, 128) mmHg、拡張期平均血圧は

69(64, 76) mmHgであった。

全患者を血圧上昇の有無で分類し患者背景の比較を行った。血圧上昇を認めた患者は23名(62%)、血圧上昇を認めなかった患者は14名(38%)であった。年齢、性別、ECOG-PSについては両群間で有

Table 1 Baseline Patients Characteristics

Characteristic	all patients (n=37)	
	number of patients (%) or median (interquartile range)	
Age	65 (59 – 72)	
Gender	Male / Female	16 (43) / 21 (57)
ECOG -PS	0 / 1	30 (81) / 7 (19)
RAS mutation status	Mutated / Wild	26 (70) / 9 (24)
	Unkown	2 (6)
Mucinous histology	6 (16)	
Surgery history	25 (68)	
Medical history	Hypertension	8 (22)
	Diabetes	5 (14)
Primary site	Colon	14 (38)
	Rectal	18 (49)
	Caecum	5 (13)
Chemotherapy used	FOLFOX+Bevacizumab	30 (81)
	FOLFIRI+Bevacizumab	7 (19)
Initial Blood pressure (mmHg)	Systolic	116 (107 – 128)
	Diastolic	69 (64 – 76)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FOLFOX: Oxaliplatin+5-fluorouracil+levofolinate calcium, FOLFIRI: Irinotecan+5-fluorouracil+levofolinate calcium

Table 2 Baseline Patients Characteristics with and without hypertension

Characteristic		HTN (n=23)	non-HTN (n=14)	P
		number of patients (%) or median (interquartile range)		
Age		66 (60 – 75)	65 (58 – 69)	0.15 ^{a)}
Gender	Male / Female	11 (48) / 12 (52)	5 (36) / 9 (64)	0.47 ^{b)}
ECOG -PS	0 / 1	19 (83) / 4 (17)	11 (79) / 3 (21)	0.54 ^{b)}
RAS mutation status	Mutated / Wild	17 (74) / 5 (22)	9 (64) / 4 (29)	0.44 ^{b)}
	Unkown	1 (4)	1 (7)	
Surgery history		16 (70)	9 (64)	0.51 ^{b)}
Medical history	Hypertnsion	8 (35)	-	0.01 ^{b)}
	Diabetes	3 (13)	2 (14)	0.73 ^{b)}
Primary site	Colon	9 (40)	5 (36)	0.29 ^{c)}
	Rectal	10 (43)	8 (57)	
	Caecum	4 (17)	1 (7)	
Chemotherapy used	FOLFOX+Bevacizumab	19 (83)	11 (79)	0.54 ^{b)}
	FOLFIRI+Bevacizumab	4 (17)	3 (21)	
Initial Blood pressure (mmHg)	Systolic	116 (107 – 1127)	118 (108 – 127)	0.74 ^{a)}
	Diastolic	69 (63 – 76)	69 (65 – 77)	0.61 ^{a)}
Blood pressure within 8cycle (mmHg)	Systolic	162 (156 – 169)	135 (123 – 148)	<0.01 ^{a)}
	Diastolic	94 (85 – 100)	81 (76 – 87)	<0.01 ^{a)}

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HTN: Hypertension, FOLFOX: Oxaliplatin+5-fluorouracil+levofolinate calcium, FOLFIRI: Irinotecan+5-fluorouracil+levofolinate calcium, ^{a)}Fisher's exact test, ^{b)}Mann-Whitney's U-test, ^{c)}Chi-squared test

意差が認められなかった。高血圧の合併症をもつ患者8名(35%)は全例で血圧上昇を認めた。治療開始前の収縮期及び拡張期平均血圧は両群間で差はなかった。一方、治療開始後8サイクル以内に血圧上昇を認めた患者群はそれぞれ162(156, 169) mmHg、94(85, 100) mmHgであり、血圧上昇を認めなかった患者群は135(123, 148) mmHg、81(76, 87) mmHgと血圧上昇群で有意に高値であった($P<0.01$) (Table 2)。

次に、原発巣の左右別に対象症例を分類し患者背景の比較を行った。左原発巣23名(62%)、右原発巣14名(38%)であった。性別、ECOG-PSに有意差はなかったが、年齢については左原発巣で63(56, 68)歳、右原発巣で72(65, 76)歳と右原発巣で有意に高齢であった($P=0.03$)。原発巣部位について、左原発巣は結腸5名(22%)、直腸18名(78%)、右原発巣は結腸9名(64%)、盲腸5名(36%)であった。治療開始前の収縮期及び拡張期平均血圧について治療開始前と治療開始後8サイクル以内では両群間で差は認められなかった (Table 3)。

最後に、原発巣部位と血圧上昇の有無を組み合わせた4群の患者背景を Table 4 に示す。左原発巣+非血圧上昇群は10名(27%)、左原発巣+血圧上昇群は13名(35%)、右原発巣+非血圧上昇群は4名(11%)、右原発巣+血圧上昇群は10名(27%)であった。なお、4群間の患者背景の比較は症例数が

少ないため検討できていない。

2. 全生存期間

全患者のOS中央値(四分位範囲)は、25.3ヶ月(18.1, 33.5)であった。血圧上昇の有無で分類した場合のOSは血圧上昇群で29.8(23.9, 42.0)ヶ月、非血圧上昇群で18.9(15.4, 24.0)ヶ月[ハザード比(HR)0.33, 95%CI 0.16–0.71, $P<0.01$]と血圧上昇群でOSの有意な延長を認めた (Fig. 1)。原発巣を左右で分類した場合のOSは左原発巣群で31.1(18.9, 39.5)ヶ月、右原発巣群で21.1(16.1, 21.2)ヶ月(HR 0.28, 95%CI 0.11–0.72, $P<0.01$)と左原発巣でOSの有意な延長を認めた (Fig. 2)。次に目的変数をOS、説明変数を血圧上昇の有無及び原発巣部位とし、cox proportional hazards modelsで解析した結果、血圧上昇群は非血圧上昇群に対しHR 0.29(95%CI, 0.14–0.62, $P<0.01$)、左原発巣は右原発巣に対しHR 0.23(95%CI, 0.08–0.60, $P<0.01$)であり、OSの延長に対して血圧上昇の有無と原発巣部位は独立した説明因子であった (Table 5)。最後に血圧上昇の有無と原発巣部位を組み合わせた4群のOSは、左原発巣+血圧上昇群で36.5(29.8, 49.5)ヶ月となり、左原発巣+非血圧上昇群18.9(15.2, 31.1)ヶ月、右原発巣+血圧上昇群21.2(18.8, 26.2)ヶ月、右原発巣+非血圧上昇群16.1(15.4, 22.9)ヶ月と比較して有意に延長した(左原発巣+血圧上昇群 vs 他の3つの群、 $P<0.01$) (Fig. 3)。

Table 3 Baseline Patients Characteristics of Left and Right side tumor location

Characteristic		Left side tumor (n=23)	Right side tumor (n=14)	P
		number of patients (%) or median (interquartile range)		
Age		63 (56 – 68)	72 (65 – 76)	0.03 ^{a)}
Gender	Male / Female	12 (52) / 11 (48)	4 (29) / 10 (71)	0.16 ^{b)}
ECOG -PS	0 / 1	19 (83) / 4 (17)	11 (79) / 3 (21)	0.54 ^{b)}
RAS mutation status	Mutated / Wild	15 (65) / 8 (35)	11 (79) / 1 (7)	0.10 ^{b)}
	Unkown	-	2 (14)	
Surgery history		15 (65)	10 (71)	0.49 ^{b)}
Medical history	Hypertnsion	4 (17)	4 (29)	0.34 ^{b)}
	Diabetes	5 (22)	-	0.08 ^{b)}
Primary site	Colon	5 (22)	9 (64)	<0.01 ^{c)}
	Rectal	18 (78)	-	
	Caecum	-	5 (36)	
Chemotherapy used	FOLFOX+Bevacizumab	18 (78)	12 (86)	0.46 ^{b)}
	FOLFIRI+Bevacizumab	5 (22)	2 (14)	
Initial Blood pressure (mmHg)	Systolic	120 (109 – 129)	114 (107 – 126)	0.74 ^{a)}
	Diastolic	70 (64 – 77)	69 (61 – 75)	0.61 ^{a)}
Blood pressure within 8cycle (mmHg)	Systolic	155 (131 – 163)	155 (147 – 169)	0.37 ^{a)}
	Diastolic	88 (80– 95)	87 (82 – 96)	0.94 ^{a)}

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FOLFOX: Oxaliplatin +5-fluorouracil+levofolinate calcium, FOLFIRI: Irinotecan+5-fluorouracil+levofolinate calcium, ^{a)}Fisher's exact test, ^{b)}Mann-Whitney's U-test, ^{c)}Chi-squared test

Table 4 Baseline Patients Characteristics of 4 groups combining primary tumor location and with/without Bevacizumab-induced Hypertension

Characteristic		Left + non-HTN	Left + HTN	Right + non-HTN	Right + HTN
		(n=10)	(n=13)	(n=4)	(n=10)
number of patients (%) or median (interquartile range)					
Age		64 (54 – 68)	60 (56 – 67)	67 (64 – 68)	73 (67 – 77)
Gender	Male / Female	4 (40) / 6 (60)	8 (62) / 5 (38)	1 (25) / 3 (75)	3 (30) / 7 (70)
ECOG -PS		7 (70) / 3 (30)	10 (77) / 3 (23)	4 (100) / -	9 (90) / 1 (10)
RAS mutation status	Mutated	6 (60)	9 (69)	3 (75)	8 (80)
	Wild	4 (40)	4 (31)	-	1 (10)
	Unkown	-	-	1 (25)	1 (10)
Surgery history		6 (60)	9 (69)	3 (75)	4 (40)
Medical history	Hypertnsion	-	4 (31)	-	4 (40)
	Diabetes	2 (20)	3 (23)	-	-
Primary site	Colon	2 (20)	3 (23)	3 (75)	6 (60)
	Rectal	8 (80)	10 (77)	-	-
	Caecum	-	-	1 (25)	4 (40)
Chemotherapy used	FOLFOX+Bevacizumab	8 (80)	10 (77)	3 (75)	3 (75)
	FOLFIRI+Bevacizumab	2 (20)	3 (23)	1 (25)	1 (25)
Initial Blood pressure (mmHg)	Systolic	120 (111 – 130)	116 (108 – 126)	112 (107 – 119)	115 (107 – 126)
	Diastolic	73 (65 – 78)	67 (64 – 74)	68 (66 – 69)	71 (57 – 77)
Blood pressure within 8cycle (mmHg)	Systolic	133 (121 – 148)	162 (158 – 166)	137 (129 – 145)	163 (154 – 175)
	Diastolic	80 (75 – 87)	94 (86 – 100)	84 (82 – 85)	94 (62 – 98)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HTN: Hypertension, FOLFOX: Oxaliplatin+5-fluorouracil+levofolinate calcium, FOLFIRI: Irinotecan+5-fluorouracil+levofolinate calcium

Table 5 Multivariate Cox proportional hazard models for overall survival in mCRC

Factor	Hazard ratio	95%CI	P ^{a)}
Left side (vs Right side)	0.23	0.08 – 0.60	0.003
HTN (vs non-HTN)	0.29	0.14 – 0.62	<0.01

mCRC: Metastatic colorectal cancer, HTN: Hypertension, CI: Confidence interval, ^{a)}Cox proportional hazard models

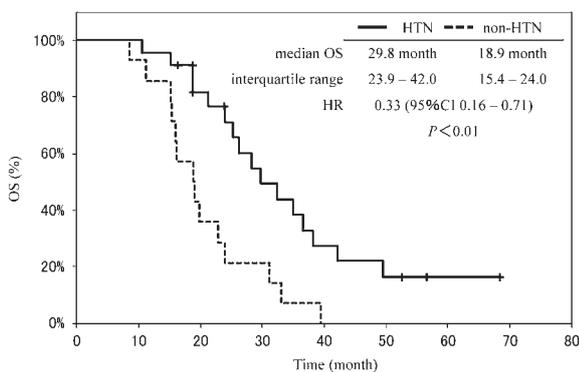


Fig. 1 Overall survival and hazard ratio of bevacizumab-induced hypertension and non-hypertension, kaplan-meier survival curves, log-lank test, cox proportional hazards models, HR: hazard ratio, OS: overall survival, HTN: presence of hypertension, non-HTN: absence of hypertension, CI: confidence interval

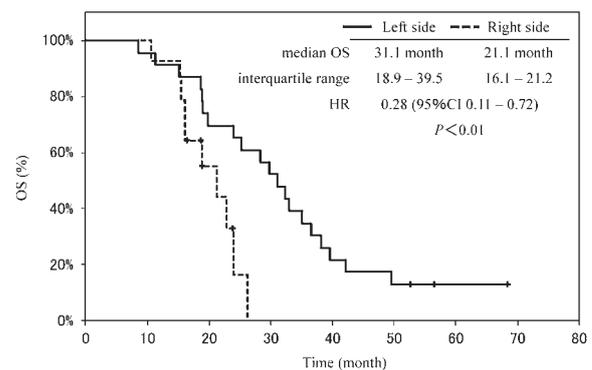


Fig. 2 Overall survival and hazard ratio of left primary tumor location and right primary tumor location, kaplan-meier survival curves, log-lank test, cox proportional hazards models, HR: hazard ratio, OS: overall survival, CI: confidence interval

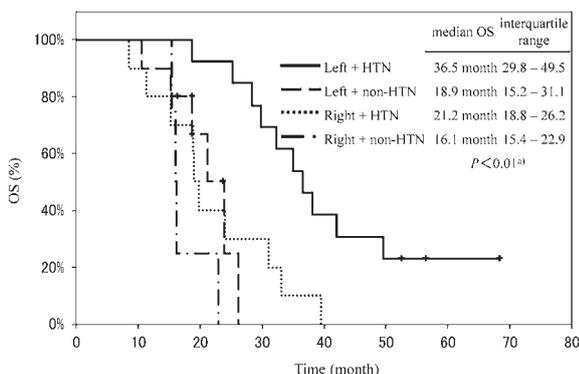


Fig. 3 Overall survival and hazard ratio of the four groups that combined the left and right primary tumor location and the presence or absence of hypertension, kaplan-meier survival curves, log-lank test, cox proportional hazards models, a) Left+HTN group vs Other three groups HR: hazard ratio, OS: overall survival, HTN: presence of hypertension, non-HTN: absence of hypertension, CI: confidence interval

考察

近年、OsterlundらやDahlbergらにより、BEV誘発性血圧上昇が効果予測因子として役立つ可能性が報告された^{3,4)}。加えて、昨今、mCRCにおいて一次治療を選択する際に原発巣部位を考慮する必要性が報告されている²⁾。そこで本研究では、mCRCの一次治療で化学療法にBEVを併用した患者における、原発巣部位ごとのBEV誘発性血圧上昇の発現がOSに与える影響について検討した。その結果、BEV誘発性血圧上昇は左原発巣では効果予測因子となる可能性があるが、右原発巣では効果予測因子となる可能性が低いことが示唆された。

分子標的薬併用化学療法に関する治療成績では、KRAS遺伝子野生型のmCRCに対しBEVを併用した場合、左原発巣では右原発巣と比較して有意なOSの延長が認められた⁶⁾。さらに、一次治療においてCmabを併用した群は、BEVを併用した群より左原発巣で有意にOSが延長し、右原発巣では影響がなかったことも報告されている^{1,7,8)}。また、KRAS遺伝子野生型のmCRCに対し、Cmabで治療した場合、右原発巣を有する患者よりも左原発巣を有する患者において良好な予後が認められたことが報告された⁹⁾。これらの報告は、本研究で得られた結果と同様に左原発巣であることがOSを延長するという結果を支持するものである。また、本結果は、BEV併用患者において右原発巣であることが予後不良因子であることを示し(Fig. 2)、Loupakisらの報告⁶⁾と同様の結果が得られた。さらに本研究では、BEV誘発性血圧上昇が効果予測因子とな

りうる可能性が示唆された(Fig. 1)。この結果は、OsterlundらやDahlbergらの報告^{3,4)}と一致する。BEV誘発性血圧上昇の作用機序は、VEGF阻害による内皮細胞の生存低下および毛細血管の密度低下による器質的な異常と一酸化窒素産生低下による血管収縮の機能的な異常により発症すると報告されている¹⁰⁾。このことから、BEV誘発性血圧上昇はVEGF抑制の指標であり、効果予測因子となり得る可能性が示唆される。

従来から、右側と左側の大腸は発生学的な相違から生物学的な特性が異なることにより、原発巣部位で予後が異なるのではないかと推測されていた¹¹⁾。発生学的に右原発巣は中腸系で左原発巣は後腸系であり、支配血管も右原発巣は上腸管膜動脈系、左原発巣は下腸管膜動脈系と異なることが知られている¹²⁾。また、左原発巣は便秘異常や腹痛、血便などの症状を自覚しやすいことから発見されやすいが、右原発巣は左原発巣に比べ症状が現れにくく発見が遅れる場合がある。そのため、臨床的に同じStage IVの大腸癌であっても右原発巣の方が進行するのが早く、明らかに予後が悪いことも報告されている¹³⁾。さらに、分子生物学的な相違として、KRAS、PIK3CAやBRAFなどの様々な予後不良遺伝子変異は右側結腸癌に多いことが示唆されており^{11,14,15)}、これらの遺伝子変異が影響している可能性も考えられる。

原発巣部位とBEV誘発性血圧上昇の有無を組み合わせた4群のOSは、左原発巣+血圧上昇群が最も延長していたことから(Fig. 3)、OSの延長には左原発巣かつBEV誘発性血圧上昇の両因子が寄与すると考えられる。その一方で、右原発巣においてはBEV誘発性血圧上昇の有無によるOSへの影響が認められなかった。これらのことから、BEV誘発性血圧上昇は右原発巣患者とは異なり、左原発巣患者では効果予測因子として役立つ可能性が示唆された。

本検討の限界は、単一施設で行われた少数例の研究であり、切除不能進行再発大腸癌の一次治療としてFOLFOX6、FOLFIRI療法のみを対象としていること、全生存期間に影響を与えられとされる二次治療以降の背景が明らかではないこと、後ろ向き観察研究であり血圧測定タイミングが異なること、血圧は家庭血圧ではなく外来受診時の血圧であること、KRAS、PIK3CAやBRAFなどの予後不良遺伝子変異について調査していないことが挙げられる。今後は複数施設で大規模な前向きの観察研究を行い、血圧手帳などを用いて医療従事者側が正確な家庭血圧を把握・評価することで、本結果の妥当性を検討する必要がある。

本研究は、BEV誘発性血圧上昇の発現が効果予測因子として役立つ可能性について原発巣部位を考

慮して検討した初めての論文である。BEVを投与する患者においては原発巣部位を考慮して血圧の変動を評価する必要があり、患者の予後予測に役立つ情報の一つになる可能性があると考えている。

謝辞

本研究は日本病院薬剤師会のがん薬物療法認定薬剤師研修事業の一環として行ったものである。北海道がんセンター薬剤部長の遠藤雅之先生、ならびにご協力をいただいた薬剤部の皆様に深く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F: Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials, *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1713–1729.
- 2) Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, Kim TW, Ismail F, Tan IB, Yeh KH, Grothey A, Zhang S, Ahn JB, Mastura MY, Chong D, Chen LT, Kopetz S, Eguchi-Nakajima T, Ebi H, Ohtsu A, Cervantes A, Muro K, Tabernero J, Minami H, Ciardiello F, Douillard JY: Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS, *Ann Oncol* 2018; 29(1): 44–70.
- 3) Osterlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P: Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy, *Br J Cancer* 2011; 104(4): 599–604.
- 4) Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, Schiller JH, Johnson DH: Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599, *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 949–954.
- 5) Takada S, Sagawa T, Fujikawa K, Tahatsu K, Fukai Y, Hashishita H, Takahashi Y, Endo M: Skin disorders and primary tumor location as prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab and chemotherapy, *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(8): 2325–2330.
- 6) Loupakakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, Maus MK, Antoniotti C, Langer C, Scherer SJ, Müller T, Hurwitz HI, Saltz L, Falcone A, Lenz HJ: Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer, *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(3): 1–9.
- 7) Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, Esser R, Lenz HJ, Heinemann V: Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials, *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 194–201.
- 8) Sunakawa Y, Ichikawa W, Tsuji A, Denda T, Segawa Y, Negoro Y, Shimada K, Kochi M, Nakamura M, Kotaka M, Tanioka H, Takagane A, Tani S, Yamaguchi T, Watanabe T, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T: Prognostic impact of primary tumor location on clinical outcomes of metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus oxaliplatin-based chemotherapy: a subgroup analysis of the JACCRO CC-05/06 trials, *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16(3): e171–e180.
- 9) Cao DD, Xu HL, Xu XM, Ge W: The impact of primary tumor location on efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer patients with different Kras status: a systematic review and meta-analysis, *Oncotarget* 2017; 8(32): 53631–53641.
- 10) Hicklin DJ, Ellis LM: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis, *J Clin Oncol* 2005; 23(5): 1011–1027.
- 11) Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer, *Nature* 2012; 487(7407): 330–337.
- 12) Bufill JA: Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location, *Ann Intern Med* 1990; 113(10): 779–788.
- 13) Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, Townsend AR, Moore J, Roy A, Tomita Y, Karapetis C: Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015; 121(6): 830–835.
- 14) Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, Qian ZR, Morikawa

T, Shen J, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S: Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication, *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(15): 1151–1156.

15) Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu

JF, Zhu LZ, Fang XF, Yuan Y: Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers, *World J Gastroenterol* 2015; 21(21): 6470–6478.

カバジタキセルとクラリスロマイシンを併用したことにより好中球減少が認められた1例

平井俊明^{1,†}, 比良大輔², 江草徳幸², 栗原晋太郎², 砂取広之²
徳本和哉², 角西雄一³, 安原昌子², 橋本佳浩¹, 堀川俊二²

Toshiaki Hirai^{1,†}, Daisuke Hira², Noriyuki Egusa², Shintaro Kurihara², Hiroyuki Sunatori²
Kazuya Tokumoto², Yuichi Kadonishi³, Masako Yasuhara², Yoshihiro Hashimoto¹, Shunji Horikawa²

A Case of Neutropenia Induced by the Combined Use of Cabazitaxel and Clarithromycin

Abstract

Cabazitaxel (CBZ) is used for the second-line treatment of castration-resistant prostate cancer. CBZ results in a high incidence of febrile neutropenia; thus, it is recommended that pegfilgrastim (PEG-G) should be administered as a primary preventive measure. In the present case, severe leukopenia occurred when clarithromycin (CAM) was combined with CBZ in patients receiving primary prevention with PEG-G. As the patient recovered following CAM withdrawal, an interaction between CBZ and CAM was suspected based on the clinical presentation. The careful management of side effects is considered necessary when using these two drugs.

Key words

cabazitaxel, pegfilgrastim, clarithromycin, drug–drug interaction, cytochrome P450, febrile neutropenia

要旨和訳

カバジタキセル (cabazitaxel; CBZ) は去勢抵抗性前立腺癌の二次治療に用いられる。CBZ は発熱性好中球減少症の発症率が高く、ペグフィルグラスチム (pegfilgrastim; PEG-G) を一次予防的に投与する事が推奨されている。今回、PEG-G を一次予防投与されている CBZ 投与患者に、クラリスロマイシン (clarithromycin; CAM) を併用したところ、重篤な好中球減少を生じた。CAM を休薬した事で回復したため、臨床経過から、CBZ と CAM の薬物間相互作用が疑われた。この2剤併用時には、慎重な副作用管理が必要であると考えられる。

キーワード カバジタキセル, ペグフィルグラスチム, クラリスロマイシン, 薬物間相互作用, チトクロム P450, 発熱性好中球減少症

緒言

カバジタキセル (cabazitaxel; CBZ) は、去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer;

CRPC) の二次治療に用いられる。好中球減少症と発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia; FN) の発現頻度が高く¹⁾ ペグフィルグラスチム (pegfilgrastim; PEG-G) を併用する事で、FN の発症率を減少させたという報告²⁾ があり、一次予防的に投与する事が

[受付：2020年4月17日 受理：2020年6月8日]

1 広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院薬剤科
Agricultural Cooperatives Hiroshima General Hospital

Department of Pharmacy, Hiroshima Prefectural Welfare Federation of

2 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院薬剤科
Agricultural Cooperatives Onomichi General Hospital

Department of Pharmacy, Hiroshima Prefectural Welfare Federation of

3 広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院泌尿器科
Agricultural Cooperatives Onomichi General Hospital

Department of Urology, Hiroshima Prefectural Welfare Federation of

† Corresponding author

推奨されている³⁾。広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院では PEG-G の一次予防的投与を行う事により外来で治療を行っている。CBZ の代謝には cytochrome P450 (CYP) 3A の関与が知られている¹⁾。CYP3A は薬剤により阻害作用が異なる事が知られており、今回 CYP3A の強い阻害剤であるクラリスロマイシン (clarithromycin; CAM)⁴⁾ を併用した CBZ の 12 コース目投与時に FN を発症した症例を経験した。

症例

1. 患者背景

患者：79 歳男性、身長 164.7 cm、体重 63.7 kg。
既往歴：心原性脳梗塞。エドキサバンによる肺胞出血。心房細動。高血圧。腹部大動脈瘤術後。慢性気管支炎。痛風。尿管結石。会陰部帯状疱疹。
アレルギー・副作用歴：そば。イチジク。
併用薬：タムスロシン塩酸塩 OD 錠 (0.2 mg) 1 錠 1 日 1 回朝食後。プレドニゾロン錠 (5 mg) 2 錠 1 日 2 回朝夕食後。メコバラミン錠 (500 μg) 3 錠 1 日 3 回毎食後。フェブキソスタット錠 (20 mg) 1 錠 1 日 1 回朝食後。エドキサバン OD 錠 (30 mg) 0.5 錠 1 日 1 回朝食後。酸化マグネシウム錠 (250 mg) 3 錠 1 日 3 回毎食後。
現病歴：前立腺癌 (cT4N1M1b)
前立腺両葉に腫瘍。被膜外進展あり。直腸浸潤の可能性あり。骨盤内リンパ節および骨盤骨転移あり。
FN のリスク因子

Performance Status: 0。FN の既往歴：なし (好中球減少症は出現)。広範囲放射線照射等の強い前治療歴：なし。腫瘍の骨髄浸潤：骨盤骨転移あり。

治療歴：

X-2 年 3 月～ Maximum Androgen Blockade 療法 (ビカルタミド OD (80 mg) 1 錠 1 日 1 回朝食後、リュープロレリン SR 注 (11.25 mg)) 施行

X-2 年 11 月～ アビラテロン錠 (250 mg) 4 錠 1 日 1 回朝食後 2 時間・プレドニゾロン錠 (5 mg) 2 錠 1 日 2 回朝夕食後を開始 肝機能悪化で中止。

X-1 年 1 月～ デノスマブ (120 mg) 開始

X-1 年 3 月 ドセタキセル (60 mg/m²) 1 コース目
AST/ALT 値が 57 U/L, 73 U/L と肝機能障害があったため 80%dose に減量して開始。

X-1 年 4 月 ドセタキセル (56.25 mg/m²) 2 コース目

1 コース目で好中球数減少 (Grade 4) が出現したが、肝機能は改善しており治療強度の維持のため 75%dose に減量して投与。

ドセタキセル 2 コース目投与でも好中球数減少 (Grade 4) が出現し PSA が上昇したため治療変更。

X-1 年 5 月 CBZ (15 mg/m²) 1 コース投与

ドセタキセル投与時に好中球減少症が出現したため 60%dose に減量して開始。

初回は入院で投与。Day 8 で好中球数減少なし。

X-1 年 5 月 CBZ (15 mg/m²) 2 コース投与

X-1 年 6 月 CBZ (20 mg/m²) 3 コース投与

忍容性が確認されたため 80%dose に増量しての投与となる。

X-1 年 7 月 CBZ (15 mg/m²) 4 コース目投与

増量により、食欲不振 (Grade 1) が出現したため減量。

X-1 年 9 月～X 年 3 月 CBZ (15 mg/m²) 5～9 コース投与

5 コース目から治療強度は考慮されるが、倦怠感 (Grade 1) があり 5 週間隔での投与に変更。

X 年 3 月 CBZ (15 mg/m²) 10 コース目投与

腹部大動脈瘤治療に伴い化学療法延期。

X 年 6 月 CBZ (15 mg/m²) 11 コース目投与

X 年 6 月中旬 右側顎歯槽部に疼痛を自覚。上顎の歯治療を受けるも、口腔内全体に疼痛が拡大し骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw; ARONJ) と診断された。

X 年 7 月 ARONJ が発症したためデノスマブおよび CBZ の投与は中止し歯科治療開始。

X 年 9 月 17 日 ARONJ に対し歯科口腔外科から CAM (400 mg/day) 投与開始。

X 年 9 月 25 日 CBZ (15 mg/m²) 12 コース目投与

X 年 10 月 PSA 上昇および FN 発症のためエンザルタミドへ変更

2. 臨床経過

9 月 25 日 (Day 1) に CBZ が投与された。投与前の白血球数および好中球数は 7,240/μL と 5,763/μL であった。AST 値および ALT 値は 71 U/L, 21 U/L, 血清 CRE 値は 0.86 mg/dL で AST 値に異常が認められた。CBZ 投与の際のレジメンチェックを行った薬剤師から疑義照会を行い、協議の結果、体調は良好 (Performance Status: 0) であったため、60%dose のままで慎重な観察の下、投与する事となった。9 月 27 日 (Day 3) に PEG-G が投与された。CBZ 投与後から食欲不振 (Grade 1) および倦怠感 (Grade 1) が出現し。10 月 2 日 (Day 8) には食欲不振と倦怠感が Grade 2 まで悪化したため救急外来を受診された。受診時の体温は 37.1°C で、血液検査の結果は、白血球数および好中球数が 339/μL と 37/μL, CRP は 13.26 mg/dL と高値であった。Grade 4 の白血球減少および好中球数減少が認められた。入院しメロペネム (meropenem; MEPM) 3 g/day の投与が開始された。持参薬を確認した薬剤師より CBZ と CAM の薬物間相互作用の可能性について主治医に情報提供を行い、CAM は中止になった。翌日には 38°C の発熱

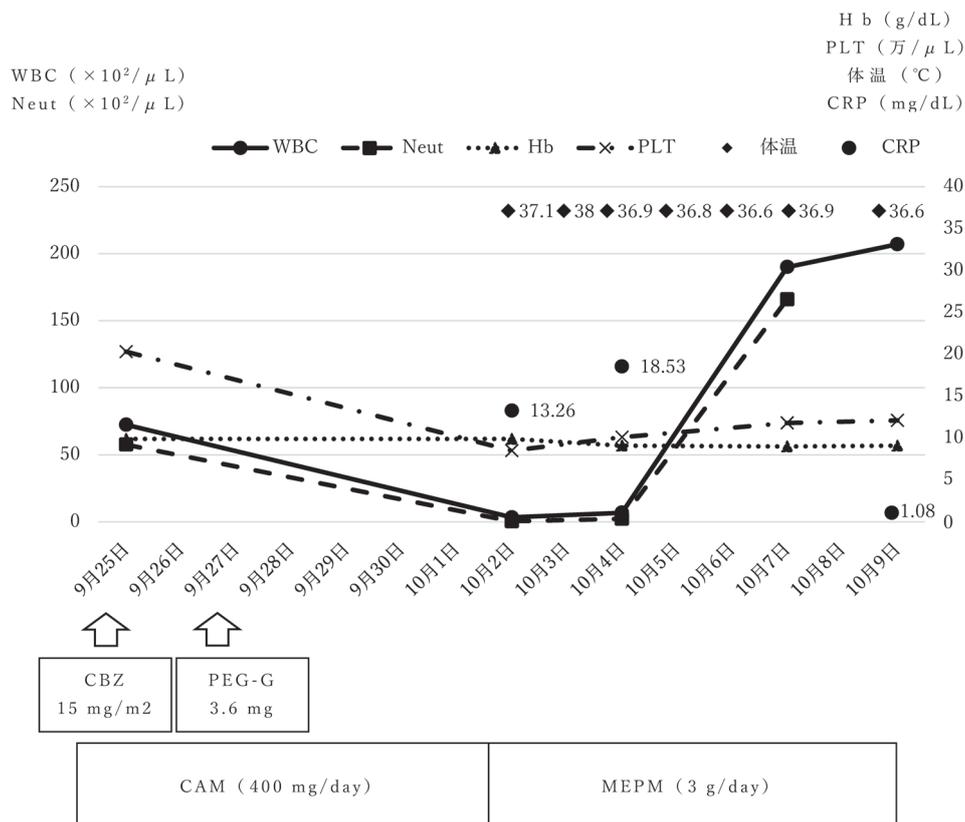


図1 臨床経過

を認めFNと診断された。10月7日 (Day 13)には白血球数および好中球数が $19,000/\mu\text{L}$ と $14,480/\mu\text{L}$ まで増加し、体温は 36.9°C に下がった。血液培養の結果は陰性であったためMEPM投与は中止され、10月10日 (Day 16)に退院した。化学療法前後の臨床経過を図1に示す。

考察

本症例は、PEG-Gの一次予防的投与下でのCBZ治療を11コース施行しており、11コース終了までは3コース目の増量時にGrade 1の食欲不振が認められただけで、その他は5週間隔で投与する事により、自覚する有害事象および血液検査上の有害事象はなく経過していた。ARONJと診断され歯科口腔外科での治療が開始されてからCBZの投与は一時的に中止されていた。ARONJ治療に対し歯科的処置がなされ、症状が落ち着いたためCAM投与が開始となった。CBZ投与が再開され、初めてのCAM併用下でのCBZ投与後に食欲不振 (Grade 2) および倦怠感 (Grade 2) が出現し好中球数減少 (Grade 4) も認められたため緊急入院する事となった。

PEG-Gを併用することでCBZのFNの発症率を減少させたという報告²⁾がある一方、併用した場合においてもFNは高頻度に発現するとの報告もある⁵⁾。本症例ではCAM併用前はNadirの9日目であ

っても、好中球減少を認めずに11コース施行されていた事からPEG-GによるFNの一次予防は出来ていたと考えられる。歯科口腔外科でのARONJに対するCAM以外に治療の変更はなく、入院後 (Day 8)にCAMが中止となりDay 13には好中球数が増加している。CYP3A活性には日内・日間変動および個人内・個人間変動があると言われている⁶⁾が、11コース目まで重篤な好中球減少が起きていないことから本症例は、CYP 3A活性が高いと推測された。本症例のように、CYP3A活性が高い場合はニトロソアルカン複合体を形成する中間代謝物が多く生成し、阻害効果 (mechanism-based inhibition) を受けやすく、阻害からの回復には、2~5日程度を要すると言われている⁷⁾。CBZのG-CSF投与がある群でのNadiaから好中球数が $1500/\text{mm}^3$ を超えるまでに要した期間は4.5日である¹⁾。骨髓機能が回復する時期であり、投与前の肝機能障害の影響を考慮しても、CAM中止後3日で白血球数および好中球数が増加している点からCAMによるCYP3A阻害作用の影響が強かったと考える。

CAMは広い抗菌スペクトラムを有するため使用頻度は高く併用の機会も多い。歯科領域においても菌性感染症 (軽症から中等症) に対する抗菌薬で第一選択経口薬の一つとされている⁸⁾。CAMの添付文書には併用注意薬が多く記載されているが、CBZの記載はない⁹⁾。一方、CBZの添付文書にはCAMは併用注意との記載がある¹⁰⁾。CBZと同様に、イマ

チニブにおいてもCAMの添付文書に明記は無い¹¹⁾が、併用により好中球減少症を発症したとの報告¹²⁾がある。従って、投与される全ての薬剤の添付文書を確認し、併用注意に該当する薬剤があった場合には、頻回の患者指導、それを補うテレフォンプォローアップを行うなど有害事象の早期発見のための対応がより必要になると再認識した。

CBZが主にCYP3Aにより代謝され¹⁾、CBZと同様に強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾールとの併用によりCBZのクリアランスが20%低下し、この低下はAUCの25%の増加に相当し¹³⁾、強力なCYP3A阻害剤を併用する場合は25%減量を推奨されている¹⁴⁾。PEG-G予防投与下でのCAM併用によるFN発症の報告はなく、本症例は60%dose (15 mg/m²)で投与かつPEG-Gを併用したにも関わらずFNの発現を認めた。PEG-G予防投与下でのCBZの好中球減少症発現には3.6 g/dL未満の低ALB血症が危険因子に上げられており¹⁵⁾、本症例も3.2 g/dLと低値であった。従って、本症例のように高齢者のようなFNのリスク因子¹⁶⁾を有し、ALBが低値の患者に、CAMが処方された際には、薬物間相互作用の少ないβラクタム剤への変更を提案し、βラクタム剤にアレルギーがあるなど変更出来ない場合には、忍容性が確認されている場合でも投与後8日目前後に血液検査を行うなど好中球減少探索への対応が必須であると考ええる。また、本症例のようにCBZの減量投与であってもCAMのCYP3A阻害作用が影響しない内服終了7日後以降にCBZの投与を開始するもしくは、CYP阻害剤の併用による減量を考慮し、更に75%dose (11.25 mg/m²)程度まで減量を提案するなど有害事象発現を念頭に置いた対応が必要である。

外来化学療法では連携充実加算も新設され、病院と保険薬局との情報共有は重要視されている。施設によっては、病院薬剤師だけでは、全ての処方薬の相互作用を確認することは容易ではなく、病院薬剤師と保険薬局薬剤師の有害事象評価シートなど連携ツールを作成することが必要であると考ええる。

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 version4.0で評価した。

利益相反

本論文すべての著者は、公開すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) ジェブタナ点滴静注インタビューフォーム, サノフィ株式会社, 第7版. 2020
- 2) Kosaka T, Uemura H, Sumitomo M, Harada K, Sugimoto M, Hayashi N, Yoshimura K, Fukasawa S, Ecstein-Fraisse E, Sunaga Y, Oya M: Impact of pegfilgrastim as primary prophylaxis for metastatic castration-resistant prostate cancer patients undergoing cabazitaxel treatment: an open-label study in Japan, *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49(8): 766-771.
- 3) 日本癌治療学会. G-CSF 適正使用診療ガイドライン. 2013年版 Ver.5, (<http://www.jSCO-cpg.jp/guideline/30.html#g03>)
- 4) Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, Gomes T, Fleet J, Hwang YJ, Garg AX: Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: A population-based cohort study, *Ann Intern Med* 2013; 158(12): 869-876.
- 5) 吾妻慧一, 他: Cabazitaxel 治療における Pegfilgrastim の予防的投与の安全性, 癌と化学療法, 2018 Dec; 45(12): 1737-1742.
- 6) Shibasaki H, Hosoda K, Goto M, Suzuki A, Yokokawa A, Ishii K, Furuta T: Intra- and inter-individual variabilities in endogenous cortisol 6βhydroxylation clearance as an index for in vivo CYP3A phenotyping in humans, *Drug Metab Dispos* 2013; 41(2): 475-479.
- 7) 柴崎浩美, 他: コルチゾール6β-水酸化代謝クリアランスに基づくヒト in vivo CYP3A 活性評価: クラリスロマイシンによる CYP3A 活性の阻害と阻害からの回復, TDM 研究, 2012; 29(3): 162-162.
- 8) 一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2016—歯科感染症—, 日本化学療法学会雑誌, 2016; 64(4): 641-646.
- 9) クラリス錠添付文書, 大正製薬株式会社, 第1版. 2019年
- 10) ジェブタナ点滴静注添付文書, サノフィ株式会社, 第4版. 2018年
- 11) グリベック錠添付文書, ノバルティス ファーマ株式会社, 第15版. 2018年
- 12) 宮田智陽, 他: イマチニブとクラリスロマイシンの併用により好中球減少が認められた1

- 例, 日本緩和医療薬学雑誌, 2019; 12: 57-59.
- 13) Sarantopoulos J, Mita AC, Wade JL, Morris JC, Rixe O, Mita MM, Dedieu JF, Wack C, Kassalow L, Lockhart AC: Phase I study of cabazitaxel plus cisplatin in patients with advanced solid tumors : study to evaluate the impact of cytochrome P450 3A inhibitors (aprepitant, ketoconazole) or inducers (rifampicin) on the pharmacokinetics of cabazitaxel, *Japanese Journal of Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2014; 74(6): 1113-1124.
 - 14) JEV TANA[®] (cabazitaxel) injection package insert, A SANOFI COMPANY, Revised : March 2020
 - 15) 影山明, 他 : Pegfilgrastim の予防投与下での Cabazitaxel による好中球減少症出現に関する危険因子の特定, *癌と化学療法*, 2019 Feb; 46 (2) ; 279-281.
 - 16) 薬食安通知 (厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知). 薬食安発1222 第1号 ; 平成26年12月22日

副作用管理： 下痢（Chemotherapy-induced Diarrhea: CTID）

大橋養賢

【POINT】

- ・抗がん薬による下痢の発現機序を理解し、それぞれの抗がん薬の特徴をとらえる。
- ・担がん患者および抗がん薬治療による下痢のガイドラインの記載内容を理解する。
- ・薬剤師の視点で下痢の評価および治療提案を考える。

【はじめに】

下痢という用語は医療者だけではなく、広く患者にも使われていることから、明瞭な確固たる定義はない。例として、World Health Organization (WHO) では「通常よりも柔らかいもしくは液状の便が1日3回以上、またはいつもより回数が多い状態」とされ¹⁾、世界的な内科学の教科書では「異常に水分の多い便や固形ではない便が頻度を増して排泄することであり、1日200 gを超える便のこと」²⁾、がんの臨床試験の有害事象評価の指標として汎用される有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) においても「排便頻度の増加や軟便または水様便の排便」³⁾と様々である。便の排泄行為自体が、がんに罹患しているか否かに関わらず極めて日常的な行為であり、患者の生活習慣等によっても大きく影響を受けることを念頭におく必要がある。

【抗がん薬投与による下痢の特徴】

細胞障害性抗がん薬

それぞれの薬剤の細胞障害の機序は異なるが、基本的に細胞障害性抗がん薬によって引き起こされる下痢は、抗がん薬あるいはその代謝物によって腸

管粘膜が傷害されることが原因のひとつと考えられている。発現時期としては、抗がん薬投与後数日から2週間程度が多い。細胞障害性抗がん薬は、2剤以上の併用での使用が多いため、主な細胞障害性抗がん薬の併用時のGrade 3以上の重篤な下痢が比較的高頻度に起こるレジメンを表1⁴⁻⁸⁾に列挙した。フルオロウラシルについては、持続投与より急速静注 (Bolus) 投与の方がややその頻度が高い傾向にあるとされているが、いずれの投与形態によってもほぼ必発の有害事象である。また、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損患者への投与では重度の下痢、汎血球減少および粘膜炎を引き起こし、致命的な転帰となることもある。レボホリナート・フルオロウラシル療法においては、投与回数に依存して発現頻度が高くなり、4~6回目に最も高くなるとされている⁹⁾。イリノテカンについては、投与後24時間以内に起こることの多い早発性の下痢と、活性代謝物であるSN-38による消化管粘膜の傷害で引き起こされる遅発性の下痢とに大別される。前者は抗がん薬投与により副交感神経が刺激されることで生じるとされているため、コリン作動性下痢とも呼ばれている。また、イリノテカンの毒性はUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1の遺伝子多型との関連が多数報告されている。特に好中球減少との関連が強く示唆されているが、下痢に関してもその傾向が認められているため¹⁰⁾、治療前のリスク評価の一つとして保険適応で実施可能な遺伝

表1 汎用される細胞障害性抗がん薬の併用療法時の重篤な下痢の頻度

レジメン	下痢の発症頻度 (Grade 3以上；%)
CapelRI (XELIRI)	47
IFL	22.7
FOLFOXIRI	20
Docetaxel+capecitabine	14
FOLFIRI	14

子多型検査の実施を検討する必要がある。カペシタピンは、単剤の通常用量 (2,000 mg/m² 14日間服用1週間休薬) でも全Gradeで30-40%の下痢の発現があり、Grade 3-4の重篤なものも10-20%認められる¹¹⁾。その他、ドセタキセル⁴⁾、パクリタキセル⁴⁾、カバジタキセル¹²⁾、およびアルブミン懸濁型パクリタキセル¹³⁾等のタキサン系抗がん薬においても下痢は頻度の高い有害事象として知られており、概ね全Gradeで約20-50%程度、Grade 3-4の重篤なものは数%の発現を認めている。また、シスプラチンに代表されるプラチナ系抗がん薬による下痢は、頻度は必ずしも高くないが、多くは7-14日程度で発現し、静注よりも腹腔内投与 (特に hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: HIPEC) においてその発現が多くかつ遷延性であることが知られている⁹⁾。

分子標的薬

分子創薬の発展で近年の抗がん薬の開発の多くは分子標的薬となっており、極めて多種多様の作用機序の薬剤が臨床で使用されるようになってきている。その多くが低分子のチロシンキナーゼ阻害薬であるが、その標的となる分子によっては抗体製剤においても相応の頻度で下痢の発現は認められる。分子標的薬として長らく使用されている上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬における下痢には、いくつかの機序が提唱されている。ひとつは、クロライドイオンの分泌を抑制的に制御するEGFRが過剰発現している正常な消化管粘膜に対して、EGFR阻害薬がその調節経路を遮断することにより、クロライドイオンの分泌を亢進し、腸管内の水分量を増加させることで下痢を誘発するというものである^{14, 15)}。また、別の説としては、EGFRが発現している腸管上皮の成長と傷害治癒の減少につながるEGFRのシグナルを阻害することで、粘膜萎縮を引き起こすというものである¹⁶⁾。また、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) 阻害薬では腸内細菌叢の不均衡や水分の吸収不良等が、ボルテゾミブでは自律神経障害の影響や、イマチニブでは腸管に存在する自発運動のペースメーカー的な役割を担うCajal (カハール) 細胞の変性等の機序が考えられている。下痢の頻度が比較的高頻度な主な分子標的薬を表2^{4, 17-23)}に列挙した。

免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitors: ICIs)

現在使用可能なICIsは本邦において6種類ある。ICIs投与後の下痢の多くは、重篤化せずに経過観察や食事内容の変更、対症療法にて比較的軽微な状態で経過することが多い。しかしながら、大腸炎に進展した際には、時に重症化して消化管穿孔を起こすこともあり、注意を要する。大腸炎は文字通り大腸の炎症を意味し、通常、大腸内視鏡検査などの画像診断または大腸組織の病理学的診断が有用であることは言うまでもないが、症状としての下痢だけではなく、腹部所見を伴う腹痛や血便、発熱などもそれを疑う理由となり得る。

ICIsの投与後に認められる大腸炎などの免疫性腸炎は、動物モデルから腸管内の腸内細菌叢および食餌性抗原を標的としたエフェクターT細胞の過剰な活性化や機能的な制御性T細胞 (T_{reg}) の欠損に起因すると考えられている。また、発現時期も投与直後から数ヶ月後まで様々であり、好発時期は10週間前後とされている。しかしながら、イピリムマブ投与終了後数ヶ月経過してから発現し死亡に至った例もあることから、従来の抗がん薬によって引き起こされてきた下痢とは発現様式に大きな違いがあり、そうした可能性を加味してモニタリングすることが重要となる²⁴⁾。

PivotalなICIs単剤療法を含む第III相臨床試験やpooled analysisの結果を基に下痢の発現頻度について表3²⁵⁻³⁰⁾にまとめた。抗Programed cell death (PD)-1抗体や抗PD-L1抗体はこれまで使用頻度が高かったこともあり、メタ解析などでその有害事象のプロファイルの違いが報告されている。抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体の125試験 (20,128名) をまとめた報告では、下痢は全Gradeで9.47%であり、全ての有害事象の中でも疲労 (18.26%)、搔痒 (10.61%) について3番目に頻度が高かった (Grade 3以上に限定しても0.59%と4番目に多い事象であった)。また、ニボルマブは、ペムブロリズマブと比較して全GradeおよびGrade 3以上の有害事象の平均発現割合が高かった (オッズ比; 1.28; 95%信頼区間 (CI) [0.97~1.79]、1.30; 95%CI [0.89~2.00])。抗PD-1抗体は、抗PD-L1抗体と比較して、Grade 3以上の有害事象の平均発現割合が高かった (オッズ比; 1.58; 95%CI [1.00~2.54]) が、がん種による発現割合の差はなかったとされている³¹⁾。抗Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen (CTLA)-4抗体を含むICIsの48試験 (6,938名) のシステマチックレビューでは、抗CTLA-4抗体は、Grade 3以上の有害事象の発現において、抗PD-1抗体と比較してオッズ比; 4.0; 95%CI [3.5~4.6]であり、全Gradeの大腸炎の発現においても、オッズ比; 8.7; 95%CI [5.8~12.9]で全ての免疫関連有害事象 (immune-

表2 汎用される分子標的薬の下痢の頻度

クラス	薬剤名	All Grade (%)	Grade 3-4 (%)
抗 EGFR	ゲフィチニブ	25.9-51.6	0.9-4.9
	エルロチニブ	18-57	3.0-6.0
	アファチニブ	87-95	14.4-22.0
	オシメルチニブ	41-58	1-2
	セツキシマブ	13-80*	2-28*
	パニツムマブ	21-70*	2-20*
抗 Her2	ラパチニブ	47.4-75*	2.6-23.4*
	トラスツズマブ	7-63*	1.6-5.6*
	ペルツズマブ	48.3-66.8*	3-7.9*
Multi-targeted TKI	イマチニブ	20-26	1
	バゾパニブ	52	4
	レゴラフェニブ	34-40	5-8
	カボザンチニブ	64	12
	スニチニブ	44-55.3	5-7.8
	ソラフェニブ	43-55.3	2-7.8
	アキシチニブ	55	11
	バンデタニブ	74	10
	レンバチニブ	59	8
抗 VEGF	ベバシズマブ	20	2-6.7
	アフリベルセプト	69.2	19.3
抗 mTOR	エベロリムス	30	1-3
抗 EML4-ALK	クリゾチニブ	50-60	0
	セリチニブ	78-85	5-20
抗 MEK	トラメチニブ	45-50	0
抗 CDK4/6	パルボシクリブ	21-26	1-4
	アベマシクリブ	86-90	13-20
抗プロテオソーム	ボルテゾミブ	57	7
	カルフィルゾミブ	42.3	3.8
	イキサゾミブ	45	6
抗 PARP	オラパリブ	11-18	0

* ; 単剤および他剤との併用時の情報を統合

CDK: cyclin-dependent kinase; EGFR: epidermal growth factor receptor; EML4/ALK: echinoderm microtubule-associated protein-like 4/anaplastic lymphoma kinase; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; MEK: MAPK ERK kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; PARP: poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase; TKI: tyrosine kinase inhibitor; VEGF: vascular endothelial growth factor.

表3 免疫チェックポイント阻害薬単剤使用時における下痢の頻度

クラス	薬剤名	All Grade (%)	Grade 3-4 (%)
抗 CTLA-4 抗体	イピリムマブ	33.8	5.8
抗 PD-1 抗体	ニボルマブ	12.7	0.5
	ペムブロリズマブ	6.6	1.2
抗 PD-L1 抗体	アテゾリズマブ	15.4	0.7
	デュルバルマブ	18.3	0.6
	アベルマブ	10.2	0

related adverse events:irAE) の中で最もリスクが高かった³²⁾。下痢以外の irAE においても、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブは、抗 PD-1/PD-L1 抗体に比べて発現頻度が高いとされており、ICIs 道おしの併用によってさらにその頻度および重篤度も増加する。実際、イピリムマブとニボルマブの併用療法が多く行われている、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がんの第 III 相臨床試験における下痢の頻度は、それぞれ全 Grade および Grade 3 以上で 44.1%/9.3%²⁵⁾、17%/1.7%³³⁾、27%/4%³⁴⁾ と高頻度に認められている。

【下痢の診断・評価】

下痢の重篤度を評価する指標として、CTCAEv5.0 がある (表4)³⁾。これはあくまで臨床試験での評価を世界共通で比較検討可能にする目的で作成されているが、実地臨床においても活用されている。また、医療者評価である CTCAE だけでなく、患者自身による主体的な評価を適応した PRO (Patient-Reported Outcome)-CTCAE™ (version 1.0) の日本語版である NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS—JAPANESE Item Library Version 1.0 が利用可能となっている (表5)³⁵⁾。

上記の CTCAE はがん治療中に起こる様々な有害事象を評価する上での共通指標という意味では使いやすい反面、下痢の評価に関しては、ともすれば排便回数重視の指標とも読み取れ、便の性状や血性有無、下痢が続いている期間、便の量や腹痛等の随伴症状の有無などは必ずしも考慮されないため注意が必要である。我々薬剤師が接することの多いがん薬物治療中の下痢に関しては、発症のタイミングや使用されている抗がん薬の種類などから、その多くは治療関連のものとして推察される場合が多いことも事実である。しかし、ときにその原因が不明な非典型例では対応に苦慮するケースも散見される。本稿で

は、がん薬物療法が主な原因と考えられる治療関連の下痢 (Chemotherapy-induced diarrhea: CTID) に焦点を当てているため鑑別診断に関する詳細は割愛するが、そうした非典型例の対応を考える際には、極めて多くの鑑別疾患が想起されることも知っておく必要がある (表6)³⁶⁾。

また、担がん患者を診るという観点では、がんそれ自体の特性 (神経内分泌腫瘍、結腸がん、悪性リンパ腫、甲状腺髄様がん、膵がん (特に膵内分泌腫瘍)、褐色細胞腫等) によって下痢が引き起こされる可能性も知っておく必要があり、治療開始前の baseline での下痢の評価も重要となる。医原性のもものとしては、消化管切除、回腸ストマ造設、骨盤内放射線療法や治療関連で開始および中止された薬剤なども下痢の原因となることがあり、下痢の評価と一口に言っても、カルテから整理すべき事項や患者から聞き取るべき情報は多岐にわたる。その他にも、少量便を頻回に排出し便意促進と関連があるとされる偽性下痢 (過敏性腸症候群や直腸炎を考慮) や不随意的な便排出である便失禁 (神経筋疾患、直腸肛門の解剖学的異常も考慮) なども下痢という表現でまとめられていることもあり、実際の状況を詳細に聞くことで、症状緩和の解決の糸口になることもある。症状の聴取をする際には、便の性状に関する患者と医療者の相違が生じている可能性があれば、Bristol Scale³⁷⁾ などの視覚的な情報を加味したツールを使用することも有用と考える。また、がん薬物療法中であれば、採血での臨床検査値を比較的頻回に確認していることが多いが、下痢に特徴的な臨床検査所見はないため、重篤な下痢への進展を回避するために、脱水に伴う電解質や腎機能の変化に注意が必要となる。炎症反応や白血球数にも注意を要するが、合併した感染や抗がん薬それ自体による骨髄抑制の影響も加味して、総合的な判断が必要となる。

特殊な状況ではあるが、好中球減少性腸炎に伴う症状としての下痢にも注意を要する。好中球減少

表4 CTCAE v5.0-JCOG による下痢の評価

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ベースラインと比べて <4 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加；身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

表5 NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS—JAPANESE による下痢の評価

a. この7日の間で、下痢をすること (ゆるい便や水っぽい便) がありましたか？

0 なかった	0 ほとんどなかった	0 ときどき	0 頻繁に	0 ほとんどいつも
--------	------------	--------	-------	-----------

表6 プライマリーケアにおける下痢の鑑別³⁶⁾を改定

分類	病態・病型	鑑別診断	危険な合併症	経過	重要な病歴や検査	対応
全身性	感染性	敗血症・髄膜炎、肺炎・尿路感染症・中耳炎、骨髄内感染、胆道系感染症、トキシックショック症候群	敗血症、多臓器不全	急性	各臓器の随伴症状、画像検査、グラム染色・培養	原疾患の治療
	免疫性	アレレルギー・アナフィラキシー反応、全身性エリテマトーデス (SLE)、移植片対宿主病 (GVHD)	アナフィラキシーショック、多臓器不全	急性	抗原曝露歴、診断基準	
全身性	内分泌性	甲状腺機能亢進症、副腎不全、糖尿病性神経障害	甲状腺クリーゼ、副腎不全性ショック	慢性	随伴症状、血清ホルモン値測定	
	薬剤性	下剤乱用、抗生剤、MgやCaの制酸剤、ラクツロース、マンニトール、コルヒチン、アルコール、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)、抗癌剤	栄養障害	慢性	内服歴	薬剤の中止
全身性	虚血性	虚血性腸炎、腸間膜動脈血栓症、非閉塞性腸間膜虚血 (NOM)	急性腸症 (消化管壊死)	急性	心血管リスク因子、造影CT	原疾患の治療
	炎症性	腸重積・憩室炎・虫垂炎・消化性潰瘍、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・クローン病)、放射線腸炎	急性腸症 (消化管穿孔、Toxic megacolon)	急性	腹痛刺激徴候、内服歴や放射線治療歴	
消化管・非感染性	腫瘍性	大腸癌、消化管内分泌腫瘍 (カルチノイド腫瘍、甲状腺髄様癌等)	癌の進行	慢性	年齢・性別・生活習慣、既往歴、随伴症状、大腸内視鏡	
	食事性 (浸透圧物質性)	乳糖不耐症、難消化性甘味料、経管栄養	栄養障害	慢性	食事摂取歴	栄養変更
不明	その他	Collagenous colitis (NSIADs)、ランソプラゾール、チクロピジン、カルバマゼピン)、術後迷走神経切断・Hirschsprung 病、強皮症、短腸症候群、セリアック病	栄養障害	慢性	内服歴、治療歴、大腸内視鏡等	原疾患の治療
	不明	過敏性腸症候群 (IBS)	生活の質 (QOL) 低下、精神心理的疾患の合併	慢性	診断基準の確認	特異的治療
消化管・感染性	嘔吐下痢症	毒素 (黄色ブドウ球菌、セラウス菌、ボツリヌス菌)	脱水症	超急性 (原因曝露から4時間以内に発症、48時間以内に軽快)	食事摂取後早期の急激な嘔吐、下痢は軽い	対症療法 (脱水補正)、届出
	小腸型下痢症	ウィルス (ロタウイルス、ノロウイルスなど)	脱水症	急性 (原因曝露から12時間から2日ほど経って発症し、2週以内に軽快)	水様・非血性で悪心嘔吐強い、水様下痢、腹痛・発熱は比較的弱い	対症療法 (脱水補正土止痢剤)、届出
消化管・感染性	大腸型下痢症	細菌 (コレラ・ビブリオ・毒素原性大腸菌)	脱水症、溶血性尿毒症症候群、Toxic megacolon	急性 (原因曝露から1-3日以上経って発症)	粘液便・血性、腰痛、チネスマス、発熱	対症療法 (脱水補正土止痢剤)、届出
	非定型下痢症	輸入感染症や性感染症関連 (アメーバ赤痢、クラミジア、梅毒、淋菌、ヘルペスなど)、HIV感染症は急性経過を取り、下痢は一旦自然停止するため注意を要する。	水平感染の蔓延、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 発症	慢性 (1ヶ月以上持続)	原因により多彩	対症療法 (脱水補正土原因別治療薬)、届出

性腸炎は、主に細胞障害性抗がん薬の大量投与時に見られる急性かつ致命的な合併症の一つである。時に消化管粘膜の重度の炎症を引き起こすタキサン系（ドセタキセルやパクリタキセル）やビノレルビンとの関連性の報告が散見されており、治療強度の側面から相対的に造血器腫瘍に多いが、固形がんでも起こりうる事象である³⁸⁾。基本的には好中球数が500/ μ Lを下回る強い骨髄抑制が生じた際に起こるとされており、下痢の他にも発熱、右下腹部痛、嘔気、嘔吐などを伴うとされているが、敗血症をきたしていることは必ずしも多くないとされている。ステロイド投与などがなされている場合には、そうした症状がマスクされることもあり注意が必要である。確定診断にはCT等での腸管壁の4 mm以上の肥厚や*Clostridioides difficile* 関連腸炎やGVHD等の除外などが必要とされており、我々薬剤師が診断をするわけではないが、がん薬物療法に起因したこうした重篤な病態の概念があることを知っておくことも重要である。

現在、がん患者における下痢に関する代表的なガイドライン (GL) としては、2004年に大腸がんにおけるIFL (Irinotecan/Fluorouracil/Leucovolin) 療法での重篤な下痢の発現を契機に改定された米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO)³⁹⁾ と、2018年に最近の抗がん薬を含めて発刊された欧州臨床腫瘍学会 (European Society of Medical Oncology: ESMO)⁴⁾ から発出されたものがある。がん治療中の下痢の治療に際して両GLともに提唱しているのは、初期の評価によって、非複雑性 (軽症) と複雑性 (重症) とに判別することである。

CTCAE Gradeで1-2かつ、けいれん、嘔気・嘔吐、Performance status (PS) の低下、発熱、敗血症、好中球減少、出血および脱水等の症状を呈していないものを軽症とし、Grade 3-4もしくは1-2であっても前述のような症状が認められる際には重症に分類されている。

【下痢の治療】

細胞障害性抗がん薬、分子標的薬

CTIDの治療アルゴリズムは上記のアルゴリズムの重症度別に異なっている (図1)⁴⁾。非複雑性の下痢の場合には、経口での補水や食事内容の変更 (乳糖含有製品や高浸透圧性の健康食品の除去など)、ロペラミドの使用等が推奨されている。ロペラミドは末梢性オピオイドであることから、消化管での局所作用に留まり、全身症状を来さないと考えられており、海外での推奨投与量 (初回4 mgにて開始し、その後2-4時間毎もしくは水様便が続く限り2 mgを継続、1日最大量16 mg) と国内での添付文書上の用量 (1日2回1回1 mg; 最大2 mg/日) との乖離が著しい。もちろん添付文書上の適宜増減の範囲で、上限用量の倍量程度は患者の状況を見て許容されることが考えられるものの、海外では薬局でも手に入る簡便さもあるためか、高用量投与 (90-400 mg/日) で特段の副作用なく症状コントロールが出来た症例報告がある一方で⁴⁰⁾、過量服用 (64-1,600 mg) による重篤な心毒性 (QT延長、torsades de pointes、心停止等) の報告もある⁴¹⁾。これらの報告は、GLでの1

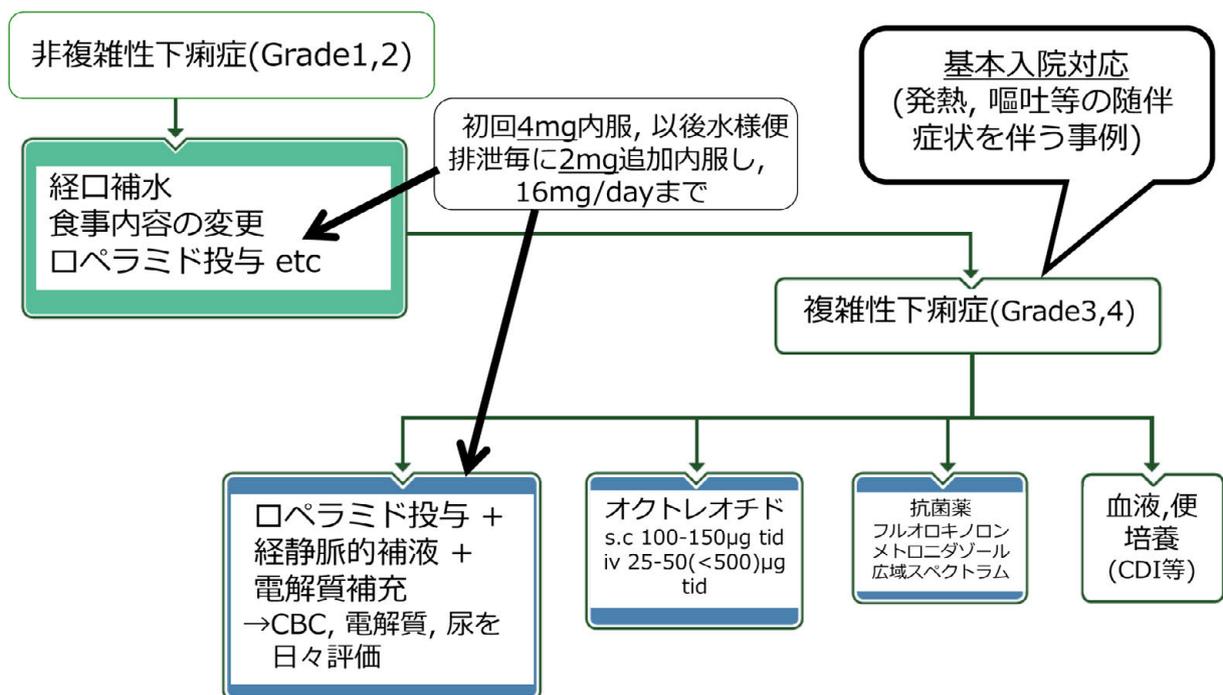


図1 下痢への対処 (治療的介入)⁴⁾
CBC: 全血球計算; CDI: *Clostridioides difficile* 感染症

日最大用量を大きく逸脱しているため、極端な事例であり必ずしも参考にはならないが、仮に下痢が必発の抗がん薬を投与されている場合であっても、患者の年齢および背景によって1日上限用量の設定は慎重に考える必要がある。

オピオイドという観点では、アヘンチンキもロペラミドの代替薬として使用可能とされており、ESMO GLでも言及されているが、10 mg/mLのモルヒネを含んでいるため、低用量(0.5 mL/回)からの少量で開始し、嘔気等の症状の発現にも注意を要する。

オクトレオチドは、複雑性(重症)の下痢、特に高用量でのロペラミド投与での改善が乏しい際に考慮される治療選択肢である。その作用機序はインスリン、グルカゴン、血管作動性腸管ペプチド(Vasoactive intestinal peptide: VIP)および胃酸の分泌を抑制することや、腸外分泌機能や運動性の抑制、消化管からの水、電解質や栄養素の吸収の増加など、複数あると考えられている。通常の使用量としては100–150 µg/回を皮下もしくは経静脈的に1日3回で開始し、反応性を見つつ500 µg/回(もしくは25–50 µg/時で持続静注)まで増量するとされている。その他フルオロウラシルの解毒剤としての経口薬のUridine Triacetateやブデソニド(副腎皮質ステロイド)、コレステラミン(胆汁吸着薬)も治療薬として言及されているが、いずれも国内では未承認もしくは適応外での使用となる⁴⁾。抗菌薬の使用に関してはあくまで複雑性の下痢を伴う重症例で、例えば好中球減少性腸炎などを疑う際に嫌気性菌までを考慮した広域スペクトラム(例:ピペラシリン/タゾバクタム等)のものを選択するなどの状況で使用されるべきであり、下痢があるから盲目的にキノロン系抗菌薬を使用するというは抗菌薬適正使用の観点からも望ましくないため、アルゴリズムの記載の解釈を誤らないようにしたい。

免疫チェックポイント阻害薬(ICIs)

下痢や大腸炎のみならず、ICIsのirAEの対応をまとめたGLは各種学会から提唱されており、筆者が知り得る限りでも国内外に日本臨床腫瘍学会(Japanese Society Medical Oncology: JSMO)⁴²⁾、ESMO⁴³⁾、ASCO⁴⁴⁾、全米総合癌センターネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)⁴⁵⁾、国際がん免疫療法学会(Society for Immunotherapy of Cancer: SITC) Toxicity Management Working Group⁴⁶⁾と複数の学術団体より発出されている。それぞれ記載内容に若干の相違があり、表7にまとめた。ICIs投与時の下痢は炎症性の症状を呈し大腸炎に進展することもあるため、細胞障害性抗がん薬や分子標的薬のそれと病態や対処が異なり、基本的には副腎皮質ステロイド薬の使用が適応となる。前述している

が、下痢以外にも腹痛、血便や発熱等も合わせて認められる際には特に注意が必要である。そのため、安易でかつ盲目的な止瀉薬(ロペラミド等)の使用は、下痢症状をマスクし症状の重症化をむしろ見逃してしまうという理由で、使用に対しての慎重論を発出しているGLもある一方で、初期対応はロペラミドを推奨しているものもあり、一様ではない。しかしながら概ね共通していることは、①Grade 1相当であればICIsを継続しつつ対症療法を試みること、②Grade 2または腹痛や血便を伴う場合にはICIsの投与を休薬(保留)し、全身性の副腎皮質ステロイド薬の投与を検討すること、③Grade 3以上では全身性の副腎皮質ステロイド薬の投与をし、その上で不応であればインフリキシマブの投与を追加すること、④Grade 3以上の場合には、原則抗CTLA-4抗体は再投与しないことなどが挙げられる。

予防的投与

イリノテカンによって生じる早発性の下痢に対しては、その発症機序から、抗コリン薬であるアトロピンの投与が推奨されている。症状発現時の使用でも速やかに効果が現れるが、一度症状を発現すると、それ以降の投与でも繰り返し同様の症状を認めることが多いため、抗がん薬の前投薬の補液等に0.25–0.5 mg程度を混合して予防的に点滴静注することも可能である。また、イリノテカンによる遅発性の下痢に対しても、腸管内のアルカリ化等を目的とした経口薬の併用療法が報告されており、炭酸水素ナトリウム:2 g/日、ウルソデオキシコール酸300 mg/日、酸化マグネシウム2–4 g/日の服用が必要とされている⁴⁷⁾。また、本邦で行われた半夏瀉心湯(シスプラチン/イリノテカン療法開始3日以上前から7.5 g/日で毎食前に21日間継続服用;試験群)によるランダム化比較試験においては、コントロール群に比してGrade 3–4の重篤な下痢の発現を有意に抑制したという一方で、下痢の頻度や持続期間については差がないとされている⁴⁸⁾。

分子標的薬の中でも、下痢の頻度および重篤度ともに高くほぼ必発とされているアベマシクリブにおいて、あくまで前向き臨床試験の報告であり確立された方法ではないが、アベマシクリブ開始後4週間はロペラミド1回2 mgを12時間毎に予防投与している報告もある⁴⁹⁾。

【まとめと今後の展望】

CTIDの治療および予防において、制吐薬などに比べて近年画期的な薬剤が創出されているわけでもなく、その意味では支持療法としての手駒が少ないことは事実である。一方で、免疫チェックポイント

表7 各種学術団体より発出されている免疫関連有害事象 (irAE) ガイドラインにおける下痢・大腸炎のまとめ

	JSMO	ESMO	ASCO	NCCN	SITC
ICIsの投与継続/再投与	・継続	・継続	・継続 休薬したとしてもGrade 1以上に悪化しなければ再開可能	・継続 (休薬を検討しても良い)	・継続
止瀉薬の使用可否	・記載なし	・ロペラミドの記載あり	・記載なし	・ロペラミド2-3日間の記載あり	・適応となるが感染症の精査は要で、使用を強く推奨しない
Grade 1	<p>・補水</p> <p>・高繊維食、乳糖等避ける</p> <p>・14日以上継続する場合には、PSL 0.5-1 mg/kg/day or プデニン2ド (適応外) 9 mg の経口投与を開始 (血性下痢がなければ)</p> <p>・脱水のモニタリング</p> <p>・食事内容の変更</p> <p>・患者/介護者との電話による迅速な連絡体制の促進</p> <p>・遅延する場合には消化器科医へのコンサルテーションを検討</p>	<p>・補水</p> <p>・症状悪化について綿密なモニタリング</p>	<p>・脱水のモニタリング</p> <p>・食事内容の変更</p> <p>・患者/介護者との電話による迅速な連絡体制の促進</p> <p>・遅延する場合には消化器科医へのコンサルテーションを検討</p>	<p>・補水</p> <p>・症状モニタリング (改善しなければ便培養等の感染症の精査を)</p> <p>・症状遅延または増悪する場合には、ラクソフェリンを確認し、陽性であればGrade 2として取り扱う、陰性でかつ感染症が否定されていればGrade 1として治療し、メサラジン、コレスチラミン (適応外) を追加投与する</p>	<p>・継続を保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・副腎皮質ステロイドが10 mg/day以下に減り、かつGrade 1未満に症状改善を認めた場合に、抗PD-(L)1抗体;再開、抗CTLA-4抗体と抗PD-(L)1抗体の併用の場合;抗PD-(L)1抗体のみ再開、ICIsの使用減量は推奨されない</p>
対処方法	<p>・Grade 1以下になるまで投与保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・抗CTLA-4抗体は永続的な中止を考慮</p> <p>・抗PD-(L)1抗体はGrade 1以下に回復で再開考慮</p>	<p>・Grade 1以下になるまで保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・消化器科医へのコンサルテーションを検討</p>	<p>・抗CTLA-4抗体は永続的な中止を考慮</p> <p>・抗PD-(L)1抗体はGrade 1以下に回復で再開考慮</p> <p>・Grade 1以下になるまで保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・消化器科医へのコンサルテーションを検討</p>	<p>・抗PD-(L)1抗体は投与保留し、Grade 1以下に回復で再開考慮</p>	<p>・継続を保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・副腎皮質ステロイドが10 mg/day以下に減り、かつGrade 1未満に症状改善を認めた場合に、抗PD-(L)1抗体;再開、抗CTLA-4抗体と抗PD-(L)1抗体の併用の場合;抗PD-(L)1抗体のみ再開、ICIsの使用減量は推奨されない</p>
ICIsの投与継続/再投与	<p>・Grade 1以下になるまで投与保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・抗CTLA-4抗体は永続的な中止を考慮</p> <p>・抗PD-(L)1抗体はGrade 1以下に回復で再開考慮</p>	<p>・Grade 1以下になるまで保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・消化器科医へのコンサルテーションを検討</p>	<p>・抗CTLA-4抗体は永続的な中止を考慮</p> <p>・抗PD-(L)1抗体はGrade 1以下に回復で再開考慮</p> <p>・Grade 1以下になるまで保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・消化器科医へのコンサルテーションを検討</p>	<p>・抗PD-(L)1抗体は投与保留し、Grade 1以下に回復で再開考慮</p>	<p>・継続を保留 (基本的に外来管理)</p> <p>・副腎皮質ステロイドが10 mg/day以下に減り、かつGrade 1未満に症状改善を認めた場合に、抗PD-(L)1抗体;再開、抗CTLA-4抗体と抗PD-(L)1抗体の併用の場合;抗PD-(L)1抗体のみ再開、ICIsの使用減量は推奨されない</p>
止瀉薬の使用可否	<p>・ロペラミドは適切な治療開始の遅れで重症化の懸念あり注意との記載あり</p>	<p>・記載なし</p>	<p>・感染が否定されていければロペラミド等の使用は許容</p>	<p>・記載なし</p>	<p>・2-3日の経過観察で軽快しなかった場合には投与を推奨しない</p>
Grade 2	<p>・消化器専門医と協議</p> <p>・PSL換算0.5-1 mg/kg/dayの全身性ステロイドを経口または経静脈投与で直ちに開始</p> <p>・上記で症状悪化、もしくは3-5日以内に改善乏しい場合はGrade 3として扱う</p> <p>・Grade 1に回復したら30日以上かけてステロイド漸減</p>	<p>・8日以上遅延していれば、PSL 0.5-1 mg/kg/day or プデニン2ド 9 mg の経口投与を開始 (血性下痢がなければ)</p> <p>・72時間毎に患者とのコンタクトを取る</p>	<p>・限られた症例にのみPSL 10 mg/day以下の経口投与を開始</p> <p>・下痢が継続する患者についてはPSL 1 mg/kg/day (or 等価のステロイド) で開始、Grade 1以下に改善した場合には、少なくとも4-6週間かけてステロイドの漸減</p> <p>・大腸内視鏡検査はインフリキシマブの早期治療の必要性を判別する手段として有効であり強く推奨される</p>	<p>・PSL/mPSL 1 mg/kg/dayで開始、2-3日して改善なければ2 mg/kg/dayへ増量</p> <p>・増量しても改善に乏しければインフリキシマブ or ベドリスマブの追加を検討</p>	<p>・消化器科医へのコンサルテーションを検討 (便培養、便潜血陰性の場合)</p> <p>・下痢のみならず2-3日経過観察だが、症状悪化、もしくは腹痛等の大腸炎症状があれば直ちにPSL 1 mg/kg/day (or 等価のmPSL) で開始</p> <p>・上記で48時間治療しても改善なければ直ちにPSL 2 mg/kg/day (or 等価のmPSL) へ増量、改善した場合には、4-6週間かけてステロイドの漸減</p>
対処方法	<p>・PSL換算0.5-1 mg/kg/dayの全身性ステロイドを経口または経静脈投与で直ちに開始</p> <p>・上記で症状悪化、もしくは3-5日以内に改善乏しい場合はGrade 3として扱う</p> <p>・Grade 1に回復したら30日以上かけてステロイド漸減</p>	<p>・8日以上遅延していれば、PSL 0.5-1 mg/kg/day or プデニン2ド 9 mg の経口投与を開始 (血性下痢がなければ)</p> <p>・72時間毎に患者とのコンタクトを取る</p>	<p>・限られた症例にのみPSL 10 mg/day以下の経口投与を開始</p> <p>・下痢が継続する患者についてはPSL 1 mg/kg/day (or 等価のステロイド) で開始、Grade 1以下に改善した場合には、少なくとも4-6週間かけてステロイドの漸減</p> <p>・大腸内視鏡検査はインフリキシマブの早期治療の必要性を判別する手段として有効であり強く推奨される</p>	<p>・PSL/mPSL 1 mg/kg/dayで開始、2-3日して改善なければ2 mg/kg/dayへ増量</p> <p>・増量しても改善に乏しければインフリキシマブ or ベドリスマブの追加を検討</p>	<p>・PSL/mPSL 1 mg/kg/dayで開始、2-3日して改善なければ2 mg/kg/dayへ増量</p> <p>・増量しても改善に乏しければインフリキシマブ or ベドリスマブの追加を検討</p>

表7 つづき

	JSMO	ESMO	ASCO	NCCN	SITC
止瀉薬の使用可否	<ul style="list-style-type: none"> 抗CTLA-4抗体は永続的な中止 抗PD-(L)1抗体はGrade 1以下に回復で再開考慮 	<ul style="list-style-type: none"> 継続を保留 抗CTLA-4抗体の再導入は再発のリスクが高いため個別に検討すべき 	<ul style="list-style-type: none"> 抗CTLA-4抗体は永続的な中止すべき 抗PD-(L)1抗体はGrade 1以下に回復で再開考慮 Grade 1以下になるまで保留（入院を考慮する） 	<ul style="list-style-type: none"> 抗CTLA-4抗体は中止 抗PD-(L)1抗体単剤はGrade 1以下になっていれば再開検討 入院での症状緩和を検討 	<ul style="list-style-type: none"> 継続を保留（入院を考慮する）
処方方法	<ul style="list-style-type: none"> ロペラミドは適切な治療開始の遅れで重症化の懸念あり注意 消化器専門医と協議 PSL換算1-2 mg/kg/dayの全身性ステロイドを経脈投与 上記で3日以内に改善乏しいor改善後に再増悪した場合、インフリキシマブ5 mg/kgの追加を検討 Grade 1に回復するまで同用量のステロイド投与の継続、改善後は4週間以上かけて漸減 	<ul style="list-style-type: none"> 直ちに(m)PSL 1-2 mg/kg/dayを経脈投与で治療開始(Grade 2で72時間治療しても改善なかった場合も含む) 基本入院での管理 	<ul style="list-style-type: none"> 入院を考慮するか、または脱水症または電解質の不均衡のある患者の外来施設を検討する PSL 1-2 mg/kg/day (or 等価のステロイド)で開始、Grade 1以下に改善した場合には、少なくとも4-6週間かけてステロイドの漸減 上記で3-5日経過後も改善なければインフリキシマブ等を考慮 	<ul style="list-style-type: none"> mPSL 1-2 mg/kg/dayの経脈投与で治療(2日間) 2日間で反応しない場合には、インフリキシマブ or ベドリスマブを追加投与することを積極的に考慮する 	<ul style="list-style-type: none"> 血液、便の培養による感染症の精査、炎症マーカーや画像、内視鏡検査、消化器専門医へのコンサルテーション 直ちにPSL換算1-2 mg/kg/day (or 等価のmPSL)の全身性ステロイドの経脈投与を開始 上記で改善した場合には、4-6週間かけてステロイドの漸減、改善なければPSL 2 mg/kg/day (or 等価のmPSL)を3日間投与、他の抗炎症薬（インフリキシマブ 5 mg/kg, ベドリスマブ）の追加を考慮
Grade 3					
止瀉薬の使用可否	<ul style="list-style-type: none"> 継続を保留 抗CTLA-4抗体の再導入は、再発のリスクが高いため個別に検討すべき 	<ul style="list-style-type: none"> ロペラミドを4 mgで開始し、その後毎食前30分と下痢の都度2 mgを追加し、下痢なしが12時間継続するまで(1日16 mgを上限) 	<ul style="list-style-type: none"> 永続的な中止 臨床的に必要とされる場合入院させるべきである。外来で管理されている患者は非常に注意深い監視が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 永続的な中止 入院での症状緩和を検討 	<ul style="list-style-type: none"> 永続的な中止（入院での治療）
Grade 4					
止瀉薬の使用可否	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし 	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし 	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし 	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし 	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし
処方方法	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3に同じ 	<ul style="list-style-type: none"> (m)PSL 1-2 mg/kg/dayで72時間治療しても改善なかった場合には、インフリキシマブやミノコフェノール酸モフェチル (MMF) やタクロリムスも考慮 	<ul style="list-style-type: none"> mPSL 1-2 mg/kg/day (or 等価のステロイド)を症状がGrade 1以下に改善するまで継続し、4-6週かけて漸減、2-3日しても改善しなければ、早急にインフリキシマブ5-10 mg/kg、それにも不応であればベドリスマブの投与を検討 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3に同じ 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3に同じ

PSL: プレドニゾン; mPSL: メチルプレドニゾン.

阻害薬の登場によって、多くのがん種で治療体系が大きく変化しつつあり、その有害事象の中でも下痢や大腸炎は頻度こそ必ずしも高くはないが、致死的な症例の報告も散見される。CTIDの治療そのものはロペラミドでの対症療法だけでは十分でなく、特に今後増えてくるであろう免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬などの機序の異なる薬剤どおしの併用療法の際の有害事象において、どちらの薬剤の可能性がより原因として確からしいのかを判断する素養も重要になってくる。前述の通り、それは対処方法が異なるからに他ならず、がん患者に多く接する薬剤師にとって、薬学的な知識や経験を生かすべく積極的な介入が望まれる。

引用文献

- 1) Diarrhoeal disease World Health Organization definition [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>]
- 2) アンソニー S ファウチ. 下痢ハリソン内科学第3版 (原著第17版) メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009.
- 3) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v5.0-JCOG) 2017 [Available from: http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20190905_v22_1.pdf]
- 4) Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernet S, Trippa F, Schuler U, Snegovoy A, Jordan K, Ripamonti CI: Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2018; 29: iv126-iv42.
- 5) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL; Irinotecan Study Group: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group, *N Engl J Med* 2000; 343(13): 905-914.
- 6) Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study, *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 229-237.
- 7) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest, *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1670-1676.
- 8) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study, *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4779-4786.
- 9) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 重度の下痢 厚生労働省; 平成22年3月.
- 10) Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28, *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(7): 497-504.
- 11) Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R, Cassidy J, Dirix L, Twelves C, Allman D, Seitz JF, Schölmerich J, Burger HU, Verweij J: Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study, *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1337-1345.
- 12) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial, *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
- 13) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine, *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691-1703.
- 14) Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Llorca F, Boige V, Deutsch E, Massard C, Armand JP, Soria JC: Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy, *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(5): 268-278.
- 15) Uribe JM, Gelbmann CM, Traynor-Kaplan AE, Barrett KE: Epidermal growth factor inhibits

- Ca(2+)-dependent Cl⁻ transport in T84 human colonic epithelial cells, *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 1): C914–C922.
- 16) Bowen JM: Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients, *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7(2): 162–167.
- 17) Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER, Molino L, Di Cosimo S, Garassino M, Ripamonti CI: Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature, *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 90(2): 165–179.
- 18) Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, *N Engl J Med* 2017; 376(7): 629–640.
- 19) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators: Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125.
- 20) Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr.: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study, *Lancet* 2017; 389(10072): 917–929.
- 21) Hida T, Seto T, Horinouchi H, Maemondo M, Takeda M, Hotta K, Hirai F, Kim YH, Matsumoto S, Ito M, Ayukawa K, Tokushige K, Yonemura M, Mitsudomi T, Nishio M: Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9, *Cancer Sci* 2018; 109(9): 2863–2872.
- 22) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma, *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2487–2498.
- 23) Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group: Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, *N Engl J Med* 2016; 374(17): 1621–1634.
- 24) オブジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際 irAE アトラス [Available from: <https://www.iraeatlas.jp/colitis/early-detection/inspection-flowchart.html>]
- 25) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma, *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34.
- 26) Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C: Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma, *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 785–792.
- 27) Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, Sun W, Jalal SI, Shah MA, Metges JP, Garrido M, Golan T, Mandala M, Wainberg ZA, Catenacci DV, Ohtsu A, Shitara K, Geva R, Bleeker J, Ko AH, Ku G, Philip P, Enzinger PC, Bang YJ, Levitan D, Wang J, Rosales M, Dalal RP, Yoon HH: Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial, *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013.
- 28) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinarav F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara

- DR; OAK Study Group: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 2017; 389(10066): 255–265.
- 29) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919–1929.
 - 30) Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D' Angelo SP, Shih KC, Lebbé C, Linette GP, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, Chin K, Mahnke L, von Heydebreck A, Cuillerot JM, Nghiem P: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial, *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1374–1385.
 - 31) Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML: Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Oncol* 2019; 5(7): 1008–1019.
 - 32) Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR: Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review, *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2377–2385.
 - 33) Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, Park K, Alexandru A, Lupinacci L, de la Mora Jimenez E, Sakai H, Albert I, Vergnenegre A, Peters S, Syrigos K, Barlesi F, Reck M, Borghaei H, Brahmer JR, O' Byrne KJ, Geese WJ, Bhagavatheeswaran P, Rabindran SK, Kasinathan RS, Nathan FE, Ramalingam SS: Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2019; 381(21): 2020–2031.
 - 34) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma, *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1290.
 - 35) NCI- PRO-CTCAE™ ITEMS—JAPANESE Item Library Version 1.0 [Available from: https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf]
 - 36) 佐藤健太. 下痢・便秘症. 日本プライマリ・ケア連合学会誌. 2012; 35(1): 56–65.
 - 37) Pares D, Comas M, Dorcaratto D, Araujo MI, Vial M, Bohle B, Pera M, Grande L: Adaptation and validation of the Bristol scale stool form translated into the Spanish language among health professionals and patients, *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(5): 312–316.
 - 38) Neshler L, Rolston KV: Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy, *Clin Infect Dis* 2013; 56(5): 711–717.
 - 39) Benson AB III, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr., McCallum R, Mitchell EP, O' Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea, *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2918–2926.
 - 40) Mackowski A, Chen HK, Levitt M: Successful management of chronic high-output ileostomy with high dose loperamide, *BMJ Case Rep* 2015; 2015(apr22 1): 2015.
 - 41) de Lemos ML, Guenter J, Kletas V: Loperamide and cardiac events: Is high-dose use still safe for chemotherapy-induced diarrhea? *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(8): 634–636.
 - 42) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第2版: 金原出版; 2019.
 - 43) Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2017; 28: iv119–iv42.
 - 44) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD,

- Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714–1768.
- 45) Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 1.2020 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf]
- 46) Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO III, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group: Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group, *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95.
- 47) Takeda Y, Kobayashi K, Akiyama Y, Soma T, Handa S, Kudoh S, Kudo K: Prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients, *Int J Cancer* 2001; 92(2): 269–275.
- 48) Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, Kano Y, Tominaga K: Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer, *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51(5): 403–406.
- 49) Martin M, Hurvitz SA, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, Rostorfer R, et al.: Final results of NeoMONARCH: A phase 2 neoadjuvant study of abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer (BC). 40th San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)2018. p. PD5-01.

JASPO 奨励賞の授与について

一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会 理事長
加藤 裕芳

日本臨床腫瘍薬学会 (JASPO) の定款の目的には、がんの薬物療法に関する学術研究を進歩させ、科学的根拠のあるがん薬物療法の開発および普及を推進するとあります。この度、橋本浩伸氏らの研究論文が「THE LANCET Oncology」に掲載されました。とても喜ばしいことだと思っております。つきましては、その功績をたたえるべく学会から橋本氏に奨励賞を授与することが、2月の理事会において決定しました。授与式を学術大会2020の懇親会にて行い、多くの皆様方にご報告申し上げる予定でございましたが、大会中止によりそれが叶わず、本日がん研究センター中央病院におきまして、橋本氏に授与したことをご報告申し上げます。

橋本氏らの研究グループは、医師・薬剤師主導の第Ⅲ相ランダム化比較試験において、抗がん剤治療における悪心・嘔吐の予防薬としてオランザピン5mgの有用性を明らかにし、新たな制吐療法を示しました。これにより、多くのがん患者がより苦痛のない抗がん剤治療を受けることが可能になったと思います。

これからも会員の皆様方の学術研究が益々盛んになることを願っております。

受賞者：橋本 浩伸 (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)

論文題名：Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

雑誌名：The Lancet. Oncology. 2020 Feb; 21(2); 242-249.

2020年6月10日



J-FORCE 試験

橋本浩伸

1. はじめに

化学療法誘発性悪心・嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting、以下「CINV」) は患者にとって非常に不快な有害事象の一つである。

CINV の発現頻度は、使用する抗がん薬の催吐性に大きく影響され、高度催吐性 (Highly emetogenic chemotherapy:HEC) に分類される抗がん薬治療において制吐療法を施さなかった場合、嘔吐発現割合は9割を超えるとされている¹⁾。催吐性分類は National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、Multi Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)、American Society Clinical Oncology (ASCO)、日本癌治療学会のガイドラインのいずれにおいても同様の記載であり²⁻⁵⁾、CINV への考え方は、世界的にはほぼ統一されていると言える。

HEC における悪心・嘔吐対策は、治療継続や悪心・嘔吐により患者の生活の質が低下に関係する事から、そのマネジメントは医療従事者にとって重要な課題であると言える。

2. HEC に対する標準治療

日本癌治療学会から発刊されている制吐薬適正使用ガイドラインにおける HEC に対する制吐療法では、セロトニン (5-hydroxytryptamine 3: 5HT₃) 受容体拮抗薬、ニューロキニン-1 (NK₁) 受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド (デキサメタゾン Dexamethasone: DEX) の3剤併用が推奨されている⁵⁾。

HEC を対象とした3つの第III相試験において、第1世代の5HT₃-RA であるオンダンセトロンと DEX の2剤併用に比べアプレピタント (APR) を加

表1 HEC を対象とした APR の有効性を検証する第III相試験の結果

筆頭著者	制吐療法	CR 割合 (全期間)
Hesketh	オンダンセトロン+DEX+ APR/placebo	72.7% vs. 52.3%, p< 0.001
Poli-Bigelli	オンダンセトロン+DEX+ APR/placebo	62.7% vs. 43.3%, p< 0.001
Chawla	オンダンセトロン+DEX+ APR/placebo	71.0% vs. 43.7%, p< 0.05

えた3剤併用の制吐療法が、全期間の CR 割合において有意な改善が証明された (表1)⁶⁻⁸⁾。

また、第2世代の5HT₃-RA であるパロノセトロン (PALO) は、血漿中消失半減期が約40時間と長く、今までの第1世代の5HT₃-RA (グラニセトロン (GRA)、オンダンセトロン、アザセトロン) と比べ、特に遅発期の悪心・嘔吐に抑制効果を示すと考えられ臨床導入された。日本では APR の薬事承認前に、HEC を対象とした制吐療法として、第1世代の5HT₃-RA である GRA と DEX の制吐療法と、第2世代の5HT₃-RA である PALO と DEX の制吐療法に関する第III相比較試験 (PROTECT 試験) が実施された。その結果、GRA 群の嘔吐なしかつレスキュー薬使用なし (Complete Response: CR) の割合の急性期73.3%、遅発期44.5%、全期間40.4% に対して、PALO 群の CR 割合は急性期75.3%、遅発期56.8%、全期間51.5% であり、遅発期と全期間において有意に良好であることが示された⁹⁾。

制吐薬適正使用ガイドラインによれば、HEC での標準制吐療法としては、APR+5HT₃-RA+DEX の3剤併用が推奨されている。APR は1日目125 mg (2、3日目80 mg)、静注の場合は150 mg と5HT₃-RA+DEX 9.9 mg 静注 (12 mg 経口) (2-4日目8 mg 経口) が推奨されている。HEC に対する制吐療法として、APR+5HT₃-RA+DEX における、5HT₃-RA の第1世代 (GRA) と第

2世代 (PALO) を比較する第 III 相試験 (TRIPLE 試験) が行われた¹⁰⁾。主要評価項目である、全期間の CR 割合は GRA 群 59%、PALO 群 66% (odds ratio 1.35, 95%CI 0.99-1.82, p=0.0539) と PALO の優越性は示されなかったが、副次評価項目である遅発期の CR 割合は GRA 群 59%、PALO 群 67% (odds ratio 1.45, 95%CI 1.07-1.96, p=0.0142) と PALO 群が良好であり、同ガイドラインにおいても HEC の CINV の予防として、APR+5HT₃-RA+DEX の 3 剤併用には PALO が好まれるとされている⁵⁾。

3. オランザピン

非定型抗精神病薬であるオランザピン (Olanzapine: OLZ) はドパミン、セロトニン、アドレナリン、ヒスタミン、ムスカリンなどのさまざまな受容体に対して拮抗作用を示す。このような作用機序は吐き気や嘔吐を抑制する可能性が高いと考えられており、制吐剤として研究されてきた。ASCO、NCCN ガイドラインでは CDDP を含む高度催吐性リスク抗がん薬に対しては 5HT₃ 受容体拮抗薬+NK₁ 受容体拮抗薬+DEX に OLZ の併用が提示されている。その投与量は 10 mg であり、ASCO、NCCN ガイドラインにおいても高齢者や過剰な鎮静を経験した症例では 5 mg を考慮すべきと述べられている^{2,4)}。本邦においても公知申請により 2017 年 6 月から制吐薬として使用できるようになった。制吐薬適正使用ガイドラインでは、推奨用量や使用方法については未だ検証中としており、適切な患者への慎重な投与を求めている。

4. J-FORCE 試験

国外における OLZ の投与量は 10 mg でありその根拠となる第 III 相試験は Navari らにより報告され、アプレピタント、5HT₃-RA、DEX への OLZ の上乗せ効果を検証する事を目的に実施された。主要評価項目である悪心なし、副次評価項目である CR 割合の全ての期間において優越性が検証された¹¹⁾。

一方、日本国内の日常診療では OLZ 5 mg が広く用いられており、HEC であるシスプラチン (CDDP) レジメンを対象に APR、5HT₃-RA、DEX、OLZ 5 mg の有効性および安全性を評価する第 II 相試験が実施され、いずれの試験においても有効性が確認された。特に国立がん研究センターを中心に 6 施設の共同による APR、5HT₃-RA、DEX に OLZ 10 mg または 5 mg 上乗せした場合の有効性と安全性評価するランダム化第 II 相試験の結果では主要評価項目を遅発期の CR 割合とし 10 mg 群で 78%、5 mg 群で 86% であった¹²⁾。一方、有害事象である眠気は 10 mg 群で 53%、5 mg 群で 46% であったことから 5 mg を有望な用量と判断し、5HT₃-RA、DEX への OLZ 5 mg の上乗せ効果を検証するプラセボ対照二重盲検ランダム化第 III 相比較試験 (J-FORCE 試験) を計画した。

主要評価項目は遅発期の CR 割合とし予定登録症例数 690 例を国内 30 施設の参加のもと 2 年の予定登録期間で実施された (図 1)。約 1 年半で 710 例 (オランザピン群 356 例、プラセボ群 354 例) の登録を得た。プロトコール治療未実施例 4 例と治療 1 日目で試験中止となった 1 例を除いた 705 例 (オランザピン群 354 例、プラセボ群 351 例) を有効性の解析対象集団とした。遅発期の CR 率はオランザピン群

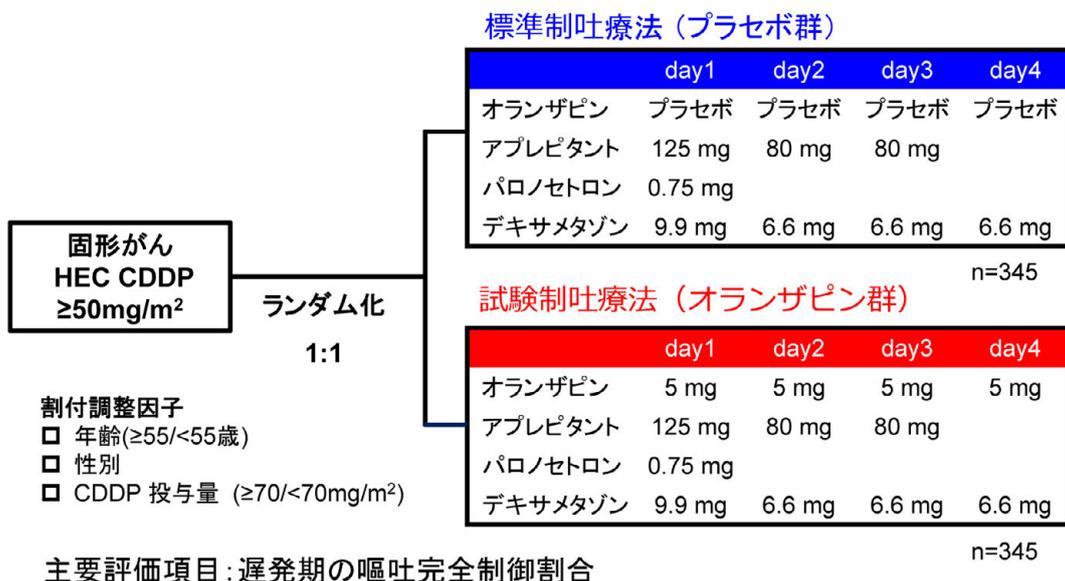


図 1 J-FORCE 試験シエマ

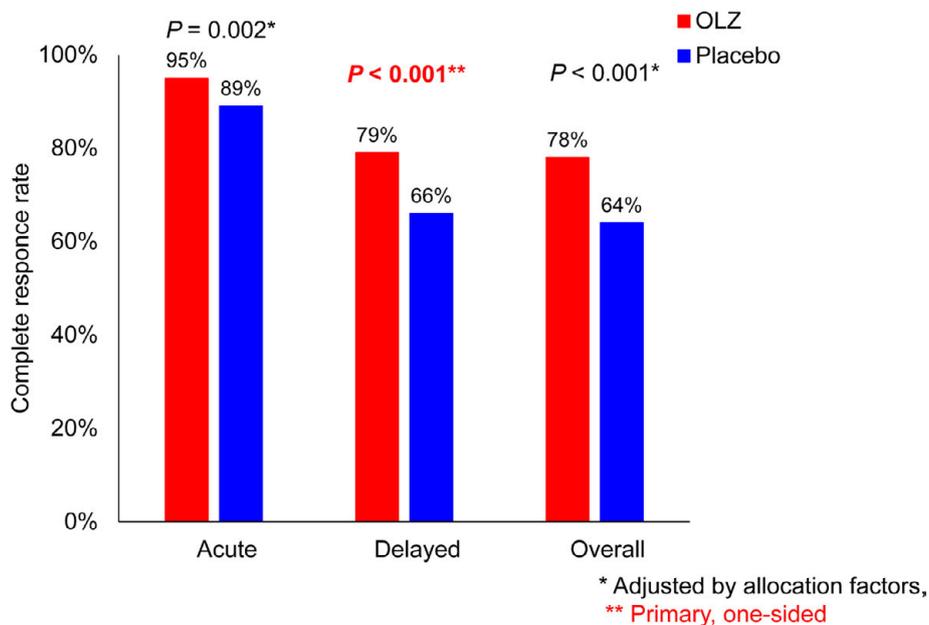


図2 J-FORCE 試験 CR 割合

表2 治療関連有害事象

	オランザピン 5 mg (n = 355)				プラセボ (n = 351)				P value*
	All Gr* (%)	Gr 1(%)	Gr 2(%)	Gr 3(%)	All Gr* (%)	Gr 1(%)	Gr 2(%)	Gr 3(%)	
便秘	52 (15)	32 (9)	19 (5)	1 (0.3)	37 (11)	21 (6)	16 (5)	0	0.157
しゃっくり	35 (10)	31 (9)	4 (1)	0	21 (6)	19 (5)	2 (0.6)	0	0.070
眠気	153 (43)	137 (39)	15 (4)	1 (0.3)	116 (33)	103 (29)	13 (4)	0	0.011
不眠	17 (5)	15 (4)	2 (0.6)	0	26 (7)	22 (6)	4 (1)	0	0.149
めまい	29 (8)	28 (8)	1 (0.3)	0	11 (3)	11 (3)	0	0	0.004
口喝	73 (21)	73 (21)	1 (0.3)	0	32 (9)	32 (9)	0	0	<0.001

CTCAE v4.0 *Exact P value

79%、プラセボ群66% (P<0.001) であり CDDP を含む高度催吐性抗がん薬においては標準3剤に OLZ 5 mg の上乗せ効果が検証された (図2)¹³⁾。

有害事象は、Grade3 の治療関連 adverse event として便秘 (constipation) と傾眠 (somnia) を OLZ 群で1例ずつ認めた。全 Grade では傾眠、ふらつき、口喝が OLZ 群で多く認められた (表2)。

5. おわりに

今回 J-FORCE 試験を紹介した。嘔吐なしの割合は8割と成績は向上している。しかし、臨床現場ではオランザピンを併用した4剤を用いても悪心・嘔吐に悩まされる患者を目の当たりにすることがあり、更なる研究、現在得られている知見を十分に活用できるように普及する事が重要であると考えます。

引用文献

1) Richardson JL, Kris MG, Levine A: The influence of

symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy, *J Clin Oncol* 1988; 6(11): 1746-1752.

- 2) National comprehensive cancer network (2019) Antiemesis. In: NCCN clinical practice guidelines in oncology version 1. 2019-February 28, 2019. Available via the National comprehensive cancer network. <https://www.nccn.org/>. Accessed 4 Apr 2019
- 3) MASCC/ESMO antiemetic guidelines. Hillerod, Denmark: Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2013 (<http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>).
- 4) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al.: American Society of Clinical Oncology practice guideline update, *J Clin Oncol* 2017; 35: 3240-3261.
- 5) 日本癌治療学会：制吐薬適正使用ガイドライン。第2版，金原出版，東京，2015年，19，24-25.
- 6) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG,

- Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ; Aprepitant Protocol 052 Study Group: The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group, *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4112–4119.
- 7) Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F; Aprepitant Protocol 054 Study Group: Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America, *Cancer* 2003; 97(12): 3090–3098.
 - 8) Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, Schmidt C, Taylor A, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ: Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting, *Cancer* 2003; 97(9): 2290–2300.
 - 9) Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, Inoue K, Kitagawa C, Ogura T, Mitsuhashi S: Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial, *Lancet Oncol* 2009; 10(2): 115–124.
 - 10) Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, Shimada Y, Arata K, Matsui R, Goto K, Takiguchi T, Ohyanagi F, Kogure Y, Nogami N, Nakao M, Takeda K, Azuma K, Nagase S, Hayashi T, Fujiwara K, Shimada T, Seki N, Yamamoto N: Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study, *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1601–1606.
 - 11) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM, Loprinzi CL: Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *N Engl J Med* 2016; 375(2): 134–142.
 - 12) Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, Ohyanagi F, Takiguchi T, Takeda K, Nakao M, Sakai H, Nakayama T, Minato K, Arai T, Suzuki K, Shimada Y, Nagashima K, Terakado H, Yamamoto N: A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy, *Int J Clin Oncol* 2018; 23(2): 382–388.
 - 13) Hashimoto H, Abe M, Nakao M, Mizutani H, Sakata Y, Fujita Y, Nishimura T, Hirano K, Okada H, Inui N, Sakata Y, Iihara H, Zenda S, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Yanai T, Iwasa S, Yamamoto N, Ohe Y: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating olanzapine 5 mg combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: J-FORCE Study, *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 11503–11503.

日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021



ONE TEAM

がんに立ち向かう心を一つに!

会期

2021年 3月6日(土)~7日(日)

会場

幕張メッセ国際会議場 〒261-8550 千葉市美浜区中瀬 2-1

大会長

山口 正和 (国立がん研究センター中央病院 薬剤部)

実行委員長

米村 雅人 (国立がん研究センター東病院 薬剤部)

<https://convention.jtbcom.co.jp/jaspo2021/>

JASPO 2021





一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会