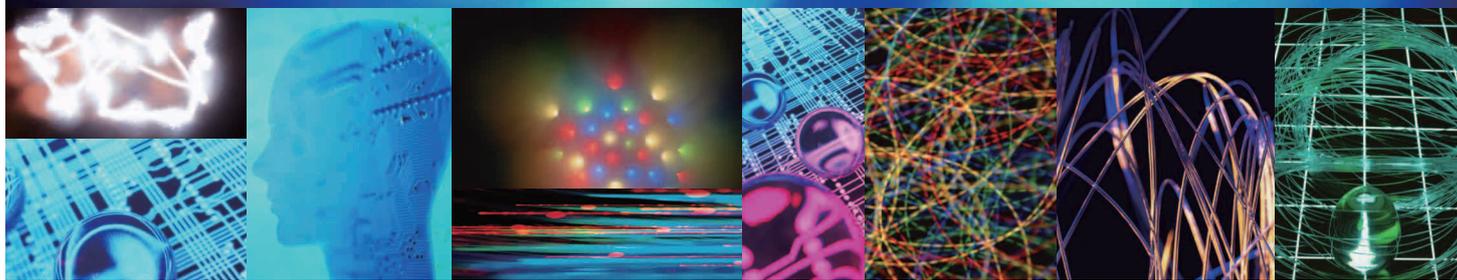


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **37**

2024年7月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

原著

リツキシマブによるインフュージョンリアクション予防に対する前投薬の検討

黒田 章敬¹, 原田 拓², 福永 貴志¹ 1

1 練馬光が丘病院薬剤室 2 練馬光が丘病院総合診療科

アベマシクリブ投与後の血清クレアチニン値と治療効果および副作用に関する後方視的検討

大橋 邦央¹, 樋口 文子², 筒井 佑紀², 藤田 隼輔³, 安 武夫⁴ 6

1 独立行政法人国立病院機構九州医療センター薬剤部 2 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター薬剤部
3 独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター薬剤部 4 明治薬科大学薬学教育研究センター臨床薬学部門

保険薬局薬剤師によるテレフォンプォローアップが注射抗がん薬投与患者の処方内容に及ぼす影響

中村 俊貴^{1,2}, 爲我井 一統¹, 坂本 岳志¹
境 美智順¹, 木村 雅彦¹, 平山 武司^{2,3} 16

1 あけぼのファーマシーグループあけぼの薬局 2 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター
3 北里大学北里研究所病院薬剤部

症例報告

レゴラフェニブによる多形紅斑を生じた後に再投与を行った大腸癌患者の2症例

廣岡 賢輔¹, 草野 由記美¹, 齋藤 博昭², 清水 浩幸¹ 23

1 鳥取赤十字病院薬剤部 2 鳥取赤十字病院外科

リツキシマブによるインフュージョンリアクション予防に対する前投薬の検討

黒田章敬^{1,†}, 原田 拓², 福永貴志¹
Akinori Kuroda^{1,†}, Taku Harada², Takashi Hukunaga¹

Consideration of Premedication for Prevention of Infusion Reactions Caused by Rituximab

Abstract

In this single-center, retrospective, observational study, we investigated the efficacy of loratadine as a prophylactic agent against infusion-related reactions (IRs) during rituximab (RTX) administration. The study involved patients who were premedicated with diphenhydramine, d-chlorpheniramine maleate, or loratadine as an IR prophylactic agent prior to their first dose of RTX at Nerima Hikarigaoka Hospital between January 2017 and June 2022. We recorded the data of patient-specific variables including age, sex, medical history, presence or absence of regular steroid administration, and IR incidence. We performed intergroup comparison of IR rates between patients receiving first-generation (diphenhydramine and d-chlorpheniramine maleate) and those receiving second-generation H1-receptor antagonists (specifically loratadine) for the prophylaxis of IR. In this single-center retrospective observational study, the incidence of IR with loratadine showed a similar trend to that with first-generation H1 receptor antagonist.

Key words

rituximab, infusion related reactions, loratadine, retrospective observational study, premedication

要旨和訳

リツキシマブ (RTX) 投与時のインフュージョンリアクション (IR) 予防薬としてのロラタジンの有効性を調査するために単施設後ろ向き観察研究を行った。2017年1月から2022年6月に練馬光が丘病院でRTX初回投与のIR予防薬としてジフェンヒドラミン、d-クロルフェニラミン、ロラタジンが前投薬された患者を対象とした。患者因子として年齢、性別、病歴、ステロイド定時投与の有無、IRの発現頻度を調査した。前投薬で使用された第一世代H1受容体拮抗薬 (ジフェンヒドラミン、d-クロルフェニラミン) と第二世代H1受容体拮抗薬ロラタジンのIR発現割合を2群比較した。単施設後ろ向き観察研究において、RTXによるIRの予防薬として第二世代H1受容体拮抗薬ロラタジンを前投薬した場合と、第一世代H1受容体拮抗薬を前投薬した場合のIR発現割合は同様の傾向を示した。

キーワード リツキシマブ, インフュージョンリアクション, ロラタジン, 後ろ向き観察研究, 前投薬

緒言

リツキシマブ (Rituximab: RTX) は悪性リンパ腫や特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic

thrombocytopenic purpura: ITP)、ANCA関連血管炎に対して front line で頻用される薬だが、RTX初回投与時におおよそ80%の頻度でインフュージョンリアクション (Infusion related reaction: IR) と呼

[受付: 2023年8月3日 受理: 2024年4月26日]

1 練馬光が丘病院薬剤室 Department of Pharmacy, Nerimahikarigaoka Hospital

2 練馬光が丘病院総合診療科 Department of General Medicine, Nerima Hikarigaoka Hospital

† Corresponding author

ばれる副作用が発現する¹⁾。IRの症状は、発熱(66.7%)、頻脈(25.6%)、発疹(21.1%)、血圧下降(12.2%)と多岐にわたり、死亡に至った例も報告されている²⁾。

RTX投与によるIRの予防薬として、一般的にRTXの国内臨床第I相試験³⁾及び国内第II相試験²⁾で使用された第一世代H1受容体拮抗薬のジフェンヒドラミンまたはd-クロルフェニラミンが使用されている。しかし、これらの第一世代H1受容体拮抗薬は前立腺肥大や緑内障患者、自動車を運転する患者への使用が難しいという欠点がある⁴⁾。

益本ら⁵⁾は、第一世代H1受容体拮抗薬と比べて抗コリン作用、中枢神経抑制作用が少ないとされる第二世代H1受容体拮抗薬のフェキソフェナジンはIR予防薬として有効であると報告している。くわえて、松井ら⁶⁾はフェキソフェナジンより最高血中濃度到達時間(Tmax)が早い第二世代H1受容体拮抗薬のベポタスチンの有効性について報告している。フェキソフェナジンとベポタスチンの2剤でIR予防効果を比較した結果、ベポタスチンのIR予防効果が有意に高く、この効果の違いは両薬剤のTmaxの差によって生じている可能性が示唆された。

フェキソフェナジンと同様に第二世代H1受容体拮抗薬であるロラタジンは前立腺肥大、緑内障患者へ使用可能で眠気の注意が必要とされない薬剤である。また、ロラタジンのTmax: 1.2 ± 0.3 hr⁷⁾はフェキソフェナジンのTmax: 2.2 ± 0.8 hr⁸⁾より早く、ベポタスチンのTmax: 1.1 ± 0.4 hr⁹⁾と同程度であり有効性が期待される。第二世代H1受容体拮抗薬ロラタジンを第一世代H1受容体拮抗薬と比べた場合のIR予防効果は分かっていない。そこで我々はRTX投与時のIR予防薬としてのロラタジンの有効性を調査するために単施設後ろ向き観察研究を行った。

方法

1. 対象患者および調査期間

2017年1月から2022年6月に練馬光が丘病院でRTX初回投与のIR予防薬としてジフェンヒドラミン、d-クロルフェニラミン、ロラタジンが前投薬された患者を対象とした。

RTXの前投薬であるH1受容体拮抗薬および解熱鎮痛薬は、RTX投与30分前に投与した¹⁰⁾。RTXの初回投与速度は、最初の30分は50 mg/時で開始し、患者の状態を十分に観察しながら、その後30分毎に50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる、と添付文書通りに規定し投与した。前投薬のステロイドは主治医の判断や経験により選択され、リンパ腫や膠原病などの現病に対してステ

ロイドを朝食後に定時投与されている患者は、前投薬のステロイド投与者とした。

2. 評価項目

本研究は市中病院単施設による症例対象研究である。当院の病院情報管理システムを用いて対象患者のIR発現割合を後方視的に調査した。患者因子として年齢、性別、病歴、併用薬、IRの発現頻度を調査した。

本研究におけるIR発現とは、有害事象共通用語基準 version 5.0のInfusion related reaction Grade 1以上と定義した。

前投薬で使用された第一世代H1受容体拮抗薬(ジフェンヒドラミン、d-クロルフェニラミン)と第二世代H1受容体拮抗薬ロラタジンのIR発現割合を2群で比較した。

主要評価項目は、RTX初回投与時のIR発現割合とした。

3. 統計解析

先行文献でリンパ腫の患者においてIRのリスクとして骨髄浸潤、sIL-2R ≥ 2000 U/mL、Hb<正常下限(男性: 13 g/dL、女性: 12 g/dL)、LDH>2 \times 正常上限(211 IU/L)が指摘されている^{11,12)}。いずれもリンパ腫の進行によって生じるものであり、それぞれに相関性があると考えられる。したがって解析にあたり、多重共線性をさけるため上記の4つのうちどれか1つ以上をみだす症例をAdvanced lymphomaと定義した。H1受容体拮抗薬の世代に加えて、IRの発現に関わると考えられるAdvanced lymphomaおよびステロイド投与の2項目に加えて性別の合計4項目で単変量解析および、多重ロジスティック解析による多変量解析を行うこととした。このステロイド投与の項目はステロイドを前投薬もしくは定時投与された症例とした。統計解析は、EZR(Easy R)ソフトウェアを用いて行った¹³⁾。検定はすべて両側で行い、P<0.05を統計的に有意とした。

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に従い、当院倫理委員会の承認を得て実施した。(承認番号: 22090805)

結果

1. 患者背景およびIR発現状況

対象患者は58名(男性: 23名、女性: 35名)であり、年齢の中央値(範囲)は75(18-92)歳であった。その他患者背景や除外基準は、表1および図1に示した。IR発現に影響があると考えられる併用

表1 患者背景

		第一世代抗H1受容体拮抗薬群(n=37)	第二世代抗H1受容体拮抗薬群(n=21)
年齢,中央値 (範囲)		76(18-85)	76(44-92)
性別,n (%)	男性	13(35.1)	10(47.6)
	女性	24(64.9)	11(52.4)
薬剤,n (%)	ジフェンヒドラミン	28(75.7)	0(0)
	d-クロルフェニラミン	9(24.3)	0(0)
	ロラタジン	0(0)	21(100)
ステロイド,n(%)	投与	29(78.4)	17(81.0)
	未投与	8(21.6)	4(19.0)
疾患,n(%)	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	14(37.8)	5(23.8)
	濾胞性リンパ腫	7(18.9)	3(14.2)
	MALTリンパ腫	1(2.7)	0(0)
	慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫	1(2.7)	0(0)
	特発性血小板減少性紫斑病	7(18.9)	0(0)
	顕微鏡的多発血管炎	3(8.1)	6(28.6)
	マクログロブリン血症	3(8.1)	0(0)
	ANCA関連血管炎	1(2.7)	1(4.8)
	全身性強皮症	0(0)	2(9.6)
	悪性リウマチ	0(0)	1(4.8)
	抗糸球体基底膜抗体腎炎	0(0)	1(4.8)
	混合性結合組織病	0(0)	1(4.8)
	クリオグロブリン血症性血管炎	0(0)	1(4.8)
Advanced lymphoma,n(%)	該当者	9(24.3)	5(23.8)
	非該当者	28(75.7)	16(76.2)

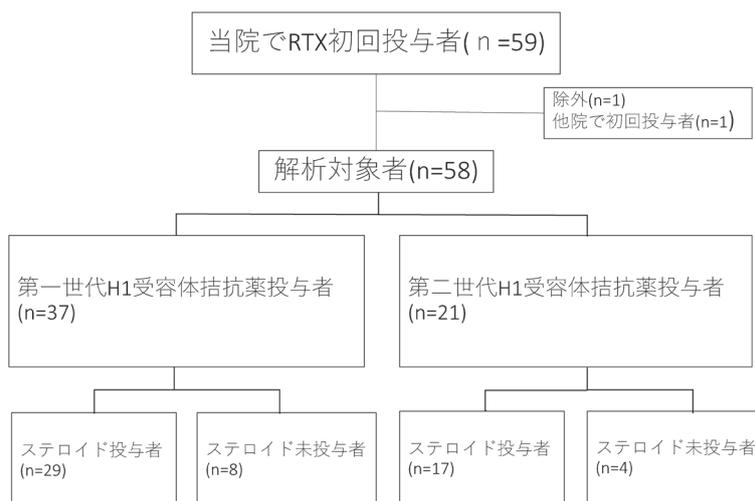


図1 適格患者および除外患者の内訳
2群比較するH1受容体拮抗薬の世代とIR発現の予防因子と考えられるステロイドで振り分けした。

薬の投与患者の内訳は、アスピリン1名、ロキソプロフェン2名、アセトアミノフェン2名、ファモチジン2名であった。前投薬のH1受容体拮抗薬による眠気の発現は第一世代、第二世代ともに無かった。対象患者のIR発現割合は32.8% (19名)であり、IRの重症度はGrade 1が9名、Grade 2が10名であった。第一世代H1受容体拮抗薬群と、第二世代H1受容体拮抗薬群の2群でIR発現割合を比較すると、第一世代H1受容体拮抗薬は35.1% (ジフェンヒドラミン: 11/28名、d-クロルフェニラミン: 2/9名、計13/37名)、第二世代H1受容体拮抗薬は28.6% (ロラタジン: 6/21名)であった。IR発現割合を表2に示す。当院でRTXによるIRの予防に

用いられた第二世代H1受容体拮抗薬はロラタジンのみであった。RTXの初回投与開始からIRの発現時期は第一世代H1受容体拮抗薬で0-30分: 1名、31-60分: 3名、61-90分: 2名、91-120分: 3名、不明: 4名、中央値1時間30分 (30分-2時間)であり、第二世代H1受容体拮抗薬で0-30分: 1名、31-60分: 1名、61-90分: 4名、91-120分: 0名、不明: 0名、中央値1時間22.5分 (30分-1時間30分)であった。

2. IR発現の因子解析

性別 (女性)、H1受容体拮抗薬の世代、Advanced lymphoma、ステロイドの使用、の4項目で単変量

表2 IR発現割合

	第一世代抗H1受容体拮抗薬群(n=37)	第二世代抗H1受容体拮抗薬群(n=21)
Any Grade	13(35.1)	6(28.6)
Grade 1(ステロイド投与)	3(10.3)	4(23.5)
Grade 2(ステロイド投与)	5(17.2)	1(5.9)
Grade 1(ステロイド未投与)	2(25)	0(0)
Grade 2(ステロイド未投与)	3(37.5)	1(25.0)

表3 IR発現に影響を与える因子解析

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
Advanced lymphoma	0.78	0.22-2.77	0.15	1.27	0.29-5.52	0.75
女性	3.56	1.04-12.03	0.051	3.82	0.98-14.80	0.052
ステロイド投与	0.47	0.14-1.62	0.32	0.45	0.12-1.71	0.24
第二世代H1受容体拮抗薬の使用	0.74	0.24-2.31	0.77	0.89	0.26-3.03	0.85

解析および、多変量解析をおこなったところ表3の結果であり、第二世代H1受容体拮抗薬の使用は、単変量解析でOR: 0.74 (95%CI: 0.24-2.31, P=0.77)、多変量解析でOR: 0.89 (95%CI: 0.26-3.03, P=0.85)となった。よって、第二世代H1受容体拮抗薬であるロラタジンの使用は第一世代H1受容体拮抗薬と比べてRTX投与におけるIR発現の有意なリスク因子とはならなかった。

考察

第二世代H1受容体拮抗薬をRTXの前投薬とすることは第一世代H1受容体拮抗薬と比べてIR発現の有意な因子とはならなかった。先行研究から第二世代H1受容体拮抗薬であるフェキソフェナジンとベポタスチンはRTX投与時のIR予防薬として有効であると報告されており、フェキソフェナジンに比べてベポタスチンのIR予防効果が有意に高く、この差はベポタスチンのTmaxが早いことによって生じている可能性が示唆されている。本研究で検討されたロラタジンはベポタスチンと同程度にTmaxが早く、第二世代H1受容体拮抗薬のIR予防効果について先行研究と同様の傾向が示された。また、谷内らは脳内H1受容体占有率が20%以下の薬剤を非鎮静性H1受容体拮抗薬と報告¹⁴⁾しており、ロラタジンとベポタスチンは両者とも脳内H1受容体占有率が20%以下の非鎮静性H1受容体拮抗薬とされている。しかし、製造販売後の成人の眠気の発現状況はロラタジンが0.75%とベポタスチンの1.3%に比べて低く^{15,16)}、ベポタスチンと異なりロラタジンは添付文書の重要な基本的注意に眠気の記載がない⁷⁾ため、ベポタスチンに比べてロラタジンの有用性は高いと考えられる。本研究では女性のORが高く、性差が関与している可能性が考えられた¹⁷⁾。しかし、性差と第一世代H1受容体拮抗薬には交互作用が無く、女性のORが高くなった理由は不明で

あった。

本研究は後ろ向き観察研究ではあるがロラタジンと第一世代H1受容体拮抗薬の比較を対象とした初の研究である。ロラタジンは第一世代と比較して副作用のリスクが低く、自動車の運転を要する患者、緑内障がある患者や前立腺肥大がある患者では恩恵を受けられると考えられる。本研究では4つの限界がある。1つ目は単施設の後ろ向き観察研究であることである。そのため外的妥当性の確保が困難であり、後ろ向きに収集しているため、選択バイアスや情報バイアスの排除は困難である。2つ目としてIR発現に関する要因として、リツキサン[®]注医薬品添付文書¹⁰⁾では、血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/ μ L以上)など腫瘍量の多い患者、脾腫を伴う患者、心機能、肺機能障害を有する患者において、IRの発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること、と記載されている。本研究では、進行期のリンパ腫に関しての調整は多変量解析で行ったが心機能、肺機能障害までの調整はできていない。3つ目は併用薬の問題がある。本研究では、現病に対してステロイドが投与されている患者を一括りにステロイド投与患者と規定した。そのため、ステロイドの種類、用量、投与期間および投与タイミングに関する検討はできていない。また、IR発現に影響を与える可能性があるNSAIDsやアセトアミノフェン、H2受容体拮抗薬を定時投与している患者もおり、併用薬によるIRの予防効果への影響を完全に除外はできていない。

4つ目はサンプルサイズの問題があり、本研究は単施設研究であったためサンプル数を多く確保出来ず、IR発現数も少なかった。今後は多施設大規模研究を行うなどさらなる解析が必要と考えられる。

結論

単施設後ろ向き観察研究において、RTXによる

IRの予防薬として第二世代H1受容体拮抗薬ロラタジンを前投薬した場合と、第一世代H1受容体拮抗薬を前投薬した場合のIR発現割合は同様の傾向を示した。

利益相反

すべての著書は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Levin AS, et al.: Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: A 5-year review, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(1): 107–113.
- 2) Igarashi T, et al.: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: A Japanese phase II study, *Ann Oncol* 2002; 13(6): 928–943.
- 3) Tobinai K, et al.: Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. The IDEC-C2B8 Study Group, *Ann Oncol* 1998; 9(5): 527–534.
- 4) Kay GG: The effects of antihistamines on cognition and performance, *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 2): 622–627.
- 5) 益本周治, 他: リツキシマブ療法における抗アレルギー剤の世代交代, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2010; 46(12): 1635–1638.
- 6) 松井頌明, 他: フェキソフェナジンあるいはベポタスチンの前投薬によるリツキシマブ投与時の infusion reaction 発現抑制効果, *医療薬学*, 2019; 45(7): 396–403.
- 7) バイエル薬品株式会社, クラリチン®錠医薬品添付文書, 2020年8月改訂: 第1版
- 8) サノフィ株式会社, アレグラ®錠医薬品添付文書, 2021年12月改訂: 第1版
- 9) 田辺三菱製薬株式会社, タリオン®錠医薬品添付文書, 2022年10月改訂: 第1版
- 10) 中外製薬, リツキサン®注医薬品添付文書, 2022年6月改訂: 第7版
- 11) 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.
- 12) Hong J, et al.: Bone marrow involvement is predictive of infusion-related reaction during rituximab administration in patients with B cell lymphoma, *Support Care Cancer* 2013; 21(4): 1145–1152.
- 13) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452–458.
- 14) 谷内一彦, 他: 薬理作用から見た理想的な抗ヒスタミン薬治療, *耳鼻咽喉科学会誌*, 2020; 123: 196–204.
- 15) バイエル薬品株式会社, クラリチン®錠医薬品インタビューフォーム, 2020年11月改訂: 第17版
- 16) 田辺三菱製薬株式会社, タリオン®錠医薬品インタビューフォーム, 2018年1月改訂: 第13版
- 17) Gamboa PM: The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergológica-2005, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(Suppl 2): 45–50.

アベマシクリブ投与後の血清クレアチニン値と治療効果および副作用に関する後方視的検討

大橋邦央^{1,†}, 樋口文子², 筒井佑紀², 藤田隼輔³, 安 武夫⁴
Kunio Oohashi^{1,†}, Ayako Higuchi², Yuki Tsutsui², Shunsuke Fujita³, Takeo Yasu⁴

Retrospective Study of the Relationship between Increased Serum Creatinine Level after Administration of Abemaciclib and Treatment Efficacy and Side Effects

Abstract

Although abemaciclib inhibits renal tubular secretion of creatinine, clinical guidelines generally advise against intervention when the serum creatinine (Scr) value increases by approximately 1.4 times from the baseline. In this study, 116 breast cancer patients treated with abemaciclib were divided into two groups (<1.4 times group and >1.4 times group) based on the Scr increase rate at 4 weeks of administration. The study aimed to investigate the relationship between patient background, efficacy, and side effects. The results revealed that pre-treatment renal function did not affect the rate of Scr increase at week 4 of abemaciclib administration. In terms of treatment efficacy, the median progression-free survival was 463 days in the <1.4 times group and 309 days in the >1.4 times group, with no significant difference observed. Regarding side effects, abemaciclib dose reduction or discontinuation by 4 or 8 weeks of administration was significantly more common in the <1.4 times group. Additionally, severe bone marrow suppression was more prevalent in the <1.4 times group, suggesting that the difference in the incidence of myelosuppression may have influenced the disparity in dose reduction and drug discontinuation rates between the two groups.

Key words

abemaciclib, serum creatinine, breast cancer, bone marrow suppression, CDK4/6 inhibitor

要旨和訳

アベマシクリブはクレアチニンの尿細管分泌を阻害するが、アベマシクリブ投与後に血清クレアチニン (Scr) 値が投与前の1.4倍まで上昇を認めたとしても、減量や休薬の対処が必要ないとされている。本研究ではアベマシクリブが投与された乳癌患者116名を対象に投与4週目のScr上昇率で2群(1.4倍以下群、1.4倍超群)に分け患者背景、効果および副作用との関連を調査した。その結果、投与4週目のScr上昇率にアベマシクリブ投与前の腎機能の影響は認められなかった。治療効果では、無増悪生存期間中央値が1.4倍以下群463日、1.4倍超群309日で差は認めなかった。また、副作用では、投与4週目または8週目までのアベマシクリブの減量・休薬は1.4倍以下群で有意に多く、1.4倍以下群で重篤な骨髄抑制が多く認められた。骨髄抑制発生状況の違いが、両群の減量・休薬率の差に影響を及ぼした可能性が示唆された。

キーワード アベマシクリブ, 血清クレアチニン, 乳がん, 骨髄抑制, CDK4/6 阻害薬

[受付: 2024年2月14日 受理: 2024年5月28日]

- 1 独立行政法人国立病院機構九州医療センター薬剤部 Department of Pharmacy, NHO Kyushu Medical Center
- 2 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター薬剤部 Department of Pharmacy, NHO Kyushu Cancer Center
- 3 独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター薬剤部 Department of Pharmacy, NHO Fukuokahigashi Medical Center
- 4 明治薬科大学薬学教育研究センター臨床薬学部門 Department of Medicinal Therapy Research, Pharmaceutical Education and Research Center, Meiji Pharmaceutical University

† Corresponding author

緒言

アベマシクリブは、サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase) 4 および6 阻害剤であり、ホルモン受容体陽性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体2型 (human epidermal growth factor receptor 2: 以下、HER2) 陰性の進行性乳癌に対して、フルベストラントまたは非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (アナストロゾールまたはレトロゾール) との併用で有効性及び安全性が認められ^{1,2)}、本邦において2018年9月に「ホルモン受容体 (hormone receptor) 陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で承認された。その後、再発高リスク乳癌における術後薬物療法の有効性及び安全性が示され³⁾、2021年12月に「ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」として効能・効果が追加された。

アベマシクリブは、ヒト胎児腎臓 (human embryonic kidney) 細胞および健常成人を対象とした試験において、腎トランスporterである有機カチオントランスporter (organic cation transporter 2: 以下、OCT2) や多剤排出輸送体 (multidrug and toxic compound extrusion: 以下、MATE) である MATE1、MATE2-K を阻害することで約15~40%の血清クレアチニン (serum creatinine: 以下、Scr) 値上昇を引き起こしたが、これらはクレアチニン尿細管分泌の可逆的な阻害によるもので、血清シスタチンC濃度や腎障害の尿中バイオマーカーである好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)、kidney injury molecule1 に影響を与えないことが示されている⁴⁾。また、臨床試験におけるアベマシクリブ投与中のScr値上昇の多くは有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: 以下、CTCAE) version 4.0でgrade 1またはgrade 2と軽度であり、アベマシクリブ投与終了後には速やかに改善することから可逆的であるとされ^{1-3,5)}、アベマシクリブ投与中の血中尿素窒素およびシスタチンCの増加は観察されていない⁵⁾。したがって、アベマシクリブ投与後に起こるベースラインから1.4倍程度までのScr値上昇は必ずしも糸球体機能障害を示すものではないと考えられることから、通常は対処の必要がなく、1.4倍程度を超えるScr値上昇が起こった場合は、Scr値以外の指標を用いて腎機能を評価することが推奨されている^{4,6)}。

一方、腎機能障害の進行に伴い糸球体濾過によって排泄される血清クレアチニンの割合は減少し、相対的に尿細管分泌によるクレアチニン排泄の割合が増加することが報告されており⁷⁾、アベマシクリブ開始前の腎機能の程度に応じて、Scr値上昇

の程度に差がある可能性が考えられる。また、アベマシクリブによるScr値上昇がアベマシクリブの効果や副作用に及ぼす影響についての報告は限られている。

そこで今回の研究では、実臨床下におけるアベマシクリブ投与後のScr値上昇の実態を明らかにし、対処の必要がないとされる基準であるベースラインから1.4倍を超えるScr値上昇と、腎機能を含めた患者背景因子、治療効果および副作用との関連性について調査したので報告する。

方法

1. 対象患者

2018年9月~2022年3月において独立行政法人国立病院機構九州がんセンター (以下、当院) でアベマシクリブが投与されたホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした。なお、アベマシクリブ開始時の身長・体重が不明な患者、アベマシクリブ開始時または開始4週後のScr値が不明な患者、男性乳癌患者、他の病院でアベマシクリブが開始され治療途中から当院へ紹介となった患者は対象から除外した。

2. 調査項目

調査対象患者について、診療録を用いて後方視的に調査した。調査項目は、性別、年齢、身長、体重、殺細胞性抗がん剤治療歴 (術前術後補助化学療法を含む)、既往歴、併用薬、血液検査所見 (白血球数、赤血球数、血小板数、血清クレアチニン値、血清シスタチンC値、血中尿素窒素値)、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance: 以下、Ccr)、アベマシクリブ服用状況 (開始用量、減量・休薬・中止の有無)、アベマシクリブ開始後の副作用、病勢進行の有無とした。CcrはScr値を用いたcockcroft-gault式⁸⁾を用いて算出した。また、既往歴については、糖尿病、高血圧、心疾患、慢性腎臓病 (CKD: chronic kidney disease) の有無について調査した。併用薬については、腎機能に影響を与える可能性がある併用薬剤としてスルファメトキサゾールおよびトリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim: 以下、ST) 合剤および非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: 以下、NSAIDs) 併用の有無、さらに併用レジメンとしてフルベストラントまたはアロマターゼ阻害剤の有無を調査した。

3. アベマシクリブ投与後のScr値上昇に関する評価

アベマシクリブ投与後のScr値上昇は投与2から

4 週後までに発生し、その後は定常状態になるとの報告がある^{5,9)}。そこで、アベマシクリブ開始時と開始4 週後の Scr 値の上昇率（以下、Scr 上昇率）が 1.4 倍以下の群（以下、1.4 倍以下群）と 1.4 倍を超える群（以下、1.4 倍超群）の 2 群に分け、患者背景因子との関連性について比較検討を行った。腎機能障害の進行に伴いクレアチニン尿細管分泌の割合が増加することが報告されていることから⁷⁾、ベースラインの腎機能がアベマシクリブによるクレアチニン尿細管分泌阻害に与える影響を確認するため、ベースラインの Scr 値とアベマシクリブ開始後の Scr 増加量の相関性を評価した。また、各群におけるアベマシクリブ開始時、開始2、4、8 週目の Scr 値および血中尿素窒素値（以下、BUN 値）の推移を調査した。なお、患者個々のアベマシクリブ開始時 Scr 値をベースラインとし、開始4 週後の Scr 値までの変化率を Scr 上昇率、任意の地点までの Scr 値までの変化量を Scr 増加量として求めた。

4. アベマシクリブ投与後の Scr 値上昇と服用状況・副作用に関する評価

Scr 上昇率が 1.4 倍以下群と 1.4 倍超群でアベマシクリブ開始後の服用状況および副作用について比較検討を行った。アベマシクリブの副作用として下痢や好中球減少は発生率が高く減量の要因としても頻度が高い。消化器症状以外で頻度の高い副作用として倦怠感がある。発生時期としては、下痢が投与開始から4 週間、好中球減少が投与開始から8 週間以内に多く認められる^{1,2)}。したがって、服用状況として、アベマシクリブの開始用量、開始2 週目、4 週目および8 週目までの減量・休薬率、カットオフ日（2022 年 10 月 4 日）時点での服用継続率を調査し、副作用としては倦怠感、下痢、骨髄抑制について調査した。副作用の重症度判定は CTCAE version 5.0 を参考に行い、開始後8 週目までの最悪値として評価した。

5. アベマシクリブ投与後の Scr 値上昇と治療効果に関する評価

Scr 上昇率が 1.4 倍以下群と 1.4 倍超群でアベマシクリブ投与後の治療効果に差があるか比較検討を行った。治療効果の評価には無増悪生存期間（progression free survival: PFS）を使用した。PFS は、アベマシクリブ投与開始日から病勢増悪または死亡までの期間またはカットオフ日（2022 年 10 月 4 日）までの期間とした。なお、腫瘍縮小効果の判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 に基づき、医師が進行（Progressive disease: PD）と評価した場合を病勢進行とした。

6. 統計解析

連続変数の比較には Mann-Whitney の U 検定を用い、カテゴリ変数の比較には Fisher の正確確率検定を用いた。服用継続率の比較は、アベマシクリブ服用開始日からの観察期間が1 年以上の症例を対象とした。アベマシクリブ開始8 週目までの Scr 値および BUN 値の比較では解析対象から Scr 値または BUN 値の欠損のあるものを除外し、Friedman 検定を用いて4 群比較を行った後 bonferroni 検定を用いて2 群ずつ比較を行った。相関係数の検定は Spearman の順位相関係数を用いて行った。PFS は一般化 Wilcoxon 検定により比較した。すべての解析において、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。統計解析には EZR ver.1.55 を用いた。

7. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い実施し、当院倫理審査委員会の承認を得て実施した（交付番号 2022-15）。

結果

1. 患者背景

対象期間に当院でアベマシクリブが投与されたホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者は 125 名であった。そのうち、アベマシクリブ開始時の身長・体重が不明な患者 1 名、アベマシクリブ開始時または開始4 週目の Scr 値が不明な患者 2 名、男性乳癌患者 1 名、他の病院でアベマシクリブが開始され治療途中から当院へ紹介となった患者 5 名のあわせて 9 名を除いた 116 名を調査対象とした。調査対象 116 名の患者背景を表 1 に示す。Scr 上昇率 1.4 倍以下群は 81 名で Scr 上昇率中央値（四分位範囲）は 1.23（1.11–1.34）、Scr 上昇率 1.4 倍超群は 35 名でアベマシクリブ開始4 週後の Scr 上昇率中央値（四分位範囲）は 1.52（1.45–1.59）であり、1.4 倍超群の Scr 上昇率が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。また、1.4 倍以下群のアベマシクリブ開始4 週後の Scr 増加量中央値（四分位範囲）は 0.15（0.08–0.22）、1.4 倍超群では 0.30（0.27–0.38）であり 1.4 倍超群の Scr 増加量が有意に大きかった（ $p < 0.05$ ）。年齢、体重、アベマシクリブ開始時の血清クレアチニン値、Ccr、抗がん剤治療歴、既往歴（糖尿病、高血圧、心疾患、CKD）、併用レジメン、併用薬剤（ST 合剤、NSAIDs）に関して、両群間で差は認められなかった。ST 合剤を併用していた 3 名はいずれもニューモシスチス肺炎発症抑制目的での内服であり、Scr 上昇率 1.4 倍以下群の 2 名はそれぞれ自己免疫性溶血性貧血、多発脳転移に対して、Scr 上昇率 1.4 倍超群の 1 名は多発脳転移に対してプ

表1 患者背景

	Scr上昇率1.4倍以下 (n=81)	Scr上昇率1.4倍超 (n=35)	p値
年齢 (歳)	63 (53.0-70.0)	64 (53.5-71.0)	0.47 ^{a)}
体重 (kg)	51.0 (46.9-56.9)	53.2 (48.0-58.5)	0.38 ^{a)}
アベマシクリブ開始前血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.64 (0.56-0.74)	0.59 (0.53-0.68)	0.11 ^{a)}
Ccr (mL/min)	73.5 (24.4-172.2)	81.6 (28.3-140.0)	0.26 ^{a)}
4週後のScr上昇率	1.23 (1.11-1.34)	1.52 (1.45-1.59)	<0.05 ^{a)}
4週後のScr増加量	0.15 (0.08-0.22)	0.30 (0.27-0.38)	<0.05 ^{a)}
抗がん剤治療歴 (人)			
なし	25	9	0.66 ^{b)}
あり	56	26	
既往歴 (糖尿病、高血圧、心疾患、CKD) (人)			
なし	52	24	0.67 ^{b)}
あり	29	11	
併用レジメン (人)			
フルベストラント	44	21	0.68 ^{b)}
アロマターゼ阻害剤	37	14	
併用薬剤 (人)			
ST合剤あり	2	1	1.00 ^{b)}
NSAIDsあり	25	8	0.50 ^{b)}

連続変数は中央値 (四分位範囲) で示し、カテゴリ変数は症例数で示した。

a): Mann-Whitney U-test

b): Fisher's exact probability test

4週後のScr上昇率: アベマシクリブ開始時と開始4週後のScr値の上昇率

4週後のScr増加量: アベマシクリブ開始時と開始4週後のScr値の増加量

Ccr: creatinine clearance (Cockcroft & Gault 式)

CKD: chronic kidney disease

ST合剤: sulfamethoxazole/trimethoprim

NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

レドニゾロンを定期限内服していた。また、調査対象116名のうち、アベマシクリブ開始2週後のScr値測定がない1例を除いた115例において、開始2週後のScr増加量についての比較を行った結果、Scr増加量中央値 (四分位範囲) はScr上昇率1.4倍以下群 (n=81) では0.19 (0.14-0.27)、Scr上昇率1.4倍超群 (n=34) では0.27 (0.22-0.35) であり1.4倍超群のScr増加量が有意に大きかった (p<0.05)。

2. アベマシクリブ開始時から8週目までのScr値およびBUN値の推移

アベマシクリブ開始8週目までのScr値およびBUN値の推移を図1に示す。調査対象116名のうちアベマシクリブ開始から2、4、8週目のScr値またはBUN値が欠損していた3名を除いた113名で解析した。Scr上昇率1.4倍以下群 (80名) のScr値は開始時と比べ2週目以降に有意に上昇したが、4週目と8週目は2週目と比べ有意に低下していた。Scr上昇率1.4倍超群 (33名) のScr値も1.4倍以下群と同様に2週目以降に有意に上昇したが、2週目以降は8週目まで低下することなく推移した。(図1-A)。

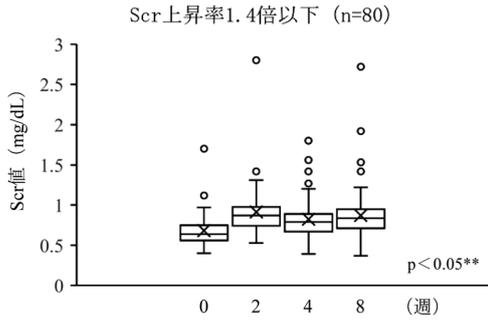
BUN値については、Scr上昇率1.4倍以下群では開始時と比べ2週目に上昇傾向であったが有意差は

なく、その後4週目以降は開始時と同程度で推移した。Scr上昇率1.4倍超群は2、4週目に有意に上昇したがその後8週目には開始時と同程度まで低下していた。(図1-B)。

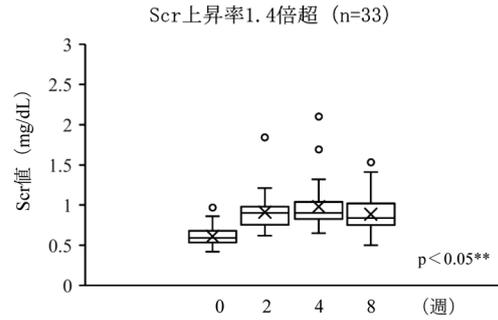
3. ベースラインのScr値とアベマシクリブ開始後のScr増加量の相関性

調査対象116名における、ベースラインのScr値とアベマシクリブ開始4週後のScr増加量の相関図を図2に示す。全体およびScr上昇率1.4倍以下群では有意な相関を認めなかったが (図2-A、B)、1.4倍超群では $\rho=0.625$ (p<0.05) と有意な正の相関が認められた (図2-C)。また、アベマシクリブ開始2週目のScr値に欠損のある1例を除いた115例について、ベースラインのScr値とアベマシクリブ開始2週後のScr増加量を解析した結果、全体 (115例) は相関係数 $\rho=0.175$ (p=0.061)、1.4倍以下群 (81例) は $\rho=0.124$ (p=0.269)、1.4倍超群 (34例) は $\rho=0.469$ (p<0.05) であり、開始4週後の結果と同様に開始2週後においても1.4倍超群で有意な正の相関が認められた。

A Scr値

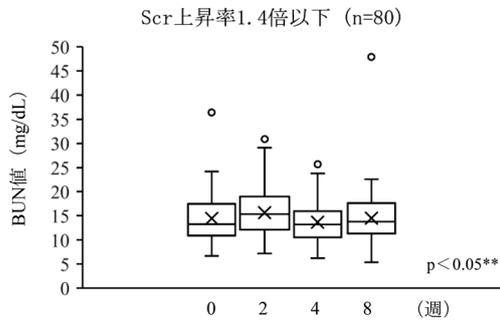


	0週	2週	4週
2週	$p < 0.05^*$	—	—
4週	$p < 0.05^*$	$p < 0.05^*$	—
8週	$p < 0.05^*$	$p < 0.05^*$	n. s. *

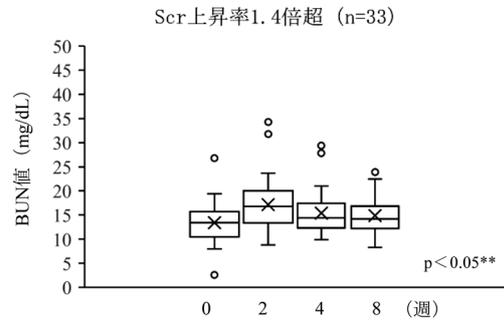


	0週	2週	4週
2週	$p < 0.05^*$	—	—
4週	$p < 0.05^*$	n. s. *	—
8週	$p < 0.05^*$	n. s. *	n. s. *

B BUN値



	0週	2週	4週
2週	n. s. *	—	—
4週	n. s. *	$p < 0.05^*$	—
8週	n. s. *	$p < 0.05^*$	n. s. *



	0週	2週	4週
2週	$p < 0.05^*$	—	—
4週	$p < 0.05^*$	n. s. *	—
8週	n. s. *	$p < 0.05^*$	n. s. *

図1 アベマシクリブ開始8週目までのScr値およびBUN値の推移

**4群比較 Friedman 検定、*2群ずつの比較 bonferroni 検定、×平均値
解析対象116例から0~8週のScr値またはBUN値が欠損している3例を除いた113例を解析

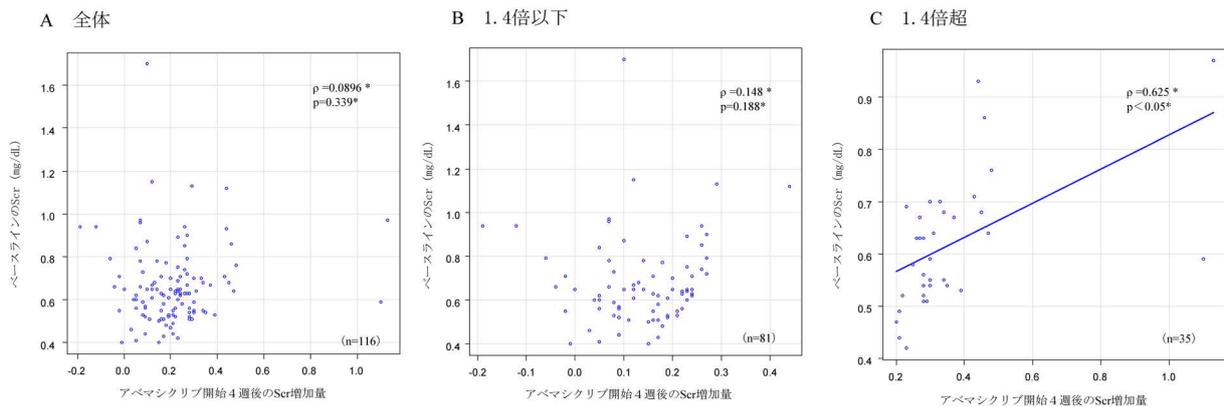


図2 ベースラインのScr値とアベマシクリブ開始4週後のScr増加量の相関図

*Spearmanの順位相関係数

4. アベマシクリブ服用状況

調査対象116名のアベマシクリブ処方状況および開始後の副作用をアベマシクリブ服用状況として表2に示す。開始用量は両群間で有意差はなかったが、Scr上昇率1.4倍以下群で1名が肝機能障害のため

150 mg/日、2名がそれぞれ前治療での骨髄抑制遷延と高齢のため100 mg/日で開始されていた。アベマシクリブ開始後におけるScr上昇率1.4倍以下群とScr上昇率1.4倍超群の減量・休薬はそれぞれ、開始2週目では23名(28.4%)、6名(17.1%)、開始

表2 アベマシクリブ服用状況

	Scr上昇率1.4倍以下 (n=81)	Scr上昇率1.4倍超 (n=35)	p値*
アベマシクリブ開始用量			
100mg / 150mg / 200mg / 300mg	2/1/13/65	0/0/4/31	0.79
開始2週目までの減量・休薬 (%)			
なし	58 (71.6)	29 (82.9)	0.24
あり	23 (28.4)	6 (17.1)	
[内訳] 減量・休薬の理由 (%)			
骨髄抑制	10 (43.5)	4 (66.7)	
下痢	8 (34.8)	2 (33.3)	
腎障害	2 (8.7)		
発熱	2 (8.7)		
肝障害	1 (4.3)		
開始4週目までの減量・休薬 (%)			
なし	35 (43.2)	23 (65.7)	0.04
あり	46 (56.8)	12 (34.3)	
[内訳] 減量・休薬の理由 (%)			
骨髄抑制	26 (56.5)	8 (66.7)	
下痢	11 (23.9)	4 (33.3)	
腎障害	2 (4.3)		
発熱	2 (4.3)		
肝障害	1 (2.2)		
皮疹	1 (2.2)		
膀胱炎	1 (2.2)		
自壊部出血	1 (2.2)		
倦怠感	1 (2.2)		
開始8週目までの減量・休薬 (%)			
なし	25 (30.9)	20 (57.1)	0.01
あり	56 (69.1)	15 (42.9)	
[内訳] 減量・休薬の理由 (%)			
骨髄抑制	32 (57.1)	10 (66.7)	
下痢	12 (21.4)	4 (26.7)	
肝障害	3 (5.4)	1 (6.7)	
腎障害	2 (3.6)		
発熱	2 (3.6)		
皮疹	1 (1.8)		
膀胱炎	1 (1.8)		
自壊部出血	1 (1.8)		
倦怠感	1 (1.8)		
間質性肺炎	1 (1.8)		
開始8週目までの下痢			
Grade 1/2/3	58/13/3	22/6/1	0.91
開始8週目までの倦怠感			
Grade 1/2/3	30/9/2	17/4/0	0.88
開始8週目までの白血球減少			
Grade 1/2/3	35/33/13	13/20/2	0.17
開始8週目までの貧血			
Grade 1/2/3	54/26/1	23/12/0	1.00
開始8週目までの血小板減少			
Grade 1/2/3/4	70/6/4/1	33/2/0/0	0.67

* : Fisher's exact probability test

4週目では46名(56.8%)、12名(34.3%)、開始8週目では56名(69.1%)、15名(42.9%)であり、アベマシクリブ開始4週目または8週目までにアベマシクリブの減量・休薬を行った患者はScr上昇率1.4倍以下群が有意に多かった(それぞれp=0.04、p=0.01)。アベマシクリブ開始2週目、4週目および8週目までの減量・休薬理由では両群ともに骨髄抑制と下痢が多かった。

アベマシクリブ開始8週目までの下痢、倦怠感、白血球減少、貧血、血小板減少の副作用に関して

両群間で有意差のあるものはなかったが、倦怠感、貧血、血小板減少ではScr上昇率1.4倍以下群でのみGrade3以上の重篤な症状が発現していた。また、白血球減少では、Scr上昇率1.4倍以下群でGrade3が13名(16%)、Scr上昇率1.4倍超群でGrade3が2名(5.7%)でありScr上昇率1.4倍以下群で多く発現する傾向にあった。

アベマシクリブ服用継続率を表3に示す。調査対象116例から、アベマシクリブ服用開始日からの観察期間が1年未満の18例を除いた98例を解析した。

表3 アベマシクリブの服薬継続率

服用継続期間	Scr上昇率1.4倍以下	Scr上昇率1.4倍超	p値*
	(n=65)	(n=33)	
1年未満 (%)	31 (47.7)	20 (60.6)	0.28
1年以上 (%)	34 (52.3)	13 (39.4)	

* : Fisher's exact probability test

解析対象116例から、アベマシクリブ服用開始日からの観察期間が1年未満の18例を除いた98例を解析

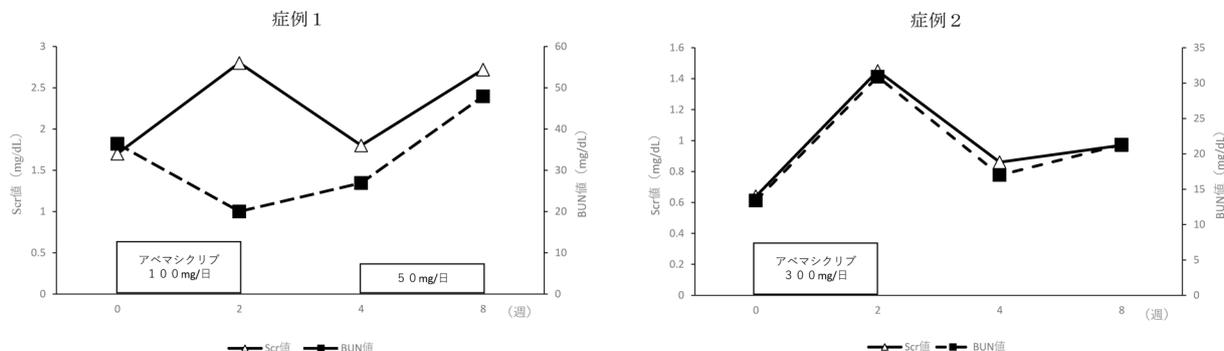


図3 腎障害のためアベマシクリブ休薬を行った2名のScr値およびBUN値の推移

服用継続期間が1年未満と1年以上の割合は両群間で有意差はなかった。

腎障害のためアベマシクリブ休薬を行ったScr上昇率1.4倍以下群の2名のScr値およびBUN値の推移を図3に示す。症例1は、年齢80歳、体重58.5 kg、Cr 24.4 mL/min、併用レジメンはフルベストラント、併用薬剤としてST合剤やNSAIDsの服用はなかった。症例2は、年齢66歳、体重42.6 kg、Cr 58.1 mL/min、併用レジメンはレトロゾール、併用薬剤としてロキソプロフェンを服用していた。2症例とも、抗がん剤治療歴があり、慢性心不全・高血圧症に対して加療中で、症例1はアベマシクリブ開始前にCKD stage4であった。症例1は高齢のためアベマシクリブ100 mg/日で開始され開始2週後に腎障害のため休薬となり、開始4週後に50 mg/日で再開となったが、腎障害増悪のためトレミフェン単剤へレジメン変更となった。症例2はアベマシクリブ300 mg/日で開始されたが、開始2週後にベースラインの2倍を超えるScr値とBUN値の上昇を認め、主治医によりアベマシクリブによる腎障害と判断され休薬となり、その後、病勢増悪のためオラパリブレジメンに変更となった。アベマシクリブ開始8週後までの主な副作用は、症例1は倦怠感Grade 1、下痢Grade 1、貧血Grade 2、好中球減少Grade 2、症例2は倦怠感Grade 1、下痢Grade 1、貧血Grade 2を認めた。

5. Scr上昇率とPFS

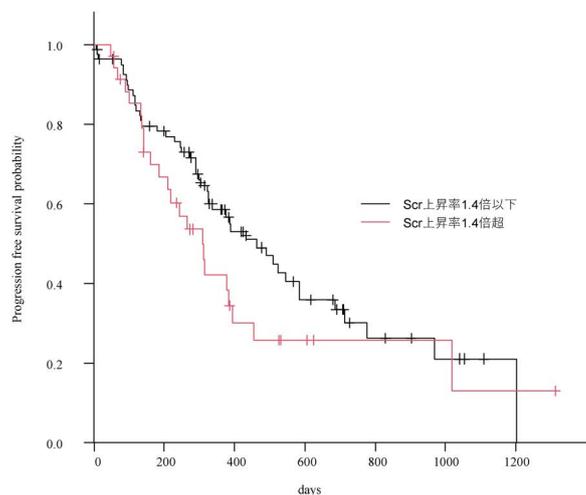
両群におけるPFSを図4に示す。PFS中央値は、Scr上昇率1.4倍以下群で463日(95%信頼区間 326-585)、Scr上昇率1.4倍超群で309日(95%信頼区間 186-395)であり、差は認められなかつ

た($p=0.119$)。

考察

本研究の調査対象116名のうち35名でアベマシクリブ開始4週後のScr上昇率が1.4倍を超え、その中央値は1.52倍であった。Scr上昇率1.4倍超群は1.4倍以下群と比べて、アベマシクリブ開始4週後のScr増加量が有意に大きかったが、その他の患者背景に差はなかった(表1)。アベマシクリブ開始4週後のScr増加量は減量・休薬の影響もあると考えられるが、開始2週目は4週目と比べて両群間の減量・休薬率の差が小さく(表2)、Scr値上昇に対する影響が少ないと考えられる。開始2週後のScr増加量が4週後と同様に1.4倍超群で有意に大きかったことから、1.4倍超群は1.4倍以下群と比べて、アベマシクリブのScr尿細管分泌阻害効果をより強く受けている可能性がある。

アベマシクリブ開始8週目までのScr値の推移において、Scr上昇率1.4倍以下群は開始2週目と比較し4週目以降にScr値が低下したのに比べて、1.4倍超群は開始2週目以降のScr値に変化は見られなかった(図1-A)。アベマシクリブの用量とScr値上昇の関連性について報告したものはないが、アベマシクリブによるOCT2、MATE1、MATE2-Kに対する半数阻害濃度(50% inhibitory concentration: 以下、 IC_{50})は低値であるため臨床用量で阻害されていると考えられており⁴⁾、アベマシクリブのScr値上昇に対する用量依存性は臨床確認できない可能性がある。さらに、アベマシクリブによるScr値上昇は可逆的であり、アベマシクリブ投与終了後30日以



	PFS中央値 (日)	95%信頼区間	p値
Scr上昇率1.4倍以下群 (n=81)	463	326-585	0.119*
Scr上昇率1.4倍超群 (n=35)	309	186-395	

図4 Scr 上昇率と無増悪生存期間
* 一般化 Wilcoxon 検定

内のフォローアップ時点でベースライン付近程度にまで低下することが確認されている⁵⁾。Scr 上昇率1.4 倍以下群はアベマシクリブ開始4 週目および8 週目での減量・休薬の割合が1.4 倍超群と比較して有意に高く(表2)、特に休薬後に Scr 値が低下することでアベマシクリブ開始4 週目以降の Scr 値低下につながった可能性が考えられる。

アベマシクリブ開始8 週目までの BUN 値の推移では、Scr 値の推移と異なり、両群ともアベマシクリブ開始8 週目にかけてベースラインと同程度まで落ち着いていく傾向が見られた。アベマシクリブ開始後に Scr 上昇をきたした患者の多くは腎障害を発現していないと考えられるが、本研究では2 名がアベマシクリブによる腎障害疑いで休薬を行っていた。2 名ともアベマシクリブ中止前には Scr 値の上昇に伴って BUN 値が上昇しており、Scr 値とともに BUN 値が継続的に上昇するケースでは、腎障害の発現に注意が必要と考えられた(図3)。また、2 名とも開始8 週目までの下痢症状は Grade 1 で、循環器疾患によりアンジオテンシン受容体拮抗薬を服用していること、開始時に中等度以上の腎機能障害があることから、下痢症状による脱水から腎前性腎不全をおこした可能性も否定できない。なお、本研究ではアベマシクリブ開始8 週目までに血清シスタチン C 値が測定された患者はおらず、血清シスタチン C 値による腎障害の評価はできなかった。

両群のアベマシクリブ開始8 週目までの副作用発生状況に差は認められなかったが、Scr 上昇率1.4 倍以下群で Grade 3 の白血球減少が多い傾向にあり、Grade 3 以上の貧血と血小板減少は Scr 上昇率1.4 倍以下群でのみ発生していた(表2)。両群とも減量・休薬理由として骨髄抑制が最も多く、骨髄抑制発生状況の違いが、両群の減量・休薬率の差に影響を及

ぼした可能性が考えられる。本研究では、アベマシクリブ開始時の腎機能と骨髄抑制発現状況について詳細な検討を行っていないが、末期腎不全の転移性乳がん患者に対するアベマシクリブの症例報告では、重篤な副作用の発生はなく、アベマシクリブは末期腎不全患者に対して安全に使用できる可能性が示されている¹⁰⁾。

Maeda らは、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者12 例を対象とした検討において、アベマシクリブの血中濃度が高いほど好中球数、血小板数の低下度が大きいと報告している⁹⁾。本研究において、骨髄抑制の発生状況に違いが認められたことから、Scr 上昇率1.4 倍以下群は1.4 倍超群よりもアベマシクリブの血中濃度が高値であったかもしれない。言い換えれば、アベマシクリブの血中濃度が高いほど Scr 増加量は小さいが、骨髄抑制の発生率は高いことを示唆している。さらに、Maeda らは、アベマシクリブ服用後の Scr 増加量とアベマシクリブ血中濃度、好中球および血小板減少率の相関性について、それぞれ $r = -0.49$ ($P = 0.11$)、 $r = 0.35$ ($P = 0.24$)、 $r = 0.43$ ($P = 0.16$) と報告しており⁹⁾、有意ではないが、Scr 増加量が高いほど、アベマシクリブ血中濃度は低く、好中球数と血小板数の減少の程度は小さいという結果であった。これらは本研究の結果を支持するものと考えられ、有意差が検出されなかったのは対象が12 例と少なかったことが影響している可能性がある。また、アベマシクリブの活性代謝物である M2 および M20 は、OCT2、MATE1、MATE2-K に対してアベマシクリブ同様に IC₅₀ が非常に低値と報告されている⁴⁾。そのため、アベマシクリブによる Scr 尿細管分泌阻害効果は、アベマシクリブだけでなく、M2 および M20 の血中濃度を含めて評価することが必

要であると考えられる。

アベマシクリブの血中濃度推移は個人差が大きく¹¹⁾、P-glycoprotein や breast cancer resistance protein の遺伝子多型が影響するとの報告もある¹²⁾。本研究では、Scr 上昇率1.4 倍以下群と1.4 倍超群でアベマシクリブの血中濃度が異なる可能性があるが、本研究結果からはその原因についてはわからなかった。

腎機能障害の進行に伴いクレアチニン尿細管分泌の割合が増加することが報告されているため⁷⁾、ベースラインのScr 値とアベマシクリブ開始後のScr 増加量の相関性を評価した。ベースラインのScr 値とアベマシクリブ開始4 週後のScr 増加量については、全体およびScr 上昇率1.4 倍以下群では有意な相関を認めなかったが、1.4 倍超群ではベースラインのScr 値とアベマシクリブ開始4 週後のScr 増加量に有意な正の相関を認め(図2)、アベマシクリブ開始2 週後のScr 増加量も同様の結果を示した。したがって、Scr 上昇率1.4 倍超群においては、ベースラインの腎機能が低いほど、アベマシクリブのScr 尿細管分泌阻害効果の影響をより強く受ける可能性がある。本研究結果から、Scr 上昇率1.4 倍超群は1.4 以下群よりアベマシクリブのScr 尿細管分泌阻害効果を強く受けており、1.4 倍超群ではベースの腎機能に応じた阻害効果の差を、より検出しやすいのかもしれない。

Scr 上昇率とPFS の検討においては、両群に差はなかったが、Scr 上昇率1.4 倍以下群と比べて1.4 倍超群でPFS が短縮する傾向が見られた(図4)。アベマシクリブの服用継続期間1 年未満と1 年以上の割合については両群間に差はなかったが、服用継続期間1 年未満はScr 上昇率1.4 倍以下群では47.7%、Scr 上昇率1.4 倍超群では60.6% であった(表3)。乳癌を含むいくつかのがん腫において抗がん剤による重篤な骨髄抑制が全生存期間の延長と関連することが報告されており¹³⁻¹⁵⁾、骨髄抑制は抗がん剤治療の重要な効果予測因子である可能性がある。腫瘍の化学療法感受性については、遺伝的要因や腫瘍内の薬物濃度、薬物の代謝、腫瘍細胞の微小環境などが考えられているが¹⁶⁾、骨髄抑制が生存期間の改善に寄与する詳細な機序については十分に解明されていない。Takada らは、アベマシクリブの最終投与量が300 mg/day と比べ100 mg/day、200 mg/day では治療成功期間(time to treatment failure: TTF) が長く、支持療法を行いつつ骨髄抑制等の減量が必要な副作用に対して適切に対応することがTTF を延長させる重要な要因であると報告している。なお、同報告における減量理由として最も頻度が高かったのは好中球減少であった¹⁷⁾。アベマシクリブの血中濃度と好中球数および血小板数減少率は有意に相関することが報告されており⁹⁾、アベマシクリブの血中濃度がTTF に影響を与える可能性がある。本研究では、

Scr 上昇率1.4 倍以下群は、1.4 倍超群と比べ骨髄抑制を理由とした減量・休薬をアベマシクリブ開始早期より行っていることから1.4 倍以下群は1.4 倍超群よりもアベマシクリブの血中濃度が高値であった可能性がある。本研究では、TTF の評価を行っておらず、また、アベマシクリブ治療におけるTTF とPFS の関連性もわかっていないが、アベマシクリブの血中濃度の差が両群のPFS に影響を与えたのかもしれない。

本研究の研究限界として、単施設での後方視的研究であること、観察期間におけるアベマシクリブの相対用量強度を詳細に検討できていないこと、アベマシクリブおよびその活性代謝物の血中濃度を評価できていないこと、患者背景因子の調整や交絡因子の検討を行っていないことがあげられ、本研究結果の解釈には注意を要する。今後、さらに症例を集積し研究を行うことで、アベマシクリブによるScr 上昇率・増加量と、治療効果や副作用との関連性をより詳細に分析できる可能性がある。

本研究結果を踏まえ、臨床に携わる薬剤師としてアベマシクリブ開始後の副作用を評価し、医師と協働して適切な支持療法を行うとともに、特に骨髄抑制について適切な減量・休薬が行われているか積極的に確認する必要があると考える。そのうえで、開始4 週日以降のScr 上昇率が1.4 倍を超えており、かつ重篤な骨髄抑制の発生がない患者については、アベマシクリブに対し低感受性である可能性があり、その効果を注意深くモニタリングする必要があるかもしれない。また、本研究では116 名中2 名にアベマシクリブ服用中の腎障害が発生しており、アベマシクリブ投与中はScr 値の推移以外にもBUN 等の腎機能のマーカーに注意を払う必要がある。

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) Sledge GW Jr., et al.: MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy, *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875-2884.
- 2) Goetz MP, et al.: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, *J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3638-3646.
- 3) Johnston SRD, et al.: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE), *J Clin Oncol* 2020; 38(34): 3987-

- 3998.
- 4) Chappell JC, et al.: Abemaciclib inhibits renal tubular secretion without changing glomerular filtration rate, *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105(5): 1187–1195.
 - 5) Dickler MN, et al.: MONARCH 1, A phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer, *Clin Cancer Res* 2017; 23(17): 5218–5224.
 - 6) 日本イーライリリー株式会社, ベージニオ®錠インタビューフォーム, 2021年12月改訂(第6版)
 - 7) Levey AS, et al.: Serum creatinine and renal function, *Annu Rev Med* 1988; 39(1): 465–490.
 - 8) Cockcroft DW, et al.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.
 - 9) Maeda A, et al.: Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: A preliminary report, *Invest New Drugs* 2021; 39(1): 272–277.
 - 10) Gebbia V: Abemaciclib in patients with end-stage renal disease and advanced estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-Negative breast cancer: A report of 2 cases, *Case Rep Oncol* 2022; 15(1): 305–311.
 - 11) Fujiwara Y, et al.: Phase 1 study of abemaciclib, an inhibitor of CDK 4 and 6, as a single agent for Japanese patients with advanced cancer, *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78(2): 281–288.
 - 12) Maeda A, et al.: Effects of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on the pharmacokinetics of abemaciclib, *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78(8): 1239–1247.
 - 13) Cameron DA, et al.: Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer, *Br J Cancer* 2003; 89(10): 1837–1842.
 - 14) Kan M, et al.: Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine plus nab-paclitaxel: A retrospective cohort study, *Cancer Chemother Pharmacol* 2020; 86(2): 203–210.
 - 15) Gargiulo P, et al.: Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of 6 randomized trials, *BMC Cancer* 2021; 21(1): 549.
 - 16) Lee CY, et al.: Early-onset neutropenia during perioperative chemotherapy is predictive of increased survival in patients with completely resected non-small cell lung cancer: A retrospective analysis, *Anticancer Res* 2013; 33(6): 2755–2761.
 - 17) Takada S, et al.: Clinical management of potential toxicity of abemaciclib and approaches to ensure treatment continuation, *Asian Pac J Cancer Prev* 2023; 24(6): 1955–1962.

保険薬局薬剤師による テレフォンプォローアップが注射抗がん薬 投与患者の処方内容に及ぼす影響

中村俊貴^{1, 2, †}, 爲我井一統¹, 坂本岳志¹
境 美智順¹, 木村雅彦¹, 平山武司^{2, 3}

Toshiki Nakamura^{1, 2, †}, Kazunori Tamegai¹, Takeshi Sakamoto¹
Michinori Sakai¹, Masahiko Kimura¹, Takeshi Hirayama^{2, 3}

Effect of Telephone Follow-up by Pharmacists in Health Insurance Pharmacy on the Prescription Contents of Patients Administered Injectable Anticancer Drugs

Abstract

The impact of telephone follow-up (TFU) conducted by pharmacists at health insurance pharmacies on changes of prescriptions for patients receiving injectable anticancer drugs remains unknown. The present study was conducted in patients receiving injectable anticancer drugs, and the influence of TFU performed by pharmacists of a health insurance pharmacy on the prescription contents at the next visit of these patients was investigated. The subjects of this study were patients who were administered injectable anticancer drugs at the hospital and then visited Akebono Pharmacy Medical Store to fill a prescription of dexamethasone tablets for supportive care between August 1, 2021 and January 31, 2023. After performing propensity score matching, 100 patients comprising 25 patients in the TFU group and 75 patients in the non-TFU group were included in the analysis. The rate of prescription changes at the next visit and the rate of reported adverse events were compared between the two groups. The rate of prescription changes (TFU group vs. non-TFU group: 64.0% vs. 36.0%, $p=0.02$) and the rate of observed adverse events (96.0% vs. 54.7%, $p<0.001$) were significantly higher in the TFU group than in the non-TFU group. This study suggests that TFU conducted by pharmacists at a health insurance pharmacy influences prescription changes at the next visit and is useful for tracking adverse events in patients receiving injectable anticancer drugs.

Key words

pharmacist of health insurance pharmacy, telephone follow-up, injectable anticancer drug, outpatient chemotherapy, tracing report

要旨和訳

注射抗がん薬投与患者に対する保険薬局薬剤師のテレフォンプォローアップ (TFU) による処方変更への影響は不明である。今回、注射抗がん薬投与患者を対象に、保険薬局薬剤師の TFU が次回受診時の処方内容に及ぼす影響を検証した。2021年8月1日～2023年1月31日に病院で注射抗がん薬を投与された後、支持療法でデキサメタゾン錠を含む処方箋をあげほの薬局メディカル店 (当薬局) に持参した患者を対象とした。傾向スコアマッチングを行い、100例 (TFUあり群25例、TFUなし群75例) について、次回受診時の処方変更割合および把握した有害事象の割合を比較した。処方変更および把握した有害事象の割合は、TFUあり群で有意に高かった ($p=0.02$, $p<0.001$)。保険薬局薬剤師の TFU は、注射抗がん薬投与患者の次回受診時の処方変更に影響するとともに、有害事象の把握に有用なことが示唆された。

キーワード 保険薬局薬剤師, テレフォンプォローアップ, 注射抗がん薬, 外来化学療法, トレーシングレポート

〔受付：2024年3月1日 受理：2024年5月30日〕

- 1 あげほのファーマシーグループあげほの薬局 Akebono Pharmacy Group, Akebono Pharmacy
- 2 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター Division of Clinical Pharmacy (Laboratory of Pharmacy Practice and Science III) and Research and Education Center for Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University
- 3 北里大学北里研究所病院薬剤部 Department of Pharmacy, Kitasato University Kitasato Institute Hospital

† Corresponding author

緒言

外来がん薬物療法における保険薬局薬剤師の職能は、処方せんに記載された薬の調剤や服薬指導だけではなく、今回の診察時までの患者の状況をテレフォニフォロアップで確認し、医療機関へ情報提供する取り組みが求められている¹⁾。テレフォニフォロアップに関連した報告は、経口抗がん薬を中心に散見されている²⁻⁵⁾。保険薬局における注射抗がん剤投与患者に対する評価としては、2020年度の診療報酬改定で特定薬剤管理指導加算2が認められた。ゆえに、注射抗がん薬投与患者に対する保険薬局薬剤師の職能を示す必要があると考えられるが、テレフォニフォロアップに関する報告は少ない。我々は、注射抗がん薬投与患者に対するテレフォニフォロアップを契機に行う医療機関への情報提供の有用性を処方提案前後の有害事象について評価し報告したが⁶⁾、テレフォニフォロアップ有無による処方変更への影響は不明である。

あけぼのファーマシーグループあけぼの薬局メディカル店（以下、当薬局）では、同意が得られた外来がん化学療法の患者に対して、今回の病院受診前までにテレフォニフォロアップを行っている。当薬局では、経口注射抗がん薬の併用療法の他、注射抗がん薬のみ投与された場合も対象としており、病院が作成する投与レジメンシールを確認することで、投与レジメンを把握している。

保険薬局薬剤師のテレフォニフォロアップによる今回の処方への影響を検証することは、外来がん治療における治療の質向上のために重要と考えられる。そこで今回、保険薬局薬剤師による注射抗がん薬投与患者へのテレフォニフォロアップが次回受診時の処方内容に及ぼす影響を検証した。

方法

1. 対象患者

2021年8月1日から2023年1月31日の期間に病院で注射抗がん薬を投与された後、支持療法としてデキサメタゾン錠を含む処方箋を当薬局に持参した患者を対象とした。

2. テレフォニフォロアップの方法

服薬指導の際に、すべての対象患者に対して今後発現する可能性がある有害事象についてのテレフォニフォロアップを案内し、了承が得られた患者に対してテレフォニフォロアップを行った。

テレフォニフォロアップは、日本医療薬学会がん専門薬剤師、日本臨床腫瘍薬学会外来がん治療

専門薬剤師、日本臨床腫瘍薬学会外来がん治療認定薬剤師、または、日本臨床腫瘍薬学会がん診療病院連携研修修了薬剤師のいずれかの資格を有する薬剤師の専任（以下、保険薬局薬剤師）とした。

保険薬局薬剤師は、医療機関が発行し、おくすり手帳に貼付された投与レジメンシールを確認し、次回受診日までに、服薬状況や有害事象についてテレフォニフォロアップ用紙を用いて確認した⁶⁾。有害事象は、オープンクエスチョンで聴取し、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）version 5.0でGrade評価した。テレフォニフォロアップ用紙は、医師への服薬情報提供書（以下、トレーシングレポート）としても利用した。処方提案の有無に関わらず、提出したトレーシングレポートは、病院薬剤師を経て、電子カルテにPDFファイルとして取り込まれた。処方提案がある場合は、診察日に処方医へ紙媒体で提供するように病院と取り決めた。なお、Grade 3以上や緊急性を要する有害事象を確認した場合は、直ちに電話にて病院薬剤師、主治医へ報告し、対応を確認することとした。

3. 調査項目

年齢、性別、がん種、レジメン内容、有害事象内容、トレーシングレポートによる処方提案内容と処方内容を薬歴およびトレーシングレポートを用いて調査した。

4. テレフォニフォロアップ有無による有用性の比較

4-1. 処方変更割合の比較

次回受診日までの、テレフォニフォロアップを実施した群（TFUあり群）と実施しなかった群（TFUなし群）に群分けして、次回受診時の処方変更割合を検証した。処方変更の定義は、次回受診日に持参した処方箋における支持療法の追加または抗がん薬の減量とした。

4-2. 有害事象の把握割合の比較

TFUあり群とTFUなし群に群分けして、保険薬局薬剤師が把握した有害事象の割合を検証した。有害事象の確認は、TFUあり群では対面での服薬指導時およびテレフォニフォロアップ時、TFUなし群では服薬指導時に実施した。

4-3. 有害事象の分析

TFUあり群とTFUなし群における有害事象の内訳を検証した。

4-4. 保険薬局薬剤師の処方提案による処方変更への効果

TFUあり群における保険薬局薬剤師が把握した有害事象に対する、テレフォニフォロアップによる処方提案割合および次回受診時に処方提案内容が

受け入れられた割合を検証した。

5. 統計解析

統計解析にはソフトウェア EZR (version 1.54)⁷⁾を使用した。TFUあり群とTFUなし群について、連続尺度データはMann-WhitneyのU検定を、名義尺度は χ^2 検定またはFisherの正確確率検定をそれぞれ行い比較した。全てにおける2群間の比較において $p<0.05$ を有意差ありとした。

本研究では、2群間の比較の際、傾向スコアマッチングを用いて観測可能な交絡因子を調整した。傾向スコアマッチングは、基本的な患者背景である年齢、性別、がん種、レジメンを用いた。傾向スコアに基づいて、three-to-one pair matchingした。マッチングのキャリパーは20%に設定した。

6. 倫理的配慮

本調査は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り実施した。また、茨城県薬剤師会倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:202304)。

結果

1. 対象患者の背景

対象期間内に対応した患者数は195名であった。次回以降来局なし4名、データ欠損17名を除外し、対象者は174名であった。

両群174名の内訳は、TFUあり群53名、TFUなし群121名で、性別、がん種、レジメンで有意差が認められ、患者背景の不均等を認めていた(Table 1)。年齢、性別、がん種、レジメンを調整因子として、傾向スコアマッチング後の患者背景を示す(Table 2)。マッチング後の両群100名の内訳は、TFUあり群25名、TFUなし群75名で、年齢、性別、がん種、レジメンの患者背景に有意差は認められなかった。

2. テレフォンフォローアップ有無による有用性の比較

2-1. 処方変更割合の比較

傾向スコアマッチング後のテレフォンフォローアップ有無による次回受診日の処方変更割合を示した(Fig. 1)。次回の受診時に処方変更ありとなった割合は、TFUあり群で64.0%(25名中16名)、TFUなし群で36.0%(75名中27名)であり、TFUあり群での処方変更割合が有意に高かった($p=0.02$)(Fig. 1)。

2-2. 有害事象の把握割合の比較

傾向スコアマッチング後の、テレフォンフォ

ローアップ有無による有害事象の把握割合を示した(Fig. 2)。有害事象の把握割合は、TFUあり群で96.0%(25名中24名)、TFUなし群で54.7%(75名中41名)であり、TFUあり群での有害事象の把握割合が有意に高かった($p<0.001$)(Fig. 2)。

2-3. 有害事象の分析

傾向スコアマッチング後の、TFUあり群とTFUなし群における、Grade 0とGrade 1以上の各有害事象の内訳を比較した(Table 3)。マッチング後では、各有害事象の内訳について有意差は認められなかった。しかし、疼痛($p=0.122$)、湿疹($p=0.105$)のGrade 1以上を発現した症例の割合は、TFUあり群、TFUなし群でそれぞれ、疼痛24.0%、9.3%、湿疹16.0%、5.3%であり、TFUあり群で高い傾向であった。また、不安、高血圧、下痢などTFUあり群のみで認められた有害事象が複数あった。

2-4. 保険薬剤師の処方提案による処方変更への効果

傾向スコアマッチング前のTFUあり群における有害事象の発生人数および件数は、45名69件であった。そのうち、次回受診時に処方が必要と保険薬局薬剤師が判断した有害事象40件について、トレーシングレポートを用いて医師に処方提案を行った。40件の処方提案のうち、次回の受診で処方提案内容が受け入れられた割合は34件(85.0%)であった。34件のうち、支持療法薬の処方追加が24件(70.6%)、抗がん薬の減量が10件(29.4%)であった。

テレフォンフォローアップ後の処方提案内容が受け入れられた症例の代表例を示した(Table 4)。保険薬局薬剤師のテレフォンフォローアップにより、自宅での有害事象や支持療法の使用状況を聴取し、トレーシングレポートを用いて処方提案を行った。

考察

本研究により、保険薬局薬剤師によるテレフォンフォローアップは、注射抗がん薬投与患者の次回受診時の処方内容の変更、すなわち支持療法の追加または抗がん薬減量の割合が多く、患者個別の処方適正化に有用であることが示唆された。

今回、注射抗がん薬の投与患者を対象とし、テレフォンフォローアップの有無による次回受診時の処方変更への影響を検証した。その結果、TFUあり群において、次回受診時の処方変更割合および把握した有害事象の割合が有意に高かった($p=0.02$, $p<0.001$)。保険薬局からのトレーシングレポート提出による処方変更への影響については、経口抗がん薬注射抗がん薬の併用療法、注射抗がん薬のみ、経

Table 1 マッチング前の患者背景

	TFUあり群 (N = 53)	TFUなし群 (N = 121)	p-value
年	66 (22-86)	64 (35- 87)	0.429 ^{a)}
性別 (%)			
男	17 (32.1)	20 (16.5)	0.027 ^{a,b)}
女	36 (67.9)	101 (83.5)	
がん種 (%)			
胃	5 (9.4)	5 (4.1)	0.175 ^{b)}
大腸	20 (37.7)	27 (22.3)	0.055 ^{c)}
乳	20 (37.7)	41 (33.9)	0.751 ^{c)}
肺	0 (0.0)	1 (0.8)	—
婦人科	7 (13.2)	40 (33.1)	0.012 ^{a,b)}
膀胱	1 (1.9)	7 (5.8)	0.438 ^{b)}
レジメン (%)			
AC	11 (20.8)	17 (14.0)	0.377 ^{c)}
PTX + CBDCA	5 (9.4)	19 (15.7)	0.343 ^{b)}
CapeOX	15 (28.3)	2 (1.7)	< 0.001 ^{a,b)}
TC	4 (7.5)	9 (7.4)	1.000 ^{b)}
BV + mFOLFOX6	1 (1.9)	12 (9.9)	0.113 ^{b)}
3wDTX	2 (3.8)	8 (6.6)	0.725 ^{b)}
Pmab + mFOLFOX6	2 (3.8)	6 (5.0)	1.000 ^{b)}
dose-dense PTX + CBDCA	0 (0.0)	9 (7.4)	—
PER + HER + DTX	1 (1.9)	4 (3.3)	1.000 ^{b)}
BV + PTX + CBDCA	1 (1.9)	4 (3.3)	1.000 ^{b)}
Nivolumab + SOX	2 (3.8)	2 (1.7)	0.586 ^{b)}
SOX	2 (3.8)	2 (1.7)	0.586 ^{b)}
FOLFIRINOX	0 (0.0)	4 (3.3)	—
ddAC	1 (1.9)	2 (1.7)	1.000 ^{b)}
na-IRI/FL	1 (1.9)	2 (1.7)	1.000 ^{b)}
Pmab + FOLFIRI	1 (1.9)	2 (1.7)	1.000 ^{b)}
mFOLFOX6	0 (0.0)	3 (2.5)	—
Doxorubicin + CBDCA	0 (0.0)	2 (1.7)	—
ATC	0 (0.0)	2 (1.7)	—
FOLFIRI	1 (1.9)	1 (0.8)	0.518 ^{b)}
BV + CapeOX	1 (1.9)	1 (0.8)	0.518 ^{b)}
PER + HER	1 (1.9)	0 (0.0)	—
DC	1 (1.9)	0 (0.0)	—
S1 + DTX	0 (0.0)	1 (0.8)	—
T-Dxd	0 (0.0)	1 (0.8)	—
AMR	0 (0.0)	1 (0.8)	—
Olaparib	0 (0.0)	1 (0.8)	—
DXR	0 (0.0)	1 (0.8)	—
Doxorubicin + CBDCA + BV	0 (0.0)	1 (0.8)	—
nab-PTX + GEM	0 (0.0)	1 (0.8)	—
NDP	0 (0.0)	1 (0.8)	—

質的変数は例数(%), 連続変数は中央値(最小値-最大値)で表記。

^{a)} Mann-WhitneyのU検定. ^{b)} Fisherの正確確率検定. ^{c)} χ^2 検定. *p<0.05

AC: doxorubicin, cyclophosphamide. PTX: paclitaxel. CBDCA: carboplatin.

CapeOX: capecitabine, oxaliplatin. TC: docetaxel, cyclophosphamide. BV: bevacizumab.

mFOLFOX6: oxaliplatin, levofolinate calcium, 5-fluorouracil. DTX: docetaxel. Pmab: panitumumab

PER: pertuzumab. HER: trastuzumab. SOX: tegafur, gimeracil, oteracil, oxaliplatin.

ddAC: doxorubicin, cyclophosphamide.

FOLFIRINOX: oxaliplatin, irinotecan, levofolinate calcium, 5-fluorouracil.

na-IRI/FL: nanoliposomal irinotecan, levofolinate calcium, 5-fluorouracil.

FOLFIRI: irinotecan, levofolinate calcium, 5-fluorouracil. ATC: paclitaxel, pirarubicin, carboplatin.

DC: docetaxel, carboplatin. S1: tegafur, gimeracil, oteracil. T-Dxd: trastuzumab deruxtecan.

AMR: amrubicin. DXR: doxorubicin hydrochloride. GEM: gemcitabine. NDP: nedaplatin.

口抗がん薬のみを含めて検証した報告があるが、がん種が消化器がんに限定された報告⁸⁾や、がん専門病院に限定された報告⁹⁾である。保険薬局から病院に提出されるトレーシングレポートは、保険薬局薬

剤師がテレフォンプォローアップで能動的に得た情報と、患者から受動的に得た情報の場合がある。保険薬局薬剤師によるテレフォンプォローアップの有効性についての報告は少なく、我々は注射抗がん薬

Table 2 マッチング後の患者背景

	TFUあり群 (N = 25)	TFUなし群 (N = 75)	p-value
年	60 (22-86)	62 (38-87)	0.687 ^{a)}
性別 (%)			
男	3 (12.0)	8 (10.7)	1.000 ^{b)}
女	22 (88.0)	67 (89.3)	
がん種 (%)			
胃	2 (8.0)	4 (5.3)	0.638 ^{b)}
大腸	3 (12.0)	13 (17.3)	0.754 ^{b)}
乳	14 (56.0)	37 (49.3)	0.647 ^{c)}
婦人科	6 (24.0)	19 (25.3)	1.000 ^{c)}
膝	0 (0.0)	2 (2.7)	—
レジメン (%)			
AC	6 (24.0)	17 (22.7)	1.000 ^{c)}
PTX + CBDCA	5 (20.0)	15 (20.0)	1.000 ^{b)}
TC	4 (16.0)	9 (12.0)	0.732 ^{b)}
3wDTX	2 (8.0)	7 (9.3)	1.000 ^{b)}
Pmab + mFOLFOX6	2 (8.0)	6 (8.0)	1.000 ^{b)}
BV + PTX + CBDCA	1 (4.0)	4 (5.3)	1.000 ^{b)}
BV + mFOLFOX6	1 (4.0)	3 (4.0)	1.000 ^{b)}
Nivolumab + SOX	1 (4.0)	2 (2.7)	1.000 ^{b)}
PER + HER + DTX	1 (4.0)	2 (2.7)	1.000 ^{b)}
ddAC	1 (4.0)	2 (2.7)	1.000 ^{b)}
SOX	1 (4.0)	2 (2.7)	1.000 ^{b)}
na-IRI/FL	0 (0.0)	2 (2.7)	—
Pmab + FOLFIRI	0 (0.0)	2 (2.7)	—
BV + CapeOX	0 (0.0)	1 (1.3)	—
FOLFIRI	0 (0.0)	1 (1.3)	—

質的変数は例数(%), 連続変数は中央値(最小値-最大値)で表記。

^{a)} Mann-WhitneyのU検定. ^{b)} Fisherの正確確率検定. ^{c)} χ^2 検定. *p<0.05

AC: doxorubicin, cyclophosphamide. PTX: paclitaxel. CBDCA: carboplatin.

TC: docetaxel, cyclophosphamide. DTX: docetaxel. Pmab: panitumumab.

mFOLFOX6: oxaliplatin, levofolinate calcium, 5-fluorouracil.

BV: bevacizumab. SOX: tegafur, gimeracil, oteracil, oxaliplatin. PER: pertuzumab.

HER: trastuzumab. ddAC: doxorubicin, cyclophosphamide.

na-IRI/FL: nanoliposomal irinotecan, levofolinate calcium, 5-fluorouracil.

FOLFIRI: irinotecan, levofolinate calcium, 5-fluorouracil. CapeOX: capecitabine, oxaliplatin.

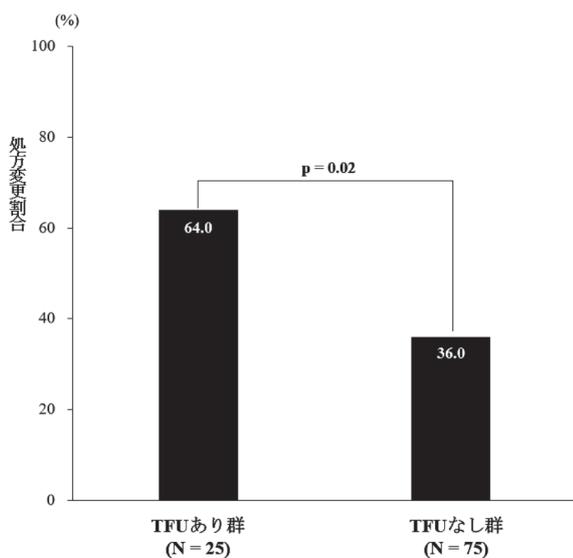


Fig. 1 テレフォンフォローアップ有無による処方変更割合の比較

有害事象が認められた患者のうち、次回受診時に処方変更ありとなった割合を示した。TFUあり群とTFUなし群について、 χ^2 検定を行い比較した。

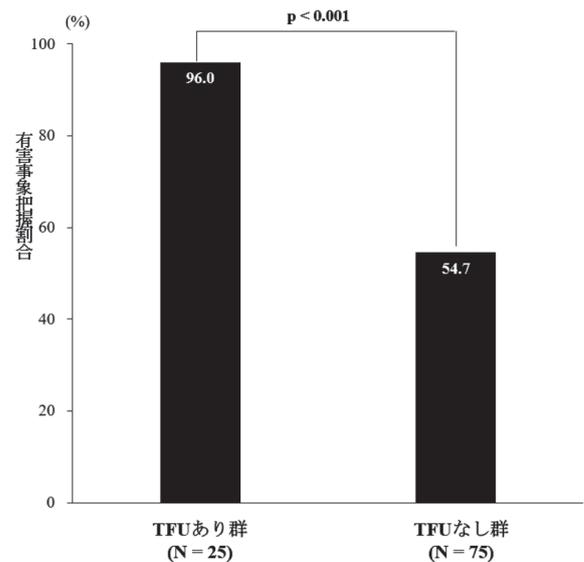


Fig. 2 テレフォンフォローアップ有無による有害事象把握割合の比較

保険薬局における有害事象が認められた患者の割合を示した。TFUあり群とTFUなし群について、Fisherの正確確率検定を行い比較した。

投与患者を対象に、テレフォンプォローアップを契機に行うトレーシングレポートを用いた処方提案前後での有害事象について評価し報告した⁶⁾。しかしながら、保険薬局薬剤師が対応する注射抗がん剤投与患者を対象として、テレフォンプォローアップを契機に行う医療機関への情報提供が及ぼす処方変更

への影響について検証した報告は、本研究が初である。

有害事象の把握割合および次回受診時の処方変更割合は、TFUあり群で有意に高かった。TFUあり群では、テレフォンプォローアップ実施日にも有害事象の確認を行うため、TFUなし群と比較して確認回数が多く、患者の報告漏れリスクが軽減すると考えられる。本研究におけるマッチング後のテレフォンプォローアップ時期〔中央値(最小値-最大値)〕は8(6-16)日であった。したがって、注射抗がん剤投与後、数日経過した後の日常環境下での有害事象をテレフォンプォローアップで聴取し、トレーシングレポートを活用することで、医師に処方提案ができたと考えられる。また、病院の診療記録に記載がない内容の処方提案は、採択される割合が多いとの報告があり¹⁰⁾、テレフォンプォローアップにより自宅での有害事象を細やかに聴取し、トレーシングレポートで医師と情報共有できたことにより、処方変更ありの割合が多かったと考えられる。

本研究では、マッチング後におけるTFUあり群とTFUなし群において、個別の有害事象の発現頻度に有意差が認められなかった(Table 3)。しかし、有意差は認められないものの、疼痛(p=0.122)、湿疹(p=0.105)のGrade 1以上を発現した症例の割合は、TFUあり群で高い傾向であった。また、有害事象の把握件数は、TFUあり群で有意に多かった(Fig. 2)。テレフォンプォローアップは、外来患者

Table 3 マッチング後のテレフォンプォローアップ有無による各有害事象の内訳

	TFUあり群 (N=25)	TFUなし群 (N=75)	p-value
悪心	7 (28.0)	13 (17.3)	0.386 ^{a)}
便秘	5 (20.0)	14 (18.7)	1.000 ^{b)}
疼痛	6 (24.0)	7 (9.3)	0.122 ^{a)}
末梢神経障害	3 (12.0)	5 (6.7)	0.409 ^{b)}
湿疹	4 (16.0)	4 (5.3)	0.105 ^{b)}
口腔粘膜炎	1 (4.0)	3 (4.0)	1.000 ^{b)}
食欲不振	2 (8.0)	1 (1.3)	0.153 ^{b)}
皮膚乾燥	2 (8.0)	1 (1.3)	0.153 ^{b)}
ざ瘡様皮疹	1 (4.0)	2 (2.7)	1.000 ^{b)}
手足症候群	0	2 (2.7)	—
倦怠感	0	2 (2.7)	—
不安	1 (4.0)	0	—
高血圧	1 (4.0)	0	—
下痢	1 (4.0)	0	—
不眠	1 (4.0)	0	—
嘔声	1 (4.0)	0	—
色素沈着	0	1 (1.3)	—
総件数	36	55	

質的変数は例数(%)で表記。

^{a)}χ²検定. ^{b)}Fisherの正確確率検定. *p<0.05

Table 4 処方提案内容が受け入れられた症例の代表例

レジメン	テレフォンプォローアップでの情報収集	提案内容	結果
AC	<ul style="list-style-type: none"> Day 5 (1 コース目) から腰部疼痛 grade 2 あり 化学療法開始前の疼痛なし 気管支喘息の既往なしと再確認 	<ul style="list-style-type: none"> Day 3 に投与した pegfilgrastim の副作用(骨痛 1~5%)の可能性あり 処方提案「ロキソプロフェン 60 mg 疼痛時」 	<ul style="list-style-type: none"> 次回受診時に提案通りの処方あり 2 コース目以降も疼痛を認めたが、ロキソプロフェン使用で疼痛 grade 1 でコントロール可能
AC	<ul style="list-style-type: none"> 支持療法は、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンを使用 Day 5 (2 コース目) まで悪心 grade 2 あり 糖尿病の既往なしと確認 	<ul style="list-style-type: none"> 高度嘔吐リスクレジメンであり、支持療法強化を考慮 処方提案「次回コースより、オランザピン 5 mg/day の追加」 	<ul style="list-style-type: none"> 3 コース目よりオランザピン 5 mg/day (day 1-5) の処方あり 悪心 grade 1 で経過し、4 コース完遂
3w DTX	<ul style="list-style-type: none"> Day 5 (2 コース目) から関節部疼痛 grade 2 あり アセトアミノフェン 500 mg 疼痛時の使用で効果あり Day 8 確認時点で関節の疼痛改善 	<ul style="list-style-type: none"> 頓用処方を使い切り、疼痛を我慢した日があり 処方提案「アセトアミノフェン 500 mg 3錠 分3 毎食後 7日分 自己調節」 	<ul style="list-style-type: none"> 次回受診時に提案通りの処方あり 以降は薬剤の不足なし 疼痛 grade 1 でコントロール可能
CapeOX	<ul style="list-style-type: none"> 酸化マグネシウム 1980 mg/day、大建中湯 7.5 g/day 継続中 化学療法前の排便状況は良好 Day 6 (1 コース目) 排便のしにくさと腹部の張りあり、便秘 grade 2 あり 	<ul style="list-style-type: none"> 化学療法開始に伴う便秘の可能性あり 処方提案「センソシド 12 mg 2錠 便秘時」 	<ul style="list-style-type: none"> 次回受診時に提案通りの処方あり 2コース目以降は便秘改善
TC	<ul style="list-style-type: none"> Day 7 (1 コース目) に手の皮膚症状あり 患者は予定外受診しない意向 化学療法開始前には皮膚症状なし 	<ul style="list-style-type: none"> 市販の保湿剤の購入および塗布を勧めた ドセタキセルによる手足症候群の可能性あり 処方提案「ステロイド外用剤の追加」 	<ul style="list-style-type: none"> 次回受診時にベタメタゾン吉草酸エステルクリーム 0.12% の処方あり 2 コース目 day 9 のテレフォンプォローアップ時には、手足症候群 grade 1 まで改善

が集中する繁忙時間を避け、業務時間を有効利用して細やかな服薬支援ができるとの報告がある³⁾。本研究では、服薬指導時よりも落ち着いた状況で、患者の希望時間帯に合わせてテレフォンプォローアップを行った。保険薬局薬剤師と患者の相互に配慮した時間帯にテレフォンプォローアップを行うことで、詳細な聴取ができたことからTFUあり群で有害事象把握件数が多くなったと考えられる。テレフォンプォローアップは、保険薬局薬剤師の有害事象把握の観点で有用と考えられる。各有害事象の内訳について有意差が認められなかったのは、症例数が少ないことが要因として考えられる。今後は症例数を増やして検討することで、詳細な知見を得ることができると考えられる。

本研究では、傾向スコアマッチング前のTFUあり群で有害事象を把握し行った処方提案のうち、処方提案内容が受け入れられた割合は85%であった。過去の報告での処方提案内容が受け入れられた割合は77~85.0%とされており^{4,6,9)}、患者背景が異なるものの本研究結果と同程度であった。また、把握した有害事象の項目も既報と類似しており^{6,8)}、有害事象モニタリング項目は妥当であったと考えられる。注射抗がん薬投与患者に対する保険薬局薬剤師のテレフォンプォローアップを契機に行う医療機関への情報提供は、有害事象に応じた処方変更割合の増加、すなわち患者個別の処方適正化に有用と考えられる。

本研究では、保険薬局での臨床に即したデータを提供できたと考えられる。しかし、今回の検証で組み込んだ共変量は、年齢、性別、がん種、レジメンに限られるため、別の交絡による影響を除外できていない点が本研究の限界として挙げられる。

今後は、保険薬局薬剤師によるテレフォンプォローアップの有用性について、さらに手法の検討や医師の診察時間短縮などの診療側への影響についても評価していきたい。

結語

保険薬局薬剤師によるテレフォンプォローアップは、注射抗がん薬投与患者の次回受診時の処方内容の変更、すなわち支持療法の追加または抗がん薬減量の割合が多く、患者個別の処方適正化に有用であることが示唆された。

利益相反

本論文においてすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省：令和2年度診療報酬改定の概要，2020年3月，<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603942.pdf>，2023年11月21日参照。
- 2) 荒井玲美，他：服薬期間中のテレフォンプォローアップに関する実態調査，*診療と新薬*，2021；58：133-140。
- 3) 吉留実慧子，他：保険薬局による電話連絡とトレーシングレポートを利用した経口抗がん剤服用外来患者に対する情報提供方法の確立，*医療薬学*，2016；42：476-482。
- 4) 有田仁紀，他：外来がん化学療法における有害事象の共通用語基準に基づいたトレーシングレポートの有用性，*医療薬学*，2021；47：649-658。
- 5) 手嶋無限，他：経口抗がん薬薬物治療におけるプロトコルに基づく有害事象管理の試み～長崎大学病院と長崎県薬剤師会会員薬局の連携取り組み～，*医療薬学*，2020；46：503-514。
- 6) 中村俊貴，他：注射抗がん薬投与患者に対する保険薬局薬剤師によるテレフォンプォローアップの効果，*日本臨床腫瘍薬学会雑誌*，2023；33：1-9。
- 7) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452-458.
- 8) 香取祐介，他：外来がん化学療法連携充実加算に係るトレーシングレポートを用いた病薬連携の有用性の検討，*日本病院薬剤師会雑誌*，2022；58：1204-1211。
- 9) 井上将貴，他：連携充実加算算定開始に伴う薬局からフィードバックされる情報の変化の評価，*日本臨床腫瘍薬学会雑誌*，2023；31：1-9。
- 10) 徳丸隼平，他：外来がん化学療法において地域保険薬局からフィードバックされる情報の有用性の評価，*癌と化学療法*，2019；46：1747-1752。

レゴラフェニブによる多形紅斑を生じた後に再投与を行った大腸癌患者の2症例

廣岡賢輔^{1,†}, 草野由記美¹, 齋藤博昭², 清水浩幸¹
Kensuke Hirooka^{1,†}, Yukimi Kusano¹, Hiroaki Saito², Hiroyuki Shimizu¹

Regorafenib Readministration in Two Patients with Colorectal Cancer after Regorafenib-induced Erythema Multiforme

Abstract

Regorafenib, a multikinase inhibitor, is the recommended treatment after the third-line therapy for patients with colorectal cancer. Herein, we report two patients who presented to our clinic with a fever exceeding 38°C and skin rash, mainly on the extremities and abdomen, 14 days after starting regorafenib treatment. A dermatologist diagnosed the patients with erythema multiforme and administered prednisolone, which rapidly reduced the fever and skin rash. After discussing about regorafenib re-administration with the attending physician based on the references, both patients received regorafenib administration with 10 mg of prednisolone. Case 1 tested negative for the drug-induced lymphocyte stimulation test. In case 2, the regorafenib dosage was increased to 120 mg after the second course so that the patient could continue treatment. Although prednisolone dosage was reduced to 5 mg when regorafenib was restarted after radiotherapy for lung metastases, there was no flare-up of the skin rash. Thus, regorafenib can be readministered with steroids; however, careful decision-making with complete explanation and consent is necessary.

Key words

regorafenib, erythema multiforme, steroid, drug lymphocyte stimulation test (DLST)

要旨和訳

マルチキナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブは大腸癌の患者に対して3次治療以降に推奨されている治療薬である。今回レゴラフェニブの投与を開始して14日目に38度を超す発熱と四肢、腹部を中心とした皮疹を生じて受診となった2症例を経験した。皮膚科専門医より多形紅斑と診断され、プレドニゾン投与を行い、速やかに発熱と皮疹は軽減した。症例1では薬剤リンパ球刺激試験は陰性であった。参考文献をもとに主治医とレゴラフェニブ再投与を協議した後、プレドニゾン10 mgを併用してレゴラフェニブの再投与を行った。症例2は2コース目よりレゴラフェニブを120 mgへ増量し治療継続ができた。さらに肺転移への放射線治療後のレゴラフェニブ再開時にプレドニゾンを5 mgへ減量したが、皮疹の再燃はなかった。レゴラフェニブ再投与はステロイド併用下で可能であったが、十分な説明と同意のもと慎重な判断が必要であると考えられる。

キーワード レゴラフェニブ, 多形紅斑, ステロイド, 薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)

[受付: 2023年9月11日 受理: 2024年4月17日]

1 鳥取赤十字病院薬剤部 Department of Pharmacy, Tottori Red Cross Hospital

2 鳥取赤十字病院外科 Department of Surgery, Tottori Red Cross Hospital

† Corresponding author

緒言

レゴラフェニブは経口のマルチキナーゼ阻害剤であり、標準治療抵抗性となった切除不能進行・再発大腸癌に対する第III相試験 (CORRECT 試験) の結果をもって2013年3月に保険承認を受けた¹⁾。大腸癌治療ガイドライン2022年版では3次治療以降に用いることが記載されている²⁾。

レゴラフェニブ投与による副作用で最も頻度の高いものは手足症候群などの皮膚障害である。CORRECT 試験でスティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS)、市販後の副作用報告で中毒性表皮壊死融解症 (Toxic epidermal necrolysis: TEN) の重篤な皮膚障害も報告されている。また、皮膚障害のうち多形紅斑を発症し治療継続が困難になる症例があるが、レゴラフェニブによる多形紅斑について詳細な経過を示した報告は少ない。

今回レゴラフェニブ投与後に多形紅斑を発症し中止した後、ステロイド全身投与下にレゴラフェニブを再投与した2症例を経験したので報告する。

症例1

患者：40歳代 女性

主訴：発熱、倦怠感、全身の紅斑

既往歴：I型糖尿病

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：20XX-3年3月 S状結腸癌によるイレウスのため横行結腸人工肛門が造設された。この時点で多発肝転移、リンパ節転移、膀胱浸潤が認められた。

20XX-3年4月～ FOLFOX4を開始し、2コース目からベバシズマブ (bevacizumab: BV) を併用し、6コース施行後にS状結腸切除と横行結腸人工肛門閉鎖が行われた。

20XX-3年8月～ 末梢神経障害 Grade 2を認め、オキサリプラチンは中止された。14コース施行後に肝転移を認め病勢進行 (progression disease: PD) となった。

20XX-2年5月～ FOLFIRI+ラムシルマブ (ramucirumab: RAM) が開始され、19コース施行後にPDとなった。

20XX-1年4月～ パニツムマブ+イリノテカンが開始され、6コース施行後に低Mg血症 Grade 3と低Ca血症 Grade 3を認め中止された。

20XX-1年8月～ トリフルリジン/チピラシルが開始され、2コース施行後にPDとなった。

20XX-1年11月～ セツキシマブ+イリノテカン

が開始され、4コース施行後にPDとなった。

20XX年1月～ レゴラフェニブ120mgが開始された。

本患者は院外処方であったが、独居で副作用の不安もあったことから当院の担当薬剤師が電話による服薬フォローアップを行った。レゴラフェニブ投与6日目の体調確認では、手足症候群 Grade 1以外に目立った症状はなかった。レゴラフェニブ投与14日目に、38.6度の発熱、四肢と腹部を中心とした皮疹出現のため入院となった。入院中の薬歴と経過を図1に示す。

入院後の経過

入院後からレゴラフェニブは中止となり、血液培養を2セット採取された。day 15では39.6度の発熱でCVポートが抜去され、カテーテル先端培養を実施してセフメタゾールが開始された。その後も発熱は続き、day 16に皮膚科受診し多形紅斑 Grade 2と診断された。粘膜病変は認められなかったが高熱が続いたため、プレドニゾロン30mg (0.5mg/kg) が開始された。プレドニゾロン投与開始翌日に解熱し、体幹部、両上肢、下肢の紅斑は、3日後にほぼ改善した。その後プレドニゾロンは1週間ずつ減量 (30mg⇒20mg⇒10mg⇒5mg) され、皮膚症状は再燃しなかった。day 16とday 17、day 20の皮膚所見を図2に示す。

血液培養2セット、カテーテル先端培養はすべて陰性であった。皮膚症状は改善したが、day 21に発熱を生じ、アセトアミノフェン、セフメタゾールが使用された。day 27以降に発熱はなく、day 30に退院した。

day 27にレゴラフェニブの薬剤リンパ球刺激試験 (drug induced lymphocyte stimulation test: DLST) が行われ、最大SI=117%で陰性を示した。

その後、患者の同意を得た上でmFOLFOX6+BVが再導入された。6コース施行後に肝転移増大を認めた。

患者は若年であり、治療継続を強く希望したため主治医とレゴラフェニブの再投与が可能か検討した。

患者へレゴラフェニブによる多形紅斑のリスクを十分に説明し同意を得たことから、ステロイド全身投与を併用してレゴラフェニブが再投与された。予防的に、プレドニゾロン10mgをレゴラフェニブ投与7日前からの投与とし、レゴラフェニブは80mgに減量して投与された。レゴラフェニブ投与後に皮膚症状は出現しなかったが、全身状態の悪化で12日後に内服困難となり、投与中止の23日後に永眠された。

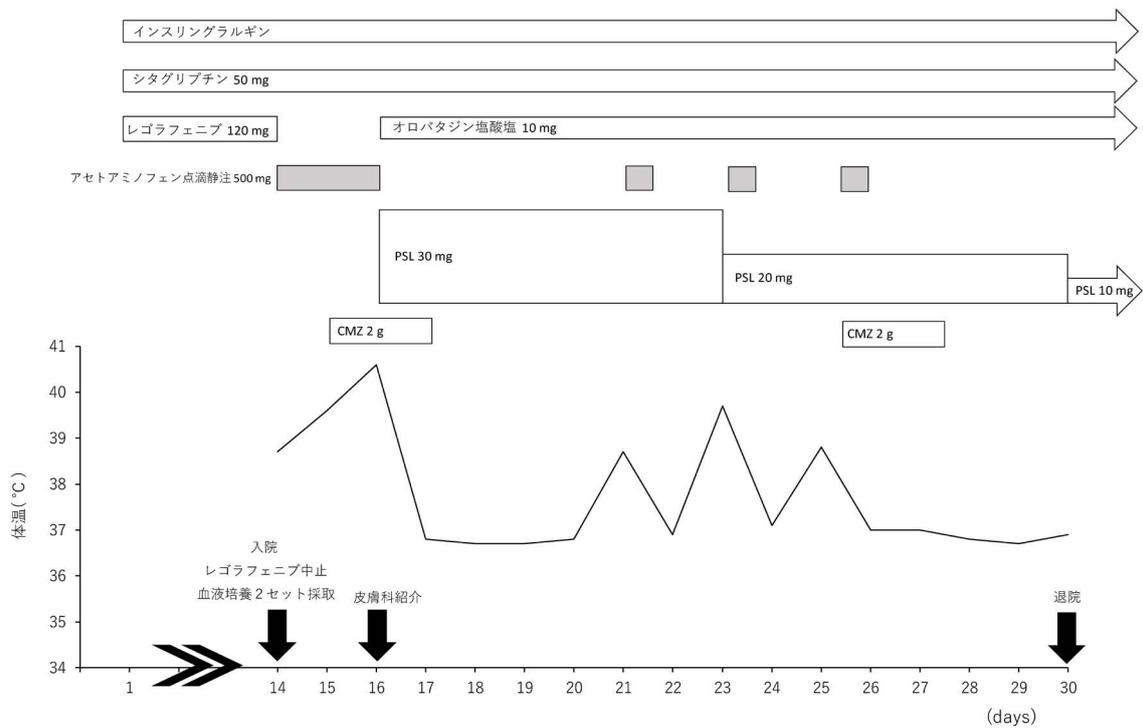


図1 各薬剤の投与推移と発熱経過 (症例1)
CMZ: セフメタゾール、PSL: プレドニゾロン



図2 入院後の皮膚所見 (症例1)

day 16 では腕全体に紅斑を認め、ステロイド開始した。ステロイド開始翌日 (day 17) に紅斑は改善傾向となり、day 20 にはほぼ改善した。下肢は米粒程度の紅斑が散在していたが、day 17 には改善傾向となった。

症例2

患者：70歳代 女性
主訴：発熱、全身の発疹
既往歴：なし
家族歴：特記すべき事項なし
現病歴：20XX-8年12月 腹腔鏡補助下S状結腸

切除が実施された。その後、右肺中葉の結節の増大に対して右中葉部分切除が実施され、病理組織診断はS状結腸癌の肺転移であった。20XX-3年7月に右中葉の切除断端の再発が指摘されたが、切除は困難であった。

20XX-3年9月～ FOLFOX4+BVが開始された。8コース施行時のオキサリプラチン投与中に胸部不快感の訴えがあり、オキサリプラチンを中止して治

療継続された。

20XX-2年12月～ FOLFIRI+RAMが開始され、6コース施行後にPDとなった。

20XX-1年6月～ トリフルリジン／チピラシルが開始され、7コース施行後にPDとなった。

20XX年3月～ レゴラフェニブ120 mgが開始された。

レゴラフェニブ投与14日目に、38.5度の発熱と腹部を中心とした皮疹出現のため入院となった。入院中の薬歴と経過を図3に示す。

入院後の経過

レゴラフェニブ中止後より解熱傾向となったが、皮膚症状は改善しなかった。day 16に皮膚科受診し、多形紅斑 Grade 2と診断され、プレドニゾン25 mg (0.7 mg/kg)が開始された。プレドニゾン投与開始翌日に解熱し、体幹部と両上肢紅斑は改善した。day 15とday 16、day 17の皮膚所見を図4に示す。プレドニゾンは4-5日間隔で減量(25 mg⇒20 mg⇒15 mg)され、day 24に退院となった。退院後にプレドニゾンは4日間隔で5 mgずつ減量されたが、皮膚症状は再燃しなかった。

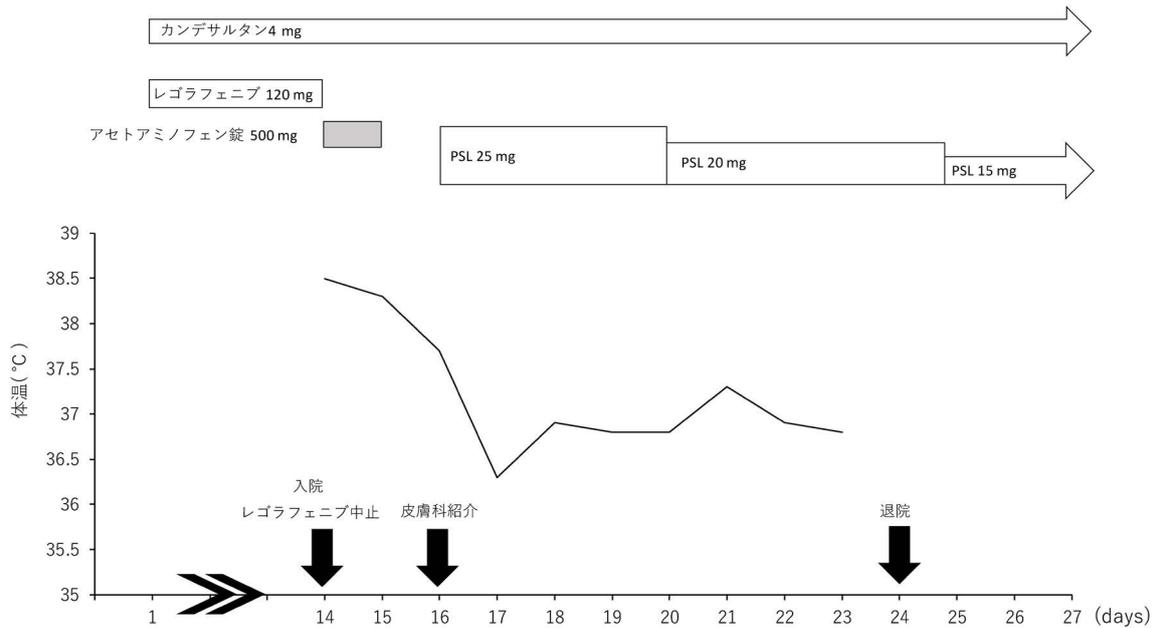


図3 各薬剤の投与推移と発熱経過(症例2)
PSL: プレドニゾン

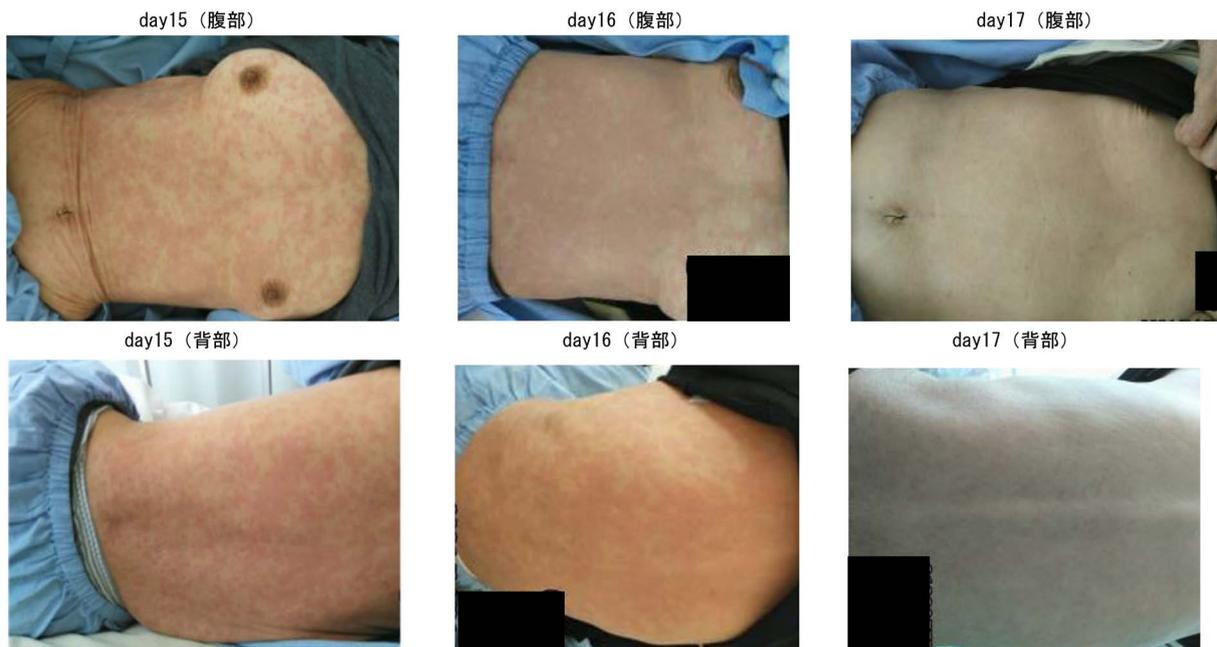


図4 入院後の皮膚所見(症例2)

day 15では腹部、背部の広範囲に紅斑を認め、day 16にステロイド開始した。ステロイド開始翌日(day 17)に紅斑はほぼ改善した。

20XX年5月 mFOLFOX6+BV が開始された。11コース施行時のオキサリプラチン投与1時間後に胸部不快感と喘鳴が出現し、オキサリプラチンは中止された。さらに11コース施行後に肺転移が増大しPDとなった。

症例1と同様に、レゴラフェニブの再投与が可能か主治医と協議した。患者へレゴラフェニブによる多形紅斑のリスクを十分に説明し同意を得て、ステロイド全身投与を併用してレゴラフェニブが再投与された。予防的に、プレドニゾロン10mgをレゴラフェニブ投与7日前からの投与とし、レゴラフェニブは80mgに減量して投与された。day 8に血圧上昇を認め、カンデサルタンが4mgから8mgへ増量され、アムロジピン5mgが追加された。レゴラフェニブの再投与1コース目に皮膚症状は出現せず、2コース目よりレゴラフェニブは120mgへ増量された。2コース実施後、肺転移の大きさは変化ないが、腫瘍内部に空洞が出現し、治療効果ありと判断された。5コース実施後に肺転移が増大しPDとなった。

患者の治療継続希望があり、レゴラフェニブを中止して右肺部分切除後の断端再発部位に放射線治療が開始された。放射線治療後のCT評価で右肺部分切除後の断端再発部位は縮小したが、右肺底部と右鎖骨上窩のリンパ節は増大した。患者と治療内容について相談し、レゴラフェニブ80mgが再開された。再開時はプレドニゾロン5mgが併用された。2コース実施後に多発肺転移は一部増大し、多発リンパ節転移は軽度に縮小して治療が継続された。

考察

症例1はレゴラフェニブを投与開始してから14日目に、発熱と共に両上肢、両下肢、腹部、背部を中心に多形紅斑を発症した。レゴラフェニブは14

日目から中止されたが、発熱と皮膚症状は改善せず、プレドニゾロンの投与後に発熱と皮膚症状は改善した。症例2も症例1と同様の経過で、プレドニゾロンが投与されて皮膚症状は改善した。

レゴラフェニブの皮膚障害には頻度の高い手足症候群の他に、紅斑、脱毛、掻痒、剥脱性皮膚炎、SJS、多形紅斑などが報告されている³⁾。CORRECT試験における多形紅斑の報告は全Gradeで4例(0.8%)、Grade3は3例(0.6%)である。また、市販後の副作用集積(2013年3月25日から2017年6月27日)では多形紅斑86例、SJS25例が報告されている。体幹・四肢を主体に境界明瞭、類円形の紅斑を生じた場合に多形紅斑を疑い、高熱粘膜症状などを伴う場合にはSJS、さらに広範囲の皮膚びらんを伴う場合にはTENへの進展を考える必要がある。また、多形紅斑の出現時期については、医学中央雑誌検索による原著論文の報告(会議録除く)では、自験例を合わせると4例の報告があり、全例で投与開始後2週間以内であった⁴⁻⁶⁾。そのため、レゴラフェニブ開始1コース目は多形紅斑の出現に注意が必要である。レゴラフェニブ開始前の服薬指導の際や、開始後の電話による服薬フォローアップの時に多形紅斑を疑うような皮膚症状が現れた場合は、患者へ内服の中止と医療機関受診をするよう指導するのがよいと考えられる。

多形紅斑の原因には薬剤以外にマイコプラズマやヘルペスウイルスなどの感染症が知られている。しかしながら、本症例では、皮膚科専門医による問診と皮膚所見から感染症の可能性は低く、薬剤性が疑われる診断であった。

薬剤による有害事象の関連性を評価するNaranjo有害事象因果関係判定スケールは6点で(表1)、被疑薬の可能性ありと考えられた^{7,8)}。

一方で症例1はDLSTを実施して陰性であった。DLSTの陽性率は約40%と報告されている^{9,10)}。また、DLSTの測定方法は生体内での代謝経路を経な

表1 Naranjo 有害事象因果関係判定スケールによる点数評価

	点数			症例1	症例2
	はい	いいえ	不明	スコア	スコア
1. この有害事象は副作用として報告されているか	+1	0	0	+1	+1
2. 有害事象の被疑薬の服用後に発現しているか	+2	-1	0	+2	+2
3. 有害事象は被疑薬の中断後に軽快あるいは拮抗薬によって改善しているか	+1	0	0	+1	+1
4. 有害事象は再投与によって再現されるか	+2	-1	0	-1	-1
5. 有害事象を引き起こす可能性のある(薬剤以外)の他の原因があるか	-1	+2	0	+2	+2
6. 有害事象がプラセボによって引き起こされるか	-1	+1	0	0	0
7. 血液(体液)中に中毒域濃度で薬剤が検出されるか	+1	0	0	0	0
8. 薬剤の用量が増えた時に有害反応が増悪あるいは減量時に軽減したか	+1	0	0	0	0
9. 当該患者は、以前に同じあるいは同種の薬剤同様の反応を示したか	+1	0	0	0	0
10. 有害反応は客観的根拠によって確認されているか	+1	0	0	+1	+1
			合計	+6	+6

因果関係の判定基準(合計点) 9:可能性高い 5~8:可能性あり 1~4:可能性小 0:疑わしい

い事から、元来代謝産物に対するアレルギーの場合は陽性とならない。レゴラフェニブは薬物代謝酵素であるチトクロム P-450 (CYP) で代謝される薬物であり、代謝産物が原因の可能性も否定できない。症例2ではDLSTは未実施であり、DLSTとの関連は不明である。

DLSTとレゴラフェニブ再投与の関連については、DLSTが陰性であった2例でレゴラフェニブの再投与はされていなかった^{6,11)}。そのため、DLSTの結果が陰性の場合にレゴラフェニブの再投与が可能かどうか判断は困難である。

レゴラフェニブによる多形紅斑を生じて再投与を行った報告は1報ある¹²⁾。報告によると、レゴラフェニブを再投与する際にステロイドを併用し、レゴラフェニブを80 mgから徐々に漸増する方法では発疹は生じず、160 mgまで増量が可能であった。その他、レゴラフェニブとほぼ同じ構造式を有するソラフェニブでも多形紅斑を生じた後に再投与した症例が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。これらの報告では、多形紅斑が治癒してからソラフェニブを半量で再開している。そのうち1例は皮疹の再出現はなく、2例は皮疹が出現した。また、ソラフェニブによる腫瘍崩壊症候群と多形紅斑の出現後に減感作療法を行った症例報告がある¹⁶⁾。この4例はいずれもステロイドを併用していない。

ソラフェニブ再投与時にステロイドを併用した2症例では、ソラフェニブ開始時からプレドニゾロン20 mgを内服していた¹⁷⁾。この報告では、その後プレドニゾロンを減量しており、1例はプレドニゾロンの中止が可能であった。多形紅斑出現後のレゴラフェニブ再投与は、減量投与や減感作療法の確立がまだなされていないが、ステロイドを併用して可能な場合があると考えられた。今回の2症例はTashiroらの報告を参考に、プレドニゾロン10 mgをレゴラフェニブ開始7日前からの投与とし、レゴラフェニブは80 mgで開始された¹²⁾。その結果、多形紅斑を含む皮膚症状の出現はなかった。症例1は、レゴラフェニブの投与ができたのは12日間と短期間であったため、長期的な投与やレゴラフェニブ増量時の皮膚症状の評価には繋がらなかった。症例2は、2コース目からレゴラフェニブが120 mgに増量され、5ヵ月間継続した。さらに、放射線治療後のレゴラフェニブ再投与では、プレドニゾロンは5 mgに減量されたが皮疹の出現はなかった。

今回の2症例は3次治療以降で治療選択肢が限られていたため、レゴラフェニブ再投与について主治医と協議を行った。レゴラフェニブの多形紅斑が治癒した後の再投与に関して、参考文献をもとに主治医へ情報提供を行うことで治療に貢献できると考えられる。

今後、症例を蓄積させていくことにより、レゴラ

フェニブによる多形紅斑発症のリスクとなりうる要因の解析にも繋げていきたいと考える。

結語

今回、引用文献をもとに主治医と協議を行い、ステロイドを併用してレゴラフェニブを再投与できた2症例を経験した。そのうち1例は、5ヵ月間一定の治療効果が得られた。ただし、多形紅斑出現後のレゴラフェニブ再投与には、十分な説明と同意のもと慎重な判断が必要であると考えられる。

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。

利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Grothey A, et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 2013; 381(9863): 303-312.
- 2) 大腸癌研究会：大腸癌治療ガイドライン2022年，金原出版，2022, 35-42.
- 3) 加藤俊介：新しい分子標的治療薬による治療戦略 大腸がんに対する新しい分子標的薬（レゴラフェニブとアフリバセプト），*癌と化学療法*，2013, 40, 6-9.
- 4) Matsunaga M, et al.: Erythema multiforme induced by regorafenib, *J Gen Fam Med* 2017; 18(2): 90-91.
- 5) 脇田尚子，他：レゴラフェニブが原因薬と考えられた多形紅斑型薬疹の1例，*皮膚科の臨床*，2015, 57, 514-515.
- 6) 御井保彦，他：Regorafenib投与中に多形紅斑を発症した1例，*癌と化学療法*，2014, 41, 1841-1843.
- 7) Naranjo CA, et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245.
- 8) Gallagher RM, et al.: Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool, *PLoS One* 2011; 6(12): e28096.

- 9) 滝川 一：薬物性肝障害とリンパ球刺激試験，*肝臓*，2001，42，445-447.
- 10) 武藤美香，他：薬疹におけるリンパ球刺激試験の診断的価値についての検討，*日本皮膚科学会雑誌*，2000，110，1543-1548.
- 11) 園部博子，他：レゴラフェニブによる Stevens-Johnson 症候群の1例，*皮膚科の臨床*，2015，57，516-519.
- 12) Tashiro K, et al.: Systemic steroid treatment can desensitize the skin reaction due to regorafenib in a recurrence colorectal cancer patient, *Int Cancer Conf J* 2019; 8(4): 164-169.
- 13) Bilac C, et al.: Sorafenib-induced erythema multiforme in metastatic renal cell carcinoma, *Cutan Ocul Toxicol* 2009; 28(2): 90-92.
- 14) Kodaira M, et al.: Sorafenib-induced erythema multiforme for metastatic renal cell carcinoma, *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1563-1565.
- 15) 仲河原玲子，他：ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹の1例，*皮膚科の臨床*，2010，52，1484-1485.
- 16) 西田久史，他：減感作療法により安全に再開継続できた高度進行肝細胞癌の1例，*肝臓*，2014，55，221-227.
- 17) 塩谷淳，他：ソラフェニブによる多形紅斑に対し，ステロイド併用下の再投与が有効であった切除不能肝細胞癌の2症例，*日本消化器病学会雑誌*，2014，111，1424-1432.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会