

博士論文

大腸がん化学療法における
副作用発現リスク因子に関する研究

2018年

西原昌幸

目次

【序論】	1
【本論】	4
第1章 大腸癌患者におけるベバシズマブ投与による血圧上昇の危険 因子の検討	4
1-1 緒言	4
1-2 方法	6
1-2-1 対象	6
1-2-2 血圧上昇の定義	6
1-2-3 適格基準と除外基準	6
1-2-4 調査期間	6
1-2-5 調査項目	6
1-2-6 統計解析	7
1-2-7 倫理的配慮	7
1-3 結果	8
1-3-1 患者背景と臨床検査値の検討	8
1-3-2 危険因子の抽出	11
1-4 考察	16
1-5 小括	19

第2章 オキサリプラチンによるアレルギー発現に影響を及ぼす因子の

検討	20
2-1 緒言	20
2-2 方法	21
2-2-1 対象と調査期間	21
2-2-2 適格基準と除外基準	21
2-2-3 調査項目	21
2-2-4 統計解析	22
2-2-5 倫理的配慮	22
2-3 結果	23
2-3-1 患者背景と臨床検査値の検討	23
2-3-2 危険因子の抽出	29
2-4 考察	32
2-5 小括	34
【総括】	35
【本論文の基礎となる原著】	37
【参考文献】	38
【謝辞】	47

略号一覧

Alb : Albumin アルブミン

ALP : Alkaline Phosphatase アルカリホスファターゼ

ALT : Alanine Aminotransferase アラニンアミノ基転移酵素

AST : Aspartate Aminotransferase アスパラギン酸アミノ基転移酵素

BMI : Body Mass Index ボディマス指数

BSA : Body Surface Area 体表面積

Ccr : Creatinine Clearance クレアチニンクリアランス

CRE : Creatinine クレアチニン

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

有害事象共通用語規準

DBP : Diastolic Blood Pressure 拡張期血圧

DNA : Deoxyribonucleic Acid デオキシリボ核酸

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

米国東海岸癌臨床試験グループ

eNOS : endothelial NO Synthase 内皮型一酸化窒素合成酵素

Hb : Hemoglobin Concentration ヘモグロビン濃度

HbA1c : Hemoglobin A1c ヘモグロビン A1c

LDH : Lactate Dehydrogenase 乳酸脱水素酵素

ND : Not Determined

Neut : Neutrophil 好中球数

PLT : Platelet count 血小板数

PS : Performance Status パフォーマンスステータス

ROC : Receiver Operating Characteristic 受信者操作特性

SBP : Systolic Blood Pressure 収縮期血圧

T-Bil : Total Bilirubin 総ビリルビン

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor 血管内皮増殖因子

WBC : White Blood Cell count 白血球数

【序論】

本邦においては、男女とも、がんの死亡数は増加し続けており、2015年のがん死亡数は、1985年の約2倍である。がん死亡数の増加の主な原因は人口の高齢化である。2016年の部位別の死亡数において大腸がんは、男性の第3位、女性の第1位となっており、有効な治療方法の確立が求められている。

大腸は、結腸と直腸に分けられ、結腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸に、直腸は直腸S状部、上部直腸、下部直腸にそれぞれ分類される。さらに、大腸壁は内側から粘膜、粘膜筋板、粘膜下層、固有筋層、漿液下層、漿膜で構成されている。大腸がんは、大腸壁の内側の粘膜に発生し、大腸壁の中を徐々に浸潤し、周囲の組織に浸潤や転移を起こす悪性腫瘍である。がんの発生や進展にはK-ras遺伝子やp53遺伝子をはじめとする多くの遺伝子が関与することが明らかになってきている。大腸がんの発生には、粘膜に発生した良性のポリープである腺腫ががんに進展するものと、粘膜の正常細胞が直接がん細胞に変化するものの2つの経路があると考えられている。大腸がんの病期は、深達度、リンパ節転移、遠隔転移の有無により決定され、0、I、II、III、IV期に分類される。大腸がんの治療法は、病期により決定されるが、ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術（EMR：Endoscopic Mucosal Resection）、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD：Endoscopic Submucosal Dissection）といった内視鏡治療や手術治療、化学療法、放射線治療がある。

近年、がん化学療法は、新規抗がん剤の開発により治療の選択肢が広がり、高い臨床効果が期待できるようになってきた。大腸がんに対するものも例外ではない。大腸がんのうち化学療法が治療の主体となるものは、手術でがんを完全に切除することができたStageIIIおよび再発リスクの高いStageIIの大腸がん（術後補助化学

療法) と治癒切除不能進行・再発の大腸がんである。1990年代まではフルオロウラシルに代表されるフッ化ピリミジン系薬剤がその中心的役割を果たしてきたが、抗がん剤の薬理作用や薬物動態を他の薬剤によって修飾し、その効果を高めたり、副作用を軽減したりする **biochemical modulation** (生化学的修飾) の概念の導入により、フルオロウラシルの効果を増強させるロイコボリンとの併用が標準治療となり^{1,2)}、1997年、**de Gramont**³⁾が行ったフルオロウラシル急速静注法と持続静注法との比較試験により、持続静注法の方が安全性を含め効果の面でも優れていると判断され、持続静注法を用いたレジメンが広く行われるようになった。1994年、日本で創薬されたイリノテカンが単剤での有効性が認められると、2000年には米国からフルオロウラシル+ロイコボリン急速静注法とイリノテカンを組み合わせた **IFL** 療法と、欧州からはフルオロウラシル+ロイコボリン持続静注法とイリノテカンを組み合わせた **FOLFIRI** 療法をそれぞれフルオロウラシル+ロイコボリン療法と比較する大規模なランダム化比較試験が報告され、いずれのレジメンもフルオロウラシル+ロイコボリン療法に比べ2倍近い奏効率と2-3か月の生存期間中央値の延長が示された^{4,5)}。その後の検討で **IFL** 療法は有害事象が出やすく、治療関連死も少ないことから、現在イリノテカンは主に単剤か **FOLFIRI** 療法として使用されている。オキサリプラチンは1976年に日本で最初に合成された第三世代の白金製剤である。米国において2004年に一次治療例を対象とした **IFL** 療法、フルオロウラシル+ロイコボリン持続静注療法とオキサリプラチンを組み合わせた **FOLFOX4** 療法およびイリノテカンとオキサリプラチンを組み合わせた **IROX** 療法の3群の比較試験が報告され、**FOLFOX4** 療法が奏効率、無増悪生存期間、全生存期間のいずれにおいても他の治療法より優れ、かつ毒性が少ないことが示された⁶⁾。現在、日本においては **FOLFOX4** 療法ならびにそのレジメンを改変した **modified(m)FOLFOX6** 療法が保険適用となり、投与方法がより簡便な

mFOLFOX6 療法が繁用されている。一方、大腸がんに対する殺細胞性抗がん剤の治療効果は既に頭打ちになっており、現在では新薬の応用は分子標的薬が中心である。臨床応用されている分子標的薬は大きく 2 種類に分けることができる。すなわち抗 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF：血管内皮増殖因子)抗体薬と抗 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR：上皮細胞増殖因子受容体)抗体薬である。抗 VEGF 抗体薬はベバシズマブが承認されており、抗 EGFR 抗体薬はセツキシマブとパニツムマブが承認されている。最近では抗 VEGFR-2 抗体薬のラムシルマブが承認されている。生存期間中央値は、化学療法を実施しない場合は約 8 カ月、化学療法を実施した場合は約 30 カ月まで延長されている。

しかしながら、副作用の発現により化学療法の継続が困難となるケースが認められる。抗がん剤は、至適用量と毒性を示す最大耐用量が極めて近いこと、副作用という問題が避けられない。一方、副作用の発現をコントロールしながら治療を継続することで、抗腫瘍効果は得られると考えられる。そのため、患者の生活の質 Quality of Life (QOL) の面から、副作用を予測し、事前に対策をとることが極めて重要であるだけでなく、治療継続には、患者に予測される副作用とその対策を十分に理解してもらうことが重要となる。

本研究では、治癒切除不能な進行・再発の大腸がん治療における抗がん剤投与の継続を最終的な目的として、キードラッグであるベバシズマブとオキサリプラチンの副作用に着目し、それぞれに高頻度で発現してしばしば使用継続を制限する血圧上昇とアレルギーの危険因子の抽出を行うため、以下の検討を行った。第 1 章では、67 名の患者を対象に、ベバシズマブの副作用である血圧上昇について、投与状況、患者背景、臨床検査値の観点から解析を実施した。第 2 章では、144 名の患者を対象に、オキサリプラチンの副作用であるアレルギー発現について、投与状況、患者背景、臨床検査値、併用薬の観点から検討した。

【本論】

第1章 大腸癌患者におけるベバシズマブ投与による血圧上昇の危険因子の検討

1-1 緒言

ベバシズマブは VEGF に対するモノクローナル抗体である。VEGF は血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している。ベバシズマブは VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体との結合を阻害する。ベバシズマブは VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGF により亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する結果、抗癌薬の腫瘍への到達性を改善する⁸⁻¹³⁾。適応症は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫である。主な副作用として、高血圧、蛋白尿、出血が認められている。その中で高血圧は 18.0%と高頻度に認められ、高血圧性脳症、高血圧性クレーゼが現れて死亡に至った例も報告されており、血圧のモニタリング及びコントロールは非常に重要である¹⁴⁾。発現機序は、VEGF 作用阻害による血管内皮の内因性一酸化窒素合成の低下⁹⁾と、末梢細小血管床の減少¹⁵⁾などによる末梢血管抵抗の増加が原因と考えられている。実臨床においては、投与後新たに血圧上昇する場合と、投与前は降圧薬により血圧コントロールされていたが、投与後再度血圧上昇する場合がある。これらの血圧上昇の危険因子として特定使用成績調査においては高血圧の既往・合併が抽出され¹⁶⁾、Andreas

Wichi らの報告においては降圧薬服用有りが抽出されている¹⁷⁾。また、海外のメタアナリシスにおいては重篤なものについてはベバシズマブ 1 回投与量、癌種が抽出されている¹⁸⁾。しかし、様々な患者背景や臨床検査値も含めた詳細な検討は少ない。そこで今回、血圧上昇状況とベバシズマブ投与状況、患者背景、臨床検査値を調査し、血圧上昇の危険因子を検討した。

1-2 方法

1-2-1 対象

マツダ株式会社マツダ病院において、平成 19 年 4 月から平成 30 年 1 月までの期間に、ベバシズマブが初回投与となった大腸癌患者とした。

1-2-2 血圧上昇の定義

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 に従った国内臨床試験及び特定使用成績調査と同一の Systolic Blood Pressure (SBP) \geq 150mmHg または Diastolic Blood Pressure (DBP) \geq 100mmHg とした。

1-2-3 適格基準と除外基準

適格基準はベバシズマブ初回投与時に、大腸癌治療ガイドライン 2016 年版（大腸癌研究会編）の切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法の適応の原則に記載のある以下の項目が、本研究は実臨床におけるものであることを考慮して、次の基準を満たすこととした。

PS (Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG) \leq 2、Neut、PLT、T-Bil、AST、ALT、CRE \leq Grade2 (CTCAE v4.0)

ベバシズマブ初回投与時に既に血圧上昇が認められた患者は除外した。

1-2-4 調査期間

平成 19 年 4 月から平成 30 年 1 月までとした。

1-2-5 調査項目

以下の項目を、電子カルテを用いて後方視的に調査した。

1) 血圧

ベバシズマブ各投与日における投与前の安静時 SBP 及び DBP、白衣高血圧を回避するために、測定には患者が自身で測定可能な上腕式血圧計を用いた。

2) ベバシズマブ投与状況

1 回投与量、投与回数

3) 患者背景

ベバシズマブ初回投与前の年齢、性別、身長、体重、PS (ECOG)、化学療法歴の有無、癌のステージ、肝転移の有無、降圧薬服用の有無、糖尿病の有無

4) 臨床検査値

ベバシズマブ初回投与前の WBC、Neut、Hb、PLT、T-Bil、AST、ALT、ALP、CRE、Ccr、尿蛋白定性、Alb、LDH、HbA1c

1-2-6 統計解析

単変量解析は Statcel Ver.2 を使用し、スチューデントの t 検定、マン・ホイットニーの U 検定、またはフィッシャーの直接確率検定を行った。多変量解析は Minitab[®] 16 を使用し、血圧上昇の有無を目的変数、単変量解析によって抽出された因子を説明変数として 2 値ロジスティック回帰分析を行った。多変量解析によって抽出された危険因子の有無別に、EZR ソフト¹⁹⁾を使用して血圧上昇をイベントとする Kaplan-Meier 曲線を作成し、ログランク検定を行った。有意水準は 5%未満とした。

1-2-7 倫理的配慮

本研究はマツダ病院の倫理審査委員会の承認を得て、個人情報の保護に十分配慮して行った。

1-3 結果

1-3-1 患者背景と臨床検査値の検討

対象患者は 67 名であり、その内 34 名に血圧上昇が認められた。血圧上昇が認められた割合は 50.7%であった。血圧上昇時期はベバシズマブ投与回数中央値 3 回(範囲 1-12)、血圧上昇までの累積投与量は中央値 1050 mg (範囲 375-3960 mg) であった。ベバシズマブ 1 回投与量は、血圧上昇群 : 5mg/kg 27 名、7.5mg/kg 6 名、10mg/kg 1 名、血圧非上昇群 : 5mg/kg 29 名、7.5mg/kg 4 名であり、有意差は認められなかった ($p > 0.05$ 、マン・ホイットニーの U 検定)。初回投与前の安静時 SBP は、血圧上昇群 128.5 ± 11.1 mmHg (平均値 \pm 標準偏差)、非上昇群 116.6 ± 13.3 mmHg であり、有意差が認められた ($p < 0.05$ 、スチューデントの t 検定)。初回投与前の安静時 DBP は、血圧上昇群 71.3 ± 10.6 mmHg (平均値 \pm 標準偏差)、非上昇群 71.1 ± 10.4 mmHg (平均値 \pm 標準偏差) であり、有意差は認められなかった ($p > 0.05$ 、スチューデントの t 検定)。

患者背景において、血圧上昇群と非上昇群の間で、肝転移の有無、降圧薬服用の有無、Body Mass Index (BMI) に有意差が認められた ($p < 0.05$ 、スチューデントの t 検定、フィッシャーの直接確率検定) (Table 1)。

臨床検査値において、血圧上昇群と非上昇群の間で、CRE、血小板数に有意差が認められた ($p < 0.05$ 、スチューデントの t 検定) (Table 2)。

Table 1

Patient characteristics with and without an increase in blood pressure after bevacizumab administration.

	Increased blood pressure (+)	Increased blood pressure (-)	p-value	
Age	69.7±9.3	66.5±11.5	0.21	*1
Sex (male/female)	24/10	19/14	0.20	*2
Height (cm)	159.3±9.2	161.3±9.6	0.39	*1
Body weight (kg)	58.3±11.7	54.3±11.5	0.16	*1
BMI (kg/m ²)	22.8±3.4	20.7±2.9	0.0065	*1
BSA (m ²)	1.55±0.18	1.52±0.20	0.45	*1
PS (ECOG) (0-1/2)	34/0	32/1	-	-
Previous chemotherapy (+/-)	32/2	30/3	0.49	*2
Stage of cancer (3/4)	4/30	9/24	0.097	*2
Liver metastasis (+/-)	23/11	12/21	0.0099	*2
Antihypertensive drugs (+/-)	19/15	7/26	0.0036	*2
Diabetes mellitus (+/-)	5/29	1/32	0.11	*2

Data are presented as the mean±standard deviation, number of patients, or score.

*1 : Student's t-test

*2 : Fisher's exact test

Table 2

Laboratory values with and without an increase in blood pressure after bevacizumab administration.

	Increased blood pressure (+)	Increased blood pressure (-)	p-value	
WBC	5557±1777	6018±2185	0.35	*1
Neut	3458±1628	3807±2054	0.53	*2
Hb (g/dL)	12.0±1.7	12.1±1.9	0.81	*1
PLT (×10 ⁴)	17.1±6.3	21.1±6.7	0.014	*1
T-Bil (mg/dL)	0.57±0.17	0.64±0.36	0.72	*2
AST (IU/L)	28.4±12.1	31.8±25.8	0.98	*2
ALT (IU/L)	22.4±13.9	21.9±11.9	0.71	*2
ALP (IU/L)	295.7±136.2	376.3±279.3	0.38	*2
CRE (mg/dL)	0.78±0.18	0.68±0.14	0.0090	*1
Ccr (mL/min)	ND	ND	-	-
Estimated Ccr (mL/min)	72.1±21.6	78.4±22.0	0.24	*1
Proteinuria (2+/+/-/-/unmeasured)	1/0/2/8/23	0/0/0/5/28	-	-
Alb (g/dL)	4.0±0.5	3.8±0.6	0.25	*1
LDH (IU/L)	225.5±94.0	350.9±478.5	0.32	*2

Data are presented as the mean±standard deviation or n. HbA1c was measured only in 1 patient (HbA1c:5.9) with an increase in blood pressure, and in no patient without an increase in blood pressure.

*1 : Student's t-test

*2 : Mann-Whitney's U-test

1-3-2 危険因子の抽出

血圧上昇の有無を目的変数、単変量解析によって抽出された因子を説明変数として2値ロジスティック回帰分析を行った結果、肝転移有り、降圧薬服用有り、初回投与前の安静時 SBP、CRE が危険因子として抽出された（オッズ比 9.69、95%信頼区間 2.01-46.74、 $p < 0.05$ 、オッズ比 5.92、95%信頼区間 1.23-28.49、 $p < 0.05$ 、オッズ比 1.06、95%信頼区間 1.00-1.12、 $p < 0.05$ 、オッズ比 136.17、95%信頼区間 1.52-12186.25、 $p < 0.05$ ）（Table 3）。

Table 3

Multivariate analysis (two-value logistic regression analysis)

	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Liver metastasis (+)	9.69	2.01 - 46.74	0.005
Antihypertensive drugs (+)	5.92	1.23 - 28.49	0.027
Systolic blood pressure	1.06	1.00 - 1.12	0.048
BMI	1.05	0.86 - 1.29	0.628
CRE	136.17	1.52 - 12186.25	0.032
PLT	0.96	0.86 - 1.06	0.434

降圧薬服用無しの患者に限定して肝転移の有無別と、肝転移無しの患者に限定して降圧薬服用の有無別に、それぞれ血圧上昇をイベントとする Kaplan-Meier 曲線を作成し、ログランク検定を行った結果、いずれも有意差が認められた ($p < 0.05$)。さらに降圧薬服用有りの患者に限定して肝転移の有無別に、血圧上昇をイベントとする Kaplan-Meier 曲線を作成し、ログランク検定を行った結果、有意差が認められた ($p < 0.05$)。

降圧薬服用無しの患者に限定した時、肝転移有り群の 50%が血圧上昇する時のベバシズマブ投与回数は 7 回であったのに対して、肝転移無し群の 50%が血圧上昇する時のベバシズマブ投与回数は未到達であった。一方、肝転移無しの患者に限定した時、降圧薬服用有り群の 50%が血圧上昇する時のベバシズマブ投与回数は 6 回であったのに対して、降圧薬服用無し群の 50%が血圧上昇する時のベバシズマブ投与回数は未到達であった。さらに降圧薬服用有りの患者に限定した時、肝転移有り群の 50%が血圧上昇する時のベバシズマブ投与回数は 3 回であったのに対して、肝転移無し群の 50%が血圧上昇する時のベバシズマブ投与回数は 6 回であった (**Figure 1, 2, 3**)。

危険因子を有する患者の割合は、肝転移有るかつ降圧薬服用有りが 17.9% (12/67 名)、肝転移有るかつ降圧薬服用無しが 34.3% (23/67 名)、肝転移無しかつ降圧薬服用有りが 20.9% (14/67 名)、肝転移無しかつ降圧薬服用無しが 26.9% (18/67 名) であった。

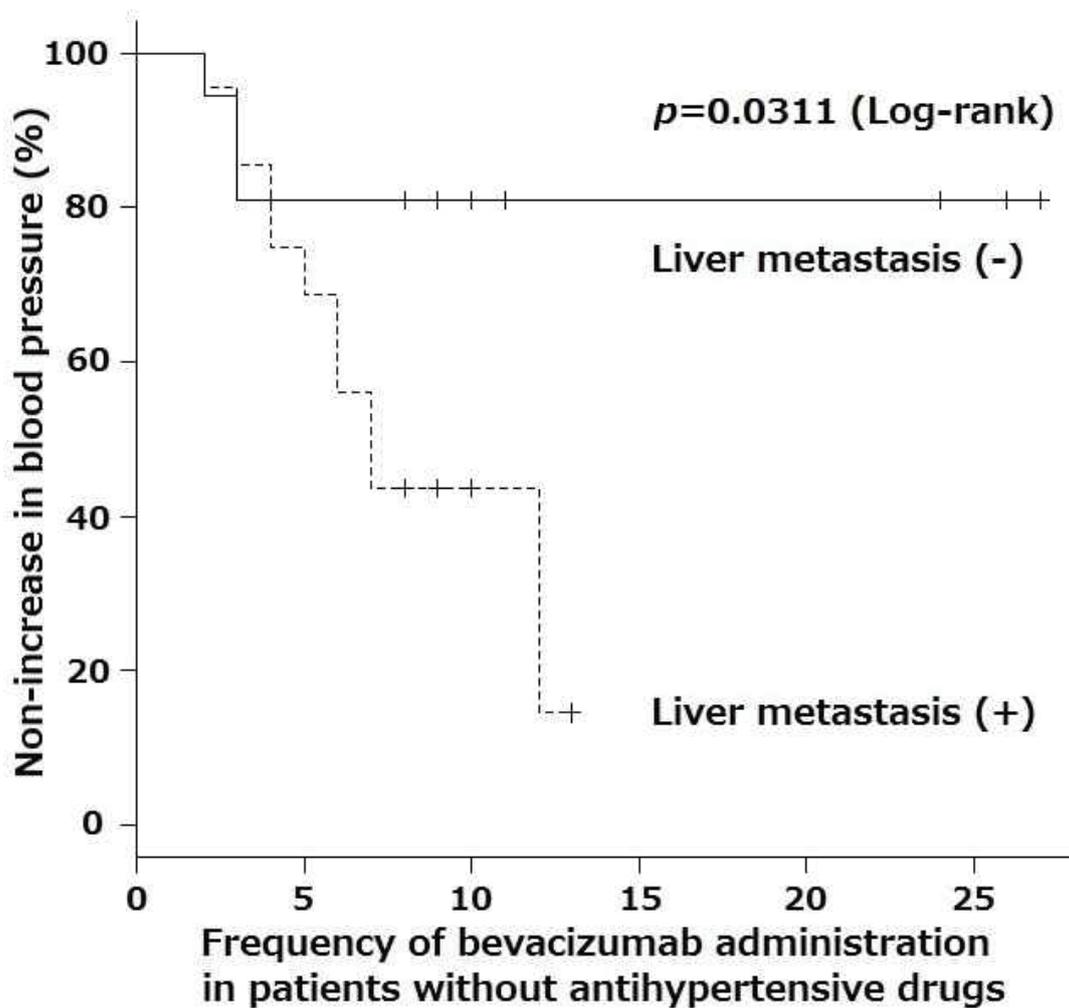


Figure 1
 Kaplan-Meier estimates of blood pressure increase with and without liver metastasis in patients without antihypertensive drugs.

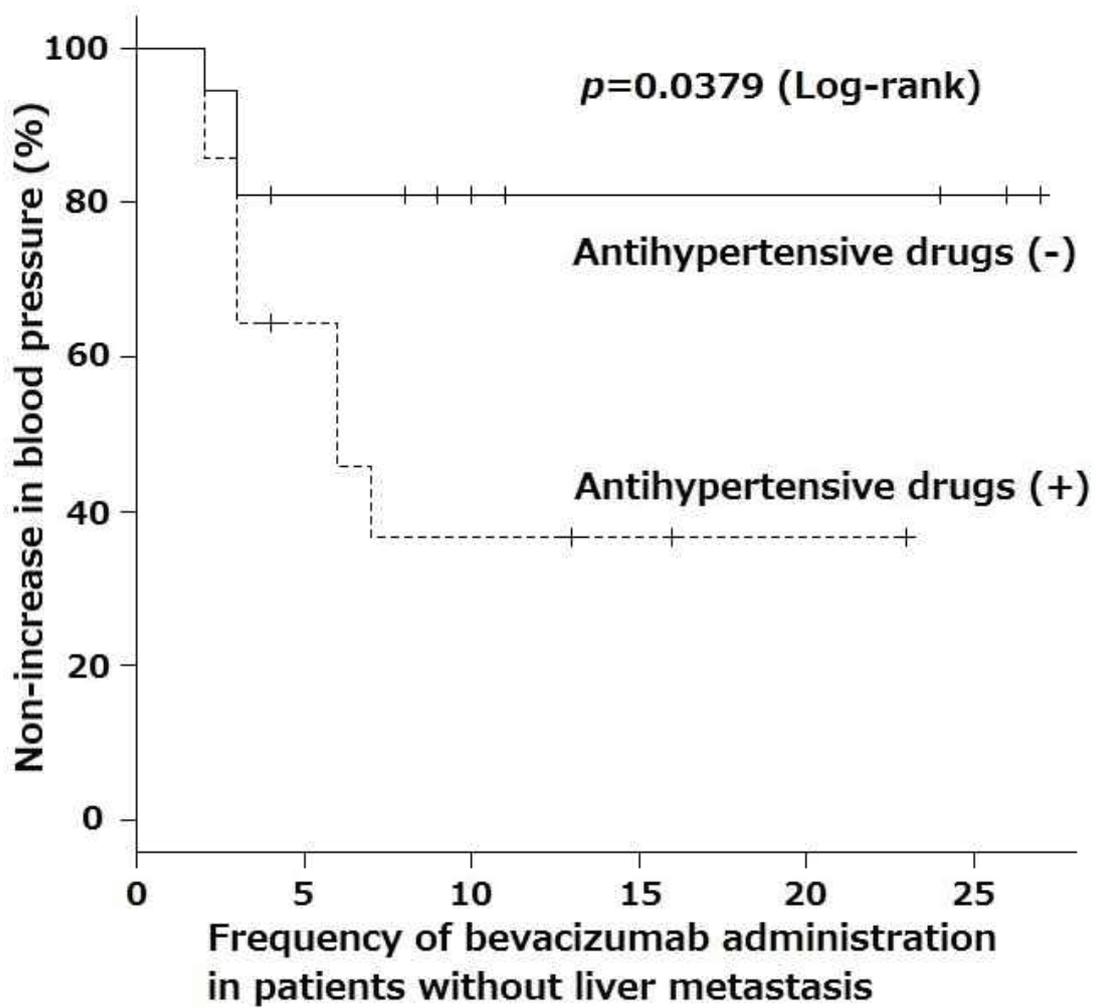


Figure 2

Kaplan-Meier estimates of blood pressure increase with and without antihypertensive drug use in patients without liver metastasis.

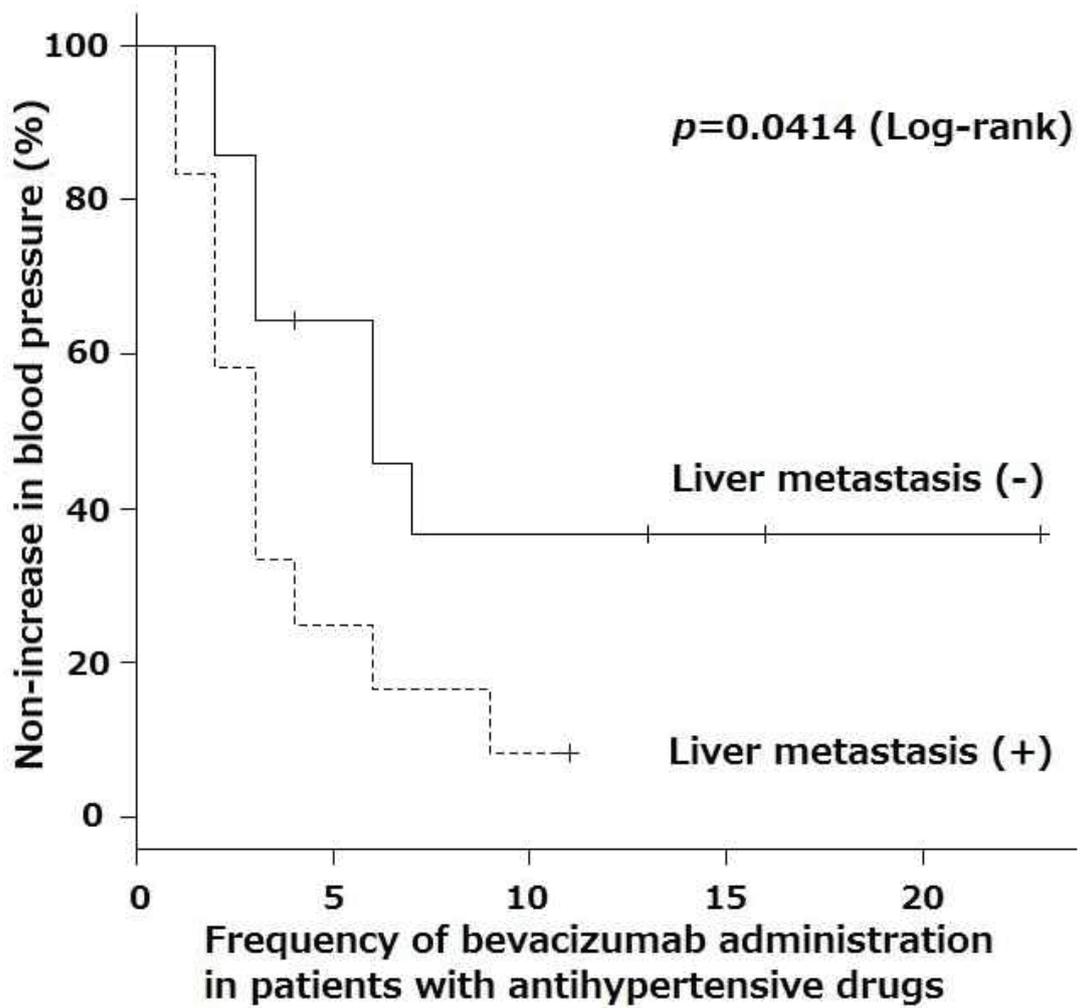


Figure 3

Kaplan-Meier estimates of blood pressure increase with and without liver metastasis in patients with antihypertensive drugs.

1-4 考 察

今回の調査から血圧上昇の危険因子として既知の降圧薬服用有りに加えて、新たに肝転移有りが示唆された。ベバシズマブは薬物代謝酵素などによる酸化・還元反応による代謝を受けず、Fc受容体や他の生体内受容体を介して肝臓や脾臓などの網内系により補足されて血中より消失すると考えられている²⁰⁾。従って、肝転移例における薬物動態の報告が無いため明確には言えないが、肝転移がある場合、肝臓の網内系による分解が低下し、高濃度が維持された結果、作用が強く出現した可能性が推測される。根治切除不能大腸癌初回化学療法例における肝転移の頻度は70-87%と報告されており²¹⁻²⁵⁾、ベバシズマブの適応症の中でも大腸癌においては、肝転移が多いことが推測されるため、特に注意が必要と考えられる。

今回の調査では血圧上昇頻度は50.7%であった。結腸・直腸癌における国内臨床試験及び特定使用成績調査の累計では14.0%とされており^{8,16)}、より高頻度に認められた。今回の調査と特定使用成績調査を比較すると、降圧薬服用有りは38.8%と18.6%、肝転移有りは52.2%と59.0%となっており、降圧薬服用有りという危険因子を有する割合が高かったために、血圧上昇を認めた割合が高くなった可能性が考えられる。

また、血圧上昇群の投与回数は中央値3回と少なく、累積投与量についても中央値1,050 mgしか投与されていなかった。血圧上昇の時期については様々な報告があり、今回と同様に4-6週で上昇したとする報告もあれば²⁶⁾、今回とは異なり遅発性のものも多かったとする報告もある²⁷⁾(血圧上昇の定義はいずれも今回と同一)。投与期間との関連について明確な傾向は得られていない¹⁶⁾。降圧薬服用無しの患者に限定して肝転移の有無別と、肝転移無しの患者に限定して降圧薬服用の有無別に、それぞれ血圧上昇をイベントとするKaplan-Meier曲線を作成し、ログランク検定を行った結果、いずれも有意差が認められ、さらに降圧薬服用有りの患者に限定し

て肝転移の有無別に、血圧上昇をイベントとする Kaplan-Meier 曲線を作成し、ログランク検定を行った結果、有意差が認められた。いずれか一つの危険因子を有する場合の 50%血圧上昇時期は、同等に 6~7 回であり、二つの危険因子を有する場合の 50%血圧上昇時期は 3 回とより早期であった。これらのことから、既知の降圧薬服用有りという危険因子に加えて、新たに肝転移有りという危険因子を有する場合にも、同等に早期から血圧上昇を認める可能性が示唆された。さらに降圧薬服用有りの患者が肝転移有りの場合には、より早期から血圧上昇を認める可能性が示唆され、注意深いモニタリングが必要と考えられる。

1 回投与量との関連について今回は有意差を認めなかったが、重篤な血圧上昇の危険因子となることが報告されており¹⁸⁾、高用量を用いるときには注意が必要と考えられる。

多変量解析にて CRE も血圧上昇の危険因子として抽出されたことは、一般に、腎機能が悪化すると、ナトリウムと尿の排出不全、レニン分泌促進、末梢血管抵抗増大により、血圧上昇を引き起こすためと考えられる。

多変量解析にて因果関係は認められなかったが、単変量解析にて BMI、血小板数に有意差が認められた。BMI に有意差が認められたのは、一般に、クリアランスは分布容積に比例し、分布容積は BMI に相関するためと考えられる。一方、血小板数に有意差が認められた原因は明らかにできなかった。化学療法歴の影響を考慮し、今回の調査対象となった全 67 名を化学療法歴有り群と無し群に分類して血小板数に有意差があるかをサブ解析したが、有意差は認められなかった。逆に、血小板增多症 (thrombocytosis) が大腸癌 (colorectal cancer) 肝転移の腫瘍浸潤 (tumor invasion) や転移形成 (metastasis formation) の度合いに相関しているとの報告もある²⁸⁾。この点については、今後さらに検討する必要がある。

過去に血圧上昇の危険因子として報告がある性別 (女性) や²⁹⁾、血管内皮細胞が

ストレスをうけて endothelial NO Synthase (eNOS) の活性が低下している可能性のある糖尿病^{30,31)}の影響も検討したが、男性の割合が高く、糖尿病を有する患者がほとんどいなかったため、関連は明らかにできなかった。

クリアランスに影響を与える因子として報告がある、性別、体重、AST、ALP、Alb^{8,32)}についても検討したが、いずれも有意差を認めなかった。

今回の調査から血圧上昇の危険因子として既知の降圧薬服用有りに加えて、新たに肝転移有りが示唆された。降圧薬服用有りだけではなく、肝転移有りの場合にも、同等に早期から血圧上昇を認める可能性が示唆された。さらに降圧薬服用有りの患者が肝転移有りの場合には、より早期から血圧上昇を認める可能性が示唆され、注意深いモニタリングが必要と考えられる。今後これらの知見を実臨床における薬学的ケアに活用していきたい。

今回の調査の限界は、初回投与前の安静時 SBP が、血圧上昇群の方が非上昇群よりも有意に高かったことである。すなわち、血圧上昇群の方が非上昇群よりも少ない上昇で血圧上昇有りと判定された可能性がある。しかし、多変量解析によって肝転移有りと降圧薬服用有りが独立した危険因子として抽出されたことから、これら二つの危険因子は初回投与前の安静時 SBP の影響を上回る可能性が示唆された。また、後方視的なものであること、患者数が十分ではないこと、癌腫を大腸癌に限定していることにも限界がある。今後患者数や癌腫を増やして予測の精度を上げる必要がある。

1-5 小 括

血圧上昇に影響を及ぼす危険因子として従来而降圧薬服用有りだけではなく、肝転移有りの場合にも、同等に早期から血圧上昇を認める可能性が示唆された。さらに降圧薬服用有りの患者が肝転移を有する場合には、より早期から血圧上昇を認める可能性があるため、特に注意深いモニタリングが必要と考えられる。

第2章 オキサリプラチンによるアレルギー発現に影響を及ぼす因子の検討

2-1 緒言

オキサリプラチンは第三世代の白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。作用機序は他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤と同様、DNA塩基との架橋形成によるDNA合成阻害と考えられている。他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤と構造的にはキャリアリガンドに1,2-ジアミノシクロヘキサン基を、脱離基にオキサレート基を有する点で異なっており、大腸癌細胞株に対し強い抗腫瘍活性を示す。結腸・直腸癌治療の中心的薬剤の一つとなっており、近年、膀胱癌、胃癌にも適応が拡大された^{33,34)}。主な副作用は末梢神経障害、骨髄抑制、消化器症状、アレルギーが認められている。アレルギーの発現率は、海外のシステマティック・レビューにおいて、オキサリプラチン10~18.9%、シスプラチン5~20%、カルボプラチン1~44%と報告されているように³⁵⁾、比較的高く、実臨床においてアレルギーがレジメン変更の原因となる場合も多い。オキサリプラチン(分子量397.29)が他の白金錯体系抗悪性腫瘍剤であるシスプラチン(分子量300.05)やカルボプラチン(分子量371.25)よりもかさ高いことがその要因と推測される³⁶⁾。しかし、臨床検査値などを含めた詳細な検討は少ない。本研究では、アレルギー発現状況とオキサリプラチン投与状況、患者背景、臨床検査値、併用薬を調査し、アレルギー発現要因を分析した。

2-2 方法

2-2-1 対象と調査期間

マツダ株式会社マツダ病院において、平成22年4月から平成29年3月までの期間に、オキサリプラチンの投与が開始され、かつ終了した全ての大腸癌及び胃癌患者とした。

2-2-2 適格基準と除外基準

適格基準：以下3つの登録レジメンが施行された患者

- 1) mFOLFOX6 (オキサリプラチン投与量 85mg/m²)
- 2) XELOX (オキサリプラチン投与量 130mg/m²)
- 3) SOX (オキサリプラチン投与量 130mg/m²)

除外基準：設定しない

2-2-3 調査項目

以下の項目を、電子カルテを用いて後方視的に調査した。患者背景、臨床検査値については初回投与日の値を調査した。併用薬についてはアレルギー発現日または最終投与日の値を調査した。

1) アレルギー発現状況

CTCAE v4.0 に基づいて評価した。

2) オキサリプラチン投与状況

投与回数、累積投与量

3) 患者背景

年齢、性別、身長、体重、PS (ECOG)、アレルギー素因の有無、化学療法歴の有無、癌腫

4) 臨床検査値

AST、ALT、T-Bil、CRE、Alb

5) 併用薬

分子標的薬、ステロイド、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、アプレピタント

2-2-4 統計解析

アレルギー発現群とアレルギー非発現群における、オキサリプラチン投与回数及び累積投与量の比較にはマン・ホイットニーの U 検定を、患者背景の比較にはスチューデントの t 検定またはフィッシャーの直接確率検定を、臨床検査値の比較にはスチューデントの t 検定またはマン・ホイットニーの U 検定を、併用薬の比較にはマン・ホイットニーの U 検定またはフィッシャーの直接確率検定を行った。アレルギー発現に影響を及ぼす重要因子の抽出には、発現の有無を目的変数とし、単変量解析にて $p < 0.1$ であったオキサリプラチンの投与回数、Alb を説明変数として多変量解析（2 値ロジスティック回帰分析）を行った。さらに、多変量解析によりアレルギー発現への影響が示唆された Alb について EZR ソフト¹⁹⁾を使用して receiver operating characteristic (ROC) 分析を行い、発現リスクが生じる cut-off 値を算出した。Cut-off 値の算出はグラフの左上隅の点に最も距離的に近い点を選ぶ方法を用いて判断した。

2-2-5 倫理的配慮

本研究はマツダ病院の倫理審査委員会の承認を得て、個人情報の保護に十分配慮して行った。

2-3 結果

2-3-1 患者背景と臨床検査値の検討

対象患者は 144 名であった。その内 11 名 (7.6%) にアレルギー発現が認められた。アレルギー発現の内訳は、アレルギー反応 Grade2 が 5 名 (3.5%)、アナフィラキシー Grade3 が 6 名 (4.2%) であった。

オキサリプラチン投与回数において、アレルギー発現群中央値 9 回 (範囲 5-13) とアレルギー非発現群中央値 7 回 (範囲 1-22) の間に有意差が認められた ($p=0.049$)。オキサリプラチン累積投与量において、アレルギー発現群中央値 915mg (範囲 500-2070) とアレルギー非発現群中央値 900mg (範囲 100-2540) の間に有意差は認められなかった ($p=0.609$)。累積投与回数別のアレルギー発現率を **Figure 4** に示す。

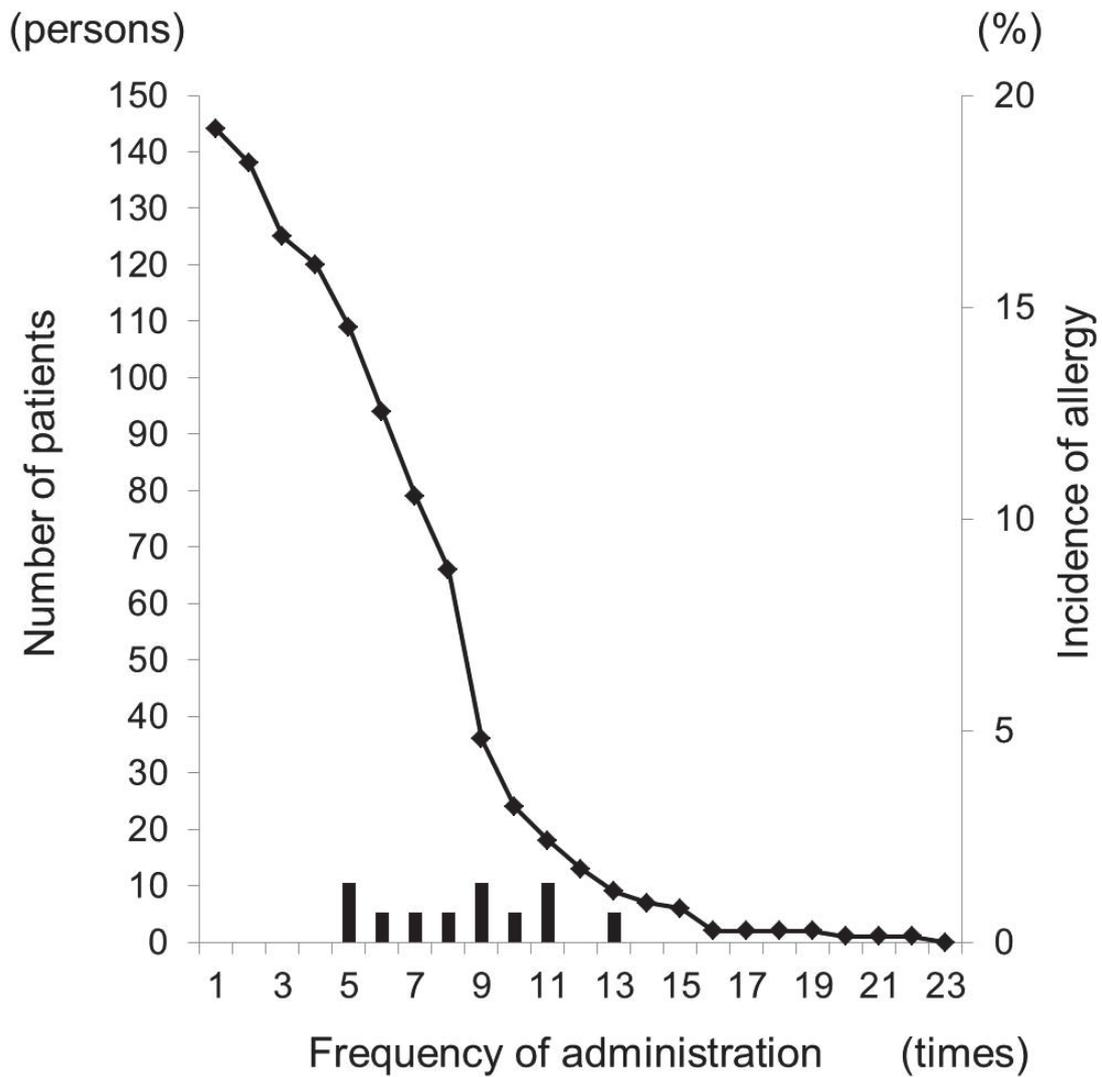


Figure 4

Incidence of allergy with respect to the cumulative frequency of oxaliplatin administration.

患者背景において、アレルギー発現群とアレルギー非発現群の間に有意差を認める項目はなかった (Table 4)。

臨床検査値において、アレルギー発現群とアレルギー非発現群の間に、Alb のみ有意差が認められた (p=0.011) (Table 5)。

Table 4

Comparison of the patient background

	Allergy group (n=11)	Non-allergy group (n=133)	p-value	
Age (years)	64.5±11.2	68.2±9.1	0.203	*1
Sex: Male/female (persons)	6/5	96/48	0.873	*2
Males only (%)	6.3	93.7	-	
Females only (%)	10.4	89.6	-	
Height (cm)	160.2±8.7	161.1±9.3	0.768	*1
Body weight (kg)	58.4±17.1	57.0±12.5	0.723	*1
Body surface area (m ²)	1.55±0.23	1.55±0.19	0.921	*1
BMI (kg/m ²)	22.6±5.5	21.8±3.7	0.536	*1
PS (ECOG)	All patients: 0 or 1	All patients: 0 or 1	-	
Allergy predisposition: Present/absent (persons)	6/5	42/91	0.113	*2
Previous chemotherapy: Present/absent (persons)	5/6	38/95	0.199	*2
Carcinoma:Colorectal cancer/gastric cancer (persons)	11/0	117/16	-	

Data are presented as the mean±standard deviation, n, or score.

*1 : Student's t-test

*2 : Fisher's exact test

Table 5

Comparison of the laboratory data

	Allergy group (n=11)	Non-allergy group (n=133)	p-value	
AST (IU/L)	28.8±15.1	26.3±18.6	0.585	*1
ALT (IU/L)	39.2±36.1	26.1±22.5	0.280	*1
T-Bil (mg/dL)	0.53±0.15	0.58±0.26	0.836	*1
CRE (mg/dL)	0.66±0.16	0.78±0.27	0.168	*2
Alb (g/dL)	4.2±0.4	3.7±0.6	0.011	*2

Data are presented as the mean±standard deviation.

*1 : Mann-Whitney's U-test

*2 : Student's t-test

アレルギー発現の有無による Alb の比較を **Figure 5** に示す。併用薬において、アレルギー発現群とアレルギー非発現群の間に有意差を認める項目はなかった (**Table 6**)。

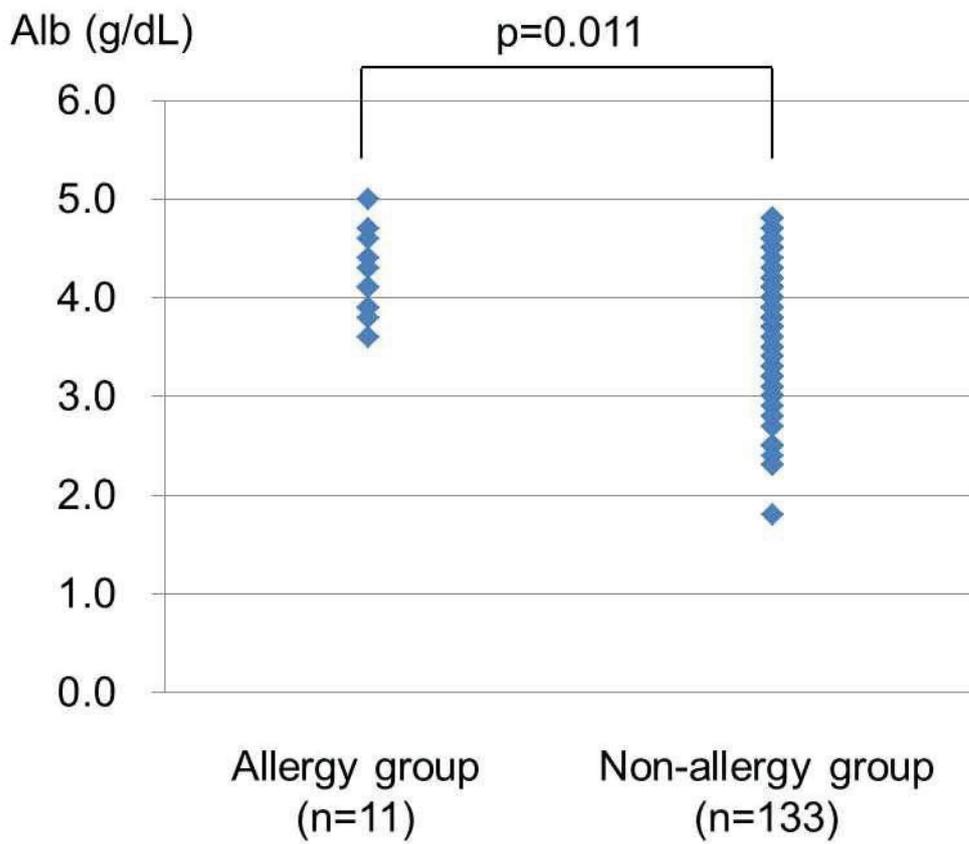


Figure 5

Comparison of Alb with respect to the presence or absence of allergy.

Table 6

Comparison of combined drugs

	Allergy group(n=11)	Non-allergy group(n=133)	p-value	
Molecule-targeting drugs: Present/absent (persons)	5/6	50/83	0.416	*3
Breakdown				
Cetuximab	1	9		
Trastuzumab	0	1		
Panitumumab	0	3		
Bevacizumab	4	37		
Dose of a steroid (mg)*1 The influence of an aprepitant was considered*2	300.0±144.2	323.6±164.4	0.755	*4
Dose of a steroid (mg)*1 The influence of an aprepitant was not considered	180.0±49.7	205.6±70.8	0.227	*4
Histamine H1 receptor antagonists: Present/absent (persons)	1/10	34/99	0.200	*3
Histamine H2 receptor antagonists: Present/absent (persons)	2/9	37/96	0.385	*3
Aprepitants: Present/absent (persons)	7/4	74/59	0.427	*3

Data are presented as the mean±standard deviation or n.

*1 : Converted to hydrocortisone

*2 : Steroid dose x 2

*3 : Fisher's exact test

*4 : Mann-Whitney's U-test

2-3-2 危険因子の抽出

単変量解析にて有意水準 10%未満 ($p < 0.1$) であったオキサリプラチンの投与回数、Alb を説明変数、アレルギー発現の有無を目的変数として、多変量解析 (2 値ロジスティック回帰分析) を行った結果、Alb のみアレルギー発現への影響が示唆された (オッズ比 5.23、95%信頼区間 1.32-20.81、 $p=0.019$) (Table 7)。

多変量解析 (2 値ロジスティック回帰分析) によりアレルギー発現への影響が示唆された Alb について ROC 分析を行った結果、4.1g/dL 以上で発現リスクが生じることが明らかになった (AUC=0.724、95%信頼区間 0.591-0.857) (Figure 6)。

Alb が 4.1g/dL 以上の患者におけるアレルギー発現率は 13.5%、4.1g/dL 未満の患者におけるアレルギー発現率は 4.4%であった。

Table 7

Multivariate analysis (two-value logistic regression analysis)

	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Alb	5.23	1.32-20.81	0.019
frequency of oxaliplatin administration	1.11	0.94-1.31	0.206

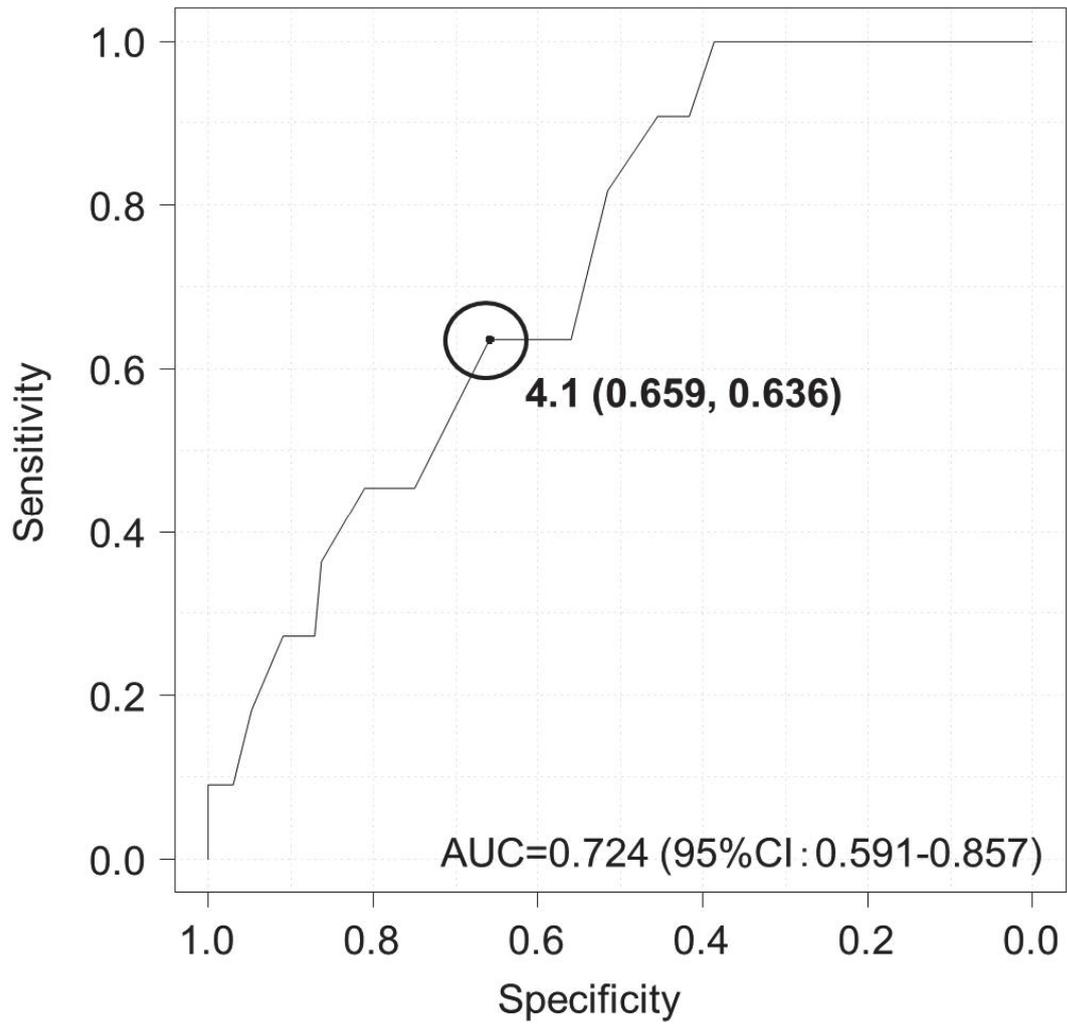


Figure 6

ROC analysis of Alb influencing the appearance of allergy.

2-4 考 察

オキサリプラチンによるアレルギーは、主に I 型アレルギー機序によるものと考えられている^{35,37)}。I 型アレルギーは原因物質との接触直後から数分以内に、蕁麻疹、顔面の紅潮、粘膜浮腫、血圧低下をきたすことから、即時型アレルギーとも呼ばれている。この反応は IgE 抗体によって起こる。IgE 抗体が肥満細胞や好塩基球表面に付着した状態で再度抗原に曝露されると、抗原が IgE 抗体を架橋し、細胞内顆粒が放出される（脱顆粒）。細胞内顆粒にはヒスタミン、セロトニン、ヘパリンなどの炎症メディエーターが大量に含まれるため、脱顆粒により急激な血管拡張、血管透過性亢進がおり、血漿成分が血管外へ漏出して血圧低下、蕁麻疹や浮腫が誘発される³⁸⁾。

今回の調査においても 7.6% に即時型のアレルギー発現が認められた。アレルギー発現の頻度を過去の報告と比較すると、システマティック・レビューでは 10-18.9%³⁵⁾、Kim ら³⁹⁾は 11.7%、本田ら⁴⁰⁾は 17.9% と報告しており、本研究ではやや低い値であった。また、重篤なものは 4.2% であったが、システマティック・レビューでは 1.6%³⁵⁾、Kim ら³⁹⁾は 1.6%、本田ら⁴⁰⁾は 5.3% としており、国内の方が海外よりもやや高い結果となった。用法・用量は国内と海外で同程度であるため、人種差による可能性も今後検討していく必要があると思われる。また、発現時期は中央値 9 回（範囲 5-13）であったが、システマティック・レビューでは 6 回目以降、Kim らは中央値 7 回（範囲 1-11）、本田らは中央値 9 回（2-23）としており、ほぼ同様の結果となった。よって、特に 6 回目以降はアレルギー発現を念頭において対処が必要と思われる。

患者背景において、若年、女性が過去に危険因子として報告されている^{35,39)}。今回の調査においても、有意差は認められなかったが、アレルギー発現群の方がアレルギー非発現群よりも若年で、女性の割合が高い傾向であった。

臨床検査値において、Alb のみ有意差が認められた。免疫原性を欠き反応原性のみを持つ抗原で高分子のキャリア蛋白と結合して免疫原性を持つようになる物質をハプテンと呼び、薬物アレルギーでは低分子薬剤がハプテンである。一般に、抗原提示細胞がハプテン、即ち薬剤またはその代謝物が結合したタンパク質またはペプチドをナイーブ T 細胞（抗原との接触歴を持たない T 細胞）に提示する。抗原提示を受けた T 細胞は増殖し皮膚に浸潤してサイトカイン、ケモカイン、**proinflammatory mediator** を放出して薬疹などのアレルギー症状が形成される^{36,41-45}。オキサリプラチンもハプテンとして働き、90%以上の割合でアルブミンや γ -グロブリンといった高分子のキャリアタンパク質と結合して免疫原性を持つようになると考えられる³³。今回アレルギー発現群の方がアレルギー非発現群と比較して有意に Alb が高値であったことから、蛋白結合体が多くなり、抗原として働くリスクが増加したことがアレルギー発症原因の一つであると推測される。

併用薬において、有意にアレルギー発症に影響を認める項目は無かった。サブスタンス P の選択的ニューロキニン 1 受容体への結合を阻害し、パクリタキセル誘発過敏反応を抑制する可能性があるとして報告されているアプレピタントについては⁴⁶⁻⁴⁹、服用の有無によるアレルギー発現の差は認められなかった。この結果はサブスタンス P を介した過敏反応と IgE を介した I 型アレルギー発現機序の違いによるものと考えられる。

単変量解析にて $p < 0.1$ であったオキサリプラチンの投与回数、Alb を説明変数、アレルギー発現の有無を目的変数として、多変量解析（2 値ロジスティック回帰分析）を行った結果、Alb のみアレルギー発現への影響が示唆された。さらに、多変量解析（2 値ロジスティック回帰分析）によりアレルギー発現への影響が示唆された Alb について ROC 分析を行った結果、4.1 g/dL 以上で発現リスクが生じることが明らかになった。

2-5 小 括

本研究によって Alb がアレルギー発現に影響を及ぼす危険因子として抽出された。今回の調査は実臨床かつ後方視的なものであり、様々なバイアスの影響を受けている可能性を否定できないが、Alb4.1 g/dL 以上で発現リスクが生じる可能性が新たに示唆された。文献的考察を含めて、オキサリプラチンを投与する時には、若年、女性に加えて Alb \geq 4.1g/dL の患者において、特に 6 回目以降のアレルギー発現に対して注意深い観察が必要と考えられる。

【総括】

従来の殺細胞性抗がん剤に加えて、昨今の分子標的薬の登場により、副作用は骨髄抑制や消化器症状を中心としたものから、皮膚障害や血圧上昇なども多くみられるようになってきており、多種多様なものとなっている⁵⁰⁻⁵⁵⁾。

一方で、キードラッグを副作用などにより中断することなく使い切るにより全生存期間が延長することが報告されている⁵⁶⁾。従って、がん化学療法を行うにあたっては、副作用の軽減が治療成功の鍵であり、個々の薬剤の有効性、安全性を熟知し、医師、看護師、薬剤師を含むチーム医療のなかで副作用のモニタリング精度を高めることが求められている。副作用モニタリングを継続的に行うことは、副作用の予防や早期発見につながり、患者の QOL が維持され、治療効果が上がることが示されている⁵⁷⁾。

また、実臨床の中で抗がん剤の副作用発現に影響を及ぼす危険因子を特定することは、副作用の発現予測に繋がるため、特定された危険因子を有する患者に対して有益性が期待される。実際に、薬剤師が外来においてがん化学療法を受ける患者に対して、消化器症状という副作用に、制吐薬提案の介入を実施すると、悪心 Grade 軽減のような効果が得られることも分かっている⁵⁸⁾。

ベバシズマブは、血圧上昇、蛋白尿、出血といった血管新生阻害作用による副作用が、また、オキサリプラチンについては、シスプラチンよりも腎障害の副作用は少ないが、アレルギー発現や末梢神経障害が問題となっている。本研究では、これらの副作用の中で、ベバシズマブの血圧上昇に影響を及ぼす危険因子として、従来の降圧薬服用有りだけではなく、肝転移有りの場合にも、同等に早期から血圧上昇を認める可能性が示唆された。また、オキサリプラチンのアレルギー発現の危険因子として、既知の若年、女性に加えて $\text{Alb} \geq 4.1\text{g/dL}$ の患者において注意深い観察

が必要であることを明らかにした。これら副作用の発現予測に繋がる危険因子の特定により、副作用による中止は、ベバシズマブでは肝転移あり、降圧薬ありの患者に対して、特に血圧を注意深く観察することによる速やかな降圧治療の開始により、また、オキサリプラチンを含むレジメンでは、アレルギー発現を予防するため、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩といったヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の前投与によって防ぐことが出来ると考えられる。

しかしながら、今回の調査は後向き調査であり、様々なバイアスの影響を受けている可能性を否定できないため、より信頼性の高い結果を得るためには前向き観察研究を行い、用量および抗腫瘍効果への影響についても検証する必要があると思われる。また、他の副作用である蛋白尿、出血、末梢神経障害などの危険因子については不明なことも多く、今後すべての副作用リスクとその発現機序を明らかにすることで、最適な治療の実施が可能となることを期待する。

以上本研究では、大腸がん化学療法のキードラッグであるベバシズマブとオキサリプラチンの副作用に着目し、その発現予測に繋がる危険因子を明らかにした。これらの結果を実臨床の中でクリニカルパスへフィードバックすることにより、副作用の未然防止・重篤化予防の一助となると期待される。

【本論文の基礎となる原著】

Masayuki Nishihara, Kyoko Nishikura, Norimichi Morikawa, Shota Yokoyama :
Factors Influencing the Appearance of Oxaliplatin-Induced Allergy. *Biological &
Pharmaceutical Bulletin*. **40(12)**, 2105-2109 (2017)

Masayuki Nishihara, Norimichi Morikawa, Shota Yokoyama, Kyoko Nishikura,
Masahiro Yasuhara, Hiroaki Matsuo : Risk Factors Increasing Blood Pressure in
Japanese Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab. *PHARMAZIE*.
73(11), 671-675 (2018)

【参考文献】

1. Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, Mayer RJ, Schinella R, Green MD, Muggia FM. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, **7**, 1419-1426 (1989)
2. Köhne CH, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M, Kleeberg C, Ridwelski K, Souchon R, El-Serafi M, Weiss U, Burkhard O, Rückle H, Lichnitser M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur ML, Schmoll HJ. European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol*, **21**, 3721-3728 (2003)
3. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol*, **15**, 808-815 (1997)

4. 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 plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*, **343**, 905-914 (2000)

5. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, **355**, 1041-1047 (2000)

6. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, **22**, 23-30 (2004)

7. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*, **26**, 689-690 (2008)

8. アバスチン インタビューフォーム 2017年11月改訂 (第17版)

9. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, **9**, 669-676 (2003)
10. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*, **18**, 4-25 (1997)
11. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, **57**, 4593-4599 (1997)
12. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Kozin SV, Mino M, Cohen KS, Scadden DT, Hartford AC, Fischman AJ, Clark JW, Ryan DP, Zhu AX, Blaszkowsky LS, Chen HX, Shellito PC, Lauwers GY, Jain RK. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med*, **10**, 145-147 (2004)
13. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res*, **65**, 671-680 (2005)
14. アバスチン 添付文書 2017年11月改訂 (第17版)
15. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension*, **48**, 1012-1017 (2006)
16. アバスチン 特定使用成績調査 2017年2月
17. Wicki A, Hermann F, Prêtre V, Winterhalder R, Kueng M, von Moos R, Rochlitz C, Herrmann R. Pre-existing antihypertensive treatment predicts early increase in blood pressure during bevacizumab therapy: the prospective AVALUE cohort study. *Oncol Res Treat*, **37**, 230-236 (2014)

18. An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Chen ML, Cao YB, Jiang YY. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, **66**, 813-821 (2010)
19. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458 (2013)
20. Ghetie V, Ward ES. Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn. *Annu Rev Immunol*, **18**, 739-766 (2000)
21. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pockaj BA, Sticca RP, Alberts SR. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol*, **25**, 3469-3474 (2007)
22. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, **22**, 229-237 (2004)
23. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, Cassidy J. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomized phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer*, **101**, 1033-1038 (2009)
24. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic

- colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*, **28**, 4697-4705 (2010)
25. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, **377**, 2103-2114 (2011)
26. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *BioDrugs*, **25**, 159-169 (2011)
27. Feliu J, Salud A, Safont MJ, García-Girón C, Aparicio J, Losa F, Bosch C, Escudero P, Casado E, Jorge M, Bohn U, Pérez-Carrión R, Carmona A, Custodio AB, Maurel J. Correlation of hypertension and proteinuria with outcome in elderly bevacizumab-treated patients with metastatic colorectal cancer. *PLoS One*, **10**, e0116527 (2015)
28. Jóna V, Krzystanek M, Vass T, Lang T, Juhász V, Szilágyi K, Tihanyi B, Harsányi L, Szállási Z, Salamon F, Baranyai Z. Thrombocytosis of Liver Metastasis from Colorectal Cancer as Predictive Factor. *Pathol Oncol Res*, **21**, 991-997 (2015)
29. Brahmer JR, Dahlberg SE, Gray RJ, Schiller JH, Perry MC, Sandler A, Johnson DH. Sex differences in outcome with bevacizumab therapy: analysis of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with or without bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Thorac Oncol*, **6**, 103-108 (2011)
30. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SW. Thirty Years of Saying NO: Sources, Fate, Actions, and Misfortunes of the Endothelium-Derived Vasodilator Mediator. *Circ Res*, **119**, 375-396 (2016)

31. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol*, **30**, 591-601 (2010)
32. Lu JF, Bruno R, Eppler S, Novotny W, Lum B, Gaudreault J. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, **62**, 779-786 (2008)
33. エルプラット インタビューフォーム 2016年10月改訂 (第10版)
34. エルプラット 添付文書 2016年10月改訂 (第10版)
35. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs*, **2010**, 207084 (2010)
36. 薬剤過敏症. 宇野勝次. 南山堂. 2016
37. Kitada N, Dan T, Takara K, Tsuji T, Yamasaki H, Yokoyama T, Watari M. Oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction displaying marked elevation of immunoglobulin E. *J Oncol Pharm Pract*, **13**, 233-235 (2007)
38. Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol*, **2**, 773-786 (2002)
39. Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology*, **76**, 231-238 (2009)
40. 本多伸二, 吉村光弘, 大野恵一, 目黒裕史, 三松史野, 北田徳昭, 橋田亨, 今川文典. Oxaliplatin 投与によるアレルギー発現に影響を与える因子の検討. *癌と化学療法* **37**, 2101-2104 (2010)

41. Stern RS. Exanthematous Drug Eruptions. *New England Journal of Medicine*, **366**, 2492-2501 (2012)
42. Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **9**, 305-310 (2009)
43. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*, **127**, S74-81 (2011)
44. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int*, **55**, 27-33 (2006)
45. Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, Hunger RE, Yerly D, Pichler WJ, Yawalkar N. NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy*, **66**, 1469-1476 (2011)
46. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, Ogawa S, Sakai K, Ichinoe A, Ueoka Y, Hasuo Y, Nishida M, Masuda S, Kato K. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *International Journal of Clinical Oncology*, **21**, 491-497 (2016)
47. Itoh Y, Sendo T, Hirakawa T, Goromaru T, Takasaki S, Yahata H, Nakano H, Oishi R. Sensory nerve peptides rather than mast cell histamine are involved in paclitaxel hypersensitivity reactions. *Am J Resp Crit Care Med*, **169**, 113-119 (2004)
48. Itoh Y, Sendo T, Hirakawa T, Takasaki S, Goromaru T, Nakano H, Oishi R. Pemirolast potently attenuates paclitaxel hypersensitivity reactions through inhibition of the release of sensory neuropeptides in rats. *Neuropharmacology*, **46**, 888-894 (2004)

49. Yahata H, Saito M, Sendo T, Itoh Y, Uchida M, Hirakawa T, Nakano H, Oishi R. Prophylactic effect of pemirolast, an antiallergic agent, against hypersensitivity reactions to paclitaxel in patients with ovarian cancer. *Int J Cancer*, **118**, 2636-2638 (2006)
50. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*, **12**, 131-141 (2006)
51. Riechelmann RP, Chin S, Wang L, Tannock IF, Berthold DR, Moore MJ, Knox JJ. Sorafenib for metastatic renal cancer: the Princess Margaret experience. *Am J Clin Oncol*, **31**, 182-187 (2008)
52. Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, Hong HS, Chang JW. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, **24**, 5786-5788 (2006)
53. Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, Yamaguchi K, Muro K, Hamamoto Y, Sato A, Koizumi W, Mizunuma N, Takiuchi H. Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, **40**, 913 (2010)
54. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic

colorectal cancer. *J Clin Oncol*, **26**, 2006-2012 (2008)

55. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, **26**, 2013-2019 (2008)

56. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, **22**, 1209-1214 (2004)

57. 山下弘毅, 吉野真樹, 齋藤直也, 貝瀬真由美. がん専門病院における薬学的介入(プレアボイド)事例からみた薬剤師のチーム医療へのかかわり. 日本病院薬剤師会雑誌, **49**, 1167-1170 (2013)

58. 福長豊己, 森川記道, 西倉教子, 高橋裕子, 西原昌幸. 外来がん化学療法患者の症状把握を目的とした「治療日誌」の作成とそれを用いた薬剤師外来の有用性について. 日本病院薬剤師会雑誌, **54**, 997-1005 (2018)

【謝辞】

終わりに臨み、本研究の機会をいただき、終始ご指導、ご鞭撻を賜り、支えてくださった恩師、広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病院薬剤学 松尾裕彰 教授をはじめ、木平健治 広島大学名誉教授、広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病院薬剤学 横大路智治 准教授、広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病院薬剤学 埜越崇範 助教、広島大学病院薬剤部 柴田ゆうか 主任に謹んで感謝の意を表します。

本論文の作成にあたり、有益なるご指導、ご助言を賜りました広島大学大学院医歯薬保健学研究科 小澤孝一郎 教授、森岡徳光 教授、湯元良子 准教授に深謝いたします。

本研究を行うに際し、有益なるご助言を賜りましたマツダ病院 住居晃太郎 副院長に深謝いたします。

本研究の遂行にあたり数多くのご協力を戴いたマツダ病院薬剤部 森川記道 主任薬剤師、横山匠太 薬剤師、西倉教子 薬剤師長をはじめ、マツダ病院薬剤部 職員の皆様に厚く御礼申し上げます。

最後に、長い間本研究の完遂を精神的に支え続けてくれた家族に、心よりの感謝を表します。

2018年12月

西原昌幸