

福岡大学博士論文

がん化学療法における支持療法と薬物間相互作用に関する研究

**Supportive Care and Drug Interactions in Cancer Chemotherapy**

令和4年3月

高武 嘉道

# 目次

序章.....	1
第1章 持続型 granulocyte colony-stimulating factor 製剤.....	3
第1節 去勢抵抗性前立腺がんドセタキセル療法におけるペグフィルグラスチム一次予防投与の有用性.....	3
1-1 緒言 .....	3
1-2 方法 .....	3
1-2-1 対象.....	3
1-2-2 ペグフィルグラスチム一次予防投与の臨床効果の検討 .....	4
1-2-3 ペグフィルグラスチム一次予防投与における医療費の検討 .....	4
1-2-4 統計解析 .....	5
1-3 結果 .....	6
1-3-1 患者背景 .....	6
1-3-2 FN, 血液毒性および RDI .....	6
1-3-3 医療費および入院期間.....	8
1-4 考察 .....	8
小括.....	11
第2章 制吐薬 .....	12
第1節 軽度催吐性抗がん薬誘発悪心・嘔吐のリスク因子および予防に関する多施設共同前向き観察研究 .....	12
1-1 緒言 .....	12
1-2 方法 .....	13
1-2-1 研究デザイン .....	13
1-2-2 対象.....	13
1-2-3 手順.....	13
1-2-4 制吐薬.....	14
1-2-5 統計解析 .....	15
1-3 結果 .....	15
1-3-1 登録患者 .....	15
1-3-2 制吐療法 .....	16
1-3-3 CINV 発生割合 .....	17
1-3-4 リスク因子解析.....	17
1-3-5 悪心の既往およびタキサン系以外の LEC が CINV の発生に与える影響 .....	18
1-3-6 悪心の重症度および摂食量の減少 .....	19
1-4 考察 .....	20

小括	24
第3章 薬物間相互作用	25
第1節 ペバシズマブ併用化学療法と非併用化学療法の血液毒性比較調査-非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド療法での検討-	25
1-1 緒言	25
1-2 方法	25
1-2-1 対象患者と調査方法	25
1-2-2 統計解析	26
1-2-3 倫理的配慮	26
1-3 結果	27
1-3-1 患者背景	27
1-3-2 血液毒性	27
1-4 考察	32
小括	35
第2節 慢性骨髄性白血病に対するダサチニブの効果と安全性にプロトンポンプ阻害薬またはH2受容体拮抗薬が及ぼす影響	36
2-1 緒言	36
2-2 方法	37
2-2-1 研究デザイン	37
2-2-2 対象	37
2-2-3 評価	38
2-2-4 統計解析	38
2-3 結果	38
2-4 考察	45
小括	49
総括	50
参考文献	55
構成した論文	68
謝辞	70

## 序章

現在、日本国民の2人に1人が何らかのがんに罹患し、3人に1人ががんで死亡している。がんは、1981年より死因順位の第1位であり<sup>1)</sup>、生命と健康に重大な影響をもたらす疾患である。がんの治療としては、手術、薬物療法、放射線療法、免疫療法、移植等があり、がんの進行度や患者の身体・精神・社会的状況を総合的に判断したうえで、治療法が選択される。薬物療法に関しては、手術や放射線療法と同様にがん治療にとって重要な役割を担っている。

近年の薬物療法の進歩は著しく、新規薬剤や新たな治療戦略が次々に報告されている。それに伴いがん治療は、より高度に専門化かつ複雑化している。抗がん薬に関しては、従来の殺細胞性抗がん薬だけではなく、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により、患者の生存期間や Quality of Life (QOL) が向上する一方で、新たな重篤な副作用も発現するようになった。そのため患者の安全性を確保するために、高度な専門知識や技術、経験を有する医療スタッフがチームとして対応することが必要である。特に薬剤師に関しては、処方監査や服薬指導、病棟活動等の業務を通して、副作用の予防および早期発見、さらには副作用への対処が要求される。がん化学療法において副作用を予防・軽減する目的で行われる支持療法では、医師と並び薬剤師も中心的な役割を担っている。薬剤師が支持療法を積極的に計画・提案することで、患者の QOL を向上させることができ、さらには抗がん薬治療の強度維持による予後改善に貢献できる可能性もある<sup>2-4)</sup>。抗がん薬の副作用としては、アレルギーや骨髄抑制、下痢、皮疹等数多くあるが、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) および悪心・嘔吐については、患者の QOL を大きく損ない、時には入院して加療が必要になることもある。FN と悪心・嘔吐については、国内外のガイドラインにより様々な予防法や治療法が推奨されているが、必ずしもエビデンスレベルが高いものばかりではなく、継続して検証が必要な課題が多い。

がん化学療法における薬剤師の役割として、薬物間相互作用の確認も重要である。わが国では高齢化の進行および生活習慣病の拡大に伴い、併存疾患を複数

罹患しているがん患者が多い。そのため複数品目の医薬品を内服しているがん患者が多く、抗がん薬の有効性や安全性に影響を及ぼす併用薬がないかの確認が必要である。さらにがん化学療法では、数種類の抗がん薬を同時に投与することが多く、その際に相互作用が知られている薬剤も多い。薬物間相互作用は、薬物動態学的もしくは薬力学的な相互作用に大別され、医薬品の添付文書で注意喚起されている。しかしながら、薬物間相互作用が臨床上どの程度影響を与えるかについては不明な点が多く、がん化学療法の分野において解決すべき課題の1つである。

本研究ではがん化学療法をうける患者の安全性や QOL の向上を目的として、①FN の予防薬である持続型 G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) 製剤について、②軽度催吐性抗がん薬 (low emetic risk chemotherapy : LEC) に対する制吐薬について、③薬物間相互作用についての 3 項目について医療薬学的視点より検討を行った。

## 第1章 持続型 granulocyte colony-stimulating factor 製剤

### 第1節 去勢抵抗性前立腺がんドセタキセル療法におけるペグフィルグラスチム一次予防投与の有用性

#### 1-1 緒言

FN は、患者の死亡や入院期間延長の要因となる重篤な有害事象の1つであり<sup>5,6)</sup>、その予防法として G-CSF 製剤の投与がある。本邦では持続型 G-CSF 製剤であるペグフィルグラスチムが 2014 年 9 月に承認されており、既に乳がんの領域では、FN の発症抑制のみならず FN による入院期間の短縮<sup>7)</sup> や相対治療強度 (relative dose intensity: RDI) の維持<sup>8)</sup> にも寄与することが報告されている。

去勢抵抗性前立腺がん (castration-resistant prostate cancer : CRPC) に対する化学療法としては、2004 年にドセタキセル (docetaxel : DTX) の有効性が示され<sup>9)</sup>、現在では標準療法として広く使用されている。CRPC に対する DTX の FN 発症率については 3~25%と報告されており<sup>9-11)</sup>、その内日本人を対象とした報告では海外の報告に比べ発症率が高い傾向がみられている。ゆえに本邦では、CRPC に対して DTX を使用する際は G-CSF 製剤の一次予防投与の必要性を検討する必要があるが、現在その報告はない。また既に報告のある乳がんと CRPC では、患者の年齢層や使用する化学療法の種類および投与量といったレジメンに違いがあるため同様に評価することは困難である。さらにペグフィルグラスチムは従来の G-CSF 製剤と比べて非常に高価であるため、医療経済に対する影響も検討する必要がある。そこで今回、CRPC に対する DTX 療法にペグフィルグラスチムを一次予防投与した際の FN 発現数、RDI への影響ならびに医療費について調査した。

#### 1-2 方法

##### 1-2-1 対象

2013 年 1 月 1 日~2017 年 10 月 31 日の期間に熊本医療センターで CRPC に対して DTX が投与された患者を対象とし、ペグフィルグラスチムが一次予防投

与された群（Peg-G 群）と予防投与されていない群（control 群）の 2 群に分けた。ペグフィルグラスチムを二次予防投与した患者およびペグフィルグラスチム以外の G-CSF 製剤を予防投与した患者は除外した。調査対象コースは DTX 全ての治療コースとした。

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、国立病院機構熊本医療センターの倫理審査委員会の承認（承認番号 810）を得て実施した。

### 1-2-2 ペグフィルグラスチム一次予防投与の臨床効果の検討

FN および白血球減少、好中球減少、RDI を診療録より後方視的に調査した。なお本試験に用いる FN の定義は、日本臨床腫瘍学会の発熱性好中球減少症診療ガイドラインに従い、「好中球数が 500 / $\mu$ L 未満、または 1000 / $\mu$ L 未満で 48 時間以内に 500 / $\mu$ L 未満に減少すると予測される状態で、かつ腋窩温 37.5°C 以上（口腔内 38°C 以上）の発熱」とした<sup>12)</sup>。また白血球減少および好中球減少の重症度判定には、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0 を用いて評価し、DTX の RDI については、以下の計算式を用いて算出した。

$$\text{RDI (\%)} = \text{dose intensity} / \text{planned dose intensity} \times 100$$

$$\text{dose intensity (mg/m}^2\text{/week)} = \text{DTX 総投与量 (mg/m}^2\text{)} / \text{投与期間 (week)}$$

$$\text{planned dose intensity (mg/m}^2\text{/week)} = 75 \text{ (mg/m}^2\text{)} / 3 \text{ (week)}$$

### 1-2-3 ペグフィルグラスチム一次予防投与における医療費の検討

DTX 1 コース当たりの平均医療費と平均入院期間を診療録より後方視的に調査した。医療費については、医事会計システムより出来高算定された保険点数を抽出し、円単位に換算した。なお DTX の薬剤費については、各コースで先発品と後発品が混在していたため、除いた金額で算出した。また入院費用と入院期間については、DTX の投与とそれに続く副作用モニタリング、FN および白血球・好中球減少時の感染症治療に伴う入院を対象とし、それ以外の目的に

よる入院は調査対象外とした。外来費用については、すべての費用を対象とした。

#### 1-2-4 統計解析

患者背景の二群間比較は Mann-Whitney の  $U$  検定, Fisher の正確確率検定を用いた。また FN および白血球減少, 好中球減少の発現率は, Fisher の正確確率検定を用い, RDI, DTX 1 コース当たりの平均医療費・平均入院期間については, Mann-Whitney の  $U$  検定を用いた。統計解析には, EZR version 1.36<sup>13)</sup> を用い, 有意水準 5%未満の場合を有意差ありとした。



## 1-3 結果

### 1-3-1 患者背景

control 群は 18 例、Peg-G 群は 12 例であり、患者背景において両群間に有意差が認められた項目はなかった（表 1）。DTX は全例で入院にて投与が開始されていた。外来投与に関しては、control 群では DTX 総投与 114 コース中 83 コース（72.8%）、Peg-G 群では総投与 56 コース中 32 コース（57.1%）で実施されていた。

	Control 群 (n=18)	Peg-G 群 (n=12)	P
年齢（歳）	76 (65-85)	70.5 (61-89)	0.610
体表面積（m <sup>2</sup> ）	1.63 (1.35-2.10)	1.67 (1.40-2.12)	0.325
DTX 初回投与量（mg/m <sup>2</sup> ）	65.9 (51.0-70.1)	64.8 (55.9-70.0)	1.000
DTX 治療コース数	5 (1-23)	4.5 (1-8)	0.966
ステロイド併用（有 / 無）	13 / 5	11 / 1	0.358
化学療法歴（有 / 無）	0 / 18	0 / 12	1.000
放射線治療歴（有 / 無）	8 / 10	5 / 7	1.000
骨転移（有 / 無）	16 / 2	11 / 1	1.000
治療開始前検査値			
白血球数（/μL）	7,200 (2,900-14,000)	6,500 (3,200-14,500)	0.539
好中球数（/μL）	5,620 (1,798-12,180)	4,001 (1,949-11,151)	0.464
ヘモグロビン値（g/dL）	11.7 (9.0-14.8)	11.4 (8.2-15.4)	1.000
血小板数（×10 <sup>4</sup> /μL）	20.9 (10.2-39.8)	20.0 (11.9-37.6)	0.767
血清アルブミン値（g/dL）	3.5 (2.8-4.7)	3.4 (3.0-4.5)	1.000
AST（IU/L）	24.5 (15.0-37.0)	25.5 (15.0-46.0)	0.767
ALT（IU/L）	18.5 (7.0-86.0)	16.5 (10.0-73.0)	0.849
BUN（mg/dL）	17.5 (9.0-26.0)	18.0 (13.0-30.0)	0.734
血清クレアチニン（mg/dL）	0.72 (0.35-2.06)	0.82 (0.59-1.86)	0.138
PSA（ng/mL）	67.0 (0.003-575)	37.3 (6.37-388)	0.983

DTX: docetaxel, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, PSA: prostate specific antigen

数値は中央値（最小値-最大値）で表記、ステロイド併用は制吐剤としての使用は除く

表 1 患者背景

### 1-3-2 FN, 血液毒性および RDI

FN および白血球減少、好中球減少の発現数を表 2 に示す。Peg-G 群では FN が 1 例（8.3%）に発現しており、control 群の 8 例（44.4%）に比べると有意に少ない結果であった（ $P = 0.049$ ）。両群共に FN が原因で死亡した症例はなかつ

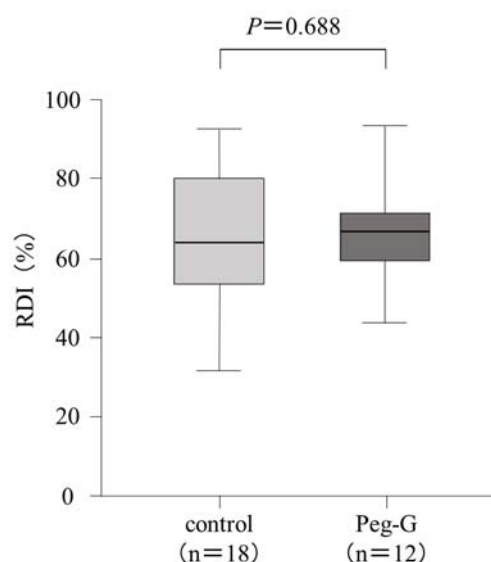
た。白血球減少および好中球減少についても、Peg-G 群で有意にその発現数は少なかった。また従来の G-CSF 製剤による治療的投与に関しても、control 群では 16 例（総投与 114 コース中 80 コース）で実施されていたのに対し、Peg-G 群では 1 例（総投与 56 コース中 1 コース）のみの実施であった。

	Control 群 (n=18)	Peg-G 群 (n=12)	<i>P</i>
FN	8 (44.4%)	1 (8.3%)	0.049
白血球減少			
All Grade	16 (88.9%)	1 (8.3%)	<0.001
≥Grade 3	14 (77.8%)	1 (8.3%)	<0.001
好中球減少			
All Grade	16 (88.9%)	1 (8.3%)	<0.001
≥Grade 3	16 (88.9%)	1 (8.3%)	<0.001

FN: febrile neutropenia

表 2 発熱性好中球減少症および血液毒性

RDI の中央値は control 群 63.8%に対し、Peg-G 群 66.7%であり、両群に有意差は認められなかった（図 1）。

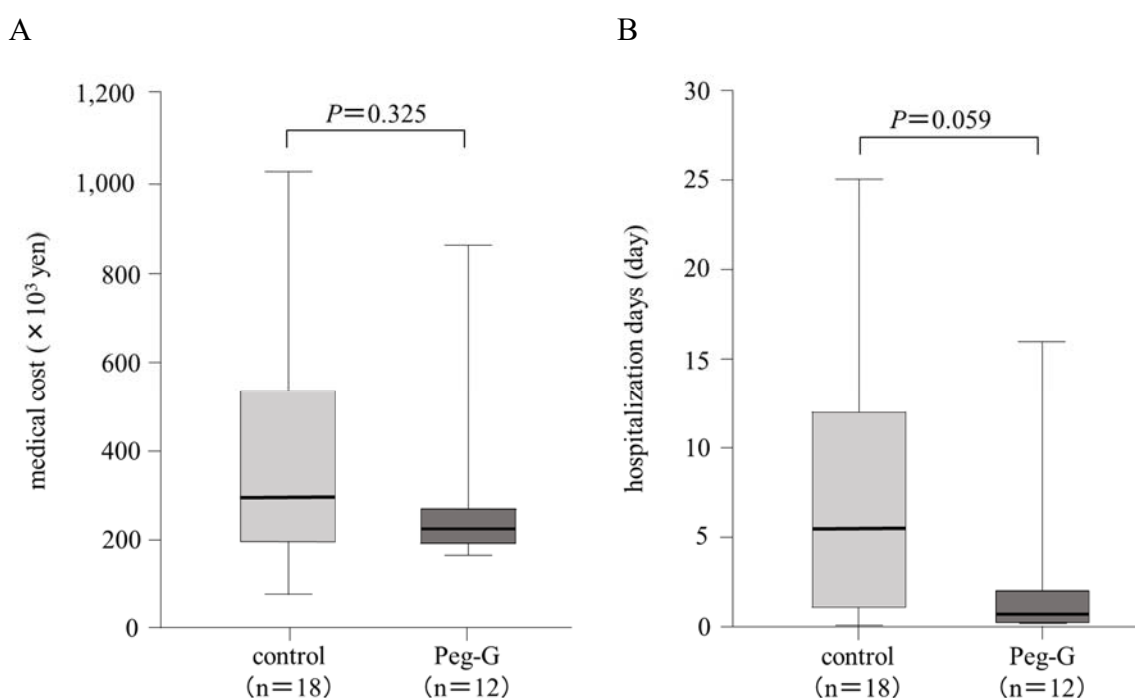


RDI: relative dose intensity

図 1 相対治療強度

### 1-3-3 医療費および入院期間

DTX 1 コース当たりの平均医療費および平均入院期間を図 2 に示す。Peg-G 群における DTX 1 コース当たりの平均医療費の中央値は 228,286 円であり，control 群の 295,035 円に比べると低い結果であった。また DTX1 コース当たりの平均入院期間の中央値については，Peg-G 群 0.8 日に対し control 群 5.1 日であり，Peg-G 群で短い結果であった。



A : DTX 1 コース当たりの平均医療費，B : DTX 1 コース当たりの平均入院期間

DTX: docetaxel

医療費には，薬剤，入院，臨床検査，画像診断，管理費等を含む。

図 2 医療費および入院期間

### 1-4 考察

CRPC に対する DTX 療法においてペグフィルグラスチムの一次予防投与は，FN の発症頻度を大幅に抑制した。本研究では，control 群における FN 発症率が 44.4%であり，既知の報告<sup>9-11)</sup>に比べて高い発現率であった。FN 発症に関するリスク因子として，患者年齢が 65 歳以上であることや前治療として化学療法や放射線療法を有することおよび Performance Status 不良などがある。本研究の

FN 発症率の高さについては、各試験の患者背景を比較するだけで結論付けることはできないが、本試験における control 群の年齢中央値が 76 歳と他の試験<sup>9-11)</sup> と比べて高齢の患者が対象であった事が一因と考える。また FN の定義が各ガイドラインで異なることも、発症率に影響したと考えられる。日本臨床腫瘍学会の FN は、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO)<sup>14)</sup> や CTCAE ver. 4.0 の定義とくらべると発熱の温度に関しては低く設定されている。既報の FN の定義については確認することができず詳細は不明であるが、このことで本研究の FN 発症率が他の報告と比べて高くなる可能性も否定できない。

RDI に関しては、ペグフィルグラスチムの投与による影響は認められなかった。本邦における CRPC に対する DTX の承認用量は、海外第 3 相臨床試験<sup>9)</sup> の結果を踏まえ 75 mg/m<sup>2</sup> の 3 週間隔投与であるが、日本の臨床現場では、患者の状態を考慮し、DTX を減量もしくは投与間隔を延長して投与されている現状がある<sup>10,11)</sup>。本研究における対象症例も、全例で DTX が減量もしくは投与間隔の延長にて投与されており、初回より RDI が低く設定されていた。このことが両群で RDI に差がみられなかった一因と考える。

ペグフィルグラスチムの薬価は、現在 1 回あたり 106,660 円であり、従来の G-CSF 製剤であるフィルグラスチムの 1 回 7,845 円 (グラン®注射液 75) に対して約 13 倍であり、非常に高価である。今回の検討では、DTX 1 コース当たりの平均医療費は、有意差はないものの Peg-G 群において低い傾向がみられた。ペグフィルグラスチムを予防投与した群では FN の発症が少なかったことから、FN に伴う治療費や入院費が低くなったと考える。また本邦でペグフィルグラスチムが承認され、CRPC に対する DTX 療法に G-CSF 製剤の予防投与が可能になったことで、血液毒性をモニタリングする目的の入院期間を短縮することが可能となった。実際に Peg-G 群では control 群とくらべて、DTX 1 コース当たりの平均入院期間が短く、FN による入院が少なかったことと予定入院の期間が短縮したことが医療費の低減に大きく関与していると考えられる。

本研究では対象症例数が少なく、また後方視的研究であることから、FN 発

症のリスク因子を十分に評価できていない。このことが本研究の限界であり、  
今後は対象症例数の増加や前方視的な検討をする事で、リスク因子別での層別  
解析を行い、よりpegfilgrastim予防投与の有用性が高い症例を調査す  
る必要がある。

CRPCにおけるDTX療法に対してpegfilgrastimの一次予防投与は、  
医療費を増大させることなくFNの発症を大幅に抑制し、入院期間も短縮でき  
る可能性が示唆された。今後、本邦では高齢化がさらに進むことから前立腺が  
ん患者も増加すると考えられる。それに伴い、DTXを使用する高齢患者も増加  
することが見込まれることから、CRPCにおけるDTX療法に対するpegfilgrastim  
の一次予防投与は有用性が高いと考える。

## 小括

本章では、FN の予防薬であるペグフィルグラスチムについて、CRPC に対する DTX 療法での臨床効果と医療費について検討を行った。

- 1) CRPC に対する DTX 療法は、高頻度に FN が発生し、ペグフィルグラスチムはその発症を大幅に抑制した。
- 2) ペグフィルグラスチムを一次予防投与することで、医療費を増大させることなく、また入院期間も短縮できる可能性が示唆された。

ペグフィルグラスチムは、従来の G-CSF 製剤と比較し高価であるが、患者の治療歴や身体情報、がん種、使用レジメンを総合的に判断した上で予防投与することにより、医療費を増大させることなく患者の QOL を向上させることが可能となると考える。

## 第2章 制吐薬

### 第1節 軽度催吐性抗がん薬誘発悪心・嘔吐のリスク因子および予防に関する多施設共同前向き観察研究

#### 1-1 緒言

LEC 誘発悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting : CINV) の予防に関しては、国際がんサポーターティブケア学会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer : MASCC) / ESMO<sup>15)</sup> や米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO)<sup>16)</sup>、米国包括的がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network : NCCN)<sup>17)</sup>、日本癌治療学会 (Japan Society of Clinical Oncology : JSCO)<sup>18)</sup> のガイドラインで、低用量コルチコステロイドの単剤投与が推奨されている。しかしながら、この推奨は臨床試験の結果に基づくものではなく、ガイドライン作成者間のコンセンサスによるものである。LEC に対する制吐療法として、しばしば中等度催吐性抗がん薬で使用する制吐薬である 5-hydroxytryptamine-3 受容体拮抗薬 (5-HT<sub>3</sub> RAs) およびデキサメタゾンが使用されている現状<sup>19-23)</sup> があり、これらは制吐薬の過剰投与の可能性がある。制吐薬の過剰投与は、5-HT<sub>3</sub> RAs による便秘<sup>24)</sup> やデキサメタゾンによる不眠、消化不良もしくは心窩部痛、興奮<sup>25)</sup> といった有害事象の危険性があり、加えてがん治療に伴う医療費を増加させる可能性もある。そのため CINV が発症する可能性の高い患者を特定することは、患者のリスクとベネフィットの観点から重要である。CINV の患者側の危険因子としては、若年者、女性、CINV の既往、performance status (PS) 不良およびアルコールの低摂取が報告されている<sup>26-34)</sup>。しかしながら LEC の予防薬に関する情報は乏しく、適切な制吐療法が確立していない。林らの先行研究では、LEC の一つである DTX について、ガイドライン推奨のデキサメタゾン単剤は 5-HT<sub>3</sub> RAs を含む制吐療法と比較して、制吐効果に差はなかったことを報告している<sup>20)</sup>。そこで本研究では、より幅広い患者層で適用できるエビデンスを構築するために、対象薬を DTX 単剤ではなく LEC 全般とした。また CINV の発生率およびリスク因子を正確に評価する事、

症例数の確保ならびに単施設での症例の偏りを軽減する事を目的として、前向きでの多施設共同観察研究を行った。

## **1-2 方法**

### **1-2-1 研究デザイン**

本研究は多施設共同前向き観察研究であり，国立病院機構九州グループ内の13施設にて2013年9月～2014年11月の期間に実施した。LECが投与開始となる患者を各施設で募集し，書面によるインフォームドコンセントを行った。本研究は各施設の倫理審査委員会で承認されており，ヘルシンキ宣言の原則に従って実施した。

### **1-2-2 対象**

LECが初めて投与される20歳以上の患者を対象とした。LECはドセタキセル，パクリタキセル，ゲムシタビン，ペメトレキセド，リポソーム製ドキソルビシン，エリブリン，およびフルオロウラシルが一つ以上で構成されたレジメンとした。コルチコステロイドの全身投与を長期的に受けている患者，腹部または骨盤に放射線療法を併用した患者，LEC投与の120時間（5日間）前に化学療法が実施された患者は除外した。また脳に転移のある患者，LEC投与前24時間以内に嘔吐のあった患者も除外した。

### **1-2-3 手順**

抗がん薬の催吐リスクは，JSCOの制吐薬適正使用ガイドラインに準拠し分類した。急性期および遅発期CINVは，がん化学療法開始後24時間以内もしくはそれ以降に発現した悪心・嘔吐と定義した。

各施設の研究責任者は，患者の背景情報（イニシャル，誕生日，性別，病院ナンバー，がん種，病期，適格基準等）を記入した登録用紙の写しを，化学療法開始前に九州がんセンターの事務局に郵送し，登録用紙原本は診療録と共に保管した。事務局は送られてきた登録用紙の情報を基に，適格基準および除外基準を



確認し、患者登録番号を発行した。

登録された患者には、がん化学療法開始前に日記を配布し、LEC 開始後の 5 日間は悪心の発現とその重症度、嘔吐の回数、摂食量および救済の吐き気止め使用回数を毎日記録してもらった。患者は悪心の症状があれば、質問票の悪心があるのチェックボックスに印をつけ、100 mm の visual analog scale (VAS) に悪心の重症度の定量化を行ってもらった。悪心がなければ悪心の重症度は VAS の 0 として定義した。また摂食量についても、100 mm の VAS を用い、定量化を行った。

各施設の研究者は、イニシャル、性別、病院ナンバー、生年月日、治療歴（放射線治療、高度催吐性もしくは中等度催吐性抗がん薬、抗がん薬投与前の抗不安薬、およびオピオイド）、飲酒歴、乗り物酔い歴、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS、がん化学療法レジメン（抗がん薬の種類と投与量、投与期間）、および制吐薬（予防と救済）についての情報を症例報告書に記載し、中央事務局である九州がんセンターへ郵送した。また患者も提供された封筒を用いて、記載の終わった日誌を中央事務局に郵送した。

#### 1-2-4 制吐薬

JSCO および ASCO のガイドラインに準拠した CINV の予防法は、LEC の Day 1 にデキサメタゾン投与し、それ以降は何も投与しない方法である（GCCP : Guideline-consistent CINV prophylaxis）（表 1）。その他の治療は、本研究では guideline-inconsistent CINV prophylaxis (GICP) とした。

N (%)	制吐療法	
	Day 1	Day 2 以降
GCCP (n = 89)		
89 (100)	DEX	None
GICP (n = 121)		
42 (34.7)	DEX	DEX days 2-4
3 (2.5)	5-HT <sub>3</sub> RA	None
39 (32.2)	5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	None
25 (20.6)	5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	DEX days 2-4
6 (5.0)	5-HT <sub>3</sub> RA + DEX + Apr	DEX days 2-4 + Apr 2-3
6 (5.0)	others	others

GCCP は、DEX 単剤のみを推奨する Japanese Society of Clinical Oncology および American Society of Clinical Oncology のガイドラインに準拠して実施された。Multinational Association of Supportive Care in Cancer や National Comprehensive Cancer Network は DEX、5-HT<sub>3</sub> RA もしくはドパミン受容体拮抗薬のどれかの単剤使用を推奨している。

GCCP: guideline-consistent chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis, GICP: guideline-inconsistent chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis, 5-HT<sub>3</sub> RA: 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, DEX: dexamethasone, Apr: aprepitant

表 1 実施された予防制吐薬

## 1-2-5 統計解析

調査結果は、記述統計および分割表を用いて要約した。GCCP 群と GICP 群の CINV 発生率に関しては、Fisher の正確確率検定を用いた。CINV の潜在的なリスク因子の検討には、ロジスティック回帰分析を用いた。*P* 値はすべて両側測定であり、0.05 未満の場合を統計的に有意であるとした。統計解析には、SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

## 1-3 結果

### 1-3-1 登録患者

2013 年 9 月から 2014 年 11 月の期間に LEC を初めて投与された 222 例が本試験に登録された。LEC 投与後 5 日以内に脱落した患者および日記を提出しなかった患者を除外した 210 例（全登録患者の 94.6%）を解析対象とした。210 例の

患者背景を表 2 に示す。

	GCCP (N = 89) n (%)	GICP (N = 121) n (%)	GCCP + GICP (N = 210) n (%)
性別			
男	37 (41.6)	45 (37.2)	82 (39.0)
女	52 (58.4)	76 (62.8)	128 (61.0)
年齢 (歳)			
中央値 (範囲)	66 (38-84)	61 (27-86)	64 (27-86)
ECOG PS			
0	49 (55.1)	92 (76.0)	141 (67.1)
1	32 (36.0)	27 (22.3)	59 (28.1)
≥2	8 (8.9)	2 (1.7)	10 (4.8)
前化学療法数			
0	36 (40.4)	18 (14.9)	54 (25.7)
1	44 (49.5)	94 (77.7)	138 (65.7)
≥2	9 (10.1)	9 (7.4)	18 (8.6)
がん種			
乳がん	30 (33.7)	63 (52.1)	93 (44.3)
肺がん	17 (19.1)	46 (38.0)	63 (30.0)
膵がん	16 (17.9)	5 (4.1)	21 (10.0)
胃がん	13 (14.6)	4 (3.3)	17 (8.1)
その他	13 (14.6)	3 (2.5)	16 (7.6)
抗がん薬			
ドセタキセル	16 (18.0)	89 (73.6)	105 (50.0)
パクリタキセル	37 (41.6)	8 (6.6)	45 (21.4)
ゲムシタビン	22 (24.6)	12 (9.9)	34 (16.2)
ペメトレキセド	7 (7.9)	12 (9.9)	19 (9.0)
その他	7 (7.9)	0 (0)	7 (3.3)

GCCP: guideline-consistent chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis, GICP: guideline-inconsistent chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

表 2 患者背景

### 1-3-2 制吐療法

LEC 1 コース目に使用された GCCP および GICP の制吐療法を表 1 に示す。210 例の解析対象者のうち、GCCP を受けた患者は 89 例 (42.4%) であった。また GICP 群 121 例中、52.9%は 5-HT<sub>3</sub>RA とデキサメタゾンの併用療法が投与されており、65.3%が Day 2 以降も制吐薬が投与されていた。

### 1-3-3 CINV 発生割合

CINV 発生数を表 3 に示す。嘔吐（全 grade）の発生率は 3.3%（急性期 0%，遅発期 3.3%）であり，悪心（全 grade）は 23.8%（急性期 9.0%，遅発期 20.5%）であった。GCCP 群と GICP 群で CINV の発生率に有意な差は認められなかった（全期間  $P = 0.19$ ，急性期  $P = 0.09$ ，遅発期  $P = 0.32$ ）。

5 日間の観察期間において CINV が発現した 54 例中 15 例（27.8%）が，救済の制吐薬を使用していた。GCCP 群と GICP 群の比較においては，救済制吐薬の使用に有意な差は認められなかった（22.2% vs. 33.3%， $P = 0.36$ ）。救済制吐薬として両群で最も使用された薬剤は，メトクロプラミドであった。

	GCCP (N = 89)	GICP (N = 121)	GCCP + GICP (N = 210)	<i>P</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
全期間	27 (30.3)	27 (22.3)	54 (25.7)	0.19
急性期	13 (14.6)	9 (7.4)	22 (10.5)	0.09
遅発期	22 (24.7)	23 (19.0)	45 (21.4)	0.32

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting, GCCP: guideline-consistent CINV prophylaxis, GICP: guideline-inconsistent CINV prophylaxis

表 3 化学療法誘発性悪心・嘔吐

### 1-3-4 リスク因子解析

CINV に関連する因子について，単変量および多変量ロジスティック回帰分析をおこなった。多変量解析の結果，悪心の既往およびタキサン系以外の LEC が，CINV の独立したリスク因子であることが示された（表 4）。

因子	単変量		多変量	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
性別（女性）	1.69 (0.87-3.30)	0.12		
悪心既往	1.79 (0.96-3.34)	0.07	2.18 (1.12-4.23)	0.02
嘔吐既往	2.29 (1.04-5.02)	0.04		
化学療法歴	0.74 (0.37-1.47)	0.39		
オピオイドの使用	2.20 (0.88-5.49)	0.09		
乗り物酔い歴	0.91 (0.40-2.09)	0.83		
悪阻歴	1.22 (0.54-2.79)	0.63		
アルコール摂取	0.76 (0.40-1.45)	0.40		
ECOG PS (≥1)	1.97 (1.04-3.74)	0.04		
年齢 (1 歳増加毎に)	1.01 (0.99-1.04)	0.32		
化学療法 (その他 vs. タキサン系)	1.91 (0.99-3.68)	0.05	2.34 (1.17-4.70)	0.02
制吐療法 (GICP vs. GCCP)	0.66 (0.35-1.23)	0.19		

ロジスティック回帰分析は、変数減少法を用いた。

タキサン系抗がん薬は、ドセタキセルもしくはパクリタキセル。

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, GCCP: guideline-consistent CINV prophylaxis, GICP: guideline-inconsistent CINV prophylaxis, OR: odds ratio, CI: confidence interval

表 4 化学療法誘発性悪心・嘔吐のリスク因子

### 1-3-5 悪心の既往およびタキサン系以外の LEC が CINV の発生に与える影響

悪心の既往およびタキサン系以外の LEC が、CINV に与える影響を図 1 に示す。悪心の既往のある患者の CINV 発生率は、タキサン系抗がん薬の投与では 28.3%であり、タキサン系以外の抗がん薬であれば 57.1%であった。悪心の既往がない患者群では CINV の発生率が低く、タキサン系抗がん薬の投与で 17.3%であり、タキサン系以外の抗がん薬では 27.5%であった。両方のリスク因子がある患者群では、リスク因子がない患者群と比較して有意に CINV の発生率が高かった (57.1% vs. 17.3%,  $P < 0.01$ )。

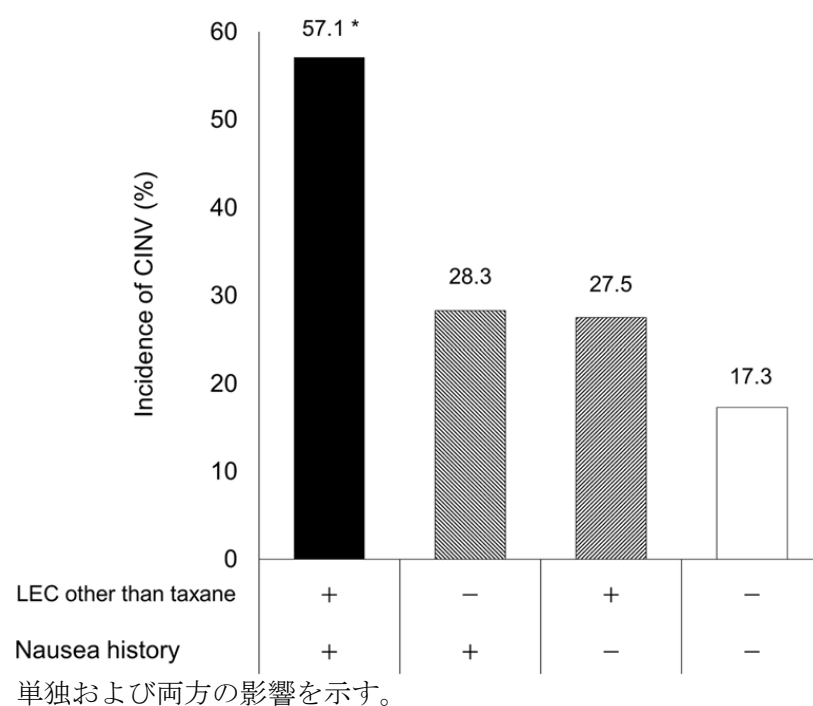
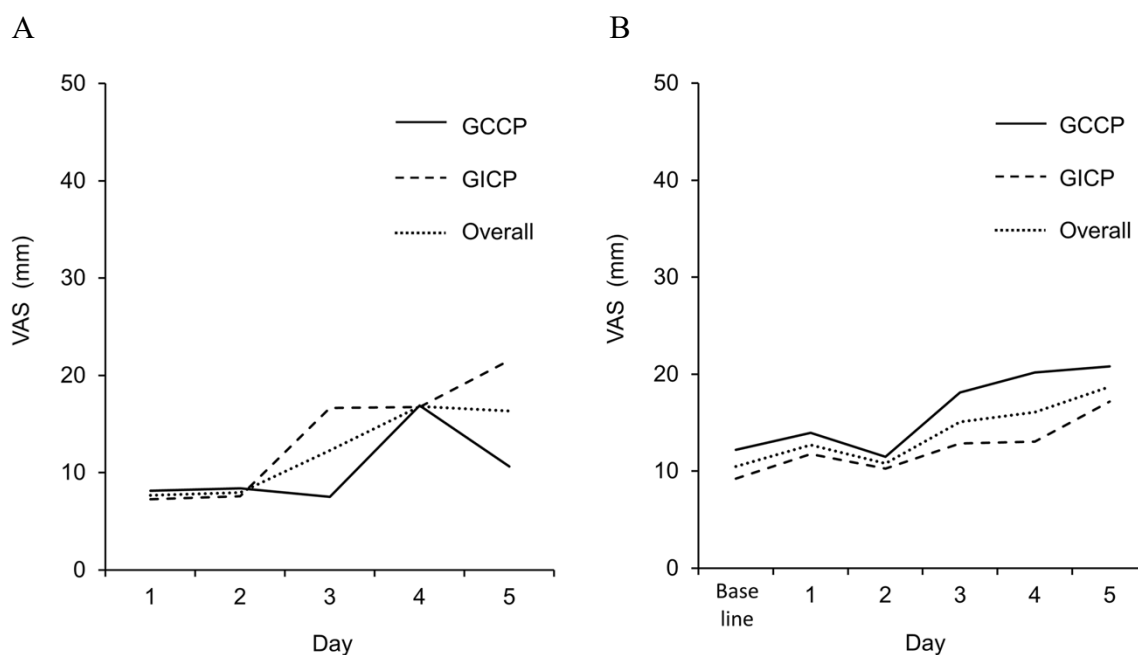


図 1 悪心の既往およびタキサン系以外の LEC が CINV の発生に与える影響

### 1-3-6 悪心の重症度および摂食量の減少

化学療法後 5 日間の悪心の重症度および摂食量の減少を図 2 に示す。嘔吐については発生率が低く明確な違いを認めることができなかったため、悪心のみを評価した。悪心の重症度および摂食量減少の VAS スコアは、観察期間内では 25 mm 未満であった。



A：悪心の重症度，B：摂食量の減少

悪心の重症度および摂食量の減少は，軽度催吐性抗がん薬投与後の5日間を示す。悪心の重症度は，Day1-2で最も軽度であり，その後徐々に悪化した。摂食量もDay1-2で最も高く，その後徐々に減少した。悪心の重症度および摂食量の減少は，両群で差は認められなかった。CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting, GCCP: guideline-consistent CINV prophylaxis, GICP: guideline-inconsistent CINV prophylaxis, VAS: visual analog scale

図2 悪心の重症度および摂食量の減少

## 1-4 考察

本研究は，我々の知る限り，LECによるCINVの発生とそのリスク因子を前向きに調査した初の報告であり，患者のリスク因子を考慮したLECの適正な制吐療法の設計に貢献する可能性がある。

今回の調査では222例の患者が登録され，データの回収率は94.6%であった。これは，本研究が適切に行われており，信頼のできるデータであることを示している。CINVは4分の1以上の患者で発現していたが，GCCP群およびGICP群間での全期間，急性期，遅発期CINVの発生率に有意な差は認められなかった。LECによるCINVの独立したリスク因子は，悪心の既往およびタキサン系以外のLECであり，2つのリスク因子を持つ患者は，全く持たない患者と比較してCINVの発生率が有意に高かった。

現時点では，LECの制吐療法を確立するだけの情報はない。LECによる悪心

の程度は正確に記録されておらず、前向き研究であっても LEC の CINV 発生率と重症度について明確に示されていない。そのため LEC の制吐療法については、ガイドライン作成者らによる合意された推奨事項のみであり、臨床データに基づくものではない。ゆえに重要な懸念事項としては、LEC の制吐療法が過剰投与になっていることである。イタリアの制吐薬研究グループによる報告<sup>21)</sup>では、LEC を投与された 509 例のうち 65.7%が、5-HT<sub>3</sub> RAs が不適切に処方されていた。さらに Burmeister ら<sup>19)</sup>は、ガイドラインからの最も多い逸脱事項は、急性期 CINV 予防のために 5-HT<sub>3</sub> RAs が過剰投与されている事を報告している。本研究においても、ガイドライン不遵守レジメン（57.6%の患者に投与）の主な逸脱内容は、急性期 CINV 予防のための 5-HT<sub>3</sub> RAs の過剰投与と遅発期 CINV 予防のためのデキサメタゾン連日投与であった。本研究におけるガイドライン逸脱事項はすべて過剰投与であり、過小投与はなかった。制吐薬ガイドラインを遵守しない理由については不明であったが、いくつかの理由があると考えられる。国際的なガイドラインは利用可能であるが、LEC に対する適切な制吐療法についてはエビデンスがないことである。さらにこの問題に取り組んだ研究がほとんどなく、またガイドラインの推奨がうまく臨床現場に反映されていないことも挙げられる。そのため多くの患者に、中等度催吐性抗がん薬で有効性の証明された制吐療法が、LEC に適用されている可能性がある。制吐療法には高い費用がかかるため、LEC の CINV に対する過剰投与は避けるべきである。林らの先行研究では、ガイドライン遵守の制吐療法は、その効果を落とすことなく、費用削減が可能であった事を報告している<sup>20)</sup>。しかしながらこの研究は、後方視的研究であり、また乳がん患者における術後療法のドセタキセルのみで評価されていた。

制吐療法のガイドラインでは、遅発性 CINV に対する予防を、LEC による治療を受ける患者全員に投与する必要はないことを示している。本研究では予期せぬことに、GCCP 群および GICP 群の両方で Day1 の悪心は軽度であり、その後徐々に重症度は上昇し、Day4-5 にピークに達した。摂食量についても同様の傾向を示した。GCCP は、LEC を受ける患者の CINV を効果的に予防したが、少



数の患者は遅発性の CINV の治療のために追加の薬剤が必要であった。過去の報告では、VAS スコアが 25 mm 未満であれば悪心は特に問題がなく、5 mm 未満であれば悪心はないと定義されている<sup>35, 36)</sup>。これらの定義によると、本研究における悪心の程度は軽度であったと考えられる。しかしながら、これは制吐療法の専門家らの観点から定義されたものであり、科学的な根拠はない。本研究では、悪心の発生を評価する際に、患者からの情報を基に検討を行った。

過去の報告では、CINV の発症における患者背景の評価を行っている。今回我々は、個別化医療の設計を容易にするために、LEC 中の CINV リスク因子を特定することを目的とした分析を行った。若年者はリスク因子として特定されず、これは Molassiotis ら<sup>37)</sup> や Pirri ら<sup>38)</sup> の報告と同様の結果であった。しかし若年者は高齢者と比較して CINV を発症しやすいという臨床現場で広く受け入れられている見解とは異なっていた。本研究において、若年者がリスク因子として同定されなかった理由は不明であるが、リスク因子を特定するだけの症例数が確保できていなかったことも考えられる。

CINV の発生率は、悪心の既往がありかつタキサン系以外の LEC を投与された患者が、悪心の既往がなくかつタキサン系抗がん薬が投与された患者に比べて有意に高かった。この 2 つのリスク因子を持つ患者は、CINV が高リスクで発生するため、注意深く観察し症状に応じて治療法を調整する必要がある。

Keat ら<sup>39)</sup> は、グラニセトロンによる LEC の制吐療法は、CINV をわずかに制御したことを報告している。また Schwartzberg ら<sup>40)</sup> は、第 2 世代 5-HT<sub>3</sub> RA であるパロノセトロンが、第 1 世代 5-HT<sub>3</sub> RA と比較して、LEC を 1 日および複数日投与した際の CINV を有意に抑制したと報告している。Hesketh ら<sup>41)</sup> は、パロノセトロンは CINV の既往のある患者に LEC を投与した際の急性期および遅発期の CINV を効果的に抑制し、かつ忍容性も優れていたことを報告している。またこれらの研究では、悪心の既往のある患者に対して生活環境の工夫やベンゾジアゼピン系薬剤の投与<sup>42)</sup> を提案しているが、エビデンスの質としては低い。本研究により特定されたリスク因子を持つ LEC 投与患者に対しては、パロノセトロンの単剤投与もしくは中等度催吐性抗がん薬に対する制吐療法のよう

な併用療法を検討する必要がある。しかしながら、これらの制吐療法の有効性を確認するためには、大規模なランダム比較試験が必要である。悪心の管理は嘔吐に比べて難しく、今後の検討が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。まず本研究は盲検下でのランダム試験ではなく、また症例数もとても多いわけではない。次に症例数の限界より、両群間の差およびリスク因子を特定する能力が減弱している可能性がある。また半数以上の患者に以前の化学療法歴があった。化学療法未経験者を設定した試験と比較して、本研究では以前の化学療法歴が CINV の発生に影響をおよぼした可能性もある。最後にドセタキセルやパクリタキセルといったタキサン系抗がん薬を投与された患者は、約 70%あった。これらの限界はあるものの、本試験は日常臨床での CINV 発生率とそのリスク因子を示しているため、実臨床での有用性が高いと考える。

結論として、ガイドラインを遵守した制吐療法は、LEC 投与患者の CINV を効果的に抑制した。しかしながら、独立したリスク因子を両方持つ患者は、CINV のリスクが高かった。そのため、それらの患者については注意深く症状を観察し、適切な治療を調節する必要がある。最後に、制吐療法のガイドラインを遵守することは、LEC による CINV を効率的かつ効果的に管理していく上で重要であると考ええる。

## 小括

本章では、LEC による CINV の発生率およびそのリスク因子について検討を行った。

- 1) ガイドラインを遵守した制吐療法は、CINV を効果的に抑制した。
- 2) 悪心・嘔吐のリスク因子は、悪心の既往とタキサン系抗がん薬以外を使用した化学療法であることが確認された。

LEC の CINV の予防に関しては、制吐薬の過剰投与となる場合が多くある。ガイドラインを遵守した制吐療法では、過剰投与の場合と比較して、CINV の発生は高くなく、効果的であった。しかしながら、悪心の既往がある患者やタキサン系以外の抗がん薬を投与する患者は、CINV のリスクが高くなる可能性があるため、症状をよく観察し制吐薬を調節する必要がある。

### 第3章 薬物間相互作用

#### 第1節 ベバシズマブ併用化学療法と非併用化学療法の血液毒性比較調査-非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド療法での検討

—

##### 1-1 緒言

ベバシズマブ (bevacizumab : BV) は、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であり、腫瘍の血管新生を抑制する分子標的治療薬である。非扁平上皮非小細胞肺癌に対する1次治療として、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法に追加する事で、その有用性が報告されており<sup>43-45)</sup>、2009年11月に保険適応となった。

現在 BV は、肺癌診療ガイドライン<sup>46)</sup> 上でIV期非小細胞肺癌（ドライバー遺伝子変異/転座陰性、プログラム細胞死リガンド1陽性細胞50%未満、もしくは不明）の一次治療として、75歳未満かつPS 0-1の症例に対して、プラチナ製剤併用療法に追加することが推奨されており、様々な薬剤と併用されている<sup>47)</sup>。

BV の主な副作用は、既存の殺細胞性抗がん薬とは異なり、高血圧や蛋白尿、出血などである。また薬物間相互作用としては、他の抗がん薬の骨髄抑制を増強させる可能性があり、カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + パクリタキセル (paclitaxel : PTX) 療法に追加することで、血液毒性が増強したとの報告がある<sup>43,45)</sup>。そのため、併用薬剤によっては過度の骨髄抑制が起こる危険性があり、注意が必要であるが、BV の薬物間相互作用についての報告はあまりない。

そこで今回、非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対して施行された BV + CBDCA + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) 療法と CBDCA + PEM 療法の血液毒性について後方視的に比較検討した。

##### 1-2 方法

###### 1-2-1 対象患者と調査方法

福岡病院にて2010年1月～2012年12月の期間に、非扁平上皮非小細胞肺癌

に対して、BV + CBDCA + PEM 療法および CBDCA + PEM 療法が施行された患者を対象とし、BV 併用群と BV 非併用群に分類した。標準投与量は BV 15 mg/kg, CBDCA AUC 5, PEM 500 mg/m<sup>2</sup> であり、3~4 週間を 1 コースとして行われた。血液毒性は、白血球減少と好中球減少、血小板減少、貧血の 4 項目について、CTCAE version 4.0 に準じ、重症度評価を行った。なお、各症例の重症度は全コース中、最も高かった Grade を採用し、その発現コース数も調査した。また、白血球数および好中球数、血小板数、ヘモグロビン値の全コースにおける最低値を両群間で比較した。さらに貧血を除く 3 項目については、各コースにおける最低値 (nadir) 到達期間、回復期間の検討を行い、FN の発現率も併せて調査した。各項目は、診療録より後方視的に調査した。

### 1-2-2 統計解析

患者背景および血液毒性重症度、各血液成分の全コース中最低値、nadir 到達期間、回復期間の群間比較を Mann-Whitney の *U* 検定、 $\chi^2$  検定、Fisher の正確確率検定を用いて行った。統計解析には、GraphPad Prism version 5.01 を用い、有意水準は 5%未満に設定した。

### 1-2-3 倫理的配慮

本研究は、福岡病院における倫理審査委員会の承認を得て行った (受付番号: 26-08)。また、本研究は個人情報保護に十分配慮し、データは匿名化したうえで取り扱った。

## 1-3 結果

### 1-3-1 患者背景

評価対象患者は、BV 併用群が 25 例、BV 非併用群が 28 例の合計 53 例であった。患者背景を表 1 に示す。BV 併用群では、非併用群と比べて有意に治療コース数が多かった ( $P < 0.01$ )。

	BV 併用群	BV 非併用群	<i>P</i>
症例数	25	28	-
性別 (男/女)	13/12	17/11	0.59*
年齢	65.4±7.13	66.8±10.2	0.17**
組織型 (腺/大細胞/その他)	20/1/4	24/2/2	0.55***
病期 (ⅡA/ⅢA/ⅢB/Ⅳ/術後再発)	0/0/1/15/9	1/2/0/20/5	0.22***
PS (0/1/2)	19/5/1	16/10/2	0.35***
前化学療法レジメン数 (0/1/2/3/4)	8/7/6/3/1	16/7/3/2/0	0.32***
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.52±0.14	1.55±0.17	0.62**
クレアチニンクリアランス (mL/min)	67.6±14.9	72.4±24.8	0.91**
治療コース数	4.76±2.73	2.86±1.65	< 0.01**
投与量 (1 コースあたり)			
BV (mg/kg)	14.6±1.5	-	-
CBDCA (AUC)	4.81±0.53	4.88±0.42	0.41**
PEM (mg/m <sup>2</sup> )	485.5±49.8	489.9±38.0	0.73**
治療開始前検査値			
白血球数 (/μL)	6594±4349	6706±2469	0.23**
好中球数 (/μL)	4412±3705	4504±2269	0.15**
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	27.6±9.9	26.7±7.5	0.97**
ヘモグロビン値 (g/dL)	11.8±1.5	12.5±1.9	0.36**

PS: performance status

平均値±標準偏差

\*: Fisher の正確確率検定

\*\* : Mann-Whitney の *U* 検定

\*\*\* :  $\chi^2$  検定

表 1 患者背景

### 1-3-2 血液毒性

BV 併用群、非併用群の全コースにおける血液毒性重症度および発現率を表 2 に示す。全 Grade の白血球減少は、BV 併用群で全症例に発現し、BV 非併用群の 75.0%とは統計学的な有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。しかしながら、Grade 3 以上になるとそれぞれ 40.0%, 25.0%と BV 併用群で比較的高頻度であったが有意差は認められなかった。好中球減少、血小板減少、貧血に関しては、全 Grade および Grade 3 以上の発現頻度は、BV 併用群で多い傾向であったが有意差は認

めなかった。BV 併用群では，Grade 4 の貧血が 2 例発現していた。これは，化学療法との因果関係は不明であるが，消化管出血や喀血によるものであった。FN に関しては，BV 非併用群で 1 例のみに発現していた。

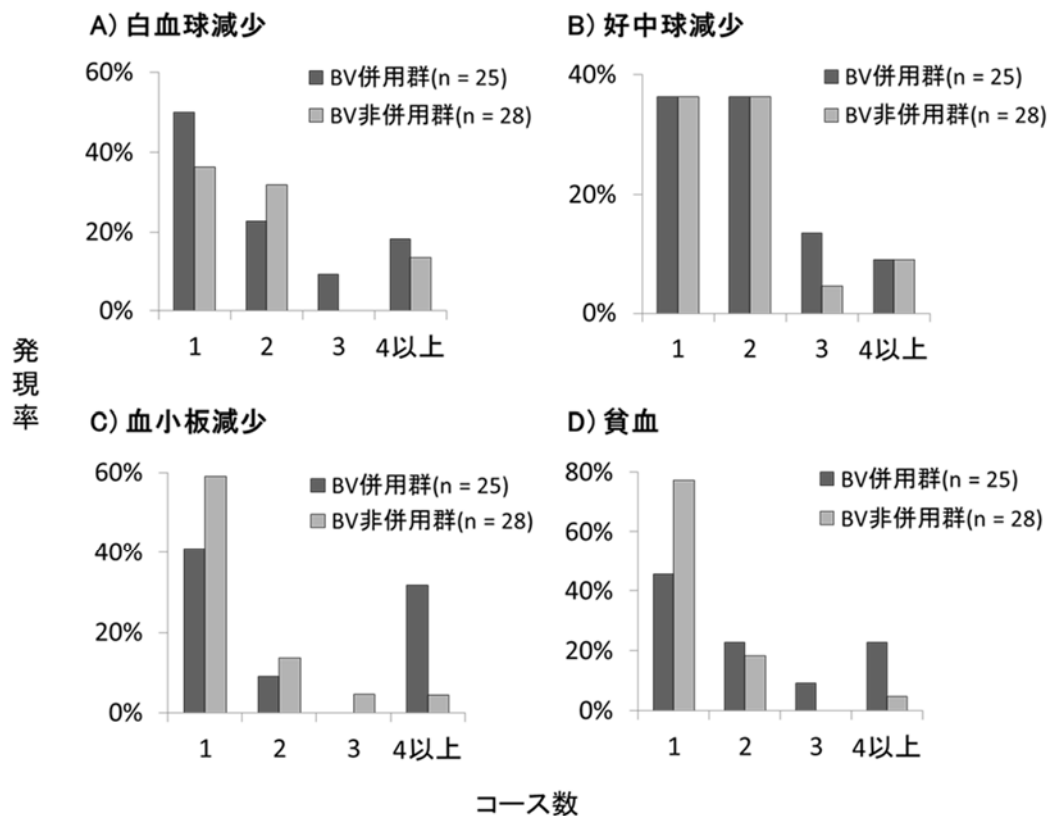
	BV 併用群 (n = 25)						BV 非併用群 (n = 28)						<i>P</i>	
	Grade				全 Grade	≥ Grade 3	Grade				全 Grade	≥ Grade 3	全 Grade	≥ Grade 3
	1	2	3	4			1	2	3	4				
白血球減少	7	8	10	0	100%	40.0%	3	11	7	0	75.0%	25.0%	< 0.05	0.38
好中球減少	6	4	11	3	96.0%	56.0%	2	8	9	3	78.6%	42.9%	0.10	0.41
血小板減少	9	3	6	3	84.0%	36.0%	12	4	6	0	78.6%	21.4%	0.73	0.36
貧血	7	12	4	2	100%	24.0%	16	7	5	0	100%	17.9%	-	0.74
FN	-	-	0	0	0%	0%	-	-	1	0	3.57%	3.57%	1.00	1.00

FN: febrile neutropenia

表 2 血液毒性重症度および発現率（全コース）

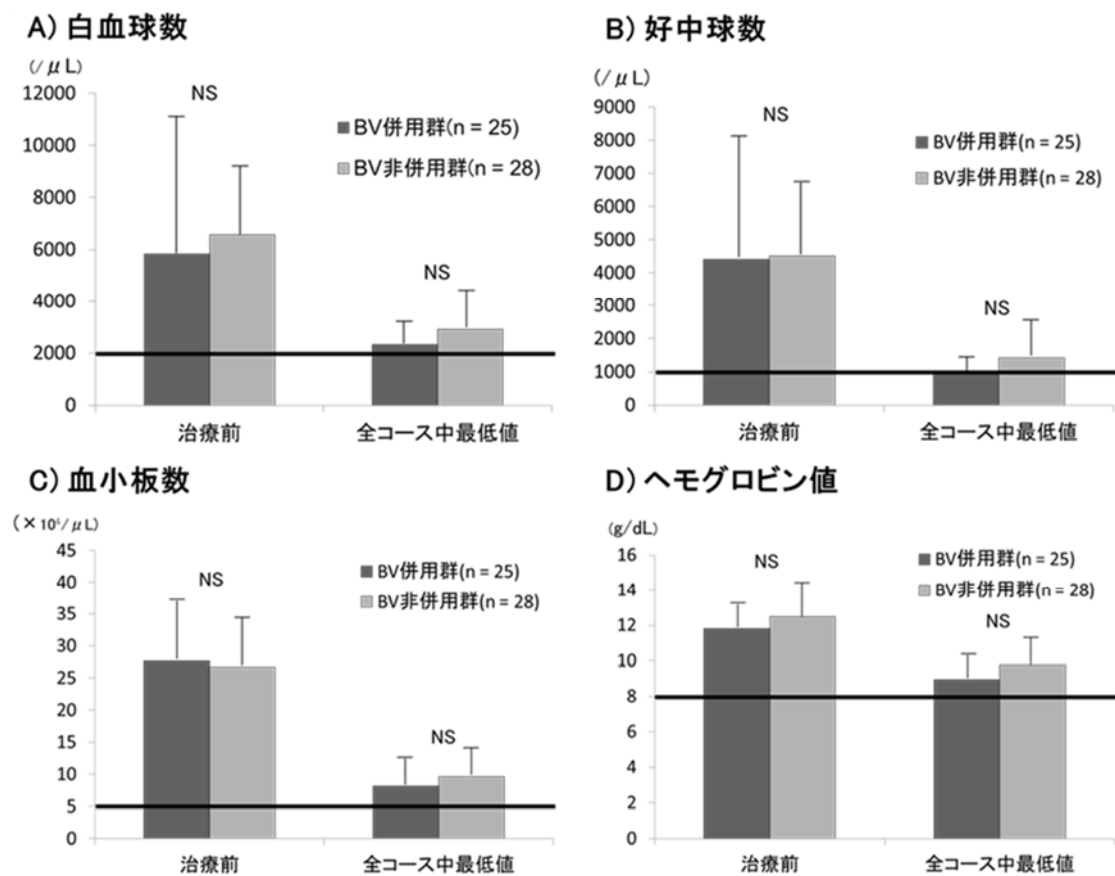


次に、各血液毒性の最重症 Grade が発現したコース数を図 1 に示す。BV 併用群および非併用群共にどの血液毒性も 1～2 コースに発現する割合が多かった。全コースにおける各血液成分最低値は、両群間で差は認められず、BV 併用群の好中球数のみ Grade 3 以上を示した（図 2）。



白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血の最重症 Grade が発現したコース数を示す。最重症 Grade が発現したコースが同一症例で複数ある場合は，最短のコース数を採用した。

図 1 血液毒性の最重症 Grade 発現コース数



平均値 $\pm$ 標準偏差

NS: not significant

各グラフの太線は、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 の Grade 3 以上を示す。

図 2 各血液成分の治療開始前検査値および全コース中最低値

最後に、白血球減少と好中球減少、血小板減少の nadir 到達期間、回復期間を表 3 に示す。BV 併用群、非併用群共にすべての項目において nadir 到達期間は約 14 日であり、回復期間は約 7 日であった。

	nadir 到達期間 (日)		<i>P</i>	回復期間 (日)		<i>P</i>
	BV 併用群 (n = 25)	BV 非併用群 (n = 28)		BV 併用群 (n = 25)	BV 非併用群 (n = 28)	
白血球減少	14.0±6.3	13.3±6.3	0.67	7.0±5.1	7.5±5.8	0.95
好中球減少	13.9±6.4	13.0±5.6	0.53	7.9±5.1	6.4±4.6	0.05
血小板減少	14.7±4.3	14.7±4.4	0.52	7.0±3.8	6.7±4.1	0.50

平均値±標準偏差

表 3 nadir 到達期間と回復期間

#### 1-4 考察

今回、我々は CBDCA + PEM 療法とそれに BV を併用した際の血液毒性について調査し、相互作用の検討を行った。その結果、白血球減少および好中球減少、血小板減少、貧血のすべての項目で BV 併用群の方が、わずかではあるが全 Grade および Grade 3 以上の発現率が高い傾向であることが分かった。その内、白血球減少の全 Grade 発現率のみ統計学的な有意差が認められた。しかしながら、各血液成分の全コースにおける最低値は両群差がなく、BV 併用群の血液毒性増強作用は軽度であることがわかった。また BV の併用、非併用に関わらず、CBDCA + PEM 療法では、白血球減少、好中球減少、血小板減少の nadir 到達期間は約 14 日であり、回復期間は約 7 日であることが分かった。FN に関しては、BV 非併用群で 1 例にのみ発現が確認された。

本研究では、BV 非併用群に比べて BV 併用群の方が、治療コース数が多かったが、血液毒性の最重症 Grade 発現コース数は、両群共に 1～2 コースと比較的

早期に発現する傾向がみられた。ゆえに、治療コース数に関しては、BV 併用群の血液毒性発現率の増加に影響している可能性は低いことが示唆された。

BV は、白血球、好中球、血小板の nadir 到達期間に影響を与えることはなく、各々約 14 日であったが、この時期は、感染症や出血といった症状に注意が必要な時期である。感染症に関しては、この時期に白血球および好中球が nadir になりやすいことを患者に説明し、感染予防策を徹底することが重要である。FN が発現した際は、ガイドライン<sup>48)</sup>に従って、顆粒球コロニー刺激因子製剤や抗菌薬にて迅速に対応することが望まれる。また、BV 併用療法時では、BV の特徴的副作用である出血がより重篤なものになる可能性がある。本研究でも、BV の影響が疑われる消化管出血や喀血がみられた。ゆえに血小板減少時、特に nadir の時期は、出血症状について十分注意するよう患者に指導し、副作用の重篤化回避に努める必要がある。

貧血に関しては、両群ともに全 Grade 発現率が 100%であった。これは治療開始前のヘモグロビン平均値が、基準値以下であったためと考えられる。

Sandler ら<sup>43)</sup>は、BV を CBDCA + PTX 療法に併用すると高血圧や蛋白尿、出血といった BV に特徴的な有害事象だけでなく好中球減少や血小板減少、発熱性好中球減少症も有意に増加したと報告している。また、Niho ら<sup>45)</sup>も Grade 3 以上の白血球減少、好中球減少が BV 併用群でわずかに増加し、Grade 4 以上の好中球減少に関しては有意に増加したと報告している。BV には、殺細胞性抗悪性腫瘍剤ほどではないが血液毒性が報告されており<sup>49)</sup>、骨髄抑制の増強はこのことに起因しているのではないかと考える。

本研究における CBDCA+PEM 療法では、BV を併用することで、既知の報告である BV+CBDCA+PTX 療法のように血液毒性が増強する傾向がみられたが、その程度は軽微であり、安全性は高いことが示唆された。しかしながら、本研究

は後ろ向き研究であり、かつ対象症例数が少ない。また前化学療法レジメン数や年齢、放射線治療歴といった血液毒性の発現に影響をおよぼす因子について検討ができていない。そのため BV と殺細胞性抗がん薬との相互作用に関しては、今後も継続して検討していく必要がある。

## 小括

本章では、BV と殺細胞性抗がん薬の薬物間相互作用について検討を行った。

- 1) BV の併用により殺細胞性抗がん薬の血液毒性が増強する可能性が示唆された。
- 2) 血液毒性の発現時期や回復までの期間は変わらないことが確認された。

分子標的治療薬である BV は、既存の殺細胞性抗がん薬と安全性プロファイルが異なるため、対策が必要な有害事象の幅が広がった。また BV は殺細胞性抗がん薬の血液毒性を軽微ではあるが増強させる可能性があり、臨床現場での有害事象にはこれまで以上に注意し、患者を指導および観察していくことが肝要である。

## 第 2 節 慢性骨髄性白血病に対するダサチニブの効果と安全性にプロトンポンプ阻害薬または H2 受容体拮抗薬が及ぼす影響

### 2-1 緒言

慢性骨髄性白血病（Chronic myeloid leukemia : CML）は、9 番と 22 番染色体の相互転座によって生じるフィラデルフィア（Ph）染色体が引き起こす造血幹細胞のがんである<sup>50)</sup>。Ph 染色体上の breakpoint cluster region-Abelson 1（*BCR-ABL 1*）融合遺伝子によって生じる *BCR-ABL 1* チロシンキナーゼの恒常的な活性化により、アポトーシスが抑制され無秩序な造血細胞の増殖をきたす。ほとんどの患者は慢性期 CML と診断され一次治療を受ける。*BCR-ABL 1* を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor : TKI）には、イマチニブやニロチニブ、ダサチニブ等があり CML の標準的な治療薬である<sup>51)</sup>。

ダサチニブは第 2 世代の TKI であり、ABL に対する親和性はイマチニブの 325 倍と極めて強力である<sup>52)</sup>。加えて、ダサチニブは Src ファミリーキナーゼ（Src, Lck, Yes および Fyn）、c-Kit、エフリン A2 受容体および血小板由来増殖因子  $\beta$  受容体を競合的に阻害する<sup>53,54)</sup>。ダサチニブは CML に対して良好な治療成績を示しており、慢性期 CML に対する一次治療として推奨されている<sup>51)</sup>。ダサチニブと薬物間相互作用を起こす薬剤としては、胃酸分泌抑制薬や cytochrome P450（CYP）3A4 阻害・誘導薬などが知られている<sup>55)</sup>。

ダサチニブの溶解性は pH に依存しているため、プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor : PPI）や H2 受容体拮抗薬（H2-receptor antagonist : H2RA）と併用した場合、ダサチニブのバイオアベイラビリティは減少する。実際に、H2RA であるファモチジンはダサチニブの血中濃度－時間曲線下面積（area under the blood concentration-time curve : AUC）および最高血中濃度

(maximum drug concentration :  $C_{max}$ ) をそれぞれ 61%および 63%減少させ、PPI であるオメプラゾールは 43%および 42%減少させることが知られている<sup>56)</sup>。そのため、ダサチニブと胃酸分泌抑制薬の併用は推奨されていない。しかしながら、この薬物間相互作用が臨床上の効果や安全性にどの程度影響を与えるかは知られていない。そこで今回、PPI および H2RA が慢性期 CML に対するダサチニブの効果と安全性に与える影響を調査した。なお本検討事項は、すでに実臨床で注意喚起されている相互作用であるため、実際にこれらの薬剤を併用している症例は少なく、単施設で解析に必要な症例を確保することは困難であった。そのため、本研究は統計学的な検出力の向上ならびに施設規模での対象症例の偏りを軽減することを目的として、多施設共同後ろ向き研究として実施した。

## 2-2 方法

### 2-2-1 研究デザイン

本研究は多施設共同後ろ向き研究であり、国立病院機構九州グループ内の 7 施設にて実施した。本研究は各施設の倫理審査委員会で承認されており、ヘルシンキ宣言の原則に従って実施した。

### 2-2-2 対象

2009 年 4 月～2016 年 12 月の期間に慢性期 CML に対してダサチニブが投与された患者を対象とした。除外基準は、(A) 移行期・急性転化期 CML および非定型 CML と診断された患者、(B) CYP3A4 阻害薬（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン）や誘導薬（例：フェニトイン、リファンピシン）を併用した患者、(C) ヒドロキシカルバミド以外の抗がん薬を併用した患者、(D) 骨髄移植



後に再発した患者，(E) (PPI・H2RA 併用群のみ) PPI もしくは H2RA とダサチニブの併用期間が 50%未満 (6 か月未満) だった患者とした。

### 2-2-3 評価

ダサチニブの有効性評価として，ダサチニブ開始後 6・12・18 か月時点での分子遺伝学的大奏功 (major molecular response : MMR) および分子遺伝学的に深い奏功 (deep molecular response : DMR) をダサチニブ単剤群と PPI・H2RA 併用群で比較を行った。MMR は，国際指標 (International Scale) で補正した *BCR-ABL*  $I^{IS}$  が 0.1%以下，もしくは Amp-CML 法で 50 コピー/0.5  $\mu$ g RNA 以下とした<sup>57-59)</sup>。Amp-CML 法は，TMA (transcription mediated amplification) /HPA (hybridization protection assay) 法を用いて標的 RNA を定量する方法である。DMR は，*BCR-ABL*  $I^{IS}$  が 0.01%以下とした。また治療成功期間 (time to treatment failure : TTF) も評価した。TTF は，死亡，有害事象，疾患増悪を含む全ての理由による中止までの期間とした。安全性は，CTCAE version 4 を用いて評価した。

### 2-2-4 統計解析

患者背景は表を用いて要約し，ダサチニブ単剤群と PPI・H2RA 併用群間の比較を Fisher の正確確率検定および Mann-Whitney の *U* 検定を用いて行った。MMR，DMR および副作用に関しては，Fisher の正確確率検定を用い，TTF に関しては Kaplan-Meier 法を用いた。*P* 値は，0.05 未満の場合を統計的に有意であるとした。統計解析には，EZR version 1.38 を用いた<sup>13)</sup>。

## 2-3 結果

73 例が本試験に登録され，内 57 例 (78.1%) がダサチニブ単剤で投与され，

16 例 (21.9%) が PPI もしくは H2RA を併用していた。PPI・H2RA 併用群において、PPI を使用していた患者は 5 例 (31.3%) であり、11 例 (68.8%) が H2RA を使用していた。PPI および H2RA の両方を使用していた患者はいなかった。使用された PPI の種類は、ランソプラゾール、エソメプラゾール、およびオメプラゾールであり、H2RA はファモチジンおよびラフチジンであった。ダサチニブと PPI・H2RA を同時刻に内服していた患者は 9 例 (56.3%) であり、別々の時刻に内服していた患者は 7 例 (43.8%) であった。PPI・H2RA とダサチニブの 6・12・18 か月時点での併用期間割合中央値 (範囲) は、それぞれ 100% (38.3-100), 100% (69.6-100), 100% (79.7-100) であった。ダサチニブ開始時点での患者背景を表 1 に示す。

	ダサチニブ単剤群	PPI・H2RA 併用群	<i>P</i>
Total	57	16	
性別, n (%)			
男	39 (68.4)	11 (68.8)	1.000
女	18 (31.6)	5 (31.3)	
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	62 (24–88)	56 (33–84)	0.603
体重 (kg), 中央値 (範囲)	60.2 (39.0–102.9)	68.3 (37.9–89.5)	0.144
前チロシンキナーゼ治療数, n (%)			
0	39 (68.4)	10 (62.5)	0.813
1	13 (22.8)	5 (31.3)	
≥2	5 (8.8)	1 (6.3)	
制酸薬併用*, n (%)	16 (28.1)	5 (31.3)	0.766
検査値, 中央値 (範囲)			
白血球数 (/μL)	23,500 (2,400–329,800)	16,690 (2,400–253,600)	0.617
好中球数 (/μL)	11,700 (0–191,284)	11,510 (1,267–73,870)	0.460
ヘモグロビン値 (g/dL)	12.8 (8.7–18.6)	13.2 (8.6–16.2)	0.920
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	31.6 (8.0–196.6)	30.3 (16.5–132.5)	0.995
血清アルブミン値 (g/dL)	4.4 (2.6–5.1)	4.2 (3.7–4.9)	0.297
AST (IU/L)	27 (9–55)	25 (15–69)	0.471
ALT (IU/L)	27 (10–119)	22 (9–42)	0.584
血清クレアチニン (mg/dL)	0.78 (0.38–3.53)	0.79 (0.58–1.19)	0.940

PPI: proton pump inhibitor, H2RA: H2-receptor antagonist, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

\* 制酸薬は、酸化マグネシウムまたは水酸化アルミニウム含有製剤

表 1 患者背景

ダサチニブの投与状況を表 2 に示す。ダサチニブの初回投与量が 100 mg であった患者は、ダサチニブ単剤群で 47 例 (82.5%) であり、PPI・H2RA 併用群で 9 例 (56.3%) であった。ダサチニブ開始後 18 か月時点で、治療が継続できた患者は、ダサチニブ単剤群で 32 例 (56.1%) であり、PPI・H2RA 併用群で 16 例 (100%) であった。

	ダサチニブ単剤群 (N = 57)	PPI・H2RA 併用群 (N = 16)
	n (%)	n (%)
初回投与量		
100 mg	47 (82.5)	9 (56.3)
50-99 mg	6 (10.5)	5 (31.3)
1-49 mg	4 (7.0)	2 (12.5)
治療継続 (18 か月時点)	32 (56.1)	16 (100)
治療中止	25 (43.9)	0 (0)
投与量減量	29 (50.9)	11 (68.8)
治療中断	21 (36.8)	7 (43.8)

表 2 ダサチニブ投与状況

MMR および DMR を表 3 に示す。PPI・H2RA 併用群は、ダサチニブ単剤群と比べてすべての期間において MMR を達成した患者の割合が高かった (6 か月,  $P = 0.003$ ; 12 か月,  $P < 0.001$ ; 18 か月,  $P < 0.001$ )。また 12 か月時点での DMR 達成率も、PPI・H2RA 併用群は 6 例中 4 例 (66.7%) であり、ダサチニブ単剤群の 38 例中 7 例 (18.4%) と比べて有意に高かった ( $P = 0.027$ )。

	ダサチニブ単剤群	PPI・H2RA 併用群	<i>P</i>
MMR (%)			
6 か月	14 of 42 (33.3)	8 of 9 (88.9)	0.003
12 か月	23 of 51 (45.1)	13 of 13 (100)	< 0.001
18 か月	23 of 54 (42.6)	14 of 14 (100)	< 0.001
DMR (%)			
6 か月	4 of 26 (15.4)	1 of 4 (25.0)	0.538
12 か月	7 of 38 (18.4)	4 of 6 (66.7)	0.027
18 か月	9 of 43 (20.9)	4 of 7 (57.1)	0.065

PPI: proton pump inhibitor, H2RA: H2-receptor antagonist, MMR: major molecular response, DMR: deep molecular response

表 3 分子遺伝学的大奏功および分子遺伝学的に深い奏功

TTF を図 1 に示す。PPI・H2RA 併用群の TTF は、ダサチニブ単剤群と比べて有意に延長していた ( $P = 0.003$ )。ダサチニブ単剤群では、18 か月時点において 25 例 (43.9%) が治療を中止しており、その理由のすべてが有害事象によるものであった。PPI・H2RA 併用群においては、治療が中止となる患者はいなかった。中止理由として最も多かった要因は胸水 (44%) であり、次いで白血球減少、好中球減少、貧血および血小板減少といった血液毒性 (20%) であった。

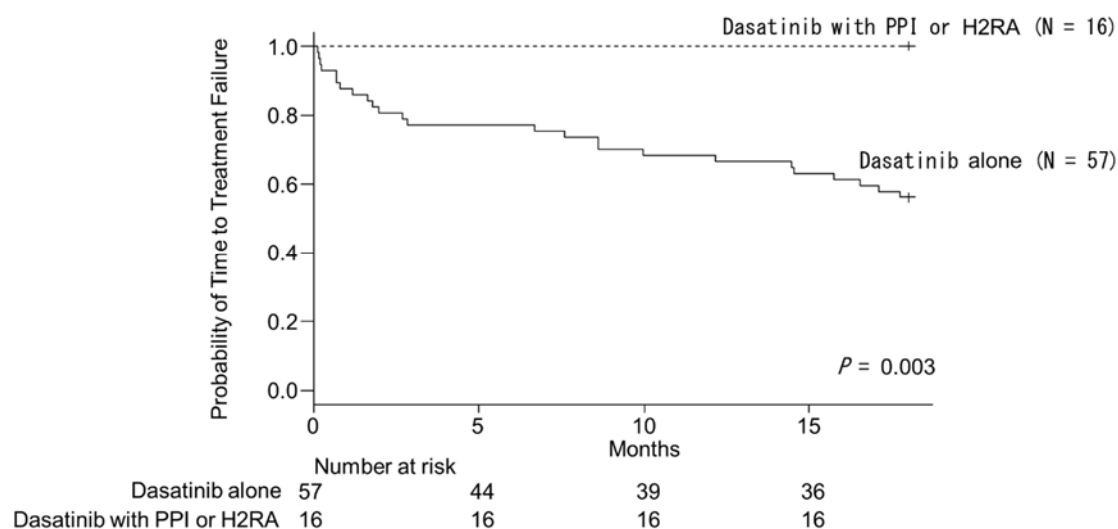


図 1 治療成功期間

有害事象は、両群間で有意な差は認められなかった（表 4）。胸水の発生は、ダサチニブ単剤群で 42.1%，PPI・H2RA 併用群で 43.8%であった（ $P = 1.000$ ）。白血球減少および好中球減少は、ダサチニブ単剤群で 47.4%，69.1%であり，PPI・H2RA 併用群で 37.5%，87.5%であった（白血球減少： $P = 0.576$ ，好中球減少： $P = 0.204$ ）。貧血は，ダサチニブ単剤群で 68.4%であり，PPI・H2RA 併用群 75.0%であった（ $P = 0.762$ ）。血小板減少は，ダサチニブ単剤群で 78.9%であり，PPI・H2RA 併用群 62.5%であった（ $P = 0.200$ ）。

	ダサチニブ単剤群 (N = 57)	PPI・H2RA 併用群 (N = 16)	P
	n (%)	n (%)	
白血球減少			
全 Grade	27 (47.4)	6 (37.5)	0.576
Grade 3/4	5 (8.8)	1 (6.3)	1.000
好中球減少			
全 Grade	38 (69.1) *	14 (87.5)	0.204
Grade 3/4	14 (25.5) *	3 (18.8)	0.745
貧血			
全 Grade	39 (68.4)	12 (75.0)	0.762
Grade 3/4	7 (12.3)	3 (18.8)	0.681
血小板減少			
全 Grade	45 (78.9)	10 (62.5)	0.200
Grade 3/4	15 (26.3)	1 (6.3)	0.168
AST 増加			
全 Grade	25 (44.6) †	7 (43.8)	1.000
Grade 3/4	1 (1.8) †	0 (0)	1.000
ALT 増加			
全 Grade	25 (44.6) †	8 (50.0)	0.780
Grade 3/4	1 (1.8) †	0 (0)	1.000
クレアチニン増加			
全 Grade	16 (29.1) *	4 (25.0)	1.000
Grade 3/4	0 (0) *	0 (0)	-
胸水			
全 Grade	24 (42.1)	7 (43.8)	1.000
Grade 3/4	1 (1.8)	1 (6.3)	0.393
下痢			
全 Grade	10 (17.5)	6 (37.5)	0.101
発疹			
全 Grade	16 (28.1)	3 (18.8)	0.537

PPI: proton pump inhibitor, H2RA: H2-receptor antagonist, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

\* 2 例評価不能. † 1 例評価不能.

表 4 有害事象

有害事象発生日を表 5 に示す。胸水発生日の中央値は両群間で有意な差はみられなかったが、PPI・H2RA 併用群で延長する傾向がみられた（ダサチニブ単剤群 60 日 vs. PPI・H2RA 併用群 205 日,  $P = 0.069$ ）。白血球減少, 好中球減少, 貧血および血小板減少といった血液毒性の発生日に関しても, 両群間で有意な差は認められなかった。

	全患者 (N = 73)	ダサチニブ単剤群 (N = 57)	PPI・H2RA 併用群 (N = 16)	$P^*$
白血球減少	37 (7–476)	38 (7–476)	35 (29–76)	0.870
好中球減少	34 (6–473)	32 (6–317)	36 (21–473)	0.134
貧血	21 (2–375)	19 (2–160)	32 (5–375)	0.055
血小板減少	23 (3–183)	23 (3–183)	24 (13–38)	0.541
AST 増加	19.5 (2–561)	15 (2–561)	40 (10–233)	0.338
ALT 増加	23 (3–539)	37 (3–539)	19 (5–303)	0.400
クレアチニン増加	6.5 (2–519)	4 (2–519)	199 (4–416)	0.062
下痢	13 (3–379)	6 (3–379)	104 (3–337)	0.382
胸水	78 (10–501)	60 (10–487)	205 (34–501)	0.069
発疹	58 (2–242)	59 (2–242)	58 (43–146)	0.559

PPI: proton pump inhibitor, H2RA: H2-receptor antagonist, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

中央値 (範囲)

\* ダサチニブ単剤群 vs. PPI・H2RA 併用群

表 5 有害事象発生日

## 2-4 考察

今回の後ろ向き研究では, PPI や H2RA といった胃酸分泌抑制薬がダサチニブの有効性と安全性に影響を与えるかを調査した。我々の知る限り, 本研究は慢性期 CML に対するダサチニブと PPI, H2RA の併用による臨床効果を初めて



示した報告である。PPI や H2RA の使用により胃内 pH が上昇することから、ダサチニブ<sup>56, 60, 61)</sup>、エルロチニブ<sup>62)</sup> およびニロチニブ<sup>63)</sup> といった様々な TKI のバイオアベイラビリティが低下することが知られている。しかしながら、薬物間相互作用の程度や臨床効果に与える影響は、TKI によって異なる<sup>64,65)</sup>。Ely ら<sup>56)</sup> は、ファモチジンを併用することによりダサチニブの  $C_{max}$  および  $AUC_{0-12h}$  は、約 60%減少することを報告している。また Takahashi ら<sup>60)</sup> は、ファモチジン、ニザチジンおよびランソプラゾールを併用することにより、ダサチニブ内服後 2 時間後の血中濃度および  $AUC_{0-4h}$  が、それぞれ 72.4%および 58.1%減少したことを報告している。さらに Pape ら<sup>61)</sup> は、エソメプラゾールとの併用で  $C_{max}$  および  $AUC_{0-6.5h}$  が、それぞれ 55.6%および 31.4%減少したことを報告している。

ダサチニブの血中濃度と治療効果は、相関があることが報告されている<sup>66)</sup>。本研究で PPI もしくは H2RA を併用していた 16 例は、併用していなかった患者と比較して、ダサチニブの血中濃度は低下することが予測されるが、治療効果の減弱は認められなかった。この結果は、ダサチニブの血中濃度と長期的な治療効果については相関がみられなかったという別の報告<sup>67)</sup> と一致しており、現時点ではダサチニブの血中濃度と治療効果については明確な結論は得られていない。

また制酸薬に限定された報告ではないが、ダサチニブを含む TKI との薬物間相互作用は、実臨床ではさほど影響がないことも報告されている<sup>68)</sup>。これらのことより、実臨床での PPI もしくは H2RA の併用は、ダサチニブの治療効果を低下させないことが考えられる。むしろ本研究では、PPI・H2RA 併用群で MMR および DMR の達成率が高かった。12 か月時点での MMR および DMR は、PPI・H2RA 併用群で 100%と 66.7%であり、ダサチニブ単剤群の 45.1%お

および 18.4%と比較して有意に高かった。この結果は、PPI・H2RA 併用群において治療継続率が高かったことが一因であると考ええる。ダサチニブ単剤群では 25 例が治療を中止していたが、併用群での治療中止例はいなかった。

ダサチニブの中止理由はすべて有害事象であり、主な要因は胸水であった。胸水は、ダサチニブのトラフ濃度<sup>66)</sup>、大型顆粒リンパ球増加症<sup>69,70)</sup> および年齢<sup>71)</sup>との相関が報告されている。胸水の発生率は 14%であり、発生日中央値は 315 日である<sup>71)</sup>。また日本人を含む東アジア人では、胸水の発生率が高くなることが報告されている<sup>72,73)</sup>。本研究では、両群とも胸水発生率が約 40%であり、両群間で有意な差は認められなかった。胸水の発生日中央値は 78 日（全患者対象）であり、PPI・H2RA 併用群で延長する傾向がみられた（205 日 vs. 60 日,  $P = 0.069$ ）。これらの事より、PPI・H2RA 併用群では、有害事象である胸水の発生が遅延したことにより、結果としてダサチニブの治療が継続可能であった症例が多かったと考える。胸水の発生は、ダサチニブの治療効果と相関することも報告<sup>74,75)</sup>されているが、本研究では確認することができなかった。むしろ胸水の早期発症は、治療継続を妨げる可能性がある。

本研究では、投与量減量や投与中断といった用量変更は、両群で同様に行われていた。また両群とも 50%以上の患者が、ダサチニブを 100 mg で開始されていたが、PPI・H2RA 併用群でその割合が低かった。PPI もしくは H2RA は、ダサチニブの血中濃度を低下させるかもしれないが、本研究では PPI もしくは H2RA 併用した患者のほうが、治療効果が高い結果となった。これは、慢性期 CML の日本人患者では、PPI もしくは H2RA の併用がダサチニブの血中濃度を低下させることにより、治療効果を維持しつつ有害事象の発生を遅らせ、結果としてダサチニブの治療を継続可能にしている事を示唆している。またこのこ

とは、日本人におけるダサチニブの適正用量は、他の人種と比較して少ない可能性も示している。

本研究にはいくつかの限界がある。まず本研究は、後方視的研究であり、かつ症例数も少ない。また CYP3A4 阻害・誘導薬以外の薬物間相互作用を起こす薬剤を除外できていない点とダサチニブの血中濃度を測定できていない点がある。実臨床ではダサチニブと PPI および H2RA の併用は注意されているため、実際にこれらの薬剤を併用している症例は少ない。これらの限界はあるものの、我々の知る限りでは、本研究は慢性期 CML に対するダサチニブの有効性と安全性に PPI もしくは H2RA の及ぼす影響を示した初の報告である。ダサチニブと制酸薬の相互作用の影響を結論付けるためには、今後前向きでの検討が必要であり、併せて日本人症例におけるダサチニブの適正用量の検討も必要と考える。

結論として PPI および H2RA は、ダサチニブの有効性を低下させることはなく、反対にダサチニブの治療を中止せざるを得ない副作用を減少させることで、ダサチニブの治療効果が得られる患者が増える可能性が示唆された。

## 小括

本章では、PPI または H2RA とダサチニブの薬物間相互作用について検討を行った。

- 1) PPI または H2RA の併用によるダサチニブの有効性の低下は確認できなかった。むしろ有害事象によって中止になる症例が少なく、治療効果が得られる患者が多かった。
- 2) PPI または H2RA の併用による有害事象の発生頻度に差はなかったが、胸水などの一部の有害事象は発生が遅延する傾向がみられた。

ダサチニブの副作用として、胸水、血液毒性、下痢などがある。特に胸水の発生は、治療継続を断念する要因の 1 つとして注意が必要である。PPI または H2RA はダサチニブの血中濃度を低下させ、治療効果を減弱させる危険性があるが、本研究ではこれらの薬剤の併用により、胸水を含む有害事象の発生が遅延する傾向がみられ、結果としてダサチニブの治療効果が得られる症例が多かった。これは現在のダサチニブの投与量が日本人症例に対して過剰である事を示唆している。今後の研究で日本人症例におけるダサチニブの適正投与量を検討する必要があると考える。

## 総括

新規抗がん薬やレジメンの開発に伴い、がん治療の成績は向上している一方で、対策が必要な副作用が増加した。また本邦の高齢化や生活習慣病の拡大など、治療を受ける側の因子も変化している。そのためがん化学療法において、患者の安全性を確保するための薬剤師の業務は多岐にわたる。特に副作用対策の支持療法および薬物間相互作用については、医療現場で中心的な役割を担っている。

本研究ではがん化学療法をうける患者の安全性や QOL の向上を目的として、①FN の予防薬である持続型 G-CSF 製剤について、②LEC に対する制吐薬について、③薬物間相互作用についての 3 項目について医療薬学的視点より検討を行った。

第 1 章では、FN の予防薬であるペグフィルグラスチムについて、CRPC に対する DTX 療法での臨床効果と医療費について検討を行った。FN に対して G-CSF 製剤を一次予防投与することについては、日本臨床腫瘍学会は「FN の発症頻度が 20%以上のがん薬物療法を行う患者」もしくは「FN の発症頻度が 10~20%のがん薬物療法を行う FN リスクを有する患者」に対して推奨している。CRPC に対する DTX の FN 発症率については 3~25%であり、報告によって差が大きい。ペグフィルグラスチムは FN の予防効果は高いが、高価な薬剤である。そのため対象となるレジメンや患者を十分に検討しなければ、医療費高騰の原因になる可能性がある。本研究においては、ペグフィルグラスチムを予防投与していない患者での FN 発症率は 44.4%であり、ペグフィルグラスチムを投与した患者ではその発症が 8.3%にまで抑えることができた。また医療費についても、増大させることはなかった。以上の事より、CRPC の DTX 療法は高頻度に FN が発現し、

その予防法としてのペグフィルグラスチムは有用性が高いと考える。

第 2 章では、LEC による CINV の発生率およびそのリスク因子について検討を行った。CINV はがん化学療法を受ける患者にとって、最も苦痛を感じる症状の 1 つである。注射抗がん薬の催吐性リスクは、高度、中等度、軽度および最小度に分類されており、LEC に分類された抗がん薬はシスプラチンやカルボプラチン等の薬剤と比較すれば悪心・嘔吐の発現頻度は低い。しかしながら、症状の苦痛度やガイドラインのエビデンスレベルが低い事などの理由により、制吐薬の過剰投与が散見される。本研究では、ガイドライン遵守の制吐療法は、制吐剤を過剰投与した場合と比較して、悪心・嘔吐の発現頻度は高くなかった。ゆえにガイドラインを遵守した制吐療法を実施することで、制吐薬の過剰投与に伴う副作用の増加や医療費の高騰を抑えることが可能となる。一方で、悪心の既往のある患者やタキサン系以外の LEC を投与する患者に対しては、CINV のリスクが高くなるため、症状を注意深く観察するなどの対応を行い、必要に応じて制吐療法を強化する必要があると考える。

第 3 章では、がん化学療法における薬物間相互作用について検討を行った。第 1 節では、分子標的治療薬である BV と殺細胞性抗がん薬である CBDCA および PEM との相互作用について評価を行った。BV は、VEGF に結合することにより、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 によって亢進した腫瘍組織での間質圧を低下させ、併用する抗がん薬の透過性を改善させる。BV の副作用としては、その薬理作用から高血圧や蛋白尿、損傷治癒遅延等に注目されているが、薬物間相互作用の観点での安全性については、あまり報告がない。本研究では、CBDCA と PEM 療法に BV を併用することによ

り、白血球減少の発現頻度が高くなることを見出した。好中球減少や貧血、血小板減少といった血液毒性に関しても、統計学的に有意な差は認められていないが、BV 併用群で発現が多かった。BV は、単剤よりも他の殺細胞性抗がん薬と併用される事が多い薬剤である。そのため BV 使用時は、BV 自体の副作用プロファイルはもちろんであるが、併用薬剤の血液毒性を増強させる危険性も考慮しつつ患者の指導および観察が必要である。

第 2 節では、胃酸分泌抑制薬である PPI および H2RA と *BCR-ABL 1*-TKI であるダサチニブの薬物間相互作用の検討を行った。ダサチニブの溶解性は、pH 依存性であり、PPI もしくは H2RA を併用することにより治療効果が減弱することが予測される。しかしながら、本研究ではダサチニブの治療効果は減弱せず、むしろ中止が必要な有害事象の発生を遅延させ、ダサチニブの治療効果が得られる患者が増えることを見出した。このことは、ダサチニブの用量が日本人症例に対しては過量である事を示唆しているが、適正な用量に関しては今後の検討課題である。PPI および H2RA は、胃潰瘍や逆流性食道炎などの消化器疾患に対してや糖質コルチコイドおよび非ステロイド性抗炎症薬の副作用予防として用いられ、日常診療で頻用される薬剤の 1 つである。ダサチニブを投与する際には、PPI および H2RA の併用は推奨されていないが、患者の併存疾患や併用薬の関係上、PPI もしくは H2RA を簡単に中止することが難しい症例もある。本研究の結果は、このような症例に対して、併用の可否を考慮する際の有用性の高い情報であると考ええる。

現在、ドラッグラグの解消を目的とした取り組みの 1 つとして国際共同治験の推進がある。治験の国際化が進むことにより、新薬の保健承認までの期間が短縮され、患者の治療の選択肢が増えるといった利点がある。しかしながら、国際共同治験では日本人の登録症例数が少なく、人種差や生活環境、体格差等の問題

を十分に検討できないという危険性もある。また治験のプロトコルでは、一般的に複数の選択・除外基準が設定されており、対象となる症例に制限がある。そのため新薬が市販され、多数の患者集団に投与された後に発見される有害事象や投与量、相互作用等の問題点が明らかになることも少なくない。こういった課題を解決するために、臨床現場で働く薬剤師の役割は大きく、積極的な実地医療に基づく研究への介入が望まれる。病院で勤務する薬剤師の臨床研究に対する意識は高いが、論文を作成し情報を社会に発信するという業務は、いまだ十分ではない<sup>76)</sup>。特に多施設共同研究や前向き研究といった研究手法は、臨床医が実施することが多く、臨床薬剤師が実施することは少ない。現在の医療は **evidence based medicine** に基づき行われていることから、薬剤師もより質の高いエビデンスを構築していくことが不可欠である。単施設で行う研究の場合、仮説を証明しうるだけの症例数を確保できないことや母集団と比べて偏った症例を対象としてしまうことがある。また後ろ向き研究では、薬の効果や安全性といった評価に限界がある。このような問題を解決するために、前向きでの多施設共同研究を積極的に計画していくことが重要である。そのためには、大学病院や国立病院、公立病院、民間病院といった施設間の垣根を越えて、臨床薬剤師の研究ネットワークを構築していく必要がある。本研究で国立病院機構のネットワークを活用し多施設共同研究を実施できたことは、より質の高いエビデンスの創出と今後の臨床薬剤師のおこなう研究の分野において、わずかではあるが貢献できたと考ええる。

今回、がん化学療法における支持療法と薬物間相互作用についての検討を行い、新知見が得られた。がん医療の分野においては、依然として解決すべき課題が多く、がん化学療法にかかわる薬剤師の役割は大きい。そのため臨床現場で勤務する薬剤師は、常に研究マインドを持ち、医療・教育・研究の3点について偏



りなく発展させていくことが重要であるを考える。

## 参考文献

1. 死因順位（第 5 位まで）別にみた死亡数・死亡率（人口 10 万対）の年次推移（厚生労働省）  
  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth7.html>
2. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 280-8.
3. Kimura M, Go M, Iwai M, et al. Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. *Mol Clin Oncol* 2017; 7: 486-92.
4. Nishibe-Toyosato S, Ando Y, Goto Y, et al. The Influence of Intervening on the Pharmaceutical Consultation Targeting Outpatients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Receiving Erlotinib Treatment. *Biol Pharm Bull* 2021; 44: 1280-5.
5. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66.
6. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116: 5555-63.

7. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178-84.
8. 長島由紀子, 千々松日香里, 古谷圭, 他. 乳癌術後補助化学療法 (TC 療法) における Pegfilgrastim 一次予防的投与の Relative Dose Intensity (RDI) に及ぼす効果—単施設後ろ向き研究—. *癌と化学療法* 2017; 44: 2087-90.
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
10. Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al. Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 365-72.
11. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, et al. Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 682-7.
12. 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 改訂第 2 版, 南江堂, 東京, 2017, pp 2-3.
13. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical

statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452-8.

14. Crawford J, Caserta C, Roila F, et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21: 248-51.
15. Olver I, Ruhlmann CH, Jahn F, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Controlling nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. Support Care Cancer 2017; 25: 297-301.
16. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2011; 29: 4189-98.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemetics. Version 2, 2015.
18. 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン. 第 1 版, 金原出版, 東京, 2010.
19. Burmeister H, Aebi S, Studer C, et al. Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Support Care Cancer 2012; 20: 141-7.
20. Hayashi T, Ikesue H, Esaki T, et al. Implementation of institutional antiemetic guidelines for low emetic risk chemotherapy with docetaxel: a clinical and cost evaluation. Support Care Cancer 2012; 20: 1805-10.

21. Italian Group For Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725-9.
22. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, et al. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Support Care Cancer* 2008; 16: 201-8.
23. Tonato M, Clark-Snow RA, Osoba D, et al. Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 109-11.
24. Seynaeve C, Verweij J, de Mulder PH. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists, a new approach in emesis: a review of ondansetron, granisetron and tropisetron. *Anticancer Drugs* 1991; 2: 343-55.
25. Vardy J, Chiew KS, Galica J, et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006; 94: 1011-5.
26. du Bois A, Meerpohl HG, Vach W, et al. Course, patterns, and risk-factors for chemotherapy-induced emesis in cisplatin-pretreated patients: a study with ondansetron. *Eur J Cancer* 1992; 28: 450-7.
27. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the

- antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. J Clin Oncol 1996; 14: 2242-9.
28. Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1997; 15: 116-23.
  29. Pater J, Slamet L, Zee B, et al. Inconsistency of prognostic factors for post-chemotherapy nausea and vomiting. Support Care Cancer 1994; 2: 161-6.
  30. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. Cancer 1989; 64: 1117-22.
  31. Persistence of efficacy of three antiemetic regimens and prognostic factors in patients undergoing moderately emetogenic chemotherapy. Italian Group for Antiemetic Research. J Clin Oncol 1995; 13: 2417-26.
  32. Roila F, Boschetti E, Tonato M, et al. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study. Am J Clin Oncol 1991; 14: 238-

42.

33. Roila F, Tonato M, Basurto C, et al. Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1987; 5: 141-9.
34. Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 855-65.
35. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-9.
36. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 839-48. e4.
37. Molassiotis A, Yam BMC, Yung H, et al. Pretreatment factors predicting the development of postchemotherapy nausea and vomiting in Chinese breast cancer

patients. Support Care Cancer 2002; 10: 139-45.

38. Pirri C, Katris P, Trotter J, et al. Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study. Support Care Cancer 2011; 19: 1549-63.
39. Keat CH, Phua G, Abdul Kassim MS, et al. Can granisetron injection used as primary prophylaxis improve the control of nausea and vomiting with low-emetogenic chemotherapy? Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14: 469-73.
40. Schwartzberg L, Morrow G, Balu S, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting and antiemetic prophylaxis with palonosetron versus other 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in patients with cancer treated with low emetogenic chemotherapy in a hospital outpatient setting in the United States. Curr Med Res Opin 2011; 27: 1613-22.
41. Hesketh PJ, Morrow G, Komorowski AW, et al. Efficacy and safety of palonosetron as salvage treatment in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving low emetogenic chemotherapy (LEC). Support Care Cancer 2012; 20: 2633-7.
42. Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, et al. Anticipatory nausea and vomiting. Support Care Cancer 2011; 19: 1533-8.



43. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
44. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34.
45. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76: 362-7.
46. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 金原出版, 東京, 2018, pp188-190.
47. 山下直己, 高橋耕治, 大畑恵資, 他. Bevacizumab 併用化学療法 31 例の臨床的検討. *癌と化学療法* 2012; 39: 221-5.
48. 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 第 1 版, 南江堂, 東京, 2012, pp14-51.
49. Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 887-95.
50. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-40.

51. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872-84.
52. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500-5.
53. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino) thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem* 2004; 47: 6658-61.
54. Das J, Chen P, Norris D, et al. 2-Aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino)]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor. *J Med Chem* 2006; 49: 6819-32.
55. Shayani S. Dasatinib, a multikinase inhibitor: therapy, safety, and appropriate management of adverse events. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 680-7.
56. Eley T, Luo FR, Agrawal S, et al. Phase I study of the effect of gastric acid pH

- modulators on the bioavailability of oral dasatinib in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 700-9.
57. Yagasaki F, Niwa T, Abe A, et al. Correlation of quantification of major bcr-abl mRNA between TMA (transcription mediated amplification) method and real-time quantitative PCR. *Rinsho Ketsueki* 2009; 50: 481-7.
58. Abe A, Minami Y, Hayakawa F, et al. Retention but significant reduction of BCR-ABL transcript in hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia after imatinib therapy. *Int J Hematol* 2008; 88: 471-5.
59. Nakamae H, Yoshida C, Miyata Y, et al. A new diagnostic kit, ODK-1201, for the quantitation of low major BCR-ABL mRNA level in chronic myeloid leukemia: correlation of quantitation with major BCR-ABL mRNA kits. *Int J Hematol* 2015; 102: 304-11.
60. Takahashi N, Miura M, Niioka T, et al. Influence of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 999-1004.
61. Pape E, Michel D, Scala-Bertola J, et al. Effect of esomeprazole on the oral absorption of dasatinib in a patient with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 1195-6.

62. Kletzl H, Giraudon M, Ducray PS, et al. Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine. *Anticancer Drugs* 2015; 26: 565-72.
63. Yin OQ, Gallagher N, Fischer D, et al. Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 960-7.
64. Lam LH, Capparelli EV, Kurzrock R. Association of concurrent acid-suppression therapy with survival outcomes and adverse event incidence in oncology patients receiving erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78: 427-32.
65. Yin OQ, Giles FJ, Baccarani M, et al. Concurrent use of proton pump inhibitors or H2 blockers did not adversely affect nilotinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 345-50.
66. Wang X, Roy A, Hochhaus A, et al. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a Phase III study. *Clin Pharmacol* 2013; 5: 85-97.
67. Ishida Y, Murai K, Yamaguchi K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib in the chronic phase of newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 185-93.

68. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centuri3n I, et al. Drug-to-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. Is it a real problem? *Ann Hematol* 2018; 97: 2089-98.
69. Nagata Y, Ohashi K, Fukuda S, et al. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. *Int J Hematol* 2010; 91: 799-807.
70. Tanaka H, Nakashima S, Usuda M. Rapid and sustained increase of large granular lymphocytes and rare cytomegalovirus reactivation during dasatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Int J Hematol* 2012; 96: 308-19.
71. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010; 116: 377-86.
72. Chuah CT, Nakamae H, Shen ZX, et al. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in the East Asian subpopulation of the DASISION trial of newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 2093-100.
73. Nakamae H, Fujisawa S, Ogura M, et al. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION 5-year final report. *Int J Hematol* 2017; 105: 792-804.

74. Hagihara M, Iriyama N, Yoshida C, et al. Association of pleural effusion with an early molecular response in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: results of a D-First study. *Oncol Rep* 2016; 36: 2976-82.
75. Paydas S. Dasatinib, large granular lymphocytosis, and pleural effusion: useful or adverse effect? *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 242-7.
76. 高武嘉道, 川俣洋生, 大石裕樹, 他. 病院薬剤師の臨床研究に関する経験と意識調査. *医療薬学* 2020; 46: 655-63.

## 構成した論文

### 第1章 持続型 granulocyte colony-stimulating factor 製剤

#### 去勢抵抗性前立腺がんドセタキセル療法におけるpegfilgrastim一次予防投与の有用性

去勢抵抗性前立腺がんドセタキセル療法におけるpegfilgrastim一次予防投与の有用性

高武嘉道, 鶴崎泰史, 藤田強記, 井上大奨, 花田聖典, 中川義浩  
癌と化学療法, 46 (11), 1721-1725, 2019.

### 第2章 制吐薬

#### 軽度催吐性抗がん薬誘発悪心・嘔吐のリスク因子および予防に関する多施設共同前向き観察研究

A prospective, observational, multicenter study on risk factors and prophylaxis for low emetic risk chemotherapy-induced nausea and vomiting

Toshinobu Hayashi, Mototsugu Shimokawa, Takanori Miyoshi, Yoko Toriyama, Chiaki Yokota, Jun Taniguchi, Kiyonori Hanada, Kyouichi Tsumagari, Noriko Okubo, Yoshimichi Koutake, Kohei Sakata, Yosei Kawamata, Takashi Goto, Yasufumi Tsurusaki, Makiko Koyabu

Supportive Care in Cancer, 25 (9), 2707-2714, 2017.

### 第3章 薬物間相互作用

#### ベバシズマブ併用化学療法と非併用化学療法の血液毒性比較調査-非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド療法での検討-

ベバシズマブ併用化学療法と非併用化学療法の血液毒性比較調査-非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド療法での検討-

高武嘉道, 溝田愛子, 中島文, 坂本やよい, 竹添達也, 山道研  
日本病院薬剤師会雑誌, 50 (10), 1221-1225, 2014.

**慢性骨髄性白血病に対するダサチニブの効果と安全性にプロトンポンプ阻害薬  
または H2 受容体拮抗薬が及ぼす影響**

Influence of Proton Pump Inhibitors and H2-Receptor Antagonists on the Efficacy and  
Safety of Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia Patients

Yoshimichi Koutake, Jun Taniguchi, Naoko Yasumori, Hiroki Nagaishi, Tomoaki Eto,  
Kotaro Nakashima, Mami Fukazawa, Toshinobu Hayashi

International Journal of Hematology, 111(6), 826-832, 2020.



## 謝辞

本論文を纏めるにあたり，終始暖かいご指導を賜りました福岡大学薬学部臨床薬学教室の江川孝教授に謹んで感謝の意を表します。本研究について，丁寧かつ熱心なご指導を賜りました福岡大学薬学部実務薬剤学教室の松尾宏一教授に深謝いたします。本研究の遂行ならびに本論文の作成にあたり，終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました福岡大学薬学部臨床薬学教室の林稔展准教授に深甚なる謝意を表します。

熊本医療センター副院長の日高道弘博士ならびに鹿児島医療センター薬剤部長の山形真一氏，東佐賀病院薬剤部長の鶴崎泰史氏には，本研究の遂行にあたり，多くのご助言とご協力を賜り，深く感謝いたします。

日々の業務とともに，研究活動を支援していただきました当時福岡病院薬剤部長の山道研氏，熊本医療センター薬剤部長の中川義浩氏，ならびに現九州医療センター薬剤部長の橋本雅司氏に深く感謝いたします。

最後に，これまでの研究活動に理解を示し，支え励ましてくれた家族に感謝の意を表して，私の謝辞とさせていただきます。