

**多変量解析を用いた
医薬品の副作用発現に関与する
因子の同定**

2014 年

岡田直人

本論文中で用いた省略形

QOL: Quality of Life

RANK: receptor activator of nuclear factor- κ B

RANKL: receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

CCr: creatinine clearance

ROC: receiver-operator characteristics

S.D.: standard deviation

95% CI: 95% confidence interval

PTH: parathyroid hormone

VCR: vincristine

ADR: Adriamycin

CPA: cyclophosphamide

PSL: prednisolone.

R-CHOP: a regimen using rituximab, adriamycin, vincristine, prednisolone

R-CVP: a regimen using rituximab, vincristine, prednisolone

R-THP-COP: a regimen using rituximab, pirarubicin, vincristine, prednisolone

VIPN: vincristine induced peripheral neuropathy

目次

第 1 章 序論

1-1	薬と副作用	3
1-2	医薬品の副作用発現を予測する方法	3
1-3	疫学研究の種類	3
1-4	単変量解析と多変量解析	5
1-5	ロジスティック回帰分析	6
1-6	有意水準と 95%推定区間	7
1-7	ロジスティック回帰分析を用いた副作用発現に關与する危険因子の同定	8
1-8	研究の目的	10
1-9	参考文献	11

第 2 章 デノスマブによる低カルシウム血症発現に關与する危険因子の同定

2-1	緒言	13
2-2	解析方法	15
2-3	結果	16
2-4	考察	23
2-5	参考文献	25

第 3 章 R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法における早期末梢神経障害の発現に關与する危険因子の同定

3-1	緒言	27
3-2	解析方法	29
3-3	結果	31
3-4	考察	38
3-5	参考文献	41

第 4 章 総括

4-1	総括	44
4-2	参考文献	47

第 1 章 序論

1-1. 薬と副作用

医薬品の歴史は人類の歴史である。これまで人類は植物や動物などの天然物を薬として利用してきた。その後、文明の発達により様々な天然物から医薬品となる化合物が分離・精製され、さらに有機化学の発達により、医薬品として利用できる化合物が合成されるようになった。その結果、現在日本において約 18000 種類もの医薬品が医療機関で使用されており、現在の医療にとって医薬品は必要不可欠なものとなっている。

医薬品は期待する薬効である「主作用」とは別に、予期しない有害な作用である「副作用」を有している。全世界が望む医薬品とは、主作用のみを有し、副作用を示さない医薬品であるが、現在使用可能な医薬品全てにおいて、副作用が発現する可能性がある。医薬品の使用により副作用が発現すると、生体内で予期せぬ有害な反応が起こり、最悪の場合、命を落としかねない。また一生続く副作用も存在するため、医薬品を使用するうえでは、副作用の発現をいかに防止するかが重要である。

しかしながら、我々人類は未来を予測することはできないため、医薬品を使用する前から副作用の発生を知ることはできない。医薬品の副作用の発現を予防するために我々ができることは、**医薬品の使用データを収集・解析することで医薬品の副作用発現を事前に予測すること**である。

1-2. 医薬品の副作用発現を予測する方法

膨大な医薬品の使用データから、医薬品の副作用を予測することを可能にする学問が「統計学」である。統計学とは、膨大なデータを要約し、その中に含まれている情報の性質を調べることや、情報の一部の性質を解析することで、情報全体の性質を推測する学問のことである。すなわち、統計学の手法を用いることで、手元にある限られたデータから医薬品による副作用が発現しやすい人、又は副作用が発現しにくい人に共通する性質を導き出すことが可能になる。言い換えると、**統計学的手法を用いることで医薬品の副作用を発現しやすい人を事前に予測することが可能になる**。統計学的手法を用いて、限られたデータから副作用発現に関与する因子、すなわちリスクファクターを導き出すためには、①データの収集方法と②収集したデータを解析する方法の 2 点が重要になる。

1-3. 疫学研究の種類

これまで述べてきた、医薬品の副作用発現の頻度や副作用が発現した人の特徴を統計学的手法を用いて解析し、副作用の発生要因を明らかにする研究は、疫学研究と呼ばれている。疫学研究を行う際には、過去・現在・未来のデータを収集する必要があるが、どのような時間のデータを

収集し、解析するかによって、以下のような方法に分類される (Fig. 1-1)。

① 横断的研究

ある調査集団において、ある一時点のみのデータを収集する研究方法である。一時点における要因と疾患の有無が決定されるため、要因と疾患の有無の因果関係を明らかにすることは不可能である。

② 後ろ向き研究

ある調査集団において、現在から過去にさかのぼってデータを収集する研究方法である。現時点での疾患の有無で群分けを行い、各群における過去の様々なデータを抽出し、解析する方法である。解析の結果、現時点での疾患の有無に関与している因子(リスクファクター)が同定され、リスクファクターの影響はオッズ比を用いて定量的に評価することが可能である。しかしながら、過去にさかのぼってデータを抽出するため、情報が不正確になり、バイアスを生じる危険性がある。

③ 前向き研究

ある調査集団において、現在から未来に向かってデータを収集する研究方法である。現時点での調査集団をリスクファクターの有無で 2 群に分け、それぞれの群を未来に向かって追跡調査する方法である。疾患の発現に対するリスクファクターの影響について相対危険度を用いて定量的に解析することが可能である。後ろ向き研究と比較してバイアスを生じる危険性は低くなるが、調査集団を長期間観察しなければならない。

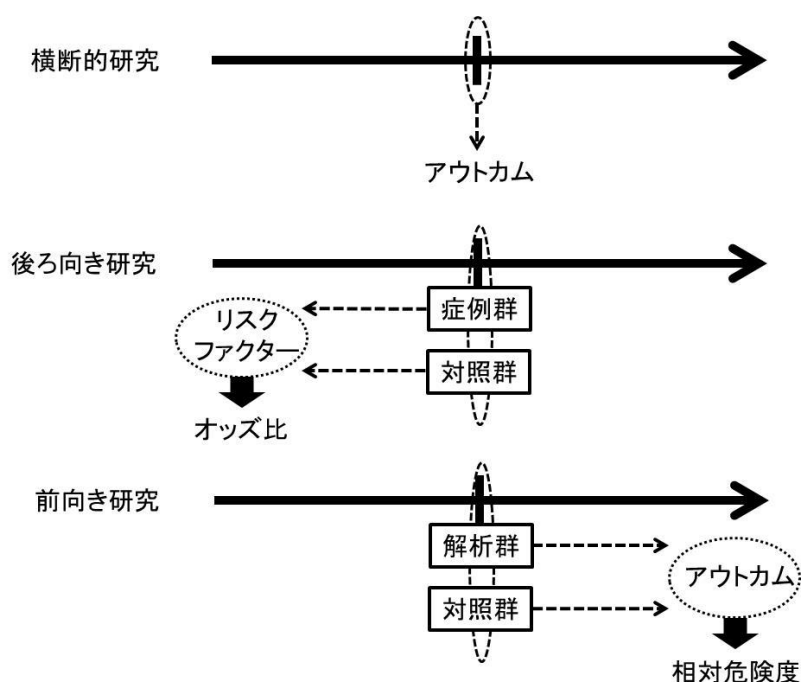


Fig.1-1 疫学研究の種類

現時点において、医薬品による副作用の発現のリスクファクターが予測される場合は、前向き試験を用いることで、よりエビデンスレベルの高い結果を導き出すことが可能である。しかしながら、医薬品の副作用は予測ができないことが多く、そのリスクファクターを事前に予測することは非常に困難である。そのため、**医薬品の副作用の発現に関与するリスクファクターを同定する方法として、後ろ向き研究が用いられることが多い。**

1-4. 単変量解析と多変量解析

後ろ向き研究であれ、前向き研究であれ、副作用の発現に関与する因子を同定するために、様々なデータを収集する必要がある。ヒトの生体内では多様な化学反応が起こっており、ヒトを対象として収集したデータはそれぞれ独立しておらず、相互に関連のあるデータとなる。このようなデータを個々に独立させずに、データ間の相互関連を考慮したうえで、データとアウトカムの関係を解析する方法が多変量解析である。多変量解析はデータ間の相互影響を考慮するため、解析結果の正確性は高いと考えられるが、解析に用いるデータが多くなると、解析に必要なサンプル数も多く必要であるという欠点がある。一方で、それぞれのデータ間における相互関係を考慮せずにデータを要約し、データとアウトカムの関係を解析する方法は単変量解析と呼ばれている (Fig.1-2)。単変量解析による解析結果は、データ間の相互影響を考慮していないため信頼性に欠けるが、解析に必要なサンプル数は少なくよいためという利点もある。

このように、**医薬品の副作用発現に関与する因子を同定するためには、単変量解析と多変量解析の特性を理解したうえで解析を行う必要が、最終的には多変量解析を用いて各因子間の影響を考慮したうえで、副作用発現に関与する因子を同定する必要がある。**

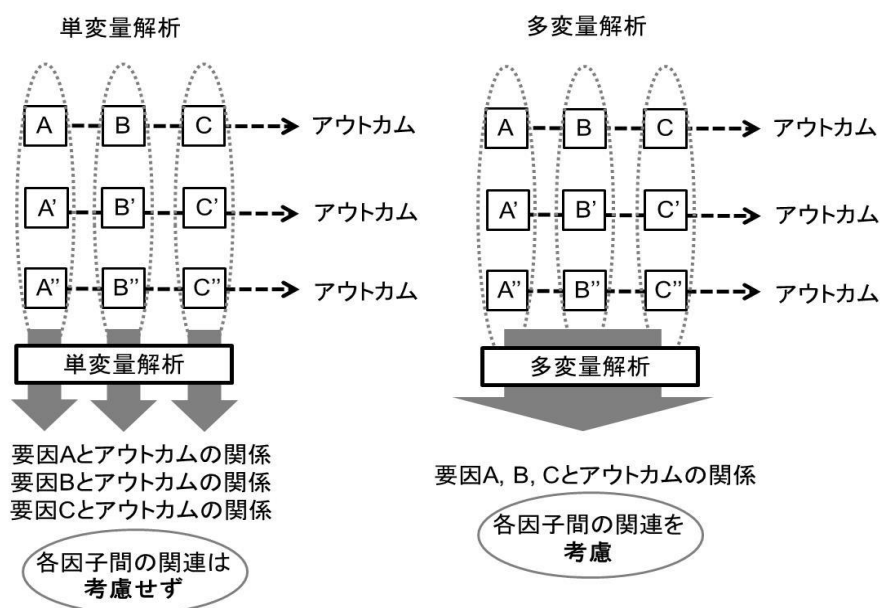


Fig.1-2 単変量解析と多変量解析

1-5. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析は疾患のリスクファクターを関与するためによく用いられる多変量解析手法である。ロジスティック回帰分析とは、目的変数（副作用が起こった or 起こっていない）に対して独立変数（各リスクファクター）の影響度合いを評価する解析である。

以下にロジスティック回帰分析の解析原理を示す [1-4]。

ロジスティック回帰分析では、あるリスクファクター X_1 の有りorなしに対して、副作用が発生する確率 P を以下のように考える。

$$P = \beta_0 + \beta_1 X_1 \quad (P: \text{確率}, \beta_0, \beta_1: \text{定数}, X_1: 0 \text{ or } 1)$$

この時、 P は確率であるため、 $0 \sim 1$ の範囲の値をとる。一方で、右辺はそれ以外の範囲の値も取りうる。そこで、左辺をオッズ $P/(1-P)$ として考え、その対数をとったに式に変換すると以下のようになる。

$$\log\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1$$

この式において、 X_1 はリスクファクターがなしの場合 0 の値をとり、リスクファクターを有する場合は 1 の値をとる。 β_0 及び β_1 は最尤法という方法を用いて計算する。

この時、例えば、リスクファクターとして薬剤の有無に対して、副作用が発生する確率 P を求めると以下のようになる。

$$\text{薬剤非投与群の対数オッズ: } \log\left(\frac{P^-}{1-P^-}\right) = \beta_0 \quad (\text{式 1})$$

$$\text{薬剤投与群の対数オッズ: } \log\left(\frac{P^+}{1-P^+}\right) = \beta_0 + \beta_1 \quad (\text{式 2})$$

(式 1)から(式 2)を減算すると以下のようになる。

$$\frac{\left(\frac{P^+}{1-P^+}\right)}{\left(\frac{P^-}{1-P^-}\right)} = \exp(\beta_1)$$

この式より $\exp(\beta_1)$ は2群間のオッズ比となることがわかる。

この時、薬剤非投与時と薬剤投与時の副作用発現確率が同じな場合($P^- = P^+$)、オッズ比 $\exp(\beta_1)$ は以下のようになる。

$$\exp(\beta_1) = 1$$

さらに、薬剤非投与時のほうが薬剤投与時と比較して、副作用発現確率が低い場合 ($P^- < P^+$)、オッズ比 $\exp(\beta_1)$ は以下ようになる。

$$\exp(\beta_1) > 1$$

この式から、薬剤の投与により副作用発現リスクが高くなるとオッズ比は 1 以上になる。

さらに、薬剤非投与時のほうが薬剤投与時と比較して、副作用発現確率が高い場合 ($P^- > P^+$)、オッズ比 $\exp(\beta_1)$ は以下ようになる。

$$\exp(\beta_1) < 1$$

この式から、薬剤の投与により副作用発現リスクが低くなるとオッズ比は 1 以下になる。

これまでの式は変数としてあるリスクファクター X_1 のみについて適応したが、式 1 は複数の変数を同時にモデル化することが可能である

$$\log\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 \dots \dots \quad (\text{式 3})$$

(式 3)において、 β_n は、他の変数が一定である条件下で、変数 X_n だけが 1 増加した時に、左辺がいくつ変化するかを表す値となる。すなわち、 $\exp(\beta_1)$ 、 $\exp(\beta_2)$ 、 $\exp(\beta_3)$ ・・・はそれぞれ、他のリスクファクターの影響が一定で、評価するリスクファクターの影響のみを評価するオッズ比と考えられ、このようなオッズ比は各リスクファクターについて調整されたオッズ比と呼ばれている。このように、ロジスティック回帰分析によって算出される各リスクファクターのオッズ比は、リスクファクター間における相互の影響を考慮し、他のリスクファクターの影響を除外したうえで計算される。

以上のように、ロジスティック回帰分析を用いると、複数のリスクファクターの中から、副作用の発現に関与した、独立したリスクファクターを同定することができる。また、そのリスクファクターのリスクの強さについて、オッズ比を用いて定量的に評価することで、リスクファクターをリスク順に順序付けすることができる。しかしながら、ロジスティック回帰分析を行う際には複雑な計算式を解く必要があるため、各種統計ソフトを用いて計算を行わなくてはならない。

1-6. 有意水準と 95%信頼区間

一般的にロジスティック回帰分析において、有意水準は 5%に設定される。有意水準とは、得られた因子と結果に「関連がない」と考える確率である。有意水準が 5%を下回ると、「関連がない」と考える確率が非常に低くなるため、得られた因子と結果が「関連あり」と考える。すなわち、ある副作用発現に関与する因子を同定するためにロジスティック回帰分析を行い、あるリスクファクターとオッズ比が算出された場合、その時の有意水準(副作用発現とリスクファクターの関連がない確率)が 5%を下回れば、同定されたリスクファクターは副作用発現と関与していると考え、その時

算出されたオッズ比が有意なものであると考えることができる。一般的に有意水準は「p 値」で表される。

また、ロジスティック回帰分析に用いるデータは、ある集団のみを対象としたデータであるため、ロジスティック回帰分析によって算出されたオッズ比は全ての患者(母集団)に当てはめることはできない。そこで、得られたオッズ比を母集団に適応できるよう、オッズ比の区間を推定する必要がある。通常ロジスティック回帰分析では、母集団のオッズ比が 95%の確率で含まれる区間を、ある集団から収集したデータから算出されたオッズ比を用いて算出する。その時のオッズ比の区間を 95%信頼区間 (95% CI)と呼ぶ。

以上のように、副作用発現とロジスティック回帰分析によって同定されたリスクファクターとの関連は有意水準を用いて解釈され、ロジスティック回帰分析によって算出されたオッズ比から、オッズ比の 95%信頼区間を算出することで、ロジスティック回帰分析によって得られたオッズ比を母集団に当てはめることができる (Fig.1-3)。

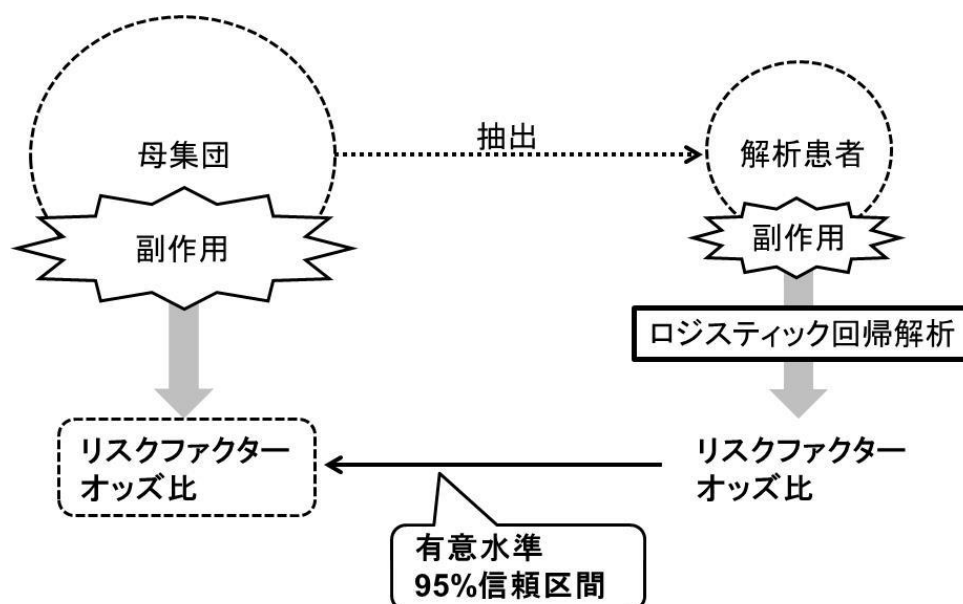


Fig.1-3 ロジスティック回帰分析の概略

1-7. ロジスティック回帰分析を用いた副作用発現に関与する危険因

子の同定

これまで述べてきたように、事前に副作用発現の危険因子が予測できない場合、後ろ向き研究においてロジスティック回帰分析を用いることで、副作用発現に関与する危険因子を同定することができる。以下にこれまでロジスティック回帰分析により、医薬品の副作用発現に関与する危険因子が同定された解析結果の一例を示す (Table 1)。

薬剤	副作用	研究種類	危険因子	文献番号
ゲムシタビン	好中球減少症	後ろ向き	喫煙歴	5
マイトマイシン	好中球減少症	後ろ向き	女性、投与量	6
テモゾロミド	骨髄抑制	後ろ向き	前治療 等	7
ボルテゾミブ	末梢神経障害	後ろ向き	イトラコナゾールの併用	8
シスプラチン	腎障害	後ろ向き	糖尿病の既往歴	9
抗がん剤全般	薬剤性間質性肺炎	後ろ向き	年齢 等	10
リネゾリド	血小板減少	後ろ向き	投与日数 等	11
ゾレドロン酸	低カルシウム血症	後ろ向き	治療前の Ca 値	12
アムホテリシン B	低カリウム血症	後ろ向き	治療前の K 値	13
ペメトレキセド	好中球減少	後ろ向き	クレアチニンクリアランス	14
イリノテカン	骨髄抑制	前向き	遺伝子多型	15
トラツズマブ	心疾患	前向き	拡張障害	16
抗がん剤全般	薬剤性無月経	前向き	タキサン系抗がん剤	17

Table.1 ロジスティック回帰分析により副作用発現に関与する危険因子を解析した研究

1-8. 研究の目的

これまで述べてきたように、ロジスティック回帰分析の手法を用いれば、副作用の発現に関与する因子を同定することが可能になる。副作用のマネージメントにおいては、早期発見・早期治療が原則となるが、副作用が発現してから対策を行うのでは、手遅れに場合も多々存在する。そのため、副作用の発現を事前に予測することができれば、副作用対策をより早期に、またより確実にを行うことが可能になる。そのため、ロジスティック回帰分析による副作用発現に関連する危険因子を同定することは、薬物療法をより安全に行うためにも非常に有用な解析であると考えられる。

一般に、致死的な副作用を引き起こす薬剤については、より嚴重な副作用モニタリングが必要である。近年、デノスマブという薬剤の副作用に重篤な低カルシウム血症が報告され、死亡例も報告された。これを受けて、平成 24 年 9 月にデノスマブによる重篤な低カルシウム血症への注意喚起のため、緊急安全性情報が発表された。そのため、どのような患者がデノスマブによる低カルシウム血症の発現リスクが高いかを事前に知ることは、致死的な副作用である低カルシウム血症のモニタリングと発症抑制に非常に有用であると考えられる。しかしながら、これまで、デノスマブによる低カルシウム血症の発現に関与する危険因子は明らかにされていない。そこで本研究では、デノスマブによる低カルシウム血症発現に関与する危険因子について、ロジスティック回帰分析を用いて同定することを試みた。

また、化学療法における副作用の一部には、長期間残存する副作用が存在する。そのような副作用の一つに末梢神経障害がある。末梢神経障害は化学療法を行う患者の Quality of Life (QOL) を著しく低下させることが知られている [18]。特に、治療早期に発現する末梢神経障害は、治療継続の可否にも影響を与える副作用である。そのため、治療早期に発現する末梢神経障害を治療開始前から予測し、適切な対応をとることができれば、患者の QOL を低下させることなく、治療を継続することが可能になると考えられる。しかしながら、これまで、末梢神経障害の発現に関与する危険因子についてはほとんど議論されていない。そこで本研究では、末梢神経障害の発現頻度が高い R-CHOP 療法という化学療法を受けた患者を対象に、治療早期に発現する末梢神経障害の危険因子について、ロジスティック回帰分析を用いて同定することを試みた。

このように本研究は、患者の生命や QOL に大きく影響するが、これまで予測が非常に困難であった副作用を対象に、副作用予測及び副作用モニタリングを行う為に有用な知見を見出すことで、今後の薬物療法の安全性を向上させることを目的とした研究である。

1-9. 参考文献

- 1) 浜田知久馬編, “学会・論文発表のための統計学”, 真興交易医書出版, 東京, 2004, pp136-150.
- 2) 杉本典夫編, “統計学入門”, プレアデス出版, 長野, 2008, pp2-26
- 3) 杉本典夫編, “多変量解析入門”, プレアデス出版, 長野, 2009, pp139-145
- 4) 対馬栄輝編, “SPSS で学ぶ医療系多変量データ解析”, 東京図書, 東京, 2012, pp97-108
- 5) O'Malley M, Healy P, Daignault S, Ramnath N, Cigarette smoking and gemcitabine-induced neutropenia in advanced solid tumors. *Oncology*, **85**, 216-222, (2013).
- 6) Lambert L A, Armstrong TS, Lee JJ, Liu S, Katz MH, Eng C, Wolff RA, Tortorice ML, Tansey P, Gonzalez-Moreno S, Lambert DH, Mansfield PF, Incidence, risk factors, and impact of severe neutropenia after hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Ann. Surg. Oncol.*, **16**, 2181-2187, (2009).
- 7) Armstrong TS, Cao Y, Scheurer ME, Vera-Bolaños E, Manning R, Okcu MF, Bondy M, Zhou R, Gilbert MR, Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: the effects of clinical and genetic factors. *Neuro. Oncol.*, **11**, 825-832, (2009).
- 8) Hashimoto N, Yokoyama K, Sadahira K, Ueda T, Tsukada Y, Okamoto S, Itraconazole may increase the risk of early-onset bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Int. J. Hematol.*, **96**, 758-763, (2012).
- 9) Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, Koike T, Kushida M, Miyagawa Y, Yamada K, Hirata S, Imai E, Noda Y, The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin. *Oncology*, **85**, 364-369, (2013).
- 10) Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Yamamoto N, The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, **6**, 1242-1246, (2011).
- 11) Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, Ohnishi M, Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. *Int J Clin Pharm, in press*, (2014).
- 12) Hanamura M, Iwamoto T, Soga N, Sugimura Y, Okuda M, Risk factors contributing to the development of hypocalcemia after zoledronic acid administration in patients with bone metastases of solid tumor. *Biol. Pharm. Bull.*, **33**, 721-724, (2010).
- 13) Usami E, Kimura M, Kanematsu T, Yoshida S, Mori T, Nakashima K, Matsuoka T, Yoshimura T, Mori H, Sugiyama T, Teramachi H, Evaluation of hypokalemia and potassium supplementation during administration of liposomal amphotericin B. *Exp. Ther. Med.*, **7**, 941-946, (2014).

- 14) Sakata Y, Iwamoto Y, Abe K, Miyamori S, Inata J, Kanehara M, Hiraki K, Analysis of risk factors for severe adverse events of chemotherapy with pemetrexed and comparison of adverse event occurrence according to renal function. *Yakugaku Zasshi*, **133**, 1209-1213, (2013).
- 15) Hazama S, Mishima H, Tsunedomi R, Okuyama Y, Kato T, Takahashi K, Nozawa H, Ando H, Kobayashi M, Takemoto H, Nagata N, Kanekiyo S, Inoue Y, Hamamoto Y, Fujita Y, Hinoda Y, Okayama N, Oba K, Sakamoto J, Oka M, UGT1A1*6, 1A7*3, and 1A9*22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal cancer in two prospective studies in Japan. *Cancer Sci.*, **104**, 1662-1669, (2013).
- 16) Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A, Coudert B, Cottin Y, Fumoleau P, Brunotte F, Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, **130**, 845-854, (2011).
- 17) Najafi S, Djavid GE, Mehrdad N, Rajaii E, Alavi N, Olfatbakhsh A, Najafi M, Bahrami A, Heidari K, Taxane-based regimens as a risk factor for chemotherapy-induced amenorrhea. *Menopause*, **18**, 208-212, (2011).
- 18) Kim BJ, Park HR, Roh HJ, Jeong DS, Kim BS, Park KW, Cho SC, So YT, Oh SY, Kim SJ, Chemotherapy-related polyneuropathy may deteriorate quality of life in patients with B-cell lymphoma. *Qual. Life Res.*, **19**, 1097-1103, (2010).

第 2 章 デノスマブによる低カルシウム血症発現に関与する危険因子の探索

2-1. 諸言

癌の骨転移は肺癌や乳癌・前立腺癌などで多く認められる [1]。癌の骨転移部位では、破骨細胞が活性化され、骨吸収が顕著に亢進するため、骨折や疼痛・脊髄圧迫などが引き起こされる [2]。その結果、患者の Quality of Life (QOL) が著しく低下する。そのため、骨転移による症状の発現や進行を防止することが癌患者の QOL の維持に重要である。これまで、骨転移による骨関連病変に対して、破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞のアポトーシスを誘導することで骨吸収を阻害する、ゾレドロン酸が使用されてきた [3-5]。

近年、破骨細胞の活性化には、破骨前駆細胞又は成熟破骨細胞に発現している受容体である receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) と、そのリガンドである RANK ligand (RANKL) の相互作用が関与していることが明らかになった [6]。骨芽細胞が提示する RANKL は破骨前駆細胞が有する RANK と結合し、破骨細胞内のシグナル伝達を活性化させる。その結果、破骨細胞の分化・活性化が促進するため、骨吸収が亢進する。これまで、骨病変モデルマウスを用いた解析では、RANKL を阻害することで、破骨細胞による骨吸収が阻害されることが示されている [7]。そのため、RANKL と RANK の結合を阻害することが、破骨細胞による骨吸収の阻害に重要であると考えられてきた。近年、完全ヒト型抗 RANKL 抗体であるデノスマブが開発された。デノスマブは生体内で RANKL と結合し、RANKL の RANK への結合を阻害する。その結果、破骨細胞内のシグナル伝達が阻害され、破骨細胞の分化・活性化が阻害される。このように、デノスマブはゾレドロン酸とは全く異なる作用機序を介して、骨吸収を抑制することが明らかになった [8]。さらに、デノスマブは固形癌における骨関連病変に対して、ゾレドロン酸と同等もしくはそれ以上の骨吸収抑制効果と症状改善効果を持つことが報告されている [9-13]。そのため、**デノスマブはゾレドロン酸とは全く異なる作用機序を有する、新しい骨関連病変治療薬として注目されている。**

しかしながら、デノスマブにおける重篤な副作用として低カルシウム血症が知られている。これまで、デノスマブによる低カルシウム血症の発現率はゾレドロン酸と比較しても有意に高いことが報告されている [11-14]。日本においても、デノスマブによる重篤な低カルシウム血症の発現が報告されており、デノスマブ投与時には、低カルシウム血症の発症予防に対してカルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の併用が推奨されている [15-17]。しかしながら、カルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の併用下においても、低カルシ

ウム血症の発現が認められることから、**デノスマブによる低カルシウム血症の発現を投与前から推測することは困難である**。そのため、デノスマブによる低カルシウム血症の発現を事前に予測できるような因子を同定することは臨床上、非常に有益だと考えられる。

そこで本解析では、徳島大学病院においてデノスマブを投与した患者を対象とした後ろ向き研究を行い、**デノスマブによる低カルシウム血症の発現に關与する因子を同定することを目的に解析を行った。**

2-2. 解析方法

2-2-1. 対象患者

2012年4月から2013年3月までに徳島大学病院において、デノスマブを初めて投与した患者68症例を対象とした。これらの症例から、サプリメントによりカルシウム製剤及びビタミンD₃製剤を摂取している症例、及びデノスマブの投与前後で血清カルシウム値の測定を行っていない症例を除外した、53症例を解析対象とした。

また本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

2-2-2. 調査項目

調査項目として、性別、年齢、体重、癌種、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、デノスマブの投与前後の血清カルシウム値、カルシウム製剤及び活性型ビタミンD₃製剤の予防投与の有無、過去2ヵ月以内におけるゾレドロン酸の前投与の有無を電子カルテより調査した。サプリメントによりカルシウム製剤及びビタミンD₃製剤を摂取していた患者は、予防投与有りと判断した。また、血清アルブミン値が4.0 g/dL以下の場合、解析に用いた血清カルシウム値は、補正式：補正血清カルシウム値 = 測定血清カルシウム値 (mg/dL) + 4 - 血清アルブミン値 (mg/dL) を用いて補正した。また、推定 creatinine clearance (CCr) は Cockcroft & Gault 式 [18] を用いて算出した。本解析において、補正カルシウム値が施設正常下限基準である 8.8 mg/dL 未満を低カルシウム血症と定義した。また、解析期間中に対象患者が複数回デノスマブの投与をされていた場合、初回投与から2回目のデノスマブ投与までの間における血清カルシウム値を追跡し、低カルシウム血症の判断を行った。

このような解析基準のもと、対象患者を低カルシウム血症発現群 (n=11) と非発現群 (n=42) に分類し、それぞれの患者背景を統計学的に比較した。

2-2-3. 統計解析

名義変数の比較は Fisher の正確確率法を用い、順序変数は Mann-Whitney の U 検定を用い、連続変数は対応のない t 検定を用いて各群の背景因子の比較を行った。続いて各群の患者背景の中から、低カルシウム血症の発現に関与する因子について絞り込みを行う為に、単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析の結果、低カルシウム血症発現の危険因子の候補となった因子については、Receiver-operator characteristics (ROC) 曲線を利用して、低カルシウム血症発現の予測能およびカットオフ値の算出を行った。続いて、低カルシウム血症発現の危険因子の候補となった因子を用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行い、因子間の影響を排除することで、低カルシウム血症発現に関与する独立した危険因子の同定を行った。多変量ロジスティック回帰分析では、強制投入法を用いて因数の選択を行った。解析はエクセル統計 2010 を用いて行った。本解析において、p 値は両側検定を行い、p<0.05 を有意差ありと判定した。

2-3. 結果

2-3-1. 対象患者背景

Table1 に解析対象となった患者の背景を示す。

Characteristics	Means±S.D. or number of patients
Total number of patients	53
Gender	
Male	34
Female	19
Age	66.2±10.6
(range)	(39-86)
Body weight	55.1±8.7
Serum albumin	3.4±0.7
Cancer type	
Lung cancer	18
Breast cancer	10
Prostate cancer	8
Kidney cancer	6
Others	11
Prophylactic administration	
Ca and Vitamin D ₃	26
Only Ca	5
Only Vitamin D ₃	3
Supplement	1
Pretreatment with zoledronic acid	21
CCr	69.0±27.0
≥50 mL/min	39
30≤CCr<50	10
<30	4
Hypocalcemia	11

Table 1. Patient Characteristics

全 52 症例中、肺癌患者は 18 症例、乳癌患者は 10 症例、前立腺癌患者は 8 症例、腎癌患者は 6 症例、その他の癌患者は 11 症例であった。デノスマブ投与時にカルシウム製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤の予防投与を行った症例は 34 症例であり、サプリメントによりカルシウム製剤またはビタミン D₃ 製剤の内服を行っていた症例は 1 症例であった。さらに、デノスマブの投与前にゾレドロン酸の投与を受けていた症例は 21 症例であった。これらの症例のうち、19 症例がゾレドロン酸の投与後、3-4 週間以内にデノスマブの投与を受けており、2 症例はゾレドロン酸の投与後、1-2 ヶ月以内にデノスマブの投与を受けていた。さらに 39 症例が正常の腎機能 (≥ 50 mL/min) であり、10 症例が中程度腎障害 (30 mL/min \leq CCr < 50 mL/min) を、4 症例が重度腎障害 (< 30 mL/min) を有していた。すべての症例において、デノスマブ投与前に低カルシウム血症は発現しておらず、デノスマブ投与後に低カルシウム血症を認めたのは 11 症例であった。

また解析対象となった 53 症例において、デノスマブ投与後に血清カルシウム値が最大に低下した時期について解析した。その結果を Fig.1 に示す。解析の結果、デノスマブ投与後 8-14 日後に血清カルシウム値の最大低下を認めた症例が多数を占めていた (26.4%)。また、投与 2 週間目までに血清カルシウム値の最大低下を認めた症例は 41 症例 (77.3%) であった。

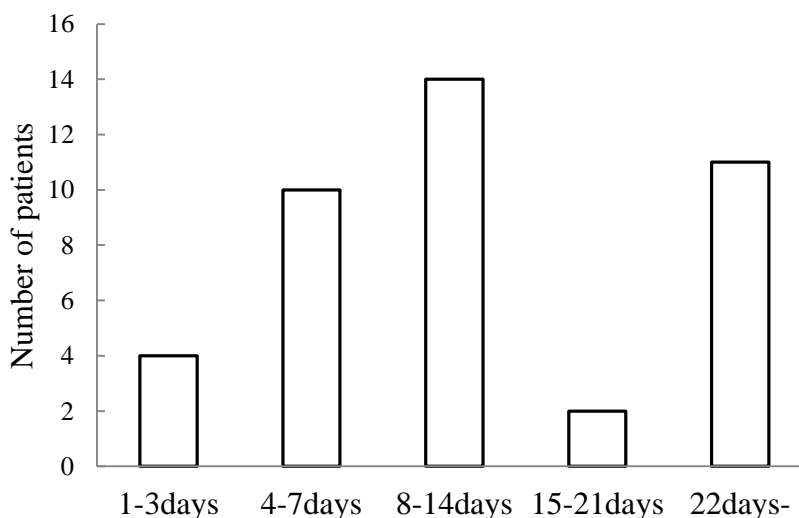


Fig.1 Timing of the maximal decreases of serum calcium level after an administration of denosumab

2-3-2. 単変量ロジスティック回帰分析

Table2 に低カルシウム血症発現群と非発現群の背景因子の比較結果を示す。

解析の結果、低カルシウム血症非発現群において、デノスマブ投与前にゾレドロン酸の投与を受けた患者の割合が、低カルシウム血症発現群と比較して有意に高いことが示された ($p<0.05$)。さらに、CCr について比較したところ、低カルシウム血症発現群の CCr は非発現群の CCr と比較して有意に低いことが明らかになった ($p<0.05$)。その他の因子については両群間で差は見られなかった。

通常、これら患者因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行うが、本解析では、患者総数に対して解析に用いる因子数が多く、正確な解析を行えない可能性があった。多変量ロジスティック回帰分析の解析精度を高めるためには、多変量ロジスティック回帰分析に用いる因子数を少なくすればよいと考えられる。そこで、多変量ロジスティック回帰分析に用いる因子数を選別する目的で、各因子間の影響を考慮しない、単変量ロジスティック回帰分析を最初に行った。

両群間で比較した因子それぞれを用いて、単変量ロジスティック回帰分析を行った結果を Table3 に示す。単変量ロジスティック回帰分析の結果、「デノスマブ投与前にゾレドロン酸の投与歴がない患者」および「CCr」が、デノスマブによる低カルシウム血症発現の危険因子として同定された。

また CCr によるデノスマブの低カルシウム血症発現を予測するカットオフ値及びその予測能を求めため、ROC 曲線を利用した。ROC 曲線の結果を Fig.2 に示す。その結果、CCr のカットオフ値は 50.4 mL/min と算出された。このことは、CCr=50.4 mL/min を境に、デノスマブによる低カルシウム血症発現を予測できることを示している。さらにその時の予測能を算出するため、ROC 曲線下面積 (AUC) を算出した。その結果、AUC は 0.72 と算出された。通常、AUC が 0.7 以上で、正確な予測が可能になることが知られており、本解析の結果、CCr による予測は十分な正確性を有していることが示された。さらにその時の検出感度は 63.6%、及び特異性は 81.0%であることが示された。

また CCr と低カルシウム血症発現との関連をさらに解析するため、CCr と血清カルシウム値の低下との相関を解析した。その結果、全患者における CCr と血清カルシウム値の低下には相関が見られなかったが、ゾレドロン酸の投与歴がない患者の CCr と血清カルシウム値の低下には有意な相関が見られることが明らかになった (Fig.3)

Factor	non-hypocalcemia	hypocalcemia	<i>p</i> value
	Means±SD or number of patients	Means±SD or number of patients	
Male/Female	29/13	5/6	0.17 ^{a)}
Age	65.2±10.4	69.8±11.1	0.13 ^{b)}
Body weight	56.0±8.8	51.7±6.9	0.15 ^{c)}
Serum albumin	3.3±0.7	3.6±0.5	0.13 ^{c)}
Cancer type			
Lung cancer	16	2	0.29 ^{a)}
Breast cancer	8	2	1.00 ^{a)}
Prostate cancer	6	2	0.67 ^{a)}
Kidney cancer	5	1	1.00 ^{a)}
other cancer	7	4	0.21 ^{a)}
Serum calcium level before administration of denosumab	9.9±1.1	9.6±1.2	0.41 ^{c)}
Prophylactic administration	28	7	1.00 ^{a)}
Pretreatment with zoledronic acid	20	1	0.04 ^{a)}
CCr	73.2±28.1	53.3±15.8	0.03 ^{c)}

^{a)} Fisher's exact probability test. ^{b)} Mann-Whitney U test. ^{c)} Student's t-test.

Table 2. Comparison of the factors between the non-hypocalcemia group (n=42) and hypocalcemia group (n=11)

Factor	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
Male	0.37	0.096-1.449	0.15
Age	1.05	0.976-1.121	0.21
Body weight	0.94	0.859-1.023	0.15
Serum albumin	2.49	0.751-8.236	0.14
Cancer type			
Lung cancer	0.36	0.069-1.888	0.23
Breast cancer	0.81	0.149-4.461	0.81
Prostate cancer	1.33	0.230-7.743	0.75
Kidney cancer	0.74	0.077-7.076	0.79
Other cancer	2.86	0.655-12.455	0.16
Serum calcium level before administration of denosumab	0.70	0.298-1.649	0.16
Prophylactic administration	0.88	0.219-3.500	0.85
No pretreatment with zoledronic acid	9.09	1.066-77.497	0.04*
CCr (per 1 ml/min decrease)	1.04	1.002-1.061	0.04*

* Included in multivariate logistic regression analysis

Table 3. Univariate logistic regression analysis to identify the risk factors for hypocalcemia induced by denosumab

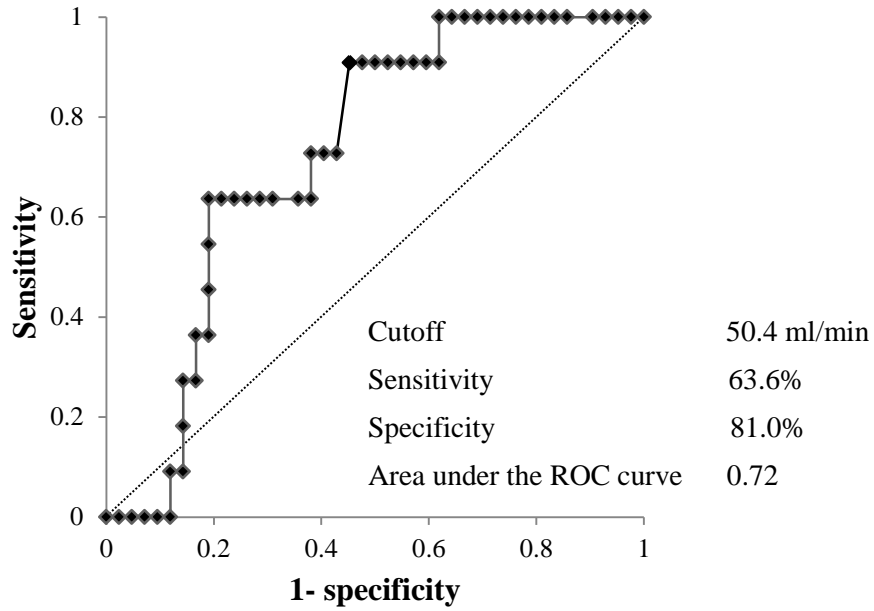


Fig.2 ROC curves obtained by univariate logistic regression analysis of CCr

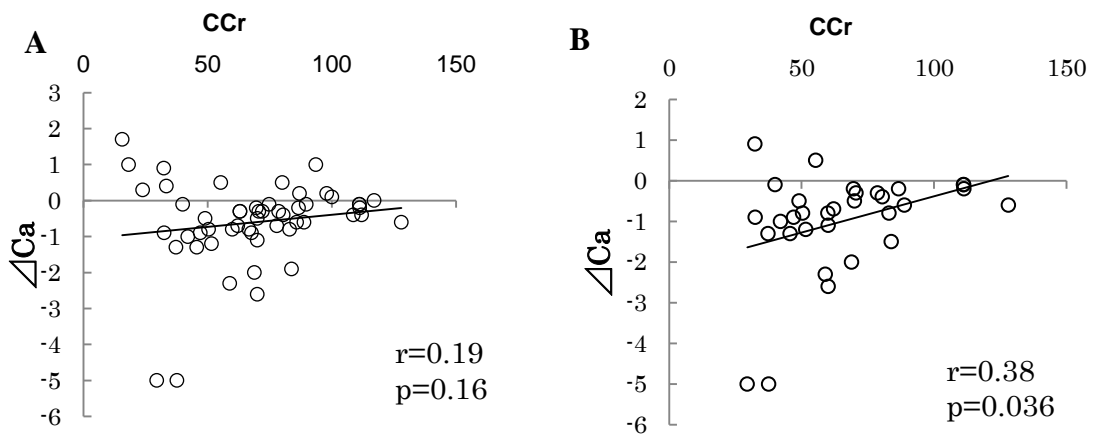


Fig.3 Relationship between CCr and decreases of serum calcium level for all patients (A) or zoledronic acid naive patients (B)

2-3-3. 多変量ロジスティック回帰分析

単変量ロジスティック回帰分析の結果見いだされた因子は、因子それぞれの影響を考慮しておらず、正確な危険因子としては考えられない。そこで続いて、単変量ロジスティック回帰分析及びROC曲線の結果見いだされた因子である「デノスマブ投与前におけるゾレドロン酸の投与歴」及び「CCr<50 mL/min」の2つの因子を用いて、因子間の相互影響を考慮した解析である、多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果を Table4 に示す。多変量ロジスティック回帰分析の結果、それぞれの因子の p 値が 0.05 未満であった。このことから、「デノスマブ投与前におけるゾレドロン酸の投与歴」および「CCr<50 mL/min」の因子それぞれは、デノスマブによる低カルシウム血症に対する独立した危険因子であることが示された。

Factor	Odds ratio	95% CI	p value
No pretreatment of zoledronic acid	10.43	1.118-97.259	0.039
CCr less than 50 ml/min	5.90	1.243-27.990	0.026

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for the risk factors of hypocalcemia induced by denosumab

2-4. 考察

癌の骨転移は様々な癌種で認められ、患者の QOL を下げる大きな要因となっている。これまで、骨転移による骨関連病変に対しては、ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸が使用されてきた。近年、完全ヒト型抗 RANKL 抗体製剤であるデノスマブが製造承認され、新しい骨関連病変治療薬として使用されている。しかしながら、デノスマブの重篤な副作用として低カルシウム血症が報告されており、その発症を投与前から予測することは困難である。そこで我々は、デノスマブによる低カルシウム血症の発現に関与する因子を同定することは临床上、非常に有益であると考え、デノスマブによる低カルシウム血症の発現に関与する危険因子の同定を目的に、レトロスペクティブな解析を行った。

解析の結果、11 症例において、デノスマブ投与後に低カルシウム血症の発現が認められた。本解析における低カルシウム血症の発現率(20.8%)は既存の報告と比較して、高いと考えられる [9-13]。これは、徳島大学病院における血清カルシウム値の下限值基準(8.8 mg/dL)が過去の報告 (8.4-8.5 mg/dL)と比較して低いためであると考えられる。しかしながら、本解析では、デノスマブ投与前に低カルシウム血症を発症していた患者はおらず、本解析でみられた低カルシウム血症は、デノスマブにより誘発されたと考えられる。また、本解析では、Grade 3 以上の低カルシウム血症を発症した患者は 1 症例のみであり、他の症例は Grade 1 の低カルシウム血症であった。Grade 3 以上の低カルシウム血症は、致死的事であることから、より重症な低カルシウム血症の危険因子について同定するためには、Grade 3 以上の低カルシウム血症の患者のみを対象とした解析を行う必要があると考えられる。

本解析では、デノスマブによる低カルシウム血症発現の危険因子を同定するために、まず、低カルシウム血症発現群と非発現群の患者背景を比較した。本解析では、デノスマブ投与時に、カルシウム製剤または活性型ビタミン D₃ 製剤の予防投与を受けた患者の割合は、両群間で差は見られなかった。過去の報告では、1 日当たり 500 mg 以上のカルシウム製剤及び 400 IU 以上の活性型ビタミン D₃ 製剤の予防投与を行うことで、デノスマブによる低カルシウム血症の発現リスクが低下することが報告されている [15-17]。本解析では、低カルシウム血症非発現群におけるカルシウム製剤の予防投与量の平均は 293 mg であったのに対し、低カルシウム血症発現群におけるカルシウム製剤の予防投与量の平均は 197 mg であり、この投与量は両群間で差は見られなかった。さらに、本解析におけるカルシウム製剤の予防投与量は過去の報告と比較して、非常に少なく、そのことが、本解析においてカルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の予防投与の有用性は見られなかった原因の一つであると考えられる。

多変量解析の結果、ゾレドロン酸の投与歴がないことが、デノスマブによる低カルシウム血症発現の危険因子として同定された。これは、副甲状腺ホルモン (PTH)が関与していると考えられる。PTH は腎臓において、カルシウムの吸収に必須のビタミン D の活性化を

促進することや、腎臓において無機リン酸の排出を促進させることで、血清カルシウム値を増加させる作用を有する [19]。これまでの報告から、ゾレドロン酸を投与することで、PTH の分泌が増加し、その分泌増加はゾレドロン酸投与後 1~2 か月間持続することが知られている [3, 20, 21]。本解析において、ゾレドロン酸の投与歴がある患者全てにおいて、ゾレドロン酸の投与後 2 ヶ月以内にデノスマブの投与がされていた。このことから、本解析において、ゾレドロン酸の投与歴がある患者群ではゾレドロン酸の投与歴がない患者群と比較して、血中 PTH 濃度が高値であった可能性が考えられる。デノスマブ投与時に PTH が高値であると、カルシウムの吸収が亢進されるため、低カルシウム血症を発現するリスクは低くなると考えられる。すなわち、本解析では、ゾレドロン酸投与群の血中 PTH 濃度が高値であった結果、カルシウムの吸収が亢進されたため、ゾレドロン酸投与群においてデノスマブによる低カルシウム血症の発現リスクが低下したと考えられる。しかしながら、本解析では血中 PTH 濃度を測定しておらず、この仮説を立証することはできない。デノスマブによる低カルシウム血症発現と血中 PTH 濃度の関連について解析するためには、更なる前向き臨床試験が必要である。

また多変量解析の結果、CCr が 50 mL/min 未満であることが、デノスマブによる低カルシウム血症の危険因子であることが示された。腎障害時は、腎臓におけるビタミン D の活性化が抑制されており、血中へのカルシウムの吸収が抑制されるため、腎障害を有する患者は血中のカルシウム濃度が低下しやすいと考えられる。そのため、CCr が 50 mL/min 未満であることが、デノスマブによる低カルシウム血症の危険因子として同定されたと考えられる。以上のことから、腎障害を有し、ゾレドロン酸の投与歴がない患者においては、低カルシウム血症のより厳重なモニタリングが必要になると考えられる。

本解析では、上述した 2 つの危険因子のみしか同定することができなかったが、PTH が血中のカルシウム値の制御に重要な役割を果たしていることから、PTH の分泌に影響を与える因子も、デノスマブによる低カルシウム血症の危険因子である可能性が考えられる。たとえば、副甲状腺への放射線照射は、PTH の分泌を低下させる。そのため、副甲状腺への放射線照射歴もデノスマブによる低カルシウム血症の危険因子である可能性が考えられる。さらに、グルココルチコイドのように、腎臓からのカルシウム喪失を促進させるような薬物もデノスマブによる低カルシウム血症の危険因子である可能性が考えられる。

以上のように、本解析から、**ゾレドロン酸の投与歴と CCr<50 mL/min がデノスマブによる低カルシウム血症の危険因子であることが明らかになった。**デノスマブによる低カルシウム血症発現と血中 PTH 濃度との関連については更なる解析が必要になるが、**本解析の結果は、デノスマブによる低カルシウム血症のモニタリングを行う上で、有用な知見であると考えられる。**

2-5. 参考文献

- 1) Coleman R. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, **80**, 1588-1594 (1997).
- 2) Coleman R. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.*, **12**, 6243-6249 (2006).
- 3) Saad F, Gleason D, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes J, Goas J, Chen B, Group ZAPCS. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, **94**, 1458-1468 (2002).
- 4) Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J. Clin. Oncol.*, **21**, 3150-3157 (2003).
- 5) Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, **23**, 3314-3321 (2005).
- 6) Morony S, Warmington K, Adamu S, Asuncion F, Geng Z, Grisanti M, Tan H, Capparelli C, Starnes C, Weimann B, Dunstan C, Kostenuik P. The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. *Endocrinology*, **146**, 3235-3243 (2005).
- 7) Roodman G, Dougall W. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat. Rev.*, **34**, 92-101 (2008).
- 8) Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J. Urol.*, **182**, 509-516, (2009).
- 9) Stopeck A, Lipton A, Body J, Steger G, Tonkin K, de Boer H, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley D, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.*, **28**, 5132-5139 (2010).
- 10) Kurata T, Nakagawa K. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **42**, 663-669 (2012).
- 11) Henry D, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll P, Wang J, Jiang Q, Jun S,

- Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, **29**, 1125-1132 (2011).
- 12) Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang HI, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, **377**, 813-822 (2011).
 - 13) Lipton A, Fizazi K, Stopeck A, Henry D, Brown J, Yardley D, Richardson G, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur. J. Cancer*, **48**, 3082-3092 (2012).
 - 14) Block G, Bone H, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J. Bone Miner. Res.*, **27**, 1471-1479 (2012).
 - 15) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:
<http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20120911_1.pdf> cited 19 April, 2013
 - 16) Paller C, Carducci M, Philips G. Management of bone metastases in refractory prostate cancer--role of denosumab. *Clin. Interv. Aging*, **7**, 363-372 (2012).
 - 17) Buonerba C, Caraglia M, Malgieri S, Perri F, Bosso D, Federico P, Ferro M, Rizzo M, Palmieri G, Lorenzo G. Calcitriol: a better option than vitamin D in denosumab-treated patients with kidney failure? *Expert Opin. Biol. Ther.*, **13**, 149-151 (2013).
 - 18) Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
 - 19) Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez J, Concepción M, Rodríguez A, Hernández A, Bonis E, Darias E, González J. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int.*, **47**, 1434-1442 (1995).
 - 20) Fukumoto S. Transport of minerals in renal tubules and its hormonal regulation. *Clin. Calcium*, **17**, 677-683 (2007).
 - 21) Generali D, Dovio A, Tampellini M, Tucci M, Tedoldi S, Torta M, Bonardi S, Allevi G, Aguggini S, Milani M, Harris A, Bottini A, Dogliotti L, Angeli A, Berruti A. Changes of bone turnover markers and serum PTH after night or morning administration of zoledronic acid in breast cancer patients with bone metastases. *Br. J. Cancer*, **98**, 1753-1758 (2008).

第 3 章 R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法における 早期末梢神経障害の発現に關与する 危険因子の同定

3-1. 諸言

ビンクリスチン(VCR)は微小管の重合を阻害することで抗腫瘍効果を發揮する抗がん剤であり、B 細胞性リンパ腫の治療においては中心となる抗がん剤である [1]。VCR を基本とする治療法として、R-CHOP 療法 (リツキシマブ、シクロフォスファミド、アドリアマイシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを併用する治療)、R-CVP 療法 (リツキシマブ、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロンを併用する治療)、R-THP-COP 療法 (リツキシマブ、シクロフォスファミド、テラルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを併用する治療)が存在し、B 細胞性リンパ腫の治療に多用されている [2-4]。これら R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法 (R-CVP 療法及び R-THP-COP 療法)における、特徴的な副作用として、VCR によって誘発される末梢神経障害が知られている。これまでの報告から、VCR によって誘発される末梢神経障害は、VCR を使用した患者の 30~40%で発現することが明らかになっている [5, 6]。

末梢神経障害は VCR の投与量を規制する毒性であり、VCR の投与により末梢神経障害が発症すると、次の治療から VCR の投与量を減量しなくてはならない。B 細胞リンパ腫の治療においては、抗がん剤の投与量を多くした治療が、より治療成績が良いことが知られているため、末梢神経障害により VCR の投与量を減量することは、その後の治療成績に大きく關与する可能性が考えられる [7, 8]。そのため、R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法を行う上では、VCR による末梢神経障害の予測と予防が重要になる。

これまで、VCR による末梢神経障害の発現には、VCR の総投与量と VCR を用いた治療サイクル数が關与していることが報告されている [9, 10]。しかしながら、VCR による末梢神経障害は、VCR の総投与量や治療サイクル数に關係なく、初回治療時から発症することが知られている。一度末梢神経障害を発症すると、その治癒には時間がかかる。B 細胞リンパ腫の治療においては、患者は抗がん剤治療を繰り返し行う必要がある。そのため、B 細胞リンパ腫の初回治療時に VCR による末梢神経障害が発症してしまうと、患者は末梢神経障害を抱えたまま治療を継続しなくてはならず、患者の QOL は著しく低下してしまう。以上のことから、患者の QOL を維持しつつ、R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法を継続するためには、最初の化学療法施行前に VCR による末梢新系障害の発現を予測することが、非常に有用であると考えられる。しかしながら、治療早期に発現する VCR 誘

発末梢神経障害の危険因子についてはこれまで同定されておらず、治療開始前から、末梢神経障害の発現を予測することは困難である。そこで本解析では、VCR によって誘発される治療早期の末梢神経障害に着目し、VCR 誘発早期末梢神経種街の危険因子の同定をレトロスペクティブに同定することを目的とした。

3-2. 解析方法

3-2-1. 対象患者

本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

2008年4月から2013年8月までに徳島大学病院において、B細胞性リンパ腫の治療のためにR-CHOP療法又はR-CHOP様療法を受けた患者を対象とした。治療開始前に末梢神経障害の既往を有している患者は対象から除外した結果、41症例が解析対象となった。41症例のうち、26症例がR-CHOP療法を受け、5症例がR-CVP療法を受け、10症例がR-THP-COP療法を受けた。

R-CHOP療法においては、リツキシマブ (375 mg/m²)を第1日目に、アドリアマイシン (50 mg/m²)、VCR (1.4 mg/m²、最大量2.0 mg/m²)、シクロフォスファミド (750 mg/m²)を第2日目に、プレドニゾロン (100 mg/body)を第2日目から第6日目投与した。R-CVP療法においては、リツキシマブ (375 mg/m²)を第1日目に、VCR (1.4 mg/m²、最大量2.0 mg/m²)、シクロフォスファミド (750 mg/m²)を第2日目に、プレドニゾロン (100 mg/body)を第2日目から第6日目投与した。R-THP-COP療法においては、リツキシマブ (375 mg/m²)を第1日目に、テラルピシン (50 mg/m²)、VCR (1.4 mg/m²、最大量2.0 mg/m²)、シクロフォスファミド (750 mg/m²)を第2日目に、プレドニゾロン (100 mg/body)を第2日目から第6日目投与した。

3-2-2. 調査項目

調査項目として、性別、年齢、体重、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、総ビリルビン、血清クレアチニン、リンパ腫の首里、治療を有する糖尿病の歴、制吐剤であるアプレピタントの併用、使用した抗がん剤の総投与量を電子カルテより調査した。アントラサイクリン系抗がん剤の総投与量はアドリアマイシンに変換した投与量を計算して求めた [11]。また、推定 creatinine clearance (CCr) は Cockcroft & Gault 式 [12] を用いて算出した。

本解析では、それぞれの患者の末梢神経障害の有無及び程度を、医療従事者が記録した電子カルテ情報から評価した。副作用の評価は Common Terminology Criteria for Adversed Events v 4.0 を用いて評価した。本解析において、治療1コース目に発現した、Grade1以上の末梢神経障害を治療早期末梢神経障害と定義した。

このような解析基準のもと、全ての患者をVCR誘発治療早期末梢神経障害発現群 (VIPN+)及び非発現群 (VIPN-)に分け、それぞれの群の患者背景を比較した。さらに、VCR誘発早期末梢神経障害の次コースへの影響を解析するため、2コース目の治療を徳島大学病院で行った34症例について、2コース目における各抗がん剤の投与量を解析した。

3-2-3. 統計解析

名義変数の比較は Fisher の正確確率法を用い、順序変数は Mann-Whitney の U 検定を用い、連続変数は対応のない t 検定を用いて各群の背景因子の比較を行った。各群における各抗がん剤の投与量については対応のない t 検定を用いて比較した。治療後の副作用、及び次コースにおける抗がん剤の調節については Fisher の正確確率法を用いて比較した。

続いて各群の患者背景の中から、VCR 誘発早期末梢神経障害の危険因子について絞り込みを行う為に、単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析の結果、VCR 誘発早期末梢神経障害の危険因子の候補となった因子については、Receiver-operator characteristics (ROC) 曲線を利用して、VCR 誘発早期末梢神経障害の予測能およびカットオフ値の算出を行った。続いて、VCR 誘発早期末梢神経障害の危険因子の候補となった因子を用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行い、因子間の影響を排除することで、VCR 誘発早期末梢神経障害の発現に関与する独立した危険因子の同定を行った。多変量ロジスティック回帰分析では、強制投入法を用いて因数の選択を行った。解析はエクセル統計 2010 を用いて行った。本解析において、p 値は両側検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

3-3. 結果

3-3-1. 対象患者背景

本解析において、R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法を 1 コース施行後に末梢神経障害を発症した患者は 14 名 (34%)であった。そのうち、Grade 1 の末梢神経障害を発症した患者は 11 名 (79%)であり、Grade2 の末梢神経障害を発症した患者は 2 名 (14%)であり、Grade 3 の末梢神経障害を発症した患者は 1 名 (7%)であった。Table 1 に VCR による早期末梢神経障害発現群と非発現群における背景因子の比較を示す。その結果、VCR による早期末梢神経障害発現群は非発現群と比較して、年齢が若い患者が有意に多いことが示された (median: 53 vs 68 歳, $p<0.05$)。また、性別、体重、肝臓機能、腎臓機能においては両群間で差は見られなかった。リンパ腫のタイプや治療を有する糖尿病の既往についても、両群間で差は見られなかった。

さらに、両群間における施行した化学療法の種類について解析したところ、早期末梢神経障害発現群においては、抗がん剤の投与量を減量することなく投与する R-CHOP 療法や R-CVP 療法を施行した患者が有意に多いことが示された (100% vs 63%, $p<0.01$)。一方で抗がん剤の投与量を減量した治療法である R-THP-COP 療法を施行した患者は、早期末梢神経障害非発現群で有意に多いことが示された (0% vs 37%, $p<0.01$)。さらに、早期末梢神経障害発現群において、使用した各抗がん剤の投与量が、早期末梢神経障害非発現群と比較して有意に多いことが明らかになった (Fig. 1)。さらに、両群間における制吐剤であるアプレピタントの併用の有無について解析したところ、早期末梢神経障害発現群において、アプレピタントの併用が有意に多いことが明らかになった (71% vs 33%, <0.05)。

続いて両群間における末梢神経障害の副作用の発現を比較した (Table 2)。その結果、本解析で見られた副作用である、Grade 3 以上の好中球減少、Grade 3 以上の血小板減少、発熱性好中球減少症、便秘、吐き気、嘔吐といった全ての副作用において、早期末梢神経障害発現群と非発現群との間に、差は見られなかった。

続いて、VCR による早期末梢神経障害のアウトカム評価として、次コースの VCR の投与量の評価が可能な患者 34 名を対象に、次コースにおける VCR の投与量进行评估した (Table 3)。その結果、早期末梢神経障害を発症しなかった患者 24 名全ての患者が、次コースにおいても VCR の投与量を減量することなく投与を行っていた。一方で、早期末梢神経障害を発症した患者 10 名中 2 名の患者において、次コースの VCR の投与量が減量又は VCR の投与を中止していることが明らかになった。

Factor	Early-onset VIPN (-)	Early-onset VIPN (+)	<i>p</i> -value
	(n=27)	(n=14)	
	Means±SD or no. of patients (%)	Means±SD or no. of patients (%)	
Peripheral neuropathy			
Grade 1		11 (79)	
Grade 2		2 (14)	
Grade 3		1 (7)	
Grade 4		0 (0)	
Gender (male/female)	16/11	5/9	0.20 ^a
Age, median (range) years	68 (41–87)	53 (34–72)	0.0064 ^b
Body weight	59.9±10.4	56.2±11.3	0.31 ^c
Aspartate aminotransferase	28.9±12.4	22.0±11.6	0.59 ^c
Alanine aminotransferase	15.5±8.1	25.3±13.7	0.12 ^c
γ-glutamyl transpeptidase	33.8±24.9	48.5±34.7	0.57 ^c
Total bilirubin	0.60±0.24	0.67±0.24	0.37 ^c
Creatinine clearance	97.9±40.3	112.9±18.5	0.20 ^c
Diabetes mellitus requiring medication	4 (15)	1 (7)	0.66 ^a
lymphoma type			
Diffuse large B-cell lymphoma	15 (56)	9 (64)	0.74 ^a
Follicular lymphoma	7 (26)	2 (14)	0.70 ^a
Others	5 (18)	3 (22)	1.00 ^a
Regimen			
Normal-dose chemotherapy	17 (63)	14 (100)	0.0085 ^a
R-CHOP	14 (52)	12 (86)	0.044 ^a
R-CVP	3 (11)	2 (14)	1.00 ^a
Reduced-dose chemotherapy			
R-THP-COP	10 (37)	0 (0)	0.0085 ^a
Concomitant use of aprepitant	9 (33)	10 (71)	0.026 ^a

Table 1. Characteristics of the study population of 41 patients treated with an R-CHOP or R-CHOP-like regimen for the first time

VIPN: vincristine induced peripheral neuropathy

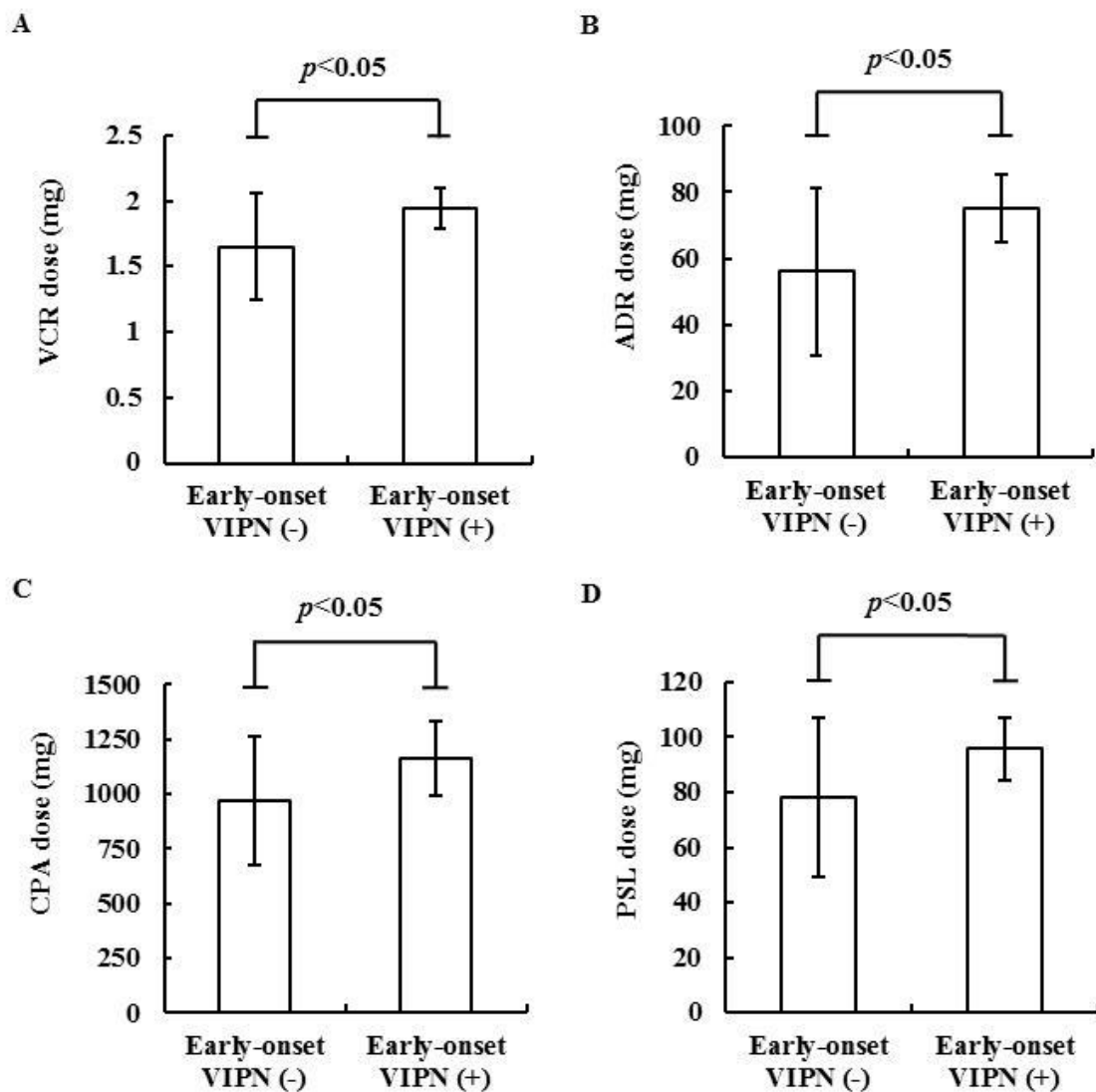


Fig. 1. The doses of VCR (A), adriamycin (B), cyclophosphamide (C), and prednisolone (D) in the early-onset VIPN (-) group (n= 27) and the early-onset VIPN (+) group (n=14).

ADR: adriamycin, CPA: cyclophosphamide, PSL: prednisolone.

Adverse event	Early-onset VIPN (-)	Early-onset VIPN (+)	<i>p</i> -value
	(n=27)	(n=14)	
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
Neutropenia (\geq Grade3)	17 (63)	12 (86)	0.16
Febrile neutropenia	3 (11)	1 (7)	1.00
Thrombocytopenia (\geq Grade3)	1 (4)	0 (0)	1.00
Constipation	8 (30)	4 (29)	1.00
Nausea	5 (19)	5 (36)	0.27
Vomiting	1 (4)	1 (7)	1.00

Table 2. Adverse events after the first cycle of chemotherapy

Factor	Early-onset VIPN (-)	Early-onset VIPN (+)	<i>p</i> -value
	(n=24)	(n=10)	
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
VCR dose modifications at next cycle			
Unmodified	24 (100)	8 (80)	0.08
Modified	0 (0)	2 (20)	
discontinued	0 (0)	1 (10)	
reduced	0 (0)	1 (10)	

Table 3. Dose modifications of VCR in patients who received subsequent chemotherapy at our hospital

3-3-2. 単変量解析

VCRによる早期末梢神経障害発現の危険因子を同定するためには、早期末梢神経障害発現と背景因子との関連について、多変量解析を用いて解析する必要がある。しかしながら、第2章の解析時と同様に、患者総数に対して解析に用いる因子数が多く、正確な解析を行えない可能性があった。多変量ロジスティック回帰分析の解析精度を高めるためには、多変量ロジスティック回帰分析に用いる因子数を少なくすればよいと考えられるため、多変量ロジスティック回帰分析に用いる因子数を選別する目的で単変量ロジスティック回帰分析を最初に行った (Table 4)。その結果、VCRによる早期末梢真意障害の発現と、患者の年齢、VCRの投与量及び制吐剤であるアプレピタントの併用という3つの因子の間に関連が見いだされた。さらに、連続変数である患者の年齢とVCRの投与量の、VCRによる早期末梢神経障害発現の予測能について、ROC曲線を用いて解析した (Fig.2)。その結果、患者年齢におけるROC曲線下面積は0.76であった。さらにVCRの投与量におけるROC曲線下面積は0.69であった。ROC曲線下面積が約0.7であったことから、それぞれの因子はVCRによる早期末梢神経障害の発現を十分正確に予測できる因子であることが示された。

さらに、患者の年齢とVCRの投与量のカットオフ値について、ROC曲線を用いて算出した。その結果、患者年齢は65歳がカットオフ値として、さらにVCRの投与量は1.9mgがカットオフ値となった。

また単変量解析に用いた因子間の相関を解析したところ、年齢とVCRの投与量には強い相関が見られることが明らかになった (Fig.3)。

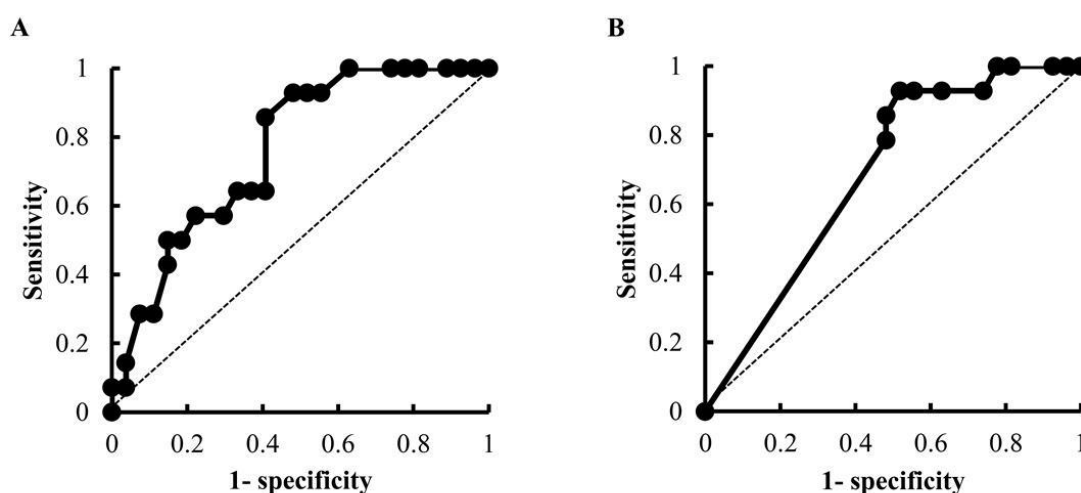


Fig. 2. ROC curves of age (A) and the dose of VCR (B) obtained by univariate logistic regression analysis

Factor	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> -value
Male	0.38	0.10–1.45	0.16
Age	0.92	0.86–0.98	0.013 [*]
Body weight	0.97	0.91–1.03	0.31
Aspartate aminotransferase	1.01	0.96–1.07	0.59
Alanine aminotransferase	1.05	0.98–1.12	0.14
γ-glutamyl transpeptidase	1.00	0.98–1.03	0.56
Total bilirubin	3.41	0.25–47.00	0.36
Creatinine clearance	1.01	0.99–1.03	0.21
Diabetes mellitus requiring medication	0.44	0.045–4.39	0.49
lymphoma type			
Diffuse large B-cell lymphoma	1.44	0.38–5.45	0.59
Follicular lymphoma	0.48	0.085–2.68	0.40
Others	1.20	0.24–5.97	0.80
VCR dose	40.81	1.09-1524.04	0.045 [*]
Concomitant use of aprepitant	5.00	1.22–20.46	0.025 [*]

*Included in the multivariate logistic regression analysis.

^{a)} Fisher's exact probability test. ^{b)} Mann-Whitney U test. ^{c)} Student's t-test.

Table 4. Univariate logistic regression analysis to identify the risk factors for early-onset VIPN

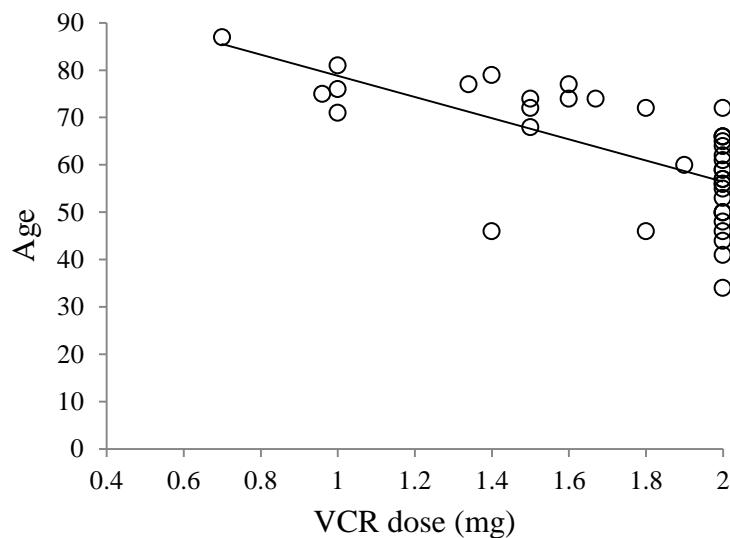


Fig.3 Relationship between age and VCR dose

3-3-3. 多変量解析

続いて、単変量解析の結果、VCRによる早期末梢神経障害の発現と関連が見いだされた、患者の年齢、VCR投与量 ≥ 1.9 mg及び制吐剤であるアプレピタントの併用という3つの因子を用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行った (Table 5)。多変量ロジスティック回帰分析の結果、VCR投与量 ≥ 1.9 mg及びアプレピタントの併用が、VCRによる早期末梢神経障害の独立した危険因子であることが示された。

Factor	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> -value
Age ≥ 65 years	0.90	0.13–6.38	0.92
VCR dose ≥ 1.9 mg	15.29	1.14–205.66	0.039
Concomitant use of aprepitant	6.09	1.15–32.11	0.033

Table 5. Risk factors for developing early-onset VIPN by multivariate logistic regression analysis

3-4. 考察

VCRは微小管の重合を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。しかしながら、微小管は神経系における軸索の輸送にも関与しているため [13]、VCRは副作用として末梢神経障害を引き起こす。これまでの報告から、VCRによる末梢神経障害は30-40%の頻度で起こることが報告されている [5]。本研究において、VCRによるGrade1以上の末梢神経障害の発生頻度は約34%であり、これまでの報告とほぼ一致している。また本研究ではVCRによりGrade2以上の早期末梢神経障害を認めた患者は3名(7.3%)であった。これまで、VCRによるGrade2以上の早期末梢神経障害の発症率は約3%とこれまでの報告されており [14]、本研究においてもほぼ同等であった。さらに、Grade2以上の末梢神経障害はQOLの低下を導くことが報告されている [15]。本研究ではサンプル数が少ないため、解析できなかったが、QOLの低下に直結するより重篤な末梢神経障害の発症に関与する因子を同定するためにはGrade2以上の患者のみを対象とした解析を行う必要があると考えられる。しかしながら、VCRによるGrade1の早期末梢神経障害は今後の治療によりGrade2以上に増悪する危険性を有しているため、本解析のように、治療早期に見られるGrade1の早期末梢神経障害を予測することは非常に重要であると考えられる。また、2サイクル目におけるVCRの投与量を解析したところ、VCRによる早期末梢神経障害非発現群ではVCRの投与量の減量や中止は行われていなかったのに対し、早期末梢神経障害発症群では20%の患者でVCRの投与量の調節が行われていた。B細胞リンパ腫の治療の場合、抗がん剤の投与量の減量はその後の治療成績に影響するため [6, 7]、VCRによる早期末梢神経障害の発症はB細胞リンパ腫の治療成績にも関与している可能性が考えられる。

多変量解析の結果、VCRによる早期末梢神経障害の危険因子として、 $VCR \geq 1.9mg$ が因子として同定された。これまで、VCRの末梢神経障害の危険因子として総投与量や治療サイクル数が報告されている [9, 10]。本解析から、VCRによる早期末梢神経障害に関してはVCRの1回投与量が危険因子となることが示された。通常、R-CHOP療法及びR-CVP療法では、VCRは $1.4mg/m^2$ で投与されるため、減量の必要がある患者、又は体重が低い患者を除いて、ほとんどの患者においてVCRの投与量が $1.9mg$ を超えらる。そのため、 $VCR \geq 1.9mg$ はVCRをfull doseで投与したことに言い換えられると考えられる。実際に本解析においても、VCRによる早期末梢神経障害発症群のうち、13症例(92.9%)はVCRを減量することなくfull doseで投与されていた。このことは、治療開始時にVCRをfull doseで投与している患者は、VCRによる早期末梢神経障害の発現について注意深くモニタリングを行う必要があることを示唆している。

さらに本解析から、アプレピタントの併用がVCRによる早期末梢神経障害発症の危険因子として同定された。VCRはCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4阻害薬との併用でVIPNの発症が増加するという報告がある [16-18]。また、アプレピタントはCYP3A4を阻害することが知られ

ており [19]、CYP3A4 で代謝される薬物であるデキサメタゾンやメチルプレドニゾロンとアプレピタントを併用すると、これらの薬物の AUC が増加することが報告されている [20]。このことから、VCR 投与時にアプレピタントを併用することで、アプレピタントの CYP3A4 阻害作用により VCR の血中濃度が増加したために、アプレピタント併用群で VCR による早期末梢神経障害の発症率が高かった可能性が考えられる。しかしながらこれまで、アプレピタントを併用下における VCR の薬物動態を解析した報告はこれまで存在しないため、この仮説を立証するためには更なる前向き試験が必要になるとと思われる。

これまで、アプレピタントは様々な化学療法において、顕著な制吐作用を示すことが明らかになっているが [21, 22]、R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法における有用性についてはこれまで報告されていない。本解析ではアプレピタント併用率が高い早期末梢神経障害発症群と非発症群における嘔気・嘔吐の発症には差が見られなかった (Table 2)。これは、早期末梢神経障害発症群では各抗がん剤の投与量が多いためであると考えられる (Fig.1)。そのため、初回 R-CHOP 療法または R-CHOP 様療法を行う時は、催吐リスクと VCR による早期末梢神経障害のリスクを考慮したうえでアプレピタントの併用を決定する必要があると考えられる。

単変量解析の結果、年齢は VCR による早期末梢神経障害の危険因子の候補として挙げられたが、多変量解析の結果、年齢は VCR による早期末梢神経障害の独立した危険因子としてはなり得なかった。本解析では、VCR 投与量と年齢に強い負の相関が見られた (pearson $r=-0.69$, $p<0.0001$)。これは、減量レジメンである R-THP-COP 療法の投与基準の一つが年齢であるためであると考えられる。VCR 投与量と年齢との相関が強かったため、年齢は危険因子として同定されなかったと考えられる。

また、アプレピタントの併用と抗がん剤の投与量について解析したところ、本解析において、アプレピタントの併用と各抗がん剤の投与量には相関が見られなかった (data not shown)。このことは、多変量解析の結果見いだされた因子に多重共線性が見られないことを示している。

近年、VCR の代謝には様々な遺伝子の多型 (SNPs) が関与している可能性が報告されている [13]。Broyl らは AURKA や MK167 などの細胞周期や成熟に関与する遺伝子群の SNPs が VCR による早期末梢神経障害発症群で多かったと報告している [14]。また VCR の主要な代謝酵素である CYP3A4 においても SNPs の存在が報告されており、CYP3A4 の SNPs も VIPN の発症に関与している可能性が考えられる [24]。さらに VCR の吸収や分布、排泄に関与する遺伝子群も VIPN の発症に関与している可能性も考えられる。

これまで、VIPN に対してはプレガバリンやガバペンチンが有用であるとの報告がなされている [25, 26]。さらに動物実験ではリチウムやトロピセトロンも有用性が報告されている [27, 28]。本研究では Grade 3 の早期末梢神経障害を発症した患者に対してはプレガバリンが投与されていたが、それ以外の患者は薬物治療が行われていなかった。今後は VCR による早期末梢神経障害発症後の薬物治療の有用性についても更なる解析が必要になると考えられる。

結論として、本解析では VCR による早期末梢神経障害発症の危険因子として VCR>1.9mg 及びアプレピタントの併用が同定された。更なるエビデンスの集積には、前向き試験を行う必要があるが、本解析の結果は、VCR による早期末梢神経障害のモニタリングをするうえで非常に有用な知見であると考えられる。

3-5. 参考文献

1. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, **328**, 1002-1006 (1993).
2. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, **346**, 235-242 (2002).
3. Kasahara S, Hara T, Tsurumi H, Goto N, Kitagawa J, Kanemura N, Yoshikawa T, Goto H, Fukuno K, Yamada T, Sawada M, Takahashi T, Takami T, Moriwaki H. Phase II study of the tetrahydropyranil adriamycin-cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone regimen combined with rituximab as first-line treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, **52**, 629-634 (2011).
4. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*, **105**, 1417-1423 (2005).
5. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, **13**, 27-46 (2008).
6. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W, (StiL) SgiL. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, **381**, 1203-1210 (2013).
7. Gregory SA, Trümper L. Chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma: is dose intensity an emerging paradigm for better outcomes? *Ann. Oncol.*, **16**, 1413-1424 (2005).
8. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J. Clin. Oncol.*, **8**, 963-977 (1990).
9. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Taniwaki M. Statistical identification of predictors for peripheral

- neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs*, **21**, 877-881 (2010).
10. Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer*, **12**, 619-625 (2004).
 11. Okada Y, Horikawa K, Sano M. Echocardiographic evaluation of cardiotoxicity induced by anthracycline therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, **24**,585-589 (1997).
 12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
 13. Ja'afer FM, Hamdan FB, Mohammed FH. Vincristine-induced neuropathy in rat: electrophysiological and histological study. *Exp. Brain Res.*, **173**, 334-345 (2006).
 14. Broyl A, Corthals SL, Jongen JL, van der Holt B, Kuiper R, de Knecht Y, van Duin M, el Jarari L, Bertsch U, Lokhorst HM, Durie BG, Goldschmidt H, Sonneveld P. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol.*, **11**, 1057-1065 (2010).
 15. Kim BJ, Park HR, Roh HJ, Jeong DS, Kim BS, Park KW, Cho SC, So YT, Oh SY, Kim SJ. Chemotherapy-related polyneuropathy may deteriorate quality of life in patients with B-cell lymphoma. *Qual. Life Res.*, **19**, 1097-1103 (2010).
 16. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, Walsh TJ. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*,**55**, 290-297 (2012).
 17. Foroughinia F, Baniasadi S, Seifi S, Fahimi F. Vincristine-induced seizure potentiated by itraconazole following RCHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Curr. Drug Saf.*, **7**, 372-374 (2012).
 18. Porter CC, Carver AE, Albano EA. Vincristine induced peripheral neuropathy potentiated by voriconazole in a patient with previously undiagnosed CMT1X. *Pediatr Blood Cancer*,**52**, 298-300 (2009).
 19. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann. Oncol.*, **21**, 2316-2323 (2010).
 20. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, Hesney M, Lines CR, Petty KJ, Deutsch PJ, Murphy MG, Gottesdiener KM, Goldwater DR, Blum RA. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**, 17-24 (2003).
 21. Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP.

- Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J. Natl. Cancer Inst.*, **104**, 1280-1292 (2012).
22. Torres T, Fernandes I, Selores M, Alves R, Lima M. Aprepitant: Evidence of its effectiveness in patients with refractory pruritus continous. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **66**, e14-15 (2012).
 23. Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, Li L, McCammack KC, Hall SD, Renbarger JL. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*, **56**, 361-367 (2011).
 24. Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock RJ, Mohrenweiser HW, Goldstein JA. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**, 825-831 (2001).
 25. Xiao W, Boroujerdi A, Bennett GJ, Luo ZD. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. *Neuroscience*, **144**, 714-720 (2007).
 26. Nakashima T, Kiba T, Ogawa Y, Kimura A, Kido M, Okikawa Y, Ito T, Saito A, Hosokawa A, Shintani H, Okada Y, Taniguchi T, Taniyama K, Kozawa K, Niimi H. A case of neurotoxicity reduced with pregabalin in R-CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho*, **39**, 809-812 (2012).
 27. Alimoradi H, Pourmohammadi N, Mehr SE, Hassanzadeh G, Hadian MR, Sharifzadeh M, Bakhtiarian A, Dehpour AR. Effects of lithium on peripheral neuropathy induced by vincristine in rats. *Acta Med. Iran*, **50**, 373-379 (2012).
 28. Barzegar-Fallah A, Alimoradi H, Mehrzadi S, Barzegar-Fallah N, Zendedel A, Abbasi A, Dehpour AR. The neuroprotective effect of tropisetron on vincristine-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*, **41C**, 1-8 (2013).

第4章 総括

4-1. 総括

医薬品を安全に使用するためには、医薬品の副作用マネージメントをいかに行うかが重要になってくる。通常、医薬品による副作用が発現するかどうかは医薬品を使用してみないとわからない。しかしながら、どのような患者が副作用を起こしやすいかは、これまでの副作用発現データを解析することで明らかにすることができる。すなわち、統計学的手法により、医薬品の副作用発現に関する危険因子を同定することが可能である。医薬品の副作用発現に關与する危険因子が明らかになると、副作用発現に關与する危険因子を有する患者に対して当該医薬品を使用する場合、副作用発現の可能性を考えて、事前に対策をとることができる。すなわち、未然に副作用の発現を予防することができる。我々薬剤師は副作用が起こってから行動するのではなく、医薬品の投与前から副作用発現を予測し、行動しなくてはならない。そのためにも、副作用発現に關与する危険因子を同定し、エビデンスを構築していくことが、薬剤師の使命の一つであると考える。

本研究では医薬品の副作用発現に關与する危険因子を同定する方法として、多変量解析の一つであるロジスティック回帰分析を用いて解析を行った。ロジスティック回帰分析は医薬品の副作用解析に汎用される解析手法であり、これまで様々な医薬品の副作用の危険因子の同定に用いられてきた(第1章参照)。そのため、本研究目的に適した解析方法であると言える。しかしながら、ロジスティック回帰分析を行うためには、相当数のサンプル数が必要になり、少ないサンプル数でロジスティック回帰分析を行うと、解析の正確性が低下することが知られている [1-3]。本解析は徳島大学病院内での症例のみを利用した解析であるため、多くのサンプルを集めることは困難であった。そこで、この問題を解決するため、本研究では、単変量ロジスティック回帰分析と多変量ロジスティック回帰分析を併用して行った。単変量ロジスティック回帰分析では、一つの因子のみと副作用の発現について解析するため、サンプル数が少なくても正確な解析が可能である。単変量ロジスティック回帰分析の結果、副作用発現と関連していないことが示された因子は、副作用発現の危険因子ではないため、解析から除外できる。一方、単変量ロジスティック解析の結果、副作用発現と関連していることが明らかになった因子は副作用の発現に關与していると考えられるが、単変量ロジスティック回帰分析は解析に用いた因子間の影響を考慮していないため、正確性に欠ける。そのため、単変量ロジスティック回帰分析の結果同定された因子を用いて、因子間の影響を考慮する解析である多変量ロジスティック回帰分析を行った。このような解析を行うことで、本解析では、少ないサンプル数でも正確な手変量ロジスティック回帰分析が行える工夫を行った。

本研究では、2つの医薬品における副作用について焦点を当て、それら医薬品における副作用発現の危険因子について同定を試みた。1つ目は骨病変治療薬のデノスマブという医薬品について解析を行った。デノスマブは骨を壊し血中のカルシウム値を増加させる破骨細胞の活性化に必須の因子である RANKL と呼ばれるリガンドを阻害する、完全ヒト型抗 RANKL 抗体である。デノスマブは破骨細胞の活性化を強力に阻害するため、副作用として低カルシウム血症が認められる。デノスマブによる低カルシウム血症は非常に重篤であり、死亡例も報告されているため [4]、その予防と対策が必須である。そのため、デノスマブによる低カルシウム血症の予測を可能にするための危険因子を同定することは、臨床非常に有用であると考えられる。そこで本解析では、デノスマブによる低カルシウム血症の危険因子について同定を試みた。

解析の結果、デノスマブによる低カルシウム血症の危険因子として、ゾレドロン酸の投与歴がないこと及び creatinine clearance (CCr) < 50 ml/min の2つが同定された。これまで骨病変治療薬としてゾレドロン酸のみが使用され、2012年よりデノスマブの使用が開始された。本解析の結果、ゾレドロン酸の投与がない患者、すなわち、骨病変治療薬の選択肢が増えた2012年以降に初めて骨病変が認められ、その結果デノスマブの投与が決定した患者は、デノスマブによる低カルシウム血症の発現リスクが高いと言える。さらに CCr が低下している患者の多くは高齢者である。すなわち、高齢者の患者にデノスマブを投与する場合も低カルシウム血症の発現リスクが高いと考えられる。これらの患者においては、十分量のカルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の投与をデノスマブの投与前から行うことで、重篤な低カルシウム血症の発現を予防することができること考えられる。

一方で、デノスマブによる低カルシウム血症を恐れるがあまり、過量のカルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤を漫然と投与すると、尿へのカルシウム排泄が増加するために、尿細管におけるカルシウム結石の産生を助長してしまう [5]。そのため、全ての患者に漫然とカルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤を投与するのは、低カルシウム血症とは別の副作用を招く恐れがある。本解析の結果は、そのような副作用を回避するために、どのような患者にカルシウム製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤を投与すればよいかという疑問について、一つの回答を示すことができる。以上のように、この解析結果は、デノスマブによる低カルシウム血症の予防やその方法についても新たな知見を与える結果であると考えられる。

本解析において焦点を当てた2つ目の副作用は、ビンクリスチンによる末梢神経障害である。ビンクリスチンは B 細胞性リンパ腫の治療に用いられる R-CHOP 療法やそれに似た治療法 (R-CHOP 様療法) に使用される抗がん剤である。一度ビンクリスチンによる末梢神経障害が起ると、その治癒には時間がかかる。そのため、ビンクリスチンによる末梢神経障害は患者の QOL を大きく損なう副作用であることから、ビンクリスチンによる末梢神経障害をなるべく起こさないよう治療を行う必要がある。これまで、ビンクリスチン

による末梢神経障害の危険因子についていくつか解析されており、ビンクリスチンの総投与量や治療回数が危険因子として知られている。しかしながら、R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法を行うと、ビンクリスチンによる末梢神経障害は初回投与時にも発症することを経験する。この初回投与時に起こる末梢神経障害はこれまでの危険因子では推定することができない。そこで、ビンクリスチンの初回投与時に起こる末梢神経障害の危険因子を同定することは、R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法の副作用マネージメントにおいて有用であると考えられる。そこで本解析では、R-CHOP 療法及び R-CHOP 様療法を始めて行った患者を対象に初回治療時に発現する末梢神経障害の危険因子について解析を行った。

解析の結果、ビンクリスチンの投与量が 1.9 mg 以上であることと制吐剤であるアプレピタントの併用という因子がビンクリスチンによる初回治療時に発現する末梢神経障害の危険因子であることが示された。R-CHOP 療法や R-CHOP 様療法において、ビンクリスチンを減量しない限り、ビンクリスチンの投与量は 1.9 mg を超える。そのため、化学療法を減量せずに投与を行う患者はビンクリスチンによる末梢神経障害を発症しやすいと考えられる。また、制吐剤であるアプレピタントの併用がビンクリスチンによる末梢神経障害の発現を増加させることが本解析から示された。アプレピタントはがん化学療法施行時に優れた制吐作用を示すことから、現在の治療において多用されている薬剤である。これまでアプレピタントの併用による抗がん剤の副作用が増強するという報告はされていない。本解析はアプレピタントの併用による副作用増強を初めて報告した解析である。本解析から、R-CHOP 療法や R-CHOP 様療法において、アプレピタントを使用する時はアプレピタントの制吐作用とビンクリスチンによる末梢神経障害の発現リスクを考慮したうえで使用しなければならないことが示唆された。このように、本解析による結果は、ビンクリスチンによる末梢神経障害の予防に新たな知見を与えるだけでなく、アプレピタントの併用による毒性増強の可能性を初めて示した結果であると考えられる。

このように本解析では、2 つの医薬品の副作用に焦点を当て、その副作用の発現に関与する危険因子の同定を試みた。今回解析対象となった医薬品のうち、デノスマブによる低カルシウム血症は死亡例が報告されており、極めて重篤な副作用であると考えられる。またビンクリスチンによる末梢神経障害は、患者の QOL を低下させる難治性の副作用である。そのため、両剤の副作用は発症した後に対処するのではなく、発症する前から予防を行うことが重要であると考えられる。本研究により、これらの副作用に対する危険因子が同定されたことは、これら医薬品を使用するうえで、非常に有益な知見であると考えられる。

以上のように、本研究はロジスティック回帰分析を用いて、重篤な副作用の発現に関与する危険因子を同定することに成功した。本研究の結果は、現在の医療安全を向上させる有用な知見であると考えられる。

4-2. 参考文献

- 1) Mitchell H.編, “医学的研究のための多変量解析”, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2011, pp77-87.
- 2) 杉本典夫編, “多変量解析入門”, プレアデス出版, 長野, 2009, pp139-145
- 3) 対馬栄輝編, “SPSS で学ぶ医療系多変量データ解析”, 東京図書, 東京, 2012, pp97-108
- 4) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:
<http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20120911_1.pdf> cited 19 April, 2013
- 5) Leaf DE, Korets R, Taylor EN, Tang J, Asplin JR, Goldfarb DS, Gupta M, Curhan GC, Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers., *Clin J Am Soc Nephrol*, **7**, 829-834 (2012).

謝辞

未熟な私に、研究者として大切なこと、薬剤師として大切なことを常に教えてくださり、様々なことをご指導していただいた、徳島大学 水口 和生 名誉教授に心より感謝の意を表します。

さらに、本研究を行うにあたり、深いご理解とご協力をいただき、終始、ご指導、ご鞭撻を賜りました、徳島大学疾患ゲノム研究センター 篠原 康雄 教授に心より感謝の意を表します。

また、本研究を行うにあたり、親身になりご指導、ご助言を賜りました、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床薬剤学分野 川添和義 准教授に深謝いたします。

また、研究者としての在り方など、温かいご指導を賜りました、徳島大学疾患ゲノム研究センター 山本 武範 講師に深謝いたします。

また、本研究を行うにあたり、様々なご支援、ご協力いただいた、徳島大学病院 薬剤部の先生方に感謝いたします。

また、研究を行うにあたり、終始暖かく見守り続け、ご協力いただいた、徳島大学疾患ゲノム研究センター 蛋白質発現分野の皆様、ならびに、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床薬剤学分野の皆様に感謝いたします。

最後に、博士課程に進学する機会を与えてくださり、あらゆる場面で私を温かく見守り続けて売れた両親に深く感謝いたします。