がん薬物治療に伴う有害反応の発現機構と 要因分析に関する研究

岩本卓也*

三重大学医学部附属病院薬剤部

Examination of Expression Mechanism and Risk Factors of Cancer Chemotherapy-induced Adverse Reactions

Takuya Iwamoto*

Department of Pharmacy, Mie University Hospital,
Faculty of Medicine, Mie University

[Received September 21, 2010
Accepted February 22, 2011]

As cancer chemotherapy is often associated with several severe adverse effects, clinical pharmacists have to play a major role in its safety management. The author has studied the expression mechanism and risk factors of chemotherapy-induced adverse reactions and presents the major findings in this review.

- 1) Photodegradation of dacarbazine produces allyl radicals which cause DNA damage and can induce genotoxicity in the clinical setting. To prevent photodegradation, dacarbazine should be protected from UV light.
- 2) The risk factors for zoledronic acid-induced hypocalcemia are considered to be an albumin-adjusted serum calcium concentration less than 9.5 mg/dL before zoledronic acid administration and concomitant use of corticosteroids, whereas for prostate cancer which results in osteoblastic bone metastasis, the risk of this adverse reaction is reduced.
- 3) Drug interaction between bortezomib and itraconazole could increase the risk of bortezomib-induced peripheral neuropathy and thrombocytopenia.
- 4) Carboplatin-induced hypersensitivity reactions often occur after 8 cycles of a carboplatin based regimen, and the risk of such reactions is increased in patients with a carboplatin free interval > 13 months and carboplatin dose > 650 mg.

These findings may provide useful information for the prevention and management of chemotherapy-induced adverse reactions. In addition, this kind of problem-based research aiming to establish clinical evidence could be recommended as an activity for oncology and hematology pharmacy specialists.

Key words — cancer chemotherapy, safety management; photodegradation, hypocalcemia, drug interaction, hypersensitivity reaction

緒 言

がんチーム医療の中で、薬剤師には適切な抗がん剤の調製・実施への関与、有害反応のモニタリングを中心とした薬剤管理指導業務の充実が求められる。抗がん剤の調製と投与に関しては、抗がん剤の安定性と被曝に対する問題がある。悪性黒色腫やホジキンリンパ腫の治療で用いられるダカルバジン¹⁾は、光に対して不安定であり¹⁾、光分解による生成物が血管痛を引き起こすことが報告されている²⁾。しかし、この光分解生成物の特性はほとんど解明されておらず、被曝した際の危険性についても情報が少ないのが現状である。

がん患者に対する有害反応は、がん種や病態、併用薬

等の要因もその頻度や重症度に影響するため、有害反応の危険因子について把握することは治療の質向上に直結する。骨転移による痛みを緩和するために用いられるビスホスホネート系薬剤は、低カルシウム血症の頻度が高く、骨吸収に影響するステロイド薬の併用や骨転移の様式(造骨性または溶骨性転移)により発症頻度が異なる可能性がある。また、近年開発されたチロシンキナーゼ阻害剤等の小分子化合物は、CYP3A4によって代謝されるものが多く、薬物間相互作用には十分な注意が必要である。多発性骨髄腫に使用されるプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブもそのうちの一つであるが、ヒトにおける相互作用のデータがほとんどなく、相互作用による有害反応への影響についても不明である。

さらに、予測が難しい有害反応の1つとして白金製剤

* 三重県津市江戸橋2-174

による過敏症がある。この過敏症は、ときに重篤な場合があり、術前・術後化学療法が盛んに行われるようになり、投与回数が増加した結果、発症頻度が高くなってきた印象がある。このような予測困難かつ重篤な有害反応について、発症リスクの高い患者を判別することはがん薬物療法の安全実施につながるものと考えられる。

本稿では、これらのがん薬物療法の安全実施に関する問題点について、これまでに取り組んだ最近の研究成果について概説する。

方 法

1. ダカルバジンの光遺伝毒性に関する分子生物学的研究³⁾

ダカルバジンはトリアゼン類のアルキル化剤であり、悪性黒色腫、ホジキン病の治療に用いられている。ダカルバジンは注射剤として臨床使用されるが、その水溶液は紫外線に対して不安定であり¹⁾、光分解により血管痛や皮膚炎を引き起こすことが知られている²⁾。その原因物

質として光分解過程で生じる Diazo-IC(5'-diazoimidazole-4-carboxamide)の関与が示唆されている⁴⁾。また、ダカルバジンは紫外線照射により、小核細胞の形成および強い細胞毒性を起こすことも報告されている⁵⁾。本研究では、ダカルバジンの光遺伝毒性のメカニズムについてさらに詳細な検討を行った。

大腸菌から得られたDNA断片を³²Pで標識した。DNA断片を紫外線(365 nm)照射下で、ダカルバジンおよび金属イオン[Cu(II), Fe(II), Fe(III), Mn(II), Mn(III)]と反応させ、電気泳動によりDNA損傷性を検討した。ウシ胸腺DNAを紫外線照射下で、ダカルバジンおよびCu(II)と反応させ、酸化的DNA損傷の指標である8-オキシデオキシグアニン(8-oxodG)の生成量をHPLCに連結した電気化学検出器を用いて定量した。ダカルバジンの紫外線照射時に産生されるラジカルについては、ESRスピントラップ法により検出した。

ダカルバジンは、Cu(II)の存在下で紫外線照射により5'-GGT-3'配列特異的に³²P-DNA断片を損傷し(Fig. 1)、ウシ胸腺DNAにおける8-oxodGの生成量を顕

Fig. 1. Site specificity of DNA damage induced by UVA-irradiated dacarbazine.

Reaction mixtures contained 0.5 mM dacarbazine solution (containing 0.5 mM HCl), ³²P-5'-end-labeled DNA fragments (A: 337-base pair fragment 2375-2681, B: 261-base pair fragment 1645-1905) calf thymus DNA (5 μM/base), 20 μM CuCl₂ and 5 μM DTPA in 200 μl 10 mM sodium phosphate buffer (pH 7.8). The mixtures were exposed to 10 J/cm² UVA light placed at a distance 20 cm from the sample. After the irradiation, DNA fragments were treated with 1M piperidine and electrophoresed. The relative amounts of DNA fragments were measured by scanning the autoradiogram with a laser densitometer (Personal Densitometer SI, Amersham Biosciences).

Fig. 2. Effects of catalase or NaN₃ on the formation of 8-oxodG induce by UVA-irradiated dacarbazine.

Reaction mixtures containing dacarbazine solution (containing 0.5 mM HCl), calf thymus DNA fragments (20 μ M/base), 20 μ M CuCl₂ and 5 μ M DTPA in 200 μ l 4 mM sodium phosphate buffer (pH 7.8) were exposed to 8 J/cm² UVA light. Where indicated, 30 U catalase or 0.1 mM NaN₃ was added to the reaction mixture. After ethanol precipitation, DNA fragments were digested into individual nucleosides with nuclease P1 and calf intestine phosphatase. The nucleosides were then analyzed by using a high performance liquid chromatograph with an electrochemical detector (HPLC-ECD). Results are expressed as means $\pm$ SD of values obtained from four independent experiments. *P<0.05 and **P<0.01, significantly changed by the addition of catalase or NaN₃ (analyzed by independent *t*-test).

Fig. 3. Generation of free radicals derived from UVA-irradiated dacarbazine.

The reaction mixture containing 2 mM dacarbazine solution (containing 2 mM HCl), 20 μ M CuCl₂ and spin trapping agent, 300 mM DMPO in phosphate buffer was exposed 2 J/cm² UVA light. ESR spectra were recorded at 25°C using a JES-TE100 spectrometer (JEOL, Tokyo, Japan) with 100 kHz field modulation, a microwave power of 16 mW and an amplitude of 0.1 mT. The six-line signal consists of three 1:1 doublet spectra.

著に増加させた(**Fig. 2**). ³²P-DNA 断片の損傷および 8-oxodG の生成量は、活性酸素消去剤であるカタラーゼにより顕著に増大し、カルペンスカベンジャーである NaN₃ の存在下で顕著に抑制された(**Fig. 2**). さらに、ESR スペクトルよりアリルラジカルに起因する 6 ラインのシグナル($a_N=16.0$ mT, $a_H=8.6$ mT)が検出され(**Fig. 3**), ダカルバジンは紫外線照射によりアリルラジカルを生成することが明らかとなった。以上の結果より、ダカルバ

ジンは紫外線照射により Cu(II) の存在下で遺伝毒性を示し、その光遺伝毒性にはカタラーゼにより促進されるカルペン、アリルラジカルを介した DNA アダクトおよび酸化的な DNA 損傷が関与していると考えられた⁴⁾。したがって、ダカルバジンは光分解することで血管痛を引き起こすだけでなく、ラジカル生成を介した遺伝毒性を発症する可能性があり、調製者への被曝を避けること、ならびに遮光して投与することの必要性が示唆された。

2. ゼレドロン酸水和物による低カルシウム血症の危険因子に関する臨床研究⁶⁾

ゼレドロン酸水和物(ZDA)は、多発性骨髄腫や固形がん骨転移による骨関連事象を防ぐため、広く臨床使用されている薬剤である。比較的安全性は高いが、低カルシウム血症の頻度は高く、市販後直後調査にてテタニー症状が出現した重篤例も報告されている。しかしながら、これまでにその危険因子について十分に解析されていない。本研究では、固形がん骨転移による骨病変に対してZDAを使用した患者において、低カルシウム血症発症と関連する因子を探索することを目的とした。

2006年8月～2009年1月の期間に、三重大学医学部附属病院(以下、当院と略す)においてZDAの初回投与を入院中に行った固形がん骨転移患者を対象とした。対象患者の性別、年齢、がん種、がんの骨転移数、ステロイド併用の有無、体重あたりの投与量、ZDA投与前のクレアチニンクリアランス、投与前の血清アルブミン値、投与前の補正血清カルシウム値、投与後21日までの血清カルシウム値の推移を後向きに調査した。ZDA投与後21日以内に、血清アルブミン値にて補正した血清カルシウム濃度が8.5 mg/dL未満に低下した患者を低カルシウム血症発症群とし、低カルシウム血症の発現と関連性のある要因について、ロジスティック回帰分析により評価した。なお、本研究は当院の倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号2005)。

多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、ZDA投与前の補正血清Ca濃度が9.5 mg/dL未満の場合、低カルシウム血症の発症リスクが有意に高く(オッズ比22.0, $p<0.01$)、さらに、副腎皮質ステロイド剤の併用も低カルシウム血症の発症リスクを上昇させることが明らかとなった(オッズ比11.9, $p<0.05$)。一方、前立腺がんでは、低カルシウム血症の発症リスクが有意に低かった(オッズ比0.06, $p<0.05$)(Table 1)。

副腎皮質ステロイドは、腸管からのカルシウムの吸収を低下させることで血中カルシウム濃度を低下させるこ

とや、尿細管からのカルシウムの再吸収を低下させることが知られている⁷⁾。そのため、副腎皮質ホルモンを併用している患者では、ZDA投与後に低カルシウム血症が発症する危険性が高いと考えられる。また、前立腺がんは造骨性転移を起こす代表的ながんであり、溶骨性転移に比べ骨吸収が活性化されていない。そのため、溶骨性の病変をもつ患者に比べ副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌は保持されており、ZDAによる低カルシウム血症が起こりにくかったと推察される。最近、骨転移をもつ前立腺がんの患者に対するZDAの早期投与の有用性が報告されており⁸⁾、低カルシウム血症の発症頻度が低いことも治療継続性が良いことに関係しているものと考えられる。

3. ボルテゾミブとイトラコナゾールの相互作用に関する臨床研究⁹⁾

プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブは優れた抗がん作用をもち、現在、多発性骨髄腫の生存期間延長に向けて最も期待されている薬剤の一つである。しかしながら、用量規制因子である末梢神経障害は約40%に発現し、患者のQOLを著しく低下させる。また、血小板減少症についても比較的頻度の高い有害反応である。ボルテゾミブの代謝には主にCYP3A4、CYP2C19、およびCYP1A2が関与しており、これらの酵素阻害や誘導によりボルテゾミブのPK/PDが影響を受ける可能性がある。ボルテゾミブは胆汁および腎排泄される薬剤であるが、排泄物中の代謝物の割合は不明であるため、代謝過程における相互作用がどの程度臨床的に重要であるかは不明である。これまでに、CYP3A4の強力な阻害剤であるケトコナゾールは、ヒトにおいてボルテゾミブのAUC(薬物血中濃度-時間曲線下面積)を35%上昇させることが報告されており¹⁰⁾、これがボルテゾミブで唯一立証されている相互作用である。このことから、CYP3A4を強力に阻害する薬剤では、ボルテゾミブの代謝が阻害され有害反応の発現が問題となる可能性がある。また、最近

Table 1. Multivariate logistic regression analysis on the risk factors for hypocalcemia after zoledronic acid administration (n=49).

Factors	Odds Ratio	95% confidence interval	P value
Age	1.01	0.90 - 1.13	0.26
Male	0.50	0.05 - 4.75	0.76
Prostate cancer	0.06	<0.01 - 0.99	<0.05
Number of bone metastasis less than 2	0.81	0.08 - 8.42	0.86
Co-administration of corticosteroid	11.9	1.09 - 129	<0.05
Serum albumin concentration before zoledronic acid therapy	2.21	0.30 - 16.2	0.43
Creatinine clearance before zoledronic acid therapy	0.99	0.95 - 1.03	0.54
Serum calcium concentration less than 9.5 mg/dL before zoledronic acid therapy ^a	22.0	3.23 - 150	<0.01
Serum alkaline phosphatase (U/L)	1.00	1.00 - 1.00	0.33

^a Serum calcium concentration is adjusted by serum albumin concentration.

Table 2. Patient characteristics and effect of bortezomib plus dexamethasone therapy on changes in peripheral neuropathy grade and platelet count.

No	Sex/ Age (yrs)	Multiple Myeloma stage	Treatment History Before Bortezomib	Concomitant Itraconazole	Peripheral Neuropathy Grade ^a		Platelet Count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Platelet Transfusion Administered ^b
					Before Treatment	During Treatment	Before Treatment	During Treatment	
1	M/35	IIA	MP, VAD, Auto-PBSC-T	No	1	1	230	122	No
2	F/78	IIIA	MP	No	1	1	76	58	No
3	F/66	IA	VAD, Auto-PBSC-T	No	0	0	244	152	No
4	M/61	IIIA	MP, VAD, Auto-PBSC-T	Yes	0	2	74	16 ^c	Days
5	M/52	IIA	MP, ROAD, VAD	Yes	1	2	12 ^c	15 ^c	13,14,16,17,20 Days -3, 0,2,3,5,8,11,14 ,17,20
6	M/56	IIIA	MP, VAD, Auto-PBSC-T	Yes	1	2	104	17 ^c	Day 16

MP = melphalan + prednisolone; VAD = vincristine, doxorubicin + dexamethasone; auto-PBSC-T = autologous peripheral blood stem cell transplantation; ROAD = ranimustine, vincristine, melphalan + dexamethasone.

^a Peripheral neuropathy was evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

^b Platelet transfusion on indicated days relative to the first course of bortezomib therapy.

^c Grade 4 thrombocytopenia.

Table 3. Relationship between peripheral neuropathy and bortezomib therapy based on the Naranjo adverse drug reaction probability scale and Horn drug interaction probability scale scores.

Patient No.	Concomitant Use of CYP3A4 or CYP2C19 inhibitor	Probability Scores	
		Naranjo ^a	Horn ^b
3	Lansoprazole	0	-2
4	Itraconazole	8	5
5	Itraconazole	6	6
6	Itraconazole	6	6
6	Lansoprazole	6	-2

^a Adverse drug reaction scale: > 9 – definite, 5-8 – probable, 1-4 – possible, 0 < doubtful

^b Drug interaction scale: > 9 – definite, 5-8 – probable, 2-4 – possible, 2 < doubtful

の報告では、CYP2C19を阻害するオメプラゾールは、ボルテゾミブの代謝に影響を与えなかったことが報告されている¹¹⁾。本研究では、CYP3A4の阻害剤であるイトラコナゾールおよびCYP2C19の阻害剤であるランソプラゾールとボルテゾミブとの相互作用について評価した。

2008年7月から2008年12月までに当院血液内科にてボルテゾミブ+デキサメタゾン併用療法を施行された日本人多発骨髄腫患者6名(男性4名、女性2名)を対象とした。調査期間はボルテゾミブ+デキサメタゾン併用療法1コース終了後までとし、有害反応は有害事象共通用語規準v3.0(JCOG/JSCO版)により評価した。ボルテゾミブと有害反応との因果関係はNaranjo adverse drug reaction probability scale(ADR scale)、薬物間相互作用についてはHorn drug interaction probability scale(DI scale)を用いた。なお、本研究は当院の倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号2042)。

Table 2に対象患者6名の背景とボルテゾミブ投与前

後における末梢神経障害のグレードおよび血小板数を示す。ボルテゾミブの治療期間中、3名の患者が末梢神経障害を発症または悪化(いずれもグレード2)しており、すべての患者がイトラコナゾールを併用していた。また、末梢神経障害を発症または悪化した3名のうち2名は、ボルテゾミブ中止後に末梢神経障害は改善した。ADR scaleおよびDI scaleより、それら3名の有害反応はボルテゾミブとの関連性があり、また、イトラコナゾールとの相互作用との関連性が示唆された(**Table 3**)。さらに、イトラコナゾールを併用していた3名は、ボルテゾミブ投与中にグレード4の血小板減少を発症しており、治療継続のために血小板輸血を必要とした(**Table 3**)。一方、ランソプラゾールとボルテゾミブとの相互作用のDI scaleは、2名の患者でいずれも-2点であり、両者の相互作用の可能性は否定的であった(**Table 3**)。

ヒト肝ミクロソームを用いたボルテゾミブの代謝阻害実験では、CYP3A4およびCYP2C19の代謝への寄与率はそれぞれ69.8–79.0%、23.0–33.5%と報告されており、

CYP3A4の寄与が大きいことが予想される¹²⁾。また、イトラコナゾールによるCYP3A4の50%代謝阻害濃度(IC₅₀)は0.0326μMであり¹³⁾、この濃度はインタビューフォームに記載されている200mgを単回投与した場合のイトラコナゾールの血中ピーク濃度(0.412μM)に比べてはるかに低濃度である。さらに、イトラコナゾールの代謝物であるN-デスアルキルイトラコナゾール、ハイドロキシイトラコナゾール、ケトイトラコナゾールもCYP3A4の阻害活性を有し、基質薬剤の代謝低下に大きく関与する可能性が報告されている¹⁴⁾。

以上の結果より、イトラコナゾールはボルテゾミブの代謝を阻害し、末梢神経障害や血小板減少等の有害反応のリスクを高める可能性が高いため、併用時にはボルテゾミブの有害反応の徴候に十分注意する必要があると考えられた。

4. カルボプラチンによる過敏症の危険因子に関する臨床研究¹⁵⁾

カルボプラチンは効果的かつ忍容性の高い抗がん剤であるが、投与回数を重ねるとアナフィラキシー様症状を発症する危険性が高まる。特に、投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著であり¹⁶⁾、予測不能かつ意識消失・呼吸困難等の重篤な症状を呈する場合があることから臨床問題となっている。これまでに、カルボプラチン過敏症の危険因子に関して、12カ月以上の休薬期間後の再投与、卵巣がん患者、薬物アレルギーの既往、カルボプラチンの1回あたりの投与量ならびに蓄積投与量が報告されているが¹⁷⁻²⁰⁾、8コース目以降に発症する過敏症の危険因子とその寄与の大きさについて検討した報告はこれまでにない。本研究では、これまでに報告されてい

る過敏症の危険因子を踏まえ、8コース目以降に発症する過敏症の危険因子について検討を行った。

対象患者は、当院産科婦人科病棟において、2006年3月から2009年7月までにカルボプラチンを8回以上投与した患者56名(過敏症発症者13名、非発症者43名)とした。医師・看護カルテおよび薬剤管理指導記録の情報に基づき、年齢、がん種、カルボプラチンの投与回数、8コース目以降の最大投与量、累積投与量、再投与までの休薬期間、アレルギー歴を調査し、過敏症の発症と関連する要因について統計学的に検討を行った。なお、本研究は当院の倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号2041)。

Table 4にカルボプラチンによる過敏症を発症した13名の患者背景を示す。過敏症を発症した患者は卵巣がん10名、子宮頸がん2名、子宮体がん1名であり、パクリタキセルとの併用療法であるTC療法(weekly-TC療法を含む)施行中に発症した患者は10名であった。これらの患者は8-22コース目で過敏症を発症しており、中には、呼吸困難、血圧低下、意識消失を伴うショック症状を呈したグレード4以上(アナフィラキシーの臨床的重症度²¹⁾)のアナフィラキシー様症状の患者が4名みられた。この4名の患者のカルボプラチン再投与までの休薬期間は、26、18、20、19カ月であった。**Table 5**にロジスティック多変量解析によりカルボプラチンの過敏症の危険因子について解析した結果を示す。カルボプラチンの8コース目以降の最大投与量および再投与までの休薬期間については、データが正規分布を示さなかったため、ROC(Receiver-Operator Characteristics)解析により過敏症発症のカットオフ値を算出し、得られた値、それぞれ650mg、13カ月を用いて多変量解析を行った。その

Table 4. Characteristics of the 13 patients who developed carboplatin-related hypersensitivity reactions.

Age	Cancer type	Therapy regimen ^a	No. of cycles to first HR	Maximum dose of CBDCA (mg) ^b	Cumulative dose of CBDCA (mg)	CBDCA-free interval (month)	Symptoms of HR
57	Ovarian	CPT-11 + CBDCA	13	700	6,800	2	red flare, pruritus
42	Ovarian	TC	15	450	10,500	26	respiratory discomfort, decreased BP
44	Ovarian	TC	19	660	11,880	18	hives
51	Ovarian	TC	21	650	9,450	19	red flare, pruritus
80	Ovarian	TC	15	400	5,170	18	shock
71	Ovarian	CPT-11 + CBDCA	19	650	10,300	14	red flare, pruritus
62	Ovarian	w-TC	8	200	4,130	2	pharynx complaint
51	Ovarian	TC	22	590	6,900	1	pruritus, malaise
42	Cervical	TC	13	750	7,800	0	red flare
55	Cervical	TC	15	450	4,550	0	pruritus
64	Endometrial	TC	22	450	9,900	20	red flare, decreased BP
74	Ovarian	CPT-11 + CBDCA	19	530	8,195	19	shock
81	Ovarian	TC	15	550	8,100	15	red flare, facial flush

CBDCA: carboplatin, CPT-11: irinotecan hydrochloride, TC: combination therapy of paclitaxel and carboplatin, w-TC: weekly TC therapy, HR: hypersensitivity reactions, BP: blood pressure

^aTherapy regimens when carboplatin-related hypersensitivity first developed.

^bMaximum dose of carboplatin after 7 cycles of carboplatin therapy.

Table 5. Multivariate logistic regression analysis of the risk factors for carboplatin-related hypersensitivity reactions (n=56).

Factors	Odds Ratio	95% confidence interval	P value
Age (years)	0.93	0.85 - 1.03	0.15
Endometrial cancer	0.12	0.01 - 1.93	0.14
Number of CBDCA administration	1.01	0.88 - 1.16	0.91
Maximum dose of CBDCA > 650 (mg) ^a	9.52	1.04 - 93.9	< 0.05
Cumulative dose of CBDCA (mg)	1.00	1.00 - 1.00	0.37
CBDCA -free interval > 13 (month)	22.2	2.57 - 192	< 0.01
History of drug or food allergy	0.86	0.14 - 5.36	0.87

CBDCA: carboplatin

^a Maximum dose/body of carboplatin after 7 cycles of carboplatin-based regimens.

結果、過敏症の発症には、1回あたり650mgを超えるカルボプラチン投与量(オッズ比9.52)、ならびに13カ月を超える休薬期間からの再投与(オッズ比22.2)との関連性が示唆された。しかしながら、これまでに報告された危険因子である、卵巣がん患者、薬物アレルギーの既往、カルボプラチンの累積投与量については、本研究では関連性を見出すことはできなかった。

これまでのカルボプラチンの過敏症の危険因子を探索する研究では、カルボプラチンの投与が8コース未満の患者も研究対象に含まれているため、今後それらの患者が過敏症を起こす可能性を含んだ状況での解析であった¹⁷⁻²⁰⁾。本研究における対象患者は、カルボプラチンの投与が8コース以上の患者であり、発症者13名と非発症者43名のコース数の平均値はそれぞれ 16.5 ± 4.1 コース、 16.5 ± 9.3 コースと両群間で差がなかったことから、遅発性の過敏症の危険因子に関して信頼性の高いデータが得られたものと考えられる。また、これまでに、12カ月以上の休薬期間後の再投与を危険因子とする報告¹⁷⁾や、過敏症発症群の一回あたりの平均投与量(614.8mg/回)が非発症群(500.0mg/回)に比べ有意に多かったとする報告があり¹⁹⁾、本研究結果はこれらの結果からも支持される解析結果であった。また、グレード4以上のアナフィラキシー様症状は18カ月以上の休薬期間からの投与再開時に発症しており、これらの危険因子について把握しておくことは、カルボプラチンによる治療の安全実施につながるものと考えられる。

最 後 に

がん薬物療法を安全に実施するためには、薬剤師が薬の専門家として関わる場所が多く、有害反応の予防対策を含む抗がん剤の投与スケジュールの確認、抗がん剤の調製、患者指導、有害反応の確認等、多岐にわたる。これらの業務に日々関わり、問題解決に向けて真摯に取り組むことにより、臨床現場で応用可能な新たなエビデンスを構築する機会が生まれる。本総説の中で紹介した

ボルテゾミブとイトラコナゾールの相互作用に関する報告は、薬物動態学の観点から解析した薬剤師ならではの臨床研究であるが、本研究の概要は、米国の多数の医療施設が使用するエビデンスに基づいた包括的医薬品情報システム(DRUGDEX[®], Thomson Reuters Inc.)にも新たに追記されており(2010年9月現在)、医療従事者が注意すべき相互作用として広く情報発信されている。今後がん薬物療法の安全実施に関する研究を展開して、医療の質向上につながるエビデンスを構築していきたいと考えている。

謝辞 研究の全般にわたりご助言、ご指導を賜りました三重大学医学部附属病院薬剤部 奥田真弘教授、そして、分子生物学的研究のご指導を頂きました三重大学医学部衛生学(現：鈴鹿医療科学大学薬学部長)川西正祐教授、三重大学医学部衛生学 平工雄介先生に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) J.K. Horton, M.F. Stevens, A new light on the photo-decomposition of the antitumour drug DTIC, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 808-811 (1981).
- 2) O.M. Koriech, V.S. Shukla, Dacarbazine (DTIC) in malignant melanoma: reduced toxicity with protection from light, *Clin. Radiol.*, **32**, 53-55 (1981).
- 3) T. Iwamoto, Y. Hiraku, M. Okuda, S. Kawanishi, Mechanism of UVA-dependent DNA damage induced by an antitumor drug dacarbazine in relation to its photogenotoxicity, *Pharm. Res.*, **25**, 598-604 (2008).
- 4) M. Asahi, R. Matsushita, M. Kawahara, T. Ishida, C. Emoto, N. Suzuki, O. Kataoka, C. Mukai, M. Hanaoka, J. Ishizaki, K. Yokogawa, K. Miyamoto, Causative agent of vascular pain among photodegradation products of dacarbazine, *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 1117-1122 (2002).
- 5) B. Kersten, P. Kasper, S.Y. Brendler-Schwaab, L. Müller, Use of the photo-micronucleus assay in Chinese hamster V79 cells to study photochemical genotoxicity, *Mutat. Res.*, **519**, 49-66

- (2002).
- 6) M. Hanamura, T. Iwamoto, N. Soga, Y. Sugimura, M. Okuda, 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).
 - 7) R. Ziegler, C. Kasperk, Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment, *Steroids*, **63**, 344–348 (1998).
 - 8) M. Tucci, A. Mosca, G. Lamanna, F. Porpiglia, M. Terzolo, F. Vana, C. Cracco, L. Russo, G. Gorzegno, M. Tampellini, M. Torta, G. Reimondo, M. Poggio, R.M. Scarpa, A. Angeli, L. Dogliotti, A. Berruti, Prognostic significance of disordered calcium metabolism in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **12**, 94–99 (2009).
 - 9) T. Iwamoto, M. Ishibashi, A. Fujieda, M. Masuya, N. Katayama, M. Okuda, Concomitant use of itraconazole, a CYP3A4 inhibitor, increases the severity of peripheral neuropathy and thrombocytopenia induced by a proteasome inhibitor, bortezomib, *Pharmacotherapy*, **30**, 661–665 (2010).
 - 10) K. Venkatakrishnan, M. Rader, R.K. Ramanathan, S. Ramalingam, E. Chen, W. Riordan, W. Trepicchio, M. Cooper, M. Karol, L. von Moltke, R. Neuwirth, M. Egorin, G. Chatta, Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib in patients with advanced solid tumors : a prospective, multi-center, open-label, randomized, two-way crossover drug-drug interaction study, *Clin. Ther.*, **31**, 2444–2458 (2009).
 - 11) D.I. Quinn, J. Nemunaitis, J. Fuloria, C.D. Britten, N. Gabrail, L. Yee, M. Acharya, K. Chan, N. Cohen, A. Dudov, Effect of the cytochrome P450 2C19 inhibitor omeprazole on the pharmacokinetics and safety profile of bortezomib in patients with advanced solid tumours, non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma, *Clin. Pharmacokinet.*, **48**, 199–209 (2009).
 - 12) V. Uttamsingh, C. Lu, G. Miwa, L.S. Gan. Relative contributions of the five major human cytochromes P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4, to the hepatic metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib, *Drug Metab. Dispos.*, **33**, 1723–1728 (2005).
 - 13) T. Sakaeda, K. Iwaki, M. Kakumoto, M. Nishikawa, T. Niwa, J.S. Jin, T. Nakamura, K. Nishiguchi, N. Okamura, K. Okumura, Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs, *J. Pharm. Pharmacol.*, **57**, 759–764 (2005).
 - 14) I.E. Templeton, K.E. Thummel, E.D. Kharasch, K.L. Kunze, C. Hoffer, W.L. Nelson, N. Isoherranen, Contribution of itraconazole metabolites to inhibition of CYP3A4 in vivo, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**, 77–85 (2008).
 - 15) H. Sugimoto, T. Iwamoto, Y. Murashima, T. Tabata, N. Sagawa, M. Okuda, Risk factors contributing to the development of carboplatin-related delayed hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic cancers, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **67**, 415–419 (2011).
 - 16) M. Markman, A. Kennedy, K. Webster, P. Elson, G. Peterson, B. Kulp, J. Belinson, Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 1141–1145 (1999).
 - 17) J.R. Schwartz, C. Bandera, A. Bradley, L. Brard, R. Legare, C.O. Granai, D.S. Dizon, Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital, *Gynecol. Oncol.*, **105**, 81–83 (2007).
 - 18) M. Navo, A. Kunthur, M.L. Badell, L.W. Coffey 2nd, M. Markman, J. Brown, J.A. Smith, Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients, *Gynecol. Oncol.*, **103**, 608–613 (2006).
 - 19) H. Koshiba, K. Hosokawa, A. Kubo, Y. Miyagi, T. Oda, Y. Miyagi, A. Watanabe, H. Honjo, Incidence of carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies, *Int. J. Gynecol. Cancer*, **19**, 460–465 (2009).
 - 20) J.B. Weidmann, N. Mulleneisen, P. Bojko, N. Niederle, Hypersensitivity reactions to carboplatin. Report of two patients, review of the literature, and discussion of diagnostic procedures and management, *Cancer*, **73**, 2218–2222 (1994).
 - 21) H.A. Sampson, Anaphylaxis and emergency treatment, *Pediatrics*, **111**, 1601–1608 (2003).