がん化学療法による好中球減少症の リスクファクターに関する研究

矢野 良一*

福井大学医学部附属病院薬剤部

Risk Factors of Severe Neutropenia during Cancer Chemotherapy

Ryoichi Yano*

Department of Pharmacy, University of Fukui Hospital

〔 Received November 11, 2013 〕
〔 Accepted April 2, 2014 〕

Because neutropenia involves susceptibility to severe infection, appropriate management of neutropenia is required during cancer chemotherapy. Assessing individual patients' background to identify those at high risk is an important step. A systematic review of the literature was performed to overview recent findings about neutropenia risk factors. Type of cancer, treatment regimen, patient age, gender, performance status, comorbidities, laboratory abnormalities, prior therapies and some genetic polymorphisms were reported as risk factors for neutropenic complications.

We have reported novel findings on the risk factor of severe neutropenia by using a pharmacoepidemiologic approach. One of them clarifies the increased risk by drug-drug interaction between vinorelbine and clarithromycin. Patients who were administered clarithromycin during chemotherapy with vinorelbine were at 4.52-times higher risk for severe neutropenia compared with patients who were administered vinorelbine alone. Another study reveals ethnic diversity in docetaxel toxicity between Asian and non-Asian clinical studies using integrated analysis of published articles. Clinical trials conducted in Asia had 19.0 times higher risk on severe neutropenia compared with non-Asian trials. Pharmacists and clinicians should mention such ethnic diversity.

Like our studies, a pharmacoepidemiologic approach is useful for the clinical pharmacists' study that aims to identify risk factors on pharmacotherapy.

Key words — cancer chemotherapy, neutropenia, risk factors, drug-drug interaction, pharmacoethnicity, pharmacoepidemiology

はじめに

がん化学療法において、好中球減少症は発現頻度が高い副作用である。末梢血中の好中球数の減少は感染症の発症率と密接に関連しており、¹⁾ 重篤な好中球減少症は敗血症、深部臓器の感染症など致死的な感染症のリスクと関連するため多くの薬剤の用量規制因子となっている。好中球減少症は投与量の減少、治療の延期や中止など治療強度の低下に直結する。従って治療開始前に重篤な好中球減少症の発現リスクを評価し、適切なモニタリングと対処により重篤化を回避することは、感

染症による生命危機の回避に寄与するばかりでなく、治療計画の遵守につながり、結果的に患者にとって最良のアウトカム達成に貢献することが期待される。

著者らはこれまでに、がん化学療法による好中球減少症のリスクファクターに関する検討や適切なモニタリング方法に関する検討を進めてきた。そのうち、好中球減少症の適切なモニタリング方法に関する検討では、がん化学療法を施行された患者における末梢血中の白血球数と好中球分画の関係について検討を行い、白血球数の減少に伴って好中球分画の割合も低下すること、安易に白血

* 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

球数から好中球数を予測することは危険であることを報告した。²⁾ がん化学療法による好中球減少症のリスクファクターに関する検討は過去に数多く実施されている。本稿では、好中球減少症のリスクファクターに関する過去の研究について系統的に調査を行い、概略を紹介するとともに、これらの研究で十分に検討されていなかった薬物相互作用の問題、pharmacoeethnicityの問題という新たな視点について、我々の研究から得られた知見と今後の展望について述べる。

がん薬物療法による好中球減少症に関する過去の知見

がん薬物療法における既知の重篤な好中球減少症、および発熱性好中球減少症のリスクファクターについて、過去の研究によって得られた知見について系統的にレビューするために、PubMedで網羅的な文献検索を行い関連する研究報告を収集した。検索語として、antineoplastic agents [Mesh terms], antineoplastic combined chemotherapy protocols [Mesh terms], neutropenia [Mesh terms], neutropenic, risk factors [Mesh terms], logistic, model, prediction, predictive を用いた。最終の文献検索は2014年3月に行った。アウトカムとして重篤な (grade 3/4 または grade 4) 好中球減少症発現率、または発熱性好中球減少症発現率を採用し、そのリスクファクターについて検討が行われた研究を対象とした。総説、メタ解析、症例報告は対象から除外した。PubMed 検索によりヒットした976文献について論文のタイトルと要約を基にスクリーニングを行った。スクリーニングによって選択された論文について全文を精査し、また各文献の参考文献から追加を行い、最終的に45報が選択基準に合致した (表1)。³⁻⁴⁷⁾ これらの研究は統計解析の手法において、単変量解析の結果のみを報告したものと多変量解析の結果を報告したものに大別された。約半数が後向き研究であり、カルテなどの診療記録、診療情報データベース、臨床研究データの2次利用などが認められた。

がん化学療法による好中球減少症発現に影響を与える要因は、薬物・治療側の要因と、患者側の

要因に大別できる。薬物側の要因として、薬理作用、投与量や投与方法、薬物の物理化学的特性や薬物動態学的特性などが考えられる。一方、患者側の要因として、年齢、性別、全身状態 (performance status: PS)、栄養状態、嗜好、肝機能や腎機能、合併症、併用薬剤、過去の治療歴、薬物への感受性、遺伝的要因、人種などが考えられている。例えば、米国で乳がん、肺がん、大腸がんなどの患者を対象に実施された患者登録から3,760名のデータを用い、化学療法後の好中球減少関連事象 (好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少を伴う感染症) の発現リスクが検討されている。³⁹⁾ この研究では、年齢とがん種による調整が行われた結果、過去の化学療法実施歴、レジメンや治療強度、肝機能異常、腎機能異常、治療開始時の白血球数低値などが重篤な好中球減少症のリスク因子として挙げられている。また乳がん患者を対象とした複数の研究において、糖尿病や心血管系の合併症が重篤な好中球減少症または発熱性好中球減少症のリスクファクターとして挙げられている。^{35, 36, 40)}

性別は複数の研究で重篤な好中球減少症のリスクファクターとして報告されており、女性が男性よりも高いリスクを有していることが示唆されている。^{3, 4, 16, 21, 25)} しかし、性別が重篤な好中球減少症の発現率に影響を与えることについて、その明確な機序は明らかにされていない。アムルビシンの投与患者を対象にリスクファクターを検討したWatanabeら³⁾とMakiharaら⁴⁾は、それぞれ女性において重篤な好中球減少症のリスクが高いことを報告しているが、その機序に対する考察は異なっている。Watanabeらは同じ研究において重篤な好中球減少症のリスクファクターとして同定されたヘモグロビン濃度が女性において低値であることから、その関連性を考察しており、Makiharaらはアムルビシンの代謝過程における性差を可能性のある機序として挙げている。医薬品の副作用発現率について性差を報告した研究があり、^{48, 49)} また薬物代謝酵素やトランスポーターの活性、糸球体濾過速度、さらに体脂肪率の差に起因した分布容積の差などが性差の要因として考えられている。⁵⁰⁾

全身状態を表すPSはドセタキセル投与患者を対象としたOzawaらの検討¹⁷⁾で発熱性好中球減

表 1 重篤な好中球減少症、発熱性好中球減少症のリスクファクターを報告した研究

薬剤	レジメン	がん種	n	好中球減少症の評価項目	研究デザイン (データベース)	統計学的手法	同定されたリスク因子 (治療開始前に測定可能なもの)	文献 番号
アムルピシン	単剤	肺がん	61	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	女性、高用量、ヘマトクリット値 (低)	3)
	単剤	肺がん	103	Grade 4 好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	女性、高用量、体重減少	4)
	FOLFIRI	結腸直腸がん	73	Grade 3/4 骨髄毒性	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	UGT1A1 *6	5)
イリノタカン	FOLFIRI	結腸直腸がん	167	Grade 3/4 好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	UGT1A ハプロタイプ	6)
	イリノタカン + パクリタキセル イリノタカン + ゲムシタビン	非小細胞肺癌	77	Grade 4 好中球減少症	前向き臨床研究	単変量解析	UGT1A1 *6, *27	7)
	イリノタカン + 5-フルオロウラシル + 葉酸	結腸直腸がん	140	Grade 3/4 好中球減少症	前向き臨床研究	単変量ロジスティック回帰分析	UGT1A1 *28, ABCB1 3435	8)
単剤		結腸直腸がん、肺がん、 その他	55	Grade 3/4 好中球減少症	前向き臨床研究	単変量解析	ABCC2 *1A, ABCG2 ^{II} B, SLC01B1 *15・17	9)
	イリノタカン + シスプラチン	肺がん、胃がん、その他	62	Grade 3/4 好中球減少症	前向き臨床研究	単変量解析	ABCB1 *2 ABCG2 ^{II} B, SLC01B1 *15・17	9)
	イリノタカンを含む複数レジメン	結腸直腸がん、肺がん、 胃がん、その他	135	Grade 3/4 好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	UGT1A1 *6	10)
単剤		結腸直腸がん、肺がん、 膀胱がん、その他	131	Grade 3/4 好中球減少症	前向き臨床研究	重回帰分析	クレアチニンクリアランス (低)	11)
単剤		肺がん、胃食道がん、 結腸直腸がん、その他	65	Grade 4 好中球減少症	前向き臨床研究	単変量解析	UGT1A1 *28	12)
ゲムシタビン ± 経口抗悪性腫瘍薬		膀胱/胆管がん、乳がん、 肺がん、その他	151	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	喫煙歴 (なし)	13)
	単剤	膀胱がん	92	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	治療開始時の白血球数 (低), CA19-9 (低), 肝転移 (なし)	14)
	単剤	膀胱がん、胆道がん、その他	103	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	喫煙歴 (なし), 治療開始時の好中球数 (低)	15)
デモゾロミド		グリオーマ	680	Grade 3/4 骨髄毒性	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	女性: 前化学療法歴 (なし), 血清クレア チニン値 ($\geq 1 \text{ mg/dL}$), 治療開始 時の血小板数 $< 270000 / \text{mm}^3$, 体表 面積 ($< 2 \text{ m}^2$), 逆流性食道炎治療 薬併用 男性: 体表面積 ($\geq 2 \text{ m}^2$), ステロイド併 用なし, 下剤使用	16)

表 1 (つづき) 重篤な好中球減少症、発熱性好中球減少症のリスクファクターを報告した研究

薬剤	レジメン	がん種	n	好中球減少症の評価項目	研究デザイン (データソース)	統計学的手法	同定されたリスク因子 (治療開始前に測定可能なもの)	文献 番号
ドセタキセル	ドセタキセルを含む複数レジメン	乳がん、非小細胞肺癌がん、 頭頸部がん、その他	200	発熱性好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	PS (悪), AUC (大)	17)
	単剤	記載なし	113	Grade 3/4 好中球減少症, Grade 3/4 白血球減少症	後向き (バイオバンク)	単変量解析	ABCC2 (rs12762549), <i>SLCO1B3</i> (rs11045585)	18)
	単剤	乳がん、前立腺がん、 非小細胞肺癌がん、その他	56	発熱性好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	AUC (大), 治療開始時のリンパ球数 (低), フェリチン濃度 (低)	19)
	単剤	乳がん	771	発熱性好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	肝機能障害, 進行乳がんに対する前化学 療法歴 (≥ 2 レジメン)	20)
	単剤	非小細胞肺癌がん	59 ^{*)}	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (診療情報)	単変量解析	投与量 (> 20 mg/m ²), 女性, クラリスロ マイシン併用	21)
フッ化ピリミ ジン系薬剤	フルオロウラシル, カベシタピン を含む複数レジメン	結腸直腸がん	3043	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (臨床研究データ)	多変量ロジスティック回帰分析	地域 (欧米)	22)
	フルオロウラシル + シンスブラチン/ネダグラチン	食道がん	108	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	嘔声 (あり), 治療開始時の血小板数 (< 290000 /mm ³), シンスブラチン併用	23)
	フルオロウラシル, カベシタピン を含む複数レジメン	結腸直腸がん, 乳がん, その他	54	Grade 4 好中球減少症	前向き臨床研究	単変量解析	DPD 欠損, 女性	24)
マイト マイシン	マイトマイシン (HIPEC)	盲腸がん (腹腔播種)	117	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (臨床研究データ)	多変量ロジスティック回帰分析	女性, 高用量	25)
	カルボプラチン + パクリタキセル	非小細胞肺癌がん	529 ^{*)}	Grade 4 好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	有意な因子なし (日本で実施された 2 試験と 米国で実施された 1 試験の間で grade 3/4 好 中球減少症の発現率に有意な差を認めた.)	26)
複数の薬剤	FEC	乳がん	741	発熱性好中球減少症	後向き (診療情報)	単変量解析	治療開始前の白血球分画	27)
	AC	乳がん	311	Grade 4 好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	BMI, 治療開始時の好中球数, CYP3A5 (rs776746)	28)
	CMF	乳がん	31	Grade 3/4 好中球減少症	前向き臨床研究	多変量ロジスティック回帰分析	年齢, Nitrogen index	29)
	CHOP	悪性リンパ腫	89	好中球数 ≤ 250 /mm ³ または 発熱性好中球減少症	後向き (診療情報)	単変量解析	年齢 (≥ 65 歳), 治療開始時の LDH 値 (高)	30)
		悪性リンパ腫	145	Grade 4 好中球減少症および 発熱性好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量ロジスティック回帰分析	治療開始時の LDH 値 (高), 骨髄浸潤あり, 血清アルブミン値 (≤ 3.5 g/dL)	31)
		悪性リンパ腫	577	発熱性好中球減少症	後向き (診療情報)	多変量比例ハザード分析	年齢 (≥ 65 歳), 腎障害, 心血管障害, ヘモグロビン値 (< 12 g/dL), 治療強度 (高), 早期の G-CSF 使用なし	32)
	ピンクリスチンを含む複数のレジメン	HIV 関連リンパ腫	17	発熱性好中球減少症	後向き (診療情報)	GEE	年齢 (高), CD4+ 細胞数 (低), ハイリス クレジメン	33)
	複数のレジメン	結腸直腸がん, 乳がん, 肺がん, その他	6866	Grade 3/4 好中球減少症	後向き (バイオバンク)	GWAS	有意な因子なし	34)

表 1 (つづき) 重篤な好中球減少症, 発熱性好中球減少症のリスクファクターを報告した研究

薬剤	レジメン	がん種	n	好中球減少症の評価項目	研究デザイン (データソース)	統計学的手法	同定されたリスク因子 (治療開始前に測定可能なもの)	文献 番号
複数の薬剤		乳がん	7127	発熱性好中球減少症	後向き (診療データベース)	多変量Cox ハザード回帰分析	糖尿病, 心不全, がん罹患歴, 甲状腺疾患, 関節炎	35)
		乳がん, 悪性リンパ腫	583	発熱性好中球減少症	後向き (臨床研究データ)	PCA, MCA	がん種, レジメン, 肝酵素 (高), 血清クレアチニン (高), G-CSF 使用歴, 糖尿病合併	36)
		卵巣がん	140	Grade 4 好中球減少症	後向き (臨床研究データ)	多変量	治療プロトコル, 白人, 治療強度	37)
		子宮体がん, 卵巣がん	58	発熱性好中球減少症	後向き (診療情報)	ROC	PG-SGA	38)
		乳がん, 非小細胞肺癌がん, 悪性リンパ腫, その他	3760	Grade 4 好中球減少症, 発熱性好中球減少症	前向きコホート研究	多変量ロジスティック回帰分析	前化学療法歴, 肝機能異常, 腎機能異常, レジメン, 治療強度, 治療開始時の白血球数 (低)	39)
		乳がん	444	Grade 4 好中球減少症	前向き観察研究	多変量ロジスティック回帰分析	年齢 (高), 体重 (低), 治療強度, 治療サイクル数, 心血管系の合併症, 治療開始時の白血球数 (低), ビリルビン値 (高)	40)
	複数のレジメン	前立腺がん, 結腸直腸がん, 肺がん, 乳がん	58053	発熱性好中球減少症	後向き (診療データベース)	多変量ロジスティック回帰分析	病期, 合併症の数, レジメン, 治療開始時期	41)
		造血器腫瘍	266	発熱性好中球減少症	前向き臨床研究	GEE	レジメン, 原疾患, 骨髄浸潤 (あり), 体表面積 (低), 治療開始時の単球数 (低), ヘモグロビン値 (低)	42)
		非ホジキンリンパ腫	240	発熱性好中球減少症	前向き観察研究	多変量ロジスティック回帰分析	年齢 (高), シクロホスファミド投与量, 前化学療法歴, 最近の感染症, 血清アルブミン値 (< 35 g/L)	43)
		固形がん	107	発熱性好中球減少症	前向き臨床研究	単変量解析	PS, 炎症 (あり), 栄養状態 (低)	44)
		悪性リンパ腫	950	発熱性好中球減少症	後向き (臨床研究データ)	多変量ロジスティック回帰分析	ハイリスクレジメン, 治療開始時のリンパ球数 ($\leq 700/\text{mm}^3$)	45)
		悪性リンパ腫	101	Grade 4 好中球減少症, 発熱性好中球減少症	後向き (臨床研究データ)	多変量ロジスティック回帰分析	高用量シクロホスファミド, PS, p75-R-TNF	46)
		乳がん	174	発熱性好中球減少症	後向き (臨床研究データ)	単変量解析	PS, 第 1 サイクル, 骨髄浸潤 (あり)	47)

AC: ドキソルビン+シクロホスファミド療法, CHOP: シクロホスファミド+ドキソルビン+ビンクリスチン+プロリノテカン療法, CMF: シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル療法, FEC: フルオロウラシル+エピドキシロホスファミド療法, FOLFIRI: フルオロウラシル+イリノテカン療法, ABCBI: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1; ABCC2: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2; ABCG2: ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2; SLCO1B1: solute carrier organic anion transporter family, member 1B1; SLCO1B3: solute carrier organic anion transporter family, member 1B3; UGT1A: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A complex locus, CA19-9; carbonyl dehydrogenase, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, GEE: generalized estimate equation, GWAS: genom-wide association study, HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, MCA: multiple correspondence analysis, PCA: principal component analysis, PS: performance status, p75-R-TNF: tumor necrosis factor receptor with molecular weight of 75 kd. a) 治療サイクル数として, b) 日本で実施された 2 試験と米国で実施された 1 試験の被験者数合計として.

少症のリスクファクターとして、悪性リンパ腫の複数レジメンを対象とした Voog らの検討⁴⁶⁾において grade 4 好中球減少症および発熱性好中球減少症のリスクファクターとして報告されている。そのほかに複数の研究において PS は単変量解析の結果ではあるが統計学的に有意な因子として挙げられている。^{19, 44, 45, 47)}

治療開始前の臨床検査値は、重篤な好中球減少症または発熱性好中球減少症のリスクファクターとしての意義が数多く検討されている。薬物の代謝や排泄と関連する肝機能や腎機能関連の臨床検査値、^{11, 16, 20, 32, 34, 39, 40)} 治療開始前の骨髓機能や薬物の分布容積と関連する血球算定検査値^{3, 15, 16, 19, 27, 28, 32, 33, 39, 40, 42, 45)} 栄養状態や炎症関連の臨床検査値^{17, 29, 31, 38, 43-45)} などがリスクファクターとして報告されている。

さらに、イリノテカン塩酸塩における *UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1* のような薬物代謝酵素の遺伝子多型、および幾つかの薬物トランスポーターに関連した遺伝子多型が好中球減少症のリスク因子として同定されている。^{5-11), 13, 18, 24, 28)} 重篤な好中球減少症あるいは発熱性好中球減少症の発現と遺伝子多型の関連性が検討された研究のうち、Hazama ら⁵⁾ および Onoue ら¹⁰⁾ の報告のように既知の重要なリスクファクターの影響について考慮され、調整済みオッズ比が報告されている例もあるが、遺伝子多型の影響のみが単変量解析で検討されている研究も多く、結果を解釈する際には交絡因子の影響に注意が必要である。

そのほかに少数ではあるが、人種³⁵⁾、地域差^{22, 26)} を重篤な好中球減少症のリスクファクターとして報告した研究が見受けられる。

薬物相互作用による 好中球減少症リスクの増大

がん患者の多くが様々な合併症を持ちながら薬物療法を受けているなかで、薬物相互作用はがん治療に携わる薬剤師が適切に管理すべき重要な問題である。Riechelmann らはがん患者における薬物相互作用の危険性について報告している。⁵¹⁾ 調査対象となった外来通院患者 405 名のうち、27% の患者で 276 件の薬物相互作用の可能性がある組

み合わせが処方されており、そのうちの 36 件は抗悪性腫瘍薬と併用薬との薬物相互作用であった。そして、予測される薬物相互作用の影響に基づき、major, moderate, minor の 3 段階に分類した結果、臨床的に大きな影響が懸念される major と分類されるものは 25 件 (9%) に認められたこと、半数以上が薬物動態学的相互作用であったことが報告されている。従って、併用薬剤がコントロールされていない臨床データを基にした研究では、重篤な好中球減少症や発熱性好中球減少症の発現リスクに対する薬物相互作用の影響は無視できない可能性があるが、表 1 に示した研究において併用薬剤の影響はほとんど検討されていないのが現状であった。

著者らはビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬のビノレルビンと抗菌薬のクラリスロマイシンを併用すると、重篤な好中球減少症のリスクが 4.52 倍高くなることを報告した。²¹⁾ この研究は、呼吸器内科病棟を担当していた薬剤師が、ビノレルビンによる重篤な骨髓抑制を経験し、同じようにビノレルビンが投与されても大きな副作用が現れなかったほかの患者との相違点に興味を持ったことが発端となった。カルテを詳細に調査した結果、併用薬剤のなかにクラリスロマイシンが含まれる患者において、好中球減少症が重篤化している印象を持った。

ビンカアルカロイド系の抗悪性腫瘍薬であるビノレルビンは、その投与によって用量依存的に好中球減少をはじめとする骨髓抑制を起こすことが知られており、好中球減少症が本薬の用量規制因子である。非小細胞肺癌、乳がんに効果が認められているビノレルビンは、国内で実施された非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、69.2% の患者に grade 3 以上の重篤な好中球減少が発現した。⁵²⁾ ヒトの体内においてビノレルビンは肝薬物代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) 3A で代謝され、体外に排泄されと考えられている。^{53, 54)} またビノレルビンは P 糖タンパク質によって細胞内から細胞外に輸送される基質であることも明らかとなっている。^{55, 56)}

クラリスロマイシンは 14 員環骨格を持つマクロライド系抗生物質であり、呼吸器感染症など

種々の感染症治療に用いられるほか、本薬に見られる抗炎症作用を期待して、慢性呼吸器疾患患者等に対しても使用されることが多い薬剤である。⁵⁷⁾ マクロライド系抗生物質は CYP3A と結合し、その活性を不可逆的に阻害すること、⁵⁸⁾ また、P 糖タンパク質の阻害剤としても知られている。^{59, 60)}

文献を調査した結果、ビノレルビンとクラリスロマイシンの薬物相互作用を直接報告した研究はなかった。そこで、より詳細な検討を行いビノレルビンとクラリスロマイシンの薬物相互作用の可能性について、薬物相互作用の有無だけでなく、オッズ比を算出し、実際にどの程度の上昇と臨床的な影響が予想されるのかを定量的に検証を行う研究を計画した。

研究材料として、福井大学医学部附属病院の病院情報システムに蓄積された投薬、臨床検査などの情報を用いた。2003 年 5 月 30 日～2008 年 1 月 31 日までの間、ビノレルビンの投与を受けた非小細胞肺癌患者を対象とした。28 日間を 1 コースの治療期間と定義し、そのほかの影響因子として、年齢や性別、肝機能、腎機能と関連する臨床検査値等の患者背景因子、ビノレルビンの投与量、CYP3A 阻害薬の併用、ほかの抗悪性腫瘍薬の併用、過去の重篤な好中球減少症発現歴、過去の抗悪性腫瘍薬投与歴を調査した。これらの変動因子に対する曝露の有無によってコホートを定義し、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver3.0 による grade 3 以上の重篤な好中球減少症をアウトカムとして、その発現リスクをオッズ比として算出した。本研究では、がん化学療法による好中球減少症について既知で重要なリスクファクターである PS に関する情報をカルテから正確に得ることができなかった。そのため、多変量解析による調整は適切ではないと考えて実施せず、単変量解析のみを実施した。

25 名の患者における 59 コースを解析対象とした。クラリスロマイシンが併用された 19 コースでは、12 コース (63.2%) において grade 3 以上の重篤な好中球減少症が認められたのに対して、クラリスロマイシンを併用しなかった 40 コースでは 11 コース (27.5%) において重篤な好中球減少症が認められており (図 1)、クラリスロマ

図 1 クラリスロマイシンがビノレルビンによる重篤な好中球減少症発現リスクに与える影響

□ grade 3, ■ grade 4. CAM (-): クラリスロマイシン併用なし群, CAM (+): クラリスロマイシン併用あり群. 文献 21) より改変.

イシンの併用によって重篤な好中球減少症を発現する割合が増加していた。特に、クラリスロマイシン併用群では grade 4 の好中球減少症発現率が非併用群と比較して高くなっていた (31.6% vs 2.5%; $P = 0.0033$)。

クラリスロマイシン併用群と非併用群の背景因子を比較すると、クラリスロマイシン併用群では年齢の中央値が統計学的に有意に高く ($P < 0.05$, Mann-Whitney の U 検定)、また統計学的な有意差はないものの女性の割合が高い傾向およびクレアチニンクリアランスが低い傾向を示していた (表 2)。重篤な好中球減少症の発現に影響する因子を探索する目的で単変量解析を行った結果、ビノレルビンの投与量、クラリスロマイシン併用の有無、女性について重篤な骨髄抑制の発現との関連が示唆され、それぞれのオッズ比 (95% 信頼区間) は 0.07 (0.01–0.59), 4.52 (1.41–14.45), 4.55 (1.39–14.29) であった (表 3)。

以上の結果から、ビノレルビンとクラリスロマイシンを併用することによって、重篤な好中球減少症のリスクが高まる可能性が示唆された。一方、クラリスロマイシン併用群で女性の割合が高い傾向にあったこと、高齢者が多かったことが結果に

表2 クラリスロマイシン併用の有無による背景因子の分布

	クラリスロマイシン 併用あり (19 コース)	クラリスロマイシン 併用なし (40 コース)	
男性 / 女性 (コース数)	12 / 7	30 / 10	NS ^{b)}
年齢 (歳) ^{a)}	74 (68 - 74)	61 (57 - 68)	$P = 0.032$ ^{c)}
ビノレルビン投与量 (mg/m^2) ^{a)}	23.8 (22.7 - 24.8)	22.6 (20.4 - 24.2)	NS ^{c)}
総ビリルビン (mg/dL) ^{a)}	0.6 (0.4 - 0.7)	0.5 (0.4 - 0.675)	NS ^{c)}
AST (単位/L) ^{a)}	24 (21 - 28)	20 (16.25 - 26)	NS ^{c)}
クレアチニンクリアランス (mL/min) ^{a)}	58.7 (52.4 - 74.0)	87.3 (46.6 - 97.9)	NS ^{c)}
治療開始時の好中球数 (cells/mm^3) ^{a)}	3800 (2464 - 4950)	2963 (2231 - 4961)	NS ^{c)}
過去の化学療法歴あり (コース数)	10	31	NS ^{b)}
過去の grade 3/4 好中球減少症発現歴あり (コース数)	6	13	NS ^{b)}
他の抗がん剤併用あり (コース数)	6	9	NS ^{b)}
クラリスロマイシン以外の CYP3A4 阻害薬併用あり (コース数)	4	7	NS ^{b)}

AST: aspartate aminotransferase, NS: not significant. a) 中央値 (25th-75th パーセンタイル), b) Fisher の正確確率検定, c) Mann-Whitney の U 検定. 文献 21) より改変引用.

表3 ビノレルビンによる重篤な好中球減少症のリスクファクター

	オッズ比	95%信頼区間	P
ビノレルビン投与量 ($< 20 \text{ mg}/\text{m}^2$)	0.07	0.01 - 0.59	0.005
クラリスロマイシン併用	4.52	1.41 - 14.45	0.012
その他の CYP3A 阻害薬	0.29	0.06 - 1.47	0.174
化学療法歴あり	0.3	0.07 - 1.21	0.126
Grade 3 以上の好中球減少症歴あり	1.24	0.37 - 4.18	0.762
年齢 (> 65 歳)	1.36	0.47 - 3.96	0.595
女性	4.55	1.39 - 14.29	0.017
治療前の好中球数	1.88	0.64 - 5.51	0.292
AST	0.38	0.04 - 3.61	0.639
総ビリルビン	2.15	0.71 - 6.52	0.265
クレアチニンクリアランス	0.71	0.22 - 2.52	0.773

AST: aspartate aminotransferase. 文献 21) より改変引用

影響している可能性は否定できず、単変量解析のみを実施した本研究の限界であると考えられる。また、同一患者であっても、治療コースごとに独立したサンプルとして解析を行っていることから、治療回数を重ねた患者の存在がバイアスとなって結果に影響を与えている懸念が残る。実際に、本研究の解析対象のなかに、ビノレルビンを 10 コース投与された女性がおり、そのうち 9 コースで grade 3 の好中球減少症を認めていた。本患者においてクラリスロマイシンは 3 コースで併用されており、いずれも grade 3 の好中球減少症を発現していた。このように、本研究はサンプリングと解析方法の点でバイアスや交絡の影響を完全には否定できず、得られたオッズ比の解釈において注意すべき点があると考えられる。

女性がビノレルビンによる重篤な好中球減少症のリスクファクターとして抽出されている点につ

いて、先述のようにサンプリング方法に伴うバイアス、あるいはクラリスロマイシン併用との交絡といった可能性は否定できない。そのほかに、薬物動態や造血細胞における感受性の男女差などが可能性として挙げられるものの、それを裏付けるようなデータは現時点で報告されておらず、詳細は不明である。

ビノレルビンの投与量を減量せず、 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以上の投与量で用いることは重篤な好中球減少症のリスクファクターの 1 つであると考えられた。また、ビノレルビンの投与量が $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以上であった 46 コースのうち、クラリスロマイシンは 15 コースで併用されており、そのうちの 12 コース (80%) で重篤な好中球減少症が発現していたが、クラリスロマイシンが併用されなかった 31 コースのうち重篤な好中球減少症が発症したのは 11 コース (44.5%) であった。このことか

らも、クラリスロマイシンの併用が重要なリスクファクターであることが推察される。クラリスロマイシンを投与中の患者においてビノレルビンの投与が予定された場合、対応策としてクラリスロマイシンの中止とビノレルビンの減量が考え得る。ビノレルビンの投与量が 20 mg/m^2 未満に減量されていた例では、クラリスロマイシン併用の有無や性別にかかわらず重篤な好中球減少症が発現していなかったことから、減量は重篤な好中球減少症のリスク回避という点では有効かもしれない。しかしながら、減量による治療効果への影響など不明確な点があり、安易には推奨できない。現時点ではクラリスロマイシンを中止することが現実的な対応であると考え。著者の所属施設では注射抗がん剤を投与予定の患者全員について、薬剤師が治療前日にカルテの確認を行い、臨床検査値、併用薬剤、投与量や投与間隔などに問題がないことを確認している。ビノレルビンの投与が予定されている患者では、クラリスロマイシン併用の有無を確認し、クラリスロマイシンを服用中の患者においては処方医に処方提案を行うことによって併用を回避することで重篤な好中球減少症の発現を防止している。当院の場合、クラリスロマイシンは抗菌薬としての投与目的よりも、慢性気道炎症の改善など副次的な作用を目的に使用されていることが多い。重篤な好中球減少症による化学療法の遅延や感染症のリスクを回避する重要性について処方医に説明することによって、クラリスロマイシン中止の提案に対しての受け入れは良好である。

本研究のデザインとして、我々は後向きコホート研究のデザインを用いた。この方法は、すでに存在する母集団を対象に検討が行えること、予測因子の測定が完了しており、測定時にバイアスが生じにくいこと、コントロール群との比較からオッズ比を算出することができることが利点である。一方、前向きの研究デザインと比較した場合の弱点として、重要な変動因子が測定されていなかったり、測定の質に問題があったりするなど予測因子の内容や質のコントロールが不可能である点が挙げられる。後向きコホート研究は、結果の解釈に際し上記の点を踏まえつつ慎重な判断が求

められるものの、既存の診療情報を活用した薬物療法のリスク評価方法として活用していくべきであると考え。

好中球減少症のリスクに対する人種差の影響

医薬品開発を効率化するため、臨床試験データの国際的共有化、国際共同臨床試験の増加が認められる。がん薬物療法の領域においても欧米を中心とした国際的な臨床試験グループによって実施される大規模臨床試験の結果から、世界的な標準治療の確立・普及が進められている。一方で、人種・遺伝学的、社会・文化的背景の差異に起因する薬物動態・薬力学的反応性の差異などが認識されるようになり、pharmacoethnicity という概念が注目されるようになってきた。⁶¹⁾

ドセタキセルは、我が国に導入された当初より、海外の標準的な用量よりも少ない投与量が用いられている薬剤である。すなわち、海外では 75 mg/m^2 、あるいは 100 mg/m^2 の用量が広く用いられているのに対して、国内では 60 mg/m^2 、 70 mg/m^2 が標準的に使用されてきた。2008 年に我が国でドセタキセルの去勢抵抗性前立腺がんに対する適応が追加された際、国内でははじめて最高用量となる 75 mg/m^2 の投与量が承認された。この適応追加は主に国内で実施された第Ⅱ相試験と海外で実施された第Ⅲ相試験のデータが根拠として用いられている。^{62, 63)} 両試験の主な特徴を表 4 に示す。国内で実施された第Ⅱ相試験では、 70 mg/m^2 の投与量が採用されているのに対して、海外の第Ⅲ相試験では 75 mg/m^2 が用いられている。両試験はほぼ同じような適格基準で被験者の組み入れが実施されているが、ドセタキセルの投与量以外に顆粒球増殖因子 (G-CSF) の予防的投与に関する規定が異なっており、国内の第Ⅱ相試験では発熱性好中球減少症または grade 4 好中球減少症の発現時の G-CSF 治療的投与、および前コースの副作用発現状況に応じた G-CSF の予防的投与が認められていたのに対し、海外第Ⅲ相試験では発熱性好中球減少症に対する治療的投与のみが認められていた。また、減量規定について異なる部分が

表4 去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセルの臨床試験の比較

	投与量	症例数	年齢中央値 (才)	顆粒球増殖因子の 予防的投与	重篤な好中球 減少症の発現率	発熱性好中球 減少症の発現率
国内 phase II (Naito, 2008)	70 mg/m ²	43	65	前コースの副作用に 応じて認める	93%	16.3%
海外 phase III (Tannock, 2004)	75 mg/m ²	332	68	認めない	32%	3%

あり、国内第Ⅱ相試験では好中球減少症に伴う減量規定はなく、治験責任医師または治験分担医師が必要と判断した場合に減量が可能であったのに対し、海外第Ⅲ相試験では発熱性好中球減少症や感染症の発現時、また治療開始時の好中球数に応じたドセタキセルの減量規定が定められていた。タキソテール®注の前立腺がんに対する適応追加を審査した医薬品医療機器総合機構の審査報告書によると、国内第Ⅱ相試験では56.1%、海外第Ⅲ相試験では12.9%でドセタキセルの減量が行われており、国内第Ⅱ相試験における減量や投与中止の主な原因はgrade 3以上の感染事象であったと報告されている。⁶⁴⁾最も注目すべきは両試験で報告されている好中球減少症および発熱性好中球減少症の発現頻度である。国内第Ⅱ相試験ではgrade 3以上の重篤な好中球減少症発現率が93%、発熱性好中球減少症発現率は16.3%であったのに対し、海外第Ⅲ相試験ではそれぞれ、32%、3%と報告されており、国内第Ⅱ相試験の高い発現率が目立っている。海外第Ⅲ相試験において生存期間の有意な延長が証明されていることを根拠に、この試験で使用された75 mg/m²の投与量で承認申請がなされ、適応が追加されたが、国内では同用量を用いた臨床試験は実施されていない点に注意が必要である。また、ドセタキセルの添付文書（タキソテール®点滴静注用 添付文書、第23版、サノフィ（株）、2013年10月改訂）には60 mg/m²と70 mg/m²の投与量における副作用発現率が比較されており（表5）、高用量の投与によって重篤な副作用の発現率が高くなることが注意喚起されていることから、75 mg/m²でドセタキセルを投与した際の安全性が懸念される。国内で実施された第Ⅰ相臨床試験において、日本人におけるドセタキセルの最大耐量と推奨用量が示されており、白血球減少、好中球減少症が用量規制因子で

表5 ドセタキセル投与量ごとの好中球減少症発現率

	60 mg/m ²	70 mg/m ²
好中球減少（全体）	95.2%	98.4%
好中球減少（grade 3以上）	84.6%	90.0%
好中球減少（grade 4）	60.6%	73.7%

タキソテール®点滴静注用 添付文書、第23版。（サノフィ（株）、2013年10月改訂）より引用

あり、最大耐量は70~90 mg/m²、推奨用量は60 mg/m²と報告されている。⁶⁵⁾また、これとは別に卵巣がん患者を対象に、70 mg/m²の初回投与量について日本人における安全性が確認されている。⁶⁶⁾好中球減少症は適切な支持療法により管理が可能な副作用であるため、著者は十分な経験を持つ医療チームが重篤な好中球減少症のリスクについて熟知したうえで高用量のドセタキセルを用いることは可能であると考える。そのなかで薬剤師が臨床試験から得られた知見を十分に活用し、安全性の確保に役割を果たしていくことが必要である。

我々はドセタキセルの前立腺がんに対する適応追加において投与量の設定に疑問を持ったことをきっかけに、海外で実施された臨床試験成績を日本人へ外挿する際、あるいは逆に日本から世界に向けてエビデンスを発信する際に、薬剤の投与量設定の相違が障壁となる可能性を感じた。そこで、ドセタキセルによる好中球減少症の発現を例として、日本と海外における薬物の用量-反応性における相違点を検証するための検討を計画した。そのための手段として、臨床試験の実施地域と重篤な好中球減少症の発現率との関連性を多変量解析の手法で検証した。⁶⁷⁾

ドセタキセル単剤を治療群に含む臨床第Ⅱ相、第Ⅲ相試験の論文を網羅的に収集し、論文に報告されている患者背景因子や副作用発現率などのデータを抽出した。これらのデータに臨床試験が

図2 臨床試験実施地域別に見たドセタキセル投与量と重篤な好中球減少症発現率の関係

— 各投与量の被験者全体における重篤な好中球減少症の発現率, * アジアで実施された臨床試験, ○ アジア以外の地域を中心に実施された臨床試験. 文献 67) より改変.

表6 ドセタキセルによる重篤な好中球減少症と関連するリスクファクター

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	P	オッズ比	95%信頼区間	P
アジアで実施された試験	2.20	0.93–5.22	0.073	19.0	3.64–99.0	0.001
ドセタキセル投与量	1.01	0.99–1.03	0.266	1.08	1.03–1.13	0.001
PS > 1	0.99	0.96–1.01	0.287	0.99	0.96–1.02	0.444
年齢 (中央値)	0.97	0.91–1.03	0.300	1.02	0.94–1.10	0.598
被検者における女性の割合	1.01	1.00–1.02	0.082	解析から除外 ^{a)}		
化学療法歴 (2nd ライン以降)	0.50	0.24–1.02	0.057	解析から除外 ^{a)}		

PS: Performance status. PS > 1: PS > 1 以上の被験者の割合. a) ステップワイズ法を用いた多変量ロジスティック回帰分析により, 統計学的に有意でないため最終モデルから除外. 文献 66) より改変引用.

主に実施された地域 (アジア vs それ以外の地域) の情報を加え, 重篤な好中球減少症の発現率と関連する因子を多変量解析により探索した.

その結果, アジアで実施されたドセタキセルの臨床試験では, 欧米を中心に実施された臨床試験と比較して, 低用量のドセタキセルが用いられているにもかかわらず, 重篤な好中球減少症の発現頻度が高かった (図2). 臨床試験の実施地域およびドセタキセルの投与量が重篤な好中球減少症の発症率と関連する独立した因子として抽出され, アジアで実施された臨床試験はそれ以外の地

域で実施された臨床試験と比較して 19 倍高いリスクを有していた (表6).

この結果から, アジア人に対するドセタキセルの安全な投与量が欧米を中心としたほかの地域の人々とは異なることが示唆された. 従って, 海外で実施された臨床試験の結果を根拠に, 我が国で高用量 (75 mg/m²) のドセタキセル投与が承認されたことを手放しに喜ぶことはできない.

母集団薬物動態解析の結果から日本人と欧米人ではドセタキセルの血中濃度レベルにおける薬物動態に大きな差はないと報告されている.⁶⁸⁾ 一方,

日米で実施された非小細胞肺癌におけるパクリタキセル + カルボプラチン療法の Common-Arm Analysis では、トランスポーター発現レベルの差などが臨床成績、副作用発現率の日米間相違に関与していることが示唆されている。²⁶⁾ 好中球減少は骨髓における造血細胞の抗がん剤曝露量に依存すると考えられる。薬物の骨髓への移行や造血細胞への取り込み・排出過程において、種々のトランスポーターが重要な役割を果たしていると推測される。^{69, 70)} トランスポーターの発現量や活性の個体差は、造血細胞への抗がん剤曝露に影響する可能性がある。このような問題の解決にはトランスポーターの遺伝子多型情報を活用した投与量設定の個別化などさらなる研究の推進が必要であると考えられる。

ドセタキセルの投与量と重篤な好中球減少症の関連性について、本研究で得られた結果はオッズ比が 1.08 (95%信頼区間: 1.03–1.13, $P=0.001$) と統計学的に有意ではあるものの、一見するとリスクファクターとして臨床における重要性は高くない印象を持つ結果が得られた。しかし本研究ではドセタキセルの投与量を連続変数として取り扱ったため、オッズ比が 1.08 であることは投与量が 1 mg/m^2 増加するごとに重篤な好中球減少症のリスクが 1.08 倍増加することを意味している。これは投与量が 10 mg/m^2 増加すると重篤な好中球減少症のリスクが約 2 倍になることを示している。個別の試験では、Harvey らの報告でドセタキセル 60 mg/m^2 , 75 mg/m^2 , 100 mg/m^2 の用量に対し、それぞれの grade 3/4 好中球減少症発現率は 76.4%, 83.7%, 93.4% と報告されており、用量依存性が認められている例や、⁷¹⁾ 表 3 に示した我が国のデータを考慮しても、ドセタキセルの投与量と重篤な好中球減少症の発現率に関連があることは明らかであり、高用量のドセタキセルを用いる場合には重篤な好中球減少症に対して十分な備えが必要であると考えられる。

本研究の限界として、論文発表されたデータを解析に使用していることによって生じる問題点が挙げられる。すなわち、個々の患者の情報が失われている可能性や試験ごとの変動因子の測定方法、時期などに起因する誤差を考慮していないこ

と等である。また、論文化されていない臨床試験が解析には含まれておらず、公表バイアスが存在する可能性も考えられる。

去勢抵抗性前立腺がんに対するレジメンに限らず、アジア人においては、ドセタキセルによる重篤な好中球減少症の発現リスクが高いことを考慮し、海外のエビデンスを導入する際に、ドセタキセルの用量設定については慎重な判断が必要である。本研究の結果も踏まえ、当院では去勢抵抗性前立腺がんに対するドセタキセル + プレドニゾロン療法のレジメンは 70 mg/m^2 を標準的なドセタキセルの投与量として登録されている。がん化学療法を安全に実施するために、レジメン登録の制度が一般的になり、施設内におけるレジメンの審査に薬剤師が積極的に関与するようになっている。このような場で本研究の知見を活かし、安全で有効ながん化学療法を提供できるように議論するなど、役割を果たしていくことが薬剤師に求められていると考える。さらに、当院では新薬の採用前に、薬剤部による製薬メーカーへのヒアリングが必ず実施されるが、開発段階で日本人の症例数が限られている薬剤については、用量設定の根拠や日本人、アジア人の被験者における治療効果、副作用の発現状況等について活発な質疑が行われている。本研究の成果は、当院において薬剤師が国際共同開発における問題点について意識を高め、医薬品の有効性と安全性を確保するために積極的に行動する背景となっている。

おわりに

ビノレルビンとクラリスロマイシンの薬物相互作用に関する薬剤疫学研究では、薬物相互作用による副作用のリスク上昇を定量的に明らかにし、薬学的マネジメントを行ううえで有用な情報を提供した。ドセタキセルの好中球減少症リスクにおける ethnicity の影響に関する検討では、海外のエビデンスを日本人に適応する際、ethnicity の違いによる反応性の差を考慮すべきであることを示し、臨床における安全な治療法選択に寄与した。また、このような ethnicity による影響の存在が治療開発の戦略を検討するうえでも重要であること

を示した。

これらの研究は、がん薬物療法による重篤な好中球減少症のリスクファクターについて、新たな知見を追加した。加えて、薬物療法に関するリスクファクターを評価する目的で薬剤師が行う研究の手法として、薬剤疫学的手法の有用性を示すことができた点でも意義があるものである。

薬物相互作用や ethnicity による影響の問題は、がん薬物療法による好中球減少症のリスクファクターを研究する際、常に考慮すべき重要な問題であると考えられたが、過去の研究においては十分な検討が行われてこなかった。今後、がん薬物療法による好中球減少症に限らず、医薬品による副作用のリスクファクターを研究する際には、研究者が併用薬剤の情報や研究対象の人種等について考慮し、そのリスクについて検討されるよう期待したい。

謝辞

本研究の遂行にあたり終始ご指導賜りました、政田幹夫教授、中村敏明講師をはじめ、福井大学医学部附属病院薬剤部の皆様、名城大学薬学部後藤伸之教授をはじめとする共同研究者の皆様方に心より御礼を申し上げます。

引用文献

- 1) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ, Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann Intern Med*, 1966, **64**, 328-340.
- 2) 根来 寛, 矢野良一, 谷 大輔, 渡辺享平, 塚本仁, 五十嵐敏明, 中村敏明, 脇屋義文, 後藤伸之, 横山照由, 政田幹夫, 固形がん患者における抗がん剤の適正使用のための白血球数評価, *医療薬学*, 2008, **34**, 320-327.
- 3) Watanabe H, Ikesue H, Oshiro M, Nagata K, Mishima K, Takada A, Suetsugu K, Sueyasu M, Egashira N, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y, Oishi R, Risk factors for predicting severe neutropenia induced by amrubicin in patients with advanced lung cancer, *Chemotherapy*, 2012, **58**, 419-425.
- 4) Makihara RA, Makino Y, Yamamoto N, Yokote N, Nokihara H, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yamamoto H, Gender difference in hematological toxicity among lung cancer patients receiving amrubicin monotherapy, *Jpn J Clin Oncol*, 2012, **42**, 1187-1191.
- 5) 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*, 2013, **104**, 1662-1669.
- 6) Lévesque E, Bélanger AS, Harvey M, Couture F, Jonker D, Innocenti F, Cecchin E, Toffoli G, Guillemette C, Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens, *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, **345**, 95-101.
- 7) Nakamura Y, Soda H, Oka M, Kinoshita A, Fukuda M, Fukuda M, Takatani H, Nagashima S, Soejima Y, Kasai T, Nakatomi K, Masuda N, Tsukamoto K, Kohno S, Randomized phase II trial of irinotecan with paclitaxel or gemcitabine for non-small cell lung cancer: association of UGT1A1 *6 and UGT1A1 *27 with severe neutropenia, *J Thorac Oncol*, 2011, **6**, 121-127.
- 8) Glimelius B, Garmo H, Berglund A, Fredriksson LA, Berglund M, Kohnke H, Byström P, Sørbye H, Wadelius M, Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer, *Pharmacogenomics J*, 2011, **11**, 61-71.
- 9) Sai K, Saito Y, Maekawa K, Kim SR, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Minami H, Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, **66**, 95-105.
- 10) Onoue M, Terada T, Kobayashi M, Katsura T, Matsumoto S, Yanagihara K, Nishimura T, Kanai M, Teramukai S, Shimizu A, Fukushima M, Inui K,

- UGT1A1 *6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients, *Int J Clin Oncol*, 2009, **14**, 136-142.
- 11) de Jong FA, van der Bol JM, Mathijssen RH, van Gelder T, Wiemer EA, Sparreboom A, Verweij J, Renal function as a predictor of irinotecan-induced neutropenia, *Clin Pharmacol Ther*, 2008, **84**, 254-262.
- 12) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramírez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ, Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan, *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 1382-1388.
- 13) O'Malley M, Healy P, Daignault S, Ramnath N, Cigarette smoking and gemcitabine-induced neutropenia in advanced solid tumors, *Oncology*, 2013, **85**, 216-222.
- 14) Yoneyama K, Katsumoto E, Kurihara T, Kogo M, Ikegami A, Imawari M, Shimada K, Yoshikumi H, Inoue K, Kiuchi Y, Factors predicting the appearance of neutropenia in patients with advanced pancreatic cancer undergoing gemcitabine therapy, *Hepatogastroenterology*, 2012, **59**, 894-898.
- 15) Kanai M, Morita S, Matsumoto S, Nishimura T, Hatano E, Yazumi S, Sasaki T, Yasuda H, Kitano T, Misawa A, Ishiguro H, Yanagihara K, Ikai I, Doi R, Fukushima M, A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia, *Ann Oncol*, 2009, **20**, 1397-1401.
- 16) 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*, 2009, **11**, 825-832.
- 17) Ozawa K, Minami H, Sato H, Logistic regression analysis for febrile neutropenia (FN) induced by docetaxel in Japanese cancer patients, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, **62**, 551-557.
- 18) Kiyotani K, Mushiroda T, Kubo M, Zembutsu H, Sugiyama Y, Nakamura Y, Association of genetic polymorphisms in SLCO1B3 and ABCC2 with docetaxel-induced leukopenia, *Cancer Sci*, 2008, **99**, 967-972.
- 19) Alexandre J, Rey E, Girre V, Grabar S, Tran A, Montheil V, Rabillon F, Dieras V, Jullien V, Hérail P, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F, Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia: a prospective study, *Ann Oncol*, 2007, **18**, 168-172.
- 20) Alexandre J, Bleuzen P, Bonnetterre J, Sutherland W, Misset JL, Guastalla J, Viens P, Faivre S, Chahine A, Spielman M, Bensmaïne A, Marty M, Mahjoubi M, Cvitkovic E, Factors predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate-use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients, *J Clin Oncol*, 2000, **8**, 562-573.
- 21) Yano R, Tani D, Watanabe K, Tsukamoto H, Igarashi T, Nakamura T, Masada M, Evaluation of potential interaction between vinorelbine and clarithromycin, *Ann Pharmacother*, 2009, **43**, 453-458.
- 22) Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, Cunningham D, Van Cutsem E, Hoff PM, Rothenberg ML, Saltz LB, Schmoll HJ, Allegra C, Bertino JR, Douillard JY, Gustavsson BG, Milano G, O'Connell M, Rustum Y, Tabernero J, Gilberg F, Sirzén F, Twelves C, Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines, *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 2118-2123.
- 23) Kogo M, Watahiki M, Sunaga T, Kaneko K, Yoneyama K, Imawari M, Kiuchi Y, Analysis of the risk factors for myelosuppression after chemoradiotherapy involving 5-fluorouracil and platinum for patients with esophageal cancer, *Hepatogastroenterology*, 2011, **58**, 802-808.
- 24) Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH, Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g>a mutation, *Int J Cancer*, 2002, **101**, 253-258.
- 25) Lambert LA, 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*, 2009, **16**, 2181-2187.
- 26) Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, Teramukai S, Ohe Y, Kubota K, Williamson SK, Gautschi O, Lenz HJ, McLeod HL, Lara PN Jr, Coltman CA Jr, Fukuoka M, Saijo N, Fukushima M, Mack PC, Japanese-US common-

- arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics, *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 3540-3546.
- 27) Jenkins P, Freeman S, Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer, *Ann Oncol*, 2009, **20**, 34-40.
 - 28) Tang NL, Liao CD, Wang X, Mo FK, Chan VT, Ng R, Pang E, Suen JJ, Woo J, Yeo W, Role of pharmacogenetics on adjuvant chemotherapy-induced neutropenia in Chinese breast cancer patients, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, **139**, 419-427.
 - 29) Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Pavlakis N, Levi JA, The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity, *Cancer*, 2000, **88**, 796-803.
 - 30) Rabinowitz AP, Weiner NJ, Tronic BS, Fridman M, Liberman RF, Delgado DJ, Severe neutropenia in CHOP occurs most frequently in cycle 1: a predictive model, *Leuk Lymphoma*, 2006, **47**, 853-858.
 - 31) Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D, A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma, *Leuk Lymphoma*, 2000, **37**, 351-360.
 - 32) Lyman GH1, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M; OPPS Working Group; ANC Study Group, Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy, *Leuk Lymphoma*, 2003, **44**, 2069-2076.
 - 33) Park J, Kim TM, Hwang JH, Kim NH, Choe PG, Song KH, Kim ES, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Park WB, Oh MD, Risk factors for febrile neutropenia during chemotherapy for HIV-related lymphoma, *J Korean Med Sci*, 2012, **27**, 1468-1471.
 - 34) Low SK, Chung S, Takahashi A, Zembutsu H, Mushiroda T, Kubo M, Nakamura Y, Genome-wide association study of chemotherapeutic agent-induced severe neutropenia/leucopenia for patients in Biobank Japan, *Cancer Sci*, 2013, **104**, 1074-1082.
 - 35) Chia VM, Page JH, Rodriguez R, Yang SJ, Huynh J, Chao C, Chronic comorbid conditions associated with risk of febrile neutropenia in breast cancer patients treated with chemotherapy, *Breast Cancer Res Treat*, 2013, **138**, 621-631.
 - 36) Chen C, Chan A, Yap K, Visualizing clinical predictors of febrile neutropenia in Asian cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy, *J Oncol Pharm Pract*, 2013, **19**, 111-120.
 - 37) Laskey RA, Poniewierski MS, Lopez MA, Hanna RK, Secord AA, Gehrig PA, Lyman GH, Havrilesky LJ, Predictors of severe and febrile neutropenia during primary chemotherapy for ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2012, **125**, 625-630.
 - 38) Phippen NT, Lowery WJ, Barnett JC, Hall LA, Landt C, Leath CA 3rd, Evaluation of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a predictor of febrile neutropenia in gynecologic cancer patients receiving combination chemotherapy: a pilot study, *Gynecol Oncol*, 2011, **123**, 360-364.
 - 39) Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC, Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy, *Cancer*, 2011, **117**, 1917-1927.
 - 40) Schwenkglenks M, Pettengell R, Jackisch C, Paridaens R, Constenla M, Bosly A, Szucs TD, Leonard R, Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study, *Support Care Cancer*, 2011, **19**, 483-490.
 - 41) Hosmer W, Malin J, Wong M, Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer, *Support Care Cancer*, 2011, **19**, 333-341.
 - 42) Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, Muanza F, Georgala A, Aoun M, Loizidou A, Barette M, Costantini S, Delmelle M, Dubreucq L, Vekemans M, Ferrant A, Bron D, Paesmans M, A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies, *Ann Oncol*, 2009, **20**, 513-519.
 - 43) Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, Jackisch C, Leonard R, Paridaens R, Constenla M, Schwenkglenks M; Impact of Neutropenia in Chemotherapy-European Study Group (INC-EU), Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-

- Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study, *Br J Haematol*, 2009, **144**, 677-685.
- 44) Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, Nguyen ML, Gornet JM, Misset JL, Goldwasser F, Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy, *Ann Oncol*, 2003, **14**, 36-41.
- 45) Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, Le Cesne A, Biron P, Chauvin F, Blay JY; ELYPSE study group, Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy, *Br J Cancer*, 2003, **88**, 181-186.
- 46) Voog E, Bienvenu J, Warzocha K, Moullet I, Dumontet C, Thieblemont C, Monneret G, Gutowski MC, Coiffier B, Salles G, Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system, *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 325-331.
- 47) Rahman Z, Esparza-Guerra L, Yap HY, Frascini G, Bodey G, Hortobagyi G, Chemotherapy-induced neutropenia and fever in patients with metastatic breast carcinoma receiving salvage chemotherapy, *Cancer*, 1997, **79**, 1150-1157.
- 48) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM, Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ*, 2004, **329**, 15-19.
- 49) Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A, Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005, *BMC Clin Pharmacol*, 2007, **17** (doi:10.1186/1472-6904-7-9).
- 50) **Anderson GD, Gender differences in pharmacological response, *Int Rev Neurobiol*, 2008, **83**, 1-10.**
- 51) Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK, Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients, *J Natl Cancer Inst*, 2007, **99**, 592-600.
- 52) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, Shinkai T, Sawa T, Goto I, Semba H, Seto T, Ando M, Satoh T, Yoshimura N, Negoro S, Fukuoka M, Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-lung cell cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904), *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3657-3663.
- 53) Kajita J, Kuwabara T, Kobayashi H, Kobayashi S, CYP3A4 is mainly responsible for the metabolism of a new vinca alkaloid, vinorelbine, in human liver microsomes, *Drug Metab Disp*, 2000, **28**, 1121-1127.
- 54) Beulz-Riche D, Grude P, Sautel F, Filaquier C, Riche C, Ratanasavanh D, Characterization of human cytochrome P450 isoenzymes involved in the metabolism of vinorelbine, *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, **19**, 545-553.
- 55) Wong M, Balleine RL, Blair EY, McLachlan AJ, Ackland SP, Garg MB, Evans S, Farlow D, Collins M, Rivory LP, Hoskins JM, Mann GJ, Clarke CL, Gurney H, Predictors of vinorelbine pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cancer, *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 2448-2455.
- 56) **Adams DJ, Knick VC, P-glycoprotein mediated resistance to 5'-non-anhydro-vinblastine (Navelbine), *Invest New Drug*, 1995, **13**, 13-21.**
- 57) **Gotfried MH, Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD, *Chest*, 2004, **125**, 52S-61S.**
- 58) **Larrey D, Tinel M, Pessayre D, Formation of inactive cytochrome P-450 Fe (II)-metabolite complexes with several erythromycin derivatives but not with josamycin and midecamycin in rats, *Biochem Pharmacol*, 1983, **32**, 1487-1493.**
- 59) Wang L, Kitaichi K, Hui CS, Takagi K, Takagi K, Sakai M, Yokogawa K, Miyamoto KI, Hasegawa T, Reversal of anticancer drug resistance by macrolide antibiotics in vitro and in vivo, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2000, **27**, 587-593.
- 60) Wakasugi H, Yano I, Ito T, Hashida T, Futami T, Nohara R, Sasayama S, Inui K, Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: Interaction with P-glycoprotein, *Clin Pharmacol Ther*, 1998, **64**, 123-128.
- 61) **O'Donnell PH, Dolan ME, Cancer pharmacoethnecity: ethnic differences in susceptibility to the effects of chemotherapy, *Clin Cancer Res*, 2009, **15**, 4806-4814.**
- 62) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, Harabayashi T, Sumiyoshi Y, Hoshi S, Akaza H, Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hor-

- mone-refractory prostate cancer: a multicenter phase II trial in Japan, *Jpn J Clin Oncol*, 2008, **38**, 365-372.
- 63) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators, Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer, *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1502-1512.
- 64) “タキソテール注 審査報告書”, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 平成20年7月23日, pp15-18.
- 65) 田口鐵男, 古江 尚, 仁井谷久暢, 石谷邦彦, 金丸龍之介, 長谷川浩一, 有吉 寛, 野田起一郎, 古瀬清行, 福岡正博, 薬師寺道明, 榎村 正, 新規抗癌剤RP56976 (Docetaxel) の第 I 相臨床試験, *がん化学療法*, 1994, **21**, 1997-2005.
- 66) Fujiwara K, Kohno I, Tanaka K, Ogita S, Sasaki Y, Hirabayashi K, Yakushiji M, Tsunematsu R, Terashima Y, Taguchi T, Ohashi Y, Noda K, Phase II dose escalation: a novel approach to balancing efficacy and toxicity of anticancer agents. Japanese Docetaxel Ovarian Cancer Study Group, *Anticancer Res*, 1999, **19**, 639-644.
- 67) Yano R, Konno A, Watanabe K, Tsukamoto H, Kayano Y, Ohnaka H, Goto N, Nakamura T, Masada M, Pharmacoefficacy of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials, *Int J Clin Oncol*, 2013, **18**, 96-104.
- 68) Tanigawara Y, Sasaki Y, Otsu T, Fujii H, Kashimura M, Sasaki T, Okumura K, Taguchi T, Population pharmacokinetics of docetaxel in Japanese patients, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996, **15**, 479.
- 69) Chaudhary PM, Roninson IB, Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells, *Cell*, 1991, **66**, 85-94.
- 70) Guo CB, Li YC, Jin XQ, Chemoprotection effect of retroviral vector encoding multidrug resistance 1 gene to allow intensified chemotherapy in vivo, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, **58**, 40-49.
- 71) Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, Groult V, Murawsky M, Cold S, Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer, *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4963-4970.