卵巣がんに対するPegylated Liposomal Doxorubicin療法による 手足症候群発現に及ぼす影響因子の解析

冢瀬 諒, 高橋克之*, 西川武司, 永山勝也
大阪市立大学医学部附属病院薬剤部

Analysis of the Factors Influencing the Development of Hand-foot Syndrome in Patients Receiving Pegylated Liposomal Doxorubicin Therapy for Ovarian Cancer

Ryo Inose, Katsuyuki Takahashi*, Takeshi Nishikawa and Katsuya Nagayama
Department of Pharmacy, Osaka City University Hospital

〔 Received February 15, 2016 〕
〔 Accepted March 25, 2016 〕

Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is a liposomal formulation of doxorubicin hydrochloride. It was approved for the treatment of ovarian cancer aggravated after chemotherapy. The occurrence of hand-foot syndrome (HFS) associated with the administration of PLD is considered one of the major adverse side effects. The development of Grade2 $\leq$ HFS (Serious HFS) during the course of PLD therapy calls for dose reduction or discontinuation of subsequent PLD administration. However, the factors that influence the development of HFS are unclear in Japan. Therefore, we focused on the factors influencing the development of HFS in patients receiving PLD therapy for ovarian cancer. The study population consisted of 36 patients. Twenty patients (55.6%) developed HFS while 10 patients (27.8%) developed serious HFS. The patients who did not develop stomatitis during PLD therapy, also never developed serious HFS. In contrast, 37.0% (10/27) of the patients who had developed stomatitis during PLD therapy were reported to have developed serious HFS ($P = 0.0390$). For the 10 patients with serious HFS, the median time for the occurrence of serious HFS and stomatitis after the initiation of PLD therapy was 3 cycles and 1 cycle, respectively. In conclusion, patients who developed stomatitis during the course of PLD therapy were more likely to develop serious HFS than those who did not. Additionally, stomatitis has been reported to develop prior to serious HFS. Therefore, the occurrence of stomatitis during PLD therapy can aid in the prediction of serious HFS development in future.

Key words — pegylated liposomal doxorubicin, hand-foot syndrome, stomatitis, ovarian cancer

緒 言

卵巣がんは婦人科がんのなかで最も致死的な疾患であり、我が国では、罹患数および死亡者数ともに増加傾向を示している。¹⁾ 進行・再発卵巣がんの初回化学療法は carboplatin と paclitaxel の併用療法が第一選択となるが、再発症例でプラチナ製剤抵抗性の場合、確立されたエビデンスはなく、irinotecan, docetaxel, paclitaxel 等の単剤投与が基本となる。²⁾ このような背景の下、卵巣がんの二次治療以降の新たな選択肢として、doxorubicin

(DOX) をリポソーム内に封入した製剤である pegylated liposomal doxorubicin (PLD) が開発された。PLD はプラチナベースの一次治療が行われた再発上皮性卵巣がんに対する海外第Ⅲ相試験において、無増悪生存期間、奏効率ともに topotecan と同程度であることが示され、³⁾ 追跡調査において、全生存期間の有意な延長が示された。⁴⁾ 我が国でも、国内第Ⅱ相試験⁵⁾ が行われ、有効性と安全性が確認されたことから、2009 年にがん化学療法後に増悪した卵巣がんに対する適応を取得した。PLD の特徴的な有害反応の 1 つに手足症候群

*〒545-8586 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

(hand-foot syndrome: HFS) がある。HFS は、外圧が加わりやすい手掌や足底に好発し、感覚異常や疼痛をきたすため、患者の quality of life (QOL) を低下させる。^{6,7)} また、grade 2 以上の場合、PLD の休薬や減量が必要となる。国内第Ⅱ相試験では、有害反応による PLD 減量要因のなかで、HFS が最も高い割合を占めていた。⁵⁾ PLD による HFS 発現機序の 1 つとして、リポソーム化により、血中滞留時間が延長した DOX が皮膚内の金属イオンと反応することで、活性酸素が生じ、それにより Interleukin-1 α や Interleukin -6 等の炎症性サイトカインが産生されることが要因との動物実験の報告がある。⁶⁾ ヒトにおいて、PLD による HFS の発現機序を直接的に明らかにした報告はないが、臨床的には、HFS 発現と body mass index (BMI)、年齢、単球数との関連について検討されており、⁸⁻¹⁰⁾ 年齢が 70 歳以上の場合、HFS の発現率が高くなることが報告されている。⁸⁾ また、BMI は報告により、見解が分かれており、⁸⁻¹⁰⁾ 単球数は HFS 発現の影響因子ではないとの報告がある。⁸⁾ しかしながら、これらはすべて海外の報告であり、日本人における報告はない。また、海外第Ⅲ相試験で 49.0% (117/239)、国内第Ⅱ相試験で 78.4% (58/74) の発現が報告されており、³⁻⁵⁾ HFS は日本人において、発現率が高いとされている。そのため、本邦において、HFS 発現を予測し、早期より対応することは、PLD 療法の治療強度を保ちつつ、患者の QOL を維持するうえで、非常に重要である。そこで我々は、レトロスペクティブにカルテ調査を行い、卵巣がんに対する PLD 療法による HFS 発現に及ぼす影響因子について検討した。

方 法

1. 患者背景

対象は、がん化学療法後に増悪した卵巣がんの適応が追加承認となった 2009 年 4 月～2014 年 9 月に当院において、PLD 療法が開始された卵巣がん患者 36 例とした。

2. 評価方法

患者背景 (性別、年齢、臨床病期、手術歴、化

療療法歴、PLD 施行コース数、副次的作用として活性酸素種阻害作用を有する薬剤 (reactive oxygen species 阻害薬: ROS 阻害薬) の併用)、臨床検査値、骨髄抑制、口内炎および HFS 等の有害反応発現状況を電子カルテからレトロスペクティブに収集し、調査した。有害反応は Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver 4.0 を用いて評価した。

3. 統計解析

Grade 2 以上の HFS を重篤な HFS として定義した。2 群間の割合の比較は Fisher の正確確率検定、ロジスティック回帰分析を行った。危険率 (P) 5% 未満を有意水準とし、解析には IBM SPSS[®] Statistics 22.0 (日本 IBM(株)、東京) を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき当院倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: 3333)。

結 果

1. 患者背景

対象患者 36 例の患者背景を表 1 に示す。平均年齢は 56.2 歳、臨床病期はすべてⅢ期とⅣ期であった。PLD 施行コース数は 1～6 コース施行例が 30 例であり、ROS 阻害薬併用例は 8 例であった。

表 1 患者背景

性別	男性 / 女性	0/36
年齢 (歳)	平均値 $\pm$ 標準偏差	56.2 $\pm$ 11.6
臨床病期	I / II / III / IV	0/0/16/20
手術歴	有 / 無	31/5
化学療法歴	0 レジメン 1 レジメン 2 レジメン 3 レジメン以上	0 18 10 8
PLD 施行コース数	1～6 コース 7 コース以上	30 6
ROS 阻害薬併用	有 / 無	8/28

PLD: pegylated liposomal doxorubicin

ROS 阻害薬: 副次的作用として活性酸素種阻害作用を有する薬剤 (reactive oxygen species 阻害薬)

2. 有害反応発現状況

PLD による有害反応の発現状況を表 2 に示す。全症例において、何らかの有害反応が発現した。Grade 3 以上の有害反応は白血球減少 (44.4%)、好中球減少 (36.1%)、貧血 (33.3%)、血小板減少 (5.56%)、血清クレアチニン上昇 (5.56%)、HFS (2.78%)、口内炎 (11.1%) であった。発現頻度の高い有害反応は、白血球減少 (91.7%)、好中球減少 (69.4%)、貧血 (83.3%)、低アルブミン血症 (66.7%)、口内炎 (75.0%) であった。また休薬や減量の基準となる重篤な HFS 発現は 10 例 (27.8%) であった。なお、本研究では、口内炎発現患者に対して、アズレンスルホン酸ナ

表 2 有害反応発現状況

有害反応	全 grade の 発現例数 (%)	grade 3 以上の 発現例数 (%)
白血球減少	33 (91.7%)	16 (44.4%)
好中球減少	25 (69.4%)	13 (36.1%)
貧血	30 (83.3%)	12 (33.3%)
血小板減少	22 (61.1%)	2 (5.56%)
ビリルビン上昇	4 (11.1%)	0 (0%)
AST 上昇	15 (41.7%)	0 (0%)
ALT 上昇	17 (47.2%)	0 (0%)
Scr 上昇	13 (36.1%)	2 (5.56%)
低アルブミン血症	24 (66.7%)	0 (0%)
HFS	20 (55.6%)	1 (2.78%)
口内炎	27 (75.0%)	4 (11.1%)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，Scr：血清クレアチニン，HFS：手足症候群

トリウム水和物含嗽 (16 例)，トリアムシノロンアセトニド口腔用軟膏 (10 例)，デキサメタゾン口腔用軟膏 (4 例)，ボビドンヨード (3 例) で対応していた (重複含む)。

3. 重篤な HFS 発現に及ぼす影響因子

重篤な HFS 発現に及ぼす患者情報の影響因子を検討した結果を表 3 に示す。年齢，body mass index (BMI)，PLD 施行コース数，ROS 阻害薬の併用は重篤な HFS 発現に及ぼす影響因子とはなかった。一方，PLD 投与中に口内炎が発現しなかった 9 例では重篤な HFS 発現が 0 例 (0%) であることに対し，治療中に口内炎が発現した 27 例では重篤な HFS 発現が 10 例 (37.0%) であり，有意に高値を示した ($P = 0.0390$)。次に重篤な HFS を発現した 10 例の重篤な HFS と口内炎の初回発現時期を図 1 に示す。重篤な HFS は全例で 2 コース目以降に発現していることに対し，口内炎は 1 コース目終了までに 70% (7/10) が発現した。重篤な HFS および口内炎の初回発現までの期間の中央値は，それぞれ 3 コースおよび 1 コースであった。治療開始前の臨床検査値の影響因子を検討した結果を表 4 に示す。骨髓機能，肝機能，腎機能と重篤な HFS 発現に関連は認められなかったが，治療開始前の低アルブミン血症は，重篤な HFS の発現率を有意に低下

表 3 重篤な HFS 発現に及ぼす影響因子の単変量解析 (患者情報)

	HFS		オッズ比	95%信頼区間	P
	≥ grade 2	≤ grade 1			
年齢					
≥ 65	4 (36.4%)	7 (63.6%)	1.81	0.391-8.39	0.454
< 65	6 (24.0%)	19 (76.0%)			
BMI					
≥ 20	8 (34.8%)	15 (65.2%)	2.93	0.518-16.6	0.434
< 20	2 (15.4%)	11 (84.6%)			
PLD 施行コース数					
≥ 7	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3.29	0.538-20.1	0.317
< 7	7 (23.3%)	23 (76.7%)			
口内炎発現					
あり	10 (37.0%)	17 (63.0%)	—	—	0.0390
なし	0 (0%)	9 (100.0%)			
ROS 阻害薬併用					
あり	2 (25.0%)	6 (75.0%)	0.833	0.138-5.03	0.611
なし	8 (28.6%)	20 (71.4%)			

HFS：手足症候群，BMI：body mass index，PLD：pegylated liposomal doxorubicin，ROS 阻害薬：副次的作用として活性酸素種阻害作用を有する薬剤 (reactive oxygen species 阻害薬)。Fisher の正確確率検定

図 1 重篤な HFS および口内炎の初回発現時期
実線：重篤な HFS の累積発現数，破線：口内炎の累積発現数

表 4 重篤な HFS 発現に及ぼす影響因子の単変量解析（治療開始前の臨床検査値）

	HFS		オッズ比	95%信頼区間	P
	≥ grade 2	≤ grade 1			
白血球減少					
grade 0	7 (25.9%)	20 (74.1%)	0.700	0.137-3.58	0.686
grade 1 ≤	3 (33.3%)	6 (66.7%)			
好中球減少					
grade 0	8 (25.8%)	23 (74.2%)	0.522	0.0734-3.71	0.603
grade 1 ≤	2 (40.0%)	3 (60.0%)			
貧血					
grade 0	5 (33.3%)	10 (66.7%)	1.60	0.368-6.96	0.709
grade 1 ≤	5 (23.8%)	16 (76.2%)			
血小板減少					
grade 0	10 (33.3%)	20 (66.7%)	—	—	0.157
grade 1 ≤	0 (0%)	6 (100%)			
AST 増加					
grade 0	8 (25.8%)	23 (74.2%)	0.522	0.0734-3.71	0.603
grade 1 ≤	2 (40.0%)	3 (60.0%)			
ALT 増加					
grade 0	8 (26.7%)	22 (73.3%)	0.727	0.111-4.77	1.00
grade 1 ≤	2 (33.3%)	4 (66.7%)			
CLcr					
60 >	3 (21.4%)	11 (78.6%)	0.584	0.123-2.78	0.709
60 ≤	7 (31.8%)	15 (68.2%)			
低アルブミン血症					
grade 0	10 (37.0%)	17 (63.0%)	—	—	0.0390
grade 1 ≤	0 (0%)	9 (100%)			

HFS：手足症候群，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，CLcr：クレアチニンクリアランス，Fisher の正確確率検定

させた ($P = 0.0390$)。なお、骨髄機能に関しては、白血球分画（リンパ球，単球，好酸球，好塩基球）について、単変量ロジスティック回帰分析を行ったが、重篤な HFS との関連は認められなかった (data not shown)。

考 察

PLD はがん化学療法後に増悪した卵巣がんに対する適応を取得して以来、卵巣がんの二次治療以降の新たな選択肢となっている。PLD は DOX

をリポソーム内に封入し、そのリポソームを親水性被膜で覆うことで、肝臓や脾臓などの細網内皮系に捕捉されにくいよう設計されており、高分子構造を有するため、正常血管から漏出しづらい。一方、腫瘍血管は血管透過性が亢進しており、高分子でも血管外漏出をきたすため、PLDは腫瘍組織内へ移行することができる。このようにPLDはDOXの腫瘍組織内濃度の上昇と蓄積を期待して開発された製剤である。¹¹⁾ PLDとDOXの有害反応の違いに関しては、転移性乳がんに対する臨床試験において、PLDはDOXよりも血液毒性、悪心、嘔吐、脱毛等の発現率は低く、HFSや口内炎等の発現率は高いと報告されている。¹²⁾ 特にHFSはPLDの特徴的な有害反応の1つであるが、HFS発現に影響を及ぼす患者背景因子は、本邦において、明らかにされていないため、HFS発現を事前に予測することは困難である。そこで我々は、卵巣がんに対するPLD療法によるHFS発現に及ぼす影響因子について解析した。

有害反応発現状況を国内第Ⅱ相試験⁵⁾と比較すると、骨髄抑制は同程度であったが、HFSは本研究で55.6% (20/36)、国内第Ⅱ相試験で78.4% (58/74)であった。HFS発現率が本研究で低値を示した理由として、海外第Ⅲ相試験^{3,4)}や国内第Ⅱ相試験⁵⁾の有害反応プロファイルより、HFSに対する注意が周知されたため、PLD投与前より、19.4% (7/36)で保湿剤および尿素製剤の予防投与が行われたことや、予防に関する患者指導がなされたことに起因すると考えられる。

重篤なHFS発現に及ぼす影響因子を検討した結果、口内炎の発現が抽出された。抗がん剤による口内炎の発現機序は、粘膜組織のDNA障害により、活性酸素が産生され、転写因子を活性化し、炎症性サイトカインが産生されることが一因であると報告されている。¹³⁾ 一方、PLDによるHFS発現機序は、リポソームを覆う親水性被膜の性質による手掌や足底のエクリン腺へのPLDの蓄積⁷⁾や、活性酸素による炎症性サイトカインの産生⁶⁾等が報告されており、活性酸素が関与する点で、口内炎とHFSの発現機序は類似している。そのため、口内炎発現が重篤なHFS発現の影響因子として、抽出されたと考えられる。また、HFS

と口内炎の重篤度の関連については、PLD投与後に、grade 1のHFSとgrade 4の重篤な口内炎を発現した症例報告はあるが、¹⁴⁾ 重篤度の関連については、我々の調査では確認されていない。

重篤なHFS発現に及ぼす影響因子として、口内炎発現が抽出されたことから、それぞれの発現時期についても検討を行った。重篤なHFSを発現した症例は10例であり、初回発現までの期間の中央値は3コースであった。一方、口内炎の初回発現までの期間の中央値は1コースであった。国内第Ⅱ相試験において、重篤なHFSおよび口内炎の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ64.5日 (3コース途中)、16.0日 (1コース途中)であり、⁵⁾ 今回の結果と符合している。これらの結果より、口内炎は重篤なHFSに先行して発現する可能性が高いと考えられる。この理由として、口腔粘膜と皮膚のターンオーバー周期の違いが影響している可能性が考えられる。口腔粘膜のターンオーバー周期は約15.5日であることに對し、皮膚のターンオーバー周期は約27日であることが知られている。¹⁵⁾ ターンオーバー周期が早い場合、正常組織が脱落し、PLDの影響を受けた組織と入れ替わるまでの期間が短縮することが予想される。そのため、口内炎が重篤なHFSに先行して、発現したと考えられる。

PLDによるHFS発現機序に活性酸素が関与しており、活性酸素除去作用をもつ酵素であるスーパーオキシドジスムターゼの添加により、DOXの細胞障害性が低下したという*in vitro*系における報告がある。⁶⁾ そのため、同様に活性酸素除去作用をもつROS阻害薬の併用についても検討を行った。本研究で併用されていたROS阻害薬はrebamipideのみであり、その併用と重篤なHFS発現の関連は認められなかった。この理由として、本研究はレトロスペクティブな研究であり、ROS阻害薬の服薬コンプライアンス等の確認はできておらず、コンプライアンス不良の患者も含まれていた可能性が考えられる。

単球は血中リポソームの除去に関与し、増加により、PLDのクリアランスが上昇することが報告されている。¹⁶⁾ そのため、治療開始前の単球数が重篤なHFS発現に影響する可能性が予想され

たが、既報告⁸⁾と同様に、関連は認められなかった。単球はCD14およびCD16の発現様式により、classicalサブセット(CD14++CD16-)、intermediateサブセット(CD14++CD16+)、non-classicalサブセット(CD14+CD16++)の3つのサブセットに分類される。classicalサブセットは組織修復、炎症反応、免疫反応に関与し、intermediateサブセットはT細胞刺激作用があることが知られている。またnon-classicalサブセットは細胞骨格の安定性や炎症性サイトカインの産生に関与することが知られている。¹⁷⁾このように単球のサブセットにより、生理機能が異なるため、サブセットに分類して解析を行うことで、新たな知見が得られる可能性があると考ええる。さらに年齢の上昇とともに、PLDのクリアランスが減少することが報告されており、¹⁸⁾臨床的に高齢がHFSの影響因子として報告されている。⁸⁾本研究で年齢が影響因子とならなかった理由として、Ajgalらの報告では、年齢の中央値が68歳であることに對し、本研究では53.5歳であった。そのため、本研究では、高齢の患者数が少なく、影響因子として抽出されなかったと考えられる。BMIとHFS発現の関連については、見解が分かれており、⁸⁻¹⁰⁾本研究で、BMIは影響因子として抽出されなかった。

HFS発現に及ぼす影響因子は、これまで切除不能進行再発大腸がん患者に対するregorafenib投与や肝細胞がん患者に対するsorafenib投与でも検討されており、年齢65歳未満、治療開始時の低アルブミン血症、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 0が報告されている。^{19,20)}しかしながら、本研究では、年齢65歳未満は影響因子とならなかった。また、既報告とは逆に、治療開始時の低アルブミン血症は重篤なHFSの発現率を有意に低下させた。Regorafenibによる低アルブミン血症とHFS発現の関連については、アルブミン結合率が関与していると報告されている。Regorafenibは、99.5%以上がアルブミンと結合しており、低アルブミン血症により、遊離型のregorafenibが増加し、HFSの発現が有意に増加したと考えられている。¹⁹⁾一方、PLDの蛋白結合率は不明であるが、DOXの蛋白結合率は約70%とされており(ドキシル注20mgインタ

ビューフォーム、ヤンセンファーマ株式会社、2014年3月改訂)、低アルブミン血症とHFS発現の関連に対する結果の相違は、蛋白結合率の違いが一因と考えられる。さらに、RegorafenibとSorafenibによるHFSの発現機序として、表皮やエクリン汗腺の障害が報告されており、^{21,22)}PLDによるHFSの発現機序と異なるため、結果に違いが生じたと考えられる。PSについては、カルテ上に明確な記載がないものが多く、解析対象から除外した。

本研究により、口内炎発現患者では重篤なHFS発現を予測し、事前に予防できる可能性が示唆された。HFSの予防法としては、Pyridoxine投与や局所冷却等が報告されているが、いずれの予防法も肯定的、否定的な報告がある。^{7,23-25)}また、PLDによるHFSに対する二次予防として、経口ステロイド剤の有効性を示した報告²⁶⁾があるが、一次予防については、言及されていない。そのため、HFSの標準的な予防法は確立されておらず、定期的な保湿や物理的刺激を避けることがHFS予防の中心になると考えられる。HFSの具体的な症状を患者に示し、症状が発現した際は、医療従事者に報告するように患者指導を行い、HFSが重篤化する前に、早期発見することが重要である。現在、HFSの一次予防に関連する研究として、ステロイド外用剤投与の有効性を検討した多施設共同第Ⅱ相臨床試験である「ソラフェニブ投与に伴う手足皮膚反応に対するステロイド前投与の有用性検討」(UMIN000005354)が進行中であり、対象薬剤は異なるものの、ステロイド外用剤のHFSに対する予防効果が期待されている。

PLD療法の適応となる再発卵巣がんは、再発から5年以内にほぼすべての患者が死亡すると報告されており、²⁷⁾予後不良であるため、QOLを維持して治療を継続することが求められる。そのため、治療継続に大きくかわる有害反応である重篤なHFS発現を予測することは非常に重要である。本研究で、重篤なHFS発現の影響因子として口内炎発現が抽出され、重篤なHFSに先行して発現することが示された。そのため、口内炎が発現した患者では、特にHFSの予防に関する患者指導を徹底し、さらに一次、二次予防を考慮す

ることで、PLDの休薬や減量の原因となる重篤なHFS発現を予防し、患者のQOLを維持して、PLD療法の継続が可能になると考える。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 寒河江悟, 森 満, 卵巣癌, 癌と化学療法, 2001, **28**, 179-183.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会編, “卵巣がん治療ガイドライン”, 金原出版, 東京, 2010, pp82-91.
- 3) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ, Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan, *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 3312-3322.
- 4) Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2004, **95**, 1-8.
- 5) Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, Nakanishi T, Hatae M, Aoki D, Tanaka K, Tsuda H, Kamiura S, Takehara K, Sugiyama T, Kigawa J, Fujiwara K, Ochiai K, Ishida R, Inagaki M, Noda K, Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group, *Jpn J Clin Oncol*, 2008, **38**, 777-785.
- 6) Yokomichi N, Nagasawa T, Coler-Reilly A, Suzuki H, Kubota Y, Yoshioka R, Tozawa A, Suzuki N, Yamaguchi Y, Pathogenesis of Hand-Foot Syndrome induced by PEG-modified liposomal Doxorubicin, *Hum Cell*, 2013, **26**, 8-18.
- 7) Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G, Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome), *Ann Oncol*, 2007, **18**, 1159-1164.
- 8) Ajgal Z, Chapuis N, Emile G, Cessot A, Tigaud JM, Huillard O, Boudou-Rouquette P, Fontenay M, Goldwasser F, Alexandre J, Risk factors for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia over time: assessment of monocyte count and baseline clinical parameters, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, **76**, 1033-1039.
- 9) Ko EM, Lippmann Q, Caron WP, Zamboni W, Gehrig PA, Clinical risk factors of PEGylated liposomal doxorubicin induced palmar plantar erythrodysesthesia in recurrent ovarian cancer patients, *Gynecol Oncol*, 2013, **131**, 683-688.
- 10) Gordinier ME, Dizon DS, Fleming EL, Weitzen S, Schwartz J, Parker LP, Granai CO, Elevated body mass index does not increase the risk of palmar-plantar erythrodysesthesia in patients receiving pegylated liposomal doxorubicin, *Gynecol Oncol*, 2006, **103**, 72-74.
- 11) 高原富弘, 向井陽美, ドキシル®の開発経緯, *Drug Delivery System*, 2013, **28**, 205-214.
- 12) O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C, Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer, *Ann Oncol*, 2004, **15**, 440-449.
- 13) Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB, Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients, *Cancer*, 2004, **100**, 1995-2025.
- 14) Ma H, Chen M, Liu J, Li Y, Li J, Serious stomatitis and esophagitis: a peculiar mucous reaction induced by pegylated liposomal doxorubicin, *An Bras Dermatol*, 2015, **90**, 209-211.
- 15) 畠賢一郎, 各務秀明, 上田 実, 金田敏郎, 鳥居修平, 培養粘膜上皮移植に関する実験的研究－上皮シートの作成と形態学的研究－, 日本口腔科学会雑誌, 1994, **43**, 416-422.
- 16) Gusella M, Bononi A, Modena Y, Bertolaso L, Franceschetti P, Menon D, Pezzolo E, Barile C, Crepaldi G, Bolzonella C, Inno A, Padrini R, Pasini

- F, Age affects pegylated liposomal doxorubicin elimination and tolerability in patients over 70 years old, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, **73**, 517-524.
- 17) Wong KL, Tai JJ, Wong WC, Han H, Sem X, Yeap WH, Kourilsky P, Wong SC, Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets, *Blood*, 2011, **118**, e16-e31.
 - 18) La-Beck NM, Zamboni BA, Gabizon A, Schmeeda H, Amantea M, Gehrig PA, Zamboni WC, Factors affecting the pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin in patients, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, **69**, 43-50.
 - 19) 徳丸隼平, 橋本浩伸, 矢内貴子, 久保晶子, 沖田南都子, 高島淳生, 本間義崇, 岩佐 悟, 加藤健, 濱口哲弥, 朴 成和, 林 憲一, 橋本真也, 切除不能進行再発大腸がん患者におけるレゴラフェニブによる手足皮膚反応のリスク因子の検討, *医療薬学*, 2015, **41**, 687-694.
 - 20) 小田中みのり, 鈴木真也, 小林美沙樹, 船崎秀樹, 奥山浩之, 高橋秀明, 大野 泉, 清水 怜, 光永修一, 遠藤一司, 和泉啓司郎, 池田公史, 肝細胞がん患者におけるソラフェニブの手足皮膚反応のリスク因子, *医療薬学*, 2013, **39**, 322-326.
 - 21) チームレゴラフェニブ編, “大腸癌に対するレゴラフェニブ チームレゴラフェニブ”, *メディカルレビュー社*, 大阪, 2013, pp43-44.
 - 22) Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S, Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis, *Acta Oncol*, 2008, **47**, 176-186.
 - 23) Mangili G, Petrone M, Gentile C, De Marzi P, Viganò R, Rabaiotti E, Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling, *Gynecol Oncol*, 2008, **108**, 332-335.
 - 24) Tanyi JL, Smith JA, Ramos L, Parker CL, Munsell MF, Wolf JK, Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2009, **114**, 219-224.
 - 25) von Gruenigen V, Frasure H, Fusco N, DeBernardo R, Eldermire E, Eaton S, Waggoner S, A double-blind, randomized trial of pyridoxine versus placebo for the prevention of pegylated liposomal doxorubicin-related hand-foot syndrome in gynecologic oncology patients, *Cancer*, 2010, **115**, 4735-4743.
 - 26) Drake RD, Lin WM, King M, Farrar D, Miller DS, Coleman RL, Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies, *Gynecol Oncol*, 2004, **94**, 320-324.
 - 27) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R, Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study, *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 3194-3200.