日本人多発性骨髄腫患者における大量メルファラン療法の有害事象と薬物曝露量の関係

内山将伸^{*1}, 松尾宏一¹, 高松 泰², 宮崎元康¹

柿本秀樹³, 長郷あかね³, 神村英利³, 今給黎修¹

福岡大学筑紫病院薬剤部¹, 福岡大学病院腫瘍血液感染症内科², 福岡大学病院薬剤部³

Relationship between Adverse Events and AUC in Japanese Patients with Multiple Myeloma Receiving High-dose Melphalan

Masanobu Uchiyama^{*1}, Koichi Matsuo¹, Yasushi Takamatsu², Motoyasu Miyazaki¹,
Hideki Kakimoto³, Akane Nagasato³, Hidetoshi Kamimura³ and Osamu Imakyure¹

Department of Pharmacy, Fukuoka University Chikushi Hospital¹,

Division of Medical Oncology, Hematology and Infection Diseases, Department of Medicine, Fukuoka University Hospital²,

Department of Pharmacy, Fukuoka University Hospital³

〔 Received January 10, 2020 〕
〔 Accepted May 28, 2020 〕

High-dose melphalan is one of the most active agents for the treatment of multiple myeloma but is associated with numerous toxicities, including myelosuppression, mucositis, diarrhea, nausea, and vomiting. This study aimed to retrospectively examine the relationship between melphalan exposure and adverse events in 19 Japanese patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan. The area under the curve (AUC) using the population pharmacokinetic model derived parameters was estimated. The mean (SD) estimated total and unbound melphalan AUC were 10.7 (1.6) mg·h/L and 2.3 (0.3) mg·h/L, respectively. The total AUC and unbound AUC were significantly higher in patients with severe diarrhea ($\geq$ grade 3). Thus, high-dose melphalan exposure is associated with the risk of toxicity in Japanese patients with multiple myeloma. The estimated AUC may be able to predict serious toxicities among patients treated with high dose melphalan.

Key words — high-dose melphalan, multiple myeloma, area under the curve, adverse event

緒 言

多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) は、形質細胞の単クローン性増殖とその産物である単クローン性免疫グロブリンの血清中および尿中含量の増加により特徴づけられる疾患である。現時点で MM は、治癒を期待できる疾患ではないが、治療介入により長期の生存が可能となっている。すなわち、治療目標は、良好な生活の質を維持しながら長期生存を目指すことである。一般に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell

transplantation: HDC/AHSCT) の対象は 65 歳未満とされており、従来の化学療法に加えて、ボルテゾミブに代表されるプロテアソーム阻害薬やレナリドミド、サリドマイド等の免疫調節薬を用いた導入療法後の大量メルファラン (melphalan: L-PAM) 療法による完全奏効の達成が長期の無増悪生存期間、ひいては長期生存の代替えマーカーとなることが示されている。^{1,2)} 大量 L-PAM 療法は通常 200 mg/m² を造血幹細胞輸注前に、2 日間に分けて投与する治療法で、口腔粘膜炎、腸炎、悪心、嘔吐および下痢を含む消化器毒性が高率に発現する。L-PAM の用量規制毒性は口腔粘膜炎および下痢

*〒818-8502 福岡県筑紫野市俗明院1-1-1

等であり、国内臨床試験における発現率はそれぞれ 92.7%³⁾ および 80.5%⁴⁾ であった。制吐療法の進歩によって悪心・嘔吐の制御率は改善している⁵⁾ 一方で、口腔粘膜炎や下痢を効果的に予防する方法は開発されていない。実臨床では口腔粘膜炎を予防するためにクライオセラピーが実施され一定の効果が期待できる⁶⁾ が、重症化することも多く患者の quality of life (QOL) が著しく損なわれる。⁷⁾ よって、患者ケアを細やかに行うためには消化器毒性の発現リスクを事前に評価することが重要である。これまでにオーストラリア人の母集団薬物動態解析に基づいた L-PAM の総クリアランスと非蛋白結合クリアランスは、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance: CLCr), 除脂肪体重 (fat free mass: FFM) およびヘマトクリット (hematocrit: Hct) が影響し、薬力学的解析では L-PAM への薬物曝露量 (area under the curve: AUC) が高い患者において、Grade 3 以上の口腔粘膜炎の発生率が高いことが明らかにされているが、⁸⁾ 日本人を対象とした AUC と消化器毒性との関連性に関する調査は行われていない。そこで、オーストラリア人の母集団薬物動態解析に基づいた薬物動態パラメータ (PK パラメータ) の予測式から算出した AUC が、大量 L-PAM 療法を受けた日本人 MM 患者における消化器毒性の発現予測に外挿可能かについて検討した。

方 法

1. 対象

2010 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 31 日の期間に、福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科にて MM に対して自家造血幹細胞移植併用大量 L-PAM 療法を受けた 20 歳以上の患者を対象とし、診療録を後方視的に調査した。除外基準は、電子カルテにおいて必要な情報が欠落している患者、前処置において L-PAM 以外の抗悪性腫瘍薬を併用していた患者、および移植を完遂できなかった患者とした。

2. PK パラメータ

L-PAM は特定薬剤治療管理料の算定対象ではないため、日常診療において薬物血中濃度を測定

しない。このため、PK パラメータの推定は 2-compartment model による Nath ら⁸⁾ の方法を用いた。CLCr は血清クレアチニン値から Cockcroft & Gault 式⁹⁾ にて算出し、Nath らの母集団解析に基づき、最終モデルでは体重 70 kg にて換算した CLCr を使用した。また、肥満度を示す体格指数 (body mass index: BMI) には Keys らの式¹⁰⁾ を、FFM には次のような Janmahasatian ら¹¹⁾ の式を用いた。

FFM (男性)

$$= 9.27 \times 10^3 \times \text{体重} / 6.68 \times 10^3 + 216 \times \text{BMI}$$

FFM (女性)

$$= 9.27 \times 10^3 \times \text{体重} / 8.78 \times 10^3 + 244 \times \text{BMI}$$

以下に PK パラメータの算出式を示す。また、総 L-PAM (Total L-PAM) および非蛋白結合型 L-PAM (Unbound L-PAM) の AUC は投与量をクリアランス (clearance: CL) で除することで算出した。なお、PK パラメータの算出に必要なすべてのデータは L-PAM 投与直前値を用いた。

CL = 非腎クリアランス (CL_{NR}) + 腎クリアランス (CL_R)

Total L-PAM

$$\text{CL}_{\text{NR}} = 17 \times (\text{Hct} / 34)^{0.462} \times (\text{FFM} / 50)^{0.75}$$

$$\text{CL}_{\text{R}} = 11.1 \times (\text{CLCr} / 88)$$

Unbound L-PAM

$$\text{CL}_{\text{NR}} = 79.7 \times (\text{Hct} / 34)^{0.679} \times (\text{FFM} / 50)^{0.75}$$

$$\text{CL}_{\text{R}} = 50.7 \times (\text{CLCr} / 88)$$

3. 有害事象に対する L-PAM の影響

有害事象の観察期間は末梢血幹細胞輸注の 2 日前より退院時までとした。有害事象として、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢および好中球減少を National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (JCOG 版) で評価した (表 1)。好中球減少期間について、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) ハイリスクとして、¹²⁾ 絶対好中球数 500 未満が 8 日以上続いた場合を調査した。また、入院期間 (末梢血幹細胞輸注の 2 日前より退院日までの日数と定義)、中心静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) 施行期間 (L-PAM 投与後に高カロリー輸液を投与した期間と定義)、FN の有無も調査した。

表 1 有害事象評価基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
口腔 粘膜炎	症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない	中等度の疼痛；経口摂取に支障がない；食事の変更を要する	高度の疼痛；経口摂取に支障がある	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
嘔吐	24 時間に 1–2 エピソードの嘔吐（5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする）	24 時間に 3–5 エピソードの嘔吐（5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする）	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐（5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする）；TPN または入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
下痢	ベースラインと比べて < 4 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4–6 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加；便秘；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
好中球数 減少	< LLN ^{a)} – 1,500 /mm ³	< 1,500 – 1,000 /mm ³	< 1,000 – 500 /mm ³	< 500 /mm ³	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版. a) LLN：施設基準下限. TPN: total parenteral nutrition.

4. 統計学的検討

Mann-Whitney *U*-test を使用して、Grade 3 以上（嘔吐は Grade 1 以上）の毒性、好中球減少期間（Grade 4）8 日以上、および FN の合併における AUC を比較した。また、入院期間と TPN 施行期間については、既報⁸⁾に準じて対象患者の第 3 四分位数をカットオフ値として 2 群間の AUC を比較した。なお、有意水準 5% 未満の場合を有意と判定した。統計ソフトは JMP®14.2.0 を用いた。

5. 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、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：17-11-05）。また、診療録より収集した患者の個人情報、連結可能な匿名化データとして管理を行った。

福岡大学病院ホームページにて情報公開を行うことで広く研究についての情報を周知した。本研究の被験者となることを希望しない旨の申し出があった場合は解析対象から除外することにしていて、そのような申し出はなかった。

結 果

1. 患者背景（表 2）

対象期間内に大量 L-PAM を投与された患者は 21 名であり、このうち 1 名は前処置薬にボルテゾミブを併用しており、もう 1 名は L-PAM を 1 回投与後に有害事象により治療中止となったため除外した。研究対象患者は 19 名（男性 10 名、女性 9 名）、年齢の中央値（範囲）は 55（24–66）歳であった。各々の中央値（範囲）は CLCr が 107.2（27.9–217.9）mL/min/70kg、FFM が 45.6（31.9–57.4）kg、Hct が 35.2（27.9–45.2）% および L-PAM 投与量が 312（210–380）mg であった。

2. 推定 PK パラメータ（表 3）

Total L-PAM および Unbound L-PAM の推定 PK パラメータはそれぞれ CL が 29.3 ± 4.9 L/h および 136.4 ± 23.5 L/h、AUC が 10.7 ± 1.6 mg·h/L および 2.3 ± 0.3 mg·h/L であった。また、AUC の変動係数はそれぞれ 14.5%、15.0% であった。

表2 患者背景

	(n = 19)
男/女	10/9
年齢(歳)	55 (24–66)
体重(kg)	58 (46–76)
身長(cm)	163 (153–176)
L-PAM (mg)	312 (210–380)
L-PAM ^{a)} (mg/m ²)	200 (140–200)
体表面積(m ²)	1.6 (1.4–1.9)
Body mass index (kg/m ²)	23.7 (17.0–27.9)
Fat free mass (kg)	45.6 (31.9–57.4)
クレアチニンクリアランス (mL/min)	88.3 (27.4–181.8)
CLCr < 60 mL/min (名)	3
クレアチニンクリアランス (mL/min/70kg)	107.2 (27.9–217.9)
ヘマトクリット (%)	35.2 (27.9–45.2)
血清アルブミン (g/dL)	4.0 (3.6–4.8)
総ビリルビン (mg/dL)	0.7 (0.3–1.2)
総蛋白 (g/dL)	6.5 (5.7–8.0)
入院期間(日)	22 (17–27)
クライオセラピー(名)	5
前治療	
レジメン数(名)	
0	1
1	9
2	5
3	4
不明 ^{b)}	1
治療期間 ^{b)} (日)	152.1 ± 56.0
レジメン内容 ^{b)} (名)	
BD 療法	9
BCD 療法	10
BLd 療法	1
BTd 療法	3
KLd 療法	1
Ld 療法	1
TD 療法	2
VAD 療法	1
喫煙歴あり(名)	8
糖尿病の既往(名)	8

中央値(範囲). a) CLCr < 60 mL/min の3例は国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) の推奨に準じて 140 mg/m² に減量. b) 1名は2回の転院により詳細が不明. B: ボルテゾミブ, D: デキサメタゾン, C: シクロホスファミド, L: レナリドミド, d: 少量デキサメタゾン, T: サリドマイド, K: カルフィルゾミブ, V: ビンクリスチン, D: ドキソビシン. CLCr: creatinine clearance.

表3 推定薬物動態パラメータ

	Total L-PAM	%CV	Unbound L-PAM	%CV
CL _{NR} (L/h)	15.4 ± 2.4	15.3	72.9 ± 11.8	16.2
CL _R (L/h)	13.9 ± 5.3	38.0	63.5 ± 24.2	38.0
CL (L/h)	29.3 ± 4.9	16.8	136.4 ± 23.5	17.2
CL (L/h/kg)	0.5 ± 0.1	22.4	2.3 ± 0.5	22.6
CL (L/h/m ²)	18.1 ± 3.5	19.6	84.1 ± 16.8	19.9
AUC (mg·h/L)	10.7 ± 1.6	14.5	2.3 ± 0.3	15.0

平均 ± 標準偏差. CV: 変動係数. CL: clearance, AUC: area under the curve.

3. 大量 L-PAM 療法による有害事象と AUC の関係 (表 4)

観察期間中央値 (範囲) は 22 (17–27) 日であり, 19 例中 Grade 3 以上の口腔粘膜炎および下痢が各々 3 例に認められた. 全例に Grade 4 の好中球減少が発現し, そのうち 8 日以上持続したのは 7 例であり, 好中球減少の期間にかかわらず 14 例が FN を発症した. 入院期間と TPN 施行期間について, 対象患者の第 3 四分位数は各々 23 日, 9 日であった. これらの値をカットオフ値に設定し 2 群間の AUC を比較したところ, いずれにおいても有意差は認めなかった. 有害事象の Grade 別に AUC 中央値を比較したところ, 下痢において Grade 3–4 の患者では Total L-PAM が 12.3 mg·h/L, Unbound L-PAM が 2.6 mg·h/L であったのに対し, Grade 0–2 の患者はそれぞれ 10.3 mg·h/L, 2.2

mg·h/L で, いずれも重症例のほうが有意に高かった ($P = 0.025$, $P = 0.049$). 一方, 口腔粘膜炎は Grade 3–4 の AUC は Total L-PAM が 12.1 mg·h/L, Unbound L-PAM が 2.7 mg·h/L であり, Grade 0–2 の患者ではそれぞれ 10.3 mg·h/L, 2.2 mg·h/L と AUC はともに重症例において高い傾向であった ($P = 0.117$, $P = 0.196$). その他の項目 (入院期間や好中球減少の期間, FN の有無など) についても有意な関連はなかった.

Post-hoc 解析として, Grade 3 以上の下痢に対する CLCr, Total-AUC, および unbound-AUC の予測精度を検討するために receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析を行った. その結果, 下痢に対する CLCr の ROC 曲線下面積が 0.67 であったのに対し, Total-AUC は 0.92, unbound-AUC は 0.88 であった. Total-AUC および unbound-AUC と

表 4 有害事象と AUC との関係

	Total AUC (mg·h/L)	Unbound AUC (mg·h/L)
口腔粘膜炎		
Grade 3–4 (n = 3)	12.1 (11.3–12.8)	2.7 (2.4–2.8)
Grade 0–2 (n = 16)	10.3 (9.7–11.4)	2.2 (2.0–2.5)
P 値	$P = 0.117^a$	$P = 0.196^a$
悪心		
Grade 3 (n = 13)	10.5 (10.0–12.1)	2.2 (2.1–2.6)
Grade 0–2 (n = 6)	10.2 (9.2–10.9)	2.2 (1.9–2.3)
P 値	$P = 0.161^a$	$P = 0.188^a$
嘔吐		
Grade 1–2 (n = 6)	10.2 (9.8–11.6)	2.2 (2.1–2.5)
Grade 0 (n = 13)	10.5 (10.0–12.1)	2.3 (2.1–2.6)
P 値	$P = 0.483^a$	$P = 0.539^a$
下痢		
Grade 3–4 (n = 3)	12.3 (12.2–12.9)	2.6 (2.6–2.8)
Grade 0–2 (n = 16)	10.3 (9.7–11.1)	2.2 (2.0–2.4)
P 値	$P = 0.025^a$	$P = 0.049^a$
入院期間		
≥ 23 days (n = 7)	10.4 (9.4–12.0)	2.3 (2.0–2.6)
< 23 days (n = 12)	10.4 (9.8–12.1)	2.2 (2.1–2.6)
P 値	$P = 0.800^a$	$P = 0.933^a$
好中球減少期間 (Grade 4)		
≥ 8 days (n = 7)	10.4 (9.8–11.6)	2.3 (2.1–2.5)
< 8 days (n = 12)	10.4 (9.8–12.1)	2.2 (2.1–2.6)
P 値	$P = 0.735^a$	$P = 0.800^a$
発熱性好中球減少症		
Yes (n = 14)	10.2 (9.5–12.1)	2.2 (2.0–2.6)
No (n = 5)	11.1 (10.4–11.3)	2.4 (2.2–2.5)
P 値	$P = 0.309^a$	$P = 0.229^a$
TPN 施行期間		
≥ 9 days (n = 5)	10.0 (9.2–12.0)	2.1 (2.0–2.6)
< 9 days (n = 14)	10.5 (9.9–12.2)	2.3 (2.1–2.6)
P 値	$P = 0.517^a$	$P = 0.517^a$

中央値 (四分位範囲). a) Mann-Whitney U -test. AUC: area under the curve, TPN: total parenteral nutrition.

に CLCr と比較して有意差は認めなかった ($P = 0.096$, $P = 0.130$).

考 察

本研究では既報⁸⁾の PK パラメータを活用した大量 L-PAM の推算 AUC が、日本人患者における消化器毒性の発現予測に外挿可能かを検証した。その結果、重度の下痢が発現した患者では Total L-PAM および Unbound L-PAM とともに AUC が有意に高値であることが明らかとなった。さらに、CLCr に比して AUC は重度の下痢発現に対する予測精度が高い傾向を示した。大量 L-PAM 療法では好中球減少性腸炎が発症するおそれがあり、¹³⁾ Grade 3 以上の下痢発現有無によって Grade 4 の好中球減少期間について追加解析したが差異はなく、結果に及ぼす影響は小さいと考えられた。

下痢同様に発現頻度の高い口腔粘膜炎では、Total L-PAM および Unbound L-PAM とともに Grade 3-4 において高い傾向にあったものの有意差はなく、Nath らの結果とは一致しなかった。本研究の対象患者 19 例中 16 例において、口腔粘膜炎治癒促進作用が報告されているレバミピド¹⁴⁾やイルソグラジン、¹⁵⁾ プロトンポンプ阻害薬¹⁶⁾ が投与されていたことが一因と考えられた。また、先行研究の患者背景には、高度の細胞性免疫不全からカンジダ口内炎のリスクとなり得るボルテゾミブ前治療歴や口腔粘膜炎のリスク因子である喫煙歴や糖尿病の既往に関する情報がなく、本研究の患者背景と比較し考察することはできなかった。

本研究の限界として以下が挙げられる。第一に単施設の少数例での検討であること、第二に PK パラメータの算出が患者の実測値に基づいていないこと、第三に PK パラメータの算出式において CLCr が体重 70 kg にて換算されており、CLCr を過大評価していること、第四に交絡因子となり得るクライオセラピー実施割合や前治療レジメンが一樣でないこと、最後に後方視的カルテ調査であることである。今後、大量 L-PAM 療法における日本人での母集団薬物動態パラメータが報告されることを期待したい。さらに、同様の研究を厳密なクライテリアの下で実施するには多施設共同研

究を念頭に置く必要もある。

化学療法誘発性下痢症では、高度の脱水、電解質失調、腎不全および循環不全に至ることがあり、さらに大量 L-PAM 療法では好中球減少や敗血症を合併することも多いため致命的となりうる。そのため、治療期間中は排便観察の強化と細やかな患者ケアを行うことが求められる。今回の検討において治療前に L-PAM の AUC を推定することで重度の下痢発現が予測できる可能性が示唆された。これまでに日本人を対象とした同様の研究は報告されていない。がん化学療法において重篤な有害事象の発現を事前に予測できれば、安全な化学療法を実施するための一助になるものと考ええる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, Sureda A, de la Rubia J, Conde E, Martinez R, de Arriba F, Viguria MC, Besalduch J, Cabrera R, Gonzalez-San Miguel JD, Guzman-Zamudio JL, Gomez del Castillo MC, Moraleda JM, García-Ruiz JC, San Miguel J, Lahuerta JJ, Grupo Español de MM, Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna, Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation, *Blood*, 2011, **118**, 529-534.
- 2) Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Michallet M, Facon T, Garderet L, Marit G, Ketterer N, Lamy T, Voillat L, Guilhot F, Doyen C, Mathiot C, Moreau P, Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials, *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5720-5726.
- 3) 藤井 浩, 岡本真一郎, 小寺良尚, 小椋美知則, 谷本光音, 平野正美, 金丸昭久, 権藤久司, 正岡徹, 造血器腫瘍における L-PAM 注前処置による造血幹細胞移植に関する臨床試験, 今日の移植, 2001, **14**, 673-684.

- 4) 大平睦郎, 花田良二, 西平浩一, 松山孝治, 河敬世, 河野嘉文, 岡村 純, L-PAMの小児がんに対する造血幹細胞移植時の前処置としての臨床試験, 日本小児血液学会雑誌, 2001, **15**, 377-387.
- 5) Natale JJ, Overview of the prevention and management of CINV, *Am J Manag Care*, 2018, **24**, S391-S397.
- 6) Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG, Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, **12**, CD011552. doi: 10.1002/14651858.CD011552.pub2.
- 7) Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M, Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation, *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 2201-2205.
- 8) Nath CE, Shaw PJ, Trotman J, Zeng LH, Duffull SB, Hegarty G, McLachlan AJ, Gurney H, Kerridge I, Kwan YL, Presgrave P, Tiley C, Joshua D, Earl J, Population pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma undergoing high dose therapy, *Br J Clin Pharmacol*, 2010, **69**, 484-497.
- 9) Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, 1976, **16**, 31-41.
- 10) Keys A, Fidanza F, Karvonen M, Kimura N, Taylor H, Indices of relative weight and obesity, *J Chronic Dis*, 1972, **25**, 329-343.
- 11) Janmahasatian S, Duffull S, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B, Quantification of lean bodyweight, *Clin Pharmacokinet*, 2005, **44**, 1051-1065.
- 12) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America, Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*, 2011, **52**, 427-431.
- 13) Gil L, Poplawski D, Mol A, Nowicki A, Schneider A, Komarnicki M, Neutropenic enterocolitis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome, *Transpl Infect Dis*, 2013, **15**, 1-7.
- 14) 篠原章能, 中村将人, 鬼窪利英, 中村久美, がん化学療法による口腔粘膜炎に対するレバミピド含嗽液の効果, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2015, **135**, 937-941.
- 15) Takase H, Futagami K, Sueta T, Higuchi H, Sakata T, Akai T, Nakagawa T, Irsogladine Maleate Reduces Radiotherapy or Chemoradiotherapy Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer, *Jpn J Pharm Palliat Care Sci*, 2014, **7**, 71-76.
- 16) Eguchi K, Suzuki M, Ida S, Kudo S, Ando K, Ebara T, Higuchi K, Successful treatment of radiation-induced mucositis with proton pump inhibitor administration: A report of two laryngeal cancer cases, *Auris Nasus Larynx*, 2017, **44**, 122-125.