

がん薬物療法における効果的な
薬学的介入の指標構築に関する研究

2021 年 3 月

北海道科学大学大学院

高田 慎也

略語/略号表

本論文においては以下の略語を用いた（アルファベット順）

5FU	5 フルオロウラシル	5Fluorouracil
APC	大腸腺腫性ポリポーシス	Adenomatous polyposis coli
AREG	アンフィレグリン	Amphiregulin
Bmab	ベバシズマブ	Bevacizumab
BRAF	BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BSC	ベストサポータティブケア	Best supportive care
Cmab	セツキシマブ	Cetuximab
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common terminology criteria for adverse events
EGFR	上皮成長因子受容体	Epidermal growth factor receptor
EREG	エピレグリン	Epiregulin
FAERS	FDA 有害事象報告システム	FDA adverse event reporting system
FDA	米国食品医薬品局	U.S. Food and Drug Administration
FLT3	fms 様チロシンキナーゼ 3	FMS-like tyrosine kinase 3
FOLFIRI	イリノテカン＋ 5-フルオロウラシル＋ レボホリナート	Irinotecan＋ 5-Fluorouracil＋ Levofolinate
FOLFOX	オキサリプラチン＋ 5-フルオロウラシル＋ レボホリナート	Oxaliplatin＋ 5-Fluorouracil＋ Levofolinate
HER2	ヒト上皮細胞増殖因子 受容体 2	Human epidermal growth factor receptor 2

HIF	低酸素誘導因子	Hypoxia-inducible factor
HLA	ヒト白血球抗原	Human leukocyte antigen
HR	ハザード比	Hazard ratio
ICI	免疫チェックポイント阻害薬	Immune checkpoint inhibitor
irAE	免疫関連有害事象	Immune-related adverse events
JACCRO CC05 / 06	日本がん臨床試験推進機構 大腸癌 05/06	Japan Clinical Cancer Research Organization colon cancer05/06
JADER	日本医薬品副作用データベ ース	Japanese adverse drug event report
KRAS	キルステンラット肉腫	Kirsten rat sarcoma
mRCC	転移性腎細胞癌	Metastatic renal cell carcinoma
MSI	マイクロサテライト 不安定性	Microsatellite instability
NRAS	神経芽細胞腫ラット肉腫	Neuroblastoma rat sarcoma
OS	全生存期間	Overall survival
Pmab	パニツムマブ	Panitumumab
PD-1	プログラム細胞死 タンパク質 1	Programmed cell death 1
PDGF	血小板由来成長因子	Platelet-derived growth factor
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体	Platelet-derived growth factor receptor
PD-L1	プログラム細胞死タンパク 質 1ーリガンド 1	Programmed cell death 1- ligand 1
PFS	無増悪生存期間	Progression-free survival

PIK3CA	ホスファチジルイノシトール 4,5 ビスフォスフェート-3 キナーゼサブユニットアルファ	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and medical devices agency
PTEN	ホスファターゼテンシンホモログ	Phosphatase and tensin homolog
QOL	クオリティ・オブ・ライフ	Quality of life
RAS	ラット肉腫	Rat sarcoma
T1DM	1 型糖尿病	Type1diabetes mellitus
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬	Tyrosine kinase inhibitor
TSH	甲状腺刺激ホルモン	Thyroid-stimulating hormone
VEGF	血管内皮増殖因子	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体	Vascular endothelial growth factor receptor

緒言	1
第 1 章	5
第 1 節 序論	5
第 2 節 対象および方法	11
2.1 対象患者	11
2.2 皮膚障害（ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥）の定義と予防法	11
2.3 皮膚障害の重症度分類	11
2.4 皮膚障害の発現率	13
2.5 皮膚障害別の無増悪生存期間、全生存期間の評価	13
2.6 腫瘍原発部位別の無増悪生存期間、全生存期間の評価	13
2.7 皮膚障害、腫瘍原発部位の統合解析評価	13
2.8 統計解析	14
第 3 節 結果	15
3.1 患者背景の比較	15
3.2 皮膚障害の発現率	16
3.3 腫瘍原発部位別の皮膚障害の発現率	16
3.4 皮膚障害別の無増悪生存期間、全生存期間への影響	18
3.5 腫瘍原発部位の無増悪生存期、全生存期間間への影響	21
3.6 皮膚障害、腫瘍原発部位の統合解析した生存期間への影響	23
第 4 節 考察	24
第 5 節 小括	29
第 2 章	30
第 1 節 序論	30
第 2 節 方法	37
2.1 対象患者	37
2.2 甲状腺機能低下症、On-target-AE/Off-target-AE の評価方法	37
2.3 主な副作用発現率	40
2.4 甲状腺機能低下症別の無増悪生存期間、全生存期間の評価	40
2.5 On/Off-target-AE 別の無増悪生存期間、全生存期間の評価	40
2.6 統計解析	40

第 3 節 結果	41
3.1 患者背景の比較	41
3.2 甲状腺機能低下症の発現率、累積発現率	45
3.3 甲状腺機能低下症以外の発現率と重症度分類	46
3.4 甲状腺機能低下症別の無増悪生存期間、全生存期間の影響	46
3.5 On/Off-target-AE 別の無増悪生存期間、全生存期間の影響	47
第 4 節 考察	50
第 5 節 小括	52
第 3 章	53
第 1 節 序論	53
第 2 節 方法	55
2.1 対象患者・データベース情報	55
2.2 分析対象薬剤と対象疾患	55
2.3 ICI 別の報告オッズ比と 1 型糖尿病発現のリスク因子の抽出	55
2.4 統計処理	56
第 3 節 結果	56
3.1 JADER による解析対象ファイル情報	56
3.2 ICI 使用と ICI 未使用患者の 1 型糖尿病発生率の比較	58
3.3 ICI 療法による 1 型糖尿病発症リスク因子	59
第 4 節 考察	59
第 5 節 小括	60
総括	61
謝辞	62
参考文献	63

緒言

日本における死亡原因の第一位は悪性腫瘍であり、1981年以降長年続いている。2015年には、年間約37万人が亡くなっており、生涯のうちに約2人に1人が悪性腫瘍に罹患すると推計されている（Fig.1）⁽¹⁾。この傾向は、今後も続くことが予想されており、医療技術の進歩が目覚ましい現在においても、依然として国民の生命と健康にとって重大な問題と考えられている。

このような情勢から、我が国では、2007年4月から「がん対策基本法」が施行され、2007年6月には、がん対策を総合的かつ計画的に推進するための「がん対策推進基本計画」が策定された⁽²⁾。この法案の目指すところは、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんと向き合い、がんに負けることのない社会」の実現である。また、がん患者を含めた国民に対して、安心・納得のできるがん医療を提供するなど、より一層の充実を図っていくためのがん対策の企画、立案が求められている。この基本計画は、5年毎に見直され、現在は、がん対策推進基本計画（第3期）に基づいている。

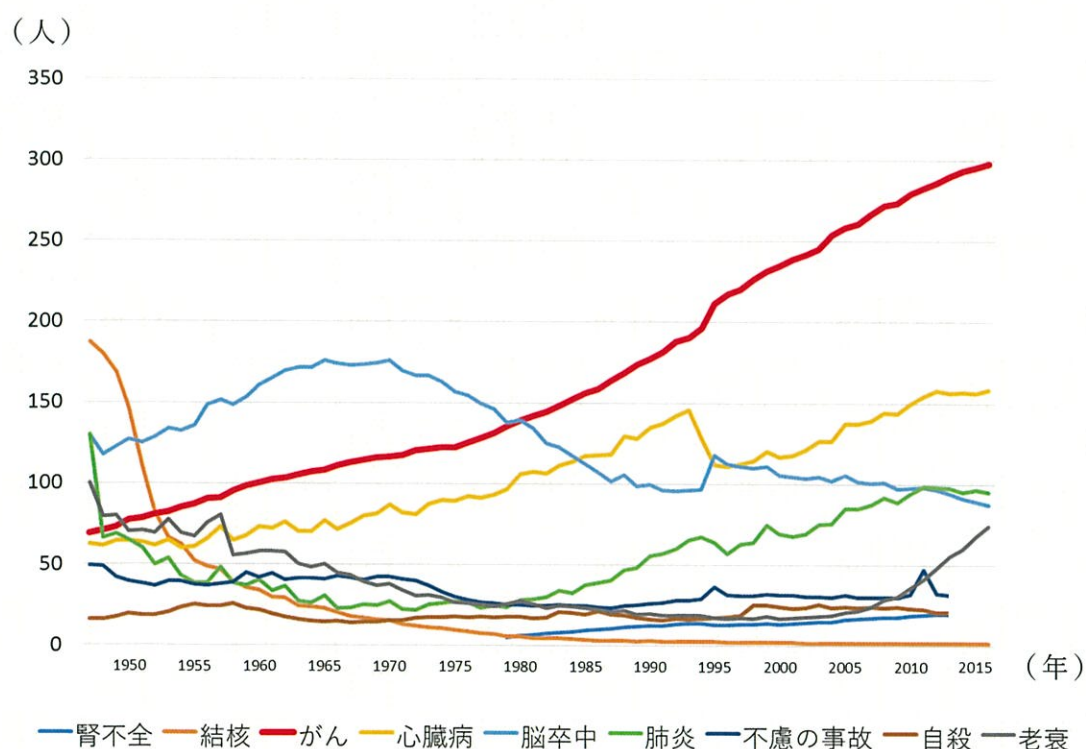


Fig.1 日本人の疾患毎の死亡率の年次推移（人口10万対）
（厚生労働省人口動態調査2016年）

現在の第3期の目標は、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す。」となっている。この目標を達成するための3本柱として、①科学的根拠に基づくがん予防・がん検診の充実：がんを知り、がんを予防する、②患者本位のがん医療の実現：適切な医療を受けられる体制を充実させる、③尊厳を持って安心して暮らせる社会の構築：がんになっても自分らしく生きることのできる地域共生社会を実現することが設定されている⁽³⁾。基本計画第2期から「重点的に取り組むべき課題」の中で、放射線療法、化学療法、手術療法のさらなる充実とこれらを専門的に行う医療従事者の育成、診断された時からの緩和ケアの推進、働く世代や小児へのがん対策の充実が提示され、第3期では科学的根拠に基づくがん予防・検診の充実や患者本位のがん医療の実現などが提示されている。これらを実践するためには、がんゲノム医療の充実、放射線療法、化学療法、手術療法に加え免疫療法の充実、医療従事者が、安心かつ安全で質の高いがん医療を提供することができるよう、各職種の専門性を活かし、医療従事者間の連携と補完を重視した多職種でのチーム医療の充実化も求められている。このような課題への対応として、日本病院薬剤師会が2006年にがん専門薬剤師の認定制度を開始し、2010年に日本医療薬学会へとその制度を移管し現在に至っている。さらに、厚生労働省が2010年4月に医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」を発表したことを受けチーム医療体制の構築に向けて各施設が一斉に取り組み始めた⁽⁴⁾。病院薬剤師にとって大きな改革となった2014年度の診療報酬改定の1つに病院薬剤師の外来業務があげられる。この改定で、「がん患者指導管理料3」（現在は、がん患者指導管理料ハ）が新設され、抗がん剤治療を受ける患者に対し、医師またはがん薬物療法に精通した薬剤師が文書により説明することなどを条件とし算定が認められた⁽⁵⁾。このことが、外来化学療法を実践している患者へのより詳細な情報提供や支持療法による介入、サポート体制の充実化が図られるようになった。がん治療の体制が大きくパラダイムシフトしていく中で、薬剤師の役割、責務もシフトし、果たすべき使命も変化している。その中で、がん薬物療法に従事する薬剤師は、安全かつ有効で質の高いがん医療を提供できるよう、専門性を活かし、多職種でのチームの一員として参加が求められてい

る。実践すべき役割の1つに、抗がん剤治療における副作用マネジメントへの参画がある。適切な副作用管理を行うことにより、治療中止や安易な減量を行うことなく、治療を完遂することに繋がると考える。

従来の殺細胞性抗がん剤治療において患者が苦痛に感じる副作用は、悪心、嘔吐、便秘、下痢、口内炎、倦怠感などがある。その中で重篤な副作用は、患者の quality of life (QOL) を低下させるのみならず治療に対するモチベーションを低下させることに繋がる。そこで、患者の QOL を低下させることなく治療を継続するべくサポートを行い、それらの副作用予防や重篤化する前に早期発見できるようサポートしてくべきと考えられている。様々な支持療法の開発により細胞性抗がん剤治療の副作用は可能な限り抑え込むことが可能となっており、そのマネジメント方法は確立している。一方で、最近のがん薬物療法に不可欠である分子標的薬による副作用は、少し異なる特徴が知られている。まず分子標的薬による副作用の中には、治療効果と相関するものが出現した。直接的な薬効に関連する副作用がそれに該当する。一例をあげると、マルチターゲット (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor ; VEGFR、Epidermal Growth Factor Receptor ; EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤によるぞ瘡様皮疹、高血圧、甲状腺機能障害などである。腎細胞癌に使用されるスニチニブ開始後、高血圧発現群において有意に全生存期間 (overall survival ; OS) を延長する報告⁽⁶⁾や大腸癌に使用されるセツキシマブ開始後のぞ瘡様皮疹発現群において有意に OS が延長する報告がある⁽⁷⁾。このように特定の副作用と治療効果に関連するという現象は、分子標的薬から始まり、今では免疫チェックポイント阻害剤においても多数報告されるようになった⁽⁸⁻¹⁰⁾。このことから、副作用発現がネガティブな側面だけではなく、予防的ケア、早期治療により可能な限り副作用発現のタイミングを遅らせることや発現した場合でも管理可能な症状に抑えることで、治療継続のモチベーションを維持することができるため積極的な薬学的介入により副作用マネジメントすることが重要と考えられている。

以上のことから、病院薬剤師は、医師などの医療スタッフと協働して、薬学的介入を通じて患者に最適な薬物療法を提供し、QOL 維持向上に努める必要がある。そこで、がん薬物療法における病院薬剤師による治療効果をあ

げるための介入効果や介入方法を構築することを目的として北海道がんセンターの入院、外来患者を対象に研究を行った。第 1 章では、セツキシマブ併用大腸癌化学療法における効果予測因子として皮膚障害の発現と腫瘍原発部位（左側大腸、右側大腸）の解析や腫瘍原発部位別の皮膚障害発生率を比較解析した報告はない。そこで、腫瘍原発部位別の皮膚障害発現頻度や治療効果について後ろ向き調査を行った。第 2 章では、日本人におけるアキシチニブにおける効果予測因子としての甲状腺機能障害の報告はない。また、これらの副作用は、VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の直接的な機序により発現する副作用である On-target- Adverse Event と直接的な機序とは関連性がなく発現する Off-target- Adverse Event が知られている。しかし、これらアキシチニブによる On/Off-target- Adverse Event の効果予測因子としての検討報告はない。そこでアキシチニブの甲状腺機能障害の有無と On/Off-target- Adverse Event の有無と治療効果について後ろ向き調査を行った。第 3 章では、免疫チェックポイント阻害剤で治療された癌患者の日本人におけるリアルワールドデータ分析から免疫関連有害事象の 1 つである 1 型糖尿病の発症の予測因子に関する研究を行った。以上の結果について、本論文では 3 章にわたり詳述する。

以上の研究は、北海道がんセンターにおける倫理審査委員会の承認を得て実施した。第 1 章：承認番号：29-66、第 2 章：承認番号：30-25、第 3 章：承認番号：31-57

第 1 章

セツキシマブ併用大腸癌化学療法時の予後因子としての皮膚障害発現と腫瘍原発部位に関する臨床評価に関する研究

第 1 節 序論

2017 年にがんと新たに診断された人数は、99.5 万人（女性：42.8 万人、男性：56.7 万人）と報告されている。男性におけるがん腫別死亡数の推移は 1995 年頃までは胃癌による死亡原因の第 1 位であったが、1995 年以降、肺癌が第 1 位となり、2019 年以降大腸癌と入れ替わった。その結果、肺癌、大腸癌、胃癌の順となった。また、女性におけるがん腫別死亡数死亡数の推移は 2000 年頃まで胃癌による死亡原因の第 1 位であったが、その後、減少し、年々増加していた大腸癌、肺癌、膵癌と入れ替わった。その結果、大腸癌、肺癌、膵癌の順となった（Fig.2,3）⁽¹¹⁾。胃癌や大腸癌の罹患数が多いにもかかわらず、死亡数は肺癌が多い理由の 1 つに、肺癌と比べて胃癌や大腸癌の治療成績が向上していることが考えられる。胃癌の場合は検査、手術技術の進歩により早期発見、早期治療の件数が増加したことが一因と考えられている。また、大腸癌においては、新規抗がん剤や分子標的薬の開発により薬物療法の治療成績が飛躍的に進歩したと考えられている。

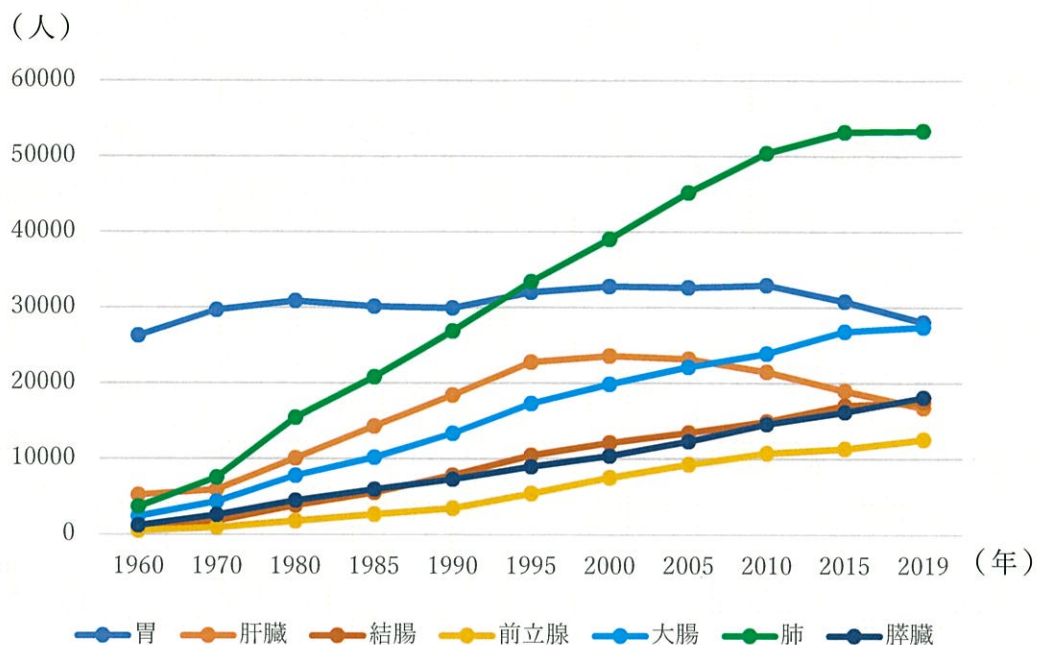


Fig.2 がん腫別年間死亡数の年次推移（男性）
（厚生労働省人口動態調査 2019 年参照）

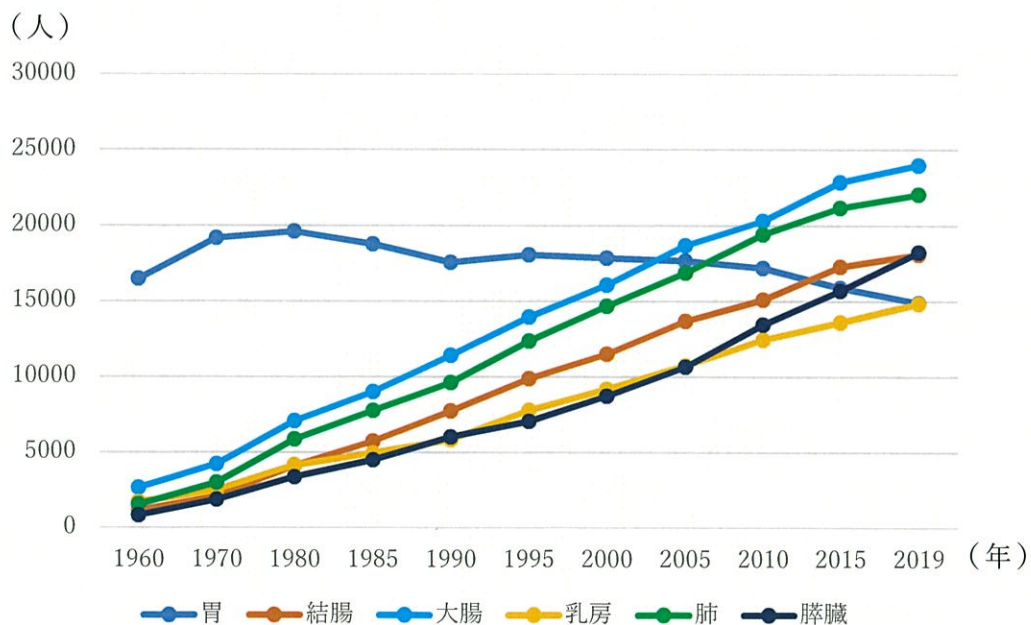


Fig.3 がん腫別年間死亡数の年次推移（女性）
（厚生労働省人口動態調査 2019 年参照）

再発、切除不能進行大腸癌の治療としては化学療法が中心となる。Fig.4 に大腸癌化学療法の変遷を示している。大腸癌化学療法の歴史は、1980 年代に始まり 5 フルオロウラシル（以下、5 FU）、ロイコボリン併用療法の有効性が示され、その後、5 FU の急速静注と持続静脈内注入療法を組み合わせた de Gramont 療法が行われ OS（以下、overall survival：OS）は初めて 12 ヶ月を超えるようになった。この de Gramont 療法にオキサリプラチンもしくはイリノテカンを併用する FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法が開発され、OS は約 20 ヶ月と大幅に延長し、大腸癌化学療法の大きな転機となった⁽¹²⁻¹⁵⁾。2004 年以降では、ベバシズマブから始まり、セツキシマブ、パニツムマブなどの分子標的薬が次々に登場し、OS は 24 ヶ月を超えるようになり飛躍的な進歩をとげた（Fig.5）⁽¹⁶⁻¹⁹⁾。

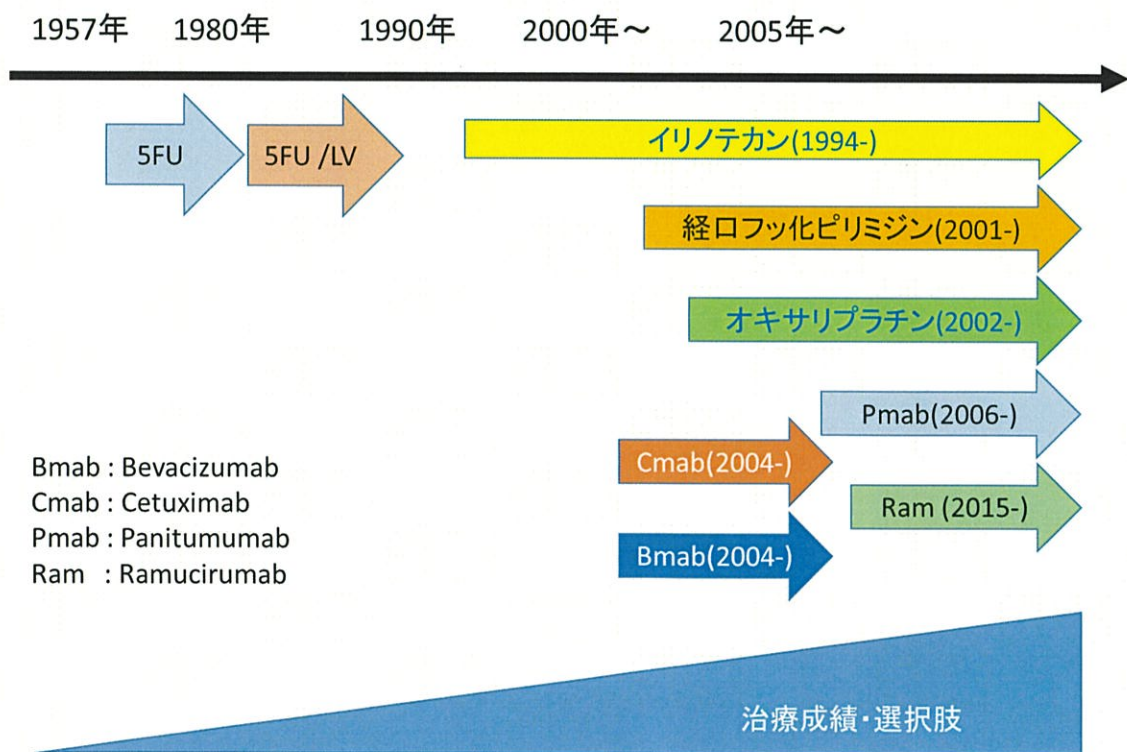


Fig.4 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷

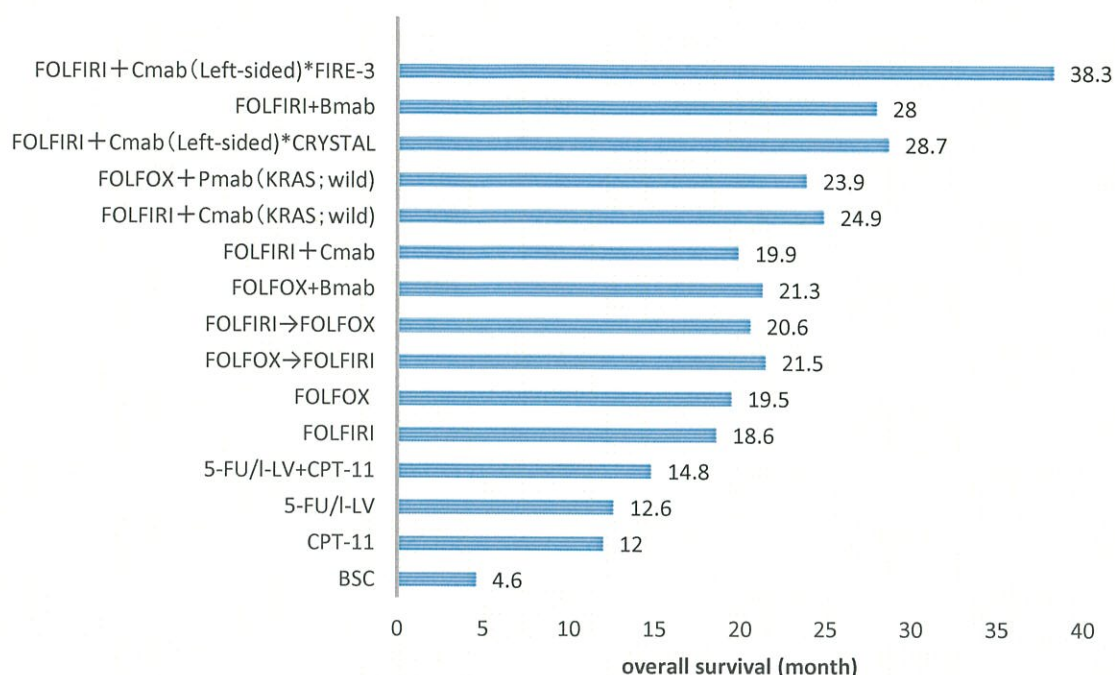


Fig.5 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法の変遷と OS の比較

その中でセツキシマブに代表される抗 EGFR 抗体は画期的な効果をもたらしたが、一方で QOL を低下させる特徴的な皮膚障害（ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥など）が頻発することが報告された⁽²⁰⁻²¹⁾。抗 EGFR 抗体による皮膚障害に関する機序が徐々に明らかとなりその対処方法も確立しつつある。抗 EGFR 抗体による皮膚障害は完全に予防することは難しいが、症状発現のタイミングを遅らせたり、軽症に抑えたりすることが重要であると考えられている。抗 EGFR 抗体薬の標的分子である EGFR は大腸癌患者の約 84% で過剰発現しているとも言われており、その発現部位は通常、表皮、基底細胞層、皮脂腺、ケラチノサイトで高発現していることが知られている⁽²²⁻²⁴⁾。セツキシマブによる皮膚障害のメカニズムとしては、ケラチノサイトにおいてケモカインとサイトカインの産生による炎症を引き起こし、次いで、ケラチノサイトの分化の影響によりタイトジャンクションの働きが低下することでバリア機能を損なうと考えられている。それに加え、バリア機能障害によりマクロファージや好中球などの免疫細胞の皮膚内への侵入により細菌感染が引き起こされ、ざ瘡様皮疹などの発症の誘因であると考えられている⁽²⁴⁾。

これらの分子標的薬による副作用は、薬効に直結する機序であるため、効果予測因子の指標になるという報告もされるようになったため⁽²⁵⁻²⁹⁾治療継続に関するモチベーション維持に有用であると考ええる。セツキシマブの皮膚障害をマネジメントするため腫瘍内科医師、皮膚科医師、薬剤師、看護師などによる皮膚症状対策チームが各施設で結成され積極的に予防、治療を行う体制を整え、患者サポートを行うようになった。この皮膚障害対策チームの中心的役割として薬剤師が薬剤選択、患者指導を行うようになりがん薬物療法チームへの参画がより積極的となった結果、薬学的介入も以前にもまして実践されるようになった。

一方、大腸癌治療における大きな変革の1つに腫瘍原発部位という考えが広がり、大腸癌の予後因子として腫瘍原発部位が注目された。2016年の大規模な臨床試験の再解析を行い次々と情報が発信された。大腸癌（結腸癌、直腸癌）は発生学的に同一ではなく、右側大腸は中腸系、左側大腸は後腸系と異なる由来を持ち、支配血管も右側大腸は上腸間膜動脈系、左側大腸は下大腸間膜動脈系であるという分類である。大腸癌の左右差において興味深いポイントは、予後因子としてなり得るのかどうかという点に加えて、腫瘍原発部位によって治療薬剤の反応が異なると予想されることから、効果予測因子になり得るかという点にも注目が集まった⁽³⁰⁻³²⁾。すでに実施された大規模臨床試験の再解析の結果（PROVENTA 試験、AVF2107g 試験、NO16966 試験）は、化学療法にベバシズマブを併用する3試験であるが左側群が右側群と比較して有意に生存期間の延長を示した⁽³³⁻³⁶⁾。さらに、化学療法＋ベバシズマブ又はセツキシマブを併用する第Ⅲ相試験（CALGB/SWOG80405 試験）においても同様に、左側群が右側群に比較して有意にOSを延長したことが確認された⁽³⁷⁾。これらの結果から、左側群は進行大腸癌において、重要な予後因子であるだけでなくセツキシマブにとって治療効果予測因子でもあることが予想された。以上のエビデンスに基づき、今までのガイドラインとは大きく異なり、より個別化を意識したガイドラインへと改定されている。大腸癌治療ガイドライン（2019年版）にて推奨されている切除不能・進行再発大腸癌の化学療法を Fig.6 に示す⁽³⁸⁾。

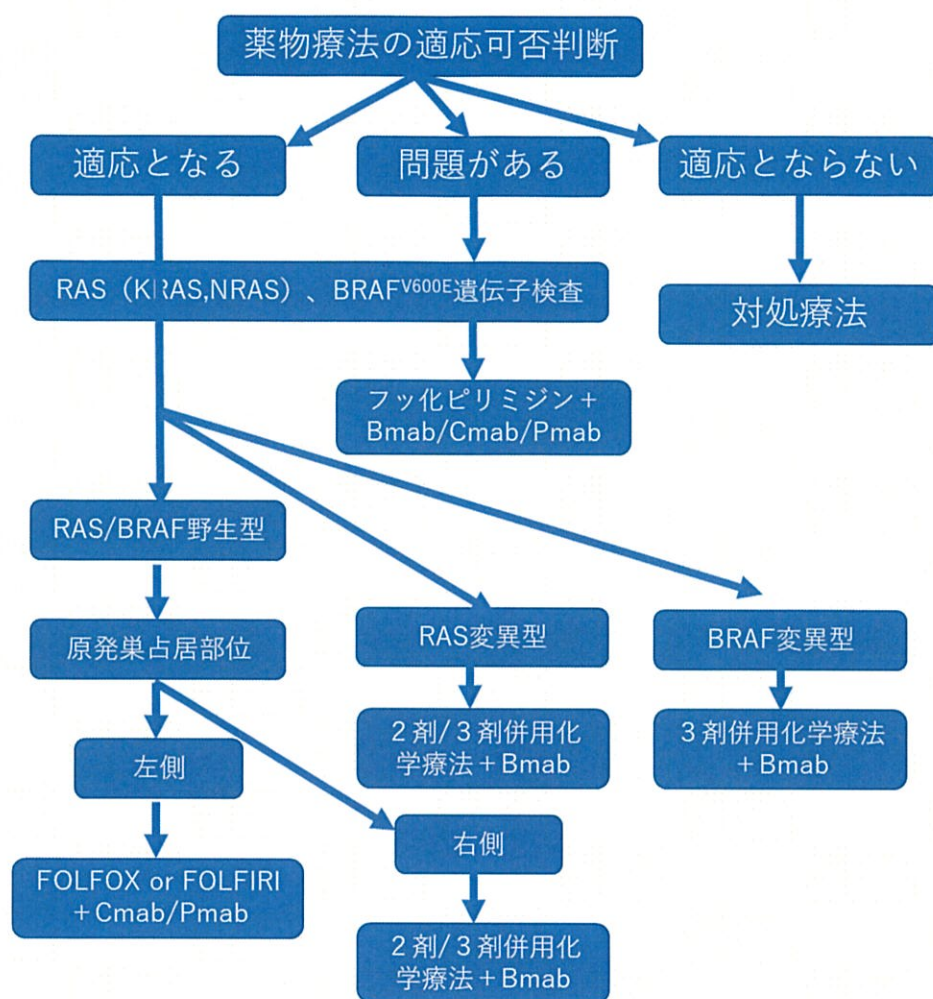


Fig.6 大腸癌治療ガイドライン（2019年版一部抜粋）

これまでの研究結果から、大腸癌におけるセツキシマブ療法において OS 延長に関連する因子として、セツキシマブに起因する皮膚障害の有無と大腸癌原発部位のそれぞれの重要性は報告されている。無増悪生存期間（progression-free survival; PFS）、OS に対し、皮膚障害発現の有無と大腸癌原発部位のどちらがより強く寄与しているのかは明らかではない。

以上から、本章では、再発・進行性大腸癌に対してセツキシマブ併用の化学療法を対象として、腫瘍原発部位別の皮膚障害の発生頻度を検証するとともに OS、PFS に対する皮膚障害と腫瘍原発部位の影響について解析を行い、患者毎に副作用のマネジメントを行うことへの一助とした。

第2節 対象および方法

2.1 対象患者

2011 年 1 月～2015 年 12 月の期間に北海道がんセンターにてセツキシマブを含むがん化学療法を進行・再発大腸癌一次治療として実施された大腸癌患者を対象とした。治療開始前から湿疹様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥などの症状が認められている患者や皮膚障害対策として、北海道がんセンター皮膚障害予防セットで治療開始時に予防していない患者は除外とした。この皮膚障害の予防処方セットは、J-STEPP 試験を参照し導入し、その内容は、1% ヒドロコルチゾンクリーム、保湿剤、日焼け止めを顔、手、足、頸部、胸部、背部の部位に 1 日 2 回使用し、ミノサイクリン錠 50 mg を 1 日 2 回内服とした⁽³⁰⁾。

2.2 皮膚障害（湿疹様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥）の定義と予防法

皮膚障害は、セツキシマブによる皮膚障害の中でも頻度が高く、QOL 低下、治療継続に関係すると考えられる湿疹様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥（亀裂）を対象とした。今回の予防方法は、北海道がんセンター皮膚障害予防処方セットの使用とした。抗 EGFR 抗体薬による治療予定の患者には院内共通の予防セットとして原則全患者に用いている。

2.3 皮膚障害の重症度分類

湿疹様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥（亀裂）の重症度評価は Table 1-3 に示した有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v4.0）の基準に準じて評価を行った。

Table 1 ぎ瘡様皮疹の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、 そう痒や圧痛の有無は問わない
Grade 2	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、 そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、 そう痒や圧痛の有無は問わない;身の回りの日常生活動作の 制限;経口抗菌薬を要する局所の重複感染
Grade 4	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占め るかによらず,そう痒や圧痛の有無も問わないが,静注抗菌薬 を要する広範囲の局所の二次感染を伴う;生命を脅かす

Table 2 爪囲炎の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	爪襞の浮腫や紅斑;角質の剥脱
Grade 2	局所的処置を要する;内服治療を要する (例:抗菌薬/抗真菌薬 /抗ウイルス薬);疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑;滲出液や爪の 分離を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する;身の回りの日常 生活動作の制限
Grade 4	—

Table 3 皮膚乾燥（亀裂）の重篤度分類（）CTCAE v4.0

Grade	症状
Grade 1	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない
Grade 2	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	—

2.4 皮膚障害の発現率

ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥（亀裂）の各症状の発現率の算出を腫瘍原発部位別に算出した。発現の有無に関して、レトロスペクティブに電子カルテの診療記事より抽出し、適宜、皮膚科医師の診断を参照した。

2.5 皮膚障害別の無増悪生存期間、全生存期間の評価

各皮膚障害別（ざ瘡様皮疹の有無、爪囲炎の有無、皮膚乾燥の有無）のOS、PFSをカプランマイヤー法にて算出し、各群の比較にはログランク検定を用いた。

2.6 腫瘍原発部位別の無増悪生存期間、全生存期間の評価

腫瘍原発部位別（左側群、右側群）のPFS、OSをカプランマイヤー法にて生存曲線を算出し、各群の比較にはログランク検定を用いた。

2.7 皮膚障害、腫瘍原発部位の統合解析評価

腫瘍原発部位（左側群、右側群）と皮膚障害（発現の有無）を組み合わせた4群とし、それぞれの群におけるPFS、OSをカプランマイヤー法にて生存曲線を算出し、各群の比較にはログランク検定を用いた。なお、皮膚障害の有無は、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥いずれか1つ以上の症状が発現した場合を皮膚障害有りと定義した。

2.8 統計解析

統計解析は、Bell Curve ver.2.0 の Excel を使用し解析を行った (Social Survey Research Information Co., Ltd.)。皮膚障害の発生頻度の比較には χ^2 検定を行い、PFS、OS の比較には、 Kaplan-Meier 法にて生存曲線を算出し、各群の比較にはログランク検定を用いた。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

第3節 結果

3.1 患者背景の比較

Fig.7 に示す通り、今回の調査期間内にセツキシマブにより治療が行われた患者数は50名であった。その中で、治療開始前から皮膚障害を合併症として有している患者はおらず、皮膚障害予防薬剤を未使用の患者は9名該当したため、今回の解析対象から外し、全部で41名を解析対象とした。背景の詳細はTable 4に示した。腫瘍原発部位別として、左側群：30名、右側群：11名であり、皮膚障害発現群：32名、皮膚障害非発現群：9名であった。患者背景因子を比較した結果、両群に差は認められなかった。

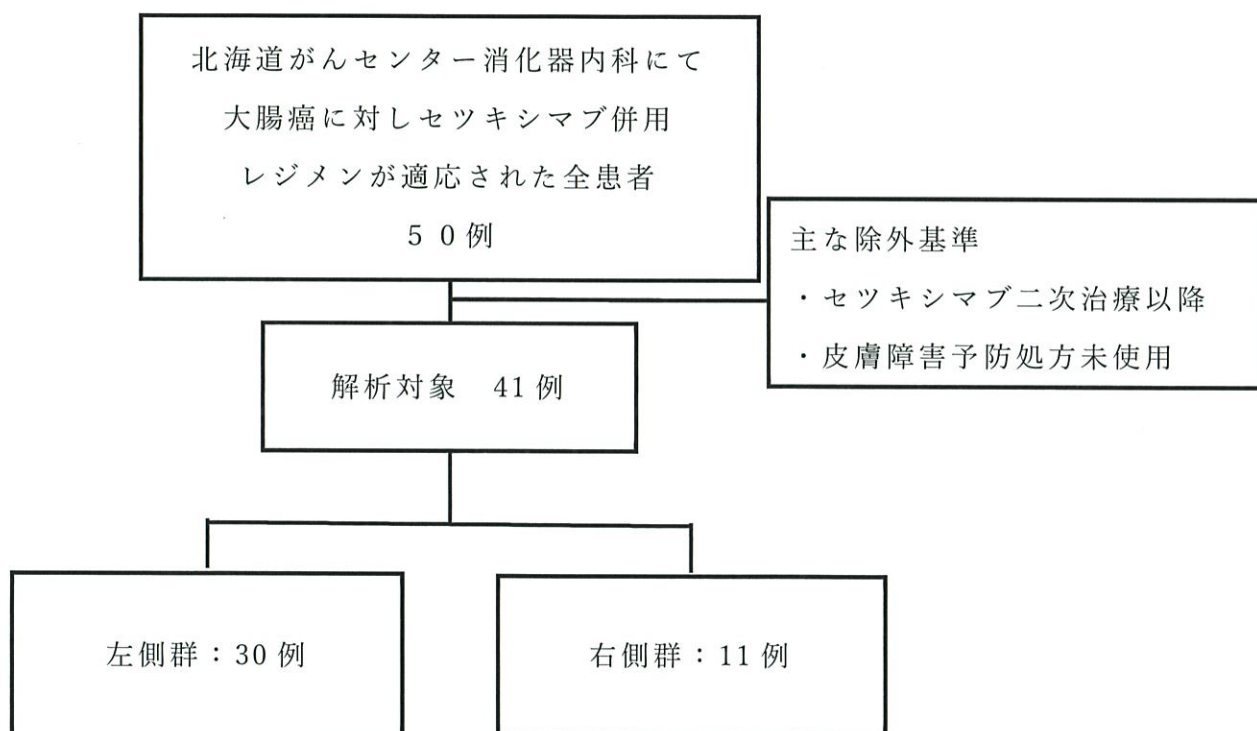


Fig.7 患者の組み入れと層別化のフローチャート

Table 4 患者背景

Characteristic	Tumor location	
	Left-sided (N=30)	Right-sided (N=11)
Sex		
Male	16	4
Female	14	7
Age (Years)		
Median		
<61	15	6
≥61	15	5
Histologic type		
Adenocarcinoma	28	11
Mucinous	2	0
Chemotherapy regimen		
FOLFOX*1	15	7
FOLFIRI*2	15	4
KRAS/RAS status		
KRAS wild/ RAS wild	27/3	7/4

*1, FOLFOX, oxaliplatin; 5-fluorouracil bolus; 5-fluorouracil continuous infusion. *2, FOLFIRI, irinotecan; 5-fluorouracil bolus; 5-fluorouracil continuous infusion

3.2 皮膚障害の発現率

全 Grade のざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥のいずれかが 1 つ以上発現した場合を、皮膚障害ありと定義した場合、本検討の大腸癌治療患者の皮膚障害発現率は 78% であった。皮膚障害を詳細にみると、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥は、それぞれ 63%、61%、39% とざ瘡様皮疹が一番多い結果となった。

3.3 腫瘍原発部位別の皮膚障害の発現率

腫瘍原発部位別に比較した結果を Table 5 へ示す。全グレードで比較した結果、大腸癌左側群の皮膚障害のざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥は、それぞ

れ 70%、70%、43%であった。一方、右側群は 23%、36%、27%であり、3 つ全ての皮膚障害の全グレードの比較において、左側群が右側群に対し有意に発現が多い結果であった ($P<0.05$)。また、Grade 3 における群では左側群のぎ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥は、それぞれ 13%、13%、0%であった。一方、右側群は 0%、9%、0%であり、有意差は認められなかった。

Table 5 各皮膚障害の腫瘍原発部位における発現数 (頻度)

腫瘍部位	Grade	ぎ瘡様皮疹	爪囲炎	皮膚乾燥
左側群 (N=30)	Grade 1	3(10%)	3(10%)	6(20%)
	Grade 2	14(47%)	14(47%)	7(23%)
	Grade 3	4(13%)	4(13%)	0(0%)
	All Grade	21(70% ^{*1})	21(70% ^{*2})	14(43% ^{*3})
右側群 (N=11)	Grade 1	0(0%)	1(9%)	0(0%)
	Grade 2	3(27%)	2(18%)	3(27%)
	Grade 3	0(0%)	1(9%)	0(0%)
	All Grade	3(27% ^{*1})	4(36% ^{*2})	3(27% ^{*3})

* 1 : 左側群 vs 右側群 (ぎ瘡様皮疹) ; $P<0.05$

* 2 : 左側群 vs 右側群 (爪囲炎) ; $P<0.05$

* 3 : 左側群 vs 右側群 (皮膚乾燥) ; $P<0.05$

3.4 皮膚障害別の無増悪生存期間、全生存期間への影響

皮膚障害発現群の PFS は、14.6 ヶ月 (95% CI : 9.9–19.3) であり、皮膚障害非発現群の PFS は、2.7 ヶ月 (95% CI : 0.0–5.7) であり、皮膚障害発現群が有意に PFS を延長していることが確認された ($P < 0.001$) (Fig.8-a)。さらに、皮膚障害発現群の OS は、56.3 ヶ月 (95% CI : 33.8–78.8) であり、皮膚障害非発現群の OS は、10.4 ヶ月 (95% CI : 4.3–16.5)、皮膚障害発現群が有意に OS を延長していることが明らかとなった ($P < 0.001$)

(Fig.8-b)。また、各皮膚障害別における OS を比較したところ、全ての皮膚障害において発現群が有意に OS を延長していた。その詳細は、ざ瘡様皮疹発現群の OS は、56.3 ヶ月 (95% CI : 36.9–75.7) であり、ざ瘡様皮疹非発現群の OS は、16.3 ヶ月 (95% CI : 10.7–21.9) であり、ざ瘡様皮疹発現群が有意に OS を延長していることが明らかとなった (Fig.9-a) ($P < 0.001$)。また、爪囲炎発現群の OS は、56.2 ヶ月 (95% CI : 36.8–75.7) であり、爪囲炎非発現群の OS は、17.6 ヶ月 (95% CI : 1.2–34.0) であり、爪囲炎発現群が有意に OS を延長していることが明らかとなった ($P < 0.001$) (Fig.9-b)。さらに、皮膚乾燥発現群の OS は、未到達であり、皮膚乾燥非発現群の OS は、22.8 ヶ月 (95% CI : 0–63.2) であり、皮膚乾燥発現群が有意に OS を延長していることが明らかとなった ($P < 0.05$) (Fig.9-c)。

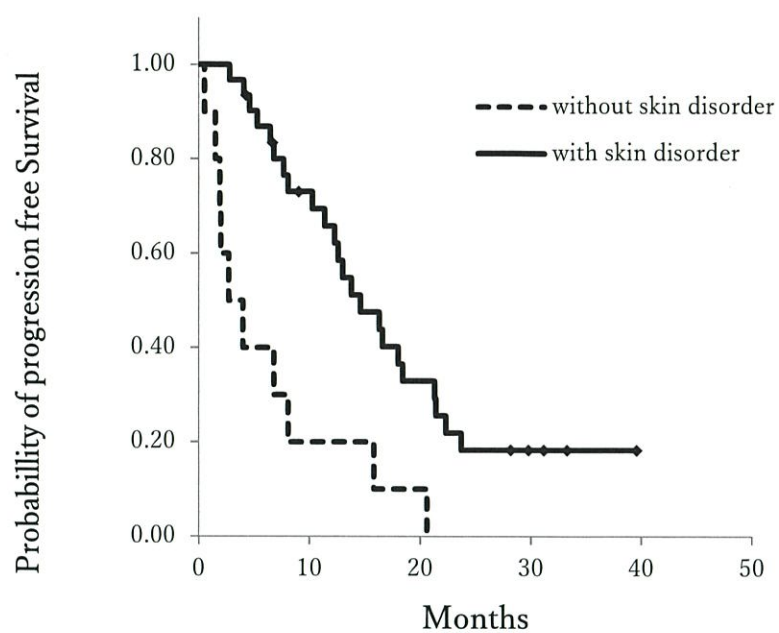


Fig.8-a 皮膚障害別の PFS 比較

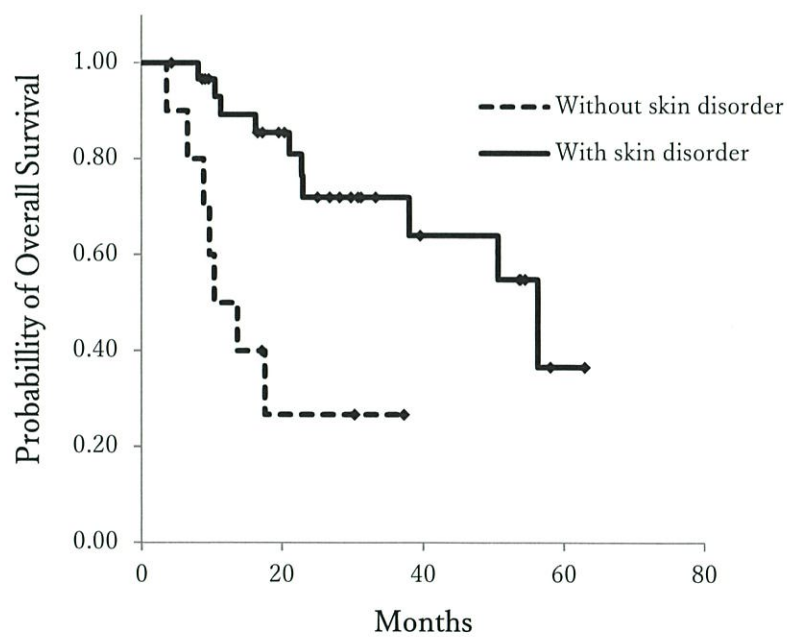


Fig.8-b 皮膚障害別の OS 比較

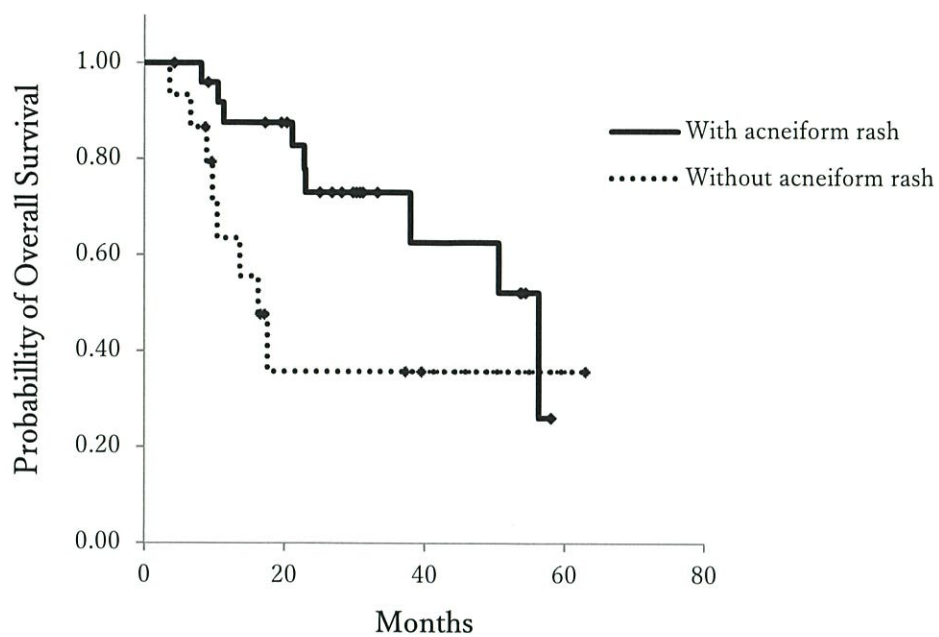


Fig. 9-a ざ瘡様皮疹発現別の OS 比較

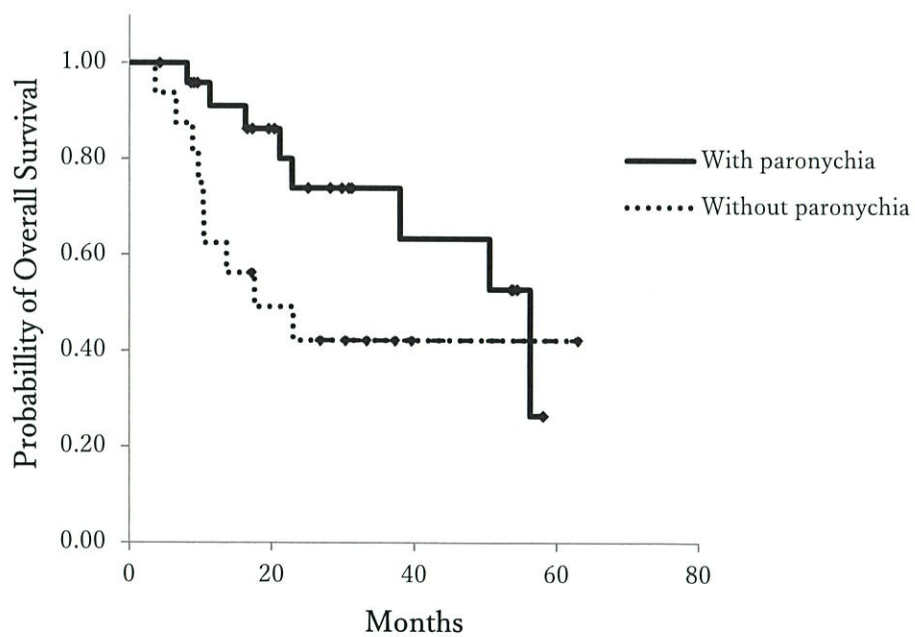


Fig. 9-b 爪囲炎発現別の OS 比較

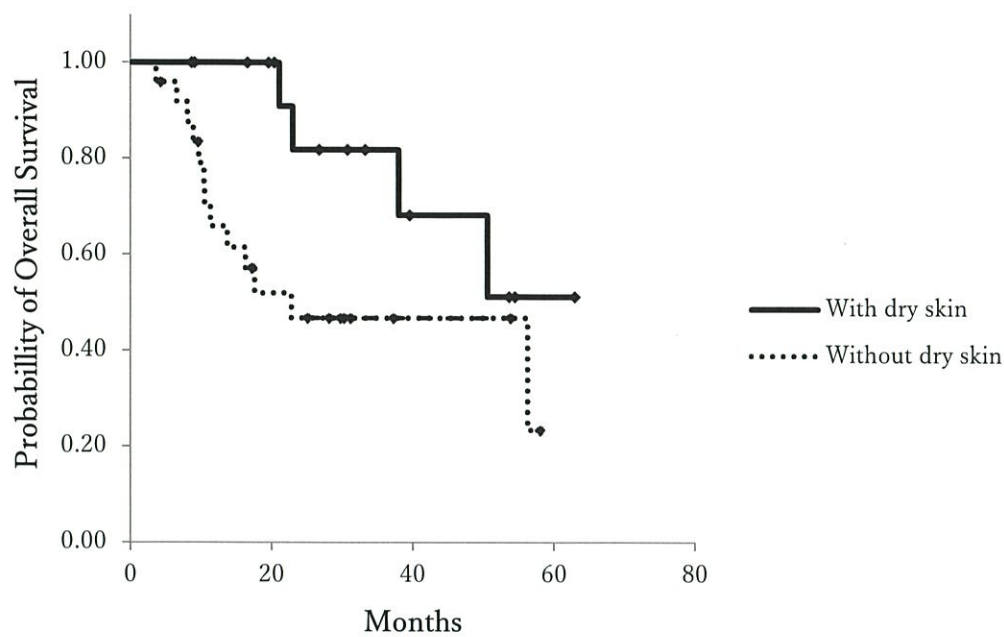


Fig. 9-c 皮膚乾燥、亀裂発現別の OS 比較

3.5 腫瘍原発部位の無増悪生存期、全生存期間間への影響

左側群の PFS は、15.8 ヶ月 (95%CI : 11.1–20.5)、右側群の PFS は、6.8 ヶ月 (95%CI : 1.0–12.6) であり、左側群が有意に延長していることが明らかになった ($P < 0.01$) (Fig.10-a)。さらに、左側群の OS は、56.3 ヶ月 (95%CI : 33.8–78.8) であり、右側群の OS は、11.3 ヶ月 (95%CI : 6.9–15.7) であり、左側群が有意に延長していることが明らかになった ($P < 0.01$) (Fig.10-b)。

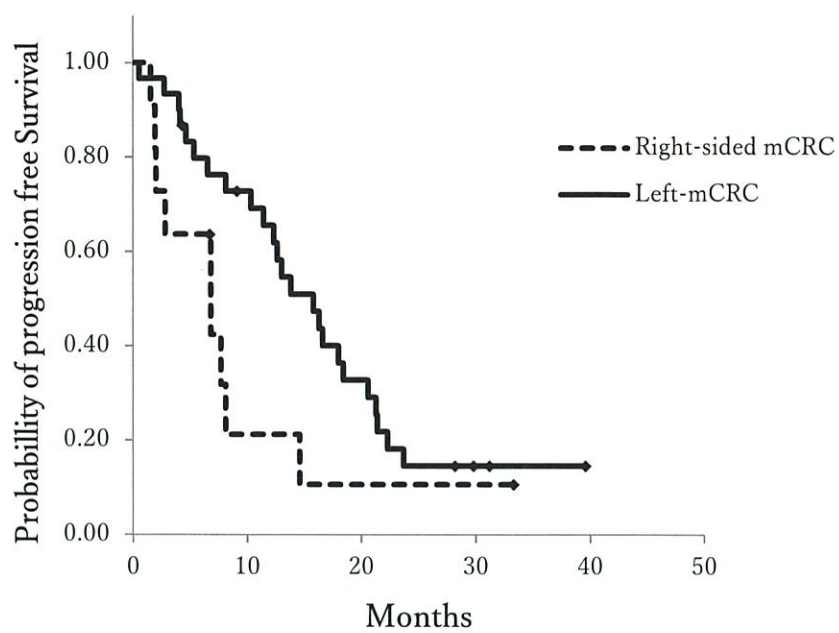


Fig.10-a 腫瘍原発部位別の PFS 比較

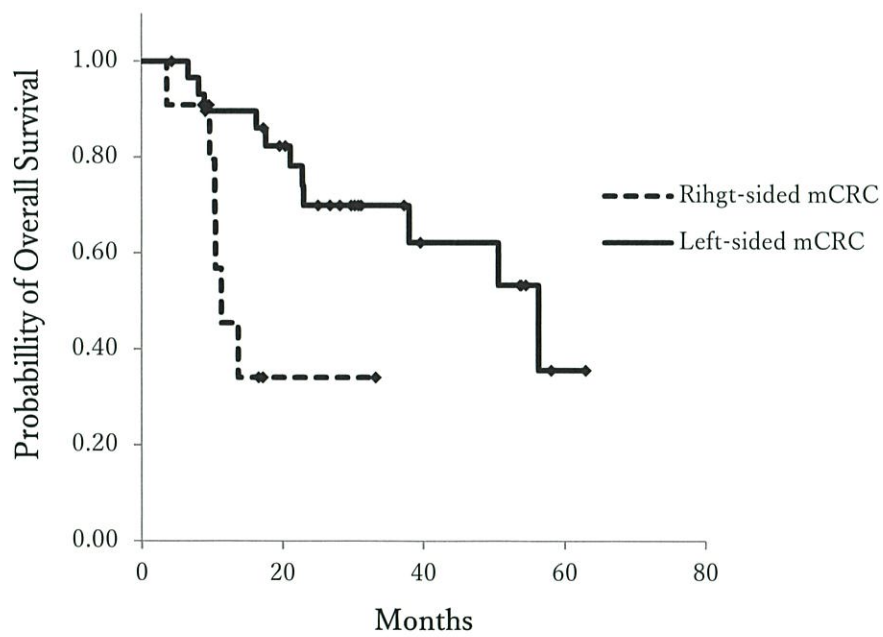


Fig. 10-b 腫瘍原発部位別の OS 比較

3.6 皮膚障害、腫瘍原発部位の統合解析した生存期間への影響

腫瘍原発部位（左側群、右側群）と皮膚障害（有無）を組み合わせた 4 群とし、それぞれの群における PFS、OS を算出した。PFS については、左側群の皮膚障害発現群が 16.3 ヶ月（95% CI：12.1–20.5）、左側群の皮膚障害非発現群、右側群の皮膚障害発現群、右側群の皮膚障害非発現群は、それぞれ 2.7 ヶ月（95% CI：0–5.7）、7.7 ヶ月（95% CI：5.8–9.6）、2.0 ヶ月（95% CI：1.8–2.2）であり、左側群の皮膚障害発現群が他の 3 群に比較して有意に延長を確認した（ $P < 0.001$ ）（Fig.11-a）。

また、同様に、OS も算出した。左側群の皮膚障害発現群が 56.3 ヶ月（95% CI：45.9–66.7）であり、左側群の皮膚障害非発現群、右側群の皮膚障害発現群、右側群の皮膚障害非発現群は、それぞれ 8.9 ヶ月（95% CI：0–18.2）、11.3 ヶ月（95% CI：11.3–11.3）、10.4 ヶ月（95% CI：8.9–11.9）であり、左側群の皮膚障害発現群が OS の有意な延長を示した

（ $P < 0.001$ ）（Fig.11-b）。また、2 因子の OS、PFS へのハザード比を算出した（Table 6）。その結果、皮膚障害発現因子において、有意な因子であることが明らかとなった。これらのことから、2 つの因子を比較した結果、皮膚障害発現因子が腫瘍原発部位因子よりも PFS、OS 延長に寄与する可能性が示唆された。

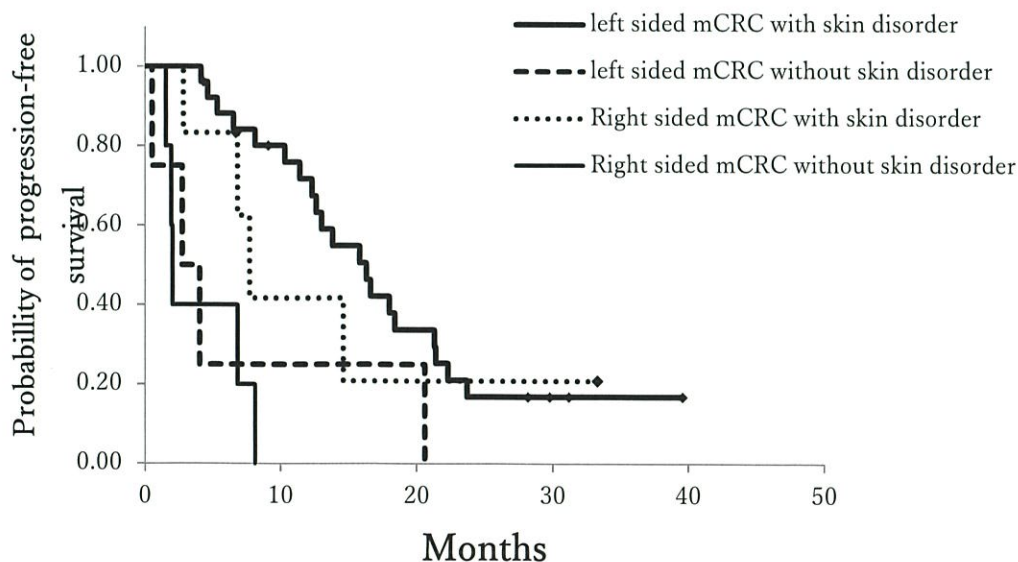


Fig.11-a 腫瘍原発部位を考慮した皮膚障害発現別の PFS 比較

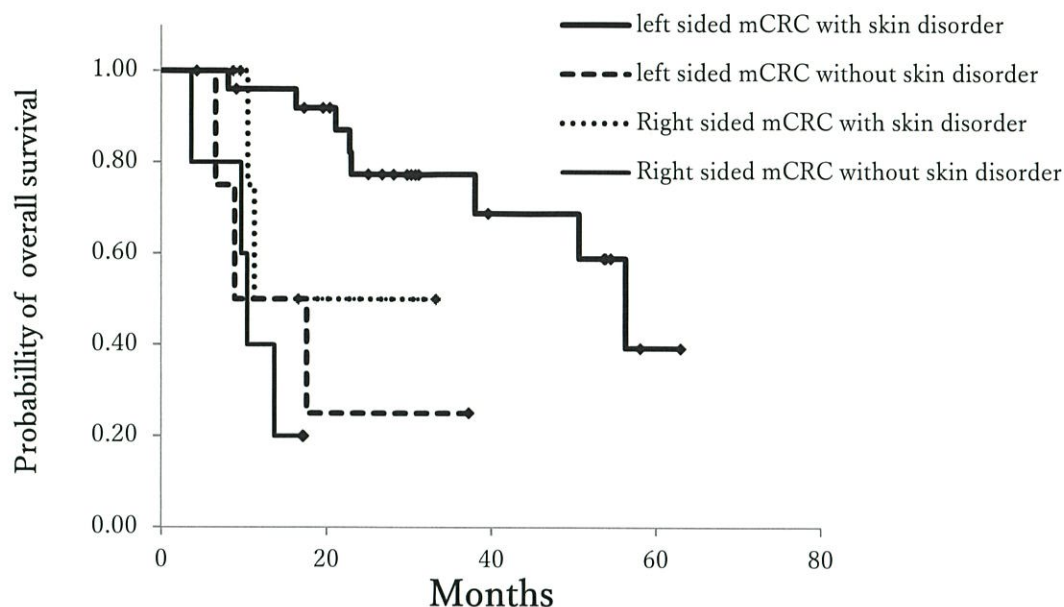


Fig.11-b 腫瘍原発部位を考慮した皮膚障害発現別の OS 比較

Table 6 皮膚障害、腫瘍原発部位の PFS、OS におけるハザード比

	関連因子	ハザード比 (95%CI)
PFS	皮膚障害	0.29 (0.13 – 0.64) ; P=0.002
	腫瘍原発部位	0.58 (0.25 – 1.37) ; P=0.22
OS	皮膚障害	0.27 (0.085 – 0.88) ; P=0.03
	腫瘍原発部位	0.28 (0.076 – 1.00) ; P=0.05

第 4 節 考察

本研究では、オキサリプラチンまたはイリノテカンベースのレジメンと抗 EGFR 抗体であるセツキシマブを併用した一次化学療法を受けている切除不能再発・転移性大腸癌患者の腫瘍原発部位別の皮膚障害発生率を比較検討した。また、腫瘍原発部位（左側群、右側群）と皮膚障害の発現状況（皮膚障害の有無）を用いて 4 群に分け PFS、OS への影響を検討した。その結果、今回対象とした、3 つの皮膚障害（ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥）全てにおいて、左側群での発生率が高い結果が得られた。さらに、左側群の皮膚障害発現群

が他群に比較し PFS、OS が有意に延長するという新しい知見を得た。この結果が得られた理由について、腫瘍原発部位、皮膚障害それぞれの因子について考察する。1 つ目は新しい概念である腫瘍原発部位について考える。腫瘍原発部位による左右差が生じる理由として、大腸癌の原発部位別の遺伝子変異が関係しているという報告がある⁽³⁹⁾。右側群に予後不良に関係すると言われている V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)、Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) 等の分布が多く確認されており、左側群には、RAS、HER2 など の遺伝子が分布しており左右の様々な遺伝子分布の違いが報告されている⁽³⁹⁾。これらの治療抵抗を示す遺伝子である BRAF、PIK3CA 遺伝子変異は予後不良因子として知られているため、遺伝子変異の分布の違いが予後因子となっている一因と考えられる (Fig.12)⁽³⁹⁾。

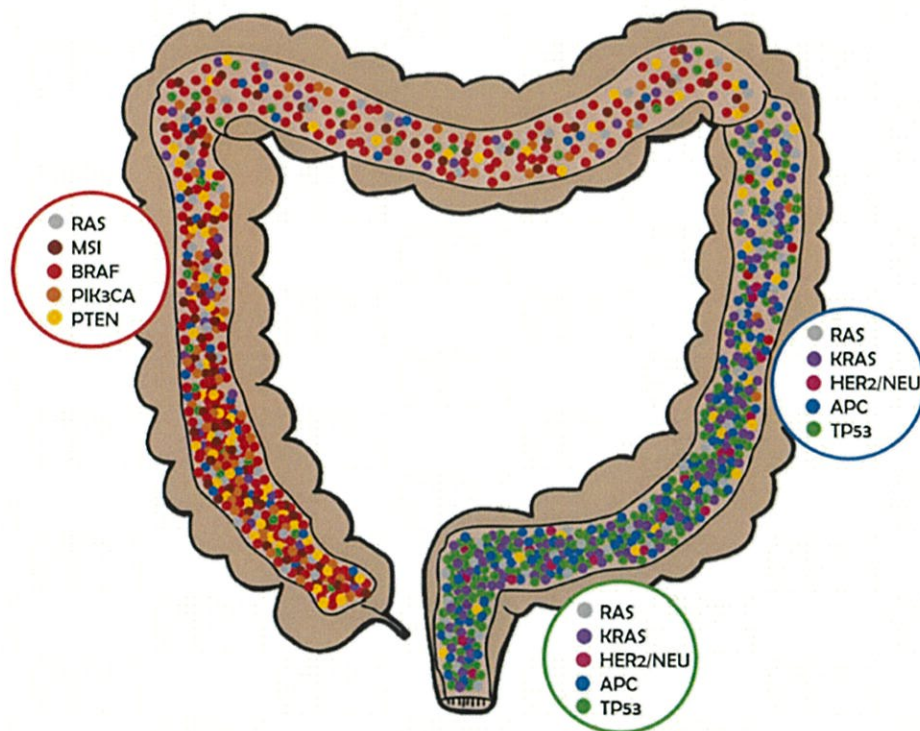


Fig.12 大腸癌に確認されている特異的な遺伝子変異分布⁽³⁹⁾

この結果を反映し、切除不能再発・転移性大腸癌の化学療法は、腫瘍原発部位別（左側群、右側群）に治療戦略を立てることが実際に臨床の現場でも浸透し

つつあり、腫瘍原発部位を考慮した治療選択が行われるようになるものと考えられる⁽³⁸⁾。日本の大腸治療ガイドライン 2019 年版の改定時に初めて腫瘍原発部位に関しては左側群の場合には、セツキシマブを選択し、右側群の場合ベバシズマブを選択するといった記載がされ、今後、治療戦略の 1 つに腫瘍原発部位という要因が重要と考えられている。第Ⅲ相試験（FIRE-3 試験）での PFS と OS の多変量 Cox 回帰分析の結果によると左側群が、オキサリプラチン/フルオロウラシル/レボホリナート併用療法（FOLFIRI）とセツキシマブを投与された RAS 野生型患者の転帰の予測因子であることを報告している⁽⁴⁰⁾。JACCRO CC-05/06 試験では、オキサリプラチン/フルオロウラシル/レボホリナート併用療法（FOLFOX）/オキサリプラチン/テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用療法とセツキシマブの併用を受けた患者の中で、左側群患者の OS は右側群患者の OS よりも有意に良好であることが報告されている（OS：36.2 対 12.6 ヶ月、HR=0.28、 $P<0.001$ ）⁽⁴¹⁾。今回の我々の検討した結果においても同様に、左側群の患者の PFS と OS は右側群の患者よりも有意に延長していたことを確認した（OS：56.3 対 11.3 ヶ月、 $P<0.01$ 、PFS：15.8 対 6.8 ヶ月、 $P<0.01$ ；Fig10-a,b）。さらに、OS に対するハザード比も 0.28 と我々の結果と同程度であった。よって、併用する化学療法の種類を問わずに、左側群が PFS や OS を有意に延長することが再現され、その重要性が確認された。

次に 2 つ目の因子は、セツキシマブ併用療法において、重要な介入ポイントにセツキシマブによる皮膚障害がある。このセツキシマブによる皮膚障害の発現と治療効果との関連性が知られている。Jonker らの報告では、グレード 0、1、および 2 以上の発疹の患者の生存期間の中央値は、それぞれ 2.6 ヶ月、4.8 ヶ月、および 8.4 ヶ月とグレード 0、1 に比較してグレード 2 以上ではそれぞれ有意に延長している⁽⁷⁾。セツキシマブの皮膚障害と OS に関する 2 つのメタ分析では、セツキシマブ治療によって引き起こされた皮膚障害発現群が OS 延長に関連していることが報告されている^(42, 43)。我々の検討した結果においても皮膚障害発生患者の PFS と OS は非発現患者よりも有意に延長していた（OS：56.3 対 10.4 ヶ月、 $P<0.01$ 、PFS：14.6 対 2.7 ヶ月、 $P<0.01$ 、Fig.8-a,b）。この結果は、既存の報告を支持するものであった。本検討では、

小規模でありグレード別の PFS、OS の比較を行う事ができなかった。

既存の研究報告では、同一患者においてこの 2 つの因子の治療効果への影響を検討した報告はなく、本試験の結果は、セツキシマブの治療効果予測因子としての皮膚障害の有用性と大腸癌の予後予測因子としての腫瘍原発部位の有用性を検討した初めての報告と考える。今回の解析で、OS に関する両因子のハザード比を同時に解析比較した結果、皮膚障害発生のハザード比は、PFS に対して 0.29 (95% CI: 0.13–0.64、 $P=0.002$)、OS に対して 0.27 (95% CI: 0.085–0.88、 $P=0.03$) であり、ともに有意な因子であった。一方、腫瘍原発部位のハザード比は、有意な因子としては抽出されず、皮膚障害発生のみ有意差が認められた (Table 6)。この結果は、切除不能再発・転移性大腸癌において、PFS、OS への影響は、皮膚障害の有無が腫瘍原発部位による影響よりも強く関係していると考えられる。よって、左側群の皮膚障害発現あり群がセツキシマブの治療効果を最大に発揮する対象であることが示唆された。これは、大腸の EGFR 発現と皮膚の EGFR 発現の相関があることが前提とした場合、セツキシマブの対象である大腸の EGFR と皮膚の EGFR それぞれに作用することで治療効果と皮膚障害が関連するものと考えることができる。そこで EGFR のリガンドに注目してみると、EGFR へのリガンドとして知られている Amphiregulin (AREG)、Epiregulin(EREG)の mRNA 発現が左側群において有意に高いことから、その受容体である EGFR 発現も多いことが確認されている⁽⁴⁴⁾。今回の我々の結果で左側群の皮膚障害発現率が高い背景としては、相対的に右側群に比べ発現率が高くなったことも一因と考えられる。また最近では、EREG 高発現群は、低発現群に比較して有意に OS を延長することが報告されている⁽⁴⁵⁾。さらに EREG の皮膚における影響をマウスにて確認した報告によると、EREG 欠損マウスと EREG 正常マウスの皮膚の状態を比較した結果、EREG 欠損マウスにおいては、皮膚炎症が強いこと (マスト細胞、好酸球の集積) が確認され、皮膚における EREG 欠損状況は、皮膚の慢性炎症に関与することが報告された⁽⁴⁶⁾。この EREG 欠損状況は、抗 EGFR 抗体による皮膚細胞に対する EREG 結合阻害と状況は類似していると考えられる。よって、抗 EGFR 抗体使用時は、皮膚での炎症が強く誘導された可能性がある。このことから左側大腸癌は EREG 発現が多く、治療効果が得られやすい

状況であり、かつ皮膚での EREG 欠損状況による皮膚症状も起こりやすいことが予想される。以上のことから、セツキシマブは左側において効果が得られやすいことが考えられる。

本研究にはいくつかの限界が考えられる。1 点目は全例 All RAS 分析(KRAS エクソン 2、3、4、NRAS エクソン 2、3、4 変異)が行われていない。本研究で行われた KRAS 変異検査は、KRAS エクソン 2 変異検出を実施していた。KRAS エクソン 2 に変異がない場合であっても、残りの KRAS、NRAS に変異があった場合は、セツキシマブの治療効果は出にくいことが考えられる。本研究を行った時点では、34 名の患者で KRAS エクソン 2 変異のみが分析され、All RAS 分析は 7 名で実施された。本研究の開始時には、RAS 遺伝子分析 All RAS 分析は保険適応外であり、KRAS のみの解析が日本では行われていた。この研究期間の後半でようやく All RAS 分析が日本で保険適応されたため、All RAS 分析を実施している。この KRAS エクソン 2 の変異が 35-40% と一番多く、残り 5 つの変異の割合は、約 10% と低く今回の結果に影響がないとは言い切れない⁽⁴⁷⁾。2 点目は、BRAF 変異の確認が行われていないことがあげられる。左側と右側における遺伝子変異の分布は大きく異なり、右側において予後不良として知られている BRAF 遺伝子変異が多く確認されている⁽³⁹⁾。今回の検討では、BRAF 変異の確認が保険適応外であることから未確認であり、本検討結果への影響を完全に排除できないものの、その発現頻度は大腸癌の約 5% 程度と知られており、その影響は小さいものとする。3 点目にレトロスペクティブ検討であることがあげられる。前向き研究からより信頼性の高い結果が得られると考える。

本研究では、症例数が少なかったため、明確な結論を引き出すには至らなかったが、大腸癌患者にセツキシマブ併用化学療法を行った時に、ざ瘡様皮疹などの皮膚障害の発現と腫瘍原発部位の PFS、OS を延長することを明らかにするには、症例数を増やした検討を行うことや本検討では検証を行うことができなかった皮膚障害のグレード別での比較試験等を行う必要があると考えられた。

第 5 節 小括

セツキシマブによる皮膚障害の発現頻度は、大腸癌の左側群、右側群を比較した結果、左側群において 3 つの皮膚障害（皰瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥）全てにおいて有意に発現率が高い結果であった。

また、セツキシマブによる皮膚障害発現の有無と腫瘍原発部位別の両因子の転移性大腸癌に対する生存期間延長に寄与する因子を比較した結果、左側群の皮膚障害発現あり群が他の 3 群と比較し有意に生存期間（PFS、OS）の延長が確認された。さらに、生存期間への影響は、皮膚障害発現の因子が腫瘍原発部位の影響よりも有意な因子であることが確認された。

第 2 章

転移性腎細胞癌患者の長期生存の予測因子としてのアキシチニブ誘発甲状腺機能低下症としての治療効果に関する研究

第 1 節 序論

転移性腎細胞癌（mRCC）は、すべての成人悪性腫瘍の 2～3%を占め、男性では 7 番目に多く、女性では 9 番目に多い癌でありその死亡数も年々増加傾向にある（Fig.13,14）。mRCC の発生率は過去数年で増加しており、死亡率の増加に寄与している⁽⁴⁸⁾。mRCC 患者には全身療法が提供されるが、原発腫瘍の外科的切除が推奨されている。mRCC は化学療法と放射線に耐性を示すため、mRCC に対する治療としては、サイトカイン治療（インターフェロン α またはインターロイキン 2 など）が行われていた。しかし、このサイトカイン療法の治療効果は不十分であり、新たな治療法の開発が望まれた。次の薬剤の開発は、分子生物学的なアプローチがされた。腎細胞癌のみならず他の腫瘍においても、増殖する際に酸素や糖など栄養が必要になる。腫瘍内は低酸素状態の箇所もあるが、腎細胞癌の特性として、低酸素誘導因子（Hypoxia-inducible Factor；HIF）が低酸素時に高頻度で誘導されることが報告されている⁽⁴⁹⁾。この HIF は VEGF の産生を誘導することが確認されていることから VEGF は腎細胞癌における特徴的な血管新生の主要なメカニズムを担うものと考えられる⁽⁴⁹⁾。サイトカイン療法が VEGFR 阻害を介する血管新生阻害療法に切り替えられて以来、治療戦略は劇的に変化した。よって、VEGFR 阻害剤は、進行性、再発 mRCC の標準治療となり、新しい治療戦略として注目された（Table 7）⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾。アキシチニブは、VEGFR1、2、3 のチロシンキナーゼ阻害剤（Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI）である⁽⁵⁵⁾。現在、複数の VEGFR-TKI が臨床応用されているが、mRCC の二次治療として確立しているアキシチニブを対象とした。このアキシチニブは、ランダム化第 III 相試験（AXIS 試験）にて mRCC の二次治療として、アキシチニブとソラフェニブの PFS を比較検証した結果、アキシチニブが有意に PFS の延長を示し、二次治療としての位置を確立した⁽⁵⁰⁾。アキシチニブは VEGFR1、2、3 を主に阻害するマルチターゲット阻害であるが、類似薬のスニチニブは、VEGFR1、

2、3 のみならず血小板由来増殖因子受容体 (Platelet-derived growth factor receptor; PDGFR- α 及び PDGFR- β)、fms 様チロシンキナーゼ 3 (FMS-like tyrosine kinase 3; FLT3) なども阻害する。また、ソラフェニブは、VEGFR に加えて FLT-3、KIT、PDGFR- α 及び PDGFR- β などのチロシンキナーゼ活性を阻害する。TKI は多彩な副作用が特徴であるが、それぞれの TKI による異なる複数のキナーゼ阻害により生じると考えられ、薬剤毎にその種類や発現頻度が異なる (Table 8)。複数の副作用の中でも VEGFR 阻害作用に起因すると考えられる副作用は、On-target-Adverse Effect(以下; On-target-AE)と考えられており、代表的な副作用としては高血圧、甲状腺機能低下、蛋白尿などが挙げられる。一方、VEGFR 阻害に直接的に関係せずに発現する副作用は、Off-target-Adverse Effect(以下; Off-target-AE)と考えられており、代表的な副作用としては、口腔粘膜炎、下痢、手足症候群などがあげられる。これら VEGFR-TKI には多くの副作用があるがそれぞれの副作用への予防方法、対処方法が確立し始め、各施設へ普及したことで臨床導入されるようになった直後に比較し、重篤な副作用が抑えられるようになった。当院でも、治療開始時から副作用対応マニュアルを導入することにより多くの場合副作用マネジメントは可能となった (Table 9)。これら副作用マネジメントが普及したことで副作用による中止例も減り、その結果、外来通院での治療が可能となり、VEGFR-TKI がより広く普及する一因となった。

その後、これら分子標的薬の効果と副作用発現に関しては新たな報告が相次いた⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾。従来の化学療法では確認できなかった副作用と効果の相関に関する内容である。例をあげると、VEGFR 阻害作用に直接的に起因する On-target-AE と治療効果に関する報告がされるようになった。さらにスニチニブによる高血圧や甲状腺機能低下の発現群が非発現群に比較して治療効果が高いという報告がある⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾。これらの情報は、mRCC における分子標的薬において副作用マネジメントを確実に行うことで副作用の発現予防や仮に発現した場合においても軽度を抑えることにつながり、治療継続のモチベーションの維持につながると考えられる。これらのことから、各 VEGFR-TKI における On-target-AE の発現頻度は異なり、その頻度は試験によって異なるため、そのマネジメント方法や治療効果との相関性について個々の薬剤別に調査す

る必要があると考えた。現在、二次治療でのアキシチニブが推奨されたことで、アキシチニブの臨床現場での使用実績は上がってきているものの、アキシチニブの臨床効果と On-target-AE、Off-target-AE の関連性の報告は少ない。

以上のことから、本章では、再発・進行性腎癌に対してアキシチニブによる治療を行った患者を対象として、甲状腺機能低下症の発現頻度、発現タイミング、マネジメント方法を検証するとともに PFS、OS との関連性を検証した。さらに、アキシチニブによる副作用を甲状腺機能低下症も含め On-target-AE、Off-target-AE に分類し、PFS、OS との関連性を検証した。

Table 7 腎癌診療ガイドライン 2017 年版 2020 年アップデート版⁽⁶¹⁾

	分類	推奨治療薬
一次治療	淡明細胞型腎細胞癌(低リスク)	ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用 アベルマブ+アキシチニブ併用 スニチニブ, パゾパニブ(ソラフェニブ, インターフェロン- α , 低用量 インターロイキン-2)
	淡明細胞型腎細胞癌(中リスク)	イビリムマブ+ニボルマブ併用 ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用 アベルマブ+アキシチニブ併用 スニチニブ, パゾパニブ (ソラフェニブ, インターフェロン- α , 低用量 インターロイキン-2)
	淡明細胞型腎細胞癌(高リスク)	イビリムマブ+ニボルマブ併用 ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用 アベルマブ+アキシチニブ併用 カボサンチニブ(スニチニブ, テムシロリムス)
	非淡明細胞型腎細胞癌	スニチニブ, テムシロリムス
二次治療	チロシキナーゼ阻害薬後	アキシチニブ, カボサンチニブ, ニボルマブ (エベロリムス, ソラフェニブ)
	サイトカイン療法後	アキシチニブ, ソラフェニブ (スニチニブ, パゾパニブ)
	mTOR 阻害薬後	臨床試験等
三次治療	チロシキナーゼ阻害薬2剤後	ニボルマブ, カボサンチニブ(エベロリムス)
	チロシキナーゼ阻害薬/mTOR 阻害薬後	ソラフェニブ, アキシチニブ(スニチニブ, パゾパニブ)
	その他	臨床試験等

() 内の薬剤は, 標準的推奨薬の投与が適さない場合の代替治療薬

Table 8 各 TKI の主な副作用の発現頻度比較 (62-65)

代表的な副作用	AXI	SOR	SUN	PAZ
高血圧	45.3 %	27.5 %	59.1 %	42.8 %
下痢	52.7 %	33.6 %	63.4 %	53.4 %
疲労	35.4 %	24.2 %	63.4 %	38.4 %
蛋白尿	10.7 %	3.7 %	15.7 %	15.9 %
甲状腺機能低下	21.6 %	1.4 %	21.6 %	7.0 %
手足症候群	30.4 %	46.7 %	52.9 %	20.7 %
発声障害	27.1 %	—	7.8 %	10 %
食欲不振	23.7 %	29.0 %	62.7 %	28.9 %
口腔粘膜炎	18.6 %	3.3 %	38.4 %	13 %

AXI：アキシチニブ、SOR：ソラフェニブ、

SUN：スニチニブ、PAZ：パゾパニブ

—：報告無し

Table 9 北海道がんセンター泌尿器科における TKI の主な副作用の
予防方法、対応方法

主な副作用	主な副作用の予防法と治療法
高血圧	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与中は頻回に血圧を測定 (自宅の場合、家庭用血圧測定器使用) ・ 日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン」参照 ・ 降圧剤 1 剤でコントロールできない場合は、2 剤以上の併用を検討
手足 症候群	<p>【予防的ケア】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な角質処理 ・ 刺激除去（手足の保護、除圧などの負荷軽減） ・ 保湿（各種 W/O 型乳剤） <p>【治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade に応じたステロイド外用療法（very strong）の開始 ・ Grade に応じた休薬、減量
蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始前及び投与期間中は、定期的に尿蛋白を確認 ・ 尿定性を定期的に行い必要に応じて尿蛋白の測定
甲状腺 機能低下	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始前、投与期間中は、定期的に甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシンを測定し、必要に応じ甲状腺ホルモン補充療法を行う
口腔 粘膜炎	<p>【予防的ケア】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 口腔ケア、保湿、清潔の維持が必要 ・ 抗炎症、活性中和作用のある含嗽水が推奨 含嗽の回数は起床時、毎食前後、就寝時等に 1 日 8 回 <p>【治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 含嗽および口腔ケアに加え、局所麻酔薬、消炎鎮痛薬を使用し、激しい疼痛の場合はオピオイドを使用する

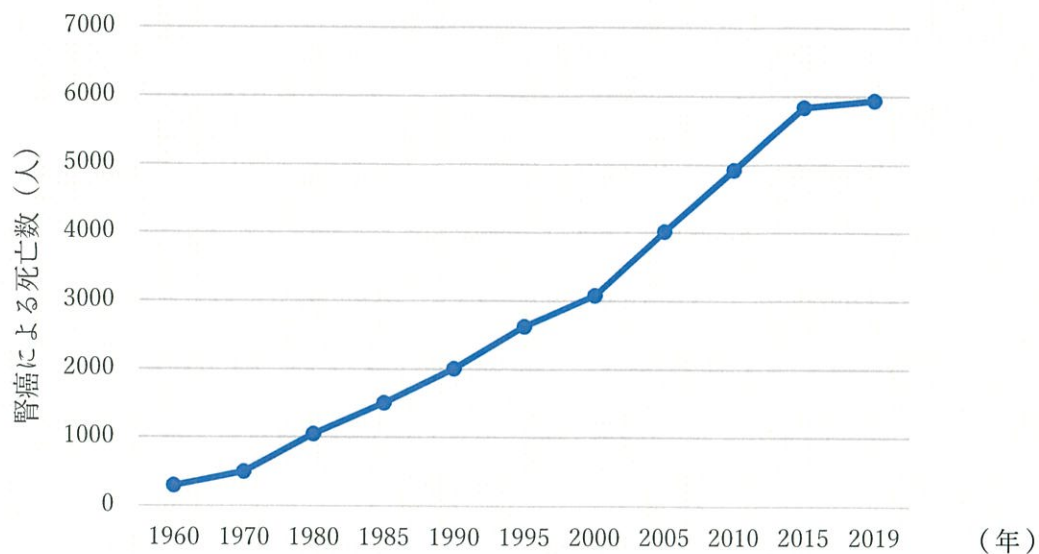


Fig.13 腎・尿路（膀胱除く）における死亡数の年次推移（男性）
（国立がん研究センターがん情報サービス：がん登録・統計 2019 年）⁽¹¹⁾

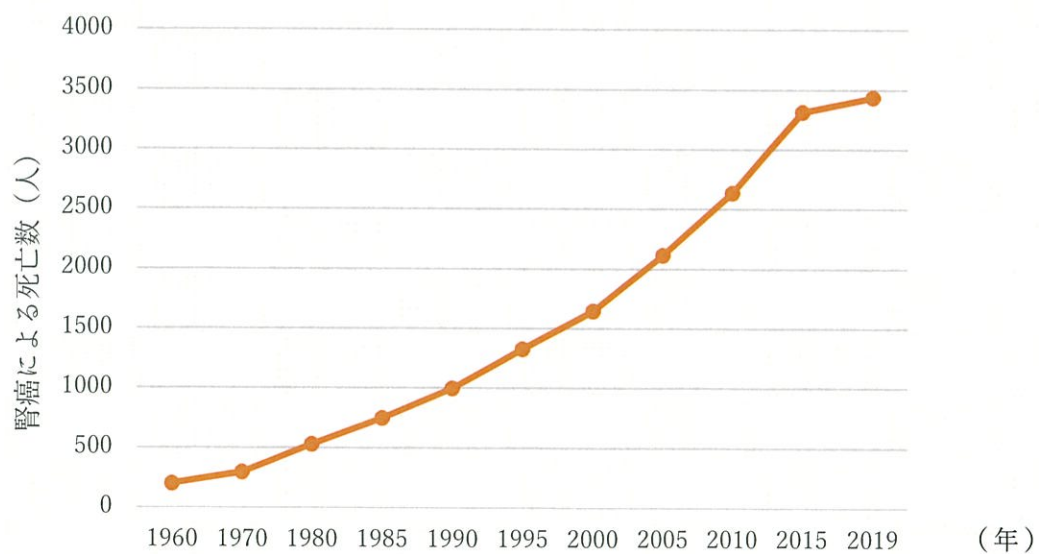


Fig.14 腎・尿路（膀胱除く）における死亡数の年次推移（女性）
（国立がん研究センターがん情報サービス：がん登録・統計 2019 年）⁽¹¹⁾

第 2 節 方法

2.1 対象患者

2012 年 9 月～2018 年 8 月の期間に北海道がんセンターにて進行、再発腎癌の二次治療としてアキシチニブを施行された腎癌患者を対象とした。アキシチニブによる治療は、1 日 10mg（1 回 5mg）にて開始し、アキシチニブ治療歴として 1 ヶ月以上使用している患者を対象とした。検証 1 では治療開始前から甲状腺機能障害を示す合併症を有する患者を除外した。検証 2 では高血圧、尿たんぱく、甲状腺機能低下症、手足症候群、下痢、口内炎の合併症や症状管理困難な患者を除外した。本研究は電子カルテ内からレトロスペクティブにて調査を行った。

2.2 甲状腺機能低下症、On-target-AE/Off-target-AE の評価方法

甲状腺機能障害検査として甲状腺刺激ホルモン（Thyroid-Stimulating Hormone；TSH）は治療開始前とその後 4 週間毎に測定を行った。TSH の基準値は、0.4–3.5 μ IU/mL とした。本試験では、TSH の値が 3.5 μ IU/mL 以上であり、倦怠感などの臨床症状を有し、レボチロキシナトリウムによる治療が必要となった場合、甲状腺機能低下症と定義した。甲状腺機能検査の測定期間は治療開始後 6 ヶ月とした。

また、On-target-AE を高血圧、甲状腺機能低下、尿蛋白とし、Off-target-AE を手足症候群、下痢、口内炎と定義した。On-target-AE/Off-target-AE は CTCAE v4.0 を用いて Grade 2 以上が発現した場合を発現ありとした（Table 10-15）。副作用観察期間は甲状腺機能低下症と同様に好発時期を考慮し、6 ヶ月とした。

Table 10 高血圧の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	前高血圧状態 (収縮期血圧 120-139mmHg または拡張期血圧 80-89 mmHg)
Grade 2	ステージ 1 の高血圧 (収縮期血圧 140-159 mmHg または拡張期血圧 90-99 mmHg) ;内科的治療を要する;再発性または持続性 (≥ 24 時間) ;症状を伴う $> 20\text{mmHg}$ (拡張期圧) の上昇または以前正常であった場合は $> 140/90\text{mmHg}$ への上昇;単剤の薬物治療を要する
Grade 3	ステージ 2 の高血圧 (収縮期血圧 ≥ 160 mmHg または拡張期血圧 $\geq 100\text{mmHg}$) ;内科的治療を要する;2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する
Grade 4	生命を脅かす (例:悪性高血圧,一過性または恒久的な神経障害,高血圧クライゼ) ;緊急処置を要する

Table 11 蛋白尿の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	蛋白尿 1+;尿蛋白 $< 1.0\text{g}/24$ 時間
Grade 2	成人:蛋白尿 2+;尿蛋白 $1.0 - < 3.5\text{g}/24$ 時間
Grade 3	成人:尿蛋白 $\geq 3.5\text{g}/24$ 時間
Grade 4	—

Table 12 手掌・足底発赤知覚 不全症候群の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎 (例:紅斑,浮腫,角質増殖症)
Grade 2	疼痛を伴う皮膚の変化 (例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	—

Table 13 下痢の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	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
Grade 2	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
Grade 3	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;便失禁;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
Grade 4	生命を脅かす;緊急処置を要する

Table 14 口腔粘膜炎の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	症状がない,または軽度の症状がある;治療を要さない
Grade 2	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
Grade 3	高度の疼痛;経口摂取に支障がある
Grade 4	生命を脅かす;緊急処置を要する

Table 15 口腔粘膜炎の重篤度分類 (CTCAE v4.0)

Grade	症状
Grade 1	症状がない,または軽度の症状がある;治療を要さない
Grade 2	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
Grade 3	高度の疼痛;経口摂取に支障がある
Grade 4	生命を脅かす;緊急処置を要する

2.3 主な副作用発現率

甲状腺機能低下以外にもアキシチニブ使用時に発現する主な副作用である高血圧、蛋白尿、手足症候群、下痢、口腔粘膜炎の発現についてもカルテ調査を行った。

2.4 甲状腺機能低下症別の無増悪生存期間、全生存期間の評価

甲状腺機能低下症発現群と非発現群に分け、PFS および OS を Kaplan-Meier 法にて算出し、Cox 比例ハザードモデルを使用して、PFS および OS に関するハザード比を推定し比較した。

2.5 On/Off-target-AE 別の無増悪生存期間、全生存期間の評価

On-target-AE/Off-target-AE が 2 個以上発現を発現群、0-1 個発現を非発現群と定義した。また、On-target-AE 発現群と非発現群、さらに Off-target-AE 発現群と非発現群に分け、PFS および OS を Kaplan-Meier 法にて算出し、Cox 比例ハザードモデルを使用して、PFS および OS に関するハザード比を推定し比較した。

2.6 統計解析

来院時に確認された甲状腺機能低下症、On-target-AE、Off-target-AE の最初の発症を時間依存共変量とし、PFS および OS 延長を予測する独立変数を検証した。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。統計解析は、Bell Curve ver.2.0 の Excel を使用し解析を行った (Social Survey Research Information Co., Ltd.)。

第 3 節 結果

3.1 患者背景の比較

Fig.15 に示す通り、今回の調査期間内にアキシチニブの治療が行われた患者数は 50 名であった。その中で、アキシチニブを一次治療として治療を行っていた患者や甲状腺機能評価が困難な患者の合計 6 名は今回の解析対象から外し、全部で 44 名を解析対象とした。背景の詳細は Table 17 に示した。甲状腺機能低下症発現群 31 名、甲状腺機能低下症非発現群 13 名であった。甲状腺機能低下症発現群、非発現群の平均年齢は、それぞれ 67.0 歳、67.5 歳であり、患者背景因子を比較した結果、両群に差は認められなかった。さらに、副作用を On-target-AE/Off-target-AE 別に分類した結果、On-target-AE 発現群 26 名、On-target-AE 非発現群 16 名であり、Off-target-AE 発現群 30 名、Off-target-AE 非発現群 12 名であった(Fig.16-a,b)。

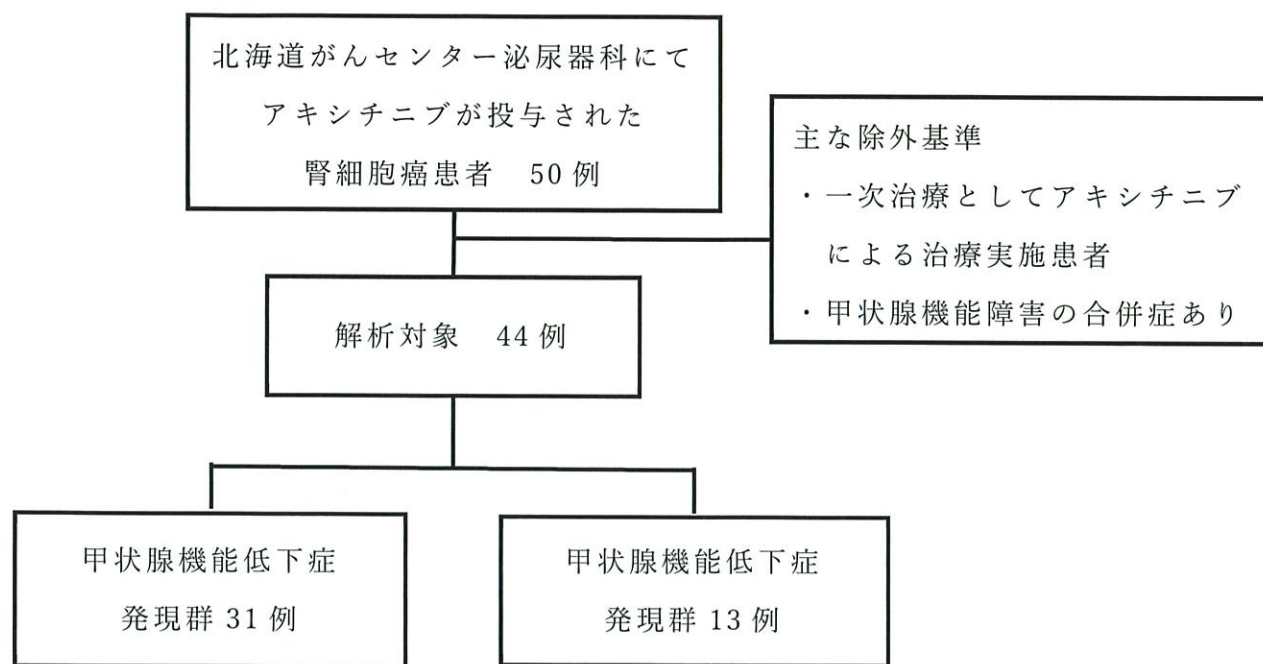


Fig.15 甲状腺機能低下症患者の組み入れと層別化のフローチャート

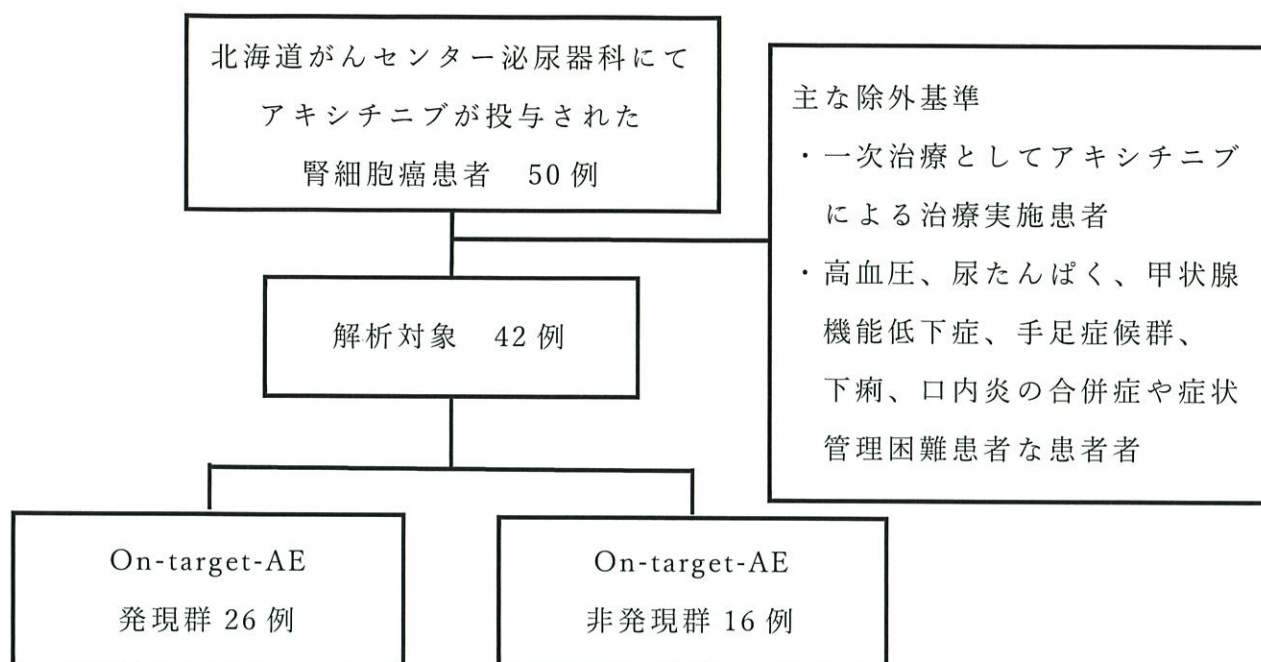


Fig.16-a On-target-AE 患者の組み入れと層別化のフローチャート

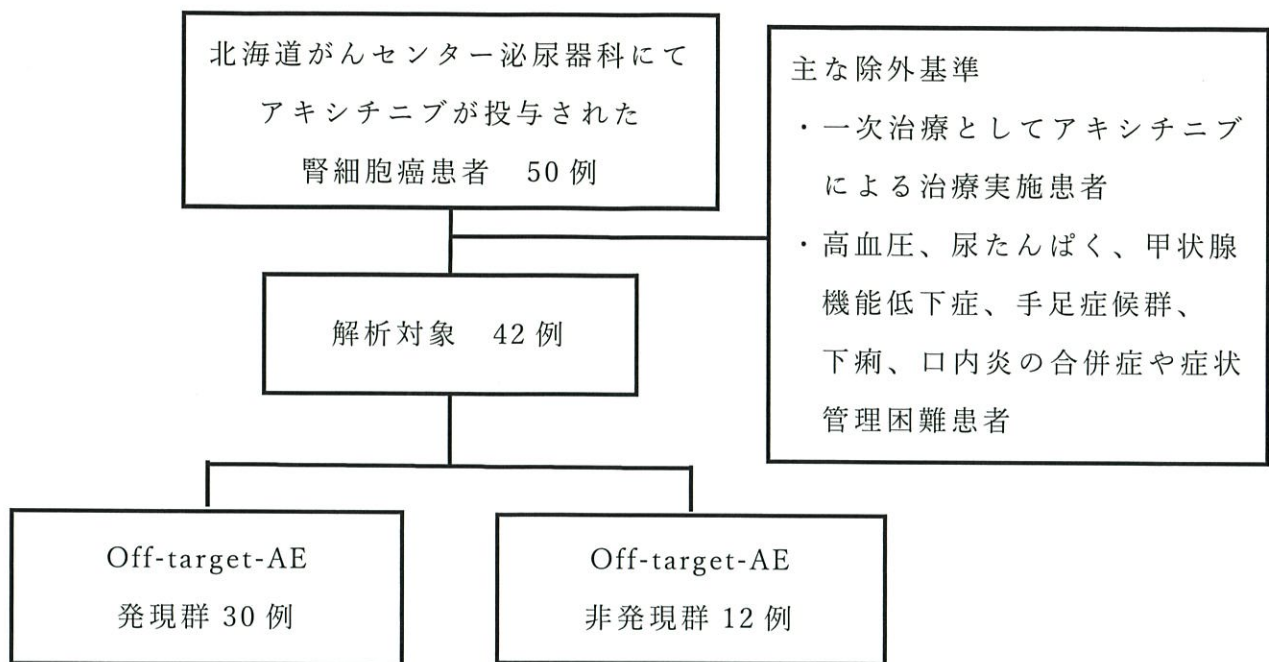


Fig.16-b Off-target-AE 患者の組み入れと層別化のフローチャート

Table 17 患者背景

Characteristic	Hypothyroidism	Non- Hypothyroidism	<i>P</i> - <i>value</i>	
	(N=31)	(N=13)		
Number of patients				
Age ^{*1}	67 (65 – 73)	68 (63 – 74)	0.7	
Gender	Male / Female	19/11	10/4	0.74
Prior number of chemotherapy regimen	20/6/3	13/2/0	0.32	

*1:median(interquartile range)

3.2 甲状腺機能低下症の発現率、累積発現率

甲状腺機能低下症を初めて発現するまでの期間とその累積発現率を確認した (Fig.17)。甲状腺機能低下症の累積発現率は 70%であり治療開始後 180 日までに全例が発現した。

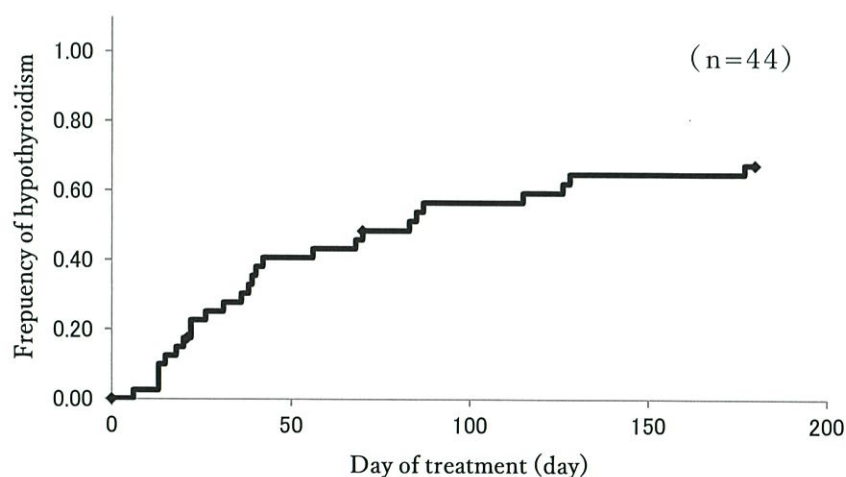


Fig.17 アキシチニブ起因性甲状腺機能低下症累積発現率

3.3 甲状腺機能低下症以外の発現率と重症度分類

高血圧、蛋白尿、手足症候群、下痢、口腔粘膜炎の重症度評価は Table 10-15 に示した CTCAE v4.0 の基準に準じて評価を行った。全グレードの各副作用の発現率は高血圧（81%）、蛋白尿（56%）、手足症候群（41%）、下痢（33%）、口腔粘膜炎（30%）であった。Grade \geq 3 の発現頻度は、高血圧（34%）、蛋白尿（0%）、手足症候群（0%）、下痢（0%）、口腔粘膜炎（0%）であった。

3.4 甲状腺機能低下症別の無増悪生存期間、全生存期間の影響

甲状腺機能低下症発現群の PFS は、11.5 ヶ月、甲状腺機能低下症非発現群の PFS は 3.5 ヶ月であり、甲状腺機能低下症発現群が有意に延長していることが確認され、ハザード比:0.34 (95%CI: 0.16-0.70), $P=0.003$ であった (Fig.18-a)。さらに、甲状腺機能低下症発現群の OS は、26.4 ヶ月、甲状腺機能低下症非発現群の OS は、15.6 ヶ月であり、甲状腺機能低下症発現群が有意に延長していることが示され、ハザード比:0.38 (95%CI: 0.17-0.85), $P=0.02$ であった (Fig. 18-b)。

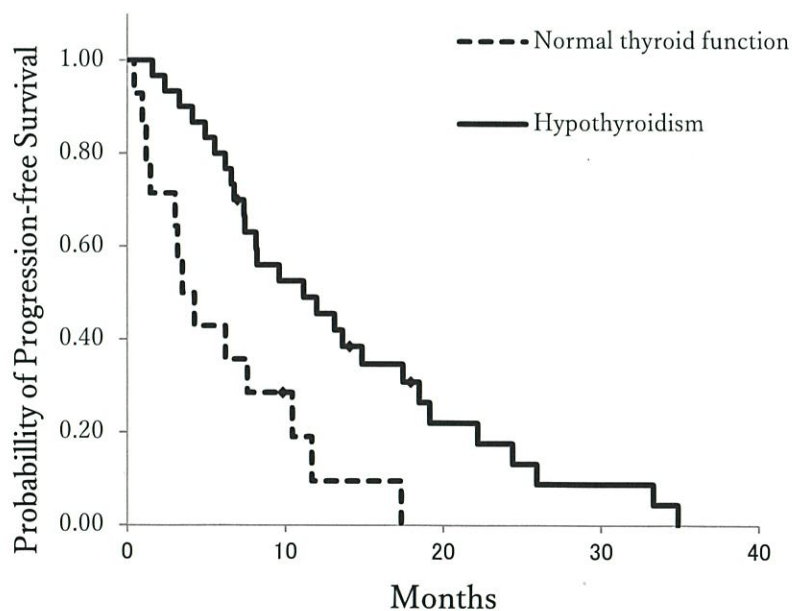


Fig.18-a 甲状腺機能低下症発現別によるPFS比較

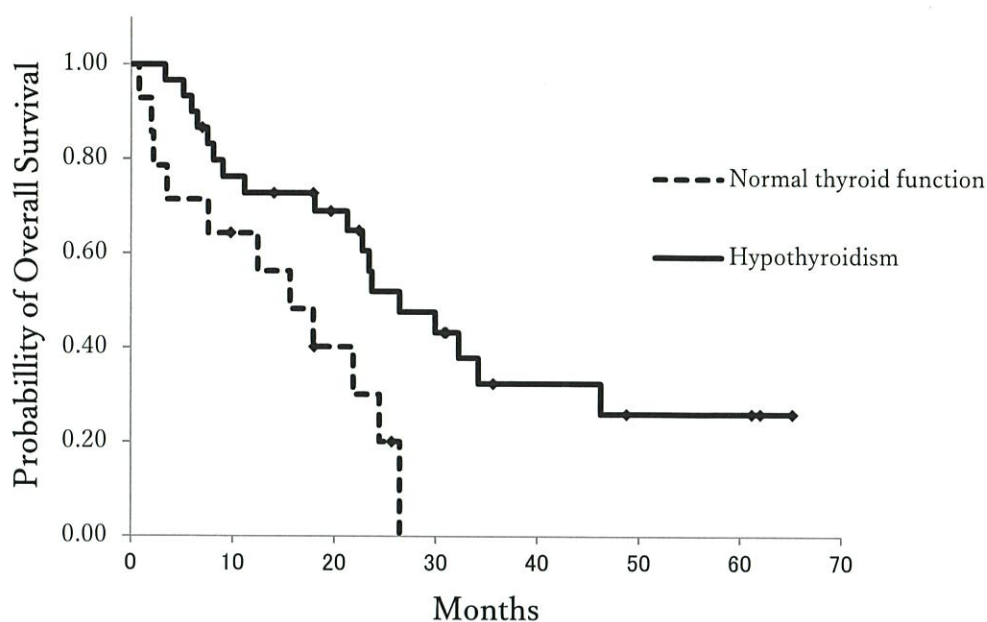


Fig.18-b 甲状腺機能低下症発現別によるOS比較

3.5 On/Off-target-AE 別の無増悪生存期間、全生存期間の影響

On-target-AE発現群のPFSは、22.3ヶ月 (95%CI: 14.0–30.6)、On-target-AE非発現群のPFSは、5.5ヶ月 (95%CI: 4.5–6.6)であり、On-target-AE発現群が延長していることが明らかとなり、ハザード比=0.13 (95%CI: 0.04–0.48), $P=0.002$ であった (Fig. 19-a)。また、On-target-AE発現群のOSは、24.4ヶ月 (95%CI: 22.1–26.6)、On-target-AE非発現群のOSは、13.4ヶ月 (95%CI: 8.3–18.5)であり、On-target-AE発現群が延長していることが確認され、ハザード比=0.25 (95%CI: 0.09–0.70), $P=0.01$ であった (Fig.19-b)。

一方、Off-target-AE発現群のPFSは、4.8ヶ月 (95%CI: 1.2–8.4)であり、Off-target-AE非発現群のPFSは、8.2ヶ月 (95%CI: 2.9–13.5)であり、両群の生存曲線における比例ハザード性は認められなかった (Fig. 20-a)。さらに、Off-target-AE発現群のOSは、16.8ヶ月 (95%CI: 8.5–25.0)、Off-target-AE非発現群のOSは18.9 (95%CI: 10.5–27.2)月であり、両群の生存曲線における比例ハザード性は確認されなかった (Fig. 20-b)。

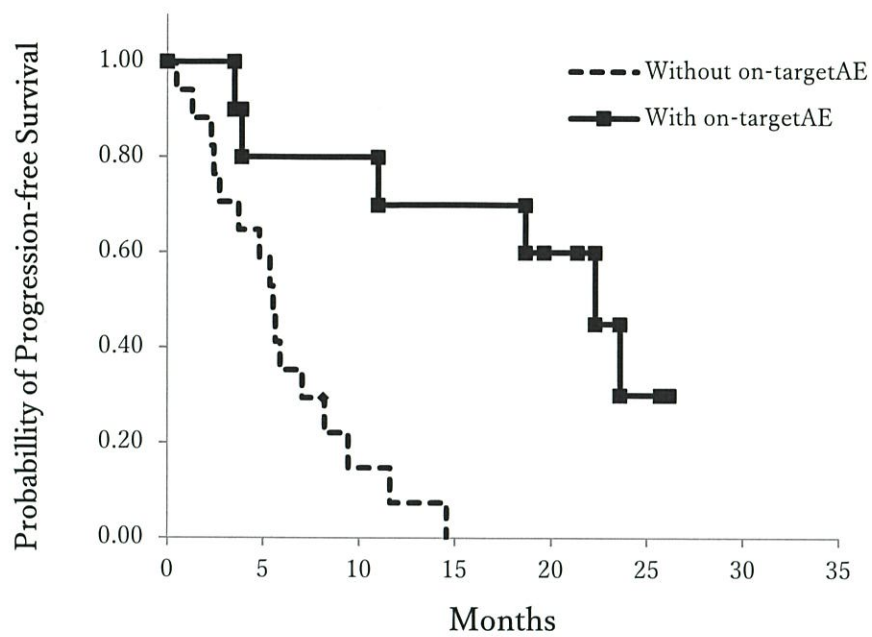


Fig.19-a On -target-AE別のPFS比較

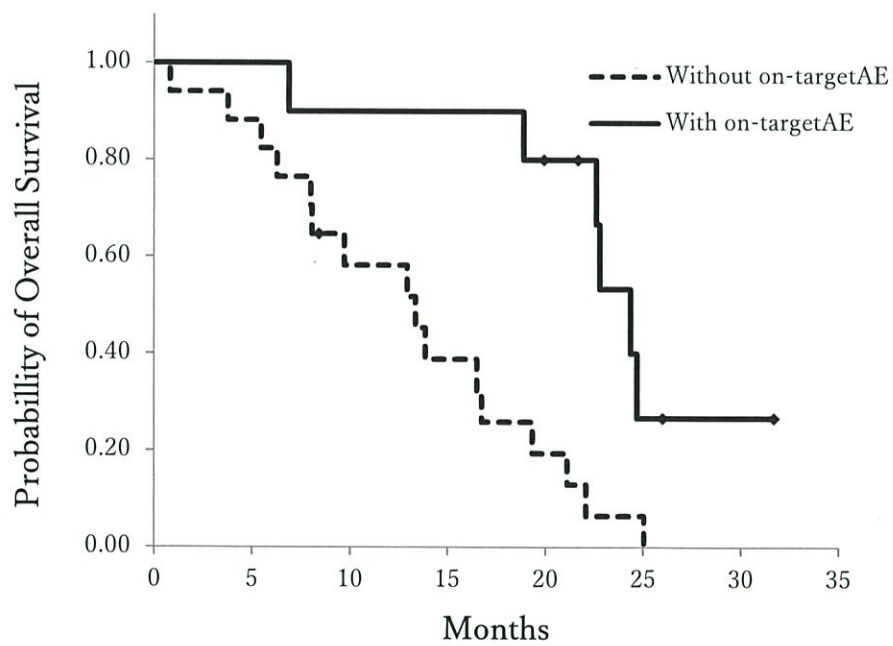


Fig.19-b On -target-AE別のOS比較

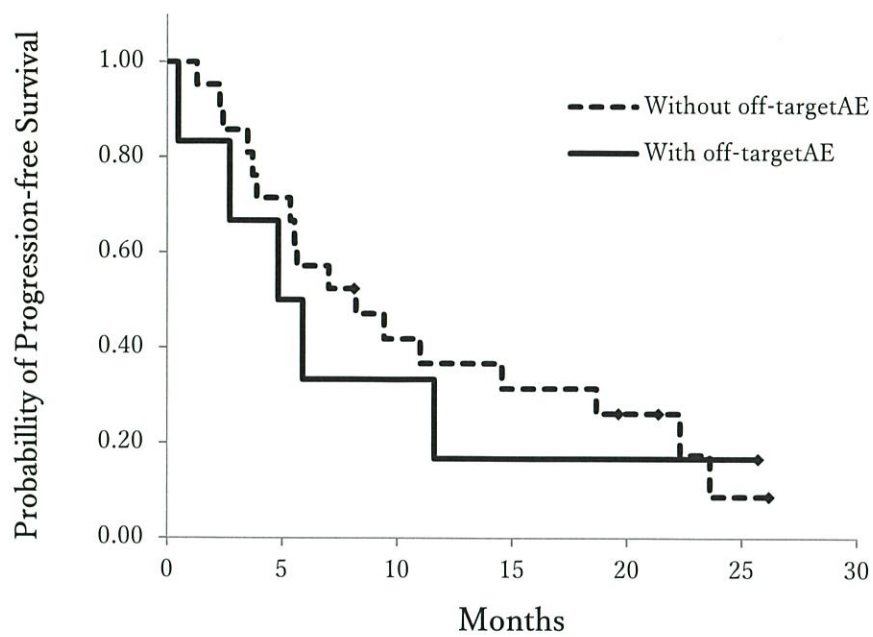


Fig.20-a Off -target-AE別のPFS比較

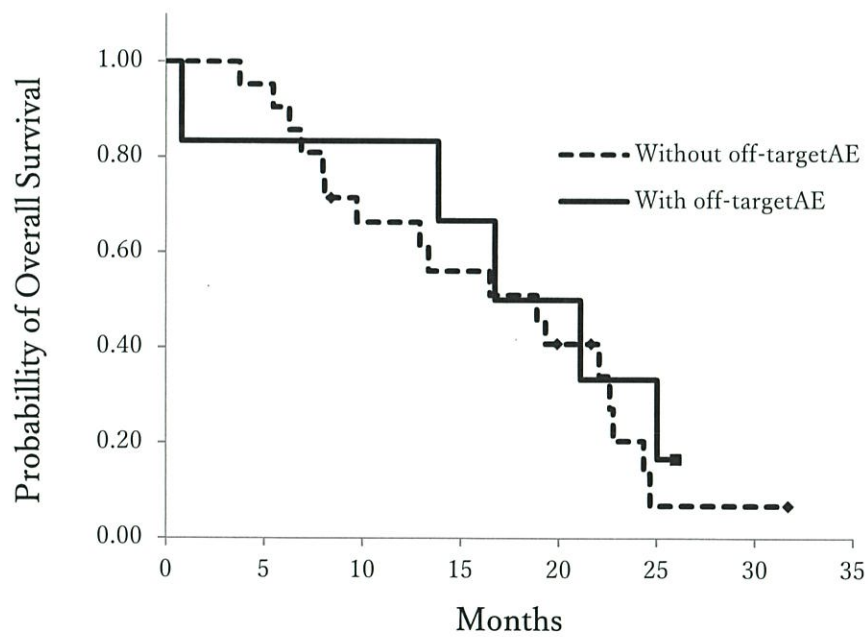


Fig.20-b Off -target-AE別のOS比較

第 4 節 考察

この研究では、アキシチニブ治療の効果的な予測因子を確立することを目指し、甲状腺機能低下症、On-target-AE の有用性について検討した。その結果、甲状腺機能正常群と比較して、甲状腺機能低下群では PFS と OS が延長されたことが示された。さらに VEGFR-TKI に起因する甲状腺機能低下症は On-target-AE の 1 つと考えられ VEGFR-TKI による主な副作用を On-target-AE 群と Off-target-AE 群に分類し PFS と OS を比較した結果、On-target-AE 群においてのみ有意に延長したことが明らかとなった。

アキシチニブおよびスニチニブによる高血圧の発現は、生存期間延長に寄与することが知られている⁽⁶¹⁻⁶²⁾。スニチニブ誘発の最大収縮期血圧が 140 mm Hg 以上の患者は、治療誘発性高血圧のない患者よりも良好な結果が得られた (PFS 中央値: 12.5 ヶ月 vs 2.5 ヶ月; OS: 30.9 ヶ月 vs 7.2 ヶ月、 $P < 0.001$)⁽⁶¹⁾。また、拡張期血圧 (dBP) > 90 mmHg の患者は、dBP < 90 mmHg の患者よりも死亡リスクが有意に低く、拡張期高血圧は臨床結果と相関したと報告されている (PFS: 10.2 ヶ月 vs 7.1 ヶ月、OS: 25.8 ヶ月 vs 14.9 ヶ月)⁽⁶²⁾。さらに、スニチニブ治療における甲状腺機能低下症の発症は、治療効果の指標として報告されている⁽⁶³⁻⁶⁵⁾。上記の知見から、高血圧は、アキシチニブ及びスニチニブ治療における PFS および OS 延長といった治療効果のバイオマーカーの 1 つとして考えられる。そこで、今回 On-target-AE 群を高血圧、甲状腺機能低下、蛋白尿の発現としてまとめると、生存期間延長に寄与することが示されたことから、VEGFR-TKI において On-target-AE と Off-target-AE に分類し治療効果予測マーカーになる可能性が示唆された。On-target-AE の中で、甲状腺機能低下症が治療効果予測マーカーとして有用であるか検討した。アキシチニブに関連する甲状腺機能低下症の頻度は 20%~89%であることが報告されている⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾。第 III 相試験 (AXIS) では、甲状腺機能低下発現率はアキシチニブ (21%)、ソラフェニブ (7%) であった。一方、日本のサブ分析では、甲状腺機能低下症の発生率はソラフェニブ (24%) よりもアキシチニブ (44%) の方が高かったことが示されている⁽²⁷⁾。第 I / II 相試験では、最大 89%の患者が TSH レベルの増加を示したことが報告されている⁽⁶⁷⁾。別の研究では、甲状腺機能低下症

のリスクはソラフェニブ及びスニチニブよりもアキシチニブの方が高かったことが報告されている（ハザード比：4.53、 $P = 0.01$ ）⁽⁶⁸⁾。甲状腺機能低下症の発症頻度とタイミングはTKIごとに異なる可能性があるため、個々のTKIの特徴の把握も必要である。また、同じTKIであっても、甲状腺機能低下症の頻度は人種差を示す場合がある。さらにアキシチニブによる甲状腺機能低下症を中心とした副作用の多くは、アキシチニブ治療の6ヶ月以内に発生すると報告されていることから、本研究では、甲状腺機能低下症の発症時期を考慮して、6か月を観察の対象とし⁽⁶⁹⁾。甲状腺機能低下症の発症頻度は、アキシチニブ治療中のフォローアップ期間とTSHのカットオフ値に依存すると考えられる。TSHは、スニチニブ投与患者の70%で上昇したとの報告もあるため⁽⁷⁰⁾、TSHはVEGFR-TKIによる変動を鋭敏に反映していると考えられる。TSH変動を参照し、治療開始の目安としてアメリカ甲状腺協会やアメリカ臨床内分泌学会などの専門家グループは、TSHが $10\mu\text{IU/mL}$ を超えると甲状腺ホルモン治療を開始することを推奨している⁽⁷¹⁾。また、TSH測定のタイミングについては、甲状腺機能低下により上昇したTSHは可逆的であることから、スニチニブの場合、TSHは休薬期間中に正常化することがあるので、甲状腺機能低下症を監視するには、休薬期間が推奨されている。アキシチニブには休薬期間がないため、定期的な確認が必要と考えられる⁽⁶⁵⁾。TSH値は、日常の臨床設定における甲状腺機能低下症の潜在的で重要なマーカーであり、アキシチニブの減量と中止を回避するためには、甲状腺機能低下症を定期的に監視し、甲状腺機能低下症が確認された場合はレボチロキシン投与を開始する必要がある。TKIによる甲状腺機能低下が効果予測因子であるが、レボチロキシンによる甲状腺ホルモン補正により治療効果が減弱することは確認されていない⁽⁶³⁾。以上のことからアキシチニブにおける甲状腺機能低下症の治療効果予測マーカーとしては妥当であり、ポジティブマーカーになり得るものと考ええる。さらには、On-target-AEの発現もポジティブマーカーとしての有用性が示され、Off-target-AEの発現は示されなかった。この背景として甲状腺機能低下症、On-target-AEの発現と腫瘍内のVEGFR阻害作用が相関する可能性があるため、Off-target-

AEはこの VEGFR 阻害作用と関連性が少ないため、治療効果との関連性が認められなかったものとする。

本研究の限界は、第 1 に、本研究はレトロスペクティブ研究であった。第 2 に、アキシチニブ治療開始時の TSH 値が利用可能であったが、甲状腺機能に対する TKI による一次治療の影響を完全に排除することはできず、甲状腺機能低下症の定義は、TKI の一次治療の定義よりも複雑となった。本研究では、アキシチニブ治療の開始時にすでに TSH が上昇していた患者は、TSH の再上昇かつレボチロキシンの増量が必要であった患者を甲状腺機能低下症と定義した。第 3 に、サンプルサイズが小さいため、より大きなコホートを使用した研究が必要である。第 4 に、これは単一施設の研究であるため、結果を異なる母集団に一般化することはできない。

結論として、アキシチニブに関連する甲状腺機能低下症、On-target-AE と定義した VEGFR-TKI の効果に直接的に関連する副作用の発現群においては、腫瘍内においても同様の薬効を示したことから治療効果に反映する。一方で、Off-target-AE 群は抗腫瘍効果と直接関連性が少ないことから、Off-target-AE の有無では、治療効果を反映することができなかったものとする。よって、甲状腺機能低下症のみならず On-target-AE に対する早期発見と早期反応は、アキシチニブ療法の継続にとって重要な要素であり、アキシチニブによる効果的な治療を継続するには、On-target-AE の定期的なモニタリングと早期対応マネジメントの実践が必要であるとする。

第 5 節 小括

アキシチニブにおける甲状腺機能低下症は OS、PFS 延長効果に対するポジティブマーカーとなり得ることが示された。また、「On-target-AE」は、VEGFR-TKI の主作用と直接関連することが考えられる副作用であると定義されており、この「On-target-AE」もまた、OS、PFS 延長効果に対するポジティブマーカーとなり得ることが確認された。一方、「Off-target-AE」の発現は OS、PFS 延長効果は認められなかった。

第 3 章

免疫チェックポイント阻害剤で治療された癌患者のリアルワールドデータ分析から得られた 1 型糖尿病の発症の予測因子に関する臨床評価に関する研究

第 1 節 序論

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の一つであるニボルマブの臨床現場への登場は、癌薬物療法の戦略を大きく変えた。ニボルマブやペムブロリズマブに代表されるヒト型抗ヒト Programmed cell death 1 (PD-1) モノクローナル抗体やアテゾリズマブやデュルバルマブに代表されるようなヒト化抗ヒト Programmed cell Death 1- Ligand 1 (PD-L1) モノクローナル抗体は、単独治療や化学療法との併用療法など多岐にわたり治療が組み立てられている。これらの抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体は、今までにはない機序で免疫系に作用するタイプの薬剤である。近年、がん細胞が免疫系の攻撃から逃れるための様々なメカニズムを有していることがわかってきた。その 1 つに、免疫細胞ががん細胞の攻撃を抑え込む機能として PD-1・PD-L1 伝達経路が知られている。その機序は、がん細胞上の PD-L1 というタンパク質と免疫細胞上の PD-1 というタンパク質が結合することで免疫細胞ががん細胞の攻撃を抑えるものである。PD-1 / PD-L1 阻害に関連する副作用は、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events ; irAE) と呼ばれ、その特徴は、様々な種類と発現部位が広範囲にわたり、全身性に発現しうる副作用と特徴付けられている。ICI による悪性腫瘍の治療を成功させる鍵は、ICI 治療に関連する irAE の管理が重要であると考えられている。この irAE は低頻度ではあるが、非常に深刻な合併症を引き起こすことが知られている。例をあげると、重症筋無力症、1 型糖尿病などの頻度は 1% 未満であることが知られている。これらの希少な副作用は、重篤なものが多いが、その発現に関するリスク因子は特定されていない⁽⁷²⁻⁷³⁾。症状に関して、一般的な 1 型劇症糖尿病と irAE 誘発 1 型糖尿病の症状に明確な違いはないが、発症メカニズムは明確になっていない。ICI 誘発 1 型糖尿病発現に関するメタ分析が報告され、この報告では抗 PD1 / PD-L1 抗体による治療後の 1 型糖尿病発症日の中央値は 49 日であり、発症例の 71% は治療開始後 3 か月以内に発生してい

た⁽⁷⁴⁾。医薬品開発において、承認前の臨床試験では使用する患者背景に一定の基準を設定していることが多く、臨床試験では十分に抽出することができなかった副作用が存在する。それらの副作用は、市販後に実際の臨床現場において様々な背景を持つ多くの患者に投与されることにより、初めて十分な副作用に関する情報を得ることができる。近年、このようなリアルワールドビックデータはデータベース化され様々な解析が進められている。医薬品市販後の副作用情報に関しては、各国の規制当局によりデータベースが構築され、様々な研究に応用されている。このリアルワールドデータは、承認前審査では認められなかった未知の副作用を早期に発見することや重篤な副作用のリスク因子を特定することなど様々な研究がされている。このような副作用研究に副作用自発報告データベースを用いる利点としては、単一施設では解析に必要な症例数を集積することが困難なケースの抽出や承認時までには認められなかった副作用を抽出できる点があげられる。ここに集約される情報は、臨床試験とは異なり基礎疾患、合併症、併用薬、薬物代謝能力などにばらつきが予想される患者集団から得られたデータである。しかし、より現実的で多くの集団を反映している貴重な情報であることに間違いはない。わが国の副作用自発報告データベースには、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA が作成している「医薬品副作用データベース」(Japanese Adverse Drug Event Report database ;JADER) がある。JADER 以外にも米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) が公開している FDA Adverse Event Reporting System ;FAERS も知られている。しかし、FDA と PMDA とでは使用する医薬品の情報が異なることが想定されるため、わが国のリアルワールドデータにおける情報を把握するためには、わが国の JADER を用いることが有用であると考えた。

そこで本章では、わが国のリアルワールドビックデータを用いた稀な副作用に関する情報収集、解析をすることにより、従来の研究手法では得難い、実臨床で発現した免疫チェックポイント阻害剤に起因する 1 型糖尿病の発症リスク因子について調査を行った。1 型糖尿病のリスク因子を把握することで、重篤な副作用への早期介入や患者個々に合わせた副作用マネジメントを行う

ことへの一助とした。この手法が有効であった場合、他の重篤であるが発現頻度が低い irAE のリスク因子の抽出にも役立つものとする。

第 2 節 方法

2.1 対象患者・データベース情報

2004 年 4 月より PMDA への医薬品有害事象の報告が義務づけられることとなり、PMDA に蓄積された副作用・有害事象関連データは、2012 年から JADER として一般公開されている⁽⁷⁵⁾。JADER は、副作用の発現傾向を把握するために活用し得るわが国最大のデータベースである。JADER において各副作用症例データは、「症例一覧テーブル」、「医薬品情報テーブル」、「副作用テーブル」、「原疾患テーブル」の 4 つのテーブルに分割されており、csv ファイル形式でダウンロード可能であり、PMDA Web サイト (<https://www.info.pmda.go.jp/fukusayouddb/CsvDownload.jsp>) である。この各テーブルは、識別番号により統合し、解析用ファイルを作成することが可能である。「副作用テーブル」内の有害事象は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; edDRA/J) に従い登録されている。JADER は、患者の名前など、個人の識別に使用できる情報は匿名化されるため、インフォームドコンセントは不要と考える。

2.2 分析対象薬剤と対象疾患

今回の分析対象期間は、2014 年 7 月から 2019 年 6 月までのファイルを対象とした。分析対象薬剤は、現在、日本で使用されている免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、ペンブロリズマブを対象とし、対象疾患を 1 型糖尿病（劇症含む）とした。これら ICI 使用歴の情報、1 型糖尿病発現に関する情報を抽出し解析対象とした。

2.3 ICI 別の報告オッズ比と 1 型糖尿病発現のリスク因子の抽出

対象薬剤ごとの 1 型糖尿病発現に関して報告オッズ比を算出した。また、ICI による 1 型糖尿病の発症リスクの共変量として年齢、性別、および疾患の種類を用いたロジスティック回帰分析を行った。

2.4 統計処理

2×2 クロステータブルを用いて、対象薬剤それぞれの報告オッズ比を算出した。また、複数ロジスティック回帰分析を使用して、ICI 誘発 1 型糖尿病の危険因子を抽出しました。0.05 未満の両側 P 値は有意であるとしたすべての分析は、Bell Curve ver.2.0 の Excel を使用し解析を行った (Social Survey Research Information Co., Ltd.)。

第 3 節 結果

3.1 JADER による解析対象ファイル情報

Fig.21 に示すように、ID 番号 (DRUG (3,492,552 レポート)、REAC (1,199,372 レポート)、および病歴 (942,171 レポート)) を使用して 3 つのテーブルを組み合わせた後、合計 595,954 の患者情報が得られた。ICI 使用患者および ICI 未使用患者による 1 型糖尿病発症に関するレポートを抽出して分析した。

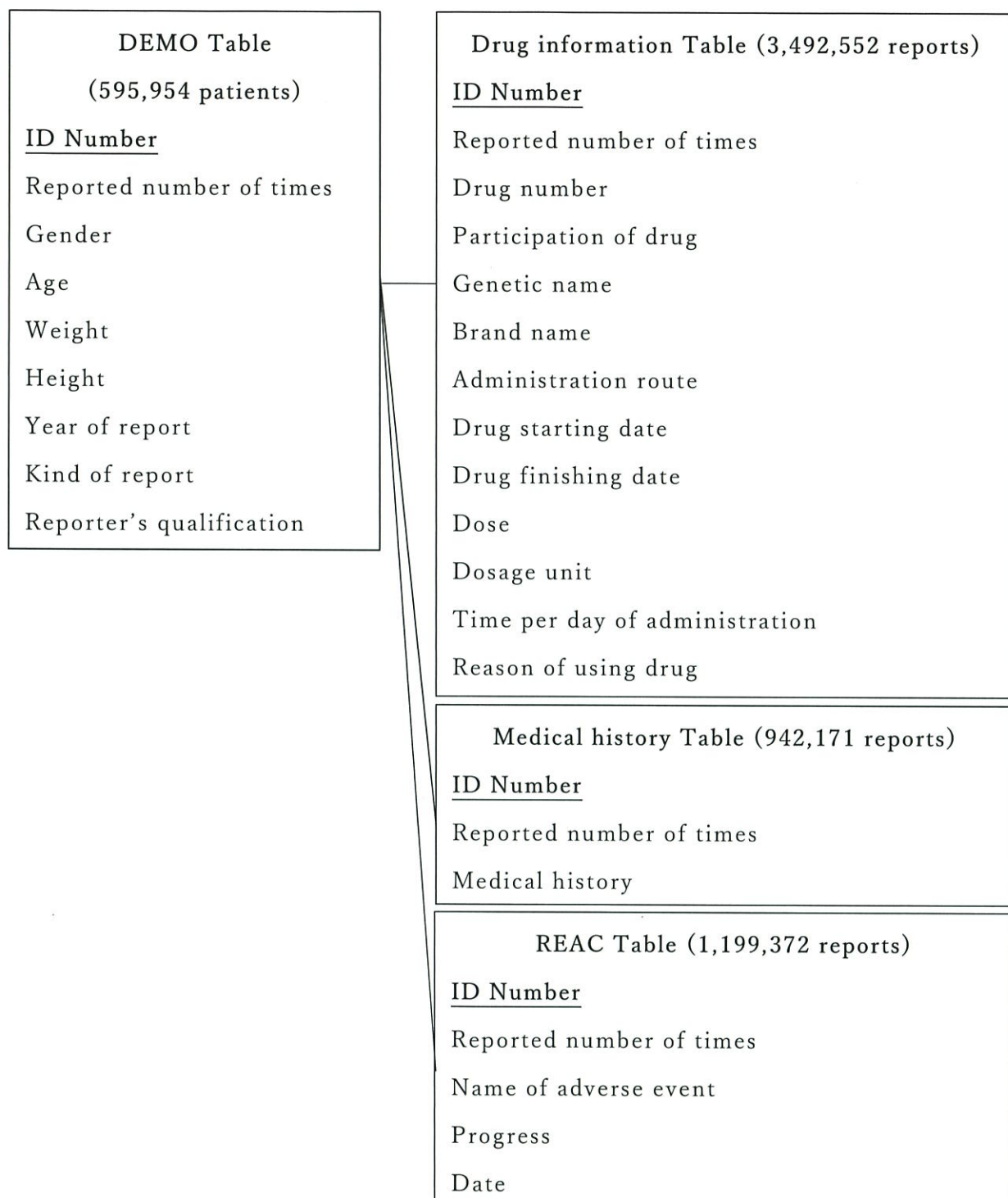


Fig.21 JADER database files

The bold number shows the number of reports extracted between July 2004 and June 2019. Abbreviations: DEMO; patient demographic information, DRUG; drug information, REAC; adverse events.

3.2 ICI 使用と ICI 未使用患者の 1 型糖尿病発生率の比較

1 型糖尿病の発生率は ICI の使用歴のある患者で有意に高く、ICI 未使用群の発生率は低かった（ニボルマブ：報告オッズ比 28.7（24.6-33.4）、 $P < 0.001$ ；ペンブロリズマブ：報告オッズ比 18.8（14.823-.7）、 $P < 0.001$ ；アテゾリズマブ：報告オッズ比 5.8（1.9-17.0）、 $P = 0.016$ ；すべての ICI：報告オッズ比 23.4（20.4-26.8）、 $P < 0.001$ ）。デュルバルマブの使用は、他の ICI の使用と有意差は認められなかった（Table 18）。

Table 18 ICI 療法を受けている患者の 1 型糖尿病発症報告オッズ比

ICIs	With ICIs T1DM ^{#1} /Total cases	Without ICIs T1DM ^{#1} /Total cases	Reporting Odds Ratio (95%CI)
Nivolumab	220/6301	706/580203	28.7(24.6-33.4)
Pembrolizumab	79/3499	706/586425	18.8(14.823.7)
Druvalumab	1/329	706/586175	2.5(0.4-14.3)
Atezolizumab	3/433	706/586071	5.8(1.9-17.0)
Total	303/10562	706/575942	23.4(20.4-26.8)

#1;T1DM, type 1 diabetes mellitus

Table 19 ICI 療法による 1 型糖尿病発症リスク因子の検討

Characteristic	Total number of cases	Cases of T1DM	Odds Ratio(95%CI)
Sex (female=1,male=0)	2944	81	1.49(1.12-1.97)
Cancer Type (melanoma=1,other=0)	1251	47	2.01(1.44-2.82)
Age>70years (>70y=1,≤70=0)	5408	105	0.98(0.76-1.29)

3.3 ICI 療法による 1 型糖尿病発症リスク因子

多変量ロジスティック回帰分析では、T1DM のリスクが女性（オッズ比、1.49、95% CI、1.12-1.97、 $P < 0.01$ ）および黒色腫（オッズ比、2.01、95% CI、1.44-2.82、 $P < 0.001$ ）患者（Table 19）が抽出された。

第 4 節 考察

リアルワールドデータを用いた ICI 起因性の T1DM の危険因子は特定されていない。私たちの研究では、日本人の母集団について得られた実際のデータを分析し、ICI 関連の T1DM のリスク因子として女性と悪性黒色腫があることを発見した。これはリアルワールドデータを分析した結果であり、より正確なリスク要因を検証できたものとする。性差がすべての irAE の危険因子の可能性については、まだ議論の余地がある。性差に関する研究により、抗 PD1 抗体療法が女性の内分泌障害および肺炎のリスクが高いことが報告されている⁽⁷⁶⁾。さらに、がんの種類に関する研究により、転移性黒色腫および非小細胞肺癌の女性は irAE の発生率が高いことが報告されている⁽⁷⁷⁾。ヒト白血球抗原（HLA）遺伝子は T1DM に関連しており、その中でも、HLA-DQA1 は特に重要な遺伝子として知られている。人の遺伝的背景にもよるが、HLA-DQA1 遺伝子におけるホモ接合体は、悪性黒色腫の潜在的な危険因子として報告されている⁽⁷⁸⁾。本研究の限界として、第 1 に、この研究は過去の情報のデータベースを分析した遡及研究である。第二に、HLA タイプ⁽⁷⁹⁾、環境、ウイルス感染などのいくつかの潜在的な危険因子は T1DM の発症と関連していることが知られているが、これらは本研究では除外できていない。この遺伝子の他にも潜在的な遺伝情報などを含めた解析ができていない。第 3 に、JADER データベースは自己報告に基づいているため、バイアスを報告する可能性がある。一般に、軽度の副作用が報告されることはまれであり、重篤な症例がより頻繁に報告される場合がある。このような報告バイアスは、自己報告データベース機能の限界である。さらに、年齢、性別、治療歴、合併症、がんの種類に関する情報は JADER から入手できるが、この情報は限られている。さらに、JADER データベースは自発的なレポートで構成されており、患者ごとの正確な情報が不足しているため、

不十分なレポートも含まれている可能性があるため、すべての交絡因子が後向き調査で完全に除外されない場合もある。従って、今回の情報をもとにさらに詳細な調査が必要と考える。JADER を ICI 関連の 1 型糖尿病のみならず希少な副作用に関する情報と組み合わせて分析すると、将来の ICI のより安全な治療に役立つ情報とガイドラインを提供できるものと考ええる。

第 5 節 小括

JADER に報告されたニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブによる 1 型糖尿病の報告頻度は、ICI 以外の薬剤性 1 型糖尿病よりも有意に高いことが確認された。

また、ICI 関連の 1 型糖尿病を誘発する危険因子として、女性と黒色腫が特定され、年齢は該当しなかった。ICI による免疫関連有害事象は全身性に発現することが知られている。その中で 1%未満の発現率であるが重篤な副作用である 1 型糖尿病について、日本人における大規模な JADER のデータベースを用いることによって希少な副作用のリスク因子を抽出に応用可能な手法であると考えられる。

総括

本研究では、3章にわたり病院薬剤師の職務である患者の薬物療法の適正化を図ることを目的に「セツキシマブ」「アキシチニブ」「免疫チェックポイント阻害剤」について調査検討を行い、以下の結論を得た。

1. 大腸癌において左側群が右側群に比較して、セツキシマブによる皮膚障害の発現頻度が高いことが確認された。また、左側群の皮膚障害発現あり群が他の3群と比較し有意に生存期間（PFS、OS）の延長が確認され、皮膚障害発現と腫瘍原発部位の生存期間への影響を比較した結果、皮膚障害発現による影響がより生存期間延長に寄与することが確認された。
2. 転移性腎細胞癌においてアキシチニブにおける甲状腺機能低下症のみならず On-target-AE の発現は、臨床効果に対するポジティブマーカーとなり得ることが示されたことから、積極的な予防策を行い、早期に対応することで、「On-target-AE」の出現による中止を可能な限り避け、継続できるよう介入していくことが有効であることが確認された。
3. リアルワールドデータ解析から特定されたニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ治療による1型糖尿病の発症報告頻度は、ICI以外の薬剤性1型糖尿病よりも有意に高かった。さらに、ICI関連の1型糖尿病を誘発する危険因子は、女性と黒色腫が特定された。

以上の3つの研究から得られた知見は、がん薬物治療における副作用マネジメントへの薬剤師の積極的な介入は有効であり、薬物療法の質向上に貢献することが可能であることが示唆された。今後もさらなるQOL向上を目指した支持療法の構築の開発への参画が期待される。

謝 辞

本研究に際し、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました北海道科学大学 佐藤秀紀教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の機会を与えて頂き、終始ご支援を賜りました北海道がんセンター薬剤部 美濃興三先生、遠藤雅之先生（前 北海道がんセンター薬剤部 部長）、北海道がんセンター薬剤部 橋下浩紀 副部長に深謝いたします。さらに、本研究に際し、終始ご支援を賜りました北海道がんセンター 永森 聡 副院長、北海道がんセンター臨床研究部 部長 高橋 康雄先生、北海道がんセンター消化器内科佐川 保先生、藤川 幸司先生に心より御礼申し上げます。最後に、本研究の実施に当たりご協力頂きました北海道がんセンター薬剤部深井 雄太、田初 夏苗の諸氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) 2012 年 6 月, 厚生労働省, がん対策推進基本計画
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf.
- 2) がん対策推進基本計画 (第 1 期) <平成 19 年 6 月>
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-enkoukyoku/gan_keikaku03.pdf
- 3) がん対策推進基本計画 (第 3 期) <平成 30 年 3 月>
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>
- 4) 2010 年 4 月 30 日, 医政発 0430 第 1 号, 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について(厚生労働省医政局長)
- 5) 平成 26 年度診療報酬改定の概要
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000037675.pdf>
- 6) Rini BI, Cohen DP, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst. May, 103(9), 763-73. (2011)
- 7) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. , 357, 2040-8. (2007)
- 8) J C Osorio, A Ni, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. Mar 1, 28(3), 583-589. (2017)
- 9) Wang Y, Hamzah Abu-Sbeih, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. J Immunother Cancer. (2018)
- 10) Koji Haratani, Hidetoshi Hayashi, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. Mar 1, 4(3), 374-378. (2018)
- 11) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」2016

- 12) de Gramont A, Figuer A, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 18, 2938–2947, (2000)
- 13) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, et al. Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 11, 1477–1483, (2000)
- 14) André T, Louvet C, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer.* 35, 1343–1347, (1999)
- 15) Maiello E, Gebbia V, et al. Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM), FOLFIRI regimen in advanced colorectal cancer: the experience of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol.* 16, (Suppl 4) iv56–60, (2005)
- 16) Elez E, Argilés G, et al. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol.* 16, 52, (2015)
- 17) Huang CW, Tsai HL, et al. The prognostic values of EGFR expression and KRAS mutation in patients with synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 13, 599, (2013)
- 18) Sommeijer DW, Karapetis CS, et al. The relationship between rash, tumour KRAS mutation status and clinical and quality of life outcomes in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab in the NCICCTG/AGITG CO.17. *Acta Oncol.* 53, 877–84, (2014)
- 19) Bokemeyer C, Van Cutsem E, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 48, 1466–75, (2012)

- 20) Van Cutsem E, Tejpar S, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol.* ,30,2861–8, (2012)
- 21) Petrelli F, Borgonovo K, et al. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol*,8,173–81, (2013)
- 22) Huang CW, Tsai HL, et al. The prognostic values of EGFR expression and KRAS mutation in patients with synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 13,599, (2013)
- 23) Holcman M, Sibilia M, et al. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol.*2, e1004969, (2015)
- 24) Dahlhoff M, Frances D, et al. Overexpression of epigen during embryonic development induces reversible, epidermal growth factor receptor dependent sebaceous gland hyperplasia. *Mol Cell Biol.*34,3086–95, (2014)
- 25) Wolter P, Stefan C, et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, Illinois, May 30-June 3, (2008)
- 26) Schmidinger M, Vogl UM, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer.* Sep 15 (2010)
- 27) Ueda T, Uemura H, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol.*43,616–28, (2013)
- 28) Davor Kust, Marin Prpić, et al. Tyrosine kinase inhibitors and hypothyroidism – an intriguing link *Endocrine Oncology and*

- Metabolism.2(2),102-113, (2016)
- 29)Ahmadieh H, Salti I, et al. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. Biomed Res Int. Volume 2013,725410, (2013)
 - 30)Lacouture ME, Mitchell EP, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.28,1351–7, (2010)
 - 31)Arnold D, Lueza B, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. Ann Oncol.28,1713–29, (2017)
 - 32)Wang F, Bai L, et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. Chin J Cancer.34,384–93, (2015)
 - 33)Loupakis F, Yang D, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. Feb 24;107(3),(2015)
 - 34)Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Bevacizumab plus irinotecan,fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 350,2335-22, (2004)
 - 35)Cassidy J, Clarke S, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 26(12),2006-2012, (2008)
 - 36)Saltz LB, Clarke S, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 26(12),2013-2019, (2008)
 - 37)Venook AP, Niedzwiecki D, et al. Effect of first-line chemotherapy

- combined with Cetuximab or Bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial. *JAMA*. 317,2392-2401, (2017)
- 38) Yoshino T, Arnold D, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 29,44–70, (2018)
- 39) Mohamed E, Salem, et al. Comparative molecular analyses of left sided colon, right-sided colon, and rectal cancers *Oncotarget*.8, (No. 49), pp:86356-86368, (2017)
- 40) Tejpar S, Stintzing S, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*.3797, (2016)
- 41) Sunakawa Y, Ichikawa, et al. Prognostic impact of primary tumor location on clinical outcomes of metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus oxaliplatin-based chemotherapy: a subgroup analysis of the JACCRO CC-05/06 Trials. *Clin Colorectal Cancer*.16, e171–80, (2017)
- 42) Petrelli F, Borgonovo K, et al. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol*.8,173–81, (2013)
- 43) Abdel-Rahman O, Fouad M, et al. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*.93,127–35, (2015)
- 44) Michael S L, Elizabeth J M, et al. Association of CpG island methylator phenotype and EREG/AREG methylation and expression in colorectal cancer. *Br J Cancer*. Jun 14;114(12):1352-61, (2016).
- 45) D J Jonker, C S Karapetis, et al. Epiregulin gene expression as a biomarker

- of benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer. Br J Cancer. Feb 4;110(3):648-55, (2014)
- 46) Senji S, Shigeru S, et al. Dermatitis due to epiregulin deficiency and a critical role of epiregulin in immune-related responses of keratinocyte and macrophage. Proc Natl Acad Sci U S A, Sep 21;101(38):13921-6, (2004)
- 47) 大腸がん患者における RAS 遺伝子 (KRAS/NRAS 遺伝子) 変異の測定に関するガイドンス 第2版 2014年4月 日本臨床腫瘍学会
- 48) Escudier B, Albiges L, et al. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: current status. Drugs. Apr,73(5),427-38, (2008)
- 49) Escudier B, Pluzanska A, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. Dec,370(9605),2103-11, (2007)
- 50) Rini BI, Escudier B, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet. Dec,378(9807),1931-9, (2011)
- 51) Rini BI, Halabi S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. Nov,26(33),5422-8, (2008)
- 52) Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. Jan;356(2),125-34, (2007)
- 53) Motzer RJ, Thomas E, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. Jan,356(2),115-24, (2007)
- 54) Sternberg CN, Davis ID, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. Feb,28(6),1061-8, (2010)

- 55)Hu-Lowe DD, Zou HY, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. Clin Cancer Res. Nov,14(22),7272-83, (2008)
- 56)腎癌診療ガイドライン 2017 年版 2020 年アップデート版
- 57)ファイザー株式会社：インライタ錠インタビューフォーム
2020 年 8 月改訂（第 7 版）
- 58)ファイザー株式会社：スーテントカプセルインタビューフォーム
2018 年 10 月改訂（第 14 版）
- 59)バイエル薬品株式会社：ネクサバール錠インタビューフォーム
2019 年 11 月改訂（第 17 版）
- 60)ノバルティス ファーマ株式会社：ヴォトリエント錠
インタビューフォーム 2018 年 5 月改訂（第 9 版）
- 61)Rini BI, Cohen DP, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst. May,103(9),763-73, (2011)
- 62)Rini BI, Schiller JH, et al. Diastolic blood pressure as biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. Clin Cancer Res. Jun,17(11),3841-9, (2011)
- 63)Riesenbeck LM, Bierer S, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. World J Urol. Dec, 29(6),807-13, (2011)
- 64)Wolter P, Stefan C, et al. The clinical implications of sunitinib induced hypothyroidism: a prospective evaluation. Br J Cancer. Aug,99(3),448-54, (2008)
- 65)Kust D, Prpić M, et al. Hypothyroidism as a predictive clinical marker of better treatment response to sunitinib therapy. Anticancer Res. Jun,34(6),3177-8, (2014)

- 66) Motzer RJ, Escudier B, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* May, 14(6), 552–62, (2013)
- 67) Kust D, Prpić M, et al. Tyrosine kinase inhibitors and hypothyroidism -an intriguing link. *Endocr Oncol Metab.* June, 2(2), 102–13, (2016)
- 68) Daimon M, Kato T, et al. Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* Aug, 42(8), 742–7, (2012)
- 69) Lechner MG, Vyas CM, et al. Risk Factors for New Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Nonthyroidal Cancer Patients. *Thyroid.* Apr, 28(4), 437–44, (2018)
- 70) Rini BI, Tamaskar I, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* Jan, 99(1), 81–3, (2007)
- 71) Torino F, Barnabei A, et al. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid.* Nov, 23(11), 1345–66, (2013)
- 72) Barroso-Sousa R, Barry WT, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens. *JAMA Oncol.* 4, 173–182, (2018)
- 73) Godwin JL, Jaggi S, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer.* 5, 40, (2017)
- 74) Atkinson MA, Eisenbarth GS, et al. Type 1 diabetes. *Lancet.* 383, 69–82, (2014)
- 75) PMDA website JADER
<https://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>

- 76) Duma N, Abdel-Ghani A, et al. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *Oncologist*.24, 1148–1155, (2019)
- 77) Wang S, Cowley LA, et al. Sex Differences in Cancer Immunotherapy Efficacy, Biomarkers, and Therapeutic Strategy *Molecules*.24, E3214, (2019)
- 78) Planelles D, Nagore E, et al. HLA class II polymorphisms in Spanish melanoma patients: homozygosity for HLA-DQA1 locus can be a potential melanoma risk factor. *Br J Dermatol*.154, 261–266, (2006)
- 79) Akturk HK, Kahramangil D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*.36, 1075–1081, (2019)