

博士論文

がん化学療法の安全性に関するレトロスペクティブな検証

-重篤副作用を示す化学療法における有効性・安全性・利便性向上のために-

2023 年

今井 千晶

目次

	頁
略語表	4
序論	6
第一章 シスプラチン不耐の腎機能障害を併存した局所進行頭頸部扁平上皮がんに対するセツキシマブ併用放射線療法の有効性と安全性の検証	
1-1. 緒言	8
1-2. 方法	11
1. 対象患者	11
2. 中等度から重度の腎機能障害の定義	12
3. 治療計画	12
4. 安全性と有効性の評価	12
1-3. 結果	14
1. 患者背景	14
2. 安全性	15
3. 治療の奏功、LRC、OS と Ccr の関連性	16
4. 70 歳以上の患者におけるサブグループ解析	18
1-4. 考察	28

第二章 外来化学療法における細胞障害性抗がん薬の血管外漏出の発生率、危

険因子および治療成績

2-1. 緒言	37
2-2. 方法	38
1. データ収集	38
2-3. 結果	39
1. 患者背景	39
2. 血管外漏出の発生率の経年的推移、判定の契機	39
3. 血管外漏出の部位、漏出した薬剤	39
4. 血管外漏出の重症度、発生要因	40
2-4. 考察	44

第三章 シスプラチンの short hydration 法と従来投与法の安全性を比較したレ

トロスペクティブ研究

3-1. 緒言	47
3-2. 方法	49
1. 対象患者	49
2. hydration 法	50
3. データ解析方法、統計方法、倫理的配慮	51

3-3. 結果	54
1. 患者背景	54
2. 血清クレアチニン値の変化と他の毒性	54
3. 治療中止の原因	55
3-4. 考察	63
総括	67
引用文献	70
論文目録	80
謝辞	82
主査、副査名	84

略語表

AD, adenocarcinoma

ALT, alanine aminotransferase

AST, aspartate aminotransferase

AYA, adolescent and young adult

CCI, Charlson comorbidity index

Ccr, creatinine clearance

CDDP, cisplatin

CH, conventional hydration

C-mab, cetuximab

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

HPV, human papillomavirus

HR, hazard ratio

IQR, interquartile range

LA-SCCHN, locally advanced squamous cell head and neck cancer

LRC, locoregional control

NOS, not otherwise specified

NSCLC, non-small cell lung cancer

OS, overall survival

PS, performance status

RECIST, response evaluation criteria in solid tumors

RT, radiotherapy

SCLC, small cell lung cancer

SH, short hydration

SQ, squamous cell carcinoma

ULN, upper limit of normal

WBC, white blood cell

序論

本邦において、がんは1981年より死因の第1位である。2021年には年間約3人に1人ががんで亡くなっており、生涯のうちに約2人に1人が罹患すると推計され、依然として国民の生命と健康にとって重大な問題である。

本邦におけるがん化学療法を取り巻く環境は、時代により大きく変化し、現在も変化し続けている[1, 2]。がん化学療法は段階的に進歩しているが、どの時代においても共通して求められるものは、がん化学療法を安全に施行すること、副作用の軽減や投与の簡便化を図ること、様々な背景をもつ患者において治療効果を確保することと考えられる。昨今、がん化学療法における物理的な環境の整備や、人的環境の整備、新規抗がん薬の開発、支持療法の改善[3, 4]により、がん化学療法の大部分は外来で実施が可能となり、大半の症例で安全かつ効率的ながん化学療法が提供されている。一方で、がん患者の一部では加齢や他疾患による臓器機能の低下により、日常臨床における第一選択薬の使用を回避した治療戦略を立案せざるを得ない場合もある。しかし、このような特殊集団に対する治療戦略とその妥当性に関しては未だエビデンスが十分ではない。

そこで、本研究では変遷するがん医療の中で共通して求められる、がん化学療法の有効性、安全性、利便性の向上を目的として創出したレトロスペクティ

ブな検証をまとめ3章構成とした。第一章では局所進行頭頸部扁平上皮がん (locally advanced squamous cell head and neck cancer, LA-SCCHN) に対し、first line として用いられるシスプラチン (cisplatin, CDDP) 併用放射線治療が、腎機能障害により施行できない場合に代替として用いられるセツキシマブ併用放射線治療 (cetuximab 併用 radiotherapy, C-mab 併用 RT) の、中等度から高度の腎機能障害を併存した患者における有効性と安全性を検証した。第二章では外来で行われているがん化学療法において、血管外漏出の臨床的特徴と解決すべき課題を明らかにした。第三章では従来の CDDP 投与時の大量補液と比較し、少量かつ短時間の補液法である short hydration 法の安全性と臨床における実施可能性を検証した。

本論文で得られた知見をもとに、がん化学療法の薬物治療の有効性、安全性、利便性の向上におけるさらなる推進のための提言をおこなう。

第一章 シスプラチン不耐の腎機能障害を併存した局所進行頭頸部扁平上皮がんに対するセツキシマブ併用放射線療法の有効性と安全性の検証

1-1. 緒言

局所進行頭頸部扁平上皮がん (locally advanced squamous cell head and neck cancer, LA-SCCHN) の治療戦略としては、放射線単独療法と比較して良好な生存期間を示した第 III 相試験に基づき、CDDP 併用による根治的放射線治療が広く用いられている [5-9]。LA-SCCHN に対する標準的な根治療法は、CDDP 併用放射線治療 (CDDP 併用 radiotherapy, CDDP 併用 RT) で、高用量 (100 mg/m² を 3 週間間隔で投与、総量 200 mg/m² 以上) の CDDP 投与が必要である [10, 11]。しかし、CDDP は腎毒性が強く、腎機能が低下している患者への投与は困難である [12]。そのため、腎機能が低下している患者には、代替となる薬剤が必要となる。LA-SCCHN の一次治療として、セツキシマブ併用放射線治療 (cetuximab 併用 radiotherapy, C-mab 併用 RT) を評価した無作為化第 III 相試験 [13] が行われ、放射線単独療法と比較して C-mab 併用 RT は局所領域制御 (locoregional control, LRC) と全生存期間 (overall survival, OS) が良好であった。また、その後の解析で、C-mab 併用 RT は、放射線単独療法群と

比較して quality of life スコアも低下させないことが明らかとなった[14]。別の研究では、LA-SCCHN の患者で、C-mab 併用 RT を施行した場合、放射線単独療法の場合よりも 5 年生存率が約 9 % 高いことが確認されている（45.6 % 対 36.4 %）[15]。

C-mab は、IgG1 サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体で、腎臓で代謝・排泄されることはない。抗体製剤には 2 つの体外排泄経路がある。一つ目の経路は、肝臓や脾臓の網状内皮細胞に取り込まれ一部は分解され、残りは新生児 Fc 受容体に結合して血漿中にリサイクルされる。二つ目の経路は、抗体が標的分子を発現している細胞に取り込まれ、免疫細胞に貪食される[16]。これらの排泄経路は腎機能に影響を受けないため、抗体製剤は腎機能による用量調節は必要ないとされる。いくつかの症例報告によると、C-mab の薬物動態は、腎機能障害を併存した患者と腎機能障害がない患者間で差がないことが示されている[17, 18]。同様の結果は、母集団薬物動態解析からも報告されている[19]。LA-SCCHN を対象とした第 III 相臨床試験において、白金製剤ベースの化学療法[7, 20, 21]以外で放射線単独治療と比較した治療法は、唯一 C-mab を用いたレジメンのみである[13]。従って、腎機能障害のため CDDP 併用 RT の投与が困難な LA-SCCHN 患者には、C-mab 併用 RT の施行が考慮される。しかし、CDDP の投与に耐えられないほどの中等度から高度の

腎機能障害のある LA-SCCHN の患者において、C-mab 併用 RT の有効性と安全性に関する詳細な情報はまだ得られていない。

C-mab は放射線増感作用を有し[22-24]、頭頸部扁平上皮癌の治療薬として承認されている。細胞障害性薬剤とは異なる毒性プロファイルを有しており、[25-29]用量規定因子に腎機能障害は含まれない。そのため、腎機能障害により CDDP 併用 RT が施行できない場合、C-mab 併用 RT を選択することがある。しかし、LA-SCCHN では C-mab 併用 RT は CDDP 併用 RT に比べて効果が低いことを示す報告が散見される[25, 27-33]。さらに、第 II 相臨床試験では、C-mab 併用 RT を施行した患者では、急性毒性が増加しアドヒアランスが低下することが示されている[26]。C-mab の毒性は一般的に管理可能だが[34-36]、重篤な毒性も報告されている[37, 38]。そのため、ガイドラインでは CDDP の代わりに C-mab を使用することは慎重に検討する必要があると勧告している[39]。

C-mab 併用 RT の無作為化第 III 相試験では、腎機能障害を併存する患者は除外されており、これらの特殊集団における C-mab 併用 RT の有効性や安全性は確認されていない[13]。臨床試験に登録される集団とは異なり、実際の臨床現場で遭遇する LA-SCCHN 患者は、複数の併存疾患や予後不良因子を有していることが多い。そこで、本研究では、CDDP 不耐となるような中等度から高

度の腎機能障害を併存した LA-SCCHN に対する C-mab 併用 RT の実臨床における有効性と安全性を検証することとした。

1-2. 方法

1. 対象患者

2013 年 7 月から 2018 年 10 月に千葉大学医学部附属病院(以下、当院)で一次治療として C-mab 併用 RT を施行した下咽頭、喉頭、中咽頭を原発部位とする III-IVB 期の LA-SCCHN を対象とした。除外基準は鼻腔がん、口腔がん、唾液腺がん、ステージ I-II および転移・再発症例は除外した。また、頭頸部がんに対しすでに手術を受けたことがある患者や、過去に放射線治療を受けたことがある患者とした。追跡期間は 5 年間とした。患者背景に関するデータは、年齢、性別、パフォーマンスステータス(performance status, PS)、併存疾患、原発部位、中咽頭がんの場合はヒトパピローマウイルス(human papillomavirus, HPV)感染の有無、臨床病期、TNM 分類、臨床検査データ、Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス (creatinine clearance, Ccr)、病勢増悪後の治療の有無、喫煙歴 (Brinkman index)、アルコール摂取歴を診療録より収集した。患者の併存疾患は、チャールソン併存疾患指数 (Charlson comorbidity index, CCI) [40]を用いて定量化した。C-mab 投

与回数と放射線照射量の詳細についても診療録より収集した。

2. 中等度から重度の腎機能障害の定義

CDDP の投与を避けるか、大幅な減量（50 %減量）が検討される中等度から重度の腎機能障害を $Ccr < 45 \text{ mL/min}$ と定義し[41]、 $Ccr < 45 \text{ mL/min}$ のグループ($Ccr < 45 \text{ mL/min}$ 群)と腎機能が正常な患者グループ($Ccr \geq 45 \text{ mL/min}$ 群)で、C-mab 併用 RT の有効性と安全性を比較した。

3. 治療計画

全ての症例は放射線治療と C-mab の同時併用療法が施行された。C-mab は負荷用量として 400 mg/m^2 を投与し、翌週から維持用量として 250 mg/m^2 で投与を繰り返した。放射線量は 70 Gy (2 Gy/日 、 5 日/週) を予定とした。放射線治療は強度変調放射線治療(intensity-modulated radiotherapy)または3次元原体照射(three-dimensional conformal radiotherapy)で施行された。C-mab 併用 RT の施行により残存病変が縮小し、手術による切除が可能となれば救済手術が行われた。

4. 安全性と有効性の評価

安全性は、放射線治療や C-mab の延期または中止の理由を診療録より収集し評価した。また、治療前の直近の検査値と治療継続中の臨床検査値の最低値または最高値の変化の度合いを比較した。臨床検査値で確認された治療中の有害事象は、有害事象共通用語基準, ver 5.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0, CTCAE ver 5.0)に従って Grade 分類し評価した。

Ccr<45 mL/min 群と Ccr≥45 mL/min 群で LRC と OS を比較し有効性を評価した。観察期間は最長で5年間とした。転院などにより治療内容が把握できなくなった患者や観察期間終了時に治療が継続されていた患者は打ち切り症例としてデータを扱った。LRC は、追跡期間中に局所病変の進行がないことと定義した。OS は、治療開始日から死亡までの期間、または何らかの理由で打ち切られるまでの期間を用いて算出した。OS と LRC は、Kaplan-Meier 法と log-rank 検定を用い、Ccr<45 mL/min 群と Ccr<45 mL/min 群間で比較し評価した。単変量解析および多変量解析で同定された OS に寄与する背景因子について、Cox 回帰モデルを用いてハザード比 (hazard ratio, HR) および 95 % 信頼区間 (95 % Confidence Interval, 95 % CI) を推定した。70 歳以上の患者を対象にサブグループ解析を実施した。画像検査で評価された治療の奏効率、C-mab 併用 RT 後に再発・転移、病勢進行を認めた場合の次治療についてもデータを収集した。治療効果は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

(RECIST) ガイドライン[42]に従って評価された。カテゴリカルデータは、Fisher's exact 検定を用いて群間比較を行った。臨床検査値のベースラインと治療中の最大値は、Paired t-検定または Wilcoxon rank-sum 検定で比較した。Ccr<45 mL/min 群と Ccr≥45 mL/min 群の検査値のばらつきの程度は、2 標本の *t* 検定または Mann-Whitney *U* 検定で比較した。すべての統計解析は、IBM SPSS Statistics version 25 (IBM Corp, Armonk, NY) を用いて行った。有意水準は両側検定で 0.05 とした。

この研究は、千葉大学大学院医学研究科倫理委員会の承認（承認番号 3419）を受け、日本における人を対象とした医学研究の倫理指針に則って実施した。すべての患者は、C-mab 併用 RT を施行することに対し、書面によるインフォームドコンセントが実施された。

1-3. 結果

1. 患者背景

本研究の CONSORT flow diagram を Figure1 に示す。対象期間において患者は 114 人が該当し、Stage I、Stage II、Stage IC の病期、鼻腔がん、口腔がん、唾液腺がん、すでにシスプラチンを投与としていた症例を除いた 88 人が登録された。本研究に参加した 88 人の患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は 69

歳 (range 48-84 歳) であった。11 人の患者で Ccr は 45 mL/min 未満であった。Ccr <45 mL/min 群は Ccr ≥45 mL/min 群より有意に高齢であった (年齢中央値 75 [range 71-84] 歳 vs. 69 [range 48-81] 歳 ; $p < 0.0001$)。PS が 2 以上の患者の割合は、Ccr <45 mL/min 群で高い傾向であった (18% vs. 4%, $p = 0.116$)。CCI の平均値 (±標準偏差) も Ccr < 45 mL/min 群で高い傾向であった (1.82 ± 1.54 vs 1.08 ± 1.19 , $p = 0.066$)。患者背景や、一般的に頭頸部がんの予後因子とされる原発部位、臨床病期、T 分類、N 分類、喫煙歴 (Brinkman index)、アルコール摂取歴に両群間で有意差はなかった。

2. 安全性

C-mab の投与回数の中央値は、Ccr < 45 mL/min 群で有意に少なかった ($p = 0.010$, Table 1)。Ccr < 45 mL/min 群における C-mab 投与中止の理由は、全身状態の悪化 (n=2)、感染症 (n=2)、発熱 (n=1)、infusion reaction (n=1) であった。放射線量の中央値は両群とも 70Gy であった (Table 1)。

放射線治療または C-mab の延期または中止の理由を Table 2 に示す。発熱による延期または中止の割合は Ccr ≥ 45 mL/min 群で高い傾向があった ($p = 0.259$)。また、Ccr < 45 mL/min 群では、全身状態の悪化を理由に治療が中止となる頻度が高い傾向がみられた ($p = 0.116$)。口腔粘膜炎の発生率

は、両群で同程度であった ($p=0.681$)。いずれの項目においても、両群間に有意な差は認められなかった。

Table 3 に臨床検査値で確認された毒性を示した。CTCAE の Grade 3 以上の低アルブミン血症、クレアチニン値の上昇、貧血の発現率が、 $Ccr < 45$ mL/min 群で各々 18.2 %、27.3 %、27.3 %であった一方で、 $Ccr \geq 45$ mL/min 群では 3.9 %、0 %、0 %であった。Figure 2 は臨床検査値 (血清クレアチニン、ヘモグロビン、アルブミン) のベースラインからの変化を箱ひげ図にしたものである。ヘモグロビン、アルブミンの変化量は $Ccr < 45$ mL/min 群で大きい傾向があったが、その差は有意ではなかった。しかし、血清クレアチニンの変化の度合いは、 $Ccr < 45$ mL/min 群で有意に大きかった (中央値 0.19 [IQR 0.06-0.48] vs. 0.04 [-0.03-0.12] ; $p=0.006$)。

3. 治療の奏功、LRC、OS と Ccr の関連性

RECIST ガイドラインに従って評価された画像検査に基づく治療後の効果の評価では、 $Ccr < 45$ mL/min 群と $Ccr \geq 45$ mL/min 群の間で病勢制御率に差は認めなかった (72% vs. 91% ; $p=0.107$)。また、治療後に転移・再発した患者の割合も両群で差はなかった (46% vs 43%、 $p=0.406$)。

全生存率の最終解析のためのデータカットオフ日は 2019 年 12 月 10 日とし

た。フォローアップ期間の中央値は 35.9 カ月であった。カットオフ日の時点で、Ccr<45 mL/min 群の 18.2%、Ccr≥45 mL/min 群の 20.8%が経過観察中であった。

Ccr<45 mL/min 群と Ccr≥45 mL/min 群で、LRC に差はなかった (Figure 3A)。しかし、OS は Ccr<45 mL/min 群で有意に短かった (Figure 3B)。中等度から重度の腎機能障害を持つ患者に対して C-mab 併用 RT を行った場合、生存期間中央値は 25.6 カ月であった。Table 4 は、全患者を対象とした Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析および多変量解析により算出した各患者背景の HR である。単変量解析では、Ccr<45 mL/min であることが有意な予後不良因子であることが確認され (HR 2.48, 95 % CI 1.01-6.12; $p=0.048$)、CCI が 1 以上であることも有意な予後不良因子であった (HR 2.25, 95 % CI 1.00-5.06; $p=0.050$)。70 歳以上と 70 歳未満の 2 群間で予後に統計的な有意差は認められなかった (HR 1.407, 95 % CI 0.686-2.886; $p=0.351$)。多変量解析では死亡イベントの数に応じて最大 3 つの変数を Cox 回帰モデルに組み込んで行った。Ccr の算出には年齢が含まれることから、年齢と Ccr を 1 つのモデルに組み込むことはせず多変量解析を行った。CCI には中等度から重度の腎機能障害の項目があるが、その定義は血清クレアチニンが 3 mg/dL 以上と非常に厳しいため、Ccr<45 mL/min の患者で血清クレアチニン値が >3 mg/dL であったの

は2例のみであった。CCIとCcrとの間には相関は認めなかったため、多変量解析にこの2つの共変量を用いることを許容とした。原発部位は予後に影響することが知られているため、共変量に追加した。以上のことから、多変量解析には、CCIスコアが1以上か、原発部位が中咽頭がんかそれ以外か、Ccrが45 mL/min未満かという3つの共変量を使用した。多変量解析においても、Ccr < 45 mL/min であることは有意な予後不良因子であることが確認された（調整後 HR 2.52, 95 % CI 1.01-6.30; $p=0.048$ ）。

4. 70歳以上の患者におけるサブグループ解析

年齢が予後に影響を及ぼすことは明確なため、Ccr < 45 mL/min の患者群で認められた予後不良の交絡因子として年齢が関与している可能性を排除できなかった。そこで、70歳以上の患者を対象にサブグループ解析を行った（Table 5）。70歳以上をカットオフ値としたのは、対象患者全体の年齢の中央値であり、全体の約半数の患者をサブグループ解析に含めることができるためである。単変量解析では原発部位が有意な予後因子であった（HR 9.37, 95 % CI 1.24-71.03; $p=0.03$ ）。Ccr < 45 mL/min は予後不良因子となる傾向が認められた（HR 2.45, 95 % CI 0.88-6.83 ; $p=0.086$ ）。多変量解析では、原発部位の違いは依然として有意な予後因子であった（調整後 HR 13.56, 95 % CI 1.73-

106.67; $p=0.013$)。また、 $\text{Ccr}<45 \text{ mL/min}$ は有意な予後不良因子であった (調整後 HR 4.16, 95 % CI 1.39-12.46; $p=0.011$)。 $\text{Ccr}\geq 45 \text{ mL/min}$ 群と $\text{Ccr}<45 \text{ mL/min}$ 群で CCI の平均値に有意差は認めなかった (1.57 ± 1.31 vs 1.82 ± 1.54 ; $p=0.51$)。

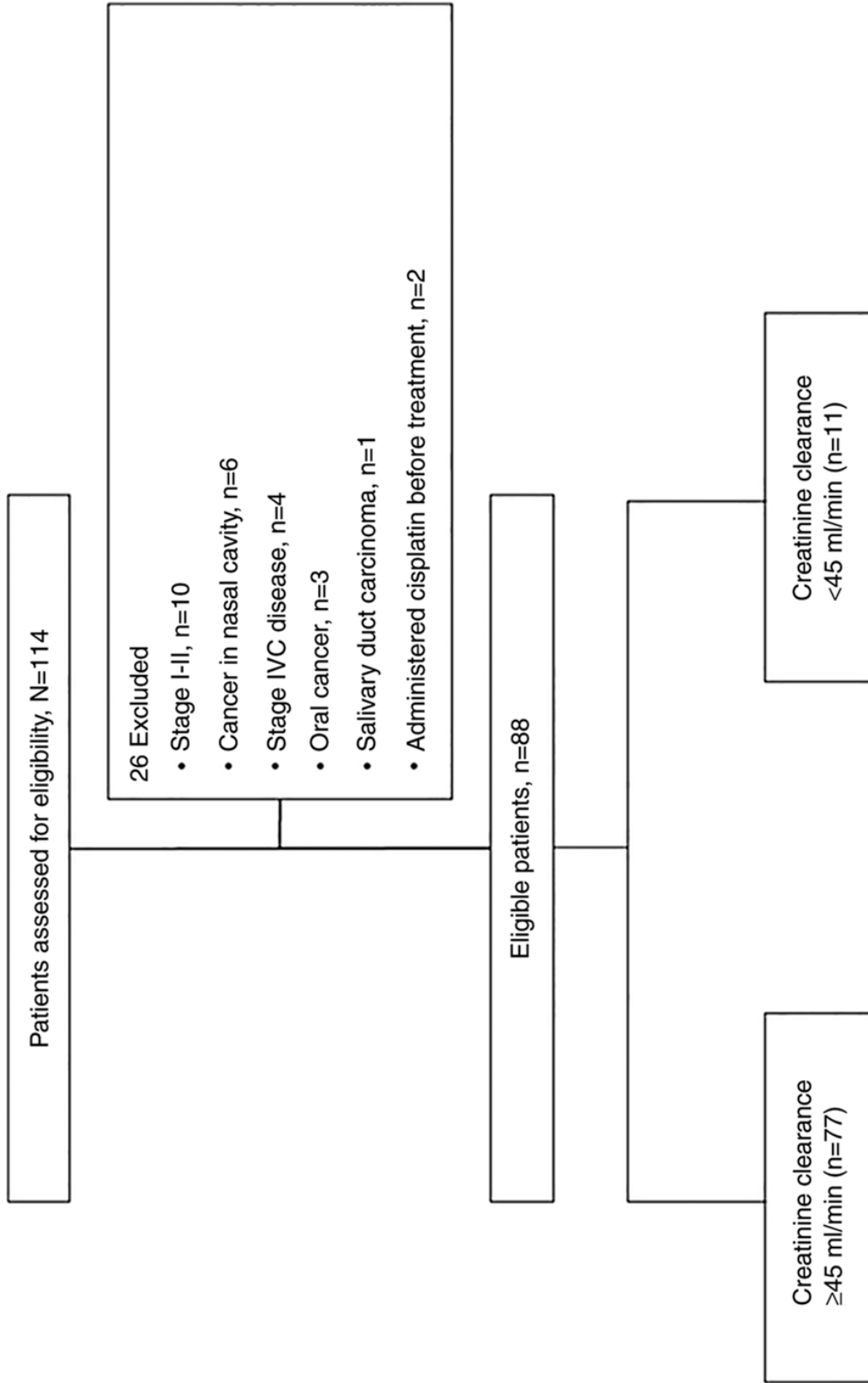


Figure 1. CONSORT flow diagram.

Table 1. Patient characteristics.

Variables	Total (n=88)	Ccr	
		<45 ml/min (n=11)	≥45 ml/min (n=77)
Median age, years (range)	69 (48-84)	75 (71-84)	69 (48-81)
Median Ccr, ml/min (range) ^a	72.4 (15.1-134.7)	38.8 (15.1-44.2)	75.9 (45.4-134.7)
Sex, n (%)			
Male	78 (89)	11 (100)	67 (87)
Female	10 (11)	0 (0)	10 (13)
Performance status, n (%)			
0-1	84 (96)	9 (82)	75 (96)
≥2	4 (4)	2 (18)	2 (4)
CCI, n (%)			
0	38 (43)	3 (27)	35 (45)
≥1	50 (57)	8 (73)	42 (55)
Primary site, n (%)			
Oropharynx	37 (42)	5 (45)	32 (42)
HPV-positive	10	2	8
HPV-negative	11	2	9
Unknown	16	1	15
Larynx or hypopharynx	51 (58)	6 (55)	45 (58)
T classification, n (%)			
T1	3 (3)	0 (0)	3 (4)
T2	32 (36)	3 (27)	29 (38)
T3	26 (30)	1 (9)	25 (32)
T4	27 (31)	7 (64)	20 (26)
N classification, n (%)			
N0	20 (23)	3 (27)	17 (22)
N1	6 (7)	1 (9)	5 (6)
N2	59 (67)	7 (64)	52 (68)
N3	3 (3)	0 (0)	3 (4)
Clinical stage, n (%)			
III	17 (19)	0 (0)	17 (22)
IVA-B	71 (81)	11 (100)	60 (78)
Treatment after disease progression, n (%)			
Yes	23 (26)	1 (9)	22 (29)
No	65 (74)	10 (91)	55 (71)
Brinkman index, n (%)			
<400	31 (35)	3 (27)	28 (36)
≥400	56 (64)	8 (73)	48 (62)
Unknown	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Alcohol use, n (%)			
Yes	72 (82)	10 (91)	62 (80.5)
No	16 (18)	1 (9)	15 (19.5)
Median number of cetuximab cycles (range)	7 (1-9)	5 (1-8)	7 (1-9)
Median radiation dose, Gy (range)	70 (16-70)	70 (42-70)	70 (16-70)

^a Ccr was calculated using the Cockcroft-Gault formula. Ccr, creatinine clearance; CCI, Charlson Comorbidity Index; HPV, human papillomavirus.

Table 2. Reasons for postponing or discontinuing radiation therapy or cetuximab.

Characteristics	Ccr ^a		
	Total, n (%) (n=88)	<45 ml/min, n (%) (n=11)	≥45 ml/min, n (%) (n=77)
Fever	19 (21.6)	1 (9.1)	18 (23.4)
Oral mucositis	9 (10.2)	1 (9.1)	8 (10.4)
Pneumonia	6 (6.8)	0 (0.0)	6 (8.8)
Aspiration pneumonia	4 (4.6)	0 (0.0)	4 (5.2)
Interstitial or aspiration pneumonia	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)
Drug-induced neutrophil pneumonia	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)
Deterioration of general condition	5 (5.7)	2 (18.2)	3 (3.9)
Salvage surgery	4 (4.6)	0 (0.0)	4 (5.2)
Dermatitis	3 (3.4)	1 (9.1)	2 (2.6)
Infusion reaction	2 (2.3)	1 (9.1)	1 (1.3)
Ileus or sub-ileus	2 (2.3)	2 (18.2)	0 (0.0)
Cardiac and vascular disorder	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
Neutropenia	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)
Heart failure triggered by infection	1 (1.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Elevated hepatobiliary system enzymes	1 (1.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Urinary tract infection	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)
Gastrointestinal bleeding	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)

^a Ccr was calculated using the Cockcroft-Gault formula. Ccr, creatinine clearance.

Table 3. Toxicities under treatment as confirmed by laboratory data.

	Ccr<45 ml/min (n=11) grade					Ccr≥45 ml/min (n=77) grade					
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	≥3(%)
AST increased	5	5	1			34	38	4	1		1.3
ALT increased	5	6				35	34	6	2		2.6
Bilirubin increased	11					73	3	1			
Hypoalbuminemia		1	8	2			30	44	3		3.9
Creatinine increased		5	3	1	2	65	11	1			
WBC decreased	8	3				52	17	7	1		1.3
Anemia	1	4	3	3		4	62	11			
Platelet count decreased	5	6				59	18				

Abbreviations: Ccr, creatinine clearance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; WBC, white blood cell.

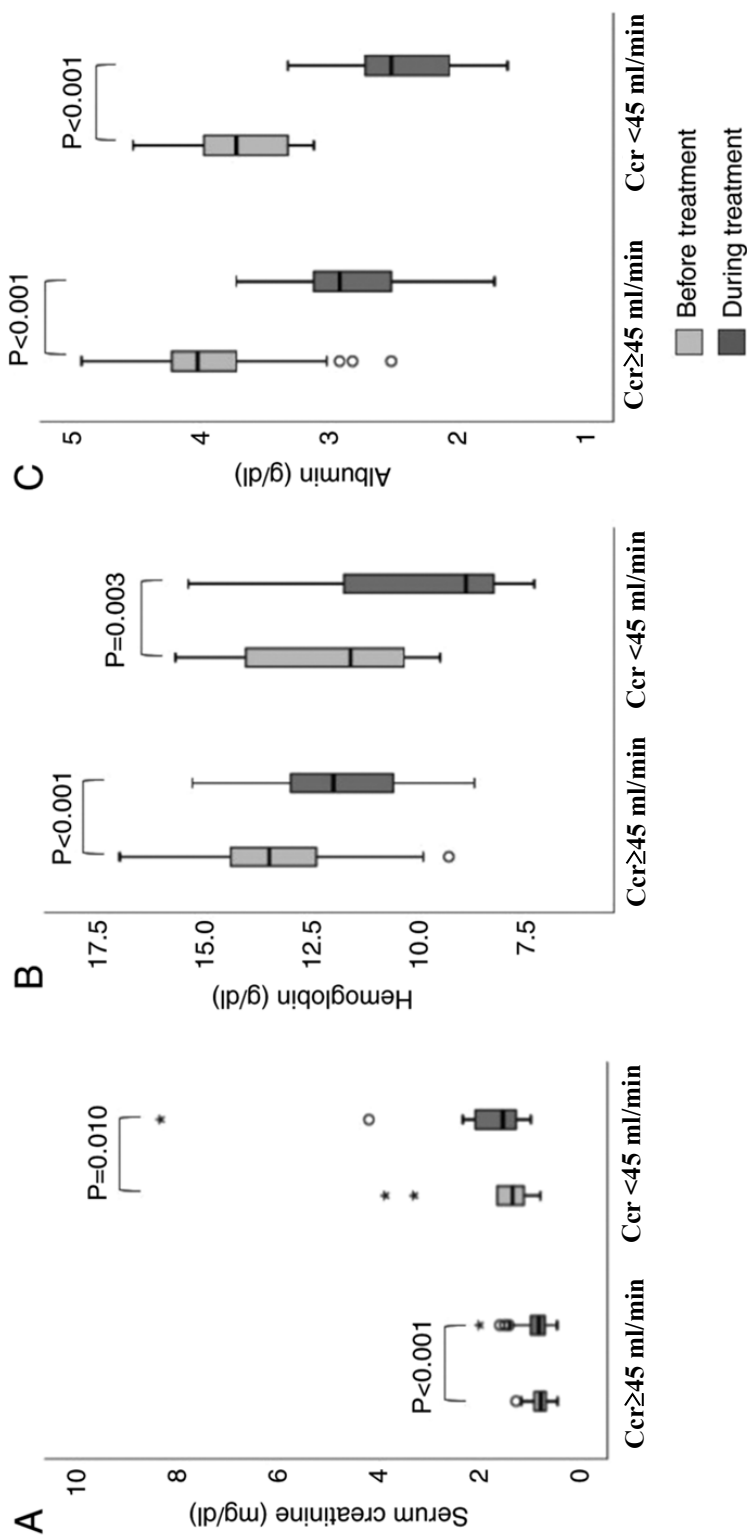


Figure 2. Box-and-whisker plots of change from baseline laboratory values. Levels of (A) serum creatinine, (B) hemoglobin and (C) albumin. Light colored boxes are values before treatment. Dark-colored boxes are maximum values during treatment. The divider in the box represents the median, the lower end of the box represents the lower quartile, the upper end of the box represents the upper quartile, and the ends of the whiskers represent the maximum and minimum values. Outliers are indicated by circles and asterisks. Circles indicate mild outliers (1.5-3 times the IQR). Asterisks indicate extreme outliers (>3 times the IQR). Ccr, creatinine clearance; IQR, interquartile range.

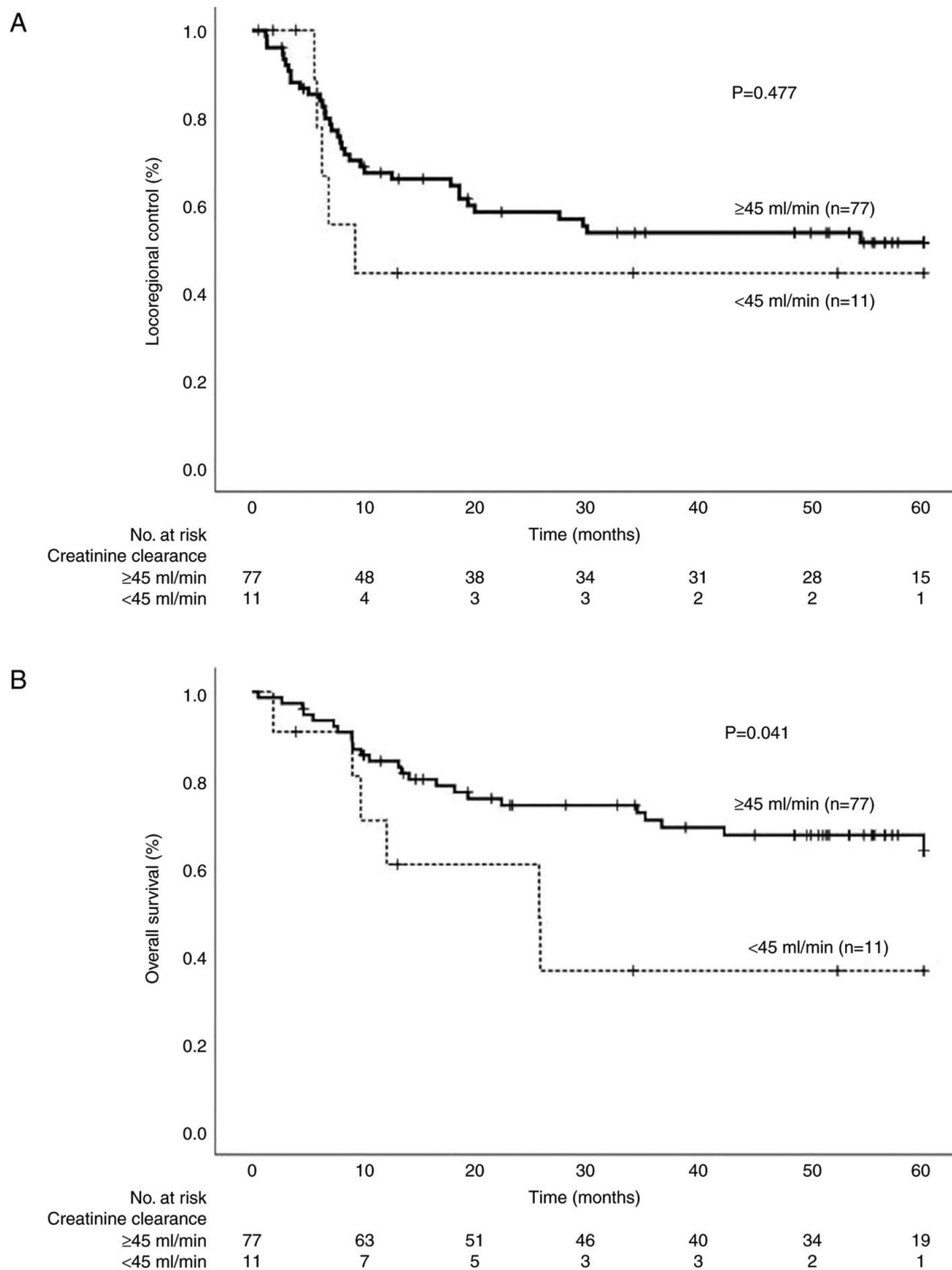


Figure 3. Kaplan-Meier curves for (A) locoregional control and (B) overall survival according to the presence or absence of renal dysfunction in patients with stage III–IVB locally advanced squamous cell head and neck cancer. The solid line indicates patients with Ccr ≥ 45 mL/min and the dotted line indicates those with Ccr < 45 mL/min. P-values were calculated using the log-rank test. Cross marks on the solid and dotted lines represent censored patients (end of follow-up). Ccr, creatinine clearance.

Table 4. Univariate and multivariate analyses of prognostic factors using a Cox proportional hazards regression model for overall survival in all patients.

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	P-value	HR	P-value	HR
Age (years)	0.351			
<70		1		
≥70		1.41		
Sex	0.401			
Male		1		
Female		0.54		
Performance status	0.300			
0-1		1		
≥2		2.17		
CCI	0.050 ^a		0.120	
0		1		1
≥1		2.25		1.93
Primary site	0.083		0.115	
Oropharynx		1		1
Larynx or hypopharynx		2.05		1.94
Clinical stage	0.389			
III		1		
IVA-B		1.53		
Ccr	0.048 ^a		0.048 ^a	
≥45 ml/min		1		1
<45 ml/min		2.48		2.52
Treatment after disease progression	0.123			
No		1		
Yes		2.48		
Brinkman index	0.602			
<400		1		
≥400		1.23		
Alcohol use	0.984			
No		1		
Yes		1.01		

^a P<0.05 was considered to indicate a statistically significant difference. Ccr was calculated using the Cockcroft-Gault formula. Ccr, creatinine clearance; HR, hazard ratio; CCI, Charlson Comorbidity Index.

Table 5. Univariate and multivariate analyses of prognostic factors using a Cox proportional hazards regression model for overall survival in a subgroup of patients aged 70 years or older.

Variables	Total, n (%) (n=41)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		P-value	HR	P-value	HR
Sex		0.625			
Male	40 (98)		1		
Female	1 (2)		0.05		
Performance status		0.631			
0-1	38 (93)		1		
≥2	3 (7)		1.67		
CCI		0.184			
0	11 (27)		1		
≥1	30 (73)		2.74		
Primary site		0.030 ^a		0.013 ^a	
Oropharynx	14 (34)		1		1
Larynx or hypopharynx	27 (66)		9.37		13.67
Clinical stage		0.532			
III	9 (22)		1		
IVA-B	32 (78)		1.50		
Ccr		0.086		0.011 ^a	
≥45 ml/min	30 (73)		1		1
<45 ml/min	11 (27)		2.45		4.16
Treatment after disease progression		0.558			
No	32 (78)		1		
Yes	9 (22)		1.41		
Brinkman index		0.287			
<400	14 (34)		1		
≥400	27 (66)		1.85		
Alcohol use		0.418			
No	5 (12)		1		
Yes	36 (88)		2.32		

^a P<0.05 was considered to indicate a statistically significant difference. Ccr was calculated using the Cockcroft-Gault formula. Ccr, creatinine clearance; HR, hazard ratio; CCI, Charlson Comorbidity Index.

1-4. 考察

本研究では、C-mab 併用 RT を施行した LA-SCCHN において、腎機能障害は LRC には影響しないが、有意な予後不良因子であった。この結果は患者背景の違いが影響している可能性が考えられる。Ccr<45 mL/min 群は、全身状態の悪化を理由に C-mab または放射線療法を中止または延期する傾向があった。そのため Ccr<45 mL/min 群では、C-mab 併用 RT に対する忍容性に影響を与える背景因子を有していた可能性がある。一般に、C-mab 併用 RT は口腔粘膜障害による摂食障害や、飲水困難による脱水を引き起こす頻度が高い。腎機能障害を合併している患者は、脱水の影響を受けやすいと考えられる。本研究では、Ccr<45 mL/min 群における治療中の血清クレアチニンの変化の度合いが大きく、多くの患者で治療に対する忍容性が低いことが確認された。脱水による腎機能の低下や全身状態の悪化は、C-mab 併用 RT 施行後に病勢が進行した場合における次の治療選択肢を少なくする。本研究では、Ccr<45 mL/min 群のうち、病勢進行後に治療ができたのはわずか 9%であった。一方、Ccr≥45 mL/min 群の場合、29%で次治療の施行が可能であった。さらに、Ccr≥45 mL/min 群においては、病勢進行後の治療に CDDP を使用できることが、予後に良い影響を与えている可能性がある。腎機能障害を併存していることでの予後不良因子[43]と、上述した負の影響因子が複合的に組み合わさ

って、Ccr<45 mL/min 群の予後に大きな負の影響を及ぼしている可能性が考えられる。このように LRC や病勢制御率が同等であっても、Ccr<45 mL/min 群における OS が有意に短い原因には単一の要因ではなく、複数の要因が相加的に関与していると考えられる

70 歳以上の患者を対象としたサブグループ解析においても、Ccr<45 mL/min 群で予後が不良であることが示された。これらの結果から、Ccr を低下させる併存疾患を有する患者では、C-mab 併用 RT を行っても予後不良となることが示唆された。また、これらの患者の 82% が PS 0-1 で、C-mab 併用 RT が施行されていた。PS の評価は、臨床医の主観的判断に委ねられるため、判断を誤る可能性が考えられる。そのため、治療の選択肢、または治療の可否を検討する際には、Ccr などの客観的な指標がより有用と考えられる。

中咽頭がんにおいては、HPV 陽性の場合、HPV 陰性の場合よりも予後が良好であることが過去の報告で示されている[44, 45]。我々の研究では、両群の患者の約 40% が中咽頭がんであった。本研究の観察期間では、HPV をルーチンに検査することがまだ一般的でなかった時期に治療を受けた患者が含まれており、HPV の感染状況は多くの症例で不明であった。そのため、HPV 感染の有無は解析に含めることができなかった。HPV 感染状況のデータが収集できた中咽頭がんでは、両群で各々約 50% が HPV 陽性でほぼ同じ頻度であった。

また、両群の約 40 %の患者が中咽頭がんであったため、多変量解析において原発部位の違いを共変量として用いて予後リスクを調整することで、この問題に対処した。

Bonner らによる無作為化第 III 相試験の結果[13]により、2006 年に米国食品医薬品局から LA-SCCHN に対する C-mab が承認された。その後、LA-SCCHN に対して CDDP の代わりに C-mab を使用する頻度が増えた[13]。しかし、その後の報告では、C-mab 併用 RT の治療効果は、CDDP 併用放射線治療ほど効果が高くないことが示唆されている[25, 27, 30-33]。NRG Oncology が行った HPV 陽性中咽頭がんに対する C-mab 併用 RT と CDDP 併用 RT の非劣性試験 RTOG1016 では、C-mab 併用 RT で予後が有意に悪いことが判明した[28]。低リスクの HPV 陽性中咽頭がんを対象とした De-ESCALaTE HPV 試験の結果も同様であった[29]。これらの試験では、C-mab と CDDP の間で中等度から重度の急性および晩期の毒性プロファイルは異なっていた。一方で、少なくとも 1 つの毒性を経験する患者の割合は同等であった。これらの複数の報告は C-mab 併用 RT の問題点を明らかにしているものの、毒性プロファイルは CDDP と異なるため、CDDP 不耐の腎機能障害を有する患者の代替選択肢となり得る。C-mab に関連する有害事象は主にざ瘡様皮疹などの可逆的なもので、CDDP に比べて不可逆的な腎機能障害を引き起こす

可能性は低い[28, 29]。本研究では、C-mab 併用 RT 施行中に全身状態が悪化した患者を除き、Ccr<45 mL/min 群でも血清クレアチニンは一過性に上昇したが可逆的であった。また、Ccr<45 mL/min 群でも、Ccr≥45 mL/min 群と同様に効果的に病勢をコントロールすることができた。この結果は、C-mab 併用 RT が腎機能障害により治療法が制限される状況においても、C-mab 併用 RT が頭頸部がんによる症状（痛み、嚥下障害など）を軽減できる可能性を示唆している。しかし、Ccr<45 mL/min 群では血清クレアチニンが上昇の度合いが大きかった。口内炎などの粘膜障害が原因で摂食・飲水不良を引き起こし脱水症状となった結果であると考えられる。C-mab は腎臓に直接ダメージを与える可能性は低いですが、C-mab 併用 RT で起こりうる脱水は腎機能に影響を与えるため、腎機能が低下している患者の治療法を選択する際には、この点を十分に考慮する必要がある。治療後に患者の全身状態が悪化を認めた場合、腎機能障害のある患者では病勢進行や再発の際の治療選択肢がさらに狭まることになる。

Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer 研究グループは、70 歳以上の患者を除いた SCCHN 患者において、放射線療法への化学療法の追加により、わずかに有意な生存期間の有意な延長を示したと報告している[46]。Bonner らによる 5 年間の追跡調査のサブグループ解析[15]では、65 歳

以上の患者では C-mab 併用 RT はあまり有益でないことを示している。彼らの設定した適格基準は腎機能が正常であることとされているが、詳細は不明である。仮に血清クレアチニン値のみに基づいて判断されていた場合、これらの研究の高齢者では腎機能が過大評価され、予後に影響を及ぼした可能性がある。

C-mab が頭頸部がんの治療適応となる以前、高齢の頭頸部がん患者において併存疾患が予後不良因子であることが報告されている[47]。この報告の著者らは、年齢ではなく合併症が独立した予後因子であると結論づけた。我々の研究における知見もこの見解を支持するものである。一般に、高齢の頭頸部癌患者は多くの併存疾患を持つ集団であり、我々の研究でも同様であった。一方、70歳以上の患者では全般的に合併症が多く、CCI 値が予後予測因子とはならなかった。しかし、Ccr により予後を予測できたことはから、Ccr は腎機能や予後に影響を与えるような臓器機能全般の低下をが総合的に反映していることが示唆された。

本間ら[48]は、中咽頭扁平上皮癌において腎機能が予後影響因子であることを報告した。彼らは、腎機能障害により CDDP の投与が困難となることが、化学放射線療法の成績を減弱させた可能性があるかと推測した。また、彼らのデータは C-mab が使用可能になる前に収集されたことに言及し、C-mab が腎機能障害を併存した患者に対する CDDP の代替薬となり得ることを示唆した。

我々の研究では、中咽頭がん以外の患者を含むため患者背景は異なるものの、C-mab を使用しても予後は不良であった。したがって、薬物動態学的な考慮のみに基づき、腎機能障害を有する患者に CDDP の代わりに C-mab を使用すべきではな、患者の全身状態や治療の忍容性を考慮する必要がある。

我々の研究では $Ccr < 45 \text{ mL/min}$ を中等度から重度の腎機能障害としてカットオフ値と定義した。当初は CDDP の投与を避けるべき $Ccr < 30 \text{ mL/min}$ を想定していたが[41]、これでは解析対象症例数が限られるため $Ccr < 45 \text{ mL/min}$ と定義した。 $30 \text{ mL/min} \leq Ccr < 45 \text{ mL/min}$ の患者であっても、CDDP は 50 %に減量することが推奨される[41]。LA-SCCHN に対する標準的な一次治療は CDDP 併用 RT で、高用量の CDDP (100 mg/m^2 を 3 週間間隔で投与、総用量 $\geq 200 \text{ mg/m}^2$) を投与しなければならない[10, 11]。CDDP の投与量を 100 mg/m^2 から 50 mg/m^2 に減量する場合、多くの臨床医は治療効果の低下を懸念する。このような場合、多くの臨床医が治療効果の維持を期待して C-mab を代替薬として使用すると考えられる。よって、 $Ccr < 45 \text{ mL/min}$ というカットオフ値は、実臨床における臨床的な疑問を解決する上で妥当な設定と考えられる。

LA-SCCHN の一次治癒を目指すレジメンには、白金製剤を用いたレジメンと C-mab を用いたレジメンが選択肢となる。C-mab 併用 RT は、CDDP 併用

RT と比較して効果が低いことが最近の臨床研究で明らかになったため、ガイドラインにおける推奨度が低下している [25, 27-33]。CDDP 併用 RT では高用量（100 mg/m² を 3 週間間隔、総量 200 mg/m² 以上）での投与が必要である [10, 11]。術後化学療法では、CDDP を 40 mg/m² の単回投与で週 1 回分割投与した場合、高用量レジメン（100 mg/m² を 3 週間間隔）に対して非劣性が証明された [49]。しかし、これは LA-SCCHN の一次治癒のためのエビデンスではないため適用できない。LA-SCCHN の一次治癒的治療においてガイドラインでは、直接比較はされていないが高用量 CDDP が週 1 回の CDDP より有効である可能性が示唆されている [39]。カルボプラチンベースのレジメンも LA-SCCHN の一次治癒的治療として推奨されている [21]。しかし、腎機能に応じた用量の算出が可能なカルバートの式で投与量が設定されておらず、腎機能障害を併存する患者への使用は困難である。LA-SCCHN に対する最適な一次治療を決定するには、腎機能障害を併存する患者のような特殊集団におけるさらなる研究が必要である。

本研究では、C-mab 併用 RT において Ccr < 45 mL/min 群では予後不良であることが示されたが、これは治療自体が無効であることを意味するものではない。Ccr が 45 mL/min 未満であっても、C-mab 併用 RT は放射線単独より良好な予後が得られる可能性は考えられる。しかし、全体の予後が悪くなること

から、治療対象とする患者の選定は慎重に行う必要がある。特に、CDDP による治療が不適合なほどの腎機能障害のある患者の場合、C-mab の投与が薬物動態学的に問題とならないとしても注意が必要である。なぜなら、その腎機能障害が加齢などに伴う複数の合併症の結果として生じたものである可能性があり、それらは予後に密接にかかわる要因だからである。一方、腎機能障害を引き起こすような合併症がない高齢患者では、C-mab 併用 RT により予後が改善する可能性も考えられる。しかし、このような患者には第一選択薬である CDDP が最良の選択肢と考えられる。

本研究から実臨床からのデータの解析により、加齢や合併症による腎機能障害がある LA-SCCHN 患者に対して C-mab 併用 RT を行った場合、予後が不良となることが示された。この情報は臨床試験からは得られないものであり、日常臨床で高齢の LA-SCCHN 患者を治療する際に有用であると考えられる。

この研究の限界は、単一施設のレトロスペクティブ研究であり、対象症例数が少ないため、事前に統計解析を計画することができなかったことである。したがって、LRC に差がないにもかかわらず OS が有意に短縮されたという結果は、偶発的に統計学的に有意な結果となった可能性が考えられる。また、腎機能障害を有する患者集団で、C-mab 併用 RT と放射線単独治療の LRC と OS を比較したわけではない。よって、本研究より腎機能障害を有する患者に放射

線治療単独を推奨することはできない。本研究の結果は、C-mab 併用 RT を行った場合、腎機能障害を併存した患者では、腎機能障害のない患者と比べて予後が悪いことを示したに過ぎない。つまり、単に腎機能障害を併存した患者の予後が悪いということを示しただけかもしれない。

本研究では、LA-SCCHN で腎機能障害を有する患者群において C-mab 併用 RT は腎機能障害がない場合と比べ予後不良であることが明らかとなった。腎機能障害を併存した患者では、本治療を実施したとしても、腎機能障害を併存した患者では予後が不良である可能性を念頭に治療方針を検討する必要がある。

第二章 外来化学療法における細胞障害性抗がん薬の血管外漏出の発生率、危険因子および治療成績

2-1. 緒言

抗悪性腫瘍薬による全身化学療法は、血液腫瘍および固形腫瘍に対する治療として極めて重要な役割を担っている。近年、経口での投与が可能な分子標的薬や殺細胞性抗がん薬が開発され用いられているが、現在も多くの抗がん薬の投与経路は静脈内投与である。細胞障害性抗がん薬の有害事象である血管外漏出は、不可逆的な局所の組織障害や、漏出部位によっては拘縮による運動障害や神経障害などの重篤な身体的障害をもたらす苦痛を伴う[50]。成人における血管外漏出の発生率は0.01~6.9%と推定されるが[50]、がん化学療法を受けた患者の総数をもとにした、発生率を報告した研究はほとんどない[51]。血管外漏出の症状は、炎症が局所の組織のみで生じる軽度のものから、皮膚および皮下組織の壊死、潰瘍化、剥落に及ぶ重度のものまで様々である。症状の違いは抗がん薬の種類に依存し、壊死性薬剤、炎症性薬剤、非炎症性薬剤に分類される[52]。また、血管外漏出のリスクと重症度は、注入部位、組織の状態、漏出した薬剤の濃度と量、適用となる治療法によって影響を受ける可能性が示唆されている。しかし、これらリスクファクターへの言及は注射薬の投与全般に

におけるエキスパートオピニオンであり、注射用抗がん薬の血管外漏出を管理する際に参考となるデータはない。

本研究では、注射用抗がん薬の血管外漏出の臨床的特徴と解決すべき課題を明らかにすることを目的とし、外来化学療法室における血管外漏出の発生状況、危険因子および治療成績を調査した。

2-2. 方法

1. データ収集

当院において外来患者に対するがん化学療法の施行が外来化学療法室に一元化された2007年4月から2012年8月までに抗がん薬を投与された全患者を対象とした。血管外漏出に関するデータは、記録シートで毎週集計が行われた。

血管外漏出が起きた患者の記録シートとカルテの記載内容から、細胞障害性抗がん薬の血管外漏出が生じた状況、血管外漏出の臨床的特徴、発生率、危険因子、治療成績の関係を抽出しレトロスペクティブに調査した。外来化学療法室におけるがん化学療法の実施と血管外漏出の管理は、観察期間前に当院にて作成されたがん化学療法マニュアルに基づき標準化し統一した手順で行われた。

本研究は、日本における疫学研究に関する倫理指針に基づき実施され、千葉大学大学院医学研究科倫理委員会の承認（No.1702）を受け行った。

2-3. 結果

1. 患者背景

2007年4月から2012年8月までに、外来化学療法室で抗がん薬による化学療法を受けた患者数は43,557人であった。このうち、35人(0.08%)が血管外漏出を経験した。これらの患者の背景は、女性20人、男性15人、年齢中央値67歳(範囲:37-80歳)であった。がん腫は、乳癌8人、大腸癌7人、卵巣癌6人、肺癌4人、胃癌2人、子宮癌2人、胆管癌2人、その他4人であった。

2. 血管外漏出の発生率の経年的推移、判定の契機

2007年、2008年は各々0.11%、2009年は0.1%、2010年は0.08%、2011年は0.07%、2012年は0.01%と発生率は経年的に低下した。16人に刺入部位の痛み、灼熱感、不快感の訴えが契機となり血管外漏出と判定された。また、輸液ポンプのアラームが契機となり3人が血管外漏出と判定された。残りの16人は、看護師の巡回時に血管外漏出と判定された。

3. 血管外漏出の部位、漏出した薬剤

末梢静脈からの点滴投与で漏出した29人(82.9%)の漏出部位は前腕18

人、肘窩7人、手背2人、上腕1人、足背1人であった。中心静脈ポートからの漏出は4人(11.4%)、動注ポートからの漏出は2人(5.7%)であった(Table 6)。輸液開始から血管外漏出が生じるまでの時間は、28人(80.0%)で2時間以上であった。化学療法の投与回数の中央値(範囲)は9回(1~70回)であった。壊死性薬剤の漏出は3人(ビノレルビン2人、ビンクリスチン1人)、刺激性薬剤の漏出は21人(パクリタキセル12人、ドセタキセル3人、イリノテカン3人、シクロフォスファミド3人)であった。壊死性薬剤が漏出した3人の注入部位は、肘窩、前腕および足背が各々1人ずつであった。また、点滴終了時に1人、点滴中に2人で血管外漏出が認められた。これらの症例では、血管外漏出を引き起こす原因となるようなものは特定されなかった。

4. 血管外漏出の重症度、発生要因

血管外漏出の重症度は、Grade 1が28人、Grade 2が2人、Grade 3が5人(うち3例はポートトラブルを伴う)であった(Table 6)。壊死性薬剤による血管外漏出の重症度は、それぞれ2人がGrade 1、1人がGrade 2であった。血管外漏出の発生要因は、点滴投与中の歩行が11人(31.4%)、特定不能が10人(28.6%)であった(Table 7)。院内の化学療法マニュアルに従って血管外漏出発生時の管理を行った結果、すべての血管外漏出は外科的手術を行う

ことなく治癒した。

Table 6. Characteristics of extravasation

Characteristics	<i>n</i> (%)
Blood access sites	
Peripheral vein	29 (82.9)
Central venous port	4 (11.4)
Arterial infusion port	2 (5.7)
Interval between the start of infusion and extravasation (h)	
<0.5	2 (5.7)
0.5–2.0	5 (14.3)
2.1–5.0	21 (60.0)
>5.0	7 (20.0)
Estimated amount of extravasated agents	
<10 ml	27 (84.4)
11–20 ml	4 (12.5)
21–50 ml	1 (3.1)
Not estimated	3
Extravasated agents	
Vesicant	3 (8.6)
Irritant	21 (60.0)
Non-irritant	11 (31.4)
Grade (CTCAE 3.0)	
1	28 (80.0)
2	2 (5.7)
3	5 ^a (14.3)
Patients' symptoms	
Yes	16 (45.7)
No	19 (54.3)

^a Three of the five cases of Grade 3 extravasation were associated with port trouble.

Table 7. Situation at the occurrence and contributing factor

Blood access sites	<i>n</i> (%)
Peripheral vein	
After walking	11 (31.4)
During a sleep	3 (8.6)
At the end of infusion	3 (8.6)
Infusion pump alarm	3 (8.6)
Not specified	10 (28.6)
Central venous port	
Port trouble (migration or breakage)	3 (8.6)
After walking	1 (2.9)
Arterial infusion port	
Inadequate anchorage	1 (2.9)
Thrombosis	1 (2.9)

2-4. 考察

抗がん薬投与に伴う血管外漏出は広く知られているが、正確な患者数に基づく発生率の報告はほとんどない。Langstein ら[53]は、6年間の研究期間中に行われた240,000～360,000件の化学療法のうち、44件の血管外漏出を報告し、その発生率は約0.012～0.018%と推測される。また、別の報告では、35475例中216例(0.61%)に血管外漏出が認められた[51]。一方、小規模な記述的研究では、血管外漏出の発生率は6%と高く報告されている[54, 55]。このような報告間の違いは、病院間の血管外漏出のモニタリングおよび血管外漏出の判定方法の違いに起因している可能性がある。本研究では、約44,000人の患者における血管外漏出の発生率は0.08%で、過去の報告における下限に近い値であった。また、経年的に血管外漏出の発生率は低下傾向を認めた。研究開始となった2007年より、当院におけるがん化学療法が外来化学療法室に一元化された。そのため、全てのがん化学療法の実施、血管外漏出の管理が当院で作成されたマニュアルに基づき行うことが可能となったことが、経年的な血管外漏出の発生率の低下に影響した可能性が示唆される。

本研究の結果では、血管外漏出を起こした80%で、2時間以上の点滴時間が必要なレジメンが施行された症例であった。さらに、1/3の症例がトイレに行った直後に血管外漏出が発生した。よって、針の刺入方法に若干の問題があ

ることが示唆された。十分な針の固定や殺細胞性抗がん薬を投与している間は安静にするように患者に指導することは、血管外漏出の発現リスクを低減させる可能性がある。点滴投与中の患者の動静は、血管外漏出の危険因子としてよく知られている。欧州腫瘍看護学会の血管外漏出ガイドラインでは、壊死性薬剤の投与中は治療を行っている場から離れないよう患者に指導することが推奨されている[56]。

本研究では、Grade 3の血管外漏出が5例のみであり、外科的手術を必要とする症例はなかったが、これは壊死性薬剤の漏出が3人のみであったことが影響したと考えられる。また、重篤度が低かった理由として血管外漏出を早期に発見し、抗がん薬の静脈周囲組織への漏出を少量に抑えられたことが考えられる。また、血管外漏出に関連する症状を訴えた患者は全体の半数以下で、無症例の血管外漏出が半数以上であったことから、看護師によるモニタリングが有効に機能したと考えられる。壊死性薬剤の漏出の3人のうち、重症度Gradeは2人でGrade 1、1人はGrade 2であり、Grade 3以上の重症度はなかった。院内の化学療法マニュアルによる血管外漏出管理の標準化が、細胞障害性抗がん薬の血管外漏出の重症化を抑えることに寄与したことが示唆された。

完全埋め込み型静脈アクセスポートに関連する血管外漏出の正確な発生率は不明だが、一時的な針の穿刺による静脈投与よりも血管外漏出のリスクは低い

と考えられている[57]。本研究では、埋め込み型静脈アクセスポートからの血管外漏出の4人のうち3人はGrade 3、他の1人はGrade 1の重症度であった。このことから、埋め込み型ポートからの抗がん薬の漏出は、発生すると重度の組織損傷を引き起こす傾向があることが示唆される。また当院の研究時期における血管外漏出の管理について、マニュアルには静脈内投与の血管外漏出への対応の記載は充実していたが、埋め込み型ポートからの抗がん薬の漏出に対する対策についての記載なかった。このことも埋め込み型ポートからの抗がん薬の漏出の重症化に影響を与えた可能性が考えられる。埋め込み型静脈アクセスポートからの血管外漏出の管理について、具体的に推奨される処置はほとんどないため、その管理に関する具体的な対応をさらに策定する余地がある。

本研究より、外来化学療法における細胞障害性抗がん薬の血管外漏出の発生率は0.08%であることが確認された。リスクファクターは患者の動静が関与する可能性が示唆された。埋め込み型静脈アクセスポートからの血管外漏出は重篤になる傾向があり、さらなる管理の方法を模索することが必要と考えられた。

第三章 シスプラチンの short hydration 法と従来投与法の安全性を比較したレトロスペクティブ研究

3-1. 緒言

CDDP は様々な悪性腫瘍に対する標準治療として、最も広く用いられている薬剤の一つである。しかし、腎毒性[58]と強い催吐性[59]などの副作用が用量規定因子となっている。これらの副作用を回避するために、従来は投与に大量補液と制吐剤の投与が必要とされ、特に外来での投与は避けられてきた。腎毒性のリスクを上昇させずに、補液量を最小限に抑えることができれば、CDDP の投与はより簡便となる。日本と米国の添付文書で推奨では、CDDP の投与前に4時間かけて1000-2000 mL の補液を行い、投与中および投与後に6時間かけて1500-3000 mL の大量補液を行うことが記載されている。しかし、これらの記載に従って補液を投与した場合にも、CDDP による腎機能障害の報告が散見される[60-66]。この状況を改善するために、投与初日に2500mLもの大量の水分補給を行う方法[67]や、CDDP を3~5日連続で分割投与する方法[68]などが試みられた。しかし、これらの方法は外来でのCDDPの投与をより困難なものにしている。

一方、補液量と時間を最小限にする試みもある。補液のほかに、CDDP の腎

毒性を最小限に抑えるための戦略として、補液の組成にマグネシウムとマンニトールを含めた投与方法である。マグネシウムの欠乏が白金製剤による腎毒性の重症度を高めるという研究結果[69]に基づき、Evans ら[70]は CDDP 投与時の補液にルーチンにマグネシウムを追加することの臨床的意義について報告した[71]。利尿剤の使用に関しては、マンニトールが CDDP の尿中濃度を低下させ、腎毒性を低下させることが示唆されているが[72, 73]、この点については現在いくつかの議論がある[74]。

タンパク結合していない白金の血漿中濃度は急速に低下し、静脈内投与後 2 時間で検出されなくなるため、長時間の水分補給は必要ではないとも報告されている[66]。2007 年、Tiseo ら[75]は、マグネシウムと利尿薬を補充した生理食塩水 2000 mL からなる水分補給プロトコルの実行可能性を報告した[66, 76]。さらに、National Comprehensive Cancer Network は、CDDP の投与時の short hydration 法(以下 SH 法)のプロトコルを 2008 年に公開した。これを契機に、CDDP 投与のための SH 法の再評価のためのレトロスペクティブ研究[77]およびプロスペクティブ研究[78-82]が実施された。これらの研究では SH 法の安全性は証明することができた。しかし、シングルアーム研究が多く、SH 法と従来法(conventional hydration 法、以下 CH 法)の安全性を直接比較した研究は患者数が限られた一つのレトロスペクティブ研究のみである[83]。

本研究では、CDDP の SH 法の安全性と臨床における実施可能性をさらに検証するために、CH 法と SH 法による毒性（血清クレアチニン値の上昇を含む）をレトロスペクティブに直接比較した。

3-2. 方法

1. 対象患者

本研究は first line の治療において、60 mg/m²以上の CDDP 単回投与を含む化学療法レジメンを施行し、Eastern Cooperative Oncology Group の PS が 0-2 の患者を対象とした。放射線照射の有無や、がん腫の制限は行わなかった。当院腫瘍内科では、2010 年 9 月より CDDP の補液の投与法を CH 法から SH 法に完全に切り替えた。2010 年 9 月から 2013 年 4 月までに腫瘍内科で治療を受けた患者を SH 群とした。2009 年 2 月から 2010 年 9 月までの期間に CH 法で治療を受けた患者を CH 群とした。化学療法のコースの途中で CH 法から SH 法に切り替えて治療を受けた患者は本調査から除外した。レトロスペクティブな調査のため、統計的学的評価のために必要な患者数はあらかじめ決めることはせず、上記の研究期間中に治療を受けた適格な患者をすべて本研究の対象とした。SH 群と患者数をほぼ一致させるために、CH 群の観察期間は上記のように 2009 年 2 月から 2010 年 9 月と設定した。

2. hydration 法

2 群の hydration 法の詳細を Table 8 に示す。CH 法は、CDDP 投与の前日に 1,000-1,500 mL の補液を 4-6 時間かけて投与した。CDDP の投与当日は補液 2,100 mL と、それぞれのレジメンで用いる抗がん薬に応じた希釈液量 (0-500 mL) を 6.5-7.5 時間かけて投与した。投与の 2 日目と 3 日目には 1,100 mL を 4-4.5 時間かけて補液を投与し、4 日間では総量 5,100-6,300 mL の補液を投与した。一方、SH 法は、CDDP の投与当日のみ補液 1750 mL とそれぞれのレジメンで用いる抗がん薬に応じた希釈液量 (0-500 mL) を 3.75-4.75 時間かけて投与した。2 日目および 3 日目の経口水分補給はルーチンとして推奨しないため、SH 群の水分補給量は記録されなかった。悪心・嘔吐予防のため、CH 法では 1~3 日目にデキサメタゾンを 13.2 mg (アプレピタントと併用する場合は 9.9 mg) の用量で静脈内投与したのに対し、SH 群では 9.9 mg を 1 日目に投与し、2 日目及び 3 日目に 8 mg を経口投与した。CH 群では、医師の判断で 5-HT3 拮抗薬を 1 日目に投与し、2 日目と 3 日目には任意に投与とした。SH 群では、1 日目にパロノセトロンを 0.75 mg の用量で投与した。アプレピタントは 1 日目に 125 mg、2 日目および 3 日目に 80 mg 経口投与した。アプレピタントは CH 法では日本での承認後 (2009 年 12 月以降)、SH 法では研究期間中に投与された。

3. データ解析方法、統計方法、倫理的配慮

Hydration の方法、CDDP を含む抗がん薬の投与量、および血清クレアチニン値の上昇を含む毒性の全てのデータは、診療記録からレトロスペクティブに収集した。すべての毒性は Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (CTCAE, version 4.0) に従い重症度分類を行った。血清クレアチニン値は、酵素法を用いて測定された。CTCAE, version 4.0 では、クレアチニン値上昇の有無を判断する方法として、各施設における血清クレアチニンの正常範囲上限値 (upper limit of normal, ULN) に基づく方法と、各患者の治療前のベースラインのクレアチニン値からの上昇度合いに基づく方法が提示されている。本試験ではこの2つの方法で重症度を評価し、より重症度が高い Grade をデータとして採用した。臨床検査は、各治療コースの1日目のCDDP投与前に実施とし、各コース中に医師の判断で任意に繰り返し実施された。検査は外来患者よりも入院患者の方が高い頻度で高く行われたため、各治療サイクルの1日目に得られたデータのみを収集し解析した。カテゴリカル変数は Fisher's exact test で比較した。連続変数は Wilcoxon rank sum test を用いて比較した。すべての記述統計量は中央値およびその範囲として示した。すべての解析は JMP, version 10 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan) を用いて行なった。すべての p 値は両側検定で算出し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とみなした。すべての

患者は、化学療法を受けるために書面によるインフォームドコンセントを提供された。この研究はレトロスペクティブ研究のため、追加の同意を得ることはしなかった。本研究は、千葉大学大学院医学研究科倫理委員会承認を得て行った（承認番号 #309）。

Table 8. Protocols for conventional and short hydration

Schedule	Order	Drugs	Fluid	Infusion time	Drugs	Fluid	Infusion time
Conventional hydration							
On Day 0	1	NP	Lactate Ringer solution (1000–1500 ml)	4–6 h	NP	NP	NP
On Day 1	1	Dexamethazone, a 5HT3 antagonist w/wo aprepitant	Normal saline (100 ml)	0.5 h	Dexamethasone palonosetron aprepitant	Normal saline (50 ml)	0.25 h
	2	NP	Lactate Ringer solution (500 ml)	1 h	MgSO ₄ (5 mEq)	Lactate Ringer solution (500 ml)	1 h
	3	NP	NP	NP	Mannitol (40 g)	20% Mannitol (200 ml)	0.5 h
	4	Combined chemotherapeutic agent when applicable	Adequate solution (0–500 ml) depending on the agent	0–1 h	Combined chemotherapeutic agent when exists	Adequate solution (0 to 500 ml) depending on the agent	0–1 h
	5	Cisplatin	Normal saline (500 ml)	1 h	Cisplatin	Normal saline (500 ml)	1 h
	6	NP	Lactate Ringer solution (1000 ml)	4 h	MgSO ₄ (5 mEq)	Lactate Ringer solution (500 ml)	1 h
On Day 2	1	Dexamethazone, a 5HT3 antagonist	Normal saline (100 ml) (optional)	0.5 h	Dexamethasone, p.o.	NP	NP
	2	NP	Lactate Ringer solution (1000 ml)	4 h	NP	NP	NP
On Day 3	1	Dexamethazone, a 5HT3 antagonist	Normal saline (100 ml) (optional)	0.5 h	Dexamethasone, p.o.	NP	NP
	2	NP	Lactate Ringer solution (1000 ml)	4 h	NP	NP	NP

3-3. 結果

1. 患者背景

このレトロスペクティブ研究には、合計 143 人の患者が登録され、69 人が CH 群、74 人が SH 群であった。患者の特徴を Table 9 に示す。年齢中央値と性別の割合は両群間で差はなかった。両群とも肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌）が多かったが、CH 群では非定型カルチノイドと肺原発多形がんが各 1 人、SH 群では頭頸部がん 8 人、原発不明がん 2 人、胸腺がん 2 人、メルケル細胞がん、膀胱がん、腎臓の神経内分泌がんが各々 1 人であった。放射線併用療法は、CH 群では 19 人、SH 群では 29 人であった。CDDP の投与量は、CH 群の方が SH 群より有意に高用量のレジメンが多く、投与サイクル数は SH 群の方が CH 群より有意に多かった。CDDP の投与量を減量して治療した患者の割合は、CH 群よりも SH 群で割合が少なかった。CH 群では CDDP の投与は全サイクルにおいて入院で投与したが(100 %)、SH 群では投与の 65.9 %が外来で施行された。

2. 血清クレアチニン値の変化と他の毒性

CH 群と SH 群による CDDP 投与後の血清クレアチニン値の変化を Figure 4 および Figure 5 に示す。Figure 4 は、CH 群と SH 群の治療前と CDDP 治療の

各サイクル後の血清クレアチニン値を描いた箱ひげ図である。Grade 1 以上の血清クレアチニン値の上昇は、1 サイクル後では CH 群で 5.8 %、SH 群で 0 % ($p = 0.052$)、2 サイクル後では 15.8 % 対 2.9 % ($p = 0.023$)、3 サイクル後では 18.6 % 対 5.1 % ($p = 0.049$)、4 サイクル後では 21.0 % 対 3.8 % ($p = 0.015$) で、2~4 サイクル後では有意に発生頻度が高かった。CDDP 投与量による層別解析した場合、80 mg/m² の用量レベルでは、Grade 1 以上の血清クレアチニン上昇の発生に同様の傾向がみられた (Figure 5)。60 mg/m² および 70-75 mg/m² の用量レベルでの比較は、サンプル数が限られているため統計学的な解析による検討は行わなかった (Figure 5)。また、CDDP の投与 1 日目のデータに限らず、すべてのデータについて、各サイクルにおける血清クレアチニン値の上昇の重症度を両群間で比較した。SH 群では Grade が低い結果が得られたが、これはデータのサンプリング頻度によるバイアスの可能性が考えられた (data not shown)。血液学的毒性については、CH 群では白血球減少の発現率が有意に高かったが、CDDP の投与量 80 mg/m² に限定した解析では両群間に差は認められなかった (Table 10)。また、心イベントを含む非血液毒性についても、両群間に有意差は認められなかった (Table 11)。

3. 治療中止の原因

Table 12 に示すように、CH 群では 53.6 % (37/69 例)、SH 群では 73.0 % (54/74 例) が予定したサイクルの CDDP 治療を完遂し、完遂率は SH 群で有意に完遂率が高かった。血清クレアチニンの上昇が治療中止の原因となった頻度は、SH 群は CH 群に比べ有意に低かった。

Table 9. Patient characteristics

Group	Conventional hydration (<i>n</i> = 69)	Short hydration (<i>n</i> = 74)	<i>P</i> value
Age (years)			
Median (range)	67 (27–78)	66 (39–78)	0.324
Sex, <i>n</i> (%)			
Female	12 (17.4)	18 (24.3)	0.308
Disease, <i>n</i> (%)			
SCLC	14 (20.3)	25 (33.8)	<0.001
NSCLC	53 (76.8)	34 (45.9)	
(AD:SQ:NOS)	(35:15:3)	(18:10:6)	
Others	2 (2.9)	15 (20.3)	
Combined agent, <i>n</i> (%)			
Irinotecan	6 (8.7)	16 (21.6)	<0.001
Etoposide	12 (17.4)	17 (23.0)	
Pemetrexed	4 (5.8)	14 (18.9)	
Vinorelbine	16 (23.2)	12 (16.2)	
Docetaxel	28 (40.6)	9 (12.2)	
Others	3 (4.3)	6 (8.1)	
Concurrent radiotherapy			
Yes	19 (27.5)	29 (39.2)	0.140
Dose of cisplatin, <i>n</i> (%)			
Median (range)	80 (60–80)	80 (60–80)	<0.001
60 mg/m ²	4 (5.8)	20 (27.1)	
70–75 mg/m ²	4 (5.8)	15 (20.3)	<0.001
80 mg/m ²	61 (88.4)	39 (52.7)	
Number of cycle, <i>n</i> (%)			
Median(range)	4 (1–4)	4 (1–6)	0.010
1–2	27 (39.1)	13 (17.6)	
3–4	42 (60.9)	57 (77.0)	0.003
5–6	0 (0.0)	4 (5.4)	
Dose reduction, <i>n</i> (%)			
Yes	15 (21.7)	3 (4.1)	0.002
Total number of cycle, <i>n</i> (%)			
Inpatient	205 (100)	90 (34.1)	<0.001
Outpatient	0 (0.0)	174 (65.9)	

SCLC, small cell lung cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; AD, adenocarcinoma; SQ, squamous cell carcinoma; NOS, not otherwise specified.

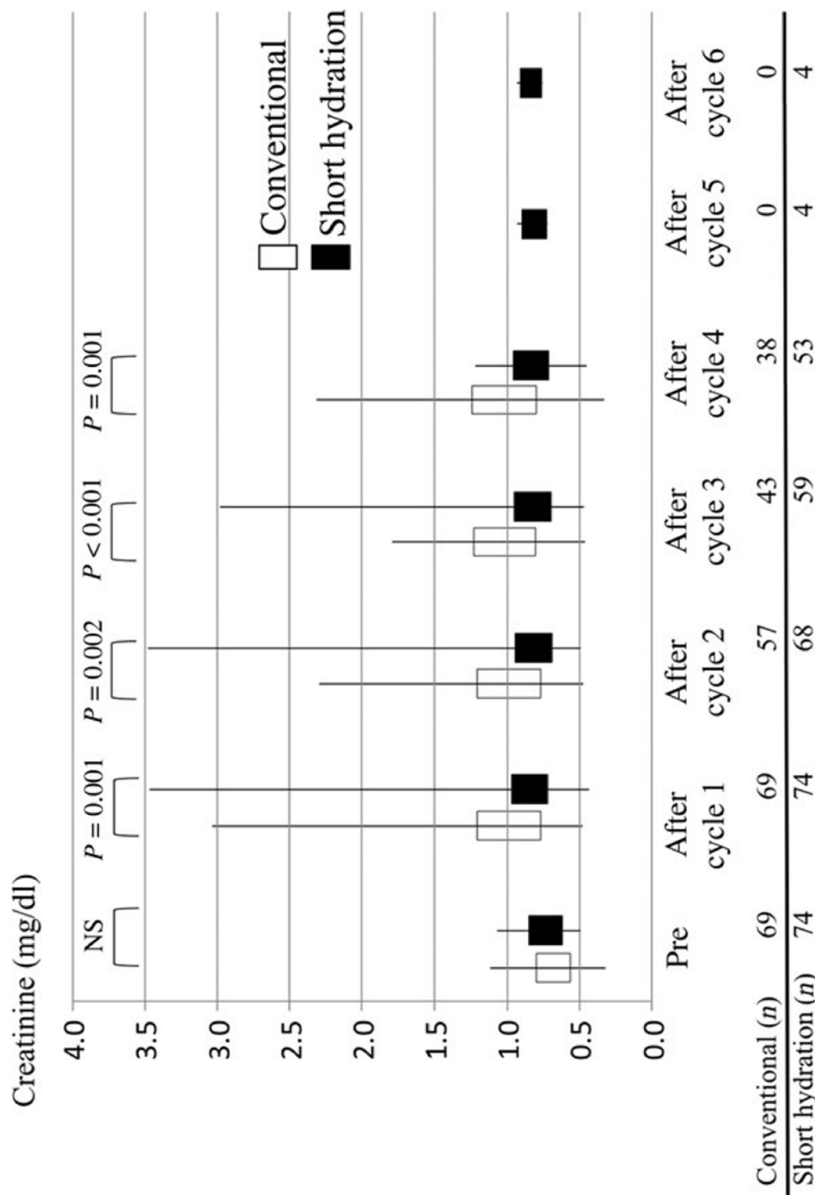
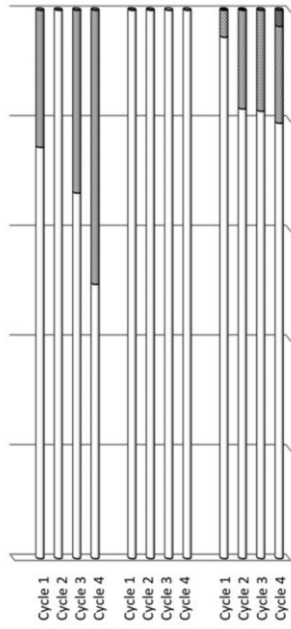


Figure 4. Changes in serum creatinine values as shown using a box plot. Data were collected before the administration of cisplatin and after the completion of each cycle (on Day 1 of the next cycle, before the start of administration). The vertical lines represent the overall ranges of serum creatinine values at each time point. The lower and upper levels of the boxes represent the 25th and 75th percentiles of the data set, respectively. The open and solid boxes represent data for the conventional hydration and the short hydration groups, respectively.

Conventional hydration



Short hydration

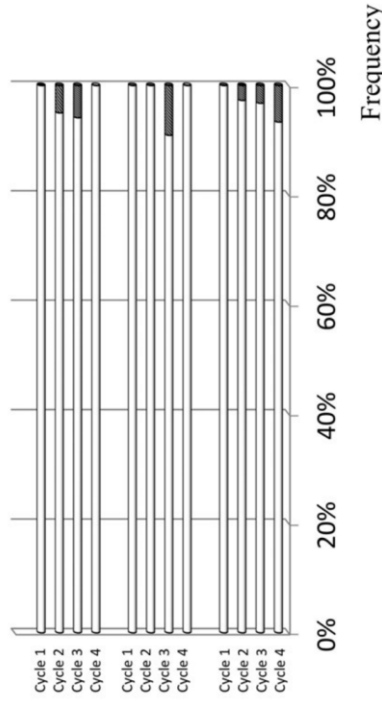


Figure 5. Comparison of frequencies of elevated creatinine value according to the cycle number and dose range of cisplatin between the conventional hydration and the short hydration groups. Creatinine elevations were graded using the CTCAE criteria, version 4.0. The open, shaded, dotted and solid boxes represent grades 0, 1, 2 and 3, respectively. As to the frequency of \geq grade 1 serum creatinine elevation, a trend favor for the short hydration group in patients treated with cisplatin at a dose of 80 mg/m² was observed with a statistically significant difference at cycle 2 ($P = 0.279$ for Cycle 1, $P = 0.039$ for Cycle 2, $P = 0.066$ for Cycle 3 and $P = 0.156$ for Cycle 4, Fisher exact test). Statistical tests were not performed for patients treated with cisplatin at lower dose levels because of the limited sample numbers.

Table 10. Hematological toxicities

All patients	Conventional hydration (n = 69) grade						Short hydration (n = 74) grade						P (≥grade 3)		
	0	1	2	3	4	5	≥3 (%)	0	1	2	3	4		5	≥3 (%)
Leukocytopenia	16	6	17	22	8		43.5	28	6	21	10	9		25.7	0.034
Neutropenia	17	3	9	18	22		58.0	27	7	6	15	19		45.9	0.181
Febrile neutropenia	48	-	-	15	5	1	30.4	56	-	-	18	0		24.3	0.456
Anemia	4	28	28	6	3		13.0	8	36	24	3	3		8.1	0.417
Thrombocytopenia	38	19	7	4	1		7.2	48	17	5	3	1		5.3	0.739
Patients treated at 80 mg/m ² cisplatin	Conventional hydration (n = 61) grade						Short hydration (n = 39) grade						P (≥grade 3)		
	0	1	2	3	4	5	≥3 (%)	0	1	2	3	4		5	≥3 (%)
Leukocytopenia	12	5	16	20	8		45.9	9	3	13	7	7		35.9	0.407
Neutropenia	12	3	8	18	20		62.3	11	2	3	8	15		59.0	0.834
Febrile neutropenia	41	-	-	14	5	1	32.8	25	-	-	14			35.9	0.830
Anemia	4	24	25	6	2		13.1	3	17	14	2	3		12.8	0.966
Thrombocytopenia	33	16	7	4	1		8.2	22	12	3	1	1		5.1	0.702

Table 11. Non-hematological toxicities

All patients	Conventional hydration (<i>n</i> = 69) grade					Short hydration (<i>n</i> = 74) grade					<i>P</i> (≥grade 3)		
	0	1	2	3	4	≥3 (%)	0	1	2	3		4	≥3 (%)
Nausea	33	19	15	2	2	2.9	47	12	13	2	2	2.7	1.000
Anorexia	39	13	13	4	4	5.8	52	6	14	2	2	2.7	0.427
Fatigue	63	2	1	3	3	4.3	61	8	2	3	3	4.1	1.000
Diarrhea	62	4	2	1	1	1.4	63	5	4	2	2	2.7	1.000
Esophagitis	60	1	7	1	1	1.4	61	4	8	1	1	1.4	1.000
Heart failure	66		3			0.0	73			1	1	1.4	1.000
Others	67		1	1	1	3.0	64	4	4	2	2	2.7	1.000
Patients treated at 80 mg/m ² cisplatin													
	Conventional hydration (<i>n</i> = 61) grade					Short hydration (<i>n</i> = 39) grade					<i>P</i> (≥grade 3)		
	0	1	2	3	4	≥3 (%)	0	1	2	3		4	≥3 (%)
Nausea	31	15	13	2	2	3.3	24	6	8	1	1	2.6	1.000
Anorexia	37	10	11	3	3	4.9	26	2	10	1	1	2.6	1.000
Fatigue	56	1	1	3	3	4.9	34	4	4	1	1	2.6	1.000
Diarrhea	55	3	2	1	1	1.6	34	2	2	1	1	2.6	1.000
Esophagitis	53	1	6	1	1	1.6	26	4	8	1	1	2.6	1.000
Heart failure	58		3			0.0	39			3	1	0.0	1.000
Others	60		1	1	1	1.6	32	3	3	1	1	2.6	1.000

There was no Grade 5 toxicity in the data set.

Table 12. Cause of treatment discontinuation

	Conventional hydration (<i>n</i> = 69)	Short hydration (<i>n</i> = 74)	<i>P</i> value
Completed	37 (53.6) ^a	54 (73.0)	0.023
Patient request	5 (7.2)	7 (9.5)	0.766
Disease progression	11 (15.9)	5 (6.8)	0.111
Toxicity			
Creatinine elevation	10 (14.5)	3 (4.1)	0.041
Infection	3 (4.3)	0 (0.0)	0.110
Ileus	1 (1.4)	1 (1.4)	1.000
Heart failure	0 (0.0)	1 (1.4)	1.000
Diarrhea	0 (0.0)	1 (1.4)	1.000
Others	2 (2.9)	2 (2.7)	1.000

^a Number and % in parenthesis.

3-4. 考察

近年、CDDP 投与時の SH 法が提唱されているが、この投与法は広く受け入れられずにいた。2009 年に日本で行われたアンケートでは、回答した施設の 84 %が入院患者に対して CH 法で CDDP を投与し、外来患者に対して白金製剤を含むレジメンを投与した施設はわずか 4 %であった[84]。英国でも同様の状況が報告されており、施設によって様々な hydration 法が用いられている[85]。新しい投与法を採用する際に最も懸念されるのは、腎毒性の発生率が上昇する可能性である。本研究でこの懸念は払拭されたと考えられる。血清クレアチニン値の上昇を伴う腎毒性は少なからず出現するものの、SH 群では CH 群より重症度は低かった。一方、クレアチニン値上昇の発生率は、SH 群の方が CH 群より低かった。検査データを比較する場合、検査の頻度が重要な考慮事項となる。本研究では、CH 群の治療は入院でのみ施行されたのに対し、SH 法の治療は 65.9 %が外来にて施行された。この違いは、両群の臨床検査の実施頻度に影響を与えるため、入院で施行となった CH 群での検査頻度が高く、重症度が高く評価される可能性が考えられる。そのため測定頻度の偏りを排除する目的で、各サイクルの CDDP 投与直前、すなわち各サイクルの 1 日目に得られたデータのみを抽出し解析を行った。その結果、各サイクルの CDDP 投与後（次のサイクルの 1 日目）の血清クレアチニン値は、CH 群では値が上昇

したのに対し、SH 群では 6 サイクルにわたり値が安定し、各サイクルにおいて群間で統計的有意差がみられた。また、血清クレアチニン上昇が Grade 1 以上の発現率は、SH 群に比べ、CH 群で有意に高かった。これらの結果は、SH 群が CH 群に比べ、投与サイクル数が多く、予定した化学療法を完遂した患者の割合が高いなど、より良好な転帰をもたらした可能性がある (Table 12)。

CDDP 投与量による層別解析でも同様の結果が得られた。CDDP 80 mg/m²を投与した場合、血清クレアチニン値の Grade 1 以上の上昇は、CH 群より SH 群で頻度が低かったが、CDDP 60 mg/m²および 70-75 mg/m²の投与量では、患者数が限られていたため両群の統計学的比較は行わなかった。血液学的および非血液学的毒性については、白血球減少を除き、両群間に統計学的な差は認められなかった。SH 群が CH 群より白血球減少の発生率が低かったメカニズムは不明であるが、両群間の化学療法レジメンの不均衡または統計解析の多重性の問題が原因として考えられる。

Brock and Alberts [86]、Tiseo et al [75]、Lavole et al [77]によるシングルアームレトロスペクティブ研究では、各々患者数 147 人、107 人、357 人で CDDP 投与時の SH 法が可能であることを示した。また、Horinouchi ら[78]が行った 44 例、Hotta ら[79]が行った 46 例、Ninomiya ら[80]が行った 45 例、Horinouchi ら[82]が行った 46 例のシングルアーム前向き試験でも CDDP への

SH法の安全性が示された。さらに、Ouchiら[83]は、13人の患者に行ったSH法と17人の患者に行ったCH法をレトロスペクティブに比較し、両群間で同様の安全性を示した。我々のレトロスペクティブ研究は、他の研究と比べ多くの患者を対象としSH法とCH法を比較検討した研究のため、SH法の安全性の証明をさらに明確にし、臨床における適用を促すことができると考える。

本研究では、血清クレアチニン値で評価した腎毒性の発生率が有意に低く、他の血液および非血液毒性については同程度であったことから、SH法はCH法よりも安全であることが示唆された。HorinouchiらはSH法の前向きシングルアーム試験[78]でSH法の安全性を検証するために、同研究グループの過去の研究におけるCH法で投与したCDDPの腎毒性のレトロスペクティブ研究と比較し評価している[87]。この2つの報告を比較すると、SH法を受けた患者では、Grade1およびGrade2の血清クレアチニン値の上昇がそれぞれ16% (7/44) および2% (1/44) に認められた[78]のに対し、CH法を受けた患者では、Grade1およびGrade2の上昇がそれぞれ37% (231/617) と17% (104/617) であった[87]。しかし、血清クレアチニン値の測定スケジュールなど、両試験で観察方法が異なっていた可能性があるため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

本研究の限界はレトロスペクティブ研究であることにより、様々なバイアス

が結果に影響を与えている可能性が排除できないことである。また、補液量と補液の期間の他に、他の要因も結果に影響を及ぼした可能性がある。第一に、SH法を用いた患者の大半は外来で治療を受けていたのに対し、CH法を用いた患者はほとんど入院で治療を受けていた。第二に、CDDPの投与量とCDDPと併用する薬剤が両群で異なっていた点である。潜在的なバイアスを最小限に抑えるため、研究期間中のすべての患者を研究対象とし、各群の各サイクル1日目に得られた検査データのみを分析し、CDDPの用量に応じた層別比較も実施した。しかし、バイアスを排除できなかった可能性は否定できない。最後に、利尿薬としてのマンニトールの使用とマグネシウムの補給は、SH法でのみ投与された点である。マグネシウムの補給は前述した6つの研究すべてで投与されていた。しかし、これらのうち3つの研究ではマンニトールを使用しており[78, 79, 86]、Tiseoら[75]とOuchiら[83]の研究ではフロセミドを使用し、Lavoleら[77]の研究では利尿薬を使用していないなど利尿薬の取り扱いに違いがあった。したがって、最適なSH法のプロトコールは未だ確立されていない。

以上より、CDDP投与時のSH法のプロトコールは安全かつ簡便で、外来でのCDDPの投与を可能とし、患者および介護者の負担を軽減できると考えられた。SH法のプロトコールは、さらなる最適化に向けた研究が必要である。

総括

第一章では、腎機能障害を併存する LA-SCCHN に対する Cmab 併用 RT は薬物動態学的には安全に投与が可能と想定されたが、実臨床において予後が不良であり、安全性についても十分であるとは言えない可能性が示された。腎機能障害を併存する特殊集団では、薬物動態のみではなく、腎機能障害に到るまでの病態も考慮した治療選択が有効性、安全性の面で重要であることが示唆された。

第二章では、外来化学療法における細胞障害性抗がん薬の血管外漏出の、発生率、危険因子、治療成績を調査した。その結果、発生率は 0.08 % であり、危険因子は患者の動静であることが示唆された。また、全例において血管外漏出は外科的な処置を必要とすることなく治癒した。植え込み型静脈アクセスポートからの血管外漏出は重篤となる傾向を認め、更なる管理の方法を模索する必要性を確認した。

第三章では CDDP の SH 法は、実臨床において腎機能障害を低減することが示された。また、従来入院での投与が必要であった CDDP の投与を外来で実施することを可能とし、患者および介助者の投与における利便性を向上させる可能性が考えられ、幅広いがん領域の治療の利益となることが示唆された。

加齢や他疾患を持つ特殊集団における薬物治療の有効性・安全性は、臨床試験では十分な検証がされていない。実臨床では、臨床試験における除外基準に相当する疾患をもつ症例が多く存在しているにもかかわらず、多くの症例でその問題点を把握したまま実施せざるを得ないのが実状である。しかし、第1章で得られた知見のように、有効性、安全性の面で予測もしない結果となることがあることを十分に理解する必要がある。実臨床で有効性、安全性に疑問に感じるような症例を経験した場合にはレトロスペクティブに検証していく必要があると考える。また、外来化学療法を取り巻く環境が急速に変遷し、外来におけるがん化学療法が外来化学療法室に一元化されるという新しい環境下において、がん化学療法が安全に実施できているかを、血管外漏出の発生状況を通して調査した。そして物理的環境の整備や人的環境の整備が十分に行えているか間接的だが確認した。がん化学療法を取り巻く環境は今後も変遷し続けることが予測され、変化に応じた対応が十分になされているかを客観的に評価することが重要と考える。シスプラチンのSH法は、当院で適用とするにはエビデンスが不十分であり、慎重な対応が必要であった。一部の診療科で実施が始まり臨床的に問題なく投与ができていると感じられたが、客観的なデータに基づく根拠が乏しいため、対象診療科を広げることが困難であった。そこでレトロスペクティブな検証を行った。結果として腎機能障害の低減が確認され、外来に

における CDDP の投与の実施可能性を向上させ、患者や介助者における利便性が向上した。本研究の結果は、当院のみならず他施設においても参考にされ、SH 法の普及に一部貢献できたと考えられる。

本研究により、がん化学療法の安全性に関するレトロスペクティブな検証は、重篤副作用を示す化学療法における有効性・安全性・利便性の向上に寄与すると考えられた。

引用文献

1. 中央社会保険医療協議会総会（第 435 回）外来診療（その 2）について（総-1）
2. がん対策推進基本計画（第 4 期）＜令和 5 年 3 月＞
3. Razvi, Y., et al., ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer*, 2019. **27**(1): p. 87-95.
4. Kosaka, Y., et al., Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer*, 2015. **23**(4): p. 1137-43.
5. Brizel, D.M., et al., Hyperfractionated Irradiation with or without Concurrent Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 1998. **338**(25): p. 1798-1804.
6. Forastiere, A.A., et al., Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med*, 2003. **349**(22): p. 2091-2098.
7. Adelstein, D.J., et al., An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(1): p. 92-8.
8. Denis, F., et al., Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(1):

p. 69-76.

9. Corvo, R., Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*, 2007. **85**(1): p. 156-70.
10. Spreafico, A., et al., Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2016. **67**: p. 174-182.
11. Szturz, P., et al., Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Front Oncol*, 2019. **9**: p. 86.
12. Bernier, J. and D. Schneider, Cetuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer*, 2007. **43**(1): p. 35-45.
13. Bonner, J.A., et al., Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006. **354**(6): p. 567-78.
14. Curran, D., et al., Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(16): p. 2191-7.
15. Bonner, J.A., et al., Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(1): p. 21-28.
16. Liu, L., Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell*, 2018. **9**(1): p. 15-32.
17. Aldoss, I.T., et al., Cetuximab in hemodialysis: a case report. *Head Neck*, 2009. **31**(12): p. 1647-50.
18. Krens, L.L., et al., Pharmacokinetics and safety of cetuximab in a patient with renal

- dysfunction. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014. **73**(6): p. 1303-6.
19. Dirks, N.L., et al., Population pharmacokinetics of cetuximab in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pharmacol*, 2008. **48**(3): p. 267-78.
 20. Forastiere, A.A., et al., Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(7): p. 845-52.
 21. Bourhis, J., et al., Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(2): p. 145-53.
 22. Huang, S.M. and P.M. Harari, Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res*, 2000. **6**(6): p. 2166-74.
 23. Milas, L., et al., In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res*, 2000. **6**(2): p. 701-8.
 24. Harari, P.M. and S.M. Huang, Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(2): p. 427-33.
 25. Koutcher, L., et al., Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(4): p. 915-22.
 26. Magrini, S.M., et al., Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(5): p. 427-35.

27. Bauml, J.M., et al., Cisplatin versus cetuximab with definitive concurrent radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of Veterans Health Affairs data. *Cancer*, 2019. **125**(3): p. 406-415.
28. Gillison, M.L., et al., Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet*, 2019. **393**(10166): p. 40-50.
29. Mehanna, H., et al., Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 2019. **393**(10166): p. 51-60.
30. Petrelli, F., et al., Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol*, 2014. **50**(11): p. 1041-8.
31. Tang, C., et al., Concurrent cetuximab versus platinum-based chemoradiation for the definitive treatment of locoregionally advanced head and neck cancer. *Head Neck*, 2015. **37**(3): p. 386-92.
32. Riaz, N., et al., Concurrent Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Am J Clin Oncol*, 2016. **39**(1): p. 27-31.
33. Xiang, M., et al., Survival of patients with head and neck cancer treated with definitive radiotherapy and concurrent cisplatin or concurrent cetuximab: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*, 2018. **124**(23): p. 4486-4494.
34. Frampton, J.E., Spotlight on Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *BioDrugs*, 2011. **25**(2): p. 129-133.

35. Villavicencio, M., et al., Management of radiodermatitis associated with cetuximab in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Dermatol*, 2017. **56**(6): p. 602-609.
36. Lugtenberg, R.T., et al., Prospective practice survey of management of cetuximab-related skin reactions. *Support Care Cancer*, 2021. **29**(7): p. 3497-3506.
37. Bonomo, P., et al., Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. **120**: p. 98-110.
38. Mayfield, J.D., et al., Cetuximab-associated pulmonary toxicity in concurrent chemoradiation for the treatment of a squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 2019. **41**(4): p. E55-E58.
39. Machiels, J.P., et al., Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2020. **31**(11): p. 1462-1475.
40. Charlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. **40**(5): p. 373-83.
41. Kintzel, P.E. and R.T. Dorr, Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev*, 1995. **21**(1): p. 33-64.
42. Eisenhauer, E.A., et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
43. Torres da Costa, E.S.V., et al., Assessment of Kidney Function in Patients With Cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018. **25**(1): p. 49-56.
44. Ragin, C.C. and E. Taioli, Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2007. **121**(8): p. 1813-20.

45. Ang, K.k., et al., Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2010. **363**(1): p. 24-35.
46. Pignon, J.P., et al., Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 2009. **92**(1): p. 4-14.
47. Sanabria, A., et al., Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(4): p. 1449-57.
48. Homma, A., et al., Association of impaired renal function and poor prognosis in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2016. **38**(10): p. 1495-500.
49. Kiyota, N., et al., Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 6502-6502.
50. Schulmeister, L., Extravasation management: clinical update. *Semin Oncol Nurs*, 2011. **27**(1): p. 82-90.
51. Adami, N.P., et al., Risk management of extravasation of cytostatic drugs at the Adult Chemotherapy Outpatient Clinic of a university hospital. *J Clin Nurs*, 2005. **14**(7): p. 876-82.
52. Ener, R.A., S.B. Meglathery, and M. Styler, Extravasation of systemic hematological therapies. *Ann Oncol*, 2004. **15**(6): p. 858-62.
53. Langstein, H.N., et al., Retrospective Study of the Management of Chemotherapeutic Extravasation Injury. *Annals of Plastic Surgery*, 2002. **49**(4): p. 369-374.
54. Khan, M.S. and J.D. Holmes, Reducing the Morbidity From Extravasation Injuries. *Annals of Plastic Surgery*, 2002. **48**(6): p. 628-632.

55. Barlock, A.L., D.M. Howser, and S.M. Hubbard, Nursing management of adriamycin extravasation. *Am J Nurs*, 1979. **79**(1): p. 94-6.
56. Wengstrom, Y., A. Margulies, and F. European Oncology Nursing Society Task, European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs*, 2008. **12**(4): p. 357-61.
57. Kurul, S., P. Saip, and T. Aydin, Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *The Lancet Oncology*, 2002. **3**(11): p. 684-692.
58. dos Santos, N.A., et al., Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol*, 2012. **86**(8): p. 1233-50.
59. Hill, J.M. and R.J. Speer, Organo-platinum complexes as antitumor agents (review). *Anticancer Res*, 1982. **2**(3): p. 173-86.
60. Arany, I. and R.L. Safirstein, Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol*, 2003. **23**(5): p. 460-4.
61. Fillastre, J.P. and G. Raguenez-Viotte, Cisplatin nephrotoxicity. *Toxicol Lett*, 1989. **46**(1-3): p. 163-75.
62. Meyer, K.B. and N.E. Madias, Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab*, 1994. **20**(4): p. 201-13.
63. Safirstein, R., et al., Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*, 1986. **8**(5): p. 356-67.
64. Safirstein, R. and J. Wiston, Cisplatin nephrotoxicity. *J uoeh*, 1987. **9 Suppl**: p. 216-22.
65. Daugaard, G. and U. Abildgaard, Cisplatin nephrotoxicity. A review. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989. **25**(1): p. 1-9.
66. Yao, X., et al., Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*, 2007. **334**(2): p. 115-24.
67. Hayes, D.M., et al., High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*, 1977. **39**(4): p. 1372-81.

68. Finley, R.S., C.L. Fortner, and W.R. Grove, Cisplatin nephrotoxicity: a summary of preventative interventions. *Drug Intell Clin Pharm*, 1985. **19**(5): p. 362-7.
69. Lajer, H., et al., Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005. **56**(5): p. 535-42.
70. Evans, T.R., et al., A randomised study to determine whether routine intravenous magnesium supplements are necessary in patients receiving cisplatin chemotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*, 1995. **31a**(2): p. 174-8.
71. Hodgkinson, E., H.L. Neville-Webbe, and R.E. Coleman, Magnesium depletion in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. **18**(9): p. 710-8.
72. Frick, G.A., et al., Renal excretion kinetics of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum(II) administered with hydration and mannitol diuresis. *Cancer Treat Rep*, 1979. **63**(1): p. 13-6.
73. Rainey, J.M. and D.S. Alberts, Safe, rapid administration schedule for cis-platinum-mannitol. *Med Pediatr Oncol*, 1978. **4**(4): p. 371-5.
74. Morgan, K.P., L.W. Buie, and S.W. Savage, The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *Ann Pharmacother*, 2012. **46**(2): p. 276-81.
75. Tiseo, M., et al., Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori*, 2007. **93**(2): p. 138-44.
76. Ostrow, S., et al., High-dose cisplatin therapy using mannitol versus furosemide diuresis: comparative pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Treat Rep*, 1981. **65**(1-2): p. 73-8.
77. Lavolé, A., et al., Routine administration of a single dose of cisplatin ≥ 75 mg/m² after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. *Bull Cancer*, 2012. **99**(4): p. E43-8.

78. Horinouchi, H., et al., Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol*, 2013. **43**(11): p. 1105-9.
79. Hotta, K., et al., Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol*, 2013. **43**(11): p. 1115-23.
80. Ninomiya, K., et al., Short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: the second prospective feasibility study in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1201. *Int J Clin Oncol*, 2016. **21**(1): p. 81-7.
81. Hotta, K., et al., Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy; hoping for it as a public domain. *Jpn J Clin Oncol*, 2015. **45**(6): p. 603-4.
82. Horinouchi, H., et al., Oral Hydration As a Post-Hydration Method for Cisplatin (Cddp) Administration in Patients with Lung Cancer: a Prospective Multicenter Trial. *Annals of Oncology*, 2014. **25**: p. iv531.
83. Ouchi, A., et al., Comparison of short and continuous hydration regimen in chemotherapy containing intermediate- to high-dose Cisplatin. *J Oncol*, 2014. **2014**: p. 767652.
84. Yamada, K., et al., Clinical practice in management of hydration for lung cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy in Japan: a questionnaire survey. *Jpn J Clin Oncol*, 2011. **41**(11): p. 1308-11.
85. Greystoke, A.P., et al., How many cisplatin administration protocols does your department use? *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2010. **19**(1): p. 80-90.
86. Brock, J. and D.S. Alberts, Safe, rapid administration of cisplatin in the outpatient clinic.

Cancer Treat Rep, 1986. **70**(12): p. 1409-14.

87. Sekine, I., et al., Innovator and generic cisplatin formulations: comparison of renal toxicity. Cancer Sci, 2011. **102**(1): p. 162-5.

論文目録

<主論文題名>

がん化学療法の安全性に関するレトロスペクティブな検証
-重篤副作用を示す化学療法における有効性・安全性・利便
性向上のために-

<主論文を構成する論文>

- 1 Imai, C., H. Saeki, K. Yamamoto, A. Ichikawa, M. Arai, A. Tawada, T. Suzuki, Y. Takiguchi, T. Hanazawa and I. Ishii (2022).
Radiotherapy plus cetuximab for locally advanced squamous cell head and neck cancer in patients with cisplatin-ineligible renal dysfunction: A retrospective study. *Oncology Letters* 23(5).
- 2 Sakaida, E., I. Sekine, S. Iwasawa, R. Kurimoto, T. Uehara, Y. Ooka, N. Akanuma, Y. Tada, C. Imai, T. Oku and Y. Takiguchi (2014).
"Incidence, risk factors and treatment outcomes of extravasation of cytotoxic agents in an outpatient chemotherapy clinic." *Jpn J Clin Oncol* 44(2): 168-171.

- 3 Sakaida, E., S. Iwasawa, R. Kurimoto, T. Ebata, C. Imai, T. Oku, I. Sekine, Y. Tada, K. Tatsumi and Y. Takiguchi (2016). "Safety of a short hydration method for cisplatin administration in comparison with a conventional method-a retrospective study." *Jpn J Clin Oncol* 46(4): 370-377.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました千葉大学医学部附属病院 教授・薬剤部長 石井伊都子先生に深甚なる感謝の意を表しますとともに厚く御礼申し上げます。

本研究に関する有益な御指導と御助言を頂きました、千葉大学 大学院・医学研究院 先端化学療法学 教授 瀧口裕一先生、千葉大学 大学院・医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 科長・准教授 堺田 恵美子先生、千葉大学 大学院・医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授 花澤豊行先生、千葉大学医学部附属病院 准教授・副薬剤部長（現 山梨大学医学部附属病院 特任教授・薬剤部長） 鈴木貴明先生、千葉大学医学部附属病院 副薬剤部長 山崎伸吾先生、千葉大学医学部附属病院 主任 内田雅士先生に深く感謝の意を表します。

本論文作成にあたり、有益なる意見交換及びに日常臨床におけるご支援を賜りました、佐伯宏美先生、山本晃平先生、市川彩乃先生をはじめとする薬剤師の皆様にご支援をいただき、誠にありがとうございました。改めて感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、丁寧な御助言および多大なご協力を頂きました
千葉大学 大学院・医学研究院 先端化学療法学 准教授（現 東京女子医科大
学 医学部 教授）新井誠人先生、千葉大学 大学院・医学研究院 先端化学療
法学 助教（現 千葉県立保健医療大学 健康科学部看護学科 教授）太和田
暁之先生に謹んで感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり積極的な御助言および多大なご協力を頂きました
千葉大学医学部附属病院薬剤部の皆様に深く感謝申し上げるとともに、今まで
臨床において関わりました患者の皆様、薬剤師となることを支えてくれた家族
に感謝します。

主査、副査名

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された以下の審査委員により行われた。

主査	千葉大学教授(薬学研究院)	医学博士	神崎 哲人
副査	千葉大学教授(薬学研究院)	薬学博士	関根 祐子
副査	千葉大学教授(薬学研究院)	薬学博士	佐藤 信範