

神戸学院大学大学院薬学研究科学位論文

経口抗がん薬の副作用マネジメントおよび薬物動態解析が
治療効果に与える影響に関する研究

2023 年 7 月

平畠 正樹

目 次

目 次	1
略語一覧	4
序 論	6
本 論	8
第一章 アキシチニブ投与腎がん患者におけるタンパク尿の危険因子とレニン-アンギオテンシン系阻害薬の腎保護効果	8
1-1. 緒言	8
1-2. 方法	9
1-2-1. 対象患者と評価項目	9
1-2-2. 調査項目	10
1-2-3. 統計解析	10
1-3. 結果	11
1-3-1. 患者背景	11
1-3-2. 蛋白尿の発現率と危険因子	14
1-4. 考察	18
1-5. 結論	19
第二章 去勢抵抗性前立腺がん患者におけるエンザルタミド用量漸増法の安全性評価	20
2-1. 諸言	20
2-2. 方法	21
2-2-1. 対象患者	21
2-2-2. 評価項目	21
2-2-3. 統計解析	21
2-3. 結果	22

2-3-1. 患者背景	22
2-3-2. 有害事象	23
2-3-3. 治療成功期間	26
2-4. 考察	28
2-5. 結論	29
 第三章 薬剤師と泌尿器科医の共同管理が ENZ 投与去勢抵抗性前立腺がん	
患者の臨床効果におよぼす影響	30
3-1. 諸言	30
3-2. 方法	31
3-2-1. ENZ 投与外来患者における薬剤師と泌尿器科医の共同管理の実施	31
3-2-2. 対象患者	33
3-2-3. 評価項目	34
3-2-4. 統計解析	34
3-3. 結果	35
3-3-1. 患者背景	35
3-3-2. 薬剤師と泌尿器科医の共同管理が ENZ 治療におよぼす効果	37
3-3-3. 共同管理における処方提案	41
3-4. 考察	42
3-5. 結論	43
 第四章 日本人進行乳がん患者におけるエベロリムスの薬物動態と曝露-反応	
解析	44
4-1. 諸言	44
4-2. 方法	45
4-2-1. 研究デザイン	45
4-2-2. 薬物動態サンプリングと EVE アッセイ	45
4-2-3. 薬物動態解析	45
4-2-4. 統計解析	46

4-3. 結果	47
4-3-1. 患者背景と有害事象	47
4-3-2. 薬物動態解析	50
4-3-3. EVE の曝露と毒性との関係	51
4-3-4. EVE の曝露と有効性の関係	53
4-3-5. 症例	54
4-4. 考察	56
4-5. 結論	58
 総 括	 59
 主論文	 61
 参考論文	 62
 謝 辞	 63
 引用文献	 64

略語一覧

ABCB1	: ATP binding cassette subfamily B member 1、ATP 結合カセット (ABC) 輸送体膜関連タンパク質
ADT	: Androgen-deprivation therapy、アンドロゲン除去療法
ALP	: Alkaline phosphatase、アルカリホスファターゼ
AR	: Androgen receptor、アンドロゲン受容体
ASI	: Androgen signaling inhibitors、アンドロゲンスIGNAL伝達阻害剤
AXT	: Axitinib、アキシチニブ
CKD	: Chronic kidney disease、慢性腎臓病
CL	: Clearance、クリアランス
CRPC	: Castration resistant prostate cancer、去勢抵抗性前立腺がん
CTCAE	: Common terminology criteria for adverse events、有害事象共通用語規準
DLT	: Dose limiting toxicity、用量制限毒性
DTX	: Docetaxel、ドセタキセル
ECOG	: Eastern cooperative oncology group、米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	: Estimate glomerular filtration rate、推定糸球体濾過量
EGFR	: Epidermal growth factor receptor、上皮成長因子受容体
ENZ	: Enzalutamide、エンザルタミド
EVE	: Everolimus、エベロリムス
HBs 抗原	: Surface antigen of the hepatitis B virus、B 型肝炎ウイルス表面抗原
IQR	: Interquartile range、四分位範囲
Ka	: Absorption rate constant、吸収速度定数
LDH	: Lactate dehydrogenase、乳酸脱水素酵素
mTOR	: Mammalian target of rapamycin、哺乳類ラパマイシン標的たんぱく質
OS	: Overall Survival、全生存期間
PC	: Prostate cancer、前立腺がん
PFS	: Progression free survival、無増悪生存期間
PK	: Pharmacokinetics、薬物動態
PS	: Performance status、パフォーマンスステータス

PSA	:	Prostate-specific antigen、前立腺特異抗原
PT-INR	:	Prothrombin time-international normalized ratio、プロトロン ビン時間-国際標準化比
Q	:	Intercompartmental clearance、コンパートメント間クリアラ ンス
QOL	:	Quality of life、生活の質
RAS	:	Renin-angiotensin system、レニン-アンギオテンシン系
RCC	:	Renal cell carcinoma、腎細胞がん
SBP	:	Systolic blood pressure、収縮期血圧
TDM	:	Therapeutic drug monitoring、治療薬物モニタリング
TTF	:	Time to treatment failure、治療成功期間
UPCR	:	Urine protein / creatinine ratio、尿蛋白／クレアチニン比
V1	:	Distribution volume of central compart、中央コンパートメン トの分布容積
V2	:	Distribution volume of peripheral compart、末梢コンパートメ ントの分布容積
VEGF	:	Vascular endothelial growth factor、血管内皮細胞増殖因子
VEGFR-TKI	:	Vascular endothelial growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor、血管内皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害 薬

序 論

国立がん研究センターの最新がん統計によると¹⁾、2019年に新たに診断されたがんは約100万例で、日本人が一生のうちにがんと診断される確率は、男性65.5%（2人に1人）、女性51.2%（2人に1人）とされる。また、2021年にがん で死亡した人は約38万人で、がん で死亡する確率は、男性26.2%（4人に1人）、女性17.7%（6人に1人）とされており、1981年から日本人の死因の第一位はがんである。高齢化が進む我が国において、がん患者数はさらに増加することが予想され、がん医療の重要性は今後も高まっていくと考えられる。

がんの治療は、手術、放射線治療、薬物療法を組み合わせた集学的治療が行われる²⁾。がん薬物療法は、がん種や病期によって役割が異なり、主に、術前化学療法、術後化学療法、進行再発がんに対する治療、化学放射線療法、局所化学療法に大別される。急性リンパ性白血病やHodgkinリンパ腫等、一部のがんに対して、がん薬物療法は非常に効果が高く、治癒が期待できる。術前・術後化学療法も治癒を目指す治療と考えられており、これら治癒を目指す治療における薬物療法の役割は非常に大きい。

がん薬物療法に用いられる抗がん薬は、従来「抗がん剤」と呼ばれていた細胞傷害性抗がん薬や、分子標的治療薬、内分泌療法薬（ホルモン療法薬）があり、さらに近年では免疫チェックポイント阻害薬も使用されるようになった。2000年代になって開発された分子標的薬は、細胞傷害性抗がん薬と異なり、増殖因子（リガンド）、膜受容体、膜上分化抗原、受容体型チロシンキナーゼ、非受容体型チロシンキナーゼ等、多様な標的に作用する。分子標的治療薬は、分子量の違いにより、分子量が大きな蛋白分子であるモノクローナル抗体型（抗体薬）と低分子量で構造式が明確な小分子化学物質型（小分子薬）に分類される³⁾。細胞傷害性抗がん薬は注射薬が主であったが、分子標的治療薬のうち小分子薬は経口薬が主である。また、ホルモン療法薬は、前立腺がんや乳がんにおいて、経口薬が数多く使用される。経口抗がん薬の治療は、点滴の負担がなくなる一方、副作用発現時の対応や服薬アドヒアランスの課題があり、高齢患者も多いため患者家族によるサポートも重要となる。

がん薬物療法における薬剤師の役割は、抗がん薬の無菌調製、レジメン管理、患者指導、副作用マネジメント、疼痛緩和、曝露対策、医薬品情報の提供、がんゲノムコーディネーター、細胞調製等、多岐にわたる。無菌調製やレジメン管理は、多くの施設で薬剤師の業務として定着している。患者指導は、従来から、外来化学療法センターや病棟において、薬剤師が行っている。一方、経口抗がん薬のみで治療される患者の場合、特に院外処方せん発行率が高い施設では、病院薬剤師の関わりが少ないことも考えられるが、近年、薬剤師外来を開設し、経口抗

がん薬のみで治療をうける患者に対しても指導を行う施設も増加し、その有用性が報告されている⁴⁻⁶⁾。

副作用マネジメントについて、オシメルチニブ服用患者の治療に大きく貢献した症例を当院で経験した。オシメルチニブは EGFR 遺伝子変異陽性肺がんの一次治療として用いられるが、肝障害などの重篤な副作用で投与を中止せざるを得ない場合がある。本症例はオシメルチニブの治療中に、発熱と肝機能障害が出現し、投与中止となった。主治医の依頼により、薬剤師が脱感作療法のスケジュールを計画し、オシメルチニブの脱感作療法を試みた⁷⁾。その結果、患者は副作用の再発なく、6ヶ月間治療を継続することができた。このように、抗がん薬の副作用マネジメントは、治療効果の向上に大きく貢献できる可能性がある。

一方、抗がん薬の多くは血中薬物濃度の治療域と毒性域の間隔が非常に狭く、一部の抗がん薬においては、血中濃度を測定し、投与量を治療域に調整することにより効果を高め、副作用を回避できることが報告されている⁸⁻⁹⁾。薬物血中濃度モニタリング (TDM) の診療報酬上の評価である特定薬剤治療管理料 1 の対象となる抗がん薬は、メトトレキサート、エベロリムス (結節性硬化症)、イマチニブ、スニチニブのみである。メトトレキサート以外は経口薬であり、臨床現場で TDM が行われる抗がん薬は非常に少ない。その理由として、抗がん薬の血中濃度測定が多くの施設で困難であること、薬物血中濃度を測定することのエビデンスが乏しいことが考えられる。例えば、副腎がんを用いられるミトタンは、目標血中濃度域が $14\sim 21\ \mu\text{g/mL}$ とされ TDM が推奨される薬剤であるが、特定薬剤治療管理料の対象ではない。そのため、日常臨床業務として血中濃度測定は行えず、当院では臨床試験として測定していた¹⁰⁾。

そこで、本研究では経口抗がん薬に着目し、経口抗がん薬で治療を受けている患者に対し、薬剤師による副作用マネジメントや薬物動態解析の効果について検討を行った。第一章では、アキシチニブを服用している腎がん患者を対象に、その副作用であるタンパク尿のリスク因子を明らかにすることを目的とし、タンパク尿に対するレニン-アンギオテンシン系阻害薬の腎保護効果についても評価するため、タンパク尿の発現状況等について電子カルテを用いた後方視的調査を行った。第二章では、エンザルタミド (ENZ) を服用している前立腺がん患者を対象に、用量漸増法の安全性を評価することを目的とし、ENZ の投与量、副作用、治療成功期間について調査した。さらに第三章では、ENZ 服用前立腺がん患者を対象に、薬剤師外来における、薬剤師と医師の共同管理の有効性を明らかにすることを目的に、ENZ 中止までの時間、有害事象等を調査した。最後に第四章では、エベロリムス (EVE) 服用乳がん患者を対象に、EVE の薬物動態および血中濃度と安全性、有効性との関係を明らかにすることを目的に、薬物動態解析を行った。

本 論

第一章 アキシチニブ投与腎がん患者におけるタンパク尿の危険因子とレニン-アンギオテンシン系阻害薬の腎保護効果

1-1. 緒言

血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 受容体の強力かつ選択的な阻害薬であるアキシチニブ (AXT) 単剤療法は、転移性腎細胞がん (RCC) に対する一次およびその後の全身療法として推奨されている¹¹⁾。さらに、AXT と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法も進行 RCC の第一選択療法として推奨されている¹²⁻¹³⁾。しかし、血栓症、出血、高血圧、タンパク尿など、VEGF 受容体阻害薬に関連する重篤な副作用も知られており¹⁴⁾、タンパク尿は VEGF 受容体阻害薬によって引き起こされるクラスエフェクトと考えられている¹⁴⁻¹⁶⁾。

タンパク尿の発現により VEGF 受容体阻害薬の投与量が制限され、有効性が低下することが懸念される^{15,17-19)}。さらに、タンパク尿はその後の慢性腎臓病 (CKD) のリスクを高めることが報告されている¹⁶⁾。したがって、タンパク尿のリスク因子を理解することは、VEGF 受容体阻害薬投与患者の副作用マネジメントにおいて重要である。しかし、これらの要因は完全には解明されておらず、実際の臨床現場で VEGF 受容体阻害薬の投与を受けているがん患者のタンパク尿の危険因子に関する報告はない。

レニン-アンギオテンシン系 (RAS) 阻害薬は、腎保護効果を発揮することが知られている。これらの薬剤は、ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトなどの VEGF 標的モノクローナル抗体を投与されている患者のタンパク尿のリスクを軽減するのに有用であることが、いくつかの研究で示唆されている²⁰⁻²²⁾。そこで我々は、RAS 阻害薬は VEGF 受容体阻害薬を投与されている患者のタンパク尿の発現リスクを低下させる可能性があると考えた。

本研究では、実際の臨床現場で AXT を投与されている RCC 患者におけるタンパク尿発現のリスク因子を調査した。また、タンパク尿に対する RAS 阻害薬の腎保護効果についても評価した。

1-2. 方法

1-2-1. 対象患者と評価項目

2012 年 9 月 1 日から 2020 年 10 月 31 日の間に神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科で AXT の単剤療法または免疫チェックポイント阻害薬との併用療法を開始した 20 歳以上の RCC 患者を対象とした。尿検査のデータが不十分な患者(n=16)および AXT 開始後の観察機関が 1 ヶ月未満の患者 (n=6) を除外した (Figure 1)。その後、試験紙法でベースラインのタンパク尿 $\geq 2+$ の患者を除外した (n=8)。

本研究の主要評価項目は AXT 投与進行 RCC 患者でグレード 2 以上のタンパク尿を発症する危険因子とした。副次的評価項目として、タンパク尿増悪の危険因子、および危険因子とタンパク尿の累積発生率との関連とした。

本研究は神戸市立医療センター中央市民病院の倫理委員会によって承認され (承認番号: zn210301)、ヘルシンキ宣言に従って実施した。

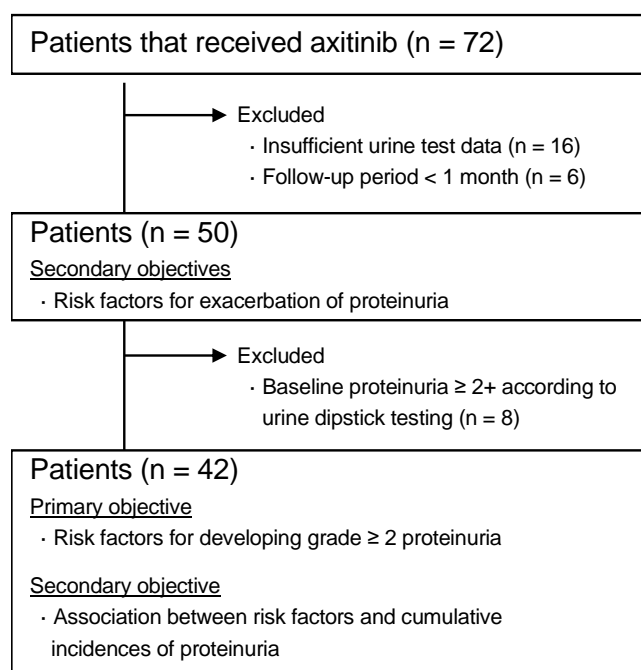


Figure 1 Study diagram

1-2-2. 調査項目

電子カルテを用いて以下の項目を調査した。タンパク尿、年齢、性別、体重、体表面積、Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータス (ECOG PS)、腎摘除術歴、血清クレアチニン、eGFR、SBP、血圧に影響を与える薬剤 (RAS 阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬およびアルファ遮断薬またはベータ遮断薬)、糖尿病、サイトカイン療法歴、および分子標的治療薬投与歴。eGFR は日本腎臓学会が開発した式²³⁾を用いて計算した。タンパク尿の重症度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) バージョン 5.0 に基づいて評価した。データのカットオフ日は 2020 年 12 月 31 日とした。

1-2-3. 統計解析

カテゴリーデータはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。連続データは中央値 (四分位範囲) として表し、Mann-Whitney U 検体を用いてグループを比較した。グレード 2 以上のタンパク尿の発生およびタンパク尿増悪の危険因子は多変量 Cox 比例ハザードモデルを使用して特定した。AXT 開始時の降圧薬の使用に応じて、アンギオテンシン受容体拮抗薬またはアンギオテンシン変換酵素阻害薬の使用者 (RAS 阻害薬使用者群)、RAS 阻害薬を服用していない降圧薬使用者 (非 RAS 阻害薬使用者群)、および降圧薬を使用していない患者 (非使用者群) の 3 つの群に分けた²⁰⁻²¹⁾。変数間の相関が回帰分析の不正確性につながるため、変数の多重共線性を調べた (相関係数 $|r| \geq 0.7$)。オーバーフィッティングを避けるために、共変量は 2 つの変数に制限し、臨床評価と以前の研究に基づいて、AXT 開始時にあったタンパク尿と降圧薬の使用とした。グレード 2 以上のタンパク尿の累積発生率は、カプラン・マイヤー法を用いてログランク検定を行った。すべての統計分析は、JMP 13.2.1 (SAS Institute Inc. 米国ノースカロライナ州キャリー) および EZR 1.41 (埼玉医療センター、自治医科大学)²⁴⁾ を使用し、両側検定で $p < 0.05$ を統計的に有意とした。降圧薬使用群間のグレード 2 以上のタンパク尿の累積発生率の比較では、ボンフェローニ補正を適用し、各群と非使用群の間の有意水準を決定した ($p < 0.025$)。

1-3. 結果

1-3-1. 患者背景

2012 年 9 月から 2020 年 10 月までの間に 72 人の RCC 患者が AXT による治療を開始し、そのうち 50 人が本研究に登録された (Figure 1)。患者を RAS 阻害薬使用者 (n = 23)、非 RAS 阻害薬使用者 (n = 11)、および非使用者 (n = 16) の 3 群に分けた (Table 1)。尿試験紙検査で 22 人 (44.0%) の患者にベースラインで 1+ を超えるタンパク尿を認めた。RAS 阻害薬を服用していた群、RAS 阻害薬以外の降圧薬を服用していた群、および降圧薬を服用していなかった群における、これらタンパク尿を認めた患者の割合は、それぞれ 14 人 (60.9%)、4 人 (25.0%) および 4 人 (36.4%) で、有意差は認められなかった ($p=0.078$)。AXT は、一次治療、二次治療、三次治療またはそれ以降の全身治療として、それぞれ 9 人 (18.0%)、12 人 (24.0%)、29 人 (58.0%) の患者に投与されていた。AXT の用量は原則として 1 日 10 mg から開始され、忍容性により変更された。34 人 (68.0%) の患者が、RAS 阻害薬 (n = 23)、カルシウムチャネル遮断薬 (n = 24)、またはその他 (n = 11) からなる 1 つまたは複数の降圧薬が同時に投与されていた。

尿試験紙検査でベースラインタンパク尿 < 2+ の 42 人の患者背景を Table 2 に示す。尿試験紙検査で 14 人 (33.3%) の患者がベースラインでタンパク尿 1+ であった。RAS 阻害薬を服用していた群、RAS 阻害薬以外の降圧薬を服用していた群、および降圧薬を服用していなかった群における、これらの患者の割合は、それぞれ 8 人 (47.1%)、4 人 (36.4%) および 2 人 (14.3%) で、有意差は認められなかった ($p=0.205$)。28 人 (66.7%) の患者が 1 つまたは複数の降圧薬を併用していた。RAS 阻害薬使用者群と非 RAS 阻害薬使用者群のタンパク尿を有する患者の割合はそれぞれ 47.1、36.4% で、統計的な差はなかった。

Table 1 Characteristics of patients in the present study

Characteristics	All patients (n = 50)	Non-user (control) (n = 16)	RAS inhibitor user (n = 23)	Non-RAS inhibitor user (n = 11)
Age (years), median (IQR)	67 (62–73)	64 (61–71)	69 (60–74)	68 (65–74)
Male sex, n (%)	39 (78.0%)	13 (81.3%)	17 (73.9%)	9 (81.8%)
Weight (kg), median (IQR)	60.0 (51.8–70.0)	59.0 (48.5–64.5)	59.9 (49.0–73.0)	67.0 (59.0–71.0)
Body surface area (m ²), median (IQR)	1.67 (1.52–1.81)	1.65 (1.49–1.77)	1.62 (1.48–1.79)	1.81 (1.61–1.84)
ECOG PS, n (%)				
0	21 (42.0%)	7 (43.8%)	10 (43.5%)	4 (36.4%)
1	24 (48.0%)	9 (56.3%)	10 (43.5%)	5 (45.5%)
2	5 (10.0%)	0 (0%)	3 (13.0%)	2 (18.2%)
Histologic subtype				
Clear cell carcinoma	47 (94.0%)	13 (81.3%)	23 (100%)	11 (100%)
Others	3 (6.0%)	3 (18.7%)	0 (0%)	0 (0%)
IMDC risk group				
Favorable	17 (34.0%)	5 (31.3%)	7 (30.4%)	5 (45.5%)
Intermediate	30 (60.0%)	11 (68.8%)	14 (60.9%)	5 (45.5%)
Poor	2 (4.0%)	0 (0%)	2 (8.7%)	0 (0%)
Unknown	1 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9.1%)
Prior nephrectomy, n (%)	40 (80.0%)	13 (81.3%)	17 (73.9%)	10 (90.9%)
Pre-existing proteinuria, n (%)	22 (44.0%)	4 (25.0%)	14 (60.9%)	4 (36.4%)
eGFR, n (%)				
<45 mL/min/1.73 m ²	15 (30.0%)	1 (6.3%)	9 (39.1%)	5 (45.5%)
45–59 mL/min/1.73 m ²	18 (36.0%)	5 (31.3%)	9 (39.1%)	4 (36.4%)
≥60 mL/min/1.73 m ²	17 (34.0%)	10 (62.5%)	5 (21.7%)	2 (18.2%)
SBP (mmHg)	130 (120–135)	130 (121–140)	130 (120–139)	126 (115–130)
Use of antihypertensive agents, n (%)	34 (68.0%)	0 (0%)	23 (100%)	11 (100%)
RAS inhibitor	23 (46.0%)	0 (0%)	23 (100%)	0 (0%)
Calcium channel blocker	24 (48.0%)	0 (0%)	14 (60.9%)	10 (90.9%)
Other drugs	11 (22.0%)	0 (0%)	9 (39.1%)	2 (18.2%)
Comorbid with diabetes, n (%)	13 (26.0%)	2 (14.3%)	8 (36.4%)	3 (27.3%)
Line of therapy				
1 st	9 (18.0%)	2 (12.5%)	4 (17.4%)	3 (27.3%)
2 nd	12 (24.0%)	5 (31.3%)	6 (26.1%)	1 (9.1%)
3 rd	13 (26.0%)	5 (31.3%)	6 (26.1%)	2 (18.2%)
4th or later	16 (32.0%)	4 (25.0%)	7 (30.4%)	5 (45.5%)
Prior cytokine therapy, n (%)	23 (46.0%)	8 (50.0%)	10 (43.5%)	5 (45.5%)
Prior targeted therapy, n (%)				
Sunitinib	20 (40.0%)	6 (37.5%)	8 (34.8%)	6 (54.6%)
Everolimus	10 (20.0%)	4 (25.0%)	5 (21.7%)	1 (9.1%)
Sorafenib	10 (20.0%)	2 (12.5%)	6 (26.1%)	2 (18.2%)
Pazopanib	10 (20.0%)	3 (18.7%)	5 (21.7%)	2 (18.2%)
Temsirolimus	2 (4.0%)	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (9.1%)
Prior ICI, n (%)	4 (8.0%)	1 (6.3%)	2 (8.7%)	1 (9.1%)
Axitinib monotherapy	43 (86.0%)	15 (93.8%)	19 (82.6%)	9 (81.8%)
Axitinib and ICI combination therapy	7 (14.0%)	1 (6.3%)	4 (17.4%)	2 (18.2%)
Duration of axitinib treatment, months (IQR)	7.3 (2.7–13.9)	7.8 (1.9–14.4)	6.5 (2.5–16.2)	8.6 (3.2–13.1)

IQR, interquartile range; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SBP, systolic blood pressure; RAS, renin-angiotensin system; ICI, immune checkpoint inhibitor

Table 2 Patient characteristics in 42 patients with baseline proteinuria <2+ detected by urine dipstick test

Characteristics	All patients (n = 42)	Non-user (control) (n = 14)	RAS inhibitor user (n = 17)	Non-RAS inhibitor user (n = 11)
Age (years), median (IQR)	66 (61–74)	64 (60–69)	67 (59–81)	68 (65–74)
Male sex, n (%)	34 (81.0%)	11 (78.6%)	14 (82.4%)	9 (81.8%)
Weight (kg), median (IQR)	60.0 (51.8–71.0)	59.0 (47.5–65.8)	59.9 (49.5–75.0)	67.0 (59.0–71.0)
Body surface area (m ²), median (IQR)	1.67 (1.52–1.83)	1.65 (1.48–1.77)	1.62 (1.50–1.90)	1.81 (1.61–1.84)
ECOG PS, n (%)				
0	18 (42.9%)	6 (42.9%)	8 (47.1%)	4 (36.4%)
1	19 (45.2%)	8 (57.1%)	6 (35.3%)	5 (45.5%)
2	5 (11.9%)	0 (0%)	3 (17.6%)	2 (18.2%)
Histologic subtype				
Clear cell carcinoma	40 (95.2%)	12 (85.7%)	17 (100%)	11 (100%)
Others	2 (4.8%)	2 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)
IMDC risk group				
Favorable	13 (31.0%)	4 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (45.5%)
Intermediate	26 (61.9%)	10 (71.4%)	11 (64.7%)	5 (45.5%)
Poor	2 (4.8%)	0 (0%)	2 (11.8%)	0 (0%)
Unknown	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9.1%)
Prior nephrectomy, n (%)	35 (83.3%)	12 (85.7%)	13 (76.5%)	10 (90.9%)
Pre-existing proteinuria, n (%)	14 (33.3%)	2 (14.3%)	8 (47.1%)	4 (36.4%)
eGFR, n (%)				
<45 mL/min/1.73 m ²	11 (26.2%)	0 (0%)	6 (35.3%)	5 (45.5%)
45–59 mL/min/1.73 m ²	15 (35.7%)	5 (35.7%)	6 (35.3%)	4 (36.4%)
≥60 mL/min/1.73 m ²	16 (38.1%)	9 (64.3%)	5 (29.4%)	2 (18.2%)
SBP (mmHg)	128 (120–135)	129 (120–138)	130 (120–140)	126 (115–130)
Use of antihypertensive agents, n (%)				
RAS inhibitor	28 (66.7%)	0 (0%)	17 (100%)	11 (100%)
Calcium channel blocker	17 (40.5%)	0 (0%)	17 (100%)	0 (0%)
Other drugs	20 (47.6%)	0 (0%)	10 (58.8%)	10 (90.9%)
Comorbid with diabetes, n (%)	6 (14.3%)	0 (0%)	4 (23.5%)	2 (18.2%)
Line of therapy				
1st	10 (23.8%)	2 (14.3%)	5 (29.4%)	3 (27.3%)
2nd	7 (16.7%)	1 (7.1%)	3 (17.6%)	3 (27.3%)
3rd	11 (26.2%)	5 (35.7%)	5 (29.4%)	1 (9.1%)
4th or later	11 (26.2%)	4 (28.6%)	5 (29.4%)	2 (18.2%)
Prior cytokine therapy, n (%)	13 (31.0%)	4 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (45.5%)
Prior targeted therapy, n (%)	20 (47.6%)	8 (57.1%)	7 (41.2%)	5 (45.5%)
Sunitinib	18 (47.6%)	6 (42.9%)	6 (35.3%)	6 (54.6%)
Everolimus	7 (16.7%)	3 (21.4%)	3 (17.6%)	1 (9.1%)
Sorafenib	7 (16.7%)	2 (14.3%)	3 (17.6%)	2 (18.2%)
Pazopanib	6 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (11.8%)	2 (18.2%)
Temsirolimus	2 (4.8%)	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (9.1%)
Prior ICI, n (%)	2 (4.8%)	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (9.1%)
Axitinib monotherapy	36 (85.7%)	13 (92.9%)	14 (82.4%)	9 (81.8%)
Axitinib and ICI combination therapy	6 (14.3%)	1 (7.1%)	3 (17.6%)	2 (18.2%)
Duration of axitinib treatment, months (IQR)	8.2 (3.1–13.9)	7.8 (2.0–15.6)	7.7 (3.7–16.1)	8.6 (3.2–13.1)

IQR, interquartile range; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SBP, systolic blood pressure; RAS, renin-angiotensin system; ICI, immune checkpoint inhibitor

1-3-2. 蛋白尿の発現率と危険因子

50 人の患者のうち 38 人 (76.0%) にタンパク尿のグレードの悪化があった (Table 3)。多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、RAS 阻害薬以外の降圧薬を服用している群はグレードの悪化と有意に関連していた (ハザード比 [HR] 5.21、95% 信頼区間 [CI] 1.99–14.17、 $P = 0.001$)。一方、RAS 阻害薬使用者群はグレードの悪化と有意な関連はなかった (HR: 1.32、95%CI: 0.56–3.26、 $p = 0.531$) (Table 4)。なお、変数間の多重共線性を確認し、相関係数 $|r| \geq 0.7$ となる変数は認めなかった。

AXT 治療開始後のタンパク尿のグレード悪化の累積発生率のカプラン・マイヤー曲線を Figure 2 に示す。グレード悪化の累積発生率は、非 RAS 阻害薬使用者群で非使用者群よりも有意に高かった ($p = 0.002$)。一方、RAS 阻害薬使用者群と非使用者群の間には有意差はなかった ($p = 0.719$)。また、非 RAS 阻害薬使用者群で RAS 阻害薬使用者群より有意に高かった ($p < 0.001$)。

Table 3 Relationship between grades of proteinuria at baseline and after starting axitinib treatment

Proteinuria at baseline	Proteinuria after starting axitinib treatment			
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Grade 0 (n = 28)	5	11	12	0
Grade 1 (n = 14)	0	3	10	1
Grade 2 (n = 8)	0	0	4	4

Shaded cells show the number of patients with exacerbated grade of proteinuria (38/50, 76.0%) after starting axitinib treatment.

Table 4 Multivariate Cox proportional hazards model for exacerbated grade of proteinuria in patients receiving axitinib (n = 50)

Variables	Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>p</i> -value
Antihypertensive agents		
Non-user (control)	1.00	–
RAS inhibitor user	1.32 (0.56–3.26)	0.531
Non-RAS inhibitor user	5.21 (1.99–14.17)	0.001
Pre-existing proteinuria	0.74 (0.35–1.55)	0.430

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; RAS, renin-angiotensin system.

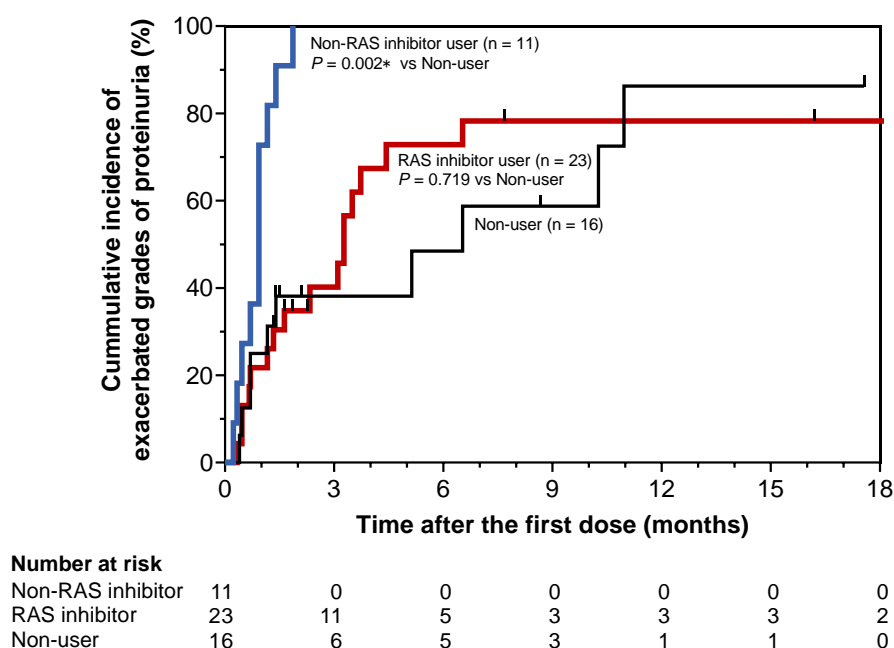


Figure 2 Kaplan–Meier curve for cumulative incidence of exacerbated grade of proteinuria

Cumulative incidences of exacerbated grade of proteinuria in 50 patients were compared among the RAS inhibitor user, non-RAS inhibitor user, and non-user groups. *, Statistically significant after adjustment using the Bonferroni correction ($P < 0.025$ for log-rank test). RAS, renin-angiotensin system.

ベースラインのタンパク尿が 2+ 未満の 42 人の患者のうち、AXT 治療中にグレード 1、2、および 3 のタンパク尿が 14 (21.4%)、22 (54.8%)、および 1 (4.8%) の患者で見られた。多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いてグレード 2 以上のタンパク尿を発症する危険因子を検討したところ、非 RAS 阻害薬使用群 (HR: 7.52、95% CI: 2.29 – 29.19、 $p = 0.001$)、および既存のタンパク尿患者 (HR: 2.98、95% CI: 1.17 – 7.60、 $p = 0.022$) が有意に関連していた (Table 5)。なお、変数間の多重共線性を確認し、相関係数 $|r| \geq 0.7$ となる変数は認めなかった。

非使用者群、RAS 阻害薬使用者群、および非 RAS 阻害薬使用者群、ならびにベースラインで既存のタンパク尿がある患者とない患者における各グレードのタンパク尿の発生率を Table 6 に示した。グレード 2 以上のタンパク尿の発生率は、非使用者、RAS 阻害薬使用者、および非 RAS 阻害薬使用者群の間で有意に異なっていた [28.6% (4/14)、58.8% (10/17)、および 81.8% (9/11)、それぞれ; $p = 0.030$]。また、既存のタンパク尿がある患者とない患者の間でも有意な差が認められた [78.6% (11/14) vs. 42.9% (12/28)、 $p = 0.048$]。

Table 5 Multivariate Cox proportional hazards model for development of grade 2 proteinuria in patients receiving axitinib (n = 42)

Variables	Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>p</i> -value
Antihypertensive agents		
Non-user (control)	1.00	—
RAS inhibitor user	1.77 (0.54–6.88)	0.352
Non-RAS inhibitor user	7.52 (2.29–29.19)	0.001
Pre-existing proteinuria	2.98 (1.17–7.60)	0.022

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; RAS, renin-angiotensin system.

Table 6 Incidences of proteinuria in patients receiving axitinib

		Grade			
Variables	n	0	1	2	3
Use of antihypertensive agents					
Non-user (control)	14	4 (28.6%)	6 (42.9%)	4 (28.6%)	0 (0%)
RAS inhibitor user	17	1 (5.9%)	6 (35.3%)	9 (52.9%)	1 (5.9%)
Non-RAS inhibitor user	11	0 (0%)	2 (18.2%)	9 (81.8%)	0 (0%)
Pre-existing proteinuria					
Yes	14	0 (0%)	3 (21.4%)	10 (71.4%)	1 (7.1%)
No	28	5 (17.9%)	11 (39.3%)	12 (42.9%)	0 (0%)

RAS, renin-angiotensin system.

AXT 開始後のタンパク尿累積発生率のカプラン・マイヤー曲線を Figure 3 に示す。グレード 2 以上のタンパク尿を発症する累積発生率 (Figure 3A) は、非 RAS 阻害薬使用者群で非使用者群よりも有意に高かった ($p=0.001$)。一方、RAS 阻害薬使用者群と非使用者群の間に有意差はなかったが、RAS 阻害薬使用者群で高い傾向にあった ($p=0.079$)。また、非 RAS 阻害薬使用者群で RAS 阻害薬使用者群よりも高い傾向が認められた ($p=0.026$)。グレード 2 以上のタンパク尿を発症する累積発生率 (Figure 3B) は、ベースライン時にタンパク尿がある患者の方が、ない患者よりも有意に高かった ($p=0.010$)。

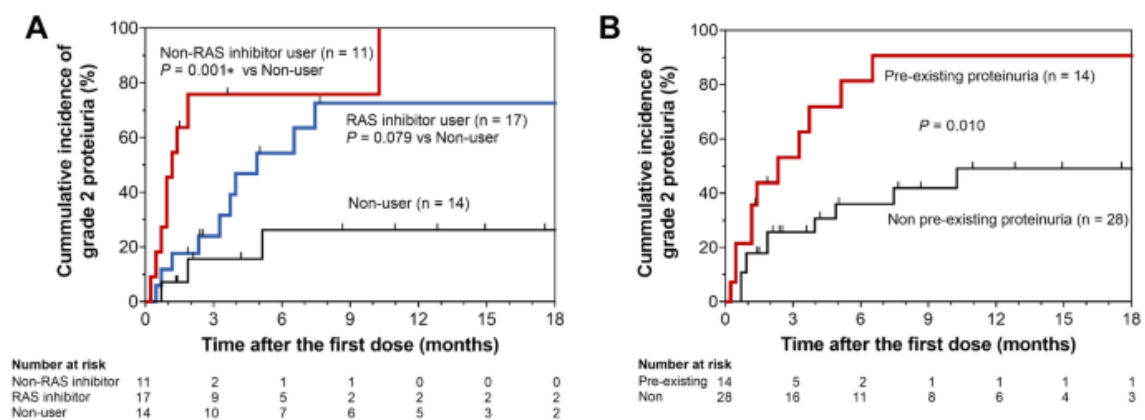


Figure 3 Kaplan–Meier curves for the cumulative incidence of grade 2 proteinuria in patients with renal cell carcinoma receiving axitinib. Cumulative incidence of grade 2 proteinuria was compared (A) among the RAS inhibitor user, non-RAS inhibitor user, and non-user groups and (B) between patients with and without pre-existing proteinuria.

*Statistically significant after adjustment using Bonferroni correction ($p < 0.025$ for log-rank test). RAS, renin–angiotensin system.

1-4. 考察

本研究から AXT 投与 RCC 患者においてグレード 2 以上のタンパク尿を発症するリスクは、ベースラインでタンパク尿のある患者と非 RAS 阻害薬使用者群で有意に高いことが示された。一方、RAS 阻害薬使用者群では有意ではないが、高い傾向にあった。我々の知る限り、これは実際の臨床現場で VEGFR-TKI の投与を受けているがん患者のタンパク尿の危険因子に関する最初の研究である。

パゾパニブまたはスニチニブを投与された転移性 RCC 患者 (n = 1392) を対象とした 2 つの第 III 相無作為対照試験のデータのプール解析では、アジア系民族、糖尿病、高血圧、既存のタンパク尿、および腎摘出術歴がタンパク尿の重大なリスク因子であることが報告されている¹⁹⁾。本研究では患者数が少ないため、タンパク尿の潜在的な危険因子の 1 つとして、ベースラインの腎機能低下を採用していない。本研究において既存のタンパク尿は、グレード 2 以上のタンパク尿を発症する重大な危険因子であった。

我々の研究の新しい発見は、ベースラインで RAS 阻害薬を併用して治療された患者は、経口 VEGFR-TKI の有害事象であるタンパク尿のリスクが有意に低下したことである。また非 RAS 阻害薬使用者群は、非使用者群と比較してグレード 2 以上のタンパク尿を発症するリスクの有意な減少を示さなかった。ベースラインで RAS 阻害薬を併用すると、ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトなどの VEGF 経路を標的とするモノクローナル抗体の静脈内投与を受けている患者のタンパク尿のリスクが、大幅に低下することが報告されている²⁰⁻²²⁾。CKD 患者の対照試験では、RAS 阻害薬はタンパク尿を約 35 ~ 40 % 減少させ、他の降圧薬と比べ効果的であったとの報告がある²⁵⁻²⁶⁾。RAS 阻害薬による腎保護のメカニズムは、腎血行動態効果と非血行動態効果の両方が関与している可能性がある²⁷⁾。VEGFR-TKI の投与を受けている患者の高血圧に対し RAS 阻害薬を用いることは、タンパク尿発症抑制の重要な選択肢になる可能性がある。

本研究の限界は、第一に、単一施設の小規模なレトロスペクティブ研究である。第二に、対象患者は TKI 治療の最初の治療ラインからその後のラインまで含まれている。第三に、最近の研究では、尿タンパク/クレアチニン比 (UPCR) を評価することが、VEGFR-TKI の投与を受けている進行性 RCC 患者のタンパク尿の評価に適切である可能性が報告されているが²⁸⁾、本研究では UPCR を使用していない。最後に、レトロスペクティブな観察研究デザインに基づいて、24 時間の尿タンパク質を正確に定量化していないことがあげられる。そのため、私たちの予備的な調査結果はさらなる研究で確認する必要があると考える。

1-5. 結論

本研究では、単剤または免疫チェックポイント阻害薬との併用で、AXT が投与されている RCC 患者におけるグレード 2 以上のタンパク尿の発症リスクを調査した。本研究からベースラインで既存のタンパク尿を有する患者および高血圧症の合併が、グレード 2 以上のタンパク尿の発症と有意に関連し、RAS 阻害薬を使用することでその発症を有意に低減させることが示唆された。今後、より多くの患者を対象とした前向き研究によって検証されることが期待される。

第二章 去勢抵抗性前立腺がん患者におけるエンザルタミド用量漸増法の安全性評価

2-1. 諸言

前立腺がん (PC) は、世界で最も一般的ながんの1つである²⁹⁾。2018 年には、世界中で 1,276,106 人の PC 患者が新たに診断され、358,989 人が死亡したと報告されている³⁰⁾。アジア諸国では、PC の患者数が近年増加しており、人口の高齢化や食生活の変化に関連している可能性が指摘されている³¹⁾。前立腺がんはアンドロゲン依存性腫瘍であるため、アンドロゲン除去療法が初期治療として広く使用されている。アンドロゲン除去療法は、ほとんどの患者で 1 ～ 2 年続く寛解をもたらすが、最終的に複数の機序によって去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) を発症する³²⁾。

CRPC の治療にドセタキセル (DTX) が使用されてきたが、近年、全生存期間 (OS) を改善した CRPC の治療薬として、細胞障害性抗がん剤 (カバジタキセル)、2 種類のアンドロゲンシグナル伝達阻害剤 (アビラテロン、エンザルタミド (ENZ))、免疫療法剤 (シプロイセル-T)、 α 線放出放射性医薬品 (塩化ラジウム (^{223}Ra)) の 5 剤が、米国食品医薬品局で承認された³³⁾。その中でも、ENZ はアンドロゲン受容体シグナル伝達経路の複数の段階を標的とするアンドロゲン受容体阻害剤であり³⁴⁾、日本では 2014 年に承認された。ENZ は DTX 投与後に増悪した CRPC 患者の OS を大幅に延長し³⁵⁾、化学療法を受けていない患者の OS と無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長した³⁶⁾。

ENZ では副作用として、血液毒性と感染症の発生率が低く、DTX よりも忍容性が高いように思われたが、当院では、ENZ 160 mg で治療開始した患者は副作用のためにしばしば中止が必要であった。そのため、半量の ENZ 80 mg で開始し、忍容性を確認後、徐々に 160 mg に増やす投与方法を行っている (用量漸増法)。しかし、用量漸増法の安全性と有効性のエビデンスはほとんどない。そこで我々は ENZ の用量漸増法の安全性と有効性を 160 mg の標準用量で開始した従来の投与方法と後方視的に比較、検証した。

2-2. 方法

2-2-1. 対象患者

2014 年 5 月から 2019 年 6 月の間に神戸市立医療センター中央市民病院（以下、当院）で ENZ を投与した CRPC 患者を対象とした。患者を標準群と用量漸増群の 2 群に分け、標準群では、患者は 160 mg の ENZ を 1 日 1 回経口投与され、継続困難な有害事象が発現した場合は、ENZ が減量された。一方、用量漸増群では、ENZ 80 mg を 1 日 1 回経口投与し、忍容性を確認しながら 120 mg、160 mg と順次増量した。ほとんどの場合、2 週間ごとに増量した。他の用量（40 または 120 mg）で ENZ を開始した患者は本研究から除外した。

電子カルテを用いて、年齢、グリーソンスコア、体重、ベースラインの ECOG PS、DTX 投与歴、ベースラインの前立腺特異抗原 (PSA) 値、およびベースラインの転移（骨、内臓、またはその両方）を後方視的に調査した。

本研究は当院の倫理委員会によって承認された（承認番号: kn200104）。

2-2-2. 評価項目

ENZ の投与量、ENZ に関連する有害事象、有害事象による ENZ の中止率、および標準群と用量漸増群における治療成功期間 (TTF) を評価した。有害事象は、CTCAE バージョン 4.0 を用いて評価した。TTF は ENZ の開始から何らかの原因による治療中止までの時間として定義した。

2-2-3. 統計解析

すべての統計解析は Easy R²⁴⁾(EZR ver.1.38) ソフトウェア（自治医科大学埼玉医療センター、埼玉）を使用した。治療開始後の ENZ 平均投与量の比較はスチューデント t 検定を、有害事象の発生率と 2 つのグループ間の中止率の比較はフィッシャーの直接確率検定を使用した。また、多変量ロジスティック回帰分析を使用して、有害事象のオッズ比 (OR) を算出した。Kaplan-Meier 法で TTF を推定、ログランク検定で比較し、単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比 (HR) を算出した。p < 0.05 を統計的に有意とした。

2-3. 結果

2-3-1. 患者背景

本研究に 107 人の患者が登録され、17 人が標準群、90 人が用量漸増群であった。患者背景を Table 7 に示す。標準群と用量漸増群の年齢（中央値）は、それぞれ 70.5、78 歳、体重（中央値）は 63.0、60.6 kg、グリーソンスコア（中央値）は 7.5、9、ENZ 開始時の PSA（中央値）は 49.2、8.04 ng/mL であった。標準群に比べ用量漸増群は、年齢が有意に高く、DTX 治療歴の割合が低く、PSA が低値であった。

Table 7 Patient characteristics in the present study

	Standard group (n = 17)	Dose-escalation group (n = 90)	p-value
Age	70.5 (63-84)	78 (64-93)	0.031
Body Weight	63.0 (47.0-77.7)	60.6 (41.0-90.3)	0.269
		Unknown 4	
Gleason Score	7.5 (6-9)	9 (6-10)	0.055
	Unknown 1	Unknown 3	
PS 2-3	3 (17.6%)	11 (12.2)	0.695
	Unknown 1	Unknown 8	
Baseline metastasis (bone and visceral)	13 (76.3%)	51 (56.7%)	0.179
Bone only	7 (41.2%)	40 (44.4%)	1.000
Visceral only	2 (11.8%)	1 (1.1%)	0.065
Bone and visceral	4 (23.5%)	10 (11.1%)	0.231
Previous DTX	11 (64.7%)	23 (25.6%)	0.003
Baseline PSA at start ENZ	49.2 (1.67-1930)	8.04 (0.27-719)	0.023

Bold values indicate statistical significance $p < 0.05$. Median (range) or n (%).

PS = performance status; DTX = docetaxel; PSA = prostate-specific antigen; ENZ = enzalutamide

ENZ 開始後 1、3、6、9、および 12 ヶ月の両群の ENZ 投与量を Table 8 に示す。用量漸増群の 1 ヶ月後の ENZ 平均投与量は、標準群よりも有意に低かったが、3 ヶ月以降では有意な差は認められなかった。

Table 8 Mean dosage of ENZ after starting treatment

	Standard group (n = 17)	Dose-escalation group (n = 90)	p-value
1 month	142.5 (n = 16)	117.2 (n = 85)	0.007
3 months	128.0 (n = 10)	128.3 (n = 72)	0.980
6 months	145.0 (n = 8)	133.3 (n = 57)	0.418
9 months	150.0 (n = 8)	133.3 (n = 48)	0.243
1 year	148.6 (n = 5)	131.1 (n = 36)	0.283

Bold values indicate statistical significance $p < 0.05$. ENZ = enzalutamide

2-3-2. 有害事象

有害事象のフォローアップ期間の中央値は標準群で 10.4 ヶ月、用量漸増群で 10.2 ヶ月であった。両群の有害事象を Table 9 に示す。

有害事象（全てのグレード）は標準群で 15 人 (88.2%)、用量漸増群で 57 人 (63.3%) の患者で認められた ($p = 0.051$)。食欲不振は、標準群と用量漸増群でそれぞれ 10 人 (58.8%) と 16 人 (17.8%) の患者に認められた ($p = 0.001$)。同様に、疲労は、標準群と用量漸増群でそれぞれ 15 人 (88.2%) と 38 人 (20.0%) で認められた ($p < 0.001$)。

グレード 3 以上の有害事象は標準群で 4 人 (23.5%)、用量漸増群で 6 人 (6.7%) の患者で認められた ($p = 0.051$)。グレード 3 の疲労は標準群で 3 人 (17.6%)、用量漸増群で 1 人 (1.1%) であった ($p = 0.012$)。有害事象による ENZ の中止は標準群で 6 人 (35.3%)、用量漸増群で 11 人 (12.2%) の患者であった ($p = 0.028$)。両群において、重度の有害事象または有害事象による中止は、主に 3 ヶ月以内に認められた。グレード 3 以上の有害事象があった 10 人のうち 9 人 (90%) は ENZ 開始後 3 ヶ月以内に発現し、有害事象による中止があった 17 人のうち 12 人 (71%) は 3 ヶ月以内に中止されていた。

Table 9 Adverse events related to ENZ in all periods

	Standard group (n = 17)	Dose-escalation group (n = 90)	p-value
Any grade adverse events			
All	15 (88.2%)	57 (63.3%)	0.051
Nausea	3 (17.6%)	6 (6.7%)	0.152
Anorexia	10 (58.8%)	16 (17.8%)	0.001
Fatigue	15 (88.2%)	38 (20.0%)	<0.001
Hypertension	2 (11.8%)	14 (15.6%)	1.000
hot flash	2 (11.8%)	6 (6.7%)	0.610
Other (insomnia, hepatic dysfunction, rash, etc.)	6 (35.3%)	15 (16.7%)	0.097
Grade ≥3 adverse events			
All	4 (23.5%)	6 (6.7%)	0.051
Fatigue	3 (17.6%)	1 (1.1%)	0.012
Hypertension	2 (11.8%)	5 (5.6%)	0.308
Discontinuation of ENZ due to adverse events			
	6 (35.3%)	11 (12.2%)	0.028

Bold values indicate statistical significance $p < 0.05$.

ENZ = enzalutamide.

患者の特性を調整するために、次の変数を使用して多変量ロジスティック回帰分析を行った：年齢、ECOG PS、DTX 投与歴、ベースラインの転移（骨および内臓）、および ENZ 用量漸増法。その結果を Table 10 に示した。ENZ 用量漸増群において全グレードおよびグレード 3 以上の有害事象のリスクが、標準群より有意に低かった [全グレード (OR: 0.13、95% CI: 0.02 - 0.71、 $p = 0.019$)、グレード 3 以上 (OR: 0.12、95% CI: 0.02 - 0.72、 $p = 0.021$)]。有害事象による中止のリスクは、用量漸増群の方が低い傾向にあった (OR: 0.26、95% CI: 0.06 - 1.11、 $p = 0.070$)。

Table 10 Logistic regression analysis of adverse event and discontinuation due to adverse event

			Univariate		Multivariate	
Factor			Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Any grade adverse events						
Age ≥ 75	yes	42 (71.2%)	1.48	0.342	1.92	0.203
	no	30 (62.5%)	(0.66-3.34)		(0.70-5.27)	
ECOG PS ≥ 2	yes	11 (78.6%)	1.83	0.381	2.65	0.202
	no	56 (66.7%)	(0.47-7.11)		(0.59-11.80)	
History of DTX dosing	yes	22 (64.7%)	0.84	0.698	0.577	0.33
	no	50 (68.5%)	(0.36-1.99)		(0.19-1.74)	
Baseline metastasis (bone and visceral)	yes	40 (62.5%)	0.57	0.200	0.478	0.138
	no	32 (74.4%)	(0.24-1.34)		(0.18-1.27)	
ENZ dose-escalation	yes	57 (63.3%)	0.23	0.061	0.13	0.019
	no	15 (88.2%)	(0.05-1.07)		(0.02-0.71)	
Grade ≥ 3 adverse events						
Age ≥ 75	yes	5 (8.5%)	0.80	0.732	1.18	0.851
	no	5 (10.4%)	(0.22-2.93)		(0.20-6.91)	
ECOG PS ≥ 2	yes	0	<0.01	0.992	<0.01	0.992
	no	10 (11.9%)	(0.00-Inf)		(0.00-Inf)	
History of DTX dosing	yes	3 (8.8%)	0.91	0.899	0.793	0.811
	no	7 (9.6%)	(0.22-3.77)		(0.12-5.29)	
Baseline metastasis (bone and visceral)	yes	4 (6.2%)	0.41	0.190	0.327	0.163
	no	6 (14.0%)	(0.11-1.55)		(0.07-1.57)	
ENZ dose-escalation	yes	6 (6.7%)	0.23	0.040	0.12	0.021
	no	4 (23.5%)	(0.06-0.94)		(0.02-0.72)	
Discontinuation of ENZ due to adverse events						
Age ≥ 75	yes	9 (15.3%)	0.90	0.842	2.30	0.246
	no	8 (16.7%)	(0.32-2.54)		(0.56-9.43)	
ECOG PS ≥ 2	yes	4 (28.6%)	2.65	0.148	2.07	0.317
	no	11 (13.1%)	(0.71-9.95)		(0.50-8.62)	
History of DTX dosing	yes	8 (23.5%)	2.19	0.146	1.03	0.969
	no	9 (12.3%)	(0.76-6.29)		(0.24-4.40)	
Baseline metastasis (bone and visceral)	yes	14 (21.9%)	3.73	0.049	3.31	0.104
	no	3 (7.0%)	(1.00-13.90)		(0.78-14.10)	
ENZ dose-escalation	yes	11 (12.2%)	0.26	0.023	0.26	0.070
	no	6 (35.3%)	(0.08-0.83)		(0.06-1.11)	

Bold values indicate statistical significance $p < 0.05$.

ENZ = enzalutamide.

2-3-3. 治療成功期間

両群の TTF の Kaplan・マイヤー曲線を Figure 4 に示す。TTF の中央値は、標準群で 10.4 カ月 (95% CI: 2.6 - 31.3 カ月)、用量漸増群で 18.0 カ月 (95% CI: 11.5 - 22.8 カ月) であった ($p = 0.653$)。標準群と用量漸増群の間で TTF に有意な差は認められなかった。

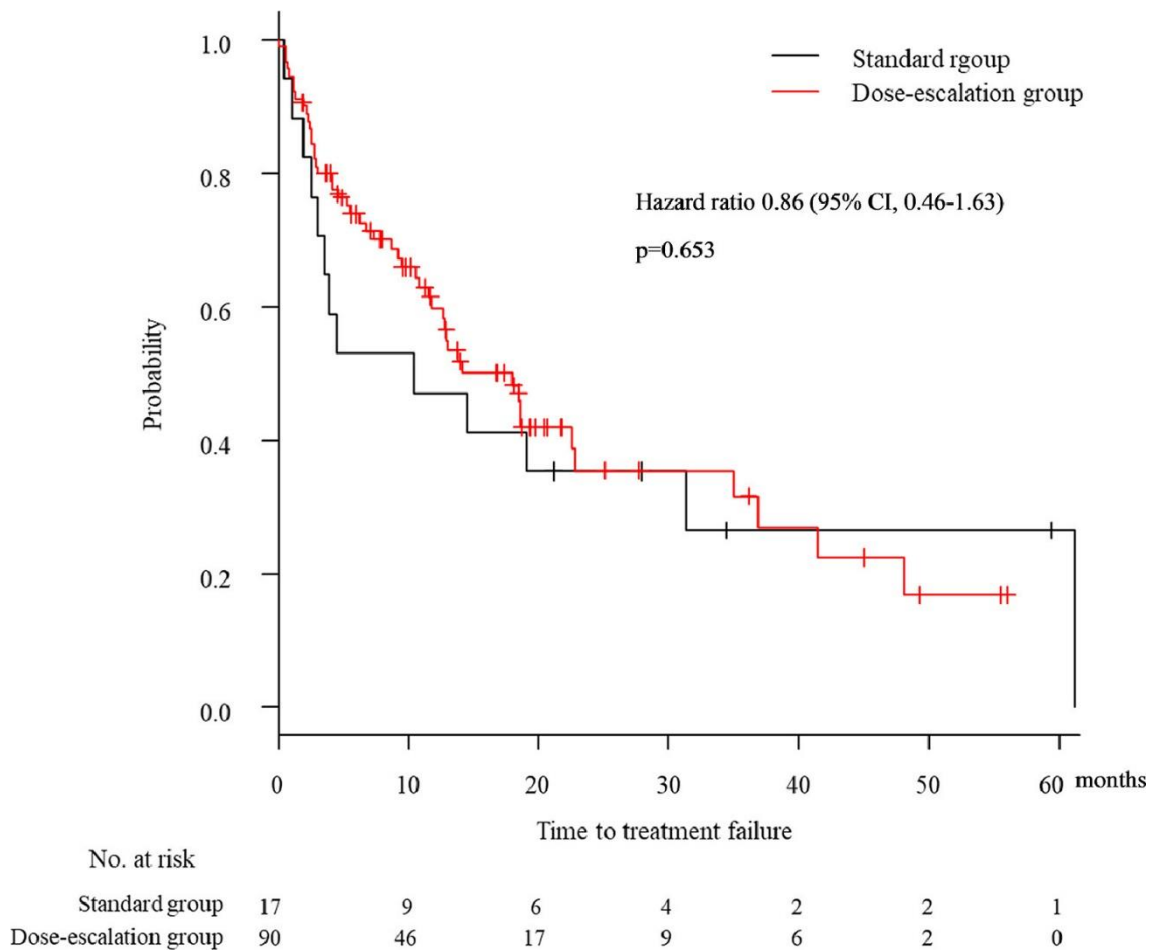


Figure 4 Time to treatment failure (TTF) of ENZ

TTF の Cox 比例ハザードモデルで、次の変数を使用し患者の背景を調整した：年齢、ECOG PS、DTX 投与歴、ベースラインの転移（骨および内臓）、および ENZ 用量漸増法。単変量および多変量 Cox 比例ハザード分析の結果を Table 11 に示す。単変量解析では、ECOG PS \geq 2、DTX 投与歴、ベースラインの転移（骨および内臓）が TTF に有意な影響を与えた。多変量解析では、ECOG PS \geq 2 が影響因子であることが示された。ENZ の用量漸増法は、単変量解析または多変量解析のいずれにおいても TTF に有意な影響を与えなかった（単変量解析；p = 0.654、多変量解析；p = 0.194）。

Table 11 Univariate and multivariate Cox proportional hazard analysis for TTF

	n/total	Univariate		Multivariate	
		Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Age \geq 75	59/107	0.66 (0.40-1.10)	0.113	0.72 (0.38-1.34)	0.297
ECOG PS \geq 2	14/98	2.30 (1.18-4.47)	0.015	2.38 (1.14-5.0)	0.022
History of DTX dosing	34/107	2.32 (1.40-3.86)	0.001	1.68 (0.90-3.14)	0.107
Baseline metastasis (bone and visceral)	64/107	2.15 (1.19-3.88)	0.011	1.81 (0.95-3.43)	0.069
ENZ dose-escalation	90/107	0.66 (0.46-1.63)	0.654	0.60 (0.28-1.30)	0.194

Bold values indicate statistical significance p < 0.05.

ENZ = enzalutamide.

2-4. 考察

本研究は、CRPC 患者における ENZ の用量漸増法の安全性を評価した最初の研究である。本研究では、用量漸増群の患者は ENZ を 80mg で開始し、忍容性を確認しながら用量を漸増した。これらの患者は、標準群よりも全てのグレードの有害事象のリスクが有意に少なく、グレード 3 以上の有害事象のリスクも有意に少なかった。また、有害事象による中止のリスクは、用量漸増群の方が低い傾向にあった。標準群と用量漸増群の間で TTF に有意な差はなかった。

2 つの国際的なフェーズ 3 試験 (AFFIRM 試験³⁵⁾および PREVAIL 試験³⁶⁾では、有害事象による中止率はそれぞれ 8.0% および 6.0% であると報告されている。一方、寺田らは、実際の臨床診療における有害事象による中止率は 18% であったと報告している³⁷⁾。本研究における有害事象による中止率は、標準群と用量漸増群でそれぞれ 35.3% と 12.2% であった。これは標準用量の ENZ は、臨床現場では十分に許容されないことを示している。本研究における ENZ 平均投与量は、標準群と用量漸増群でそれぞれ投与開始後 1 ヶ月で 142.5 mg と 117.2 mg であったが、3 ヶ月では両群で 128 mg であった。さらに、重度の有害事象 (90%) または有害事象による中止 (71%) は、両群で主に 3 ヶ月以内に発現していた。これは治療の初期段階における ENZ 投与量の最適化が難しいことを示している。

用量漸増法は、他の分子標的薬でもその有用性が報告されている。切除不能な進行または再発の結腸直腸がんに対するレゴラフェニブの用量漸増法を評価するために、多施設第 II 相ランダム化非盲検試験が実施された³⁸⁾。用量漸増群の患者は、レゴラフェニブを標準用量 (160mg) の半量である 80mg から開始し、忍容性を確認しながら徐々に増量した。主要評価項目であるサイクル 3 を開始した患者の割合は、用量漸増群で標準群よりも有意に高かった (43% vs. 26%, $P = 0.043$)。この結果は、用量漸増法が標準群と同等の効果で、レゴラフェニブの投与方法を最適化するための代替アプローチとなる可能性を示している。ENZ の第 1 - 2 相試験では ENZ のさまざまな用量が検討され、グレード 3 - 4 の有害事象および有害事象による中止が用量依存的であることが報告された³⁹⁾。したがって、我々の結果は、ENZ の治療において、用量漸増法が最小の毒性で用量を最適化するための代替アプローチである可能性を示唆している。

一方、本研究では、標準群と用量漸増群間の患者背景にあるいくつかのバイアスを考慮する必要がある。第一に、用量漸増群は標準群より高齢の患者が多く含まれていた。寺田らは、CRPC の日本人患者における ENZ の効果と有害事象の予測因子を調べる多施設レトロスペクティブ研究³⁷⁾で、高齢の患者 (75 歳以上) がより多くの有害事象を発現したことを報告している (HR: 1.98, 95% CI: 1.27 - 3.09, $P = 0.002$)。我々の研究では、75 歳以上の患者の割合は用量漸増群

61% (55/90)、標準群 24% (4/17) であり、年齢の中央値も用量漸増群の方が標準群より有意に高かったが、有害事象の発現率は用量漸増群の方が低かった。第二に、両群で DTX 投与歴とベースラインの PSA 値に有意差が認められたが、国際第 3 相試験の結果では、有害事象の発生率は、DTX 投与歴に関係なく同等であったことが報告されている³⁵⁻³⁶⁾。化学療法歴のある患者を対象とした ENZ の無作為化第 3 相試験である AFFIRM 研究³⁵⁾では、全グレードおよびグレード 3 の有害事象の発生率はそれぞれ 98% および 45%であった。また、化学療法歴のない患者における ENZ の無作為化第 3 相試験である PREVAIL 研究³⁶⁾における全グレードおよびグレード 3 の有害事象の発生率は、それぞれ 97% および 43% であった。ベースライン PSA は AFFIRM 研究の方が高かった。これらのことから、DTX 投与歴またはベースライン PSA が ENZ の有害事象と関連していた可能性は低いことが考えられる。

さらに、本研究のサンプルサイズは、特に標準群で小さかった。これは、ENZ の標準量投与により予期せぬ毒性を経験し用量漸増法を選択したためであるが、このことにより統計的検出力が不十分になり、患者の偏りが生じた可能性がある。ENZ の用量漸増法は、実際の臨床現場における患者の忍容性は良好であったが、本研究の結果は、更に前向きの臨床試験で確認する必要があると考える。

2-5. 結論

ENZ の用量漸増法により、全グレードおよびグレード 3 以上の ENZ に関連する有害事象のリスクが有意に低下し、有害事象による中止のリスクも低下する傾向を示した。特に年齢が高かったにもかかわらず、用量漸増群の方が、有害事象の発現率は低かった。本研究の結果は、この用量漸増法が安全に治療を継続するための手段になり得ることを示唆している。この結果を確認するためにさらなる研究が必要である。

第三章 薬剤師と泌尿器科医の共同管理が ENZ 投与去勢

抵抗性前立腺がん患者の臨床効果におよぼす影響

3-1. 諸言

前立腺がん (PC) はアンドロゲン依存性悪性腫瘍のため、アンドロゲン制限療法が治療の第一選択として使用される⁴⁰⁾。アンドロゲン制限療法は、通常 1～2 年間の寛解を経てさまざまな要因により CRPC を発症するが⁴¹⁾、CRPC においてもアンドロゲン受容体 (AR) 軸は PC の進行を促進する重要な要素となっている⁴¹⁻⁴²⁾。

過去 10 年間で、4 つのアンドロゲンシグナル伝達阻害剤 (ASI) が CRPC の治療に承認された: 酢酸アビラテロンとプレドニゾン、アパルタミド、ダロルタミド、および ENZ である^{40,42-43,45)}。これらの ASI のうち、ENZ は 2014 年 4 月に日本で最初に承認された。ENZ は DTX よりも耐性が高く、血液毒性や感染症の発生率が低いことが示されているが、食欲不振、疲労、皮膚毒性、高血圧などの有害事象^{35-36,45)}で、ENZ 治療が中止されることもあり、副作用マネジメントが重要である⁴⁶⁻⁴⁷⁾。

化学療法を受けているがん患者をサポートし、必要な情報の提供やアドヒアランスの向上をもたらす患者中心の集学的チームケアが効果的であることが報告されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。我々も 2014 年 4 月に、がん化学療法を行う医師と連携する経口抗がん薬の薬剤師外来を開設し、2016 年 10 月に ENZ を含む ASI 治療を受けている CRPC 患者における、薬剤師と泌尿器科医の共同管理を開始した。薬剤師は患者と面談し、薬剤の期待される効果、有害事象やその対策について情報を提供し、各患者の ASI アドヒアランスや有害事象を評価し、患者の状態に基づいて泌尿器科医に処方提案を行っている。

今日まで PC 患者の治療における薬剤師の有用性を調査した研究は少ないが、Lankford らは、がん患者の処方に関する薬剤師の介入を評価し、医療費の削減につながったことを報告している⁵¹⁾。また、Patel らは薬剤師主導の経口がん化学療法モニタリングプログラムを実施し、患者あたりの平均介入数と検査モニタリングの順守は大幅に増加したが、投薬中止までの期間は延長しなかったことを報告している⁵²⁾。

本研究では ENZ 投与 CRPC 患者に対する薬剤師と泌尿器科医の共同管理の有効性を、ENZ 中止までの期間を含め評価した。

3-2. 方法

3-2-1. ENZ 投与外来患者における薬剤師と泌尿器科医の共同管理の実施

2016 年 10 月に ENZ が投与されている PC 患者において、薬剤師と泌尿器科医の共同管理を実施する薬剤師外来を開始した。薬剤師外来の目的は泌尿器科医の適切な処方を支援し、有害事象と薬物相互作用をマネジメントし、治療のアドヒアランスを保つことで ENZ 治療の有効性を高めることである。薬剤師外来は、日本医療薬学会が認定するがん専門薬剤師等の資格を有する 3 人の薬剤師が担当した。薬剤師の平均経験年数は、一般診療とがん診療でそれぞれ 21.7 年と 15.3 年であった。薬剤師外来を開始する前は、泌尿器科医のみで患者を診察し、ENZ を処方していた。

Figure 5 に薬剤師と泌尿器科医の共同管理を実施する薬剤師外来のフローチャートを示す。ENZ 治療が開始される場合、患者は泌尿器科医の診察後に薬剤師外来を受診する。当院の薬剤師外来は外来診療エリアの医師診察室と同様の相談室で行い、説明書を用いて服用方法、ENZ に関連する主な有害事象の症状とその対応方法を患者に説明している。また、常用薬を確認し、薬物間相互作用について確認し、服薬指導記録を電子カルテシステムに記載している。

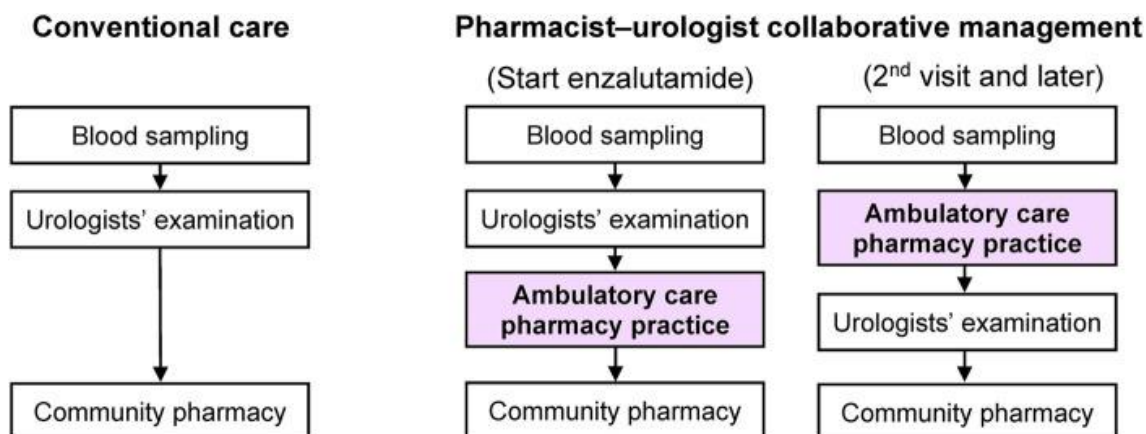


Figure 5 Flowchart of pharmacist-physician collaborative management and conventional care

2 回目以降の面談は、患者が採血や採尿検査を受けた後、泌尿器科医の診察前に約 15 分間行い、アドヒアランスや CTCAE バージョン 5.0 に基づく有害事象のグレードを評価し、患者が有害事象対策に処方された薬剤を適切に使用できたかどうかを確認している。また、常用薬やサプリメントに変更がないか確認し、電子カルテへ記載することで泌尿器科医へ報告し、必要に応じて電話連絡をしている。薬剤師は通常、服薬指導記録の入力に 5 分程度かけている。患者は薬剤師との面談後、泌尿器科医の診察を受ける。泌尿器科医は患者を診察し、薬剤師の指導記録を参考に薬を処方する。ENZ を含む処方薬は地域の保険薬局で調剤され、患者の手元に渡る。患者は有害事象の対応方法について薬剤師から継続的に指導を受け、薬剤師外来の面談時に直接、または電話で薬剤師に相談することができる。薬剤師は必要に応じて泌尿器科医に処方提案している。

3-2-2. 対象患者

2014 年 5 月から 2020 年 12 月までの間に、当院の泌尿器科で ENZ 治療を開始した CRPC 患者は 135 人であった (Figure 6)。CRPC に進行する前に、アビラテロン、ENZ、または DTX で治療された患者はいなかった。全ての患者は ENZ を 1 日 1 回投与されていた。2015 年 1 月までは、全ての患者が 1 日 160 mg の ENZ を投与され、患者の状態に応じて減量された。その後、ほとんどの患者は ENZ を 80 ~ 120 mg/日で開始し、忍容性を確認しながら 120 および 160 mg に順次増量された⁵³⁻⁵⁵⁾。本研究では ENZ を 160 mg/日で開始した 16 人の患者を除外した。また、薬剤師と泌尿器科医の共同管理を受けなかった 14 人の患者、および評価期間が 1 ヶ月間未満の 2 人の患者を除外し、103 人の患者を本研究の対象とした。共同管理を実施する前に ENZ の投与を開始した患者(実施前群)は 41 人、実施後に ENZ を開始した患者 (実施後群)は 62 人であった。

本研究は神戸市立医療センター中央市民病院倫理委員会で承認を受け (承認番号 : zn210736)、ヘルシンキ宣言に従って実施された。

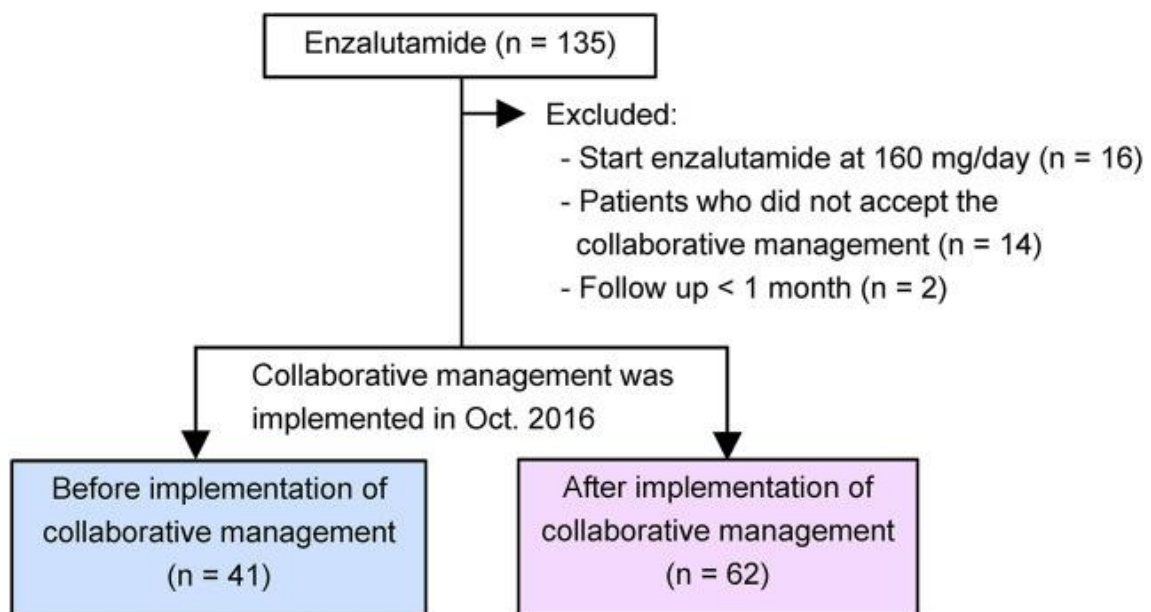


Figure 6 Study diagram. Our pharmacist-urologist collaborative management was implemented in October 2016. Patients who started enzalutamide until September 2016 were allocated to the before group (n = 41), and patients who started enzalutamide afterwards were placed in the after group (n = 62)

3-2-3. 評価項目

主要評価項目はENZ中止までの時間に対する薬剤師と泌尿器科医の共同管理の有効性とした。副次評価項目は有害事象によるENZの中止までの時間、PSA増悪までの時間(25%の増加、およびPSA最下点より2 ng/mL以上の増加)⁵⁶⁾、および共同管理群における泌尿器科医に対する薬剤師の処方提案とした。ENZ中止までの時間は、ENZの開始から何らかの理由で治療を中止した日までの時間とした。有害事象によるENZ中止までの時間は、ENZの開始から耐えられない有害事象による治療中止日までの時間とした。PSA増悪までの時間はENZ開始からPSA増悪までの時間とした。すべてのデータは当院の電子カルテシステムから収集した。データのカットオフ日は2021年10月31日とした。

3-2-4. 統計解析

カテゴリーデータはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を使用して比較した。連続データは中央値(四分位範囲[IQR])として表し、ウィルコクソン順位和検定を使用して、グループを比較した。ENZ中止までの時間またはPSA増悪までの時間に関連する要因を分析するために、患者の年齢、ENZ開始前のPSA、LDH、ALP、転移、ECOG PS、過去の治療、CRPC前のアンドロゲン除去療法(ADT)の期間、ヘモグロビン、グリーソンスコア、および薬剤師と泌尿器科医の共同管理の前後を独立変数として、Cox回帰分析を行った。その後の多変量Cox回帰分析では、単変量解析における重要な要因は潜在的な共変量として評価した。カプラン・マイヤー法を用いてイベントまでの時間を推定し、ログランク検定で比較した。最後のフォローアップでは、ENZを服用していて進行していない患者は打ち切りとした。すべての解析はJMPバージョン13.2.1(SAS Institute Inc, Cary, NC, United States)を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

3-3. 結果

3-3-1. 患者背景

実施前群 41 人、および実施後群 62 人の患者背景を Table 12 に示す。年齢の中央値は 77 歳 (70 ~ 84 歳) であった。67 例 (65.7%) の患者に転移性 CRPC があり、64 例 (62.1%) に骨転移があった。ENZ 治療開始時の PSA と LDH の中央値は、それぞれ 10.3 ng/mL (4.3–54.6) と 195 U/L (170–237) であった。実施前群と実施後群で、ENZ 開始時の PSA 中央値 (10.9 vs. 9.6 ng/mL、 $p = 0.547$)、および CRPC 前の ADT 中央値 (17.1 vs. 20.3 カ月、 $p = 0.806$) に有意な差はなかった。アビラテロンの治療歴がある割合は、実施後群で高い傾向にあった (7.3 vs. 22.6%、 $p = 0.057$)。

Table 12 Baseline patient characteristics

Characteristics	Total (n =103)	Implementation of collaborative management		<i>p</i> value
		Before (n = 41)	After (n = 62)	
Age, years	77 (70–84)	77 (71–83)	77 (70–84)	0.941
Body weight, kg	60.6 (54.9–68.8)	59.3 (54.9–68.6)	62.2 (54.8–69.7)	0.330
ECOG PS, n (%)				
0	56 (54.4%)	20 (48.8%)	36 (58.1%)	0.475
1	34 (33.0%)	14 (34.2%)	20 (32.3%)	
≥2	13 (12.6%)	7 (17.1%)	6 (9.7%)	
Gleason score ≥8, n (%)	70 (68.0%)	26 (63.4%)	44 (71.0%)	0.518
PSA at start enzalutamide, ng/mL	10.3 (4.3–54.6)	10.9 (5.5–64.3)	9.6 (3.8–58.7)	0.547
Metastatic prostate disease, n (%)				
M0	35 (34.3%)	15 (36.6%)	20 (32.8%)	0.832
M1	67 (65.7%)	26 (63.4%)	41 (67.2%)	
Lymph node metastasis, n (%)	50 (48.5%)	20 (48.8%)	30 (48.4%)	1.000
Bone metastasis, n (%)	64 (62.1%)	26 (63.4%)	38 (61.3%)	1.000
Visceral metastasis, n (%)	14 (13.6%)	5 (12.2%)	9 (14.5%)	1.000
Hemoglobin, g/L	12.2 (10.4–13.3)	11.8 (10.3–13.2)	12.5 (10.8–13.4)	0.163
LDH, U/L	195 (170–237)	185 (167–241)	197 (172–237)	0.689
ALP, U/L	281 (205–414)	251 (197–389)	311 (225–426)	0.281
Duration of ADT before CRPC, months	18.4 (11.9–35.6)	17.1 (12.1–39.0)	20.3 (11.4–34.0)	0.806
<12 months, n (%)	26 (25.2%)	10 (24.4%)	16 (25.8%)	1.000
≥12 months, n (%)	77 (74.8%)	31 (75.6%)	46 (74.2%)	
Previous treatments, n (%)				
Taxanes	25 (24.3%)	11 (26.8%)	14 (22.6%)	0.645
Abiraterone acetate	17 (16.5%)	3 (7.3%)	14 (22.6%)	0.057

Continuous values are presented as the median (interquartile range [IQR]).

ADT, androgen deprivation therapy; ALP, alkaline phosphatase; CM, collaborative management; CRPC, castration-resistant prostate cancer; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; PSA, prostate-specific antigen.

3-3-2. 薬剤師と泌尿器科医の共同管理が ENZ 治療におよぼす効果

2021 年 10 月 31 日までに、76 人の患者が ENZ を中止し、81 人の患者が PSA の増悪を示した。共同管理の実施前後のカプラン・マイヤー曲線を Figure 7 に示す。ENZ 中止までの時間は実施前群よりも実施後群で有意に延長した [中央値 18.9 カ月 (95% CI: 12.3 – 26.1) vs. 7.6 カ月 (95% CI: 3.1 – 13.2)、 $p = 0.012$; Figure 7A]。同様に有害事象による ENZ 中止までの時間も、実施前群よりも実施後群で有意に延長した [中央値に達していない (NR) (95%CI: NR – NR) vs. NR (95%CI: 13.2 – NR)、 $p = 0.001$; Figure 7B]。有害事象による ENZ 中止率は、実施後群で有意に減少した [29.3% (12/41) vs. 4.8% (3/62)、 $p = 0.001$]。PSA 増悪までの時間も実施後群で有意に延長した [中央値 13.3 カ月 (95% CI: 9.1 – 18.4) vs. 5.8 カ月 (95% CI: 2.8 – 8.5)、 $p = 0.002$; Figure 7C]。ENZ 中止に関連する有害事象とグレードを Table 13 に示した。

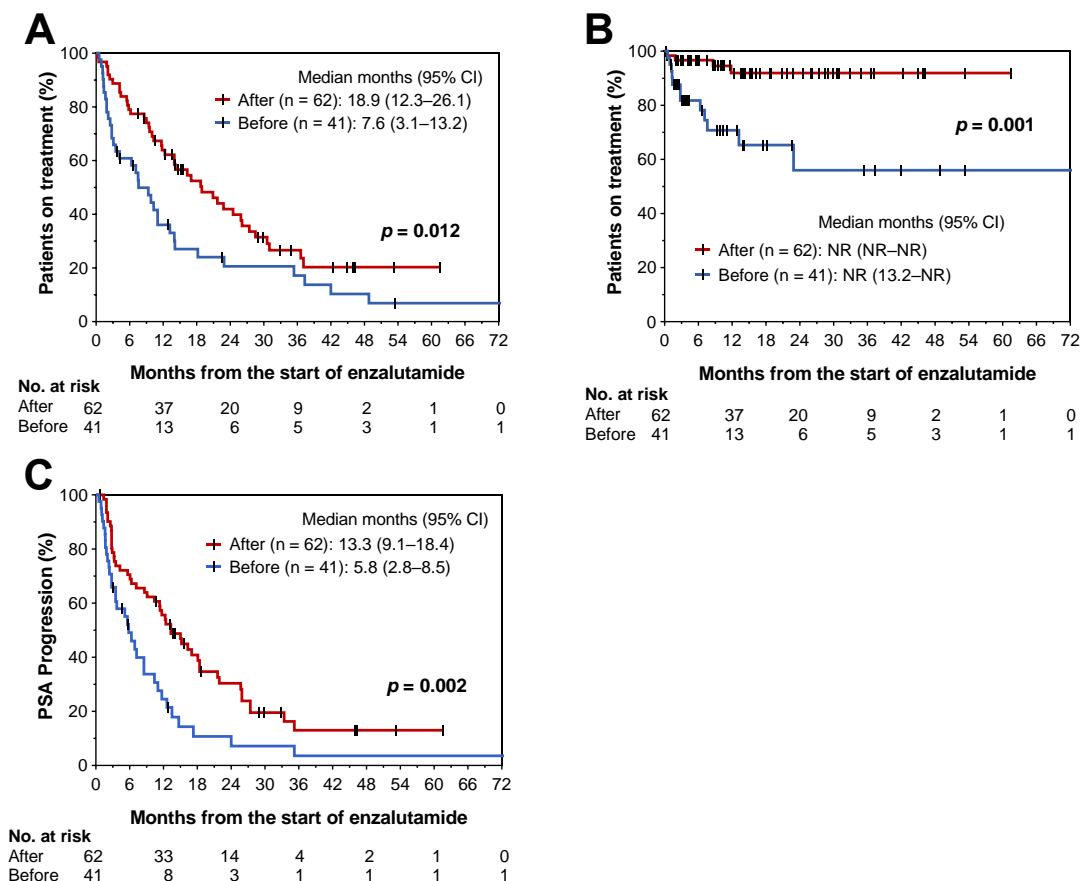


Figure 7 Kaplan–Meier curves for comparisons of time to enzalutamide discontinuation (A), time to enzalutamide discontinuation due to AEs (B), and time to PSA progression (C) before and after implementation of pharmacist-urologist collaborative management in patients receiving enzalutamide

Table 13 Type and grade of adverse events associated with enzalutamide discontinuation

Type of AEs (grades)	No. of patients
Fatigue (grade 3)	3
Fatigue (grade 2)	4
Anorexia (grade 2)	6
Skin rash (grade 3)	1
ALT (grade 2) and AST (grade 1) elevation	1
Exacerbation of Parkinson's disease which he had at baseline (NA)	1

AEs, adverse events; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.
N/A indicates that the grade of event was not applicable.

Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量および多変量解析を行い、ENZ 中止までの時間および PSA 増悪までの時間における薬剤師と泌尿器科医の共同管理の有用性を評価し、それぞれ Table 14 および 15 に示した。ENZ 中止までの時間は共同管理の有無および ENZ 開始時の PSA 値 > 中央値と有意に関連した [共同管理 (HR: 0.53、95% CI: 0.31 – 0.89、 $p = 0.017$)、ENZ 開始時の PSA 値 > 中央値 (HR: 2.41、95% CI: 1.36 – 4.28、 $p = 0.003$)]。また、PSA 増悪までの時間は共同管理の有無、ENZ 開始時の PSA 値 > 中央値、アビラテロン治療歴、および CRPC 前の ADT の期間 < 12 ヶ月と有意に関連していた [共同管理 (HR: 0.37、95% CI: 0.22 – 0.62、 $p < 0.001$)、ENZ 開始時の PSA 値 > 中央値 (HR: 2.58、95% CI: 1.41 – 4.76、 $p = 0.002$)、アビラテロン治療歴 (HR: 5.46、95% CI: 2.43 – 12.26、 $p < 0.001$)、CRPC 前の ADT の期間 < 12 ヶ月 (HR: 2.02、95% CI: 1.13 – 3.51、 $p = 0.018$)]。

Table 14 Univariate and multivariate Cox proportional hazard models for time to enzalutamide discontinuation

Variables	Univariate analyses		Multivariate analysis	
	Unadjusted HR (95% CI)	<i>p</i> value	Adjusted HR (95% CI)	<i>p</i> value
After implementation of collaborative management	0.56 (0.36–0.89)	0.015	0.53 (0.31–0.89)	0.017
PSA at start enzalutamide >median	3.77 (2.31–6.25)	<0.001	2.41 (1.36–4.28)	0.003
Duration of ADT before CRPC <12 months	2.11 (1.21–3.52)	0.009	1.67 (0.92–2.96)	0.092
Previous abiraterone treatment	3.15 (1.68–5.62)	0.001	1.73 (0.78–3.74)	0.176
Previous taxanes treatment	2.65 (1.56–4.38)	0.001	1.09 (0.59–1.94)	0.785
Metastatic disease	2.35 (1.43–4.01)	0.001	1.54 (0.87–2.76)	0.138
LDH at start enzalutamide >ULN	2.03 (1.07–3.59)	0.032	1.12 (0.55–2.15)	0.746
Hb at start enzalutamide <10 g/dL	1.83 (0.98–3.20)	0.058	N/A	N/A
Gleason score ≥ 8	1.44 (0.88–2.44)	0.151	N/A	N/A
ECOG PS ≥ 2	1.78 (0.85–3.32)	0.118	N/A	N/A
ALP at start enzalutamide >ULN	1.15 (0.70–1.84)	0.577	N/A	N/A
Age ≥ 75 years	0.78 (0.49–1.23)	0.317	N/A	N/A

ADT, androgen deprivation therapy; ALP, alkaline phosphatase; CI, confidence interval; CRPC, castration-resistant prostate cancer; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; HR, hazard ratio; PSA, prostate-specific antigen; ULN, upper limit of normal.

N/A indicates that the covariate was not included in the model because it was not significant in the univariate analysis.

Table 15 Univariate and multivariate Cox proportional hazard models for time to PSA progression from the initiation of enzalutamide

Variables	Univariate analyses		Multivariate analysis	
	Unadjusted HR (95% CI)	<i>p</i> value	Adjusted HR (95% CI)	<i>p</i> value
After implementation of collaborative management	0.49 (0.31–0.78)	0.003	0.37 (0.22–0.62)	<0.001
PSA at start enzalutamide >median	4.07 (2.49–6.83)	<0.001	2.58 (1.41–4.76)	0.002
Duration of ADT before CRPC <12 months	2.12 (1.25–3.47)	0.006	2.02 (1.13–3.51)	0.018
Previous abiraterone treatment	7.26 (3.70–13.83)	<0.001	5.46 (2.43–12.26)	<0.001
Previous taxane treatment	3.58 (2.14–5.85)	<0.001	1.76 (0.86–3.40)	0.117
Metastatic disease	2.04 (1.27–3.37)	0.003	1.06 (0.61–1.87)	0.849
LDH at start enzalutamide >ULN	2.62 (1.40–4.56)	0.004	1.37 (0.68–2.59)	0.367
Hb at start enzalutamide <10 g/dL	2.76 (1.51–4.75)	0.001	1.30 (0.61–2.83)	0.501
Gleason score ≥8	1.66 (1.03–2.78)	0.038	1.21 (0.70–2.16)	0.506
ECOG PS ≥2	1.07 (0.44–2.20)	0.865	N/A	N/A
ALP at start enzalutamide >ULN	1.45 (0.90–2.29)	0.121	N/A	N/A
Age ≥75 years	0.92 (0.59–1.43)	0.701	N/A	N/A

ADT, androgen deprivation therapy; ALP, alkaline phosphatase; CI, confidence interval; CRPC, castration-resistant prostate cancer; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; HR, hazard ratio; PSA, prostate-specific antigen; ULN, upper limit of normal.

N/A indicates that the covariate was not included in the model because it was not significant in the univariate analyses.

3-3-3. 共同管理における処方提案

薬剤師は共同管理において合計 881 回 [中央値 13 回 (5-20 回)] の患者との面談を行い、泌尿器科医に 476 件の提案をした。これらの提案の中で最も多かったのは ENZ 治療における支持療法 (224 件) で、次いで ENZ の投与量 (176 件)、臨床検査 (64 件)、その他 (12 件) であった。支持療法の提案では、便秘 (47 件) と食欲不振 (16 件) を含む胃腸障害 (91 件) が最も多く、次いで皮膚障害 (56 件) であった。476 件の提案のうち 345 件 (72.5%) が泌尿器科医によって受け入れられ、処方に反映された (Table 16)。

Table 16 Number of suggestions provided by the pharmacists and urologists responses in 62 patients who were managed by the collaborative management

	Number of suggestions	Number of suggestions accepted by urologists
Supportive care		
Gastrointestinal toxicity	91	81 (89.0%)
Skin toxicity	56	42 (75.0%)
Pain control	27	19 (70.4%)
Hypertension	26	20 (76.9%)
Fatigue	11	6 (54.5%)
Others	13	9 (69.2%)
Subtotal	224	177 (79.0%)
Enzalutamide dosage based on patients' symptoms		
Increase the dosage	65	41 (63.1%)
Maintain the dosage	77	65 (84.4%)
Decrease the dosage	11	9 (81.8%)
Adjustment of the prescription days due to residue of enzalutamide tablets	12	5 (41.7%)
Others	11	8 (72.7%)
Subtotal	176	128 (72.7%)
Laboratory tests	64	33 (51.6%)
Others	12	7 (58.3%)
TOTAL	476	345 (72.5%)

3-4. 考察

ENZ 治療を受けている CRPC 患者について薬剤師と泌尿器科医の共同管理を薬剤師外来で実施し、評価した。有害事象による ENZ の中止率は共同管理実施後、有意に減少した。ENZ 中止までの時間、有害事象による ENZ 中止までの時間、および PSA 増悪までの時間は共同管理実施後、有意に延長された。さらに、多変量解析により、共同管理により ENZ 中止のリスクが有意に減少した。我々の知る限り、本研究は、薬剤師と泌尿器科医による共同管理が ENZ 投与前立腺がん患者の治療中止を防ぐことの有用性を示した初めての研究である。

薬物療法における薬剤師主導のチームケアの有用性は数多くの研究で示されている^{54,57-63}。本研究は、薬剤師と泌尿器科医の共同管理が、外来で ENZ 治療を受けている CRPC 患者のケアを改善できることを明らかにした。有害事象によるアドヒアランスの低下と患者の理解不足が、治療効果に影響を与える可能性があることが報告されている⁶⁴。我々の薬剤師外来における取り組みは、患者との面談と教育、適切な支持療法の提案、ENZ の用量調整の提案、薬物間相互作用の管理など、重要な役割を果たしたと考える。薬剤師による提案の多くは支持療法に関するものであり (224/476 件)、次いで ENZ の投与量調節であった (176/476 件)。476 件のうち、泌尿器科医は多くの提案 (72.5%) を受け入れていた。便秘 (30 件) と食欲不振 (16 件) を含む胃腸障害は、支持療法の中で最も多く提案されていた。薬剤師は疲労の重症度に基づいて ENZ の用量調整を提案しており、これは他のいくつかの研究でも報告されている^{37,53-55}。薬剤師によるさまざまな介入は、ENZ 中止までの時間と PSA 増悪までの時間を延長することに寄与していると考えられる。また、ENZ は薬物間相互作用が多いため、泌尿器科医にこれらの情報を提供することも多くあった。例えば、ワルファリンを服用している患者では、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を測定し、PT-INR 値に基づいてワルファリンの用量を調整することを提案した。

エビデンスに基づいた提案は泌尿器科医に受け入れられやすかったが、それらが不十分な提案は受け入れられにくい傾向があった。軽度の皮疹と疲労に対し、薬剤師はしばしば保湿剤と漢方薬を提案したが、ENZ 関連症状に対するこれらの薬剤の有効性は検証されていない。また、ENZ 投与量調節の提案では、薬剤師は通常、忍容性を確認しながら 2 週間ごとに増量の提案をしたが⁵⁴、泌尿器科医は、特に高齢の患者の場合、より慎重に判断した。

PSA 増悪までの時間は、患者背景によって異なることが報告されている。第 III 相ランダム化比較試験では、化学療法治療歴がない転移性 CRPC 患者、化学療法治療歴がある転移性 CRPC 患者、化学療法歴がない非転移性 CRPC 患者で、PSA 増悪までの時間はそれぞれ 11.2、8.3、37.2 カ月であった^{35-36,45}。リアルワールドでの観察研究では、PSA 増悪までの時間は 2.3 ～ 27.0 カ月までの報

告がある^{37,65-72)}。我々の研究では、PSA 増悪までの時間は、共同管理開始前後でそれぞれ 5.8 カ月から 13.3 カ月に大幅に改善され、どちらもこれまでの報告の範囲内であった。

ENZ 開始時の PSA の上昇、CRPC 前の ADT 期間の短縮、以前の治療歴などの要因が、ENZ 中止までの時間と有意に関連していた。これらの結果はこれまでの報告と一致している^{37,55,69,72)}。

我々の研究にはいくつかの限界がある。第一に、無作為化されていない単一施設の後ろ向きの観察研究である。我々の結果は、他の機関での前向き研究によって確認される必要があると考える。第二に、薬剤師は患者教育、適切な支持療法の提案、ENZ の用量調整の提案、アドヒアランス向上の取り組み等、いくつかの重要な役割を果たしたと考えるが、そのうちのどの関与が転帰の改善に貢献したかを明確にできていない。

第三に、ENZ を 160 mg/日の用量で開始した患者を除外した。ENZ を 160 mg/日で開始した患者を含むデータで解析しても、共同管理群で、ENZ 中止までの時間と PSA 増悪までの時間は有意に延長されていた [ENZ 中止までの時間；中央値 18.7 カ月 (95% CI: 11.8–25.9) vs. 7.6 カ月 (95% CI: 3.5–11.0)、 $p=0.010$ 、PSA 増悪までの時間；中央値 13.3 カ月 (95% CI: 9.1–18.4) vs. 5.1 カ月 (95% CI: 2.8–8.5)、 $p=0.001$]。いくつかの研究では、ENZ の減量が ENZ 中止または PSA 増悪までの時間に影響を及ぼさなかったと報告している^{37,53-55)}。一方、CRPC に対して減量したアンドロゲン受容体経路阻害剤で治療した場合、腫瘍学的転帰が劣る可能性が 1 つのレトロスペクティブ研究で示唆されている⁷³⁾。ENZ 治療における減量の影響については、さらなる研究が必要である。また、本研究では共同管理を受けなかった患者を除外し、ENZ の開始用量は本研究中に変更された。本研究の主要評価項目は ENZ 中止までの時間であり、有効性と有害事象の影響を受け、医師の評価によってこのエンドポイントが変更される可能性があり、潜在的なバイアスがある。

3-5. 結論

ENZ を投与されている外来 CRPC 患者について、薬剤師と泌尿器科医による共同管理を実施した。本研究から、従来の管理と比較し、共同管理は ENZ 中止までの時間と PSA 増悪までの時間を延長することが示唆された。

第四章 日本人進行乳がん患者におけるエベロリムスの薬物

動態と曝露-反応解析

4-1. 諸言

転移・再発乳がんの治療では、ホルモン感受性があり、差し迫った生命の危険がない場合などは、内分泌療法から開始される⁷⁴⁻⁷⁵⁾。内分泌療法が奏功しなかった場合、あるいは内分泌療法が効かなくなった場合は、アントラサイクリンまたはタキサンを含む化学療法に移行する。エベロリムス (EVE) とエキセメスタンの併用療法は化学療法に移行する前に使用される主要な治療選択のうちの 1 つである⁷⁶⁻⁷⁸⁾。EVE は mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤であり⁷⁹⁻⁸¹⁾、手術不能または再発乳がんの治療だけでなく、臓器移植における拒絶反応の抑制および結節性硬化症の治療にも使用される⁸²⁻⁸⁵⁾。EVE による有害事象は臓器移植患者よりも乳がん患者で頻度が高く⁸⁶⁻⁸⁷⁾、特に日本人患者で高い頻度が報告されている⁸⁸⁻⁸⁹⁾。例えば、EVE の最も特徴的な有害事象である口内炎の発生率は腎移植または結節性硬化症では約 10% であるが、乳がん患者では 20% ~ 50% と報告されおり⁹⁰⁻⁹²⁾、BOLERO-2 研究では、日本人の乳がん患者における口内炎の発生率は 88%であった。このように有害事象の発生頻度が高く、重篤な場合は治療の中断が余儀なくされ、治療継続が困難になる場合もある。

EVE が臓器移植で使用される場合、投与量は推奨される血中トラフ濃度をもとに調節される⁹³⁾。例えば、腎移植患者に投与され、カルシニューリン阻害剤の併用がない場合、EVE の推奨トラフ濃度は 6 ~ 10 ng/mL である。結節性硬化症の場合、推奨されるトラフ濃度は 5 ~ 15 ng/mL である⁹⁴⁾。一方、乳がん患者における EVE の曝露と反応に関する情報は十分ではなく、推奨血中濃度はまだ確立されていない。本研究は、進行乳がん患者における EVE の薬物動態 (PK) および、血中濃度と有効性ならびに有害事象との関係を明らかにすることを目的とした。

4-2. 方法

4-2-1. 研究デザイン

本研究は前向き観察 PK 研究である。2015 年 11 月から 2018 年 11 月の間に、当院において EVE を投与された進行または再発乳がん患者を対象とした。主な選択基準は、年齢：20 歳以上、ECOG PS：0 または 1、正常な骨髄・肝臓・腎機能とした。主な除外基準は、間質性肺炎または肺線維症、HBs 抗原陽性、および研究への参加が困難な精神症状または心理症状とした。すべての患者は文書によるインフォームド・コンセントを受けた。本研究は神戸市立医療センター中央市民病院の治験審査委員会によって承認され（承認番号 zn151103）、ヘルシンキ宣言に従って実施された。

医師の判断に基づき、患者は 1 日 1 回 5 または 10 mg の EVE の服用を開始した。グレード 2 以上の有害事象が発現した場合、EVE を減量した。最初の減量は 1 日 1 回 5 mg、2 回目の減量は 1 日 1 回 2.5 mg または隔日で 5 mg とした。有害事象がグレード 1 以下に改善した場合、または医師により EVE の効果が不十分と判断された場合は、EVE を増量できることとした。有害事象の評価は治療開始後 1 ヶ月は毎週、その後は 1 ～ 4 週間毎に、CTCAE バージョン 4.0 に基づいて評価した。

4-2-2. 薬物動態サンプリングと EVE アッセイ

EVE アッセイ用の全血サンプルは治療開始または EVE の用量変更 2 週間以上経過後に採取した。全血サンプルは、EVE 投与前、投与 1、4、および 8 時間後に採取した。血中 EVE 濃度は、2015 年 11 月から 2016 年 9 月の間に採取したサンプル ($n=10$) はラテックス凝集比濁法イムノアッセイ⁹⁵⁾で、2016 年 10 月から 2018 年 11 月の間に採取したサンプル ($n=8$) は電気化学発光イムノアッセイ⁹⁶⁾で測定した。これら 2 つの測定法は高い相関性 ($r=0.972$) があり⁹⁷⁾、測定結果は同一とした。

4-2-3. 薬物動態解析

クリアランス (CL) や分布容積などの PK パラメーターは、MW/Pharm++ ソフトウェア (Mediware、プラハ、チェコ共和国) を用いてベジアン法で推定した⁹⁸⁾。de Wit らによって報告された以下の 2 コンパートメントモデルのパラメーター推定値をベイズ推定の事前分布として使用した⁹⁹⁾。CL ; 20.3 L/h (変動係数(CV): 38.1%)、中央コンパートメントの分布容積 (V1) ; 29.1 (CV: 87.3%)、コンパートメント間クリアランス (Q) ; 60 L/h、末梢コンパートメントの分布容積 (V2) ; 475 L、吸収速度定数 (Ka) ; 0.643 h⁻¹。Q と V2 について個人間変動が報告されていないため、CL (38.1%) と V1 (87.3%) の同じ CV% を Q と V2 に

適用した。吸収に関するデータが限られているため、すべての分析で K_a を固定した。PK パラメーターは、体格の違いを考慮し、以下の式に従ってアロメトリックスケーリングした。

$$P_i = P_{pop} \times \left(\frac{BW_i}{BW_{standard}} \right)^{power}$$

ここで、 P_i は患者 i の推定 PK パラメーター、 P_{pop} は 典型的なポピュレーションの PK パラメーター、 BW_i は i の体重、 $BW_{standard}$ は 70kg とした。 $power$ は CL と Q で 0.75、V1 と V2 で 1 とした。

定常状態または用量制限毒性 (DLT) 発現時の EVE トラフ濃度は、個々の患者のベイズ推定 PK パラメーターを用いて算出した。

4-2-4. 統計解析

患者コホート間の EVE トラフ濃度、用量、および体重の統計的差異は Mann-Whitney 検定で評価した。PFS は Kaplan-Meier 法で推定し、ログランク検定で評価した。すべての統計解析は GraphPad Prism バージョン 7.03 (San Diego, CA) を使用し、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

4-3. 結果

4-3-1. 患者背景と有害事象

18 人の患者がこの研究に登録された。追跡期間の中央値は 35 ヶ月 (8 ～ 60 ヶ月) であった。カットオフ日は 2019 年 8 月 11 日とした。Table 17 に患者背景を示す。すべての患者の PS は 0 であった。EVE の開始用量は、12 人の患者で 10 mg、6 人の患者で 5 mg であった。治療開始後 33 週間以内に、EVE 10 mg で開始した 12 人の患者のうち 8 人で、有害事象のため治療の中断または減量が必要であった。同様に、EVE が 5 mg で開始された 6 人の患者のうち 5 人は、治療開始 40 週間以内に治療の中断または減量された。エキセメスタン (n = 18)、胃粘膜保護剤 (n = 11)、活性ビタミン D 製剤を含むビタミン (n = 10)、鎮痛剤 (n = 9)、抗菌剤 (n = 9)、および HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (n = 8) が主な併用薬であった。CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシン 200 mg が 1 日 2 回、7 日間、3 人の患者に EVE 治療期間中に投与された。CYP3A4 誘導剤が投与された患者はいなかった。有害事象は口内炎、発疹、および高トリグリセリド血症が多く見られた (Table 18)。

Table 17 Baseline patient characteristics

Age, years	Median (range)	66 (42–85)
Body weight, kg	Median (range)	51.8 (39.0–67.8)
Number of metastatic sites, n (%)	1	8 (44.4)
	2	5 (27.8)
	≥ 3	5 (27.8)
ECOG performance status, n (%)	0	18 (100)
Number of previous chemotherapy lines in advanced setting, n (%)	1	2 (11.1)
	2	3 (16.7)
	3	6 (33.3)
	≥ 4	7 (38.9)
Everolimus initial dose, n (%)	10 mg/day	12 (66.7)
	5 mg/day	6 (33.3)
Everolimus dose at PK study, n (%)	10 mg/day	7 (38.9)
	5 mg/day	6 (33.3)
	5 mg/2 days or 2.5 mg/day	5 (27.8)

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Table 18 Most common and grade ≥ 3 adverse events

	All patients (n=18)					Initial dose; 10 mg/day (n=12)					Initial dose; 5 mg/day (n=6)				
	Grade					Grade					Grade				
Adverse Event, n	All	1	2	3	4	All	1	2	3	4	All	1	2	3	4
Mucositis oral	17	7	10	0	0	11	5	6	0	0	6	2	4	0	0
Rash	14	11	3	0	0	10	8	2	0	0	4	3	1	0	0
Hypertriglyceridemia	12	8	4	0	0	9	6	3	0	0	3	2	1	0	0
Cholesterol high	11	9	2	0	0	7	5	2	0	0	4	4	0	0	0
Hypokalemia	9	6	1	1	1	6	4	1	0	1	3	2	0	1	0
Platelet decrease	9	9	0	0	0	7	7	0	0	0	2	2	0	0	0
Malaise	7	6	1	0	0	5	5	0	0	0	2	1	1	0	0
Neutrophil count decreased	6	2	3	1	0	6	2	3	1	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	6	6	0	0	0	4	4	0	0	0	2	2	0	0	0
Hyperglycemia	5	4	1	0	0	3	2	1	0	0	2	2	0	0	0
Diarrhea	5	1	4	0	0	4	1	3	0	0	1	0	1	0	0
Dysgeusia	5	4	1	0	0	3	3	0	0	0	2	1	1	0	0
Interstitial lung disease	5	3	2	0	0	4	3	1	0	0	1	0	1	0	0

4-3-2. 薬物動態解析

PK データは EVE 治療の開始または用量変更から少なくとも 2 週間以上経過した定常状態時の血中濃度推移から解析した。採血時の EVE 投与量は、10、5、2.5 mg/日がそれぞれ、7 例、6 例、2 例で、3 例が 5 mg の隔日投与であった。用量調整トラフ濃度は、1.3 ～ 6.5 ng/mL/mg/日であった。Table 19 にベジアン法により推定した EVE PK パラメーターを示す。CL は 5.1 – 21.3 L/h/70 kg、CV: 38.5%、V1 は 9.9 – 103.6 L/70 kg、CV: 57.8%であった。

各患者の開始用量における定常状態の EVE トラフ濃度はベジアン推定 PK パラメーターを用いて計算した。定常状態のトラフ濃度は、開始用量が 10 mg の患者 12 人と開始用量が 5 mg の患者 6 人で、それぞれ 13.3 ～ 67.6 ng/mL および 11.3 ～ 29.6 ng/mL であった。すべての患者で EVE のトラフ濃度は、腎臓移植患者で推奨されている 6 ～ 10 ng/mL の目標トラフ濃度範囲を上回っていた。

Table 19 Everolimus pharmacokinetic parameter estimates

	Mean	SD
CL (L/h/70 kg)	11.7	4.5
V1 (L/70 kg)	54.0	31.2
Q (L/h/70 kg)	42.2	11.4
V2 (L/70 kg)	309.4	144.9

CL=clearance; V1=central volume of distribution; Q= intercompartmental clearance; V2=peripheral volume of distribution; SD=standard deviation

4-3-3. EVE の曝露と毒性との関係

DLT は 13 人の患者で観察された。主な DLT は口内炎 (グレード 2; $n=5$)、間質性肺炎 (グレード 2; $n=2$)、および低カリウム血症 (グレード 4; $n=1$ およびグレード 3; $n=1$) であった。DLT 発症時の 13 人の患者の推定トラフ濃度の中央値は 19.0 ng/mL (範囲: $11.3 \sim 64.6 \text{ ng/mL}$) であった。これらの患者で、減量し継続服用できた状態の推定トラフ濃度の中央値は 8.3 ng/mL (範囲: $5.7 \sim 24.2 \text{ ng/mL}$) であった。DLT を発症しなかった患者 5 人のトラフ濃度は 19.0 ng/mL ($12.8 \sim 33.2 \text{ ng/mL}$) であった。

我々は DLT(-) 群のトラフ濃度を、患者が DLT を示さなかった時点のトラフ濃度と定義した。DLT(-) 群には、DLT を発症しなかった患者 ($n=5$) と、初回投与時に DLT があったが ($n=13$)、減量しグレード 2 以上の有害事象なく治療継続できた患者を含んでいる。トラフ濃度は、DLT(-) 群 ($n=18$) に比べ、DLT(+) ($n=13$) 群において有意に高かった (Figure 8)。

DLT(+) 群の投与量は、DLT(-) 群よりも有意に多かった ($\text{mean} \pm \text{SD}$: $8.1 \pm 2.4 \text{ mg}$ vs. $5.4 \pm 2.8 \text{ mg}$, $p=0.0099$)。体重は、DLT(+) 群と DLT(-) 群の間で有意な差はなかった ($\text{mean} \pm \text{SD}$: $51.4 \pm 6.0 \text{ kg}$ vs. $52.2 \pm 7.0 \text{ kg}$)。Table 20 に各用量および体重別の DLT 発症状況を示す。

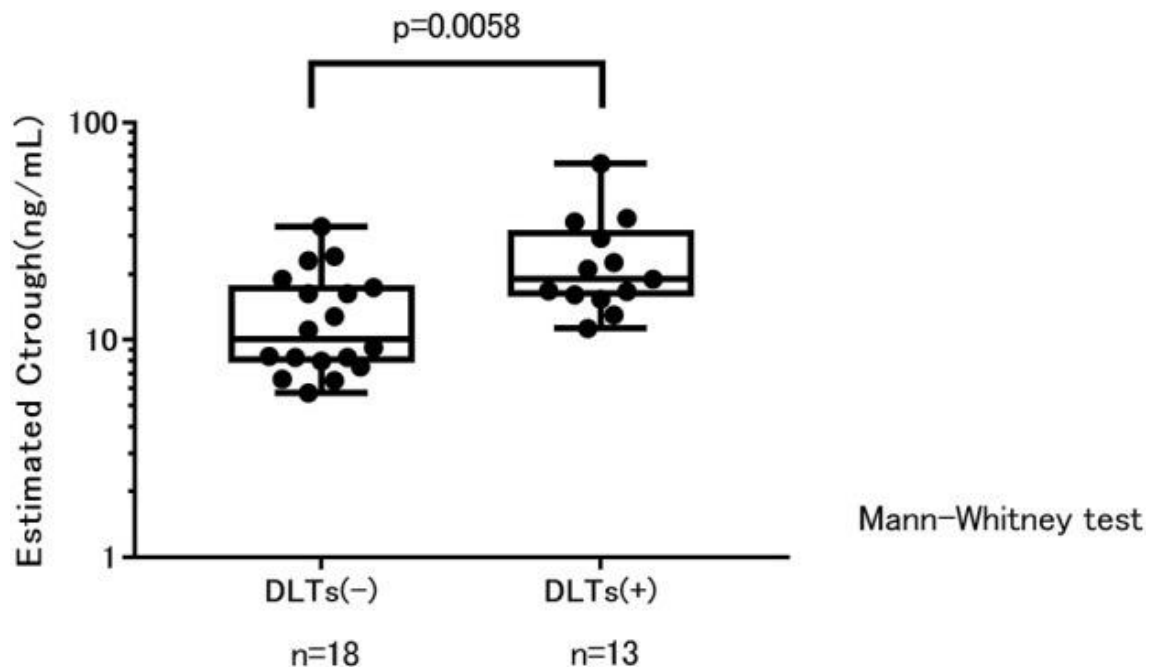


Figure 8 Trough concentration estimates and treatment tolerability. C_{trough} , trough concentration; DLTs, dose-limiting toxicities

Table 20 Patients in opposite DLT groups with 5 mg and 10 mg doses

Dose	5 mg		10 mg	
BW (kg)	DLTs (-)	DLTs (+)	DLTs (-)	DLTs (+)
36.1-40.0	1			1
40.1-45.0	1		1	1
45.1-50.0		1	1	2
50.1-55.0	3	1		2
55.1-60.0	2	3		2
60.1-65.0			1	
66.1-70.0			1	

4-3-4. EVE の曝露と有効性の関係

本研究における PFS 中央値は 13.7 カ月 (範囲: 1.7 ~ 55.8 カ月) であった。BOLERO-2 試験における日本人患者の PFS 中央値は 8.5 カ月であったが⁸⁹⁾、本研究の 18 人のうち 14 人の患者で、PFS は 8.5 カ月以上であった。Roušarová らの報告¹⁰⁰⁾を参考に、トラフ濃度を < 10 ng/mL (n = 9)、10 ~ 20 ng/mL (n = 6)、および > 20 ng/mL (n = 3) の 3 群に分けた場合、PFS は 10 ~ 20 ng/mL 群で有意に延長した (Figure 9)。

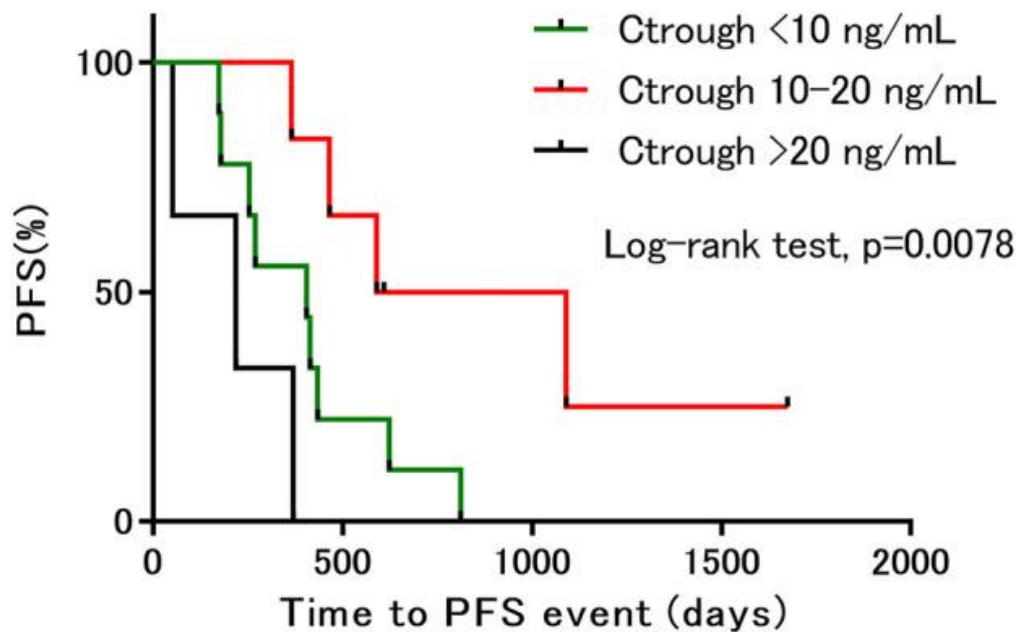


Figure 9 Kaplan-Meier estimates of progression-free survival, based on differences in trough concentration. PFS, progression free survival; C_{trough}, trough concentration

4-3-5. 症例

Figure 10 に EVE の PK プロファイルと副作用の発現状況を示す。Figure 10A は多発性肝転移を有する 65 歳の再発乳がん患者である。患者は第 4 次治療として 1 日 1 回 10 mg の EVE を開始した。2 週間後、グレード 2 の口内炎を発症し、EVE は休薬となった。この時点のトラフ濃度は 16.8 ng/mL と推定された。10 日後、口内炎はグレード 1 に軽減し、5mg/日で再開された。患者はその後 DLT を発症することなく 5mg/日で EVE を継続した。治療再開後のトラフ濃度は 8.4 ng/mL、PFS は 8.5 ヶ月であった。

Figure 10B は多発肺および骨転移を有する 64 歳の再発乳がん患者である。患者は第 5 治療として 1 日 1 回 5 mg の EVE が開始された。90 日目に口内炎がグレード 0 ～ 1 からグレード 2 に増悪、EVE は 5 mg の隔日投与に減量された。この時のトラフ濃度は 29.6 ng/mL と推定された。その後口内炎は改善、28 日後に EVE 5mg を 1 日 1 回で再開した。2 週間後、口内炎はグレード 2 に悪化し、再度、5 mg 隔日投与に減量された。その後、患者は口内炎グレード 0 ～ 1 で経過し、PD まで EVE を継続した。EVE 減量後のトラフ濃度は 9.2 ng/mL で、PFS は 13 ヶ月であった。

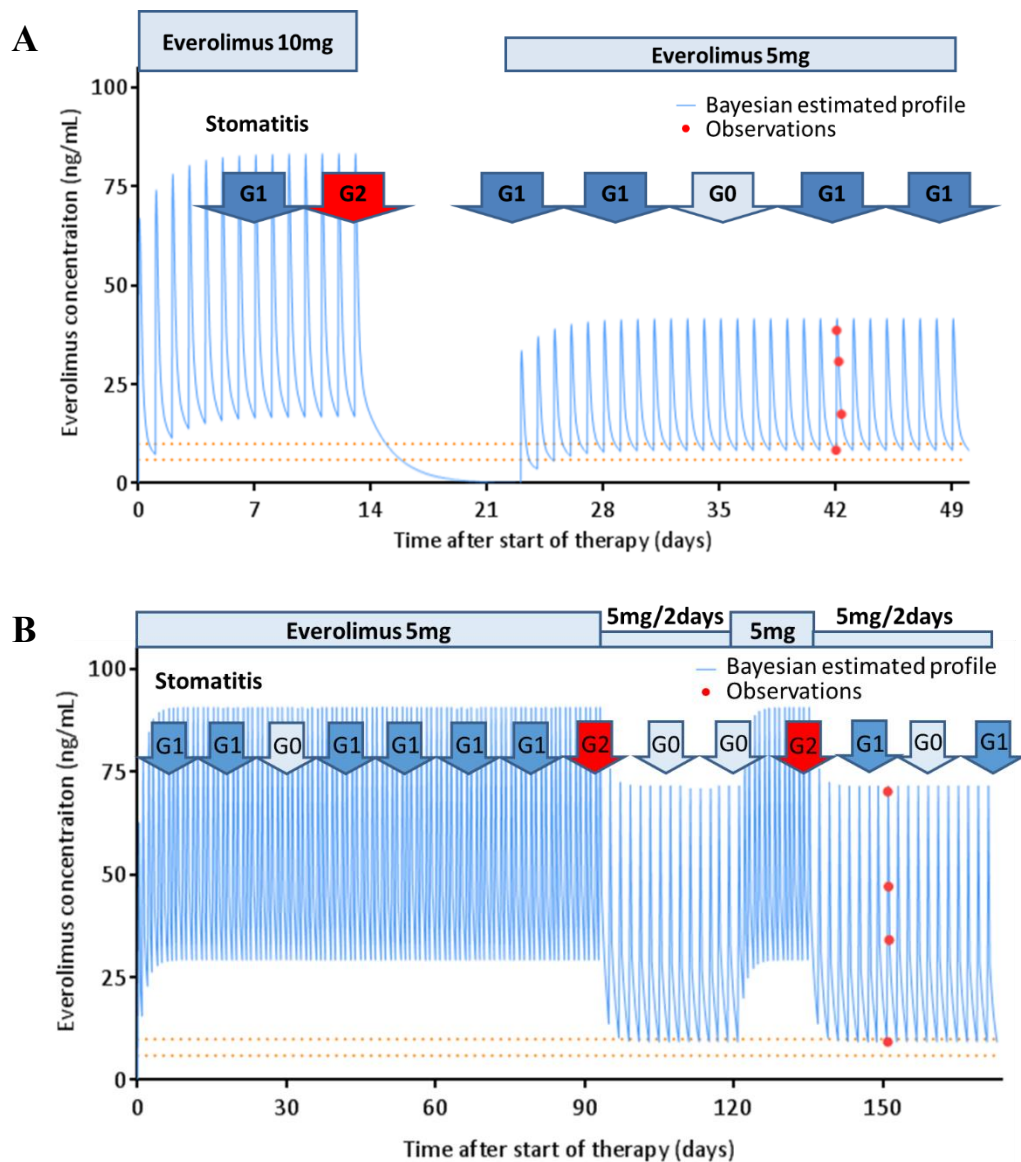


Figure 10 Model-based prediction of everolimus PK profile in representative patients. (A) Everolimus starting dose was 10 mg once daily. The patient exhibited grade 2 stomatitis 14 days after treatment initiation. Subsequent doses were suspended for 10 days. After everolimus treatment was resumed at 5 mg once daily, the patient did not show any dose-limiting toxicity. The patient continued the therapy for 8.5 months. The solid line represents the Bayesian estimated everolimus concentration profile. The closed circles represent observed blood concentrations. The dashed lines indicate the target trough concentration range suggested in patients with renal transplant (calcineurin-inhibitor-free regimen). (B) Everolimus starting dose was 5 mg once daily. The patient exhibited grade 2 stomatitis 90 days after treatment initiation. The dose of everolimus was reduced to 5 mg every alternate day. The stomatitis subsequently improved, and 28 days later, everolimus was resumed at 5 mg once daily. Two weeks later, the stomatitis worsened to grade 2. The everolimus dose was reduced to 5 mg every alternate day. The patient then progressed with stomatitis grade 0–1 and continued the therapy for 13.8 months.

4-4. 考察

本研究では、乳がん患者における EVE の PK 特性、血中濃度と有害事象および有効性の関係を調査し、PK パラメーターの個人差が大きいことを明らかにした。さらに、DLT 発症時点のトラフ濃度は、DLT が発症していない時のトラフ濃度に比べ有意に高いことも明らかになった。我々の知る限り、本研究は EVE 治療を受ける乳がん患者の PFS を延長する可能性のある血中トラフ濃度範囲を示した最初の研究である。

BOLERO-2 試験では、口内炎、発疹、味覚障害、非感染性の肺関連有害事象などが、他の患者集団よりも日本人患者でより頻繁に発生したことが報告されている⁸⁹⁾。本研究では、多くの患者 (EVE の開始用量 10mg で 66% (8/12)、5mg で 83% (5/6)) で、有害事象のために減量が必要であった。さらに、全患者の 39% (7/18) が 10 mg の開始用量から 2 段階の減量を必要とした。これは、スペインで実施された臨床研究の報告での割合 (5 mg/日への減量が必要であった患者 ; 48% (43/90)、2.5 mg/日への 2 段階の減量が必要であった患者 ; 7% (6/90)) よりも高かった¹⁰¹⁾。これらの結果は、EVE の有害事象が日本人乳がん患者で多く発現し、減量を必要とする患者も多いことを示唆している。

本研究では、EVE 治療期間中に CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシン 200 mg を 1 日 2 回 7 日間投与された患者が 3 人いたが、クラリスロマイシン治療期間中の DLT 発症はなかった。Miesner らは、10 mg の EVE で治療されていた男性腎臓がん患者が、クラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回 12 日間投与された後、急性腎不全で入院し、EVE のトラフ値は 110 ng/mL であったと報告している¹⁰²⁾。この報告のように、EVE とクラリスロマイシンの併用は注意が必要であるが、本研究ではクラリスロマイシン併用による副作用の増強は確認されなかった。

本研究のすべての患者において、開始用量で推定された EVE トラフ濃度は、腎臓移植で使用する時の目標トラフ濃度 6 ~ 10 ng/mL (カルシニューリン阻害剤を含まないレジメン)⁹³⁾ の上限よりも高かった。さらに、減量後の推定トラフ濃度は、1 人の患者を除いて 6 ng/mL よりも高かった。一般に、腎移植後の拒絶反応を抑制するために、EVE は 1.5 mg/日で開始し、その後、目標トラフ値になるように用量調整される¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾。しかし、乳がん患者の場合、EVE の治療は 1 日 10 mg から開始されるため、腎移植患者よりもトラフ濃度が高くなり、有害事象の発生率が高くなると考えられる。また、EVE 治療を受ける乳がん患者は、腎移植後に EVE 治療を受ける患者よりも EVE による免疫抑制が強い状態にあることを示唆している。

de Wit らは甲状腺がん患者のうち、EVE の毒性のために減量を必要とした患者は、減量を必要としなかった患者よりも EVE への曝露が有意に高かったと報

告している⁹⁹⁾。さらに、EVE 曝露と口内炎の間には有意な関係があったとしている。抗がん薬 EVE の TDM レビューで、Falkowski らは、EVE の毒性は高いトラフ濃度と有意に関連していることを報告している¹⁰⁵⁾。進行乳がんに関する我々の研究では、患者が DLT を経験した時点のトラフ濃度は、DLT がなく EVE 治療を継続できている期間のトラフ濃度よりも有意に高かった。これは、EVE への高暴露による毒性が、忍容性の低下を引き起こしたことを示唆している。

本研究ではトラフ濃度が 10 ～ 20 ng/mL の群では、PFS が有意に延長された。このことより、EVE の血中濃度を測定し、10 ～ 20 ng/mL のトラフ濃度になるよう用量を調整することにより、EVE の治療効果を最適化できる可能性が示唆された。ただし、DLT を発症した患者のトラフ濃度の中央値は 19.0 ng/mL であり、目標トラフ濃度の上限を確立するにはさらなる研究が必要である。Deppenweiler らは、乳がん、腎がん、および神経内分泌がんの患者で、EVE のトラフ濃度が 26.3 ng/mL を超えると毒性のリスクが 4 倍に増加し、11.9 ng/mL 未満では進行のリスクが 3 倍になると報告している¹⁰⁶⁾。また、Falkowski らは、トラフ濃度が 20 ng/mL を超えると、重篤な有害事象の発現リスクが増加する可能性があることを報告している¹⁰⁴⁾。さらに、Roušarová らは、乳がん患者におけるプロテインキナーゼ阻害剤の治療薬モニタリングのレビューにおいて、乳がん治療における EVE の治療薬モニタリング指標は、10 ～ 20 ng/mL のトラフ濃度であると報告している¹⁰⁰⁾。これらの報告は、我々の本研究における結果を支持すると考える。

本研究では、CL (5.1–21.3 L/h/70 kg、CV: 38.5%)、V1 (9.9–103.6 L/70 kg、CV: 57.8%) 等、日本人乳がん患者における EVE PK の高い個体間変動が観察された。現在まで、さまざまな研究により EVE PK の変動要因が報告されている。EVE は、主に CYP3A4 と CYP3A5 によって代謝される¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁾。腎移植患者では、体重、年齢、人種、およびエリスロマイシンまたはアジスロマイシンの併用が、EVE の CL を予測する有意な共変量として特定されている¹⁰⁹⁾。また、心臓移植患者では、総ビリルビンとシクロスポリンの同時投与が EVE CL と関連するとされている¹¹⁰⁾。この研究では、CYP3A5 および排出トランスポーター ABCB1 (P 糖タンパクとしても知られる) の遺伝子多型も調査されたが、CL の有意な共変量は特定されなかった。EVE とエキセメスタンで治療された進行再発乳がん患者では、CYP3A4*22 対立遺伝子を持つ患者の血中 EVE 濃度は、*22 対立遺伝子を持たない患者よりも有意に高かったことも報告されている¹⁰¹⁾。本研究では、遺伝子多型の影響を含む PK 変動の要因は、データの入手可能性が限られているため、評価できていない。

本研究の限界は、サンプルサイズが小さいこと、単一施設による研究であること、および EVE の血中濃度の測定方法が調査期間により異なることである。本研究の結果を評価するために、より大きなサンプルサイズを使用したさらな

る研究が必要であると考ええる。

4-5. 結論

本研究は日本人乳がん患者における EVE の PK パラメーターに大きな個体間変動があること、EVE への高曝露が忍容性の低下と関連していることを明らかにした。また、10 ～ 20 ng/mL のトラフ濃度が PFS の延長と関連することが考えられた。EVE の血中濃度を測定し、用量調整を行うことで進行乳がん患者の有害事象が軽減し、治療効果が高まる可能性が示唆された。

総 括

本研究では薬剤師による経口抗がん薬の副作用マネジメントおよび薬物動態解析が治療効果におよぼす影響について検討を行った。

第一章では、VEGFR-TKI である AXT の投与を受けている進行 RCC 患者を対象に、VEGFR-TKI 共通の副作用であるタンパク尿の発現リスク因子を調査し、既存のタンパク尿を有する患者および非 RAS 阻害薬の使用が、グレード 2 以上のタンパク尿発現と有意に関連していることを明らかにした。VEGFR-TKI を投与されている RCC 患者の血圧コントロールにおいて RAS 阻害薬を使用することでタンパク尿発現のリスクを低下できる可能性が示唆された。

第二章では、CRPC 患者における ENZ の用量漸増法は、全グレードおよびグレード 3 以上の有害事象が有意に減少し、治療成功期間は標準群と有意な差がないことを示した。臨床現場で行われていた用量漸増法が、安全に治療を継続するための手段になり得ることを明らかにした。

第三章では、薬剤師外来における、ENZ 投与 CRPC 患者に対する薬剤師と泌尿器科医による共同管理を評価した。共同管理では、従来の管理と比較し、ENZ 中止までの時間と PSA 増悪までの時間が延長した。薬剤師が行う患者との面談と教育、適切な支持療法や ENZ 用量調整の提案、薬物間相互作用の管理等が、治療効果を向上させる可能性があることを示した。

さらに第四章では、日本人乳がん患者を対象に EVE の薬物動態解析を行い、EVE 曝露量と安全性、有効性との関連を検討した。PK パラメーターに大きな個体間変動があることや、EVE への高曝露が忍容性の低下と関連することを明らかにした。また、10 ～ 20 ng/mL のトラフ濃度が PFS の延長と関連する可能性が示唆された。

これら一連の研究において、経口抗がん薬に関連する臨床現場における問題について、がん専門薬剤師の視点から副作用マネジメントと薬物動態学的な検討を行った。抗がん薬の副作用をマネジメントすることは、患者の Quality of life (QOL、生活の質) を向上させるだけでなく、治療継続を可能とし、効果の向上につながる可能性があると考え検討した。本研究の第一章で述べた AXT の副作用であるタンパク尿は、高血圧等と同様、VEGFR-TKI の共通の副作用である。VEGFR-TKI には AXT の他、ソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、カボサンチニブがあり、RCC や肝細胞がん、甲状腺がん、大腸がん、子宮体がん等で使用される。今回得られた知見から、薬剤師外来などでの処方提案を通して、様々ながんで VEGFR-TKI 治療により生じる高血圧に対し、RAS 阻害薬を使用することで蛋白尿の増悪を軽減し、副作用マネジメントに貢献できる可能性があると考ええる。

第二章の ENZ の用量漸増法に関する研究は、添付文書に記載の用法用量と異なる投与方法が行われていた臨床現場の疑問に基づく研究である。用量漸増法の安全性や治療の継続性が確認され、より副作用の少ない、安全な治療の提供に繋がった。薬剤師による研究が、副作用がマネジメントされた治療の継続に貢献できることを示したと考える。

当院では、外来化学療法センターを開設した 2004 年から、点滴抗がん薬の治療を受ける患者を対象とした薬剤師外来を行っていたが、2014 年の診療報酬改定におけるがん患者指導管理料の新設を機に、経口抗がん薬の薬剤師外来を開始した。第三章で述べた、薬剤師外来における、医師と薬剤師による共同管理の ENZ 投与 CRPC 患者の治療効果への寄与は、第二章の用量漸増法の安全性の検討や、第一章の副作用マネジメントの取り組みと関連すると我々は考えている。ENZ は倦怠感が強いいため用量調節が重要である。また、高血圧や薬物相互作用の管理も必要な薬剤である。CRPC は高齢男性患者が多く、丁寧な、くり返しの説明や、患者家族への説明、サポート体制の確認がアドヒアランスの維持、向上に必要であると考ええる。それらに対する薬剤師外来での取り組みが、治療効果へ寄与したと考える。薬剤師が、臨床現場において、個々の患者の課題を見つけその解決に取り組み改善していくことが、治療効果の向上につながる可能性を示した貴重な研究であると考ええる。近年、薬剤師外来を開設する施設が増加しており、本研究が更なる薬剤師の活動を広げる契機になることも考えられる。

一方、臨床現場で経口抗がん薬の血中濃度が測定されることは少なく、TDM の活用は十分でないと考ええる。EVE は、結節性硬化症や移植後の免疫抑制剤として使用される場合は特定薬剤治療管理料の対象となるが、乳がんでの使用は対象ではない。しかし EVE は、特に口内炎の副作用が強く、上市当初は、その対策として乳腺外科医と歯科医の連携が課題となった。また間質性肺炎の頻度も高く、適正な血中濃度治療域が狭い薬剤と考えられる。第四章では、進行乳がん患者において EVE の血中濃度を測定し用量調節を行うことで、副作用が軽減し治療効果が高まる可能性を示した。経口抗がん薬の投与量は、体表面積や体重で調節せず、すべての患者に同一用量で投与される薬剤も多く、AXT や ENZ、EVE も同様である。経口抗がん薬にも毒性が強い薬剤があり、TDM が活用できるよう、更なるデビデンスの創出が期待される。

本研究結果は、一部の経口抗がん薬について、薬剤師が行う副作用マネジメントや TDM が治療効果におよぼす影響に関して有用な情報を与えた。今後さらに、がん専門薬剤師の視点から、経口抗がん薬を含め、がん薬物療法の安全性や治療効果を高めるために、有益な情報を提供する臨床研究を展開していく必要があると考える。

主論文

本研究の一部は、以下の学術誌に掲載された。

- 1) **Hirabatake M**, Mizuno T, Kato H, Hashida T. Everolimus pharmacokinetics and exposure-response relationship in Japanese patients with advanced breast cancer. *Front Pharmacol*. 13 (2022) doi:10.3389/fphar.2022.984002.
- 2) **Hirabatake M**, Ikesue H, Iwama Y, Irie K, Yoshino S, Yamasaki T, Hashida T, Kawakita M, Muroi N. Pharmacist-urologist collaborative management improves clinical outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer receiving enzalutamide. *Front Pharmacol*. 13 (2022) doi:10.3389/fphar.2022.901099.
- 3) Ikesue H, Yamaoka K, Matsumoto A, **Hirabatake M**, Muroi N, Yamasaki T, Kawakita M, Hashida T. Risk factors of proteinuria and potentially protective effect of renin-angiotensin system inhibitors in patients with renal cell carcinoma receiving axitinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 89 (2022) 833-838.
- 4) Miura R, **Hirabatake M**, Irie K, Ikesue H, Muroi N, Kawakita M, Hashida T. Safety evaluation of enzalutamide dose-escalation strategy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*. 39 (2021) 233.e15-233.e20

参考論文

- 1) Ikesue H, Yamamoto H, **Hirabatake M**, Hashida T, Chung H, Inokuma T, Muroi N. Risk Factors of Proteinuria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Receiving Lenvatinib. *Biol Pharm Bull.* 45 (2022) 333-338.
- 2) Ogata M, Ama Y, Ogata T, **Hirabatake M**, Yasui H, Satake H. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with active cancer. *In Vivo.* 35 (2021) 2747-2753.
- 3) Ando M, **Hirabatake M**, Yasui H, Fukushima S, Sugioka N, Hashida T. A simplified method for therapeutic drug monitoring of mitotane by gas chromatography-electron ionization-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 34 (2020) doi:10.1002/bmc.4776.
- 4) Hirabayashi R, Fujimoto D, Satsuma Y, **Hirabatake M**, Tomii K. Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report. *Invest New Drugs.* 36 (2018) 952-954.
- 5) 武田祐子, **平畠正樹**, 橋田亨. 免疫抑制・化学療法による B 型肝炎発症予防における薬剤師の介入効果 化学療法施行時および終了後のフォローアップ体制構築とその評価. *医療薬学.* 43 (2017) 18-25.
- 6) **平畠正樹**, 北田徳昭, 橋田亨. 抗がん剤連日投与レジメンにおける制吐療法改定の悪心・嘔吐発現率と薬剤費に及ぼす効果. *医療薬学.* 36 (2010) 413-418.

謝 辞

本研究の実施にあたり適切な御教示を賜りました神戸学院大学 薬学部 臨床薬剤学研究室 教授 福島 昭二先生に深甚なる謝意を表します。

本論文を作成するにあたり、御校閲ならびに御助言を賜りました神戸学院大学 薬学部 病態代謝研究室 教授 久米 典昭先生、ならびに神戸学院大学 薬学部 薬学科 臨床薬学部門 教授 橋田 亨先生に深甚なる謝意を表します。

本研究を遂行するにあたり、有益な御助言、御協力をいただいた神戸市立医療センター中央市民病院 泌尿器科 参事 川喜田 睦司先生、部長 山崎 俊成先生、元・神戸市立医療センター中央市民病院 乳腺外科 加藤 大典先生、神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 副部長 池末 裕明先生、元・神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 三浦 理恵子先生ならびに元・神戸学院大学 薬学部 講師 入江 慶先生に心よりお礼申し上げます。

本研究を実施するにあたり、多大なるご支援をいただいたシンシナティ小児病院医療センター 臨床薬理学部門 助教授 水野 知行先生に心よりお礼申し上げます。

末筆ながら、本研究を実施するにあたり、終始便宜を図っていただいた神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 部長 室井 延之先生、薬剤部の皆様方、泌尿器科、乳腺外科ならびに臨床検査部の皆様方に心より感謝いたします。

引用文献

- 1) 国立がん研究センター, 「最新がん統計」, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html, (参照 2023-02-19) .
- 2) 日本臨床腫瘍薬学会 編集, 臨床腫瘍薬学. 第1章 がん薬物療法とは. じほう. (2019) p2-7.
- 3) 石川和宏. (2017). 分子標的薬とは：総論. 日腎会誌. 54, 561-573.
- 4) Kimura, M., Go, M., Iwai, M., Usami, E., Teramachi, H., Yoshimura, T. (2017). Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 7, 486–492.
- 5) Yoshimi, C., Yamada, M., Fujii, H., Nishigaki, M., Iihara, H., Kitaichi K., Takahashi, M., Kurahashi, S., Takahashi, T., Yoshida, K., Itoh, Y. (2013). Evaluation of the efforts of pharmaceutical care services before medical examination at an outpatient cancer chemotherapy clinic. *Gan To Kagaku Ryoho.* 40, 349-354.
- 6) Todo, M., Ueda, S., Osaki, S., Sugitani, I., Takahashi, T., Takahashi, M., Makabe, H., Saeki, T., Itoh, Y. (2018). Improvement of treatment outcomes after implementation of comprehensive pharmaceutical care in breast cancer patients receiving everolimus and exemestane. *Pharmazie.* 73, 110-114.
- 7) Hirabayashi, R., Fujimoto, D., Satsuma, Y., Hirabatake, M., Tomii, K. (2018). Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report. *Invest New Drugs.* 36, 952-954.
- 8) Bornhäuser, M., Storer, B., Slattery, J.T., Appelbaum, F.R., Deeg, H.J., Hansen, J., Martin, P.J., McDonald, G.B., Nichols, W.G., Radich, J., Woolfrey, A., Jenke, A., Schleyer, E., Thiede, C., Ehninger, G., Anasetti, C. (2003). Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood.* 102, 820–826.
- 9) Paci, A., Veal, G., Bardin, C., Levêque, D., Widmer, N., Beijnen, J., Astier, A., Chatelut, E. (2014). Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 - Cytotoxics. *Eur. J. Cancer.* 50, 2010–2019.
- 10) Ando, M., Hirabatake, M., Yasui, H., Fukushima, S., Sugioka, N., Hashida, T. (2020). A simplified method for therapeutic drug monitoring of mitotane by gas chromatography-electron ionization-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 34, doi:10.1002/bmc.4776.
- 11) Rini, B.I., Escudier, B., Tomczak, P., Kaprin, A., Szczylik, C., Hutson, T.E., Michaelson, M.D., Gorbunova, V.A., Gore, M.E., Rusakov, I.G., Negrier, S., Ou,

- Y.C., Castellano, D., Lim, H.Y., Uemura, H., Tarazi, J., Cella, D., Chen, C., Rosbrook, B., Kim, S., Motzer, R.J. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 378, 1931-1939.
- 12) Rini, B.I., Plimack, E.R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D., Pouliot, F., Alekseev, B., Soulieres, D., Melichar, B., Vynnychenko, I., Kryzhanivska, A., Bondarenko, I., Azevedo, S.J., Borchini, D., Szczylik, C., Markus, M., McDermott, R.S., Bedke, J., Tartas, S., Chang, Y.H., Tamada, S., Shou, Q., Perini, R.F., Chen, M., Atkins, M.B., Powles, T. for the KEYNOTE-426 Investigators. (2019). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 380, 1116-1127.
 - 13) Motzer, R.J., Penkov, K., Haanen, J., Rini, B., Albiges, L., Campbell, M.T., Venugopal, B., Kollmannsberger, C., Negrier, S., Uemura, M., Lee, J.L., Vasiliev, A., Miller, W.H., Jr., Gurney, H., Schmidinger, M., Larkin, J., Atkins, M.B., Bedke, J., Alekseev, B., Wang, J., Mariani, M., Robbins, P.B., Chudnovsky, A., Fowst, C., Hariharan, S., Huang, B., di Pietro, A., Choueiri, T.K. (2019). Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 380, 1103-1115.
 - 14) Zhu, X., Wu, S., Dahut, W.L., Parikh, C.R. (2007). Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 49, 186-193.
 - 15) Zhang, W., Feng, L.J., Teng, F., Li, Y.H., Zhang, X., Ran, Y.G. (2020). Incidence and risk of proteinuria associated with newly approved vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 13, 311-320.
 - 16) Izzedine, H., Massard, C., Spano, J.P., Goldwasser, F., Khayat, D., Soria, J.C. (2010). VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer*. 46, 439-448.
 - 17) Nozawa, M., Sugimoto, K., Ohzeki, T., Minami, T., Shimizu, N., Adomi, S., Saito, Y., Nose, K., Yoshimura, K., Uemura, H. (2016). Axitinib-induced proteinuria and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 21, 748-755.
 - 18) Tomita, Y., Uemura, H., Fujimoto, H., Kanayama, H.O., Shinohara, N., Nakazawa, H., Imai, K., Umeyama, Y., Ozono, S., Naito, S., Akaza, H., Japan Axitinib Phase II Study Group. (2011). Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 47, 2592-2602.

- 19) Sorich, M.J., Rowland, A., Kichenadasse, G., Woodman, R.J., Mangoni, A.A. (2016). Risk factors of proteinuria in renal cell carcinoma patients treated with VEGF inhibitors: a secondary analysis of pooled clinical trial data. *Br J Cancer*. 114, 1313-1317.
- 20) Nihei, S., Sato, J., Harada, T., Kuyama, S., Suzuki, T., Waga, N., Saito, Y., Kisara, S., Yokota, A., Okada, K., Tsuchiya, M., Terui, K., Tadokoro, Y., Chiba, T., Kudo, K., Oizumi, S., Inoue, A., Morikawa, N. (2018). Antiproteinuric effects of renin-angiotensin inhibitors in lung cancer patients receiving bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol*. 81, 1051-1059.
- 21) Hirai, T., Shuji, Y., Takiyama, M., Hanada, K., Itoh, T. (2019). Renin-angiotensin system inhibitors for countering proteinuria induced by angiogenesis inhibitors: a retrospective observational analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 84, 195-202.
- 22) Kanbayashi, Y., Ishikawa, T., Tabuchi, Y., Sakaguchi, K., Ouchi, Y., Otsuji, E., Takayama, K., Taguchi, T. (2020). Predictive factors for the development of proteinuria in cancer patients treated with bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept: a single-institution retrospective analysis. *Sci Rep*. 10, 2011, doi:10.1038/s41598-020-58994-5.
- 23) Matsuo, S., Imai, E., Horio, M., Yasuda, Y., Tomita, K., Nitta, K., Yamagata, K., Tomino, Y., Yokoyama, H., Hishida, A., Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. (2009). Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 53, 982-992.
- 24) Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 48, 452-458.
- 25) Maki, D.D., Ma, J.Z., Louis, T.A., Kasiske, B.L. (1995). Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med*. 155, 1073-1080.
- 26) Gansevoort, R.T., Sluiter, W.J., Hemmelder, M.H., de Zeeuw, D., de Jong, P.E. (1995). Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant*. 10, 1963-1974.
- 27) Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Clarke, W.R., Berl, T., Pohl, M.A., Lewis, J.B., Ritz, E., Atkins, R.C., Rohde, R., Raz, I., Collaborative Study G. (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 345, 851-860.
- 28) Evans, T.R.J., Kudo, M., Finn, R.S., Han, K.H., Cheng, A.L., Ikeda, M., Kraljevic, S., Ren, M., Dutcus, C.E., Piscaglia, F., Sung, M.W. (2019). Urine protein:creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in

- hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 121, 218-221.
- 29) Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., et al. (2019). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 5, 1749-1768.
 - 30) Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68, 394-424.
 - 31) Kimura, T., Egawa, S. (2018). Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol*. 25, 524-531.
 - 32) Fujimoto, N. (2016). Novel agents for castration-resistant prostate cancer: Early experience and beyond. *Int J Urol*. 23, 114-121.
 - 33) Komura, K., Sweeney, C.J., Inamoto, T., Ibuki, N., Azuma, H., Kantoff, P.W. (2018). Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol*. 25, 220-231.
 - 34) Attard, G., Richards, J., de Bono, J.S. (2011). New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res*. 17, 1649-57.
 - 35) Scher, H.I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M.E., Sternberg, C.N., Miller, K., de Wit, R., Mulders, P., Chi, K.N., Shore, N.D., Armstrong, A.J., Flaig, T.W., Fléchon, A., Mainwaring, P., Fleming, M., Hainsworth, J.D., Hirmand, M., Selby, B., Seely, L., de Bono, J.S.; AFFIRM Investigators. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 367, 1187-1197.
 - 36) Beer, T.M., Armstrong, A.J., Rathkopf, D.E., Loriot, Y., Sternberg, C.N., Higano, C.S., Iversen, P., Bhattacharya, S., Carles, J., Chowdhury, S., Davis, I.D., de Bono, J.S., Evans, C.P., Fizazi, K., Joshua, A.M., Kim, C.S., Kimura, G., Mainwaring, P., Mansbach, H., Miller, K., Noonberg, S.B., Perabo, F., Phung, D., Saad, F., Scher, H.I., Taplin, M.E., Venner, P.M., Tombal, B.; PREVAIL Investigators. (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 371, 424-433.
 - 37) Terada, N., Akamatsu, S., Okada, Y., Negoro, H., Kobayashi, T., Yamasaki, T., Matsui, Y., Inoue, T., Kamba, T., Ogawa, O. (2016). Factors predicting efficacy and adverse effects of enzalutamide in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer: results of retrospective multi-institutional study. *Int J Clin Oncol*.

- 21, 1155-1161.
- 38) Bekaii-Saab, T.S., Ou, F.S., Ahn, D.H., Boland, P.M., Ciombor, K.K., Heying, E.N., Dockter, T.J., Jacobs, N.L., Pasche, B.C., Cleary, J.M., Meyers, J.P., Desnoyers, R.J., McCune, J.S., Pedersen, K., Barzi, A., Chiorean, E.G., Sloan, J., Lacouture, M.E., Lenz, H.J., Grothey, A. (2019). Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 20, 1070-1082.
 - 39) Scher, H.I., Beer, T.M., Higano, C.S., Anand, A., Taplin, M.E., Efstathiou, E., Rathkopf, D., Shelkey, J., Yu, E.Y., Alumkal, J., Hung, D., Hirmand, M., Seely, L., Morris, M.J., Danila, D.C., Humm, J., Larson, S., Fleisher, M., Sawyers, C.L.; Prostate Cancer Foundation / Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. (2010). Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet.* 375, 1437-1446.
 - 40) Cornford, P., Van Den Bergh, R.C.N., Briers, E., Van Den Broeck, T., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., Fanti, S., Fossati, N., Gandaglia, G., Gillessen, S., Grivas, N., Grummet, J., Henry, A.M., Der Kwast, T.H.V., Lam, T.B., Lardas, M., Liew, M., Mason, M.D., Moris, L., Oprea-Lager, D.E., Der Poel, H.G.V., Rouviere, O., Schoots, I.G., Tilki, D., Wiegel, T., Willemse, P.M., and Mottet, N. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II–2020 update: Treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 79, 263–282.
 - 41) Wong, Y.N., Ferraldeschi, R., Attard, G., and De Bono, J. (2014). Evolution of androgen receptor targeted therapy for advanced prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 11, 365–376.
 - 42) Rice, M.A., Malhotra, S.V., Stoyanova, T. (2019). Second-generation antiandrogens: from discovery to standard of care in castration resistant prostate cancer. *Front Oncol.* 9, 801. doi:10.3389/fonc.2019.00801.
 - 43) Schaeffer, E., Srinivas, S., Antonarakis, E.S., Armstrong, A.J., Bekelman, J.E., Cheng, H., D'amico, A.V., Davis, B.J., Desai, N., Dorff, T., Eastham, J.A., Farrington, T.A., Gao, X., Horwitz, E.M., Ippolito, J.E., Kuettel, M.R., Lang, J.M., McKay, R., Mckeeney, J., Netto, G., Penson, D.F., Pow-Sang, J.M., Reiter, R., Richey, S., Roach Iii, M., Rosenfeld, S., Shabsigh, A., Spratt, D.E., Teply, B.A., Tward, J., Shead, D.A., Freedman-Cass, D.A. (2021). NCCN guidelines insights: Prostate cancer, version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 19, 134–143.
 - 44) Wei, Z., Chen, C., Li, B., Li, Y., Gu, H. (2021). Efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 11, 732599.

doi:10.3389/fonc.2021.732599.

- 45) Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N., Ferreira, U., Ivashchenko, P., Demirhan, E., Modelska, K., Phung, Krivoshik, A., Sternberg, C.N. (2018). Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 378, 2465–2474.
- 46) Joshua, A.M., Shore, N.D., Saad, F., Chi, K.N., Olsson, C.A., Emmenegger, U., Scholz, M., Berry, W., Mukherjee, S.D., Winquist, E., Haas, N.B., Foley, M.A., Dmuchowski, C., Perabo, F., Hirmand, M., Hasabou, N., Rathkopf, D., Enzalutamide Expanded Access Study, I. (2015). Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: Expanded access in North America. *Prostate.* 75, 836–844.
- 47) Payne, H., Robinson, A., Rappe, B., Hilman, S., De Giorgi, U., Joniau, S., Bordonaro, R., Mallick, S., Dourthe, L.M., Flores, M.M., Guma, J., Baron, B., Duran, A., Pranzo, A., Serikoff, A., Mott, D., Herdman, M., Pavesi, M., De Santis, M. (2021). A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. *Int J Cancer.* 150, 837–846.
- 48) Pillay, B., Wootten, A.C., Crowe, H., Corcoran, N., Tran, B., Bowden, P., Crowe, J., and Costello, A.J. (2016). The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 42, 56–72.
- 49) Lutfiyya, M.N., Chang, L.F., Mcgrath, C., Dana, C., and Lipsky, M.S. (2019). The state of the science of interprofessional collaborative practice: A scoping review of the patient health-related outcomes based literature published between 2010 and 2018. *PLoS One.* 14, e0218578. doi:10.1371/journal.pone.0218578.
- 50) Xie, L., Xu, J., Guo, W., Wang, Z., Yao, Y., Li, J., Lin, J., Xiao, J., Yu, X., Zhang, W., Cai, Z., Hua, Y., Chen, J., Shao, Z., Wu, D., Wu, S., Tu, Z., and Zhang, X. (2021). Management of apatinib-related adverse events in patients with advanced osteosarcoma from four prospective trials: Chinese Sarcoma Study Group Experience. *Front Oncol.* 11, 696865. doi: 10.3389/fonc.2021.696865.
- 51) Lankford, C., Dura, J., Tran, A., Lam, S.W., Naelitz, B., Willner, M., and Geyer, K. (2021). Effect of clinical pharmacist interventions on cost in an integrated health system specialty pharmacy. *J Manag Care Spec Pharm.* 27, 379–384.
- 52) Patel, J.M., Holle, L.M., Clement, J.M., Bunz, T., Niemann, C., and Chamberlin, K.W. (2016). Impact of a pharmacist-led oral chemotherapy-monitoring program in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 22, 777–783.

- 53) Vinh-Hung, V., Natchagande, G., Joachim, C., Gorobets, O., Drame, M., Bougas, S., Folefac, E., Nguyen, N.P., Verschraegen, C., Yin, M. (2020). Low-dose enzalutamide in late-elderly patients (≥ 75 Years Old) presenting with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 18, e660–e668.
- 54) Miura, R., Hirabatake, M., Irie, K., Ikesue, H., Muroi, N., Kawakita, M., and Hashida, T. (2021). Safety evaluation of enzalutamide dose-escalation strategy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*. 39, 233 e215–233 e220.
- 55) Tsuzuki, S., Nakanishi, S., Tamaki, M., Oshiro, T., Miki, J., Yamada, H., Shimomura, T., Kimura, T., Furuta, N., Saito, S., and Egawa, S. (2021). Initial dose reduction of enzalutamide does not decrease the incidence of adverse events in castration-resistant prostate cancer. *PLoS One*. 16, e0258160. doi: 10.1371/journal.pone.0258160.
- 56) Scher, H.I., Halabi, S., Tannock, I., Morris, M., Sternberg, C.N., Carducci, M.A., Eisenberger, M.A., Higano, C., Bubley, G.J., Dreicer, R., Petrylak, D., Kantoff, P., Basch, E., Kelly, W.K., Figg, W.D., Small, E.J., Beer, T.M., Wilding, G., Martin, A., Hussain, M., Prostate Cancer Clinical Trials Working, G. (2008). Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 26, 1148–1159.
- 57) Yamamoto, H., Ikesue, H., Ikemura, M., Miura, R., Fujita, K., Chung, H., Sugino, Y., Inokuma, T., Hashida, T. (2018). Evaluation of pharmaceutical intervention in direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infected patients in an ambulatory setting: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 4, 17. doi:10.1186/s40780-018-0113-3.
- 58) Escudero-Vilaplana, V., Calles, A., Collado-Borrell, R., Belen Marzal-Alfaro, M., Polanco, C., Garrido, C., Suarez, J., Ortiz, A., Appierto, M., Comellas, M., Lizan, L. (2020). Standardizing health outcomes for lung cancer. adaptation of the international consortium for health outcomes measurement set to the Spanish setting. *Front Oncol*. 10, 1645. doi:10.3389/fonc.2020.01645.
- 59) Satsuma, Y., Ikesue, H., Kusuda, K., Maeda, M., Muroi, N., Mori, R., Kogo, M., Hirabayashi, R., Nagata, K., Nakagawa, A., Tachikawa, R., Tomii, K., and Hashida, T. (2020). Effectiveness of pharmacist-physician collaborative management for patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving pirfenidone. *Front Pharmacol*. 11, 529654. doi:10.3389/fphar.2020.529654.
- 60) Ji, W., Hayat, K., Ye, D., Mciver, D.J., Yan, K., Kadirhaz, M., Shi, L., Liu, X., Chen, H., and Fang, Y. (2021). Antimicrobial stewardship programs in Northwest

- China: A cross-sectional survey of perceptions, involvement, and perceived barriers among hospital pharmacists. *Front Pharmacol.* 12, 616503. doi:10.3389/fphar.2021.616503.
- 61) Jia, X., Zhang, W., Du, S., Wen, L., Li, H., Yin, Z., Li, J., and Zhang, X. (2021). What Is the role of pharmacists in treating COVID-19 patients? The experiences and expectations of frontline medical staff. *Front Public Health.* 9, 778863.
 - 62) Marzal-Alfaro, M.B., Escudero-Vilaplana, V., Revuelta-Herrero, J.L., Collado-Borrell, R., Herranz-Alonso, A., and Sanjurjo-Saez, M. (2021). Chimeric antigen receptor T cell therapy management and safety: A practical tool from a multidisciplinary team perspective. *Front Oncol.* 11, 636068. doi:10.3389/fpubh.2021.778863.
 - 63) Xu, P., Yi, Q., Wang, C., Zeng, L., Olsen, K.M., Zhao, R., Jiang, M., Xu, T., and Zhang, L. (2021). Pharmacist-led intervention on the inappropriate use of stress ulcer prophylaxis pharmacotherapy in intensive care units: A systematic review. *Front Pharmacol.* 12, 741724. doi:10.3389/fphar.2021.741724.
 - 64) Behl, A.S., Ellis, L.A., Pilon, D., Xiao, Y., and Lefebvre, P. (2017). Medication adherence, treatment patterns, and dose reduction in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone acetate or enzalutamide. *Am Health Drug Benefits.* 10, 296–303.
 - 65) Badrising, S., Van Der Noort, V., Van Oort, I.M., Van Den Berg, H.P., Los, M., Hamberg, P., Coenen, J.L., Van Den Eertwegh, A.J., De Jong, I.J., Kerver, E.D., Van Tinteren, H., and Bergman, A.M. (2014). Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer.* 120, 968–975.
 - 66) Cheng, H.H., Gulati, R., Azad, A., Nadal, R., Twardowski, P., Vaishampayan, U.N., Agarwal, N., Heath, E.I., Pal, S.K., Rehman, H.T., Leiter, A., Batten, J.A., Montgomery, R.B., Galsky, M.D., Antonarakis, E.S., Chi, K.N., Yu, E.Y. (2015). Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 18, 122–127.
 - 67) Smith, M.R., Saad, F., Rathkopf, D.E., Mulders, P.F.A., De Bono, J.S., Small, E.J., Shore, N.D., Fizazi, K., Kheoh, T., Li, J., De Porre, P., Todd, M.B., Yu, M.K., Ryan, C.J. (2017). Clinical outcomes from androgen signaling-directed therapy after treatment with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol.* 72, 10–13.

- 68) De Bono, J.S., Chowdhury, S., Feyerabend, S., Elliott, T., Grande, E., Melhem-Bertrandt, A., Baron, B., Hirmand, M., Werbrouck, P., Fizazi, K. (2018). Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol.* 74, 37–45.
- 69) Emamekhoo, H., Barata, P.C., Edwin, N.C., Woo, K.M., Grivas, P., and Garcia, J.A. (2018). Evaluation of response to enzalutamide consecutively after abiraterone acetate/prednisone failure in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 16, 429–436.
- 70) Fujiwara, M., Yuasa, T., Komai, Y., Numao, N., Yamamoto, S., Fukui, I., Yonese, J. (2020). Efficacy, prognostic factors, and safety profile of enzalutamide for non-metastatic and metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective single-center analysis in Japan. *Target Oncol.* 15, 635–643.
- 71) Jung, S.I., Kim, M.S., Jeong, C.W., Kwak, C., Hong, S.K., Kang, S.H., Joung, J.Y., Lee, S.H., Yun, S.J., Kim, T.H., Park, S.W., Jeon, S.S., Kang, M., Lee, J.Y., Chung, B.H., Hong, J.H., Ahn, H., Kim, C.S., Kwon, D.D. (2020). Enzalutamide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective Korean multicenter study in a real-world setting. *Investig Clin Urol.* 61, 19–27.
- 72) Yokomizo, A., Yonese, J., Egawa, S., Fukuhara, H., Uemura, H., Nishimura, K., Nagata, M., Saito, A., Lee, T., Yamaguchi, S., Nonomura, N. (2021). Real-world use of enzalutamide in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in Japan. *Int J Clin Oncol.* 27, 418-426
- 73) Yamada, S., Shiota, M., Blas, L., Matsumoto, T., Kashiwagi, E., Takeuchi, A., Inokuchi, J., Shiga, K., Yokomizo, A., Eto, M. (2022). Prognostic impact of dose reduction in androgen receptor pathway inhibitors for castration-resistant prostate cancer. *Prostate International.* 10, 50–55.
- 74) Hortobagyi, G. N. (1998). Treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 339, 974–984.
- 75) Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., et al. [NCCN Guidelines]® Insights. (2017). *J. Natl Compr. Canc. Netw.*, version 1.2017. 15, 433–451.
- 76) Yardley, D. A., Noguchi, S., Pritchard, K. I., Burris, H. A., Baselga, J., Gnant, M., Hortobagyi, G.N., Campone, M., Pistilli, B., Piccart, M., Melichar, B., Petrakova, K., Arena, F.P., Erdkamp, F., Harb, W.A., Feng, W., Cahana, A., Taran, T., Lebwohl, D., Rugo, H.S. (2013). Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival

- analysis. *Adv. Ther.* 30, 870–884.
- 77) Jerusalem, G., Mariani, G., Ciruelos, E. M., Martin, M., Tjan-Heijnen, V. C., Neven, P., Gavila, J.G., Michelotti, A., Montemurro, F., Generali, D., Simoncini, E., Lang, I., Mardiak, J., Naume, B., Camozzi, M., Lorizzo, K., Bianchetti, S., Conte, P. (2016). Safety of everolimus plus exemestane in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer progressing on prior non-steroidal aromatase inhibitors: primary results of a phase IIIb, open-label, single-arm, expanded-access multicenter trial (BALLET). *Ann. Oncol.* 27, 1719–1725.
 - 78) Im, Y. H., Karabulut, B., Lee, K. S., Park, B. W., Adhav, A., Cinkir, H. Y., Abdel-Razek, H., Chang, Y.C., Aksoy, S., Im, S.A., Jeong, J., Chae, Y., Bowles, J., Slimane, K., Xue, H., Kim, S.B. (2021). Safety and efficacy of everolimus (EVE) plus exemestane (EXE) in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer: final results from EVEREXES. *Breast Cancer Res. Treat.* 188, 77–89.
 - 79) Schuler, W., Sedrani, R., Cottens, S., Häberlin, B., Schulz, M., Schuurman, H. J., Zenke, G., Zerwes, H.G., Schreier, M.H. (1997). SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation.* 64, 36–42.
 - 80) Dennis, P. B., Fumagalli, S., Thomas, G. (1999). Target of rapamycin (TOR): balancing the opposing forces of protein synthesis and degradation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 9, 49–54.
 - 81) Nashan, B. (2002). Review of the proliferation inhibitor everolimus. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 11, 1845–1857.
 - 82) Eisen, H. J., Tuzcu, E. M., Dorent, R., Kobashigawa, J., Mancini, D., Valantine-von Kaeppler, H. A., Starling, R.C., Sørensen, K., Hummel, M., Lind, J.M., Abeywickrama, K.H., Bernhardt, P.; RAD B253 Study Group. (2003). Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 349, 847–858.
 - 83) Tedesco Silva, H. Jr, Cibrik, D., Johnston, T., Lackova, E., Mange, K., Panis, C., Walker, R., Wang, Z., Zibari, G., Kim, Y.S. (2010). Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 10, 1401–1413.
 - 84) French, J. A., Lawson, J. A., Yapici, Z., Ikeda, H., Polster, T., Nabbout, R., Curatolo, P., de Vries, P.J., Dlugos, D.J., Berkowitz, N., Voi, M., Peyrard, S., Pelov, D., Franz, D.N. (2016). Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a

- phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 388, 2153–2163.
- 85) Jeng, L. B., Lee, S. G., Soin, A. S., Lee, W. C., Suh, K. S., Joo, D. J., Uemoto, S., Joh, J., Yoshizumi, T., Yang, H.R., Song, G.W., Lopez, P., Kochuparampil, J., Sips, C., Kaneko, S., Levy, G. (2018). Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *Am. J. Transplant.* 18, 1435–1446.
 - 86) Mjörnstedt, L., Sørensen, S. S., von Zur Mühlen, B., Jespersen, B., Hansen, J. M., Bistrup, C., Andersson, H., Gustafsson, B., Undset, L.H., Fagertun, H., Solbu, D., Holdaas, H. (2012). Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 12, 2744–2753.
 - 87) Pritchard, K. I., Burris, H. A. 3rd, Ito, Y., Rugo, H. S., Dakhil, S., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Csösz, T., Baselga, J., Puttawibul, P., Piccart, M., Heng, D., Noguchi, S., Srimuninnimit, V., Bourgeois, H., Gonzalez Martin A., Osborne, K., Panneerselvam, A., Taran, T., Sahmoud, T., Gnant, M. (2013). Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin. Breast Cancer*. 13, 421–432.e8.
 - 88) Hattori, Y., Ishii, D., Imai, N., Kawarazaki, H., Sasaki, H., Shibagaki, Y., Chikaraishi, T., Teranishi, J., Tomikawa, S., Nakamura, M., Marui Y., Yoshida, K. (2014). Everolimus combined with early tacrolimus minimization in renal transplantation: multicenter study. *Renal Transplant. Vasc. Surg.* 26, 45–50.
 - 89) Ito, Y., Masuda, N., Iwata, H., Mukai, H., Horiguchi, J., Tokuda, Y., Kuroi, K., Mori, A., Ohno, N., Noguchi, S. (2015). Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with estrogen-receptor-positive advanced breast cancer - Japanese subgroup analysis of BOLERO -2. *Gan To Kagaku Ryoho*. 42, 67–75.
 - 90) Alexopoulos, A., Karanikiotis, C., Ardavanis, A., Boukovinas, I., Makrantonakis, P., Papadimitriou, C., Athanasiadis, A., Boutis, A., Giassas, S., Kakolyris, S., Koumakis, G., Papazisis, K., Psyrris, A., Ziras, N., Baka, S., Kentepozidis, N., Michalaki, V. (2022). Safety and efficacy of RAD001 (Everolimus) administered upon relapse during or after adjuvant treatment in post-menopausal women with hormone receptor positive, HER2/neu negative locally advanced or metastatic breast cancer (CRAD001JGR08 "MELPOMENI" study). *Anticancer Res.* 42, 1031–1041.
 - 91) Ruíz-Falcó Rojas, M.L., Feucht, M., Macaya, A., Wilken, B., Hahn, A., Maamari, R., Hirschberg, Y., Ridolfi, A., Kingswood, J.C. (2022). Real-world evidence

- study on the long-term safety of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final analysis results. *Front. Pharmacol.* 13, 802334. doi:10.3389/fphar.2022.802334.
- 92) Tedesco Silva, H., Saliba, F., Barten, M.J., De Simone, P., Potena, L., Gottlieb, J., Gawai, A., Bernhardt, P., Pascual, J. (2022). An overview of the efficacy and safety of everolimus in adult solid organ transplant recipients. *Transplant. Rev. (Orlando)*. 36, 100655. doi: 10.1016/j.trre.2021.100655.
 - 93) Shipkova, M., Hesselink, D. A., Holt, D. W., Billaud, E. M., van Gelder, T., Kunicki, P. K., Brunet, M., Budde, K., Barten, M.J., De Simone, P., Wieland, E., López, O.M., Masuda, S., Seger, C., Picard, N., Oellerich, M., Langman, L.J., Wallemacq, P., Morris, R.G., Thompson, C., Marquet, P. (2016). Therapeutic drug monitoring of everolimus: A consensus report. *Ther. Drug Monit.* 38, 143–169.
 - 94) Combes, F. P., Baneyx, G., Coello, N., Zhu, P., Sallas, W., Yin, H., Nedelman, J. (2018). Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of oral everolimus in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 45, 707–719.
 - 95) Mori, K., Kimura, S., Matsui, M., Suehisa, E., Hidaka, Y., Fukushima, N. (2014). Latex-enhanced turbidimetric immunoassay for everolimus in whole blood using the Nanopia TDM everolimus assay with the JCA-BM6010 automatic analyzer. *Ther. Drug Monit.* 36, 677–680.
 - 96) Blackburn, G. F., Shah, H. P., Kenten, J. H., Leland, J., Kamin, R. A., Link, J., Peterman, J., Powell, M.J., Shah, A., Talley, D.B., et al. (1991). Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assays for clinical diagnostics. *Clin. Chem.* 37, 1534–1539.
 - 97) Sasano, M., Kimura, S., Maeda, I., Hidaka, Y. (2016). Electrochemiluminescence immunoassay for everolimus in whole blood using the Elecsys® everolimus assay with a cobas e411 analyzer. *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.* 73, 1321–1327.
 - 98) Fuchs A., Csajka C., Thoma Y., Buclin T., Widmer, N. (2013). Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 52, 9-22.
 - 99) de Wit, D., Schneider, T. C., Moes, D. J., Roozen, C. F., den Hartigh, J., Gelderblom, H., Guchelaar, H.J., van der Hoeven, J.J., Links, T.P., Kapiteijn, E., van Erp, N.P. (2016). Everolimus pharmacokinetics and its exposure-toxicity relationship in patients with thyroid cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 78, 63–71.
 - 100) Roušarová, J., Šíma, M., Ondřej Slanař, O. (2021). Therapeutic drug monitoring of protein kinase inhibitors in breast cancer patients. *Prague Med Rep.* 122, 243–

256.

- 101) Pascual, T., Apellániz-Ruiz, M., Pernaut, C., Cueto-Felgueroso, C., Villalba, P., Álvarez, C., Manso, L., Inglada-Pérez, L., Robledo, M., Rodríguez-Antona, C., Ciruelos, E. (2017). Polymorphisms associated with everolimus pharmacokinetics, toxicity and survival in metastatic breast cancer. *PLOS ONE*. 12, e0180192. doi: 10.1371/journal.pone.0180192.
- 102) Miesner, A.R., Ausman, M., Dagraedt, B., Zieminski, J. (2016). Probable Drug Interaction Between Everolimus and Clarithromycin. *Ann Pharmacother*. 50, 689-690.
- 103) Lorber, M. I., Mulgaonkar, S., Butt, K. M., Elkhammas, E., Mendez, R., Rajagopalan, P. R., Kahan, B., Sollinger, H., Li, Y., Cretin, N., Tedesco, H.; B251 Study Group. (2005). Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 80, 244–252.
- 104) Vítko, S., Margreiter, R., Weimar, W., Dantal, J., Kuypers, D., Winkler, M., Øyen, O., Viljoen, H.G., Filiptsev, P., Sadek, S., Li, Y., Cretin, N., Budde, K.; RAD B201 Study Group. (2005). Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am. J. Transplant*. 5, 2521–2530.
- 105) Falkowski, S., Woillard, J. B. (2019). Therapeutic drug monitoring of everolimus in oncology: evidences and perspectives. *Ther. Drug Monit*. 41, 568–574.
- 106) Deppenweiler, M., Falkowski, S., Saint-Marcoux, F., Monchaud, C., Picard, N., Laroche, M. L., Tubiana-Mathieu, N., Venat-Bouvet, L., Marquet, P., Woillard, J.B. (2017) Towards therapeutic drug monitoring of everolimus in cancer? Results of an exploratory study of exposure-effect relationship. *Pharmacol. Res*. 121, 138–144.
- 107) Kirchner, G. I., Meier-Wiedenbach, I., Manns, M. P. (2004). Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin. Pharmacokinet*. 43, 83–95.
- 108) Anglicheau, D., Legendre, C., Beaune, P., Thervet, E. (2007). Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics*. 8, 835–849.
- 109) Kovarik, J. M., Hsu, C. H., McMahon, L., Berthier, S., Rordorf, C. (2001). Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: impact of ethnicity and comedications. *Clin. Pharmacol. Ther*. 70, 247–254.
- 110) Lemaitre, F., Bezian, E., Goldwirt, L., Fernandez, C., Farinotti, R., Varnous, S., Urien, S., Antignac, M. (2012). Population pharmacokinetics of everolimus in cardiac recipients: comedications, ABCB1, and CYP3A5 polymorphisms. *Ther.*

Drug Monit. 34, 686–694.