

階であることが示唆された。この結果は、ヒト凍結肝細胞から外挿されたパラメータは、ヒト肝固有クリアランスと同程度の値を示したことから支持される。

シミュレーションの結果、肝取り込み過程の変動は血液中濃度に大きく影響を与えるも、肝細胞内濃度にはほとんど影響を与えず（肝取り込み過程の低下は血中濃度の増加で補てんされる）、反対に胆管側での排出能力の変動は血液中濃度にほとんど影響を与えないものの、肝細胞内濃度には大きく影響を与えた。

Midazolam をラットに十二指腸内投与・門脈内投与・静脈内投与して、それぞれのクリアランスの比を算出することで、消化管におけるアベイラビリティ(FaFg)と肝アベイラビリティ(Fh)を分離評価したところ、FaFg=0.296、Fh=0.277 と算出され、midazolam の吸収率の悪さは、消化管吸収と肝代謝の両方に起因することが明らかとなった。次に、ketoconazole の投与量依存的な midazolam の FaFg の変動を観察したところ、ketoconazole の投与量が増加するにつれて FaFg の増加がみられ、適切な数理モデルから導かれた数式に fitting することにより、FaFg 値の最大変動の 1/2 を引き起こす投与量 ID₅₀ を算出することが出来た。

D. 考察

プラバスタチンの場合、肝取り込み過程には OATP1B1 が、胆管側の排泄過程には MRP2 が関与していることが明らかにされている。すなわち、OATP1B1 の機能低下を生じる cyclosporin A や rifamycin との併用は有害作用を生じるリスクを高め、薬効はほとんど影響を受けない。反対に MRP2 の機能は薬効に大きく影響を与えるものの、副作用の要因となる可能性は低いと考えられる。

小腸吸収過程における薬物間相互作用の予測を最も困難にしている理由のひとつに、消化管内容積が分からないことが挙げられる。すなわち、阻害定数を元に酵素・トランスポーター阻害の割合を計算するためには、阻害剤濃度の情報が必要であり、阻害剤の投与量と濃度を関係付けるためには、見かけの容積の設定が必要である。本研究では、ラットにおけるみかけの容積を設定するために、消化管の CYP3A を介した相互作用として、midazolam と ketoconazole の相互作用を例にとって、定量的な解析を試み

た。その結果、ketoconazole が、midazolam の FaFg の最大変動の 1/2 をもたらず投与量 ID₅₀ を算出することができ、過去の報告の小腸ミクロソームを用いた実験において、ketoconazole が midazolam の CYP3A を介した代謝を阻害する阻害定数の文献値で ID₅₀ を除することにより、CYP3A を介した薬物間相互作用を評価するために、阻害剤の投与量から濃度を算出するための見かけの容積 V_{app}=255 mL/kg を明らかにすることが出来た。この値が、他の小腸の CYP3A を介した相互作用においても定量的に予測可能であるかについて、今後検証が必要であると考えられる。また、P-gp を介した相互作用についても、みかけの容積の値が変化するか不変であるかについて、さらに事例を増やした解析が必要であると考えている。

E. 結論

実験動物を用いた試験により設定した SF を用いることで、ヒト体内動態を予測できるものと考えている。組織への取り込み過程にトランスポーターが関与している場合、その機能阻害は末梢臓器への医薬品暴露を増加させ、薬効の増強・副作用の発現のリスクが高くなる。肝臓や腎臓内に標的がある場合は、細胞内濃度を決定する経路（代謝・排泄）の機能阻害がもっとも影響が大きい。また、消化管吸収過程における CYP3A の阻害による薬物間相互作用の予測を行うために、ラットを用いて理論的にみかけの消化管内容積を求めることにより、阻害剤の投与量と阻害定数の間を結びつける補正値を算出することが出来た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Watanabe T, Kusuha H, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 328:652-62, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究分担報告書

がんの薬物療法における有害事象の発生に関する個人差の要因についての

後ろ向き研究(retrospective analysis)

医薬品有害事象が発生した患者の背景因子に関する薬剤疫学的解析

研究分担者	山本弘史	国立がんセンター中央病院薬剤部
	齋藤充生	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部
研究協力者	米村雅人	国立がんセンター中央病院薬剤部
	野村充俊	国立がんセンター中央病院薬剤部
	中島貴子	国立がんセンター中央病院消化器内科
	島田安博	国立がんセンター中央病院消化器内科
	石黒昭博	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

研究要旨

ペバシズマブは血管新生阻害作用という新規作用を有し、細胞障害作用を有する抗がん剤と併用される。本薬剤の有害事象を集積し、その発現に寄与する背景因子を探索することは薬物治療を行う上で重要である。国立がんセンター中央病院における診療録調査を通じて本薬剤併用時の有害事象を収集し、非併用群との比較によりその背景因子の探索を検討した。また、国立がんセンター以外でのペバシズマブの使用状況と副作用頻度の調査のため、日本医療データセンターのレセプトデータを用いて、5-FU系薬剤を使用している結腸がん、直腸がん、大腸がん患者で、ペバシズマブの併用の有無により副作用の頻度に影響がないか検討した。

A. 研究目的

1) 国立がんセンター中央病院の診療情報システムを用いた解析

ペバシズマブは、血管新生を阻害する分子標的薬剤であり、血管新生における重要な因子であるVEGF(血管内皮増殖因子)と呼ばれる生体内蛋白を標的として、がんの増殖と転移に不可欠な血液供給を遮断することが知られている。2007年6月に日本で販売が開始され、現在では治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんにおける標準治療を構成する薬剤の1つとなっている。しかし、このペバシズマブはがん組織の血管だけに働くのではなく、通常の血管にも影響を及ぼすため、高血圧、血栓症、出血傾向や創傷治癒遅延を生ずることが知られている。また本薬剤は単独で用い

られることは無く、オキサリプラチンやイリノテカンがキードラッグとなるFOLFOX療法やFOLFIRI療法と併用される。併用される薬剤の毒性プロファイルは異なるけれども、ペバシズマブによる創傷治癒遅延作用による有害事象の増悪は容易に想像される。そのため、実診療での実施例を対象とした有害事象に関連するデータ集積を行い、これらの併用療法を行った場合の有害事象発現状況を明らかにし、その背景因子を探索することにより、抗がん剤治療の適正さの確保や副作用発現予測に寄与することが求められている。

本研究では治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんにおけるペバシズマブ投与を含む標準治療 mFOLFOX6(図1)による有害事象を集積し、

その発生に関連する患者背景因子探索可能性の検討を目的とする。

2) 市販レセプト情報を用いた抗がん剤の使用と副作用の解析

レセプト(診療報酬明細書)は医療機関(病院・診療所、保険薬局)が保険者に医療費を請求する際の明細書である。我が国においても、2006年の「IT 新改革戦略」において、2011年初までにレセプト完全オンライン化、2010年度までにレセプトデータの学術(疫学的)利用のため、ナショナルデータベースの整備及び制度的対応を行うこととされ、検討がなされているところである。保険支払いデータベースを用いた研究は、すでに欧州各国や韓国において実施され、米国においても、FDA 改革法(FDAAA 2007)において、Medicare, Medicaid, 民間保険支払期間(HMO)データを利用した安全対策を行うこととされている。

現時点では、我が国のレセプトのナショナルデータベースはまだ利用できないが、(株)日本医療データセンター(JMDC社)では、複数の健康保険組合からのレセプトデータを匿名化した上で、研究用に提供している。JMDC社のデータは、傷病名情報、薬剤情報に分かれているが、患者固有記号により、それぞれのデータの照合が可能となっている。

分子標的薬であるペバシズマブ(アバスタチン)は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん患者に対し、5-FU とイリノテカン又はオキサリプラチン併用への上乗せとして使用されているが、血管新生阻害作用から、出血、動脈塞栓症等の副作用が懸念されている。

本研究では、JMDC社のレセプトデータを用いることで、国立がんセンター中央病院のデータを補完し、今後の解析のための探索的研究として、ペバシズマブを5-FU系薬剤に上乗せ使用した際に副作用プロファイルが変化するか、解析を試みた。

B.研究方法

1) 国立がんセンター中央病院の診療情報システムを用いた解析

国立がんセンター中央病院で実施されている結腸・直腸がんにおける標準治療レジメンmFOLFOX6療法を対象とし、当療法における患者背景及び有害事象等(表1)の程度(Grade)について診療情報の調査により情報収集を行う。この結果をペバシズマブ併用群と非併用群の情報に分類しその発生状況の差異について Fisher's exact test を用い解析する。また患者背景因子と有害事象発生の関連性についても解析を検討する。

2) 市販レセプト情報を用いた抗がん剤の使用と副作用の解析

JMDC社より、2008年3月(分析対象母数34万人)の1ヶ月間に、「傷病名」に結腸がん、直腸がん、大腸がんが含まれる患者を抽出したデータ及びこれらの患者の「使用薬剤情報」を抽出したデータを購入した。フルオロウラシル系薬剤使用患者について、患者番号から「傷病名」と「使用薬剤情報」のデータを突合した。

全フルオロウラシル系薬剤使用患者について、ペバシズマブの添付文書の警告欄に記載されている副作用(消化管穿孔、術後出血、腫瘍出血、脳出血、脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞、高血圧性脳症、高血圧性クレーゼ、可逆性後白質脳症候群)を参考に、レセプトの傷病名より抽出可能な関連副作用(脳梗塞、狭心症、高血圧、消化管潰瘍、出血)を抽出し、ペバシズマブ非使用群、使用群で比較を行った。

(倫理面への配慮)

国立がんセンター中央病院の病院情報システムを用いた解析研究においては日常診療における有害事象の発生状況を調査するものであるた

め、患者が診療ならびに治療を受ける上で如何なる影響も受けない。本研究は平成 20 年 12 月 12 日に国立がんセンター倫理審査委員会により承認。同年 12 月 17 日に国立医薬品食品衛生研究所倫理審査委員会により承認を得ている。なお本研究に参加している研究者は研究対象薬剤の製造販売業者との利害関係はない。

市販レセプト情報を用いた抗がん剤の使用と副作用の解析研究については、JMDC 社において連結不可能匿名化された既存データを用いる研究であり、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

1) 国立がんセンター中央病院の診療情報システムを用いた解析

患者背景として mFOLFOX6 群 105 例及び mFOLFOX+BV 群 61 例における身長・体重、体表面積、年齢、性別、Performance Status、抗がん剤投与歴、原発部位、転移の有無に関し、両群間で差異はほとんど認められなかった(表 2)。また投与コース数、効果、抗がん剤投与量減量人数においてもほとんど差は認められなかった(表 3)。既往歴及び生活歴においては、飲酒歴において mFOLFOX6+BV 群が若干多かったもののそれ以外に差は認められなかった(表 4)。

有害事象は、診療録からの抽出においてその記載精度に応じて下記の 3 段階に分けて表記した。①事前に診療グループで設定したテンプレートに記載を行い、欠損値を防ぐ方法にて収集された有害事象、②検査値等から客観的に評価できる有害事象、③イベント発生時にカルテへ記載される有害事象。有害事象の頻度に関しては、項目毎に全ての Grade を記載したもの(表 5)、両群間での比較として有害事象の有無(Grade0 vs All Grade)での記載(表 6)、入院加療を要する重篤な有害事象と扱われる Grade3 以上か未満で分類した記載(表 7)をそれぞれまとめた。

診療グループで定めたテンプレートを利用し収集している有害事象項目は、欠損なく投与期間

中の最大 Grade 情報の収集ができた。ほとんどの有害事象は軽度の範囲でマネジメントがなされていたが、入院加療を要するような重篤な有害事象(Grade3 以上)が散見された。ペバシズマブ投与群は、有害事象の有無に関する比較(表 6)において、出血、高血圧の発生が有意に高かった。逆に便秘に関しては有意に低かった。また重篤な有害事象の比較(表 7)において、手足症候群と好中球減少の発生はペバシズマブ投与群が優位に高かった。

2) 市販レセプト情報を用いた抗がん剤の使用と副作用の解析

調査対象期間内に結腸がん、直腸がん、大腸がんがレセプトに記載されていた症例は 71 症例であった。このうち、フルオロウラシル系薬剤を使用していたのは 53 症例で、ペバシズマブを使用していたのは 6 症例であった。図 2 に示すように「傷病名」と「使用薬剤情報」のデータを突合した。

①5-FU+イリノテカン(表 8)

ペバシズマブ非使用群は 5 例、ペバシズマブ使用群は 3 例であった。

ペバシズマブ使用群で 1 例の急性心筋梗塞がみられた。両群とも 1 例の高血圧症が見られた。ペバシズマブ非使用群に 3 例、ペバシズマブ使用群に 1 例の胃潰瘍が見られた。

②5-FU+オキサリプラチン(表 9)

ペバシズマブ非使用群は 5 例、ペバシズマブ使用群は 2 例であった。

両群とも 1 例の高血圧症がみられた。ペバシズマブ非使用群の 2 例で胃潰瘍等の消化性潰瘍がみられた。

③5-FU(表 10)

ペバシズマブ非使用群は 2 例、ペバシズマブ使用群は 1 例であった。

ペバシズマブ非使用群のいずれも消化性潰瘍がみられた。

④テガフル配合剤(ユーエフティー)(表 11)

28症例あり、ベバシズマブと併用する症例はなかった。狭心症が3症例、脳梗塞が1症例みられ、膀胱出血1例見られた。脳梗塞の症例では、後出血も見られた。胃潰瘍(12症例)、高血圧(6症例)もみられた。

⑤テガフル配合剤(ティーエスワン)(表12) 7症例あり、ベバシズマブと併用する症例はなかった。下血、後出血(同一症例)が1例みられた。4症例(下血、後出血の症例を含む)で、胃潰瘍又は胃十二指腸潰瘍が見られた。

⑥ベバシズマブ使用の有無による集計(表13) ベバシズマブ使用者が6症例と少なかったことから、①～⑤の症例をまとめて、ベバシズマブ使用の有無で比較解析を行った。

年齢中央値はいずれも55-59歳であった。男女比は、ベバシズマブ非使用群では男性が78.7%が多かったが、ベバシズマブ使用群では男女同数であった。

高血圧は、ベバシズマブ非使用群で14/47(29.8%)、使用群で2/6(33.3%)であり、大きな差はなかった。胃潰瘍は非使用群で21/47(44.7%)、使用群で1/6(16.7%)であり、十二指腸潰瘍は非使用群で6/47(12.8%)、使用群で0/6(0%)となり、胃潰瘍と十二指腸潰瘍を合わせた消化性潰瘍(同一症例で胃潰瘍と十二指腸潰瘍を発症している場合は重複カウントしない。以下同じ)では、非使用群で23/47(48.9%)、使用群で1/6(16.7%)であった。

狭心症は非使用群で2/47(4.3%)、使用群で0/6(0%)であり、急性心筋梗塞は非使用群で0/47(0%)、使用群で1/6(16.7%)、脳梗塞は非使用群で1/47(2.1%)、使用群で0/6(0%)であった。狭心症、急性心筋梗塞、脳梗塞を合わせた動脈血管塞栓症としては、非使用群で3/47(6.4%)、使用群で1/6(16.7%)であった。

膀胱出血は非使用群で1/47(2.1%)、使用群で0/6(0%)、後出血は非使用群で2/47(4.3%)、使用群で0/6(0%)、下血は非使用群で1/47(2.1%)、使用群

で0/6(0%)であり、膀胱出血、後出血、下血を合わせた出血では、非使用群で3/47(6.4%)、使用群で0/6(0%)であった。

D. 考察

1) 国立がんセンター中央病院の診療情報システムを用いた解析

今回の調査解析は、診療情報システム(電子カルテ)から情報抽出を行っており、あらかじめ設定されていた有害事象テンプレートに記載された項目を主に用いたので、欠損なく収集することが可能となり信頼性が高いと考えられる。後方視的調査の場合、欠損値の評価が常に問題となりうるが、実診療における有害事象の記載方法に工夫をすることで、有益な情報につながると考えられる。

ベバシズマブ併用群において発生頻度が高かった有害事象のうち、出血と高血圧に関しては、その薬理学的機序から容易に想定され、また既知の有害事象である。これらの有害事象が有意差をもって抽出されていたことから、今回の結果の信頼性を強める一因となりうると考える。手足症候群と好中球減少の増加及び便秘の減少に関しては、ベバシズマブ併用に起因する機序は知られておらず、今後その背景因子との関連を探索することで、その解明につながる可能性がある。

次年度は、今回得られた患者背景因子とベバシズマブ併用による有害事象の差異に関して、多変量解析を実施し、更なる知見を得ることにつなげていく予定である。

2) 市販レセプト情報を用いた抗がん剤の使用と副作用の解析

今回使用したJMDC社のレセプトデータは、健康保険組合からのデータが主なため、原則的には定年前の60歳代までのデータである。統計データによると、大腸がん罹患率は高齢者で急激に上昇することが判明しており(参考図1)、疾病構造を代表しない母集団であった可能性があり、ひ

いては、十分な症例数が得られなかった一因であると考えられる。

また、今回解析に用いたのは1ヶ月間のみのスナップショットのデータのため、投薬と有害事象の時間的前後関係が不明であり、例えば高血圧症などが投薬前から存在したのか、投薬後に引き起こされたのか不明である。この点については、患者を特定して大腸がん治療開始前から高血圧の治療を受けていたかどうかを、遡って調査することで確認できる可能性がある。

また、ベバシズマブ非使用群、使用群ともに、消化管潰瘍の発生頻度が高かったが、保険で潰瘍治療薬を使用するためのいわゆる保険病名の可能性がある。

レセプトデータの限界として、治療を要した疾病名は分かるものの、重篤度（ステージ）の情報がないことがあり、特に抗がん剤のように手術の可否により第一選択薬が変わる分野では、対照群の選定に問題となる可能性がある。

このような限界はあるものの、レセプトデータは、診療情報システムと異なり、あらゆる規模の医療機関に相応しているため、適切な条件で使用すれば、診療情報システムを用いた研究のための試行的探索や、データの補完に使用できる可能性があると考えられる。

E. 結論

国立がんセンター中央病院の診療情報システムを用いた解析研究では、あらかじめ設定されていた有害事象テンプレートに記載された項目を主に用いたので、有害事象を欠損なく収集することが可能となり信頼性が高く、有益な情報が得られたと考えられた。ベバシズマブ併用群で発生頻度が高かった有害事象のうち、出血と高血圧に関しては、既知かつ、薬理的機序から想定されるものであり、これらの有害事象が有意差をもって抽出されていたことは、今回の解析結果の信頼性を強める一因と考えられた。手足症候群、好中球減少、便秘の減少に関しては、ベバシズマブの薬

理作用からは想定されず、今後その背景因子との関連を探索することで、その解明につながる可能性があるため、多変量解析を実施して、更なる知見を得る予定である。

市販のレセプトデータからは、健保データの年齢分布の問題から該当症例数が少なく、十分な解析を行えなかったが、ベバシズマブ非使用群と使用群で、副作用に明確な差はみられなかった。レセプトデータからは、性別、年齢以外の患者背景（臨床検査値など）についての情報は得られないこと、また、高齢者データが殆どないことから、結論を出すためには診療情報システム等を用いた使用実態調査で検証を行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 頭金正博, 齋藤充生, 石黒昭博, 三宅真二, 鈴木美和子, 折井孝男, 長谷川隆一
病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究
国立医薬品食品衛生研究所報告 126: 104・10 (2008)

2) Mitsuo Saito, Ryuichi Hasegawa
Chapter 6 · Investigation of New Molecular Entities of Drugs Approved in Three Regions: Japan, US and the EU; pp. 141-148
In: Drug Approval and Evaluation, Delivery and Control
Editors: Anna O. Hartmann and Lea K. Neumann
Publisher: Nova Science Publishers (July 2008)
ISBN-13: 978-1604565331

2. 学会発表

1) 齋藤充生, 長谷川隆一, 澤田康文

医療用医薬品添付文書に対する医師及び製薬企業の意識に関する比較解析

(第 11 回日本医薬品情報学会総会・学術大会(2008))

2) 齋藤充生、長谷川隆一

市販レセプト情報を用いた高脂血症治療薬の使用量と横紋筋融解症発生数の解析

(医療薬学フォーラム 2008 第 16 回クリニカルファーマシーシンポジウム(2008))

3) 齋藤充生

添付文書への相互作用に関する記載内容の現状と提案

(CBI 学会第 287 回研究講演会(2008))

H.平成 20 年度の知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

I.参考文献

1) 頭金正博, 齋藤充生, 石黒昭博, 三宅真二, 鈴木美和子, 折井孝男, 長谷川隆一

病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究

国立医薬品食品衛生研究所報告 126: 104-10 (2008)

表 1 診療録調査項目の詳細

患者背景に関する項目	年齢、性別、診断名、PS、既往歴(高血圧、糖尿病、高脂血症、血管イベント)、手術歴、身長、体重、体表面積、喫煙の有無、飲酒の有無、アレルギーの有無
抗がん剤に関する項目	抗がん剤治療歴、減量の有無、治療クール数、最大効果
有害事象に関する項目	神経障害、皮疹、色素沈着、手足症候群、脱毛、倦怠感、便秘、下痢、口内炎、嘔吐、嘔気、食思不振、白血球減少、好中球減少、出血、高血圧、血栓、蛋白尿、消化管穿孔

図 1 mFOLFOX6 + BV 及び mFOLFOX6 投与方法

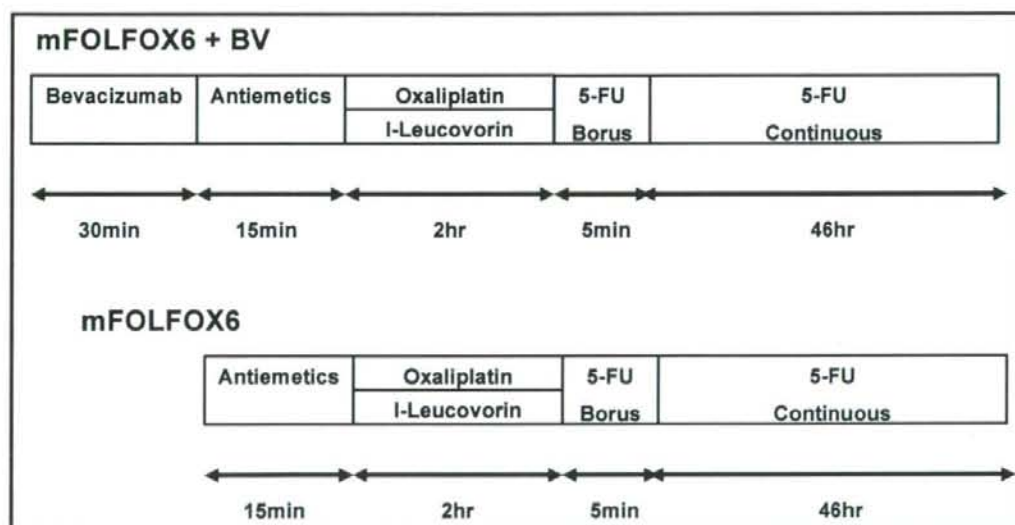


表 2 患者背景

	mFOLFOX6		mFOLFOX6 + BV	
	Number of Patients	%	Number of Patients	%
	105		61	
Height (cm)				
Median	162.3		164.2	
Range	143.9 - 181.2		147.1 - 186.7	
Weight (kg)				
Median	55.5		60.3	
Range	38.3 - 83.5		39.9 - 95.7	
Body Surface Area (m ²)				
Median	1.582		1.648	
Range	1.269 - 1.975		1.257 - 2.128	
Age				
Median	64		57	
Range	33 - 81		27 - 76	
Gender				
Male	63	60.0	40	65.6
Female	42	40.0	21	34.4
Performance Status				
0	61	58.1	30	49.2
1	42	40.0	23	37.7
2	2	1.9	7	11.5
3	0	0.0	1	1.6
4	0	0.0	0	0.0
Chemotherapy Line				
1st line	49	46.7	32	52.5
Others	56	53.3	29	47.5
Primary Tumor Location				
Colon	49	46.7	34	55.7
Rectum	49	46.7	27	44.3
Others	7	6.7	0	0.0
Metastasis				
No	4	3.8	1	1.6
Yes	101	96.2	60	98.4

表 3 投与コース及び効果

	mFOLFOX6		mFOLFOX6 + BV	
	Number of Patients 105	%	Number of Patients 61	%
Course				
Median	8		8	
Range	1 - 32		1 - 16	
effectiveness	84 (missing 21)	80.0	54 (missing 7)	88.5
CR or PR	17	16.1	17	27.9
NC	49	46.7	31	50.8
PD	18	17.1	6	9.8
Dose reduction				
5-FU	49	46.7	25	41.0
L-OHP	53	50.5	21	34.4
BV	-	-	4	6.6

表 4 既往歴及び生活歴

	mFOLFOX6		mFOLFOX6 + BV	
	Number of Patients 105	%	Number of Patients 61	%
Hypertension	36	34.3	14	23.0
Diabetes	18	17.1	7	11.5
Hyperlipocemia	6	5.7	1	1.6
Cardiovascular events [†]	11	10.5	6	9.8
Operation	90	85.7	55	90.2
Cigarette Smoking	57	54.3	29	47.5
Drinking	53	50.5	44	72.1
Allergy	11	10.5	6	9.8

[†]Cardiovascular events: Atrial Fibrillation, Left Vntricular Dysfunction, Abnormal Q wave

表5 有害事象

Grade		0	1	2	3	4
Neuropathy *	mFOLFOX6	28	41	33	3	0
	mFOLFOX6 + BV	8	33	19	1	0
Rash *	mFOLFOX6	94	9	2	0	0
	mFOLFOX6 + BV	49	12	0	0	0
Hyperpigmentation *	mFOLFOX6	80	24	1	0	0
	mFOLFOX6 + BV	40	21	0	0	0
Hand-Foot Skin Reaction *	mFOLFOX6	85	18	2	0	0
	mFOLFOX6 + BV	45	11	2	3	0
Alopecia *	mFOLFOX6	71	33	1	0	0
	mFOLFOX6 + BV	40	21	0	0	0
Fatigue *	mFOLFOX6	38	48	15	4	0
	mFOLFOX6 + BV	19	34	6	2	0
Constipation *	mFOLFOX6	63	32	8	2	0
	mFOLFOX6 + BV	48	13	0	0	0
Diarrhea *	mFOLFOX6	67	23	10	5	0
	mFOLFOX6 + BV	35	13	8	5	0
Stomatitis *	mFOLFOX6	65	34	5	1	0
	mFOLFOX6 + BV	30	23	8	0	0
Vomiting *	mFOLFOX6	94	8	3	0	0
	mFOLFOX6 + BV	55	5	1	0	0
Nausea *	mFOLFOX6	54	44	6	1	0
	mFOLFOX6 + BV	25	29	7	0	0
Anorexia *	mFOLFOX6	38	40	18	9	0
	mFOLFOX6 + BV	19	29	12	1	0
Leukopenia †	mFOLFOX6	73	7	19	6	0
	mFOLFOX6 + BV	38	5	15	3	0
Neutropenia †	mFOLFOX6	60	3	21	18	3
	mFOLFOX6 + BV	26	4	10	15	6
Hemorrhage ‡	mFOLFOX6	95	8	1	1	0
	mFOLFOX6 + BV	40	21	0	0	0
Hypertension †	mFOLFOX6	104	0	1	0	0
	mFOLFOX6 + BV	47	6	6	2	0
Thrombosis ‡	mFOLFOX6	104	0	0	0	1
	mFOLFOX6 + BV	59	0	0	0	2
Proteinuria †	mFOLFOX6	104	0	1	0	0
	mFOLFOX6 + BV	59	2	0	0	0
Perforation ‡	mFOLFOX6	104	0	0	0	1
	mFOLFOX6 + BV	61	0	0	0	0

* : 事前に診療グループで設定したテンプレートに記載し、欠損値を防ぐ方法で収集された項目

† : 検査値等から客観的に評価できる項目

‡ : イベント発生時にカルテへ記載される項目

表6 mFOLFOX6 と mFOLFOX6+BV における有害事象の比較 (Grade0 vs All Grade)

Grade	Grade0	All Grade	<i>P</i> [†]	
Neuropathy*	mFOLFOX6	28	77	0.051
	mFOLFOX6 + BV	8	53	
Rash*	mFOLFOX6	94	11	0.108
	mFOLFOX6 + BV	49	12	
Hyperpigmentation*	mFOLFOX6	80	25	0.154
	mFOLFOX6 + BV	40	21	
Hand-Foot Skin Reaction*	mFOLFOX6	85	20	0.330
	mFOLFOX6 + BV	45	16	
Alopecia*	mFOLFOX6	71	34	0.865
	mFOLFOX6 + BV	40	21	
Fatigue*	mFOLFOX6	38	67	0.611
	mFOLFOX6 + BV	19	42	
Constipation*	mFOLFOX6	63	42	<u>0.017</u>
	mFOLFOX6 + BV	48	13	
Diarrhea*	mFOLFOX6	67	38	0.415
	mFOLFOX6 + BV	35	26	
Stomatitis*	mFOLFOX6	65	40	0.143
	mFOLFOX6 + BV	30	31	
Vomiting*	mFOLFOX6	94	11	1.000
	mFOLFOX6 + BV	55	6	
Nausea*	mFOLFOX6	54	51	0.202
	mFOLFOX6 + BV	25	36	
Anorexia*	mFOLFOX6	38	67	0.611
	mFOLFOX6 + BV	19	42	
Leukopenia [†]	mFOLFOX6	73	32	0.393
	mFOLFOX6 + BV	38	23	
Neutropenia [†]	mFOLFOX6	60	45	0.078
	mFOLFOX6 + BV	26	35	
Hemorrhage [‡]	mFOLFOX6	95	10	<u><0.001</u>
	mFOLFOX6 + BV	40	21	
Hypertension [†]	mFOLFOX6	104	1	<u><0.001</u>
	mFOLFOX6 + BV	47	14	
Thrombosis [‡]	mFOLFOX6	104	1	0.555
	mFOLFOX6 + BV	59	2	
Proteinuria [†]	mFOLFOX6	104	1	0.555
	mFOLFOX6 + BV	59	2	
Perforation [‡]	mFOLFOX6	104	1	1.000
	mFOLFOX6 + BV	61	0	

* : 事前に診療グループで設定したテンプレートに記載し、欠損値を防ぐ方法で収集された項目

† : 検査値等から客観的に評価できる項目

‡ : イベント発生時にカルテへ記載される項目

† : Fisher's exact test (mFOLFOX6 vs mFOLFOX6 + BV)、P<0.05 にて有意差あり(下線)とした。

表7 mFOLFOX6 と mFOLFOX6+BV における有害事象の比較 (<Grade3 vs Grade3≤)

Grade	< Grade3	Grade3≤	<i>P</i> [†]
Neuropathy *	mFOLFOX6 102	3	1.000
	mFOLFOX6 + BV 60	1	
Rash *	mFOLFOX6 105	0	—
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Hyperpigmentation *	mFOLFOX6 105	0	—
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Hand-Foot Skin Reaction *	mFOLFOX6 105	0	<u>0.048</u>
	mFOLFOX6 + BV 58	3	
Alopecia *	mFOLFOX6 105	0	—
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Fatigue *	mFOLFOX6 101	4	1.000
	mFOLFOX6 + BV 59	2	
Constipation *	mFOLFOX6 103	2	0.532
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Diarrhea *	mFOLFOX6 100	5	0.500
	mFOLFOX6 + BV 56	5	
Stomatitis *	mFOLFOX6 104	1	1.000
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Vomiting *	mFOLFOX6 105	0	—
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Nausea *	mFOLFOX6 104	1	1.000
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Anorexia *	mFOLFOX6 96	9	0.094
	mFOLFOX6 + BV 60	1	
Leukopenia [†]	mFOLFOX6 99	6	1.000
	mFOLFOX6 + BV 58	3	
Neutropenia [†]	mFOLFOX6 84	21	<u>0.044</u>
	mFOLFOX6 + BV 40	21	
Hemorrhage [‡]	mFOLFOX6 104	1	1.000
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Hypertension [†]	mFOLFOX6 105	0	0.134
	mFOLFOX6 + BV 59	2	
Thrombosis [‡]	mFOLFOX6 104	1	0.555
	mFOLFOX6 + BV 59	2	
Proteinuria [†]	mFOLFOX6 105	0	—
	mFOLFOX6 + BV 61	0	
Perforation [‡]	mFOLFOX6 104	1	1.000
	mFOLFOX6 + BV 61	0	

* : 事前に診療グループで設定したテンプレートに記載し、欠損値を防ぐ方法で収集された項目

† : 検査値等から客観的に評価できる項目

‡ : イベント発生時にカルテへ記載される項目

† : Fisher's exact test (mFOLFOX6 vs mFOLFOX6 + BV)、P<0.05 にて有意差あり(下線)とした

図2 薬剤データと傷病データの突合

患者ID	医薬品名	一般名	規格単位	ATC細(小)分類	ATC細(小)分類名	性別	年齢階層	1日投与量	投与日数
1	カンプト注	塩酸イリノテカン注射液	40mg2mL1瓶	L01C	植物アルカロ	女性	65-69歳	2	1
1	シスプラチン注「マルコ」	シスプラチン注射液	10mg20mL1瓶	L01X2	プラチナ製剤	女性	65-69歳	3	1
2	ユーエフティカプセル100m	テガフル・ウラシルカプセル	100mg1カプセル	L01B	代謝拮抗剤	男性	65-69歳	3	42
3	5-FU注250協和	フルオロウラシル注射液	250mg1管	L01B	代謝拮抗剤	男性	30-34歳	20	1
3	トボテシン注	塩酸イリノテカン注射液	100mg5mL1瓶	L01C	植物アルカロ	男性	30-34歳	1	1
3	トボテシン注	塩酸イリノテカン注射液	40mg2mL1瓶	L01C	植物アルカロ	男性	30-34歳	4	1
4	ユーエフティカプセル100m	テガフル・ウラシルカプセル	100mg1カプセル	L01B	代謝拮抗剤	女性	50-54歳	4	14
5	ユーエフティカプセル100m	テガフル・ウラシルカプセル	100mg1カプセル	L01B	代謝拮抗剤	男性	60-64歳	5	28
6	タキソール注射液100mg	バクタキセル注射液	100mg16.7mL	L01C	植物アルカロ	女性	45-49歳	3	1
6	バラプラチン注射液50mg	カルボプラチン注射液	50mg5mL1瓶	L01X2	プラチナ製剤	女性	45-49歳	2	1
6	バラプラチン注射液150mg	カルボプラチン注射液	150mg15mL1瓶	L01X2	プラチナ製剤	女性	45-49歳	1	1
6	バラプラチン注射液450mg	カルボプラチン注射液	450mg45mL1瓶	L01X2	プラチナ製剤	女性	45-49歳	1	1
7	エルブラット注射用100mg	オキサリプラチン注射用	100mg1瓶	L01X2	プラチナ製剤	男性	45-49歳	2	1
7	5-FU注250協和	フルオロウラシル注射液	250mg1管	L01B	代謝拮抗剤	男性	45-49歳	18	1

患者ID	標準傷病名	ICD10細(小)分類	ICD10細(小)分類名
1	イレウス	K567	イレウス、詳細不明
1	栄養失調	E46	詳細不明のたんぱく<蛋白>エネルギー栄養失調
1	化学療法に伴う嘔吐	R11	悪心及び嘔吐
1	疼痛	B49	合併症を伴わない疼痛、詳細不明
1	神経因性膀胱	N319	神経因性膀胱(機能障害)、詳細不明
1	直腸癌	C20	直腸の悪性新生物
1	転移性肺腫瘍	C780	肺の転移性悪性新生物
1	糖尿病	E14	詳細不明の糖尿病
1	汎血球減少症	D619	無形成性貧血、詳細不明
1	不眠症	G470	睡眠の導入及び維持の障害[不眠症]
1	便秘症	K590	便秘
1	慢性胃腸炎	K529	非感染性胃腸炎及び非感染性大腸炎、詳細不明
1	慢性気管支炎	J42	詳細不明の慢性気管支炎

表 8 5-FU+イリノテカン

ペバシズマブ非使用群			ペバシズマブ使用群		
No.3	—	30-34歳 男性	No.40	高血圧症	50-54歳 女性
No.13	高血圧症	55-59歳 男性	No.46	急性心筋梗塞	60-64歳 女性
No.22	胃潰瘍	40-44歳 男性	No.68	胃潰瘍	55-59歳 男性
No.31	胃潰瘍、高血圧症	60-64歳 男性			
No.39	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、高血圧症	55-59歳 男性			

表 9 5-FU+オキサリプラチン

ペバシズマブ非使用群			ペバシズマブ使用群		
No.7	—	45-49歳 男性	No.10	—	50-54歳 男性
No.11	—	60-64歳 男性	No.64	高血圧症	60-64歳 女性
No.19	高血圧症	55-59歳 男性			
No.28	胃潰瘍、腸潰瘍	60-64歳 男性			
No.52	胃潰瘍、十二指腸潰瘍	45-49歳 男性			

表 10 5-FU

ペバシズマブ非使用群			ペバシズマブ使用群		
No.35	十二指腸潰瘍	60-64歳 男性	No.25	—	55-59歳 男性
No.70	胃潰瘍、十二指腸潰瘍	65-69歳 男性			

表 11 テガフル配合剤（ユーエフティール）

ペバシズマブ非使用群		
No.2	狭心症	65-69歳 男性
No.4	高血圧症	50-54歳 女性
No.5	狭心症、高血圧症、胃潰瘍	60-64歳 男性
No.9	胃潰瘍	65-69歳 男性
No.14	胃潰瘍	55-59歳 男性
No.15	高血圧症	70歳以上 女性
No.18	胃潰瘍、高血圧症	55-59歳 男性
No.20	—	30-34歳 女性
No.24	—	55-59歳 男性
No.26	胃潰瘍、高血圧症	60-64歳 女性
No.29	—	40-44歳 男性
No.34	胃潰瘍	50-54歳 女性
No.36	—	50-54歳 女性
No.41	—	55-59歳 男性
No.42	胃潰瘍	55-59歳 男性
No.45	胃潰瘍	45-59歳 男性
No.47	—	35-39歳 男性
No.48	胃潰瘍	45-49歳 男性
No.50	—	50-54歳 女性
No.54	胃潰瘍、高血圧症、膀胱出血	50-54歳 男性
No.56	—	55-59歳 男性
No.57	—	50-54歳 男性
No.59	高血圧症	70歳以上 女性
No.60	—	50-54歳 男性
No.63	胃潰瘍、狭心症	70歳以上 女性
No.65	後出血、脳梗塞	70歳以上 男性
No.67	胃潰瘍	60-64歳 男性
No.71	高血圧症	70歳以上 男性

表 12 テガフル配合剤（ティーエスワン）

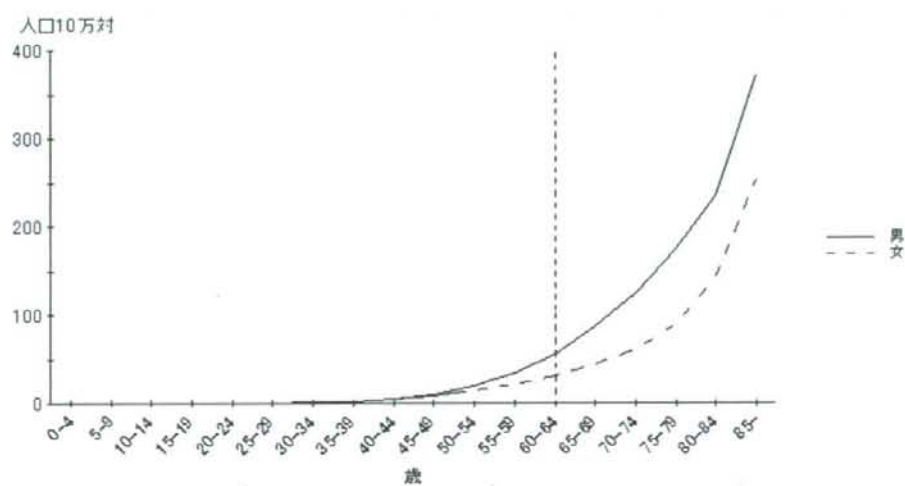
ベバシズマブ非使用群		
No.17	胃潰瘍、胃十二指腸潰瘍	55-59 歳 男性
No.23	胃潰瘍	60-64 歳 男性
No.30	胃潰瘍、高血圧症	60-64 歳 男性
No.51	—	50-54 歳 男性
No.53	—	50-54 歳 男性
No.61	胃十二指腸潰瘍、下血、後出血	60-64 歳 男性
No.62	—	65-69 歳 女性

表 13 ベバシズマブ使用の有無による集計

	ベバシズマブ非使用群	ベバシズマブ使用群
年齢中央値	55-59 歳	55-59 歳
男：女	37:10 (78.7%:21.3%)	3:3 (50%:50%)
高血圧	14/47 (29.8%)	2/6 (33.3%)
胃潰瘍	21/47 (44.7%)	1/6 (16.7%)
十二指腸潰瘍	6/47 (12.8%)	0/6 (0%)
(消化性潰瘍)	23/47 (48.9%)	1/6 (16.7%)
狭心症	2/47 (4.3%)	0/6 (0%)
急性心筋梗塞	0/47 (0%)	1/6 (16.7%)
脳梗塞	1/47 (2.1%)	0/6 (0%)
(動脈血管塞栓症)	3/47 (6.4%)	1/6 (16.7%)
膀胱出血	1/47 (2.1%)	0/6 (0%)
後出血	2/47 (4.3%)	0/6 (0%)
下血	1/47 (2.1%)	0/6 (0%)
(出血)	3/47 (6.4%)	0/6 (0%)

参考図1 大腸がん年齢別死亡率

年齢階級別死亡率
[大腸2005年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Mitsuo Saito, Ryuichi Hasegawa	Investigation of New Molecular Entities of Drugs Approved in Three Regions: Japan, US and the EU	Anna O. Hartmann and Lea K. Neumann	Drug Approval and Evaluation, Delivery and Control	Nova Science Publishers, Inc.	Hauppauge NY	2008	141-8

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
頭金正博, 齋藤充生, 石黒昭博, 三宅真二, 鈴木美和子, 折井孝男, 長谷川隆一	病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究	国立医薬品食品衛生研究所報告	126	104-110	2008
Watanabe T, Kusahara H, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y.	Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans.	<i>J Pharmacol Exp Ther</i>	328	652-662	2009
Kurose K, Saeki M, Tohkin M, Hasegawa R	Thyroid hormone receptor mediates human <i>MDR1</i> gene expression - Identification of the response region essential for gene expression.	<i>Arch. Biochem. Biophys.</i>	474	82-90	2008
Saeki M, Kurose K, Tohkin M, Hasegawa R	Identification of the functional vitamin D response elements in the human <i>MDR1</i> gene.	<i>Biochem. Pharmacol.</i>	76	531-542	2008



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biochempharm



Identification of the functional vitamin D response elements in the human MDR1 gene

Mayumi Saeki, Kouichi Kurose*, Masahiro Tohkin, Ryuichi Hasegawa

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 March 2008

Accepted 22 May 2008

Keywords:

Multidrug resistance 1

P-glycoprotein (P-gp)

Vitamin D receptor (VDR)

1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃

Vitamin D response element (VDRE)

ABSTRACT

P-glycoprotein, encoded by the multidrug resistance 1 (MDR1) gene, is an efflux transporter and plays an important role in pharmacokinetics. The expression of MDR1 is induced by a variety of compounds, of which 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ is known to be an effective inducer. However, it remains unclear how 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the expression of MDR1. In this study, we demonstrated that the vitamin D receptor (VDR) induces MDR1 expression in a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent manner. Luciferase assays revealed that the region between -7.9 and -7.8 kbp upstream from the transcription start site of the MDR1 is responsible for the induction by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. Electrophoretic mobility shift assays revealed that several binding sites for the VDR/retinoid X receptor α (RXR α) heterodimer are located between the -7880 and -7810 bp region, to which the three molecules of VDR/RXR α are able to simultaneously bind with different affinities. Luciferase assays using mutated constructs revealed that the VDR-binding sites of DR3, DR4(I), MdC3, and DR4(III) contribute to the induction, indicating that these binding sites act as vitamin D response elements (VDREs). The contribution of each VDRE to the inducibility was different for each response element. An additive effect of the individual VDREs on induced luciferase activity by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ was also observed. These results indicate that the induction of MDR1 by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ is mediated by VDR/RXR α binding to several VDREs located between -7880 and -7810 bp, in which every VDRE additively contributes to the 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ response.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

P-glycoprotein (P-gp), which is encoded by the multidrug resistance 1 (MDR1) gene, transports a wide range of compounds, such as drugs and xenobiotics, from intracellular to extracellular compartments [1]. P-gp is expressed on the apical surface of epithelial cells of tissues including intestine, kidney, liver, and brain, and plays an important role in drug absorption, renal secretion, biliary excretion, and brain distribution [1]. CYP3A4 is the most abundantly expressed human cytochrome P450 contributing to drug metabolism, and P-gp and CYP3A4 share many substrates, inhibitors,

inducers, and tissue distribution patterns [2]. Therefore, it has been hypothesized that the expressions of MDR1 and CYP3A4 have similar regulatory mechanisms. In fact, both genes are directly regulated by nuclear receptors, pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR) [3–6].

Previous reports revealed that 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃), the most active metabolite of vitamin D₃, regulates the expression of MDR1 mRNA and P-gp protein. The treatment of LS180 cells, a human colon carcinoma cell line, with 1,25-(OH)₂D₃ led to a significant increase in MDR1 mRNA and P-gp protein levels [7–9]. In human airway epithelium-derived Calu-3 cells, treatment with 1,25-(OH)₂D₃ caused

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3700 9789; fax: +81 3 3700 9788.

E-mail address: kurose@nihs.go.jp (K. Kurose).

0006-2952/\$ – see front matter © 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.bcp.2008.05.030