

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
研究分担報告書

電子カルテ情報を対象としたレトロスペクティブスタディーによる
医薬品の有害事象発生の個人差に関する調査研究

研究分担者	山本弘史	国立がん研究センター中央病院	薬剤部長
研究協力者	宇田川涼子	国立がん研究センター中央病院	薬剤部
	龍島靖明	国立がん研究センター中央病院	薬剤部
	相澤三四郎	国立がん研究センター中央病院	薬剤部
	東雄一郎	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	研究員
	斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	部長
	頭金正博	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	第二室長

研究要旨：抗悪性腫瘍剤による皮膚症状に関して、ソラフェニブを対象薬剤として、電子カルテより、診療情報を収集し、手足症候群の発現状況とそれに対する実臨床上の予防・対処方法を調査した。手足症候群の発現と患者背景因子との関係、手足症候群発現と治療効果との関係、予防・対処方法の効果を検討した。その結果、ソラフェニブによる手足症候群発現には開始投与量の違いが相関することが示唆された。予防としてのスキンケアの効果を評価するのに十分な情報は得られなかった。

A. 研究目的

抗悪性腫瘍剤による皮膚症状は患者の Quality Of Life(QOL)を損なう重要な問題である。これまでに、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、チロシンキナーゼ阻害剤をはじめとする分子標的薬剤による皮膚症状が知られている。近年、様々な分子標的薬剤による Hand-Foot Syndrome (HFS) が問題視されている。疼痛を伴うケースも多く、患者の行動を制限してしまう重大な有害事象であり、治療の継続にも影響が生じる場合がある。

HFS に対する症状ケアマネジメントについては、角質処理、除圧、保湿などが提唱されており、製造販売会社による適正使用ガイド等にも記載されているが、実際にマネジメントができていないか、これらのケアについて具体的に評価した報告はほとんどない。

本研究では、近年使用患者数が増えている分子標的薬（マルチキナーゼ阻害剤）であるソラフェニブを対象として、日常診療における患者診療情報を後方視的に調査した。目的は、ソラフェニブによる HFS の発現に関する因子を探索的に検討すること、及び HFS の発現と治療効果との関係を探索的に検討すること、予防・対処方法の効果を評価することとした。

B. 研究方法

有害事象情報の収集：

国立がん研究センター中央病院で、ソラフェニブの投与が開始された症例について、電子カルテから調査項目を抽出した。

対象：

対象期間：2008年3月～2010年10月

対象疾患：腎細胞がん、肝細胞がん

対象化学療法レジメン：

単独、シスプラチン肝動注併用

調査項目：

【患者背景に関する項目】

診断名(Stage 分類)、年齢、性別、身長、体重、体表面積、PS、Child-Pugh 分類、転移部位、既往歴(合併症)、処方薬(併用薬)、喫煙の有無、飲酒の有無、アレルギーの有無、その他(活動度、生活パターン、職業、スキンケア励行の有無 等)

【治療・抗がん剤に関する項目】

抗がん剤の投与量、投与状況(投与期間・休薬・再開)、治療クール数、前治療歴、併用した抗がん剤、治療効果(RECIST、腫瘍マーカー 等)

【有害事象に関する項目】

皮膚症状発現時期、grade、皮膚症状消失時期、皮膚科コンサルト状況、対症療法、その他副作用発現状況*

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0

【検査値に関する項目】

炎症マーカー：CRP

血算：白血球、好中球、血小板、赤血球、好酸球

血圧

生化学：T-Chol、HDL、LDL、TG

肝機能指標：AST、ALT、ALP、ALB、T-Bil、 γ -GTP

腎機能指標：SCr、24h-CCr、BUN、尿酸

解析方法：

国立がん研究センターから得られた診療情報について HFS の発現グレード (Grade0-3) により症例分類し、HFS の発現状況と患者背景因子について Mann-Whitney U-test 及び Fisher's exact test を用いて群間の差異を解析し

た。また、治療効果の指標として RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

基準による奏効率、治療継続期間と HFS の発現状況との関係を Fisher's exact test を用いて解析した。さらに、保湿剤の処方有無や患者指導状況(入院または外来)と HFS の発現状況との関係について、Fisher's exact test で解析した。

なお、本研究での個人情報の取り扱いは、「国立がん研究センター保有個人情報管理規定」及び「国立がん研究センターが扱う個人情報ガイドライン」に従っている。また、本研究は国立がんセンター倫理審査委員会、国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会により承認を得ている。

C. 研究結果

解析対象症例

91 例。男性 71 例、女性 20 例。年齢中央値 64 歳(範囲 21-84 歳)。

HFS 発現状況

解析対象 91 例中、HFS を発現したのは 61 例 (grade1 : 22 例、grade2 : 24 例、grade3 : 15 例)であった[表 1]。HFS 発現日数中央値は 14 日(範囲 : 1-384 日)であり、grade ごとの発現日数に有意な差は認められなかった[図 1]。HFS による休薬は 18 例、HFS による治療中止は 4 例であった。

患者背景・治療背景 等

HFS 非発現群 (grade0) と HFS 発現群 (grade1-3) の患者背景と治療背景について群間比較した結果、性別、治療レジメン (CDDP-TAI 併用の有無)、喫煙歴、飲酒歴による HFS 発現割合の差は認められなかったが、年齢、がん種、開始投与量による有意な差が認められた。治療レジメンについては、有意差が見られなかったものの、肝動注併用全例が HFS 発現例であった。また、服用開始時における指

導を入院で実施した場合と、外来で実施した場合での HFS 発現を比較したところ、有意な差は認められなかった。保湿剤の予防処方の有無においては、HFS の予防効果の差が認められなかった[表 2]。

HFS 発現に有意な差が認められた“疾患”について、腎細胞がん群と肝細胞がん群に分け、背景因子を比較したところ、性別、年齢では差が認められなかったが、開始投与量、入院の有無、予防処方の有無で有意な差があった[表 3]。また、両群間で HFS の grade を比較したところ、肝細胞がんのほうが有意に高かった[図 2]。

HFS 発現と治療効果との関係

治療効果が評価されている症例（78 例）のうち最大治療効果が「進行（PD：progressive disease）」の症例は、HFS 非発現群で 22 例中 9 例（41%）、発症群で 56 例中 8 例（14%）であり、HFS の発現と治療効果との間に有意な関連性が認められた[表 2]。

その他有害事象との相関

ソラフェニブによる有害事象のうち、下痢、血圧上昇と HFS の関連性を調査した。血圧上昇については、降圧剤の追加処方があったものを有害事象ありとして解析した。

HFS 発現群 61 例中、下痢の発現は 20 例（33%）、血圧上昇は 17 例（28%）であり、HFS 発現との相関は認められなかった[表 2]。

D. 考察

本研究では、ソラフェニブによる HFS 発現と患者背景及び治療背景の関連を検討した。その結果、年齢、疾患による差が認められた。疾患による差は、開始投与量の違いが関連していることが示唆された。適応上の投与量は、腎細胞がん及び肝細胞がんに対して同一の 800mg/日であるが、泌尿器科では少ない投与量から開始する傾向にあった。泌尿器科では、外来にて

保湿剤の予防処方をせずに投与を開始することが多く、一方、肝胆膵内科では入院にて患者教育をし、かつ保湿剤の予防処方をしていたが、今回の調査で、保湿剤と患者教育の効果を評価するのに十分な情報は得られなかった。

HFS 発現と治療効果が関連している可能性があることから、HFS 症状を軽度に維持したまま、ソラフェニブを長く服用していけるように、症状悪化のリスクファクターや効果的な対処方法を探索することは重要な意味を持つ。HFS のリスクファクター探索において、後ろ向き調査から得られる知見はあったが、継続的なフォローアップから得られる、患者の生活習慣を含めたその他要因についても検討する必要があると考える。

E. 結論

ソラフェニブによる HFS について、電子カルテより抽出した 91 例の症例情報を非介入、後方視的に解析することで、臨床の使用実態下における HFS の発現状況を把握することができた。

一般臨床で集積された診療情報を後ろ向きに解析する方法によって、有害事象発現に関連した疫学的検討を行うことができ、研究を深める前段階調査としては有用であると考ええる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
発表予定

H. 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

なし

表 1 手足症候群発現例数

手足症候群 (最大 Grade) n=91	Grade 0 30 例	Grade 1 22 例	Grade 2 24 例	Grade 3 15 例
腎細胞がん (n=50)	24 (48.0%)	12 (24.0%)	8 (16.0%)	6 (12.0%)
肝細胞がん (n=41)	6 (14.6%)	10 (24.4%)	16 (39.0%)	9 (22.0%)

表 2 (A) 患者・治療背景

	非発現群(n=30)	発現群 (n=61)	P-value
年齢 (歳)	68.5 (30 - 83)	61 (21 - 84)	0.004
開始投与量 (mg)	400 (200 - 800)	800 (200 - 800)	0.002
投与期間 (日)	45 (3 - 705)	76.5 (9 - 752)	0.092

Mann-Whitney U-test

表 2 (B) 患者・治療背景

	非発現群(n=30)	発現群 (n=61)	P-value
性別 (男/女)	24/6	47/14	1.000
疾患 (腎/肝)	24/6	26/35	0.001
併用レジメン有	0/30 (0%)	4/61 (6.6%)	0.298
喫煙有	18/29 (62.1%)	31/48 (64.6%)	1.000
飲酒有	12/28 (42.9%)	22/49 (44.9%)	1.000
下痢発現例	5/30 (16.7%)	20/61 (32.8%)	0.136
降圧剤追加例	7/30 (23.3%)	17/61 (27.9%)	0.801
入院指導有	15/30 (50.0%)	33/61 (54.1%)	0.824
保湿剤予防処方有	5/30 (16.7%)	30/61 (49.2%)	0.003
治療効果 (PR+SD/PD)	13/9	48/8	0.016

Fisher's exact test

PR : 部分奏効 (partial response)、SD : 安定 (stable disease)、PD : 進行 (progressive disease)

表 3 (A) 疾患別 患者・治療背景

	腎細胞がん群(n=50)	肝細胞がん群 (n=41)	P-value
年齢 (歳)	65 (21 - 84)	61 (30 - 79)	0.309
開始投与量 (mg)	400 (200 - 800)	800 (400 - 800)	< 0.0001
投与期間 (日)	102 (3 - 752)	56 (6 - 229)	0.073

Mann-Whitney U-test

表 3 (B) 疾患別 患者・治療背景

	腎細胞がん群(n=50)	肝細胞がん群 (n=41)	P-value
性別 (男/女)	37/13	34/7	0.446
入院指導有	13/50 (26.0%)	35/41 (85.4%)	< 0.0001
保湿剤予防処方有	0/50 (0%)	35/41 (85.4%)	< 0.0001

Fisher's exact test

図1 投与開始から手足症候群発現までの期間

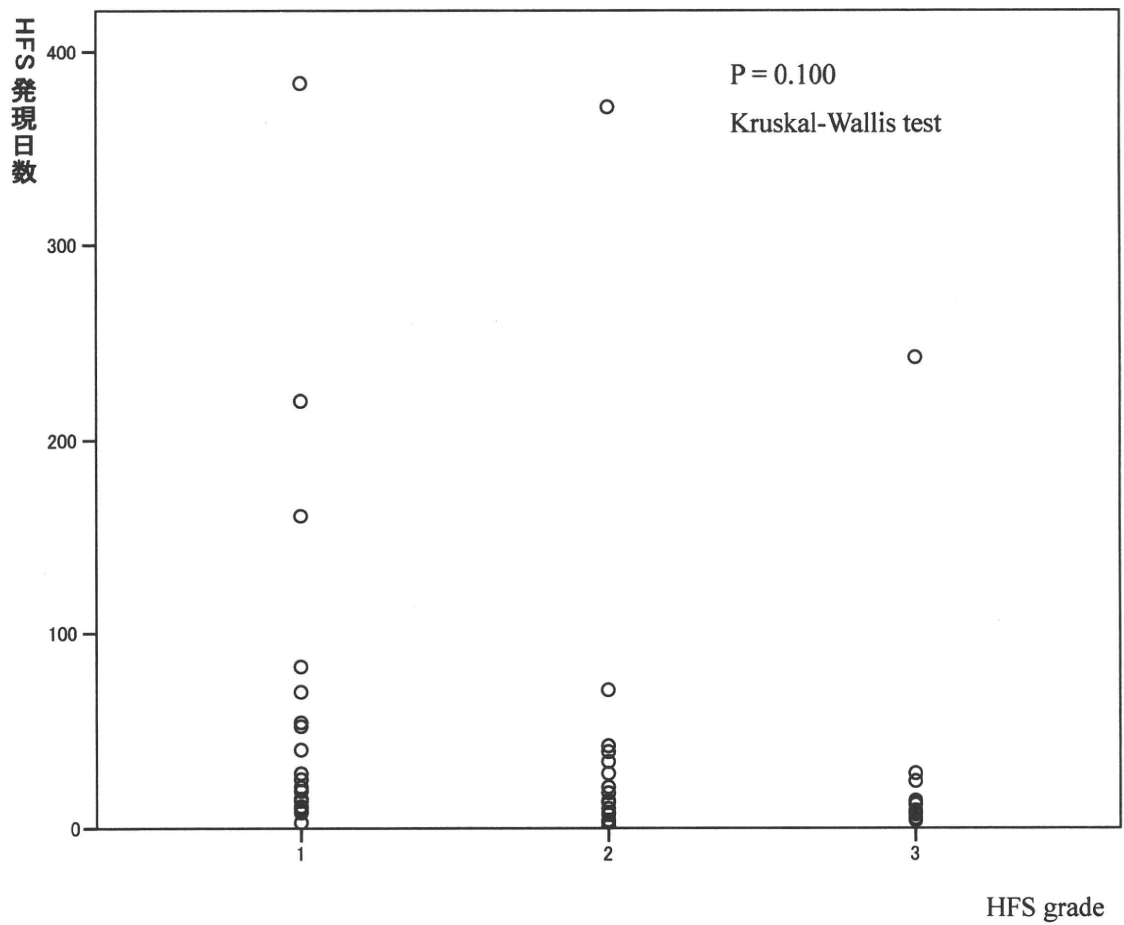
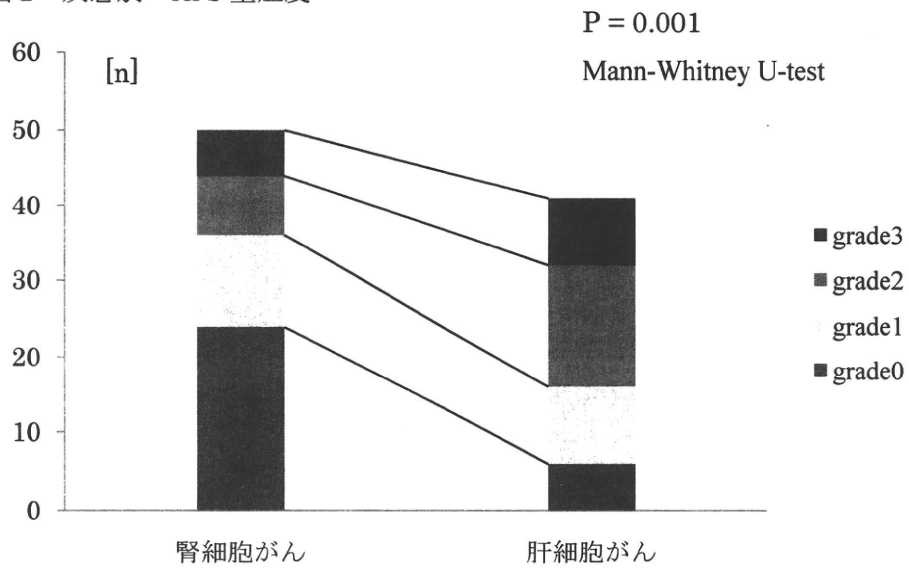


図2 疾患別 HFS 重症度



研究分担報告書

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	東雄一郎	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	研究員
研究協力者	山本弘史	国立がん研究センター中央病院	薬剤部長
	宇田川涼子	国立がん研究センター中央病院	薬剤部
	龍島靖明	国立がん研究センター中央病院	薬剤部
	秦晃二郎	国立がん研究センター中央病院	薬剤部
	斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	部長
	頭金正博	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部	第二室長

研究要旨：国立がん研究センター中央病院の電子カルテより、カペシタビンの実診療における診療情報及び有害事象情報を収集し、手足症候群発現と患者背景因子との関係、手足症候群発現と治療効果との関係を検討した。その結果、カペシタビンによる手足症候群発現に影響を及ぼす患者背景因子は確認できなかったが、カペシタビンの治療効果と手足症候群の発現との間に関連性が示唆された。

A. 研究目的

がんの化学療法では、制限毒性（DLT：Dose limiting Toxicity）の考え方を元に、使用可能な最大量での最大の効果を期待する場合が多く、必然的に副作用が高頻度に発現することとなる。有効性が期待できる状況で重篤な副作用によって治療継続困難となる場合も少なくないため、がん治療における副作用対策は治療効果にも影響する重要な事項である。

手足症候群（HFS：Hand-Foot Syndrome）は、フッ化ピリミジン系薬剤、特に5-フルオロウラシル（5-FU）静脈内投与時の副作用として、従来より知られていたが、色素沈着など比較的軽度のものがほとんどであったことから、骨髄抑制や消化器障害等の他の副作用に比べて治療上の問題となることは限られていた。しかし、近年使用が拡大しているカペシタビンでは、HFSの発現頻度が従来のフッ化ピリミジン系薬剤に比べて非常に高いとされ、その症状も重篤であり、治療継続困難となる場合もあ

る。

カペシタビンは、5-FUのプロドラッグであり、経口投与後に主に肝及び標的組織において5-FUに変換され抗腫瘍活性を示す。現在のところ、カペシタビンによるHFSの発現機序は明らかにされていないが、ドキシフルリジンやテガフル・ウラシル配合剤を含めて他のフッ化ピリミジン系薬剤の経口投与でのHFSの発現は非常に稀なことから、カペシタビンを5-FUに変換するThymidine phosphorylaseおよびDihydropyrimidine dehydrogenase等の活性等を含めたカペシタビンに対する個体の感受性を反映していると考えられ、エルロチニブにおける皮膚障害のように、治療効果とHFS発現との間に相関がある可能性がある。

本研究は、日常診療における患者診療情報を後方視的に調査し、カペシタビンによるHFSの発現に関する因子を探索的に検討すること、及びHFSの発現と治療効果との関係を探索的に検討することを目的に実施された。

B. 研究方法

有害事象情報の収集：

国立がん研究センター中央病院で、2007年8月1日から2010年3月31日の間にカペシタビン投与が開始された乳がん患者について、以下の診療情報が電子カルテから抽出され、匿名化された後に国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部へ電子データとして提供された。

【患者背景に関する項目】

年齢、診断名(Stage 分類)、転移部位、性別、身長、体重、体表面積、HER2 status、ホルモン受容体、PS、既往歴(合併症)、喫煙の有無、飲酒の有無、アレルギーの有無等

【治療内容に関する項目】

抗がん剤の投与量、投与状況(投与期間、休薬、再開)、治療クール数、前治療歴、併用した抗がん剤、治療効果(RECIST、腫瘍マーカー)等

【有害事象に関する項目】

皮膚症状発現時期、grade、皮膚症状消失時期、皮膚科コンサルト状況、対症療法、その他副作用発現状況

【検査値に関する項目】

血算：白血球、好中球、血小板、赤血球、好酸球

生化学：T-Chol、HDL、LDL、TG

肝機能指標：AST、ALT、ALP、ALB、T-Bil、 γ -GTP

腎機能指標：SCr、BUN、尿酸

解析方法：

国立がん研究センターから得られた診療情報についてHFSの発現グレード(Grade 0～3)により症例分類し、HFSの発現状況と患者背景因子についてMann-Whitney U-test及びFisher's exact testを用いて群間の差異を解析した。また、カペシタビンの治療効果の指標としてRECIST (Response Evaluation Criteria

in Solid Tumors) 基準による転移巣での奏効率、カペシタビン治療継続期間及び腫瘍マーカーを利用し、それらとHFSの発現状況との関係をFisher's exact test、Log-rank test、Kruskal-Wallis test、Welch test等の方法を用いて解析した。

なお、本研究での個人情報の取り扱いは、「国立がん研究センター保有個人情報管理規定」及び「国立がん研究センターが扱う個人情報ガイドライン」に従っている。また、本研究は国立がんセンター倫理審査委員会、国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会により承認を得ている。

C. 研究結果

HFS発現状況

研究期間内に集積された診療情報は100症例であった。乳がんに対するカペシタビン治療レジメンはA法(3週1休、1,650 mg/m²/day)及びB法(2週1休、2,500 mg/m²/day)が承認されている。今回の調査症例では両レジメンが含まれていたが、HFS発現に対するレジメンの違いの影響は認められなかった(表1)。そこで、レジメンの違いを区別せず、HFSを発現しなかった患者集団(Grade 0群)、Grade 1のHFSを発現した患者集団(Grade 1群)とGrade 2以上のHFSを発現した患者集団(Grade 2&3群)に分類し、患者背景情報及び治療効果について以下の解析を行った。

Grade 1、2及び3(最大Grade)のHFSを発現した症例はそれぞれ37例、33例及び3例であり、HFSの発現が認められなかったGrade 0の症例は27例であった(表1)。HFS発現時期及びHFS発現時のカペシタビン累積投与量については、Grade 1とGrade 2以上では明確な違いが認められ、Grade 2以上のHFSはGrade 1のHFSに比べてより早期に発現しており、累積投与量も少なかった(図1、2)。

患者背景情報等

Grade 0 群と Grade 2&3 群の患者背景について群間で比較した結果、Grade 2&3 のカペシタビン投与期間は Grade 0 の群よりも有意に長いことが明らかとなった。また Grade 2&3 の群の下痢発現症例割合、口内炎発現症例割合は、Grade 0 の群に比して有意に高かった (表 2)。

HFS 発現と治療効果との関係

転移巣における奏効率

肝転移巣における治療効果が評価されている症例のうち最大治療効果が「進行 (PD : progressive disease)」の症例は、Grade 0 群で 7 例中 4 例、Grade 2&3 群で 11 例中 1 例であり、HFS の発現と肝転移巣における治療効果との間に有意な関連性が認められた (表 3)。また、肝以外の転移巣における治療効果が評価されている症例のうち最大治療効果が PD の症例は、Grade 0 群で 17 例中 5 例、Grade 2&3 群で 29 例中 2 例であり、Grade 0 群は Grade 2&3 群に比べ PD の症例が多い傾向を示した (表 4)。なお、原発巣の治療効果に関しては、最大治療効果の情報が得られた例数が少ないため、統計的な解析は行わなかった。

投与継続期間

カペシタビン投与継続期間を群間で比較した結果、Grade 1 群、Grade 2&3 群ともに Grade 0 群に比べて有意に長いカペシタビン投与継続期間が観察された (図 3、4)。また、Grade 1 群と Grade 2&3 群の間に違いは見られなかった。なお、カペシタビン投与中止理由は PD が大半を占めており、群間で特段の違いはみられていない (表 5)。

腫瘍マーカー

Grade 0 群及び Grade 2&3 群における各症例のカペシタビン治療開始時からの腫瘍マーカー (CEA、CA15-3、ST439) の推移を図 5 ~7 に図示した。Grade 2&3 群の症例は Grade 0 群の症例に比べ、治療開始後の CEA、CA15-3 が低下する傾向が示唆され、HFS の好発時期である投与開始後 9 週目 (63 日目) の CEA 及び CA15-3 変動率 (変化なしを 1 とした場合) は、Grade 0 群に比べ Grade 2&3 群で有意に低かった。

D. 考察

今回の研究では、HFS の発現に関連可能性のある患者背景因子を見出すことはできなかった。一方、HFS の発現と治療効果との関係については、以下の興味深い知見が得られた。

- Grade 2 以上の HFS を発現する患者では、HFS を発現しない患者に比べて肝転移巣における奏効率が高い
- HFS (Grade を問わず) を発現する患者では、HFS を発現しない患者に比べてカペシタビン投与継続期間が長い
- Grade 2 以上の HFS を発現する患者では、HFS を発現しない患者に比べて HFS 好発時期における腫瘍マーカー (CEA、CA15-3) が低下する傾向がある
- HFS 発現と他の副作用である下痢および口内炎発現とは相関しており、これらの副作用発現に関し、少なくとも一部のメカニズムは関連している可能性がある

これらの結果は、カペシタビンの治療効果と HFS の発現との間に相関がある可能性を示唆するものである。今後、この相関が確認されれば、カペシタビン治療のコンプライアンス/アドヒアランスを向上・維持の意義に関する有用な情報となり、また今後のカペシタビンによる治療法の進歩につながりし得るものと考えられることから、今後、より大規模な調査による検討が必要と考えられる。

E. 結論

カペシタビンによる HFS について、電子カルテより抽出した 100 例の症例情報を非介入、後方視的に解析することで、臨床の使用実態下における HFS の発現状況を明らかにするとともに、HFS 発現と治療効果が相関する可能性が示唆された。

また、一連の研究により、一般臨床で集積された診療情報を後ろ向きに解析する方法によって、有害事象発現に関連した疫学的検討を行うことが有用であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿予定
2. 学会発表
発表予定

H. 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
なし

表 1 手足症候群発現例数

手足症候群発現グレード	Grade 0 (発現なし)	Grade 1	Grade 2	Grade 3
全調査例 (n=100)	27 例	37 例	33 例	3 例
A 法 (n=59)	18 (31%)	23 (39%)	18 (31%)	0 (0%)
B 法 (n=41)	9 (22%)	14 (34%)	15 (37%)	3 (7%)

A 法 : 3 週 1 休, 1,650 mg/m²/day

B 法 : 2 週 1 休, 2,500 mg/m²/day

表 2 (A) 患者背景情報

患者集団	Grade 0 (n=27)	Grade 2 & 3 (n=36)	P-value*
年齢	58 (48 - 67)	59.5 (52 - 64)	0.760
身長 (cm)	154.9 (151.8 - 158.9)	155.0 (149.7 - 158.9)	0.728
体重 (kg)	53.2 (43.4 - 59.0)	51.3 (45.6 - 55.0)	0.961
体表面積 (m ²)	1.51 (1.36 - 1.62)	1.49 (1.37 - 1.56)	0.718
初回投与量 (mg)	2400 (2400 - 3000)	2700 (2400 - 3600)	0.141
投与期間 (日)	84 (41-123)	172.5 (133-278.3)	<0.0001

値は中央値 (25-75%範囲)

* Mann-Whitney U-test

表 2 (B) 患者背景情報

患者集団	Grade 0 (n=27)	Grade 2 & 3 (n=36)	P-value*
アレルギー歴	7/13 (53.8%)	16/21 (76.2%)	0.501
喫煙有	2/17 (11.8%)	5/23 (21.7%)	0.685
飲酒有	6/11 (54.5%)	5/22 (22.7%)	0.289
下痢発生例	5 例 (18.5%)	16 例 (44.4%)	0.031
口内炎発生例	0 例(0%)	19 例 (52.8%)	<0.001
HER2 陽性	14 例 (51.9%)	16 例 (44.4%)	0.560
ER 陽性	16 例 (59.3%)	22 例 (61.1%)	0.882
PgR 陽性	12 例 (44.4%)	15 例 (41.7%)	0.825

* Fisher's exact test

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

ER : Estrogen Receptor

PgR : Progesterone Receptor

表 3 手足症候群の発現と治療効果との関係：肝転移巣における最大治療効果

手足症候群 (最大 Grade)	Grade 0	Grade 2 & 3
CR	0	0
PR	1	4
SD	2	6
PD	4	1

CR : 完全奏効 (complete response)

PR : 部分奏効 (partial response)

SD : 安定 (stable disease)

PD : 進行 (progressive disease)

PR+SD vs PD p=0.048

	Grade 0	Grade 2 & 3
PR+SD	3	10
PD	4	1

Fisher' s exact test

表 4 手足症候群の発現と治療効果との関係：肝以外の転移巣における最大治療効果

手足症候群 (最大 Grade)	Grade 0	Grade 2 & 3
CR	0	0
PR	3	10
SD	9	17
PD	5	2

CR : 完全奏効 (complete response)

PR : 部分奏効 (partial response)

SD : 安定 (stable disease)

PD : 進行 (progressive disease)

PR+SD vs PD p=0.083

	Grade 0	Grade 2 & 3
PR+SD	12	27
PD	5	2

Fisher' s exact test

表 5 カペシタビン投与中止理由

手足症候群最大グレード 患者数	Grade 0	Grade 1	Grade 2&3
PD	19	31	28
HFS	0	0	1
他の副作用	2	1	0
全身状態の悪化	2	3	2
死亡	1	0	0
その他（不明含む）	3	1	4
投与継続	0	1	1

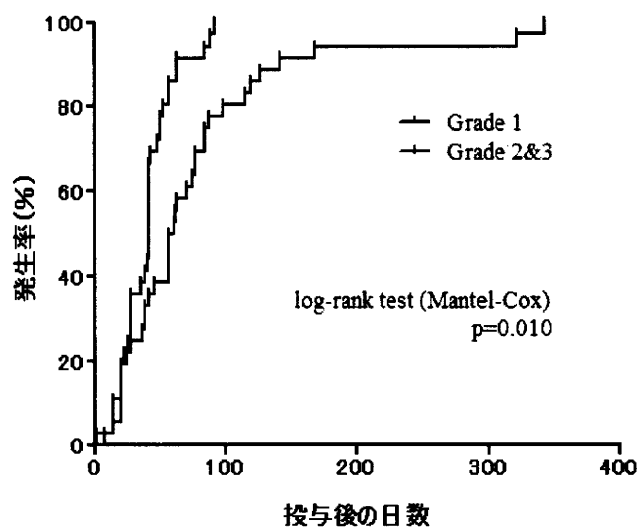


図 1 投与開始から手足症候群発現までの期間

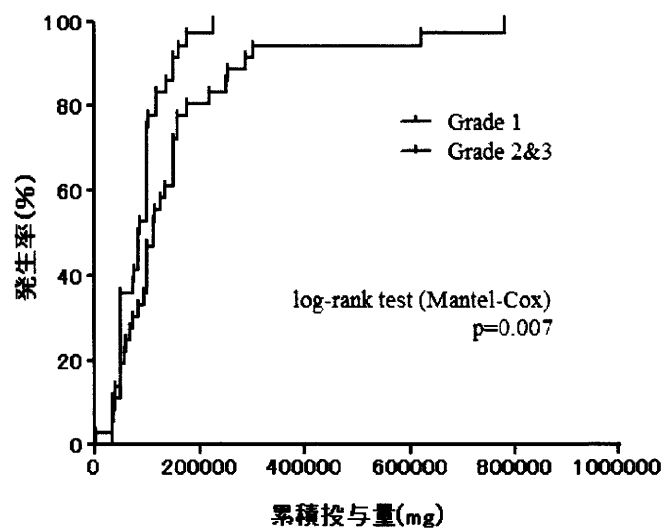


図 2 手足症候群発現時の累積投与量

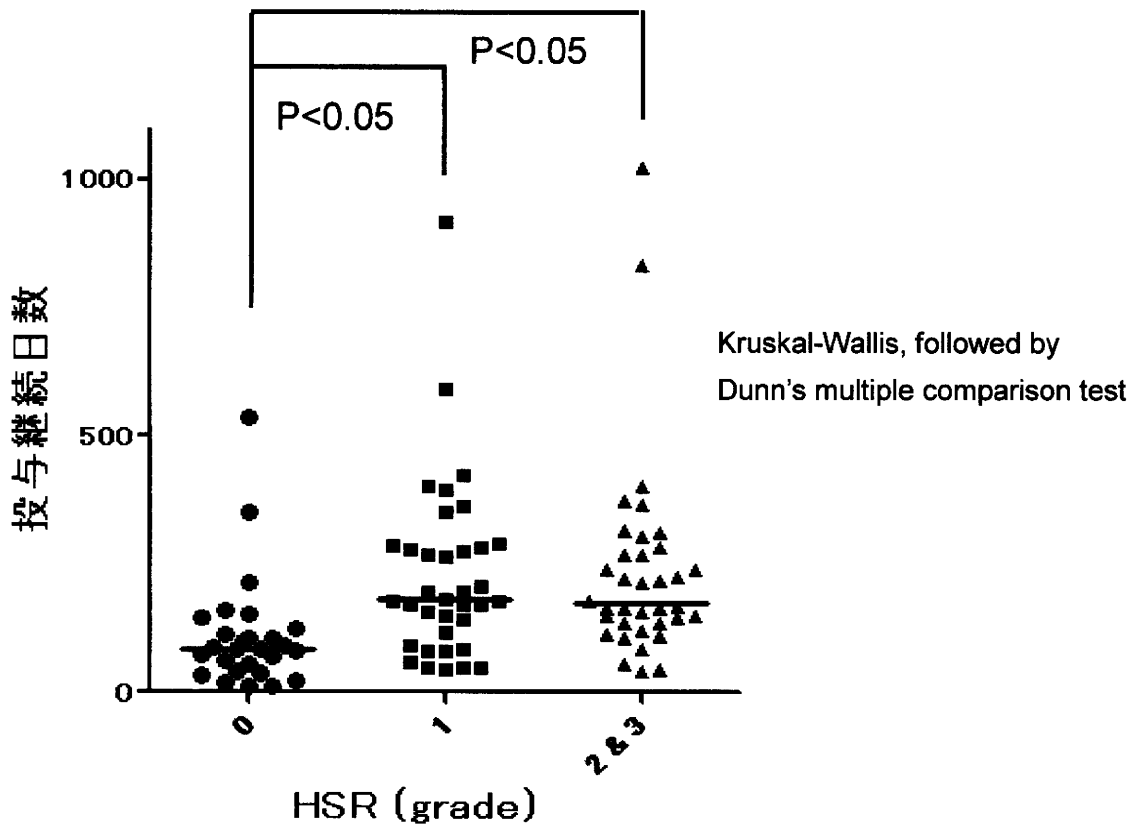


図3 手足症候群の発現と投与継続期間①

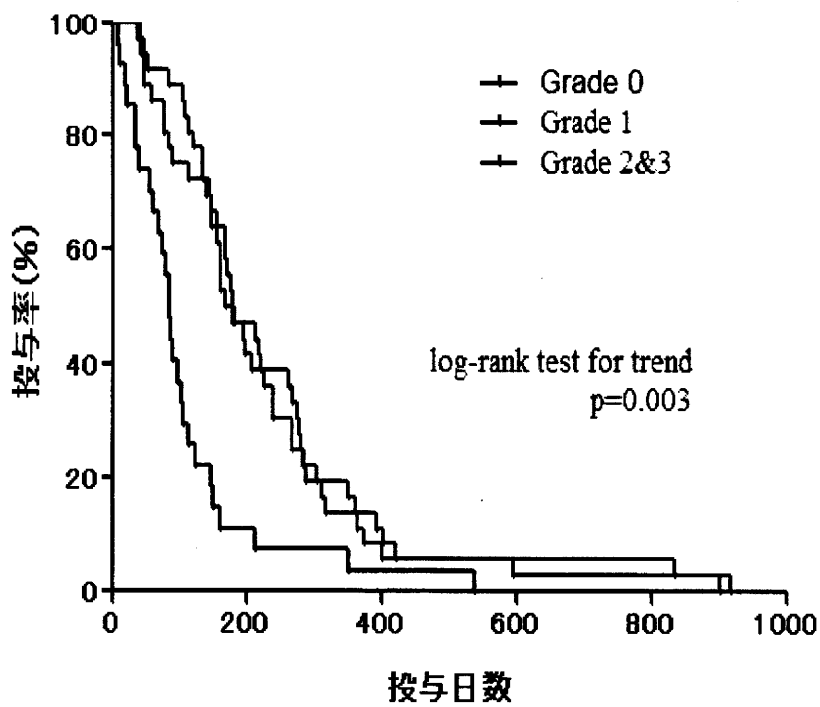


図4 手足症候群の発現と投与継続期間②

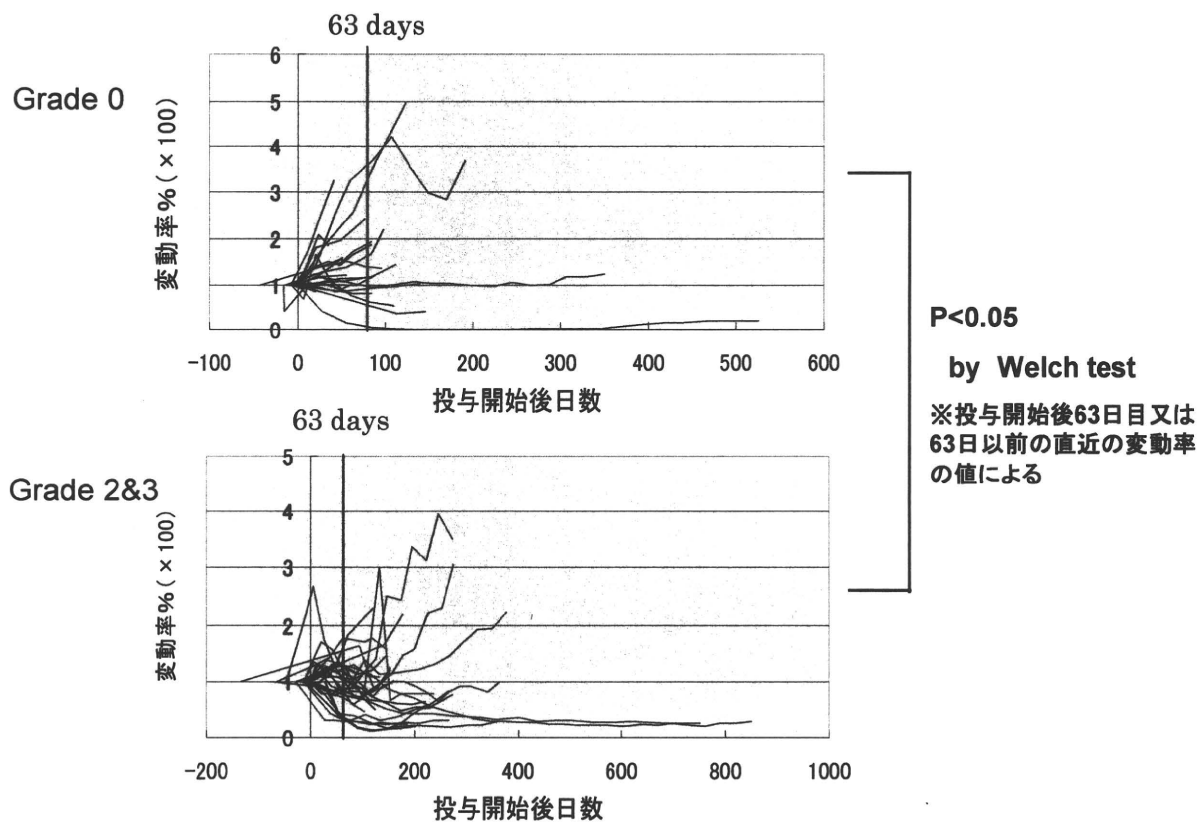


図5 カペシタビン投与開始後の腫瘍マーカー（CEA）の推移

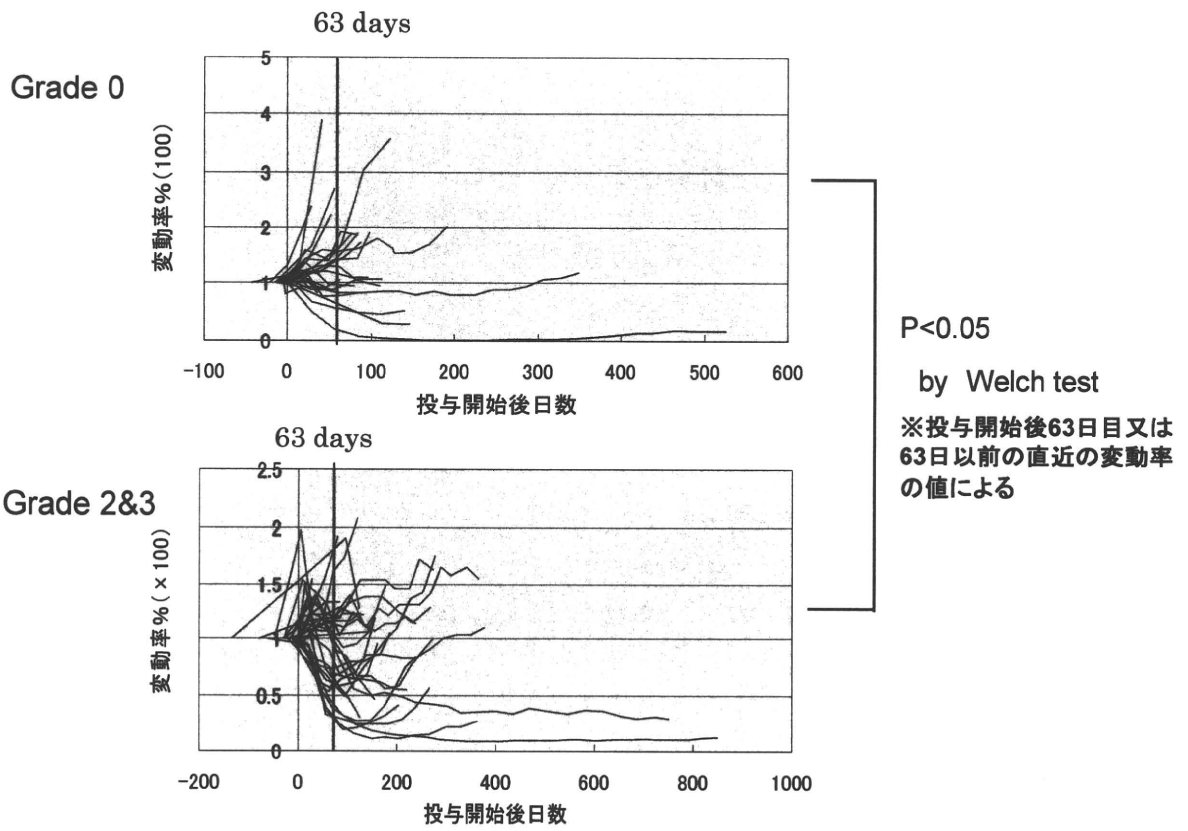


図6 カペシタビン投与開始後の腫瘍マーカー (CA15-3) の推移

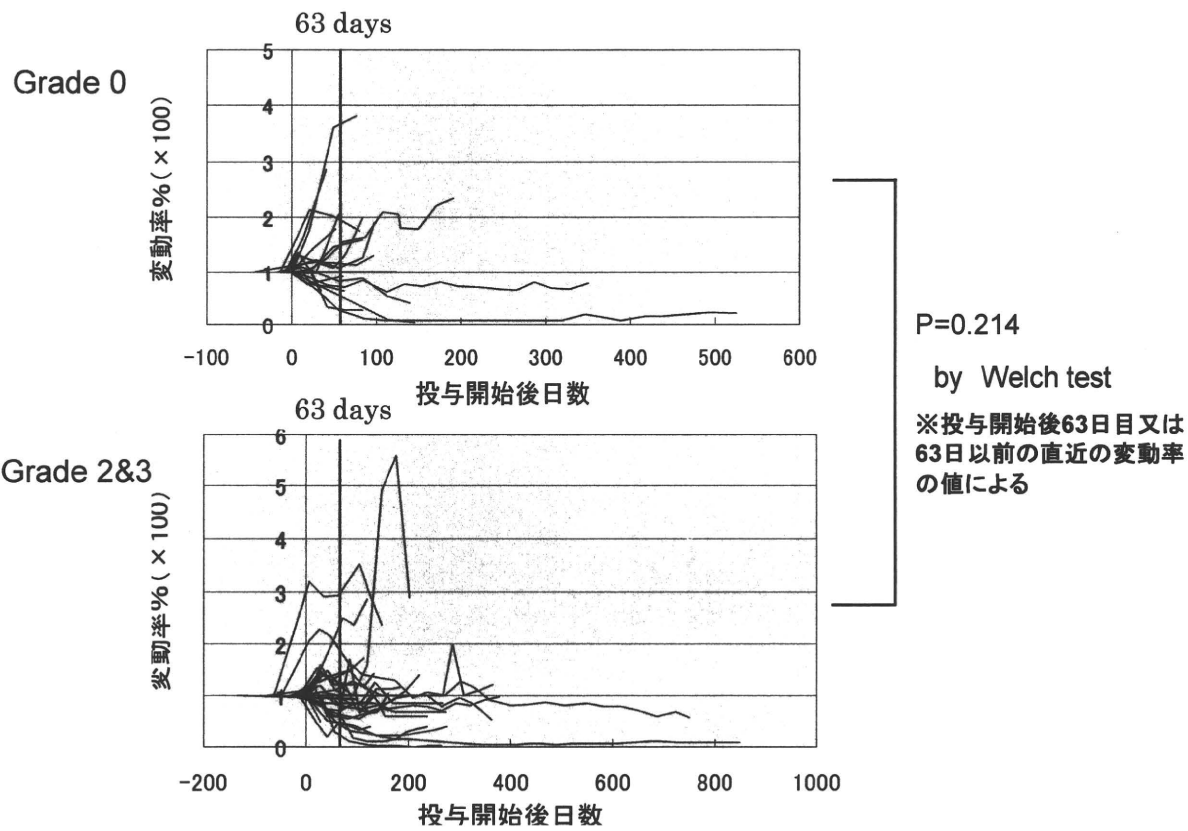


図7 カペシタビン投与開始後の腫瘍マーカー (ST439) の推移

研究成果の刊行に関する一覧表

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

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
Saeki M, Kurose K, Hasegawa R, <u>Tohkin M</u>	Functional analysis of genetic variations in the 5'-flanking region of the human MDR1 gene.	<i>Molecular Genetics and Metabolism</i>	102	91-98	2011
Maekawa K, Harakawa N, Yoshimura T, Kim SR, Fujimura Y, Aohara F, Sai K, Katori N, <u>Tohkin M</u> , Naito M, Hasegawa R, Okuda H, Sawada J, Niwa T, Saito Y.	CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs.	<i>Drug Metab Dispos.</i>	38	2100-4	2010
<u>Tohkin M</u> , Ishihuro A, Kaniwa N, Saito Y, Kurose K, and Hasegawa R.	Prediction of Severe Adverse Drug Reactions Using Pharmacogenetic Biomarkers	<i>Drug Metab. Pharmacokinet.</i>	25	122-133	2010
Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, <u>Tohkin M</u> , Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R	HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients	<i>Epilepsia</i>	51	2461-2465	2010

Watanabe T, Kusuhara H, <u>Sugiyama Y</u>	Application of physiologically based pharmacokinetic modeling and clearance concept to drugs showing transporter-mediated distribution and clearance in humans	<i>J Pharmacokinet Pharmacodyn</i>	37	575-590	2010
Watanabe T, Kusuhara H, Watanabe T, Debori Y, Maeda K, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Ogilvie BW, Parkinson A, Hu Z, <u>Sugiyama Y.</u>	Prediction of the overall renal tubular secretion and hepatic clearance of anionic drugs and a renal drug-drug interaction involving OAT3 in humans by in vitro uptake experiments.	<i>Drug Metab Dispos</i>			In press

研究成果の刊行物・別刷