

## 論文要約

### 論文題名

Survey of the time-onset profiles of nedaplatin-induced adverse events in head and neck cancer therapy  
(頭頸部癌患者を対象としたネダプラチンを含む化学放射線併用療法における有害事象発現時期に関する検討)

### 掲載雑誌名(巻・号・頁・掲載年)

Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy  
(Vol. 48 No. 2 P. 207-210 2021 年)

薬学研究科 薬学専攻(病院薬剤学) 博士課程 星 茜

### 論文要約

#### 【背景・目的】

シスプラチン (CDDP) は、頭頸部癌の標準治療薬であるが、腎障害など重篤な有害事象を生じ、高齢者では治療中止の可能性がある。そこで、昭和大学病院 (当院) では水分負荷のないネダプラチン (CDGP) を用いている。しかし、CDGP は本邦で開発された経緯より諸外国での情報が少ないため、有害事象の発現時期に関する安全性の情報を集積することは患者の治療において重要である。そこで本研究では、CDGP を含む頭頸部癌治療患者の有害事象の発現時期を明らかにし、患者が治療を完遂するための情報を構築することを目的とした。

【方法】 2012 年 4 月～2015 年 3 月に、当院でテガフルル・ギメラシル・オテラシル : S-1 (60mg/m<sup>2</sup>, 2 週間投与 2 週間休薬)、CDGP (80mg/m<sup>2</sup>)、放射線 (70Gy/35 回) 併用療法を受けた患者 38 名を対象とし、有害事象 (S-Cre 上昇、口腔粘膜炎、白血球 (WBC) 減少、血清ヘモグロビン (Hb) 減少、血小板 (PLT) 減少、アルブミン (Alb) 減少) の発現時期を放射線治療 10Gy (7 日) ごとに診療録を用いて調査した。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5.0 により重症度を評価した。(倫理審査委員会承認番号 : 1867)

【結果】 対象患者 38 名 (男性 32 名/女性 6 名、中央値 64 歳) の癌種は、中咽頭 13 名、下咽頭 15 名、喉頭 7 名、その他 3 名、病期は I から IV までそれぞれ、1 名、2 名、7 名および 28 名であった (表 1)。S-Cre 上昇は Grade1 以上が 5 名 (13.1%)、うち Grade3 が 1 名 (2.6%) であった。PLT は放射線照射量として中央値 40 (20～70) Gy、28 日目に最低値を示し、その後改善まで中央値 7 (7～28) 日間を要した。WBC も同様に、中央値 40 (10～70) Gy、28 日目に最低値を示し、その後改善まで中央値 7 (7～28) 日間を要した。一方で Hb は治療中

継続して低下していた。Alb および S-Cre は治療との間に傾向は認めなかった。口腔粘膜炎は 30Gy、21 日目に Grade2 以上を 20 名 (51.3%) が発現していた (図 1)。

【考察】本研究は、頭頸部癌患者の白金系抗癌薬の CDGP を含む治療における有害事象の発現時期について調査し、患者の癌治療を完遂するための重要な情報を構築することを目的として実施した<sup>1-3</sup>。渡邊らによると口腔扁平上皮癌患者の S-1、CDGP 併用療法では Grade3 以上の PLT 減少は 11.8%であり、Grade3 以上の WBC 減少の症例は認めなかったと報告されており、これは我々の報告と同様である<sup>4</sup>。また、橋詰らの報告では CDGP を含む治療における投与量が高用量 (100mg/m<sup>2</sup> 以上) の場合、重篤な PLT 減少の因子となると報告されている<sup>5</sup>。本研究の Grade3 の PLT 減少例は 2.6% (1 名) であり、当院の投与量が 80mg/m<sup>2</sup> と少ないことが要因と考えられる。白金系抗癌薬は、細胞内活性体となり、DNA などに結合し細胞毒性を示すと考えられている<sup>6</sup>。白金系抗癌薬の細胞毒性発現機構は酷似しているが、CDDP のみが強い腎毒性を呈する原因の一つとして、血管側のトランスポーターの Organic Cation Transporter 2 (OCT2) が CDDP を輸送し腎臓への蓄積に関与すると考えられ、OCT2 発現が CDDP 腎症の因子と報告されている<sup>6-8</sup>。実際に、Zhang F によると食道癌患者において、CDDP に比べ、CDGP は腎毒性が低く、忍容性が高いと報告されている<sup>9</sup>。我々の症例でも S-Cre 上昇を伴う腎障害を認めたのは 1 名 (Grade3) であり、CDGP の腎機能障害の頻度は比較的低いことを後押しする結果となった。

本研究では、CDGP を含む頭頸部癌治療患者の有害事象の発現時期について調査し、その結果、30Gy (21 日目) に Grade2 以上の口腔粘膜炎と WBC および PLT 減少が生じ、89.4% (34 名) に認められた。有害事象の発現時期が明らかになることで、予防的支持療法の介入時期を検討する際の一つの情報となり、さらに有害事象の具体的な時期を患者へ服薬指導することで患者の癌治療を完遂するための重要な情報となり得ると考える。

#### 【参考文献】

1. Ota K、 Wakui A、 Majima H、 et al: Phase I study of a new platinum complex 254-S、 cis-diammine (glycolato)-platinum (II). *Gan To Kagaku Ryoho*. 19: 855-861、 1992 .
2. Inuyama Y、 Miyake H、 Horiuchi M、 et al: An early phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum、 254-S、 for head and neck cancers. *Gan To Kagaku Ryoho*. 9: 863-869、 1992.
3. Inuyama Y、 Miyake H、 Horiuchi M、 et al: A late phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum、 254-S、 for head and neck cancers. *Gan To Kagaku Ryoho*. 19: 871-877、 1992.
4. Watanabe Y、 Koshinuma N、 Murakami T、 et al: A clinical study on the efficacy and safety of chemotherapy combined with TS-1 + Nedaplatin (CDGP) for oral squamous cell carcinoma. *J Shiga Dent Assoc*. 4: 6-9、 2016.
5. Hashizume J、 Matsumaru Y、 Kanazawa E、 et al: Analysis of risk factor for neutropenia and thrombocytopenia after chemotherapy with nedaplatin and 5-fluorouracil. *Jpn J Pharm Health Care Sci*. 45: 616-625、 2019.
6. Yonezawa A.: Molecular mechanism underlying delivery of platinum agents to the cancer and kidney. *Drug Delivery System*. 2012; 27: 381-388.
7. Uehara T、 Yamate J、 Torii M、 et al: Comparative nephrotoxicity of cisplatin and nedaplatin: mechanisms and histopathological characteristics. *J Toxicol Pathol*. 24: 87-94、 2011.
8. Kawai Y、 Taniuchi S、 Okahara S、 et al: Relationship between cisplatin or nedaplatin-induced nephrotoxicity and renal accumulation. *Biol Pharm Bull*. 28: 1385-1388、 2005.
9. Zhang F、 Wang Y、 Wang ZQ、 et al: Efficacy and safety of cisplatin-based versus nedaplatin-based regimens for the treatment of metastatic/recurrent and advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 30: 1-8、 2017.

#### 【利益相反(COI)】

なし