

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	CDK4/6 阻害薬による有害事象発現と生存期間との関連性の検討： 多機関共同コホート研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹
	研究分担者	所属・職名	静岡県立静岡がんセンター 薬剤部・副薬剤長	氏名	石川 寛
		所属・職名	静岡県立総合病院 薬剤部・主任	氏名	中村 和代
		所属・職名	聖隷浜松病院 薬剤部・係長	氏名	山本 圭祐
		所属・職名	大阪市立総合医療センター 薬剤部・副主幹	氏名	中尾 将彦
		所属・職名	鹿児島大学 医学部・准教授	氏名	古島 大資
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹

講演題目
CDK4/6 阻害薬による有害事象発現と生存期間との関連性の検討：多機関共同コホート研究
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>【背景・目的】CDK4/6 阻害薬は ER 陽性、HER2 陰性の進行再発乳癌において高い有用性が示され、パルボシクリブ及びアベマシクリブの 2 剤が重要な治療薬として位置づけられている。一方で、パルボシクリブは好中球数減少、アベマシクリブは下痢の発現が極めて高く、これらの有害事象管理が臨床上の課題となる。治療開始前に有害事象発現に影響する因子を把握し、事前予測に基づいた適切な対策が求められている。また、近年では有害事象の発現が生存期間に及ぼす影響についての報告も散見されるが、CDK4/6 阻害薬での報告はこれまでにない。そのため、CDK4/6 阻害薬の代表的な有害反応である好中球数減少と下痢に着目し、有害事象のリスク因子解析及び有害事象発現が生存期間に及ぼす影響について多機関共同研究による検討を行った。</p> <p>【方法】2017 年 12 月から 2020 年 11 月までに CDK4/6 阻害薬による治療を受けた患者を国内の 4 施設から抽出した。患者背景因子（年齢、全身状態、併用薬など）、臨床検査値（治療前の好中球数、Hb 値、T-bil 値など）、増悪確認日、最終生存確認日及び CTCAE v5.0 に基づく好中球数減少及び下痢の発現 Grade などのデータを電子カルテから収集した。多変量ロジスティクス回帰分析を用いて、Grade 3 以上の好中球数減少（パルボシクリブ）、Grade 1 以上の下痢（アベマシクリブ）発現のリスク因子を解析した。また、これらの有害事象発現が生存期間に及ぼす影響について Cox 比例ハザード回帰分析にて解析を行った。</p> <p>【結果】解析対象症例はパルボシクリブ 261 名、アベマシクリブ 134 名であった。多変量解析の結果、BMI ≤ 23.2 kg/m² (OR: 2.29, $P = 0.02$)、ANC ≤ 3546 /mm³ (OR: 9.44, $P < 0.001$)、PLT $\leq 25.1 \times 10^4$/mm³ (OR: 2.37, $P = 0.01$)、及び ALT ≤ 25 U/L (OR: 3.10, $P = 0.005$) が、パルボシクリブによる重篤な好中球減少症の独立したリスク因子であった。保有するリスク因子の数の増加に伴い、重篤な好中球数減少の発現が増加することも明らかになった。生存期間解析では、好中球数減少の発現は生存期間に関連しないことが示された。アベマシクリブでは Grade 1 以上の下痢発現に、T-bil 値 ≥ 0.5 mg/dL (OR: 2.84, $P = 0.03$) が有意に影響することが示された。さらに生存期間解析の結果、Grade 1 以上の下痢の発現が無増悪生存期間を有意に延長させることが示された (HR: 0.40, 95%CI: 0.20-0.80; $P = 0.01$)。</p> <p>【結論】パルボシクリブでは、重篤な好中球数減少の発現と生存期間との関連が認められなかったため、同定された 4 つのリスク因子の数が少ない患者にはパルボシクリブを使用することが望ましい。アベマシクリブでは治療開始前の T-bil 値が高値の患者では、アベマシクリブによる無増悪生存期間の延長が期待できるが、下痢が発現しやすいため、QOL 低下を予防するために下痢対策を強化することが求められる。</p>