

研究課題名「小児難治性悪性固形腫瘍における TMZ+CPT-11 療法中の便秘が CPT-11 の副作用に及ぼす影響 (Influence of constipation during combination therapy of temozolomide and irinotecan for pediatric refractory malignant solid tumors on side effect of irinotecan)」に関する情報公開

1. 研究の対象

2015 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日の間、当院にて初回テモゾロミド+イリノテカン (TMZ+CPT-11) 併用療法を受けられた 0 歳以上 18 歳未満の方を対象とします。ただし、治療中に抗菌薬 (セフトロキム・ST 合剤・フルコナゾールの予防投与を除く) を使用している患者さん、治療開始時点で下痢のある患者さん、電子カルテより排便状況の情報収集が困難な患者さんは除外とします。

2. 研究目的・方法・研究期間

イリノテカン (CPT-11) は、主に肝臓においてカルボキシエステラーゼにより抗腫瘍作用を示す活性代謝物の SN-38 に変換され、UGT1A1 という酵素により抗腫瘍効果を示さない不活性体の SN-38 グルクロン酸抱合体 (SN-38G) となり胆汁中に排泄されます。腸管内に移行した SN-38G の一部は、腸内細菌の β グルクロニダーゼにより脱抱合を受け再び抗腫瘍効果を示す活性体の SN-38 となり、腸管から再び肝臓に戻ることによって体循環に移行します。SN-38 は骨髄抑制や遅発性の下痢などの副作用を引き起こすとされており、これらは CPT-11 の用量規制因子となっています。

これまで、肺癌におけるシスプラチン・イリノテカン療法 (CPT-11: 60~75mg/m² (day1, 8, 15)) において、排便コントロールと経口アルカリ化を組み合わせで行った介入群がそれらを行わない非介入群と比較して遅発性の下痢、骨髄抑制の発症率を低下させたとの報告があります。そのため、治療中の便秘による蠕動運動低下を抑制することにより SN-38 の排泄遅延を防ぎ CPT-11 の副作用を軽減することが重要とされています。

小児難治性悪性固形腫瘍に対する緩和的化学療法として TMZ+CPT-11 併用療法 [TMZ 100mg/m² (day1-5) + CPT-11 20mg/m² (day1-5, 8-12), インターバル: 28 日] が行われます。TMZ は高頻度で便秘を引き起こすため、1 週目に便秘を発現する患儿がよくみられます。これにより CPT-11 の排泄遅延を起こす可能性があると考えられます。

多くの成人のレジメンでは高用量の CPT-11 を単回投与しますが、TMZ+CPT-11 併用療法では低用量の CPT-11 を 5 日間連続投与します。成人のレジメンと投与方法が異なる TMZ+CPT-11 併用療法においても、既報と同様に CPT-11 投与中の便秘が副作用に影響を与えるかは十分な検討がされていません。本研究においては TMZ+CPT-11 療法中の便秘が CPT-11 の副作用に影響を及ぼすかを明らかにすることで、低用量 CPT-11 投与中の便秘の

コントロールが腸管内における SN-38 の蓄積による CPT-11 の排泄遅延を防ぎ、CPT-11 の重篤な副作用が軽減できる可能性が期待できます。

day1 から day14 の間に下剤を頓用で使用したまたは下剤の定期使用が開始となった患者さんを便秘あり群、下剤未使用の患者さんまたは治療開始前より下剤を定期内服しており下剤の追加や頓用使用がなかった患者さんを便秘なし群と定義します。この 2 群において、CPT-11 による副作用（インターバル中の骨髄抑制・発熱性好中球減少症（FN）発症、下痢（CTCAE ver5 により Grade 評価））を比較して差があるかを解析します。研究期間は 2022 年 3 月 31 日までとします。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：1 コース目開始時の年齢、性別、疾患名（骨髄浸潤の有無）、身長、体重、体表面積、TMZ と CPT-11 の投与量、CYP3A4 代謝に関与する併用薬の有無、UGT1A1 の遺伝子多型の分類、肝機能検査値（AST、ALT、 γ -GTP、T-Bil、D-Bil）、腎機能検査値（血清 BUN、血清クレアチニン）。1 コース目インターバル中の電解質（Na、K）、白血球数・好中球数・ヘモグロビン・血小板数の各最低値（CTCAE ver5 により Grade 評価）、FN 発症の有無、G-CSF 製剤の使用有無、治療中のセフポドキシムや半夏瀉心湯の使用有無、緩下剤の使用の有無、SN-38 の代謝に関与する併用薬（CYP3A4 阻害または誘導作用のある薬剤、整腸剤）の使用の有無、排便回数等。

過去のデータを調べる研究であるため、新規での血液採取、問診、検査などは行いません。

4. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

ただし、解析終了後または学会・論文での発表後はデータを削除できないことがあります。

紹介先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

名古屋大学医学部附属病院 薬剤部

富田 真紀

住所 名古屋市昭和区鶴舞町 65

電話 052-744-2674

FAX 052-744-2685

研究責任者：

名古屋大学医学部附属病院 薬剤部

山田 清文

住所 名古屋市昭和区鶴舞町 65

電話 052-744-2681

FAX 052-744-2685