

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10140

研究課題名(和文)汗腺機能障害からみた分子標的薬による皮膚障害の病態解析と新規治療法の開発

研究課題名(英文)Clinical analysis of molecularly-targeted drug-induced dermatologic toxicity and development of new treatment method with special reference to sweat gland dysfunction

研究代表者

西澤 綾(Nishizawa, Aya)

公益財団法人がん研究会・有明病院 皮膚科・副医長

研究者番号：30431456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：レゴラフェニブで高頻度に発現する有害事象の手足症候群を、塩化アルミニウムの外用で手足の発汗を抑え、被覆材で除圧することにより抑制できるか検討した。対象はレゴラフェニブを120mgで開始予定の大腸がん患者で、観察期間は12週とした。現段階の登録者数は10例で試験中止症例は6例、試験遂行中4例で、完遂症例はいない。試験中止となった症例で、中止理由として手足症候群が原因となった症例はなく、病勢の進行が3例、高血圧が1例、血小板減少が1例、重症薬疹が1例であった。試験を施行した9例中7例で手足症候群が発現しており、重症であるGrade 3は2例22%となっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

まだ登録症例10例で登録予定の28例の半分以下であるため本研究の評価は難しい。しかし、当該薬の開始投与量を有害事象を減らす目的で160mgから120mgへ減量して開始したが、実際は観察期間の12週投薬可能であった症例は今のところ0例である。試験中止となった理由に手足症候群はなく、手足症候群以外の有害事象や病勢進行であった。休薬、減量については手足症候群が1例であった。手足症候群自体は7例で発現しているが、Grade 3は2例であった。塩化アルミニウムによる発汗抑制、被覆材による保護除圧で手足症候群発現抑制効果についての評価はできないが、手足症候群自体が治療中止の誘因とはならない可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to examine whether or not dermatologic toxicity such as hand-foot syndrome frequently associated with regorafenib can be prevented by applying aluminum chloride to the skin to reduce sweating from the palms and soles in addition to removing the external stimuli by wound dressing. Inclusion criteria for this study included patients with colon cancer scheduled to start regorafenib at 120 mg with a follow-up period of 12 weeks. Ten patients have been registered for this study at the time of writing this report, including six discontinued cases, four on-going cases and no completed cases. Six discontinued cases include three cases of progressive disease, one case of hypertension, one case of thrombocytopenia and one case of severe drug-induced dermatitis. Hand-foot syndrome was not listed as the cause of discontinuation of this study. Seven cases among nine registered cases developed hand-foot syndrome. Among them, two cases (22%) were graded as grade 3.

研究分野：皮膚科

キーワード：手足症候群 マルチキナーゼ阻害剤 被覆材 皮膚障害 発汗抑制

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

分子標的薬では抗癌剤での副作用とは別の新たな副作用として皮膚障害があり、その対策が問題となっている。VEGFR 阻薬などのマルチキナーゼ阻害薬でおこる手足症候群はその代表的な事例である。このような現象が生じる機序は未だ解明されていなく、有効かつ適切といえる治療方法もない。手足症候群発現後は休薬がすすめられているものの、減量、再開後に再発することも多く、手足症候群が原因で治療中断となることもあるため、その対応策を講じることは急務となっている。実際、多くのマルチキナーゼ阻害薬で、薬剤の休薬、減量、および治療中断理由の半数以上が手足症候群となっている。

### 2. 研究の目的

本研究は、マルチキナーゼ阻害薬における手足症候群の新規予防・治療法の開発を目的とする。具体的には、

- 1) 塩化アルミニウム塗布し手足の発汗を抑制することで手足症候群の発現が予防できるか、さらに
- 2) 脱着可能な被覆材の併用での効果を期待することにより、手足症候群の重症化の抑制、休薬の回避ができるかを検討する。

### 3. 研究の方法

現時点での標準治療成績は確立されており、一定の効果は実証されている。一方で、試験治療はさらなる治療成績が見込まれるが、対象症例が限定的であり、症例数の面から比較試験は現時点で適当でないと判断し、単アーム比較試験とした。試験アームとしては、マルチキナーゼ阻害剤の中でも高頻度に重症の手足症候群の発現する薬剤であるレゴラフェニブを対象とし、PS0,1 の大腸癌患者、投与開始容量 120mg で投与予定とする。試験方法は 該薬の投薬開始 1 週間前よりの手掌、足底に塩化アルミニウムの外用を開始する。

さらに、手足症候群発現後は 被覆材貼付を開始し、更なる進行を抑制する、の 2 通りの予防対策を行う。観察期間は 12 週間とした。試験は薬剤の減量、休薬の対象となる手足症候群の発現を予防することにより、重症な手足症候群の発現 (Grade 3 の発現割合) を抑制することにより当該薬の治療継続を可能にすることを目的とした試験計画としてエンドポイントを設定し、Grade 3 の発現割合を 20% 以下に減量することとした。

### 4. 研究成果

現段階の登録者数は 10 例で試験中止症例は 6 例、試験遂行中 4 例で、完遂症例はいない。試験中止となった症例で、中止理由が手足症候群の症例はなく、病勢の進行が 3 例、高血圧が 1 例、血小板減少が 1 例、重症薬疹が 1 例であった。試験を施行した 9 例中 7 例で手足症候群が発現しており、重症である Grade 3 は 1 例で 11% となっている。まだ登録症例 10 例で登録予定の 28 例の半分以下であるため本研究の評価は難しい。しかし、当該薬の開始投与量を、害事象を減らす目的で 160mg から 120mg へ減量して開始したが、実際は観察期間の 12 週投薬可能であった症例は今のところ 0 例である。試験中止となった理由に手足症候群はなく、手足症候群以外の有害事象や病勢進行であった。休薬、減量については手足症候群が 1 例みられた。手足症候群は 7 例で発現しているが、Grade 3 は 1 例のみであり、発現割合は 11% となっている。

塩化アルミニウムによる発汗抑制、被覆材による保護除圧で手足症候群発現抑制効果についての評価は現段階では登録予定症例の 28 例で予定の半数以下であるため研究成果の評価

は難しい。しかし、試験期間を完遂できない症例が多く、症例選択基準の設定に問題があった可能性はあるが、当該薬の中止、休薬、減量理由は病勢や別な有害事象によるものが目立ち、手足症候群自体はQOL低下となるが対策により治療中止にならない可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Uozumi S, Enokida T, Suzuki S, Nishizawa A, Kamata H, Okano T, Fujisawa T, Ueda Y, Okano S, Tahara M, Yamaguchi M.	4. 巻 13(8)
2. 論文標題 Predictive Value of Cetuximab-Induced Skin Toxicity in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and NECK	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Oncol	6. 最初と最後の頁 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2018.00616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe R, Nakano E, Kawazoe A, Kuboki Y, Bando H, Shitara K, Takahashi A, Tsutsumida A, Nishizawa A, Yamazaki N.	4. 巻 31
2. 論文標題 Four cases of paradoxical cephalocervical pyogenic granuloma during treatment with paclitaxel and ramucirumab.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 14693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nishizawa A, Ishikawa T, Hirose M, Satoh H, Nishii S, Tomita K, Hokari R, Satoh T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Mogamalizumab-induced toxicoderma-like eruptions and autoimmune hepatitis successfully treated with azathioprine in adult T-cell leukaemia/lymphoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 651-652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2017.3103.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nishizawa A, Hirose M, Nagata Y, Takeuchi M, Satoh T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Disseminated cutaneous nocardiosis with ocular involvement.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Eur Acad Dermatol Venereol.	6. 最初と最後の頁 488-489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.14328. Epub 2017 Jul 3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishizawa A	4. 巻 51
2. 論文標題 Dyshidrotic Eczema and Its Relationship to Metal Allergy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Curr Probl Dermatol	6. 最初と最後の頁 80-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000446785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 7件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西澤 綾
2. 発表標題 エキシマライトにより広がる難治性皮膚疾患への紫外線療法の有効性
3. 学会等名 第116回 日本皮膚科学会総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西澤 綾
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による悪性黒色腫・メルケル細胞癌の治療広島がんセミナー
3. 学会等名 第6回先端のがん薬物療法研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西澤 綾
2. 発表標題 皮膚科医からみた新規抗がん剤皮膚障害
3. 学会等名 関越D I F研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西澤 綾
2. 発表標題 分子標的薬により生じる皮膚障害の管理
3. 学会等名 第12回日本頭頸部がん支持療法研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西澤 綾
2. 発表標題 分子標的薬による爪囲炎の原因と対策
3. 学会等名 第116回 日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西澤 綾、吉井優太、佐藤貴裕
2. 発表標題 モガムリズマブ投与および放射線療法が著効したStage IV 皮膚T 細胞リンパ腫
3. 学会等名 第81回 日本皮膚科学会東部支部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西澤 綾
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による悪性黒色腫の治療
3. 学会等名 第5回 広島がんセミナー最先端がん薬物療法研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西澤 綾
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による皮膚障害対策
3. 学会等名 第5回 広島がんセミナー最先端がん薬物療法研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西澤 綾 佐藤貴浩
2. 発表標題 EGFR阻害剤長期投与患者に急激に発症する毛膿炎様病変について
3. 学会等名 第115回 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 西澤 綾 佐藤貴浩	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 5
3. 書名 皮膚科エキスパートナーシング 改訂第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山崎 直也  (YAMAZAKI Naoya)  (70501873)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長   (82606)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田原 信  (TAHARA Makoto)  (50523198)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・科長    (82606)	
研究分担者	佐藤 貴浩  (SATOH Takahiro)  (30235361)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究・皮膚科学・教授   (82406)	
研究分担者	石川 貴裕  (ISHIKAWA Takahiro)  (60782985)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究・皮膚科学・助教   (82406)	