

FOLFOX 療法施行に伴うアレルギー反応に関する多施設共同研究

関 恭子^{*1}, 先崎健造¹, 續木康夫², 五百蔵武士³, 藤井道子⁴, 山内寛子⁵,
白石幸成¹, 中多 泉², 西口工司³, 松林照久⁴,
高久保佳秀⁵, 岡村 昇⁶, 栄田敏之⁷

神戸労災病院薬剤部¹, 神戸医療センター薬剤科², 神戸大学医学部附属病院薬剤部³

神戸赤十字病院薬剤部⁴, 神鋼病院薬剤室⁵, 武庫川女子大学薬学部臨床薬学講座⁶

京都大学大学院薬学研究科統合薬学フロンティア教育センター⁷

Multicenter Trial on Hypersensitivity Reactions following Treatment with FOLFOX Regimens

Kyoko Seki^{*1}, Kenzou Senzaki¹, Yasuo Tsuduki², Takeshi Ioroi³, Michiko Fujii⁴, Hiroko Yamauchi⁵,
Yukinari Shiraishi¹, Izumi Nakata², Kohshi Nishiguchi³, Teruhisa Matsubayashi⁴,
Yoshihide Takakubo⁵, Noboru Okamura⁶ and Toshiyuki Sakaeda⁷

Department of Pharmacy, Japan Labour Health and Welfare Organization, Kobe Rosai Hospital¹

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kobe Medical Center²

Department of Hospital Pharmacy, Kobe University³

Department of Pharmacy, Kobe Red Cross Hospital⁴

Department of Pharmacy, Shinko Hospital⁵

School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University⁶

Center for Integrative Education of Pharmacy Frontier (Frontier Education Center),

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University⁷

〔Received April 3, 2008〕
〔Accepted July 14, 2008〕

We investigated Oxaliplatin (L-OHP)-related hypersensitivity reactions in 20 Japanese patients with advanced colorectal adenocarcinomas treated with the FOLFOX 4 or mFOLFOX 6 regimen, after separating patients into a non-severe group with reactions of grade 1–2 and a severe group with reactions of grade 3–4. The total number of patients was 90, and the proportion with hypersensitivity reactions was 22.2%, rated as non-severe in 13.3% and severe in 8.9%.

We observed the following: 1) hypersensitivity reactions occurred only after the 6th course in the severe group, but this was not true for the non-severe group, and 2) hypersensitivity reactions appeared within 30 min of the start of L-OHP infusion in the severe group, whereas it took more than 30 min for them to be manifested in the non-severe group, with the difference in time being statistically significant ($p=0.001$; Mann-Whitney's U test). These results strongly suggest that the severe hypersensitivity reactions were of type I and thus could be predicted from various skin tests.

Key words — colorectal cancer chemotherapy, FOLFOX, oxaliplatin, hypersensitivity reactions, anaphylaxis

緒 言

2004 年, わが国における死因別死亡数(人口 10 万人対)の第 1 位は悪性新生物であり, 心疾患, 脳血管疾患がこれに続く(厚生労働省統計表データベースシステ

ム・厚生統計要覧(厚生労働省; <http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/index.html>). この 10 年あまり, 心疾患, 脳血管疾患による死亡数はおおむね横ばい傾向にあるのに対して, 悪性新生物は 1981 年に第 1 位になって以来, 増加の一途をたどっている. そのうち, 2005 年の大腸がんの死亡数は, 41,097 人, 死亡率(人口 10 万人

* 兵庫県神戸市中央区籠池通 4-1-23; 4-1-23, Kagoikedori, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, 651-0053 Japan

対)は, 男性 36.2, 女性 29.1 であり, 一貫して増加傾向にあり(がんの統計; <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>), 大腸がんの予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題となっている。

大腸がん化学療法については, 1989~91 年, フルオロウラシル/ロイコボリンを急速静注するレジメン(以下, bolus 5-FU/LV と略す), いわゆる RPMI レジメン¹⁾もしくは Mayo レジメン²⁾についての第三相試験の結果が公表され, 奏効率が 30~42%, 生存期間中央値(以下, MST と略す)が約 13 カ月という値により, これらが, しばらくの間, 標準的な方法であると認識されてきた。1990 年代半ばになって, LV 5 FU 2 レジメン^{3,4)}など, bolus 5-FU/LV と 5-FU の持続点滴の併用が提唱された(以下, infusional 5-FU/LV と略す)。LV 5 FU 2 レジメンについては, 1st ラインの使用で, 奏効率が 22.3%, MST が 14.7 カ月という結果が得られ^{3,4)}, さらに, 塩酸イリノテカン(以下, CPT-11 と略す)およびオキサリプラチン(以下, L-OHP と略す)が開発され, これらを機に, 大腸がん化学療法が大きく進歩した。ただちに, bolus 5-FU/LV と CPT-11 を併用する IFL レジメン⁵⁾が提唱され, 1st ラインの使用で, 奏効率が 39%, MST が 14.8 カ月という結果が得られ, 続いて FOLFIRI 療法(infusional 5-FU/LV+CPT-11)⁶⁾が提唱されることとなった。FOLFIRI 療法の治療成績はそれまでのレジメンと比較して優れたものであり, 1st ラインの使用で, 奏効率が 34.8%, MST が 17.4 カ月という結果であった⁶⁾。一方で, ほぼ同時期に, CPT-11 の代わりに L-OHP を用いる FOLFOX 療法(infusional 5-FU/LV+L-OHP)³⁾も提唱され, 当初の報告では, 奏効率が 50.7%, MST が 16.2 カ月という結果であった。現在では, FOLFIRI 療法もしくは FOLFOX 療法を適用し, 3 種類の抗がん剤を併用することが全体としての生存期間の延長に繋がると認識されており, 最近の報告では, 奏効率は 50% を, MST は 20 カ月を超える結果となっている⁷⁻¹²⁾。

ところで, FOLFIRI 療法や FOLFOX 療法については適用を継続しがたい大きな問題として, がん化学療法に共通する骨髄抑制とともに, 各々, CPT-11 に特徴的な副作用として下痢が¹³⁻¹⁵⁾, 一方, L-OHP については, 末梢神経障害やアレルギー反応¹⁶⁻²¹⁾が問題となっている。CPT-11 による下痢については, 腸管内のアルカリ化と腸管内停滞時間を短縮することなどにより軽減でき得る対処法が提唱されているものの¹³⁻¹⁵⁾, L-OHP によるアレルギー反応については, 対処法はおろか, その発現率, 発現時期, 程度などについての確かな情報がないのが現状である¹⁷⁻²¹⁾。例えば, アレルギー反応の発現率については, L-OHP が臨床使用された当初, 全体で 12% 程度, グレード 3, 4 のものは 1% 未満にすぎないとされてきたが, 最近の報告では, グレード 3, 4 のものの発現率

は 3% 程度に達するといわれている¹⁷⁻²¹⁾。Andre らは, 術後補助化学療法として FOLFOX 療法を適用した MOSAIC 試験において, 全体で 10.3%, うちグレード 3 が 2.3%, グレード 4 が 0.6% であると報告しているが²²⁾, アレルギー反応の発現率については, 報告者間で大きく異なり, 状況に大きく依存すると推察される。また, L-OHP によるアレルギー反応に関する知見のほとんどは海外におけるものであるが, 特に, わが国における L-OHP の投与量が海外におけるそれと異なることを勘案すると, 日本人を対象としてアレルギー反応に関する情報を収集することが重要と考えられる。そこで本研究では, FOLFOX 療法, 具体的には, FOLFOX 4 もしくは mFOLFOX 6 による治療を受けた進行・再発大腸がん患者で, アレルギー反応が認められた 20 例を対象とし, アレルギー反応の重症度と, 患者背景, 投薬状況およびアレルギー発現状況との関係について解析を行った。

方 法

1. 対象患者

神戸労災病院, 神戸医療センター, 神戸大学医学部附属病院, 神戸赤十字病院, 神鋼病院の 5 施設(以下, 5 施設と略す)において, 2005 年 4 月から 2007 年 4 月の間, FOLFOX 療法, 具体的には, FOLFOX 4 もしくは mFOLFOX 6 による治療が施行された治療切除不能な進行・再発大腸がん患者で, アレルギー反応が認められた 20 例を対象として, 解析を行った。また, 同期間, 5 施設において, FOLFOX 4 もしくは mFOLFOX 6 が施行された総症例数は 90 例であった。なお, FOLFOX 4 および mFOLFOX 6 の投与方法については, 事前に確認し, レジメンの投与方法に差のない施設で本研究を行うこととした。

アレルギー反応が認められた 20 例の患者背景ならびに投薬状況を表 1 に示した。アレルギー素因については, カルテ, 看護記録, 服薬指導記録を参照し, 特定の食物に対するアレルギー, 花粉症, アレルギー性鼻炎を有する患者を“あり”とした。また, 特定の薬物に対する過敏症歴を有する患者も“あり”とした。FOLFOX 4 および mFOLFOX 6 の内訳は各々 10 例であった。なお, 20 例中 18 例で, ステロイド剤(デキサメタゾン)が前投与されていた。また, 造影剤は, すべての症例で使用されていた。施行総クール数は 2 から 16 の範囲にばらついており, 中央値は 8, 平均値は 8.2 ± 3.8 であった。

2. アレルギー反応の評価

アレルギー反応の評価は, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0, 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準拠した。グ

表 1. 患者背景と投薬状況

1)患者背景	
男女比	M/F=10/10
年齢	30代/40代/50代/60代/70代=2/2/3/8/5
PS	0/1/2/3=18/1/1/0
アレルギー素因 ¹⁾	有/無=10/10
2)投薬状況	
レジメンの種類	FOLFOX 4/mFOLFOX 6=10/10
前化学療法	有/無=14/6
ステロイド前投薬	有/無=18/2
施行総クール数	中央値(範囲): 8(2-16) 平均値: 8.2±3.8
L-OHP 総投与量(mg/m ²)	中央値(範囲): 674.24(156.25-1342.28) 平均値: 662.49±319.64

1)薬物過敏症歴ありも含む。

レード1は一過性の潮紅あるいは発疹, 38℃未満の薬剤熱, グレード2は発疹, 潮紅, 蕁麻疹, 呼吸困難, 38℃以上の薬剤熱, グレード3は蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支けいれん, 非経口的治療の適応, アレルギーによる浮腫/血管性浮腫, 血圧低下, およびグレード4はアナフィラキシーである。ここでは, グレード1, 2のアレルギー反応が認められた患者群を軽症群, グレード3以上のものが認められた患者群を重症群とした。

3. 医学倫理に対する配慮の概要

本研究は疫学研究に属するため, 「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究のための倫理指針」を遵守して実施することを明記した研究計画書を各施設の倫理委員会等該当委員会に提出し, 承認を得ている。研究目的で利用される診療情報については, 別途設定した個人情報管理者により連結可能匿名化されており, 新たに定義されたコード番号で取り扱われるため, 個人情報保護されている。

4. 統計処理

値は平均値±標準偏差(SD)で示した。軽症群と重症群に分け, 患者背景, 投薬状況およびアレルギー発現状況について群間比較を行った。平均値の比較には, 正規性がない場合はMann-Whitney's U testを用いた。一方, 正規性がある場合は, 等分散性の検定を行い, 等分散のときはunpaired Student's t-test, 等分散でないときはWelch's testを用いた。また, 頻度の比較には, Fisher's exact testを用いた。危険率0.05未満で有意差ありと判定した。また, FOLFOX 4療法, mFOLFOX 6療法に分け, あるいは, 参加した5施設に分け, 同様の解析を行った。

結 果

1. アレルギー反応の発現状況

アレルギー反応が認められた20例の患者背景, 投薬状況およびアレルギー発現状況を表2にまとめた。なお, 全施行数は90例であり, 発現頻度は全体で22.2%であった。20例中12例が軽症, 8例が重症であり, 発現頻度は, 各々13.3%, 8.9%であった。20例中1例で3回, 2例で2回認められたが, これら3例の患者のグレードはすべて1であった。これら以外の17例については, グレードの如何にかかわらず, アレルギー反応が認められた段階でクルルの追加が中止されていた。アレルギー反応が最初に発現したクルルは2から16の範囲にばらついており, 中央値は7, 平均値は7.6±3.9であった。なお, アレルギー反応の発現頻度について, FOLFOX 4療法, mFOLFOX 6療法の間に, また, 参加した5施設間で統計学的な有意差はなかった。

2. アレルギー反応の重症度と, 患者背景および投薬状況との関係

軽症群12例と重症群8例で患者背景および投薬状況の比較を行った。結果を表3にまとめた。男女比, PSは両群で同等であった。軽症群と比較して, 重症群で70歳以上の比率が大きい傾向にあった($p=0.053$, Fisher's exact test)。また, 軽症群と比較して, 重症群でアレルギー素因を有する患者が少ない傾向にあったが, 統計学的に有意な違いではなかった($p=0.170$, Fisher's exact test)。なお, FOLFOX 4/mFOLFOX 6の比, 前化学療法の有無, 総クール数およびL-OHP総投与量に違いはなかった。

表 2. アレルギー反応発現患者の背景, 投薬状況および発現状況

症例	前化学療法の有無	アレルギー素因 ¹⁾	投与レジメン	施行総クール数	L-OHP 総投与量 (mg/m ²)	発現クール	グレード	発現時期	L-OHP 再投与の有無	発現後の治療
1	有	無	FOLFOX4	11	862.63	11	3以上	L-OHP投与 開始約5分後	無	S-1
2	無	無	FOLFOX4	7	493.75	7	3以上	L-OHP投与 開始約15分後	無	UFT/LV
3	有	無	FOLFOX4	6	426.23	6	3以上	L-OHP投与 開始約15分後	無	S-1
4	無	有	FOLFOX4	2	156.25	2	2	L-OHP投与 終了後	無	UFT/LV
5	無	無	FOLFOX4	8	674.24	6,7	1	L-OHP投与 終了後	6クール後継続 7クール後継続 8クール後終了	6クール後継続 7クール後継続 8クール後S-1
6	有	無	mFOLFOX6	12	996.13	12	3以上	L-OHP投与 開始約15分後	無	無
7	有	無	mFOLFOX6	12	1007.75	12	1	L-OHP投与 開始80分後	無	FOLFIRI
8	有	有	mFOLFOX6	14	1185.47	14	1	L-OHP投与 開始60分後	無	FOLFIRI
9	有	無	mFOLFOX6	16	1342.28	16	3以上	L-OHP投与 開始約15分後	無	FOLFIRI
10	有	無	mFOLFOX6	9	758.15	9	1	L-OHP投与 開始60分後	無	不明
11	有	無	mFOLFOX6	10	804.60	10	2	L-OHP投与 開始50分後	無	FOLFIRI
12	有	有	mFOLFOX6	2	169.01	2	1	L-OHP投与 終了後	無	5FU [®] - LV
13	無	有	mFOLFOX6	6	493.67	6	1	L-OHP投与 開始30分後	無	FOLFIRI
14	有	無	FOLFOX4	6	455.70	6	3以上	L-OHP投与 開始直後	無	FOLFIRI
15	有	有	mFOLFOX6	3	248.02	3	1	L-OHP投与 開始60分後	無	IRIS
16	無	有	mFOLFOX6	8	680.00	8	3以上	L-OHP投与 開始直後	無	FOLFIRI
17	無	有	FOLFOX4	7	583.33	7	3以上	L-OHP投与 開始直後	無	FOLFIRI
18	有	有	FOLFOX4	9	710.00	3,5,9	1	L-OHP投与 終了後	3クール後継続 5クール後継続 9クール後終了	3クール後継続 5クール後継続 9クール後UFT/LV
19	有	有	FOLFOX4	11	777.50	7,8	1	L-OHP投与 終了後	7クール後継続 8クール後継続 11クール後終了	7クール後継続 8クール後継続 11クール後S-1
20	有	有	FOLFOX4	5	425.00	5	2	L-OHP投与 開始90分後	無	FOLFIRI

1)薬物過敏症歴ありも含む。

3. アレルギー反応の重症度とアレルギー反応の発現状況との関係

軽症群 12 例と重症群 8 例でアレルギー反応の発現状況を比較した。結果を表 3, 図 1 に示した。軽症のアレルギー反応はいずれのクールでも認められたものの, 重症のアレルギー反応は 6 クール以降でしか認められなかった(図 1)。ただし, ばらつきが大きく, 平均値間に統計学的な差異は認められなかった(表 3; $p=0.161$, unpaired Student's t-test)。なお, アレルギー反応が最初に発現したクールについて, FOLFOX 4 療法, mFOLFOX 6 療法の間に, また, 参加した 5 施設間で統計学的な有意差はなかった。

L-OHP 投与開始後の時間を図 2 に示した。軽症のアレルギー反応については, 12 例中 7 例で L-OHP 投与中に認められたが, いずれも投与開始 30 分以上経過してからであり, さらに 5 例で, 投与終了後, 場合によっては投与日の次の日に発現した。一方, 重症のアレルギー

反応は, すべて L-OHP 投与開始後 30 分以内に認められた。投与開始から発現するまでの時間は, 軽症群で 61.4 分(投与終了後に認められた 5 例を除く), 重症群で 8.1 分であり, 両者の間に有意差が認められた($p=0.001$, Mann-Whitney's U test)。なお, アレルギー反応の発現時間について, FOLFOX 4 療法, mFOLFOX 6 療法の間に, また, 参加した 5 施設間で統計学的な有意差はなかった。

考 察

白金錯体系抗悪性腫瘍剤によるアレルギー反応はよく知られており, 例えば, カルボプラチンの場合, 16%という比較的高い割合で発現することが報告されている²³⁾。その臨床的特徴はさまざまであり, そう痒感, 蕁麻疹, 発疹といった軽症のものから, 気管支けいれん, 血圧低下, アナフィラキシーといった重症なものまで多

表 3. 患者背景, 投薬状況およびアレルギー反応の発現状況と, アレルギー反応の重症度との関係¹⁾

		軽症群 N=12	重症群 N=8	p
1)患者背景				
男/女		5/7	5/3	0.650
年齢	30代/40代/50代/60代/70代	2/1/1/7/1	0/1/2/1/4	0.053
PS	0/1/2/3	10/1/1/0	8/0/0/0	1.000
アレルギー素因	有/無	8/4	2/6	0.170
2)投薬状況				
レジメンの種類	FOLFOX 4/mFOLFOX 6	5/7	5/3	0.650
前化学療法	有/無	9/3	5/3	0.642
ステロイド前投薬	有/無	10/2	8/0	0.495
総クール数		7.6±4.0	9.1±3.6	0.389
L-OHP 総投与量(mg/m ²)		617.47±326.11	730.01±318.62	0.455
3)アレルギー反応の発現状況				
最初に発現したクール		6.6±4.0	9.1±3.6	0.161
L-OHP 投与開始後の時間(min) ²⁾		61.4±19.5	8.1±7.5	0.001

1)軽症群：グレード1, 2の反応が認められた患者群；重症群：グレード3以上の反応が認められた患者群。

2)軽症群12例のうち5例はL-OHP投与終了後であったのでこれらを除外して算出した。

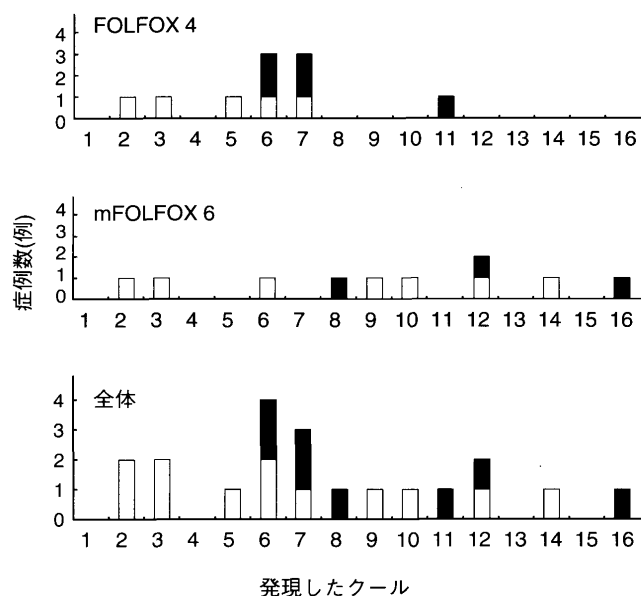


図 1. アレルギー反応の重症度と発現クールとの関係
Open column：軽症群(グレード1, 2); Closed column：重症群(グレード3, 4)

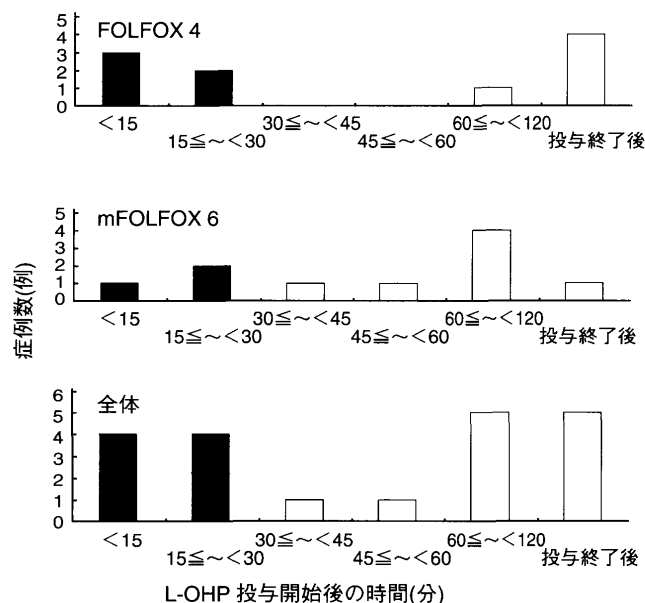


図 2. アレルギー反応の重症度とL-OHP投与開始後の時間との関係
Open column：軽症群(グレード1, 2); Closed column：重症群(グレード3, 4)

岐にわたる。L-OHPは、第三世代の白金錯体系抗悪性腫瘍剤であり、治癒切除不能な進行・再発大腸がんに対して、さらに海外では術後化学療法として、非常に高い治療効果が認められているが、既存の白金錯体系抗悪性腫瘍剤と同様に、ときとして、アレルギー反応の発現が治療上の障害となる¹⁶⁻²¹⁾。最近の報告では、L-OHPが臨床使用された当初の報告と比較して、発現率が高いとい

う傾向にある¹⁷⁻²¹⁾。ただし、Andreらの報告ではグレードを問わないで10.3%²²⁾、Brandiらの報告ではL-OHP投与開始数分で発現した反応のみで13.7%²⁴⁾、Gowdaらの報告では18.9%²⁵⁾というように、その値は報告者間で大きく異なる。ちなみに、わが国では、われわれの知るかぎり、原著論文はなく、製薬企業から発行される添付文書、インタビューフォームなどであり、公知の事実と

して確立していない。データは学会発表にとどまっており、有山らの報告では15%^a、末永らの報告では15.2%^b、森らの報告では11.3%^c、萩原らの報告では16%^d、田中らの報告では16.3%^e、水谷らの報告では21%^fという結果になっている。われわれの検討結果では、発現頻度は全体で22.2%となっており、これまでの報告と比較して高い値であった。もっとも今回研究に参加した5施設のうち1施設で発現頻度が高い傾向にあり、施設間差は統計学的に有意ではなかったものの、これを除く4施設の平均は20%弱となり、この1施設の影響が少なからずあると推察できた。なお、今回ほとんどの症例で、ステロイド剤の前投与が行われており、この点留意が必要と思われた。また、造影剤によるアレルギー反応が加味されている可能性も否定できないと思われる。ただし造影剤によるアレルギー反応については、投与数日後に発症するものはIV型であり、一方、投与後ただちに発症するものは非アレルギー的機序と考える傾向にあるが、詳細は不明である。この点についても留意が必要と思われた。なお、上述の学会発表では、アレルギー反応が発現した最初のクールについても報告されており、その中央値(幅)は、各々、9クール(2-12)^a、9クール(4-16)^b、8クール(2-12)^c、8クール(6-23)^dとなっている。これについては、今回のわれわれの結果、つまり7クール(2-16)と同じ結果であった。

本研究では、アレルギー反応の重症度と、患者背景、投薬状況およびアレルギー発現状況との関係について解析を行った。その結果、表3に示すように、軽症群と重症群の間で、男女比、年齢、PS、アレルギー素因の有無、FOLFOX 4/mFOLFOX 6の比、前化学療法の有無、総クール数およびL-OHP総投与量の違いは認められなかった。ただし、軽症群と比較して、重症群で、70歳以上の比率が大きい傾向にあり、また、アレルギー素因を有する患者が少ない傾向にあったものの、統計学的に有意な違いではなく、症例数を追加して、詳細な検討が必要であると思われた。一方、図1に示すように、重症のアレルギー反応は6クール以降でしか発現していないことが明らかとなり、さらには、表3、図2に示すように、重症のアレルギー反応はL-OHP投与開始後30分以内に発現することが明らかになった。一般的に、抗悪性腫瘍剤によるアレルギー反応のメカニズムについてはまだ不明な部分も多いが、白金錯体によるアレルギー反応については、それらがI型アレルギー性反応であることが示唆されている。Leguy-Seguinらは、白金錯体系抗悪性腫瘍剤に対してアレルギー反応を呈した患者に対してプリックテストあるいは皮内テストを行い、各々24%、63%の割合で、陽性となることを報告している²⁶⁾。またPaganiらも、これらの試験により、アレルギー反応を予

見できることを報告している²⁷⁾。本研究では、重症のアレルギー反応は初回には発現せず、複数クール投与後に、さらに、L-OHP投与開始30分以内に発現していることが明らかとなっており、これらはL-OHPによるアレルギー反応がI型の反応であることを支持するものである。

以上、FOLFOX 4もしくはmFOLFOX 6による治療を受けた患者で、アレルギー反応が認められた20例を対象とし、アレルギー反応の重症度と、患者背景、投薬状況およびアレルギー発現状況との関係について解析を行った。その結果、①軽症のアレルギー反応はいずれのクールでも認められたものの、重症のアレルギー反応は6クール以降でしか認められないこと、②軽症のアレルギー反応はL-OHP投与開始30分以上経過してから、場合によっては、投与終了後に発現するものの、重症のアレルギー反応はL-OHP投与開始後30分以内に発現すること、が明らかとなった。これらの結果は、特に重症のアレルギー反応がI型であることを支持するものであり、プリックテストあるいは皮内テストにより、アレルギー反応を予見できることを示唆しているとともに、適切なタイミングでより効果的な薬剤管理指導を行うことを可能にすると思われる。重症のアレルギー反応は現場の混乱を招くだけでなく、患者に身体的、精神的な負担を与え、治療の中断を余儀なくされることも少なくない。今後は、大腸がん化学療法 of 適正化を目的に、予防法を確立するとともにリスクファクターの解析を行う必要があると思われる。

謝辞 本稿をまとめるにあたり、データ解析にご協力、ご助言をいただきました神戸大学医学部附属病院薬剤部 山森元博先生に深謝いたします。

^a 有山寛、政幸一郎、白川剛、江崎泰斗、mFOLFOX 6療法施行時のエルプラットによるアレルギー反応についての検討、第5回日本臨床腫瘍学会学術集会、PS-09(2007)。

^b 末永光邦、水沼信之、松阪諭、久保木泰利、市村崇、松田正典、小倉真理子、陳頸松、庄司大悟、畠清彦、FOLFOX 4療法におけるアレルギー反応の臨床学的特徴と予防法の効果、第5回日本臨床腫瘍学会学術集会、P-278(2007)。

^c 森由希子、西村貴文、松本繁巳、金井雅史、柳原一広、長山聡、川村純一郎、野村明成、渡辺剛、坂井義治、福島雅典、FOLFOX療法におけるアレルギー反応の検討、第45回日本癌治療学会総会抄録号、SP 3-4(2007)。

^d 萩原美知子、山田みつぎ、金敷美和、浅子恵利、傳田忠道、辻村秀樹、大腸癌に対するmFOLFOX 6療法におけるアレルギー反応予防のための取り組み、第45回日本癌治療学会総会抄録号、OS 106-5(2007)。

*^e 田中謙太郎, 古山和人, 猪島一朗, 渡邊裕之, 坂本節子, 江藤聖子, 岸村七重, 山本直子, 沖英次, 馬場英司, 中西洋一, 九大病院外来化学療法室における paclitaxel/docetaxel/oxaliplatin による過敏反応の経験, 第6回日本臨床腫瘍学会学術集会, P 1-175 (2008).

*^f 水谷佳代, 梅村雅之, 安藤雄一, 山田清文, 外来化学療法室における抗がん剤による過敏症の発現状況, 第6回日本臨床腫瘍学会学術集会, PD 1-26 (2008).

引用文献

- 1) N. Petrelli, H.O. Douglass, Jr, L. Herrera, D. Russell, D.M. Stablein, H.W. Bruckner, R.J. Mayer, R. Schinella, M.D. Green, F.M. Muggia, A. Megibow, E. S. Greenwald, R.M. Bukowski, J. Harris, B. Levin, E. Gaynor, A. Loutfi, M.H. Kalser, J.S. Barkin, P. Benedetto, P.V. Woolley, R. Nauta, D.W. Weaver, L.P. Leichman, The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group, *J. Clin. Oncol.*, **7**, 1419-1426 (1989).
- 2) M.A. Poon, M.J. O'Connell, H.S. Wieand, J.E. Krook, J.B. Gerstner, L.K. Tschetter, R. Levitt, C.G. Kardinal, J.A. Mailliard, Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, **9**, 1967-1972 (1991).
- 3) A. de Gramont, A. Figuer, M. Seymour, M. Homérin, A. Hmissi, J. Cassidy, C. Boni, H. Cortes-Funes, A. Cervantes, G. Freyer, D. Papamichael, N. Le Bail, C. Louvet, D. Hendler, F. de Braud, C. Wilson, F. Morvan, A. Bonetti, Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, **18**, 2938-2947 (2000).
- 4) A. de Gramont, C. Louvet, T. André, C. Tournigand, M. Krulik, A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOD), *Eur. J. Cancer*, **34**, 619-626 (1998).
- 5) L.B. Saltz, J.V. Cox, C. Blanke, L.S. Rosen, L. Fehrenbacher, M.J. Moore, J.A. Maroun, S.P. Ackland, P.K. Locker, N. Pirota, G.L. Elfring, L.L. Miller, Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **343**, 905-914 (2000).
- 6) J.Y. Douillard, D. Cunningham, A.D. Roth, M. Navarro, R.D. James, P. Karasek, P. Jandik, T. Iveson, J. Carmichael, M. Alakl, G. Gruia, L. Awad, P. Rougier, Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial, *Lancet*, **355**, 1041-1047 (2000).
- 7) R.M. Goldberg, D.J. Sargent, R.F. Morton, C.S. Fuchs, R.K. Ramanathan, S.K. Williamson, B.P. Findlay, H.C. Pitot, S.R. Alberts., A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 23-30 (2004).
- 8) C. Tournigand, T. André, E. Achille, G. Lledo, M. Flesh, D.M. Mignard, E. Quinaux, C. Couteau, M. Buyse, G. Ganem, B. Landi, P. Colin, C. Louvet, A. de Gramont, FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 229-237 (2004).
- 9) A. Grothey, D. Sargent, R. M. Goldberg, H.J. Schmoll, Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1209-1214 (2004).
- 10) A. Venook, Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer, *Oncologist*, **10**, 250-261 (2005).
- 11) J.J. Lee, E. Chu, An update on treatment advances for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer, *Cancer J.*, **13**, 276-281 (2007).
- 12) A. Sabharwal, D. Kerr, Chemotherapy for colorectal cancer in the metastatic and adjuvant setting: past, present and future, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **7**, 477-487 (2007).
- 13) V.V. Moreno, J.B. Vidal, H.M. Alemany, A.S. Salvia, M.L. Serentill, I.C. Montero, S.S. Tormo, E.S. Bert, J. G. Padró, Prevention of irinotecan associated diarrhea by intestinal alkalization. A pilot study in gastrointestinal cancer patients, *Clin. Transl. Oncol.*, **8**, 208-212 (2006).
- 14) G.G. Chabot, Clinical pharmacokinetics of irinotecan, *Clin. Pharmacokinet.*, **33**, 245-259 (1997).
- 15) J.A. Maroun, L.B. Anthony, N. Blais, R. Burkes, S.D. Dowden, G. Dranitsaris, B. Samson, A. Shah, M.P. Thirlwell, M.D. Vincent, R. Wong, Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea, *Curr. Oncol.*, **14**, 13-20 (2007).
- 16) F. Lévi, G. Metzger, C. Massari, G. Milano, Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects, *Clin. Pharmacokinet.*, **38**, 1-21 (2000).
- 17) H.J. Lenz, Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions, *Oncologist*, **12**, 601-609 (2007).
- 18) K. Bonosky, R. Miller, Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: what nurses need to know, *Clin. J. Oncol. Nurs.*, **9**, 325-330 (2005).
- 19) M.W. Saif, Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin, *Expert Opin. Drug Saf.*, **5**, 687-694 (2006).
- 20) M.R. Hewitt, W. Sun, Oxaliplatin-associated hypersensitivity reactions: clinical presentation and management,

- Clin. Colorectal Cancer*, **6**, 114–117 (2006).
- 21) M.W. Saif, S. Roy, L. Ledbetter, J. Madison, K. Syrigos, Fever as the only manifestation of hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin in a patient with colorectal cancer oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction, *World J. Gastroenterol.*, **13**, 5277–5281 (2007).
 - 22) T. André, C. Boni, L. Mounedji-Boudiaf, M. Navarro, J. Tabernero, T. Hickish, C. Topham, M. Zaninelli, P. Clingan, J. Bridgewater, I. Tabah-Fisch, A. de Gramont ; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators, Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer, *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2343–2351 (2004).
 - 23) A. Polyzos, N. Tsavaris, C. Kosmas, T. Arnaouti, N. Kalahanis, C. Tsigris, A. Giannopoulos, G. Karatzas, L. Giannikos, P.P. Sfikakis, Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe : a 10-year experience, *Oncology*, **61**, 129–133 (2001).
 - 24) G. Brandi, M.A. Pantaleo, C. Galli, A. Falcone, A. Antonuzzo, P. Mordenti, M.C. Di Marco, G. Biasco, Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP), *Br. J. Cancer*, **89**, 477–481 (2003).
 - 25) A. Gowda, R. Goel, J. Berdzik, C.G. Leichman, M. Javle, Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin : incidence and management, *Oncology (Williston Park)*, **18**, 1671–1675 (2004).
 - 26) V. Leguy-Seguin, G. Jolimoy, B. Coudert, C. Pernot, S. Dalac, P. Vabres, E. Collet, Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **119**, 726–730 (2007).
 - 27) M. Pagani, P. Bonadonna, G.E. Senna, A. Antico, Standardization of skin tests for diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **145**, 54–57 (2008).