

原 著

肺癌患者におけるRELAYレジメン (エルロチニブ+ラムシルマブ) 処方時の 皮膚障害関連事象マネジメントの実態

—日本のレセプトデータベースを用いた後ろ向き観察研究—

西 野 和 美¹・王 超 辰²
水 野 聖 子²・関 根 信 幸²
谷 澤 欣 則²・蔡 志 紅²
中 村 健 一²

要 旨

背景：RELAYレジメン（エルロチニブ+ラムシルマブ）は、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌治療に用いられるが、皮膚障害の発現が懸念される。

方法：MDVデータベースを用いて、RELAYレジメン治療を受けた患者の特徴、テトラサイクリン系またはマクロライド系抗菌薬（以下、抗菌薬）の予防投与の有無、保湿薬やステロイド外用薬の処方状況を調査し、抗菌薬の予防投与の有無とRELAYレジメン開始後新たにレセプトに記録された皮膚障害関連事象との関連をロジスティック回帰モデルで分析した。

結果：研究対象227名中、抗菌薬の予防投与群は67名（29.5%）で、主にテトラサイクリン系抗菌薬が処方されていた。予防投与群でRELAYレジメン開始前からの保湿薬の処方割合は高く、開始後新たに記録されたざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、および皮膚炎の割合は低かった。保湿薬・ステロイド外用薬の有無等を因子に含む多変量モデルで、抗菌薬の予防投与なしに対する予防投与ありでのざ瘡様皮疹のオッズ比は有意に1を下回った。

結論：抗菌薬の予防投与はRELAYレジメン治療に伴うざ瘡様皮疹の発現抑制に貢献すると考えられた。

1：大阪国際がんセンター 呼吸器内科

2：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

責任著者連絡先：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 王 超辰
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28

Tel：078-242-4389 E-mail：wang_chaochen@lilly.com

キーワード：EGFR阻害薬，抗菌薬予防投与，非小細胞肺癌，ラムシルマブ，レセプト情報データベース

はじめに

上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) であるエルロチニブまたはゲフィチニブと、ヒト型抗血管内皮増殖因子受容体-2モノクローナル抗体のラムシルマブとの併用療法は、日本では2020年にEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) の治療法として承認されている。18歳以上 (日本, 台湾では20歳以上) の化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発NSCLC患者を対象に、エルロチニブとラムシルマブ (ラムシルマブ群), エルロチニブとプラセボ (プラセボ群) の有効性・安全性を比較した国際共同第3相臨床試験 (RELAY試験)¹⁾では、主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた [中央値: ラムシルマブ群19.4カ月, プラセボ群12.4カ月, ハザード比: 0.59 (95%信頼区間: 0.46, 0.76), $p < 0.0001$, 層別ログランク検定]。現在, 肺癌診療ガイドライン²⁾で, エルロチニブとラムシルマブを含む血管新生阻害薬の併用は, EGFR遺伝子変異 (エクソン19欠失またはL858R変異) 陽性NSCLCの一次治療として推奨されている。

EGFR-TKIはその薬理機序から皮膚毒性を誘発することが知られており³⁾, 過去, 日本で実施されたエルロチニブの臨床試験での皮疹の発現割合は83~99% (うちグレード3以上の皮疹では13~19%) と報告⁴⁾されている。エルロチニブと血管新生阻害薬の併用療法でも皮膚障害の発現が懸念され, RELAY試験でもご瘡様皮疹, 爪囲炎, 皮膚乾燥, そう痒症などの皮膚障害関連事象が認められた [日本人集団でのご瘡様皮疹の発現割合は, ラムシルマブ群で91.4%, プラセボ群で90.5% (うちグレード3以上はラムシルマブ群で23.8%, プラセボ群で10.5%)]¹⁵⁾。皮膚障害は, NSCLC

患者の身体的・精神的健康, および全体的な生活の質に悪影響を与える可能性があるため⁶⁾, 皮膚障害関連事象を適切にマネジメントし当該事象による患者の苦痛を軽減することは治療を継続する上で重要と考えられる。

2020年に皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議が作成した「EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き (2020年改訂版)」 (以下, コンセンサス会議の手引き)³⁾では, EGFR阻害薬によるご瘡様皮疹の治療アルゴリズムとして, 丁寧な洗浄, 保湿を基本としたスキンケアと, テトラサイクリン系またはマクロライド系抗菌薬の予防投与が推奨されている。さらに, 「がん治療におけるアピアランスケアガイドライン2021年版第2版」 (以下, アピアランスケアガイドライン)⁷⁾でも, EGFR阻害薬によるご瘡様皮疹の発現の予防のためのテトラサイクリン系抗菌薬の内服が推奨されている。また, 先行研究⁶⁾⁸⁾でも抗菌薬の予防投与の有効性・有用性が示されている。RELAY試験のラムシルマブ群で, 皮膚障害関連事象の予防投与として抗菌薬が用いられた患者の割合は全体集団で5.4%, 日本人集団で5.7%であった⁹⁾。しかし, 日本の実臨床下でエルロチニブとラムシルマブの併用療法を受けた患者がどの程度これらの予防投与を受けているか, その臨床実態は明らかではない。

本研究は, 肺癌診療ガイドライン²⁾の推奨に基づき, エルロチニブとラムシルマブの併用療法を「RELAYレジメン」と定義し, 日本の実臨床下でRELAYレジメン治療を受けた肺癌患者の特徴, テトラサイクリン系またはマクロライド系抗菌薬の予防投与の有無, RELAYレジメン治療前・治療中の保湿薬やステロイド外用薬の処方状況, レセプトに記録された皮膚障害関連事象, およびRELAYレジメン開始後のエルロチニブの投与状況を明らかにすることを目的とした。あわせて, 抗菌薬の予防投与の処方とRELAYレジメンによ

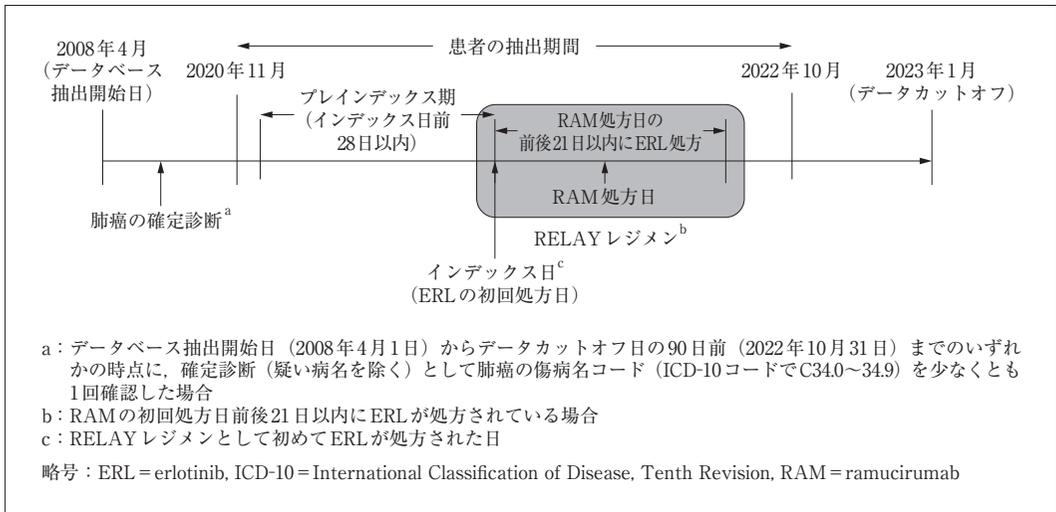


図1 研究デザイン

る治療中に新たにレセプトに記録された皮膚障害関連事象との関連性を探索的に評価した。

I 対象と方法

1. 研究デザインおよびデータソース

本研究は、日本のレセプトデータを用いた後ろ向き観察コホート研究 (図1) である。今回、実臨床レセプトデータとして、メディカル・データ・ビジョン^株が提供する Medical Data Vision (MDV) データベースを用いた。MDVデータベースには、急性期医療機関から得られた匿名化された外来および入院患者のレセプトデータなどが含まれる。2023年4月時点、全国1761のdiagnosis procedure combination (DPC) 対象病院の約27%をカバーし、約4343万人の患者のデータを含む¹⁰⁾。なお、MDVデータベースは、データの二次利用許諾が得られた医療機関からの匿名化されたデータで構成されるため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」¹¹⁾の対象外であり、本研究に先立って倫理審査は実施していない。

本研究では、ラムシルマブの初回処方日前

後21日以内にエルロチニブが処方されている場合をRELAYレジメンとした。インデックス日はRELAYレジメン開始日 (RELAYレジメンでのエルロチニブ初回処方日)、RELAYレジメン終了日は、ラムシルマブまたはエルロチニブの最終処方日+当該薬剤の処方日数-1日、あるいは新規にEGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブを除く) をレジメンに含む全身療法を開始した日の前日のいずれかとした。プレインデックス期はインデックス日前28日 (インデックス日は含まず)、患者の抽出期間は2020年11月1日 (日本でNSCLCに対するRELAYレジメンが承認された月) から2022年10月31日 (データカットオフ日の90日前) までとした。

2. 対象集団

本研究の研究対象は、2008年4月1日 (データベースの抽出開始日) から2022年10月31日 (データカットオフ日の90日前) までのいずれかの時点で、確定診断 (疑い病名を除く) として肺癌の傷病名コード [International Classification of Disease, Tenth Revision (ICD-10) コード: C34.0~34.9] を少なくとも1回確認した患者で、インデックス日に18歳

以上、最初の肺癌傷病名コード確認後少なくとも1回ラムシルマブが処方され、かつ患者の抽出期間にRELAYレジメンによる治療が確認された患者とした。インデックス日以前にラムシルマブとドキタキセルが同日に処方されていた患者、インデックス日以降に臨床試験のための入院記録があった患者、インデックス日から30日以内に他の抗がん剤の処方記録があった患者、データベースの抽出開始日からインデックス日の21日前までにエルロチニブが処方されていた患者を除外した。

3. 評価項目

1) 患者の臨床特性

性別、年齢、体重、身長、body mass index (BMI)、チャールソン併存疾患指数 [Charlson Comorbidity Index (CCI) : 多疾患併存の指標で、点数が高いほど併存疾患数が多いことを示す]¹²⁾、日常生活動作 (activities of daily living, ADL) による自立度 (パーセルインデックスにより、10項目の基本的ADLすべてで「自立」の場合を「自立」、それ以外を「要介助」と判定)¹³⁾、前治療 (プレインデックス期に受けた全身療法)、転移部位、ならびに医療機関情報としてがん診療連携拠点病院および病床数を調査した。

2) 抗菌薬の処方状況 (抗菌薬の予防投与)

プレインデックス期またはインデックス日にアピアランスケアガイドライン⁷⁾で推奨されているテトラサイクリン系抗菌薬 (内服)、または推奨はされていないもののガイドラインで取り上げられているマクロライド系抗菌薬 (内服) が処方されている場合を「抗菌薬の予防投与あり」と定義した。テトラサイクリン系抗菌薬として、ATC5コードJ01A0「テトラサイクリン薬およびその他の配合剤」に該当する薬剤 (デメチルクロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、ミノサイクリン)、マクロライド系抗菌薬として、ATC5コードJ01F0「マクロライドおよび類似薬」に該当する薬剤 (エリスロマイ

シン、スピラマイシン、ロキシシロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ロキタマイシン、クリンダマイシン、リンコマイシン) の処方状況を確認した。

3) 保湿薬・ステロイド外用薬の処方状況

保湿薬・ステロイド外用薬 (補足資料表1) がプレインデックス期またはRELAYレジメンによる治療中 (RELAYレジメン開始日からRELAYレジメン終了日、以降同様) に処方された患者の割合を算出した。RELAYレジメン治療中の新たな処方とは、プレインデックス期に同種類の保湿薬・ステロイド外用薬の処方記録がない場合とした。

4) レセプトに記録された皮膚障害関連事象

ICD-10コードにより定義した皮膚障害関連事象 (補足資料表2) の病名がレセプトに記録された患者の割合を算出した。なお、RELAYレジメン治療中の新たな記録とは、プレインデックス期に同じ傷病名コード (疑い病名を除く) がない場合とした。

5) RELAYレジメン開始後のエルロチニブの投与状況

RELAYレジメンによる治療中のエルロチニブの開始用量および初回減量を評価した。

4. 解析方法

データはすべて記述統計的に要約し、抗菌薬の予防投与の有無別に示した。抗菌薬の予防投与の有無とRELAYレジメンによる治療中に新たにレセプトに記録された皮膚障害関連事象 (ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、皮膚炎) との関連性の分析にはロジスティック回帰モデルを用い、抗菌薬の予防投与を受けていない患者をreferenceとしてオッズ比および95%信頼区間を算出した。多変量モデル1では性別 (女性、男性)、年齢区分 (18~64歳、65~74歳、75歳以上)、およびCCI (2点未満、2点以上) で、多変量モデル2では多変量モデル1の調整因子に加えBMI (25kg/m²未満、25kg/m²以上)、ADL (要介助、自立)、およ

び前治療（なし，あり）で，多変量モデル3では多変量モデル2の調整因子に加えブレインデックス期の保湿薬（なし，あり）・ステロイド外用薬（なし，あり）で調整した。

サンプル抽出および分析変数の作成には，Instant Health Data platform（Panalgo, Boston, MA, USA）を，解析にはR version 3.2.1（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria）を用いた。

本研究は，MDVデータベースに含まれ，本研究の選択基準に適合するすべての患者を対象とした。なお，欠損データの補完は実施しなかった。

Ⅱ 結果

1. 患者背景

RELAYレジメンの治療を受けた研究対象者は全体で227名（図2）であり，うち男性は104名（45.8%），年齢中央値（最小～最大）は70（30～85）歳であった（表1）。研究対象者の9割以上ががん診療連携拠点病院で，約6割が500床以上の医療機関でRELAYレジメンの処方を受けていた。RELAYレジメンの治療を受けた研究対象者227名のうち，抗菌薬の予防投与を受けた患者は67名（29.5%）であった。抗菌薬の予防投与の有無により，性別，ブレインデックス期のCCI，およびADLによる自立度に違いはなかった。また，65歳未満の患者の割合，500床以上の医療機関でRELAYレジメンの処方を受けた患者の割合は，抗菌薬の予防投与を受けた患者で数値的に高かった。

2. 抗菌薬・保湿薬・ステロイド外用薬の処方状況

ブレインデックス期（インデックス日を含む）に処方された抗菌薬，ステロイド外用薬，および保湿薬の処方割合を，抗菌薬の予防投与の有無別に図3に示した。抗菌薬の予防投与を受けた67名のうち，66名（98.5%）でテト

ラサイクリン系抗菌薬が処方されていた。ブレインデックス期の保湿薬の処方割合は，抗菌薬の予防投与を受けた患者で92.5%，受けていない患者で52.5%，またステロイド外用薬の処方割合は，それぞれ41.8%，21.2%であった。

RELAYレジメンによる治療中に新たに処方された抗菌薬，ステロイド外用薬，および保湿薬の処方割合を，抗菌薬の予防投与の有無別に図4に示した。抗菌薬の予防投与を受けていない160名のうち，92名（57.5%）で新たにテトラサイクリン系抗菌薬が処方されていた。RELAYレジメンによる治療中に保湿薬やステロイド外用薬が新たに処方された患者の割合は，いずれも抗菌薬の予防投与を受けていない患者に比べ受けた患者で数値的に低く，保湿薬では抗菌薬の予防投与を受けた患者で1.5%，受けていない患者で37.5%，ステロイド外用薬ではそれぞれ38.8%，66.2%であった。

3. 皮膚障害関連事象

RELAYレジメンによる治療中に新たにレセプトに記録されたざ瘡様皮疹，皮膚乾燥，および皮膚炎の割合は，抗菌薬の予防投与を受けた患者で数値的に低かった（図5）。爪囲炎をはじめ，その他の皮膚障害関連事象では，抗菌薬の予防投与を受けた患者と受けていない患者で同程度であった。

4. エルロチニブの投与状況

エルロチニブの開始用量は，抗菌薬の予防投与の有無によらず同様であった（表2）。インデックス日から2週間または4週間以内にエルロチニブを初回減量した患者の割合は，抗菌薬の予防投与を受けた患者で数値的に高かった。エルロチニブ初回処方時から初回減量時までの期間（中央値）は，抗菌薬の予防投与を受けた患者（36日）に比べ受けていない患者（59日）で長かった。インデックス日から4週間以内のRELAYレジメン中止は，抗菌薬の予防投与を受けていない患者でのみで認められた（5名，3.1%）。

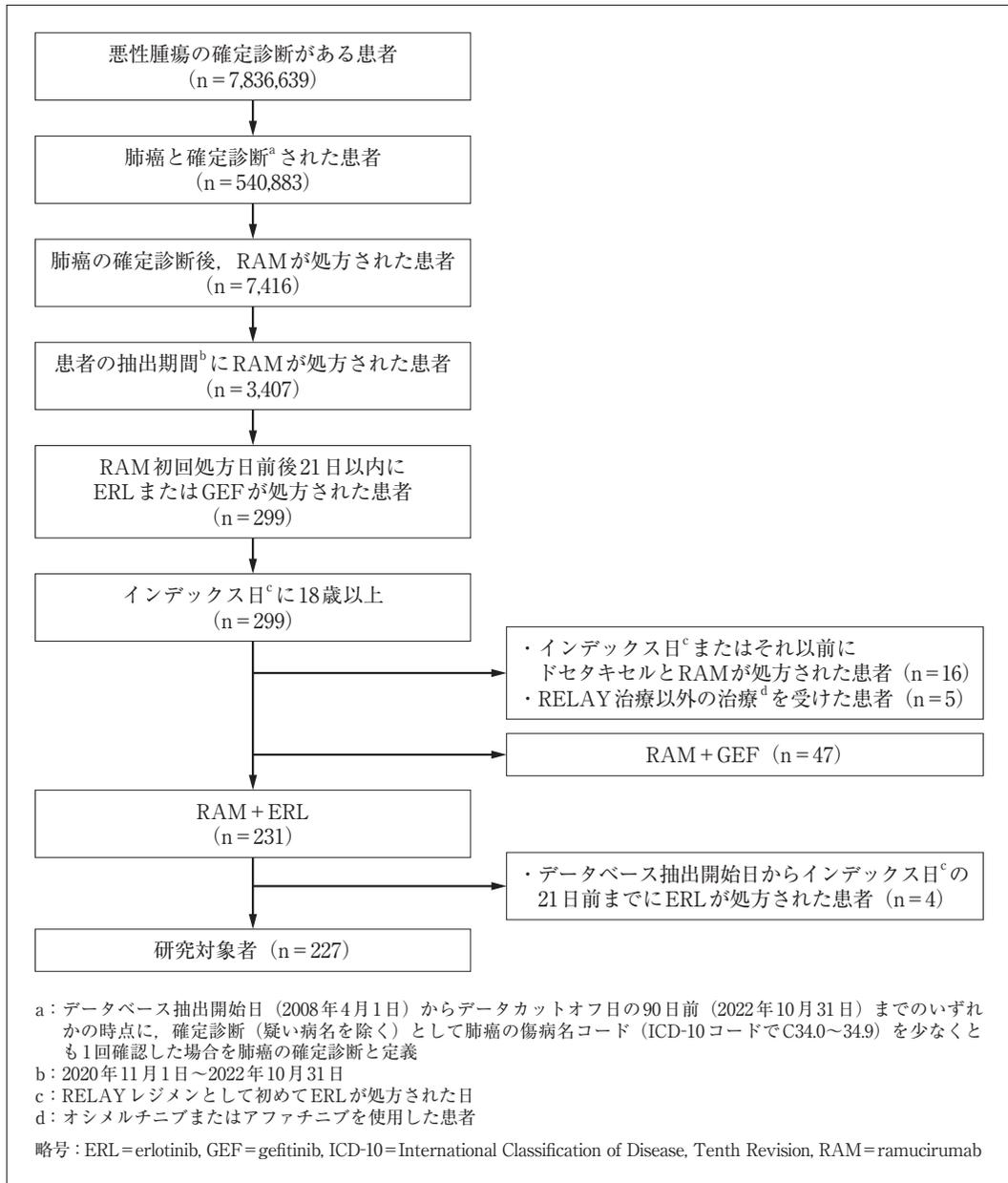


図2 研究対象者の内訳

5. 抗菌薬の予防投与と皮膚障害関連事象の関連

RELAYレジメンによる治療中に新たにレセプトに記録された皮膚障害関連事象のうち、その患者割合が20%以上であったかざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、および皮膚炎について、ロジ

スティクス回帰により、抗菌薬の予防投与の有無と皮膚障害関連事象の新たな記録との関連を分析した (表3)。抗菌薬の予防投与なしをreferenceとした場合の予防投与ありのオッズ比 (95%信頼区間) は、単変量モデル解析ではかざ瘡様皮疹で0.40 (0.18, 0.81)、皮膚乾燥

表1 患者背景

	全体 (N = 227)	抗菌薬の予防投与	
		あり (N = 67)	なし (N = 160)
性別			
男性	104 (45.8)	31 (46.3)	73 (45.6)
女性	123 (54.2)	36 (53.7)	87 (54.4)
年齢 (歳) ^a			
中央値 (最小, 最大)	70 (30, 85)	68 (33, 85)	72 (30, 85)
18歳以上65歳未満	66 (29.1)	25 (37.3)	41 (25.6)
65歳以上75歳未満	97 (42.7)	24 (35.8)	73 (45.6)
75歳以上	64 (28.2)	18 (26.9)	46 (28.8)
体重 (kg) ^{b, c}	(N = 167)	(N = 55)	(N = 112)
平均値±標準偏差	57.2±11.2	58.5±11.1	56.5±11.2
身長 (cm) ^{b, c}	(N = 167)	(N = 55)	(N = 112)
平均値±標準偏差	160.0±9.6	161.0±10.4	159.5±9.1
BMI (kg/m ²) ^{b, c}	(N = 167)	(N = 55)	(N = 112)
平均値±標準偏差	22.3±3.5	22.5±3.3	22.2±3.6
CCI (点) ^d			
平均値±標準偏差	1.8±1.3	1.8±1.2	1.9±1.4
0点以上2点未満	105 (46.3)	33 (49.3)	72 (45.0)
2点以上	122 (53.7)	34 (50.7)	88 (55.0)
ADLによる自立度 ^{b, d}	(N = 164)	(N = 55)	(N = 109)
要介助	9 (5.5)	4 (7.3)	5 (4.6)
自立	155 (94.5)	51 (92.7)	104 (95.4)
前治療 ^e			
あり	107 (47.1)	30 (44.8)	77 (48.1)
なし	120 (52.9)	37 (55.2)	83 (51.9)
転移部位			
呼吸器	61 (26.9)	19 (28.4)	42 (26.3)
消化器	16 (7.0)	5 (7.5)	11 (6.9)
リンパ節	34 (15.0)	10 (14.9)	24 (15.0)
その他	112 (49.3)	35 (52.2)	77 (48.1)
がん診療連携拠点病院	215 (94.7)	65 (97.0)	150 (93.8)
病床規模			
200床未満	3 (1.3)	0	3 (1.9)
200床以上499床未満	85 (37.4)	19 (28.4)	66 (41.3)
500床以上	139 (61.2)	48 (71.6)	91 (56.9)

特記ない限りデータはn (%)を示す。

インデックス日：RELAYレジメンによる治療開始後初めてエルロチニブが処方された日

プレインデックス期：インデックス日前28日以内

a：インデックス日のデータ

b：体重、身長、BMI、ADLのデータは退院時情報から入院データが入手可能であった患者でのデータ

c：プレインデックス期またはインデックス日のデータ

d：プレインデックス期のデータ

e：プレインデックス期に受けた全身療法

略号：ADL=activities of daily living, BMI=body mass index, CCI=Charlson Comorbidity Index

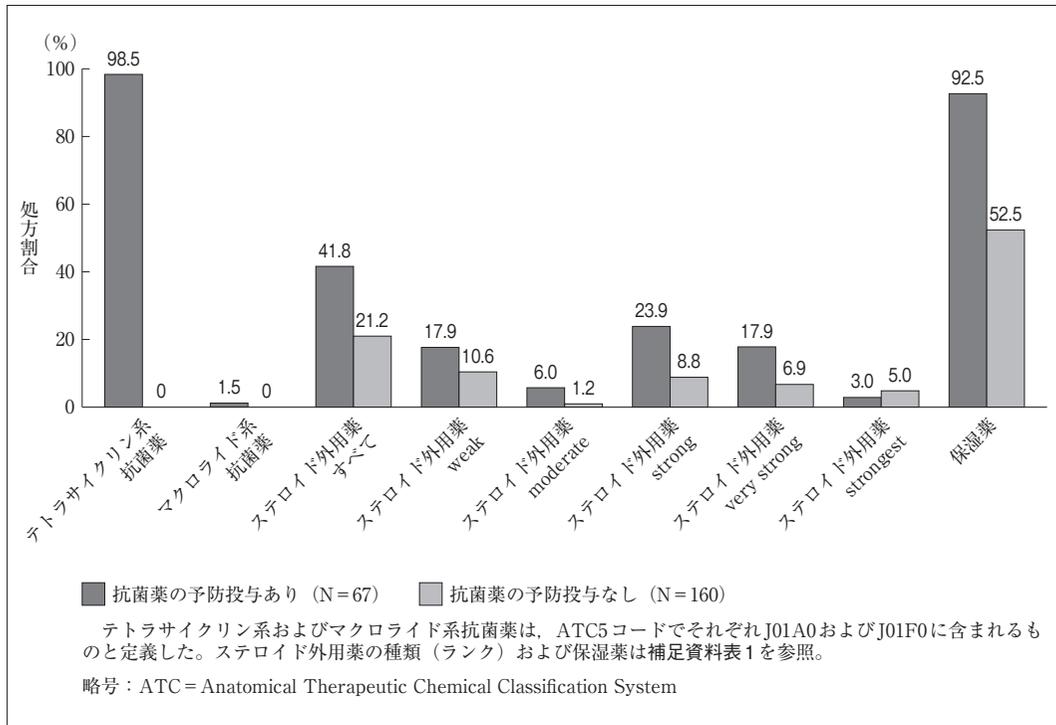


図3 プレインデックス期(インデックス日を含む)に処方された皮膚障害関連事象に対する薬剤

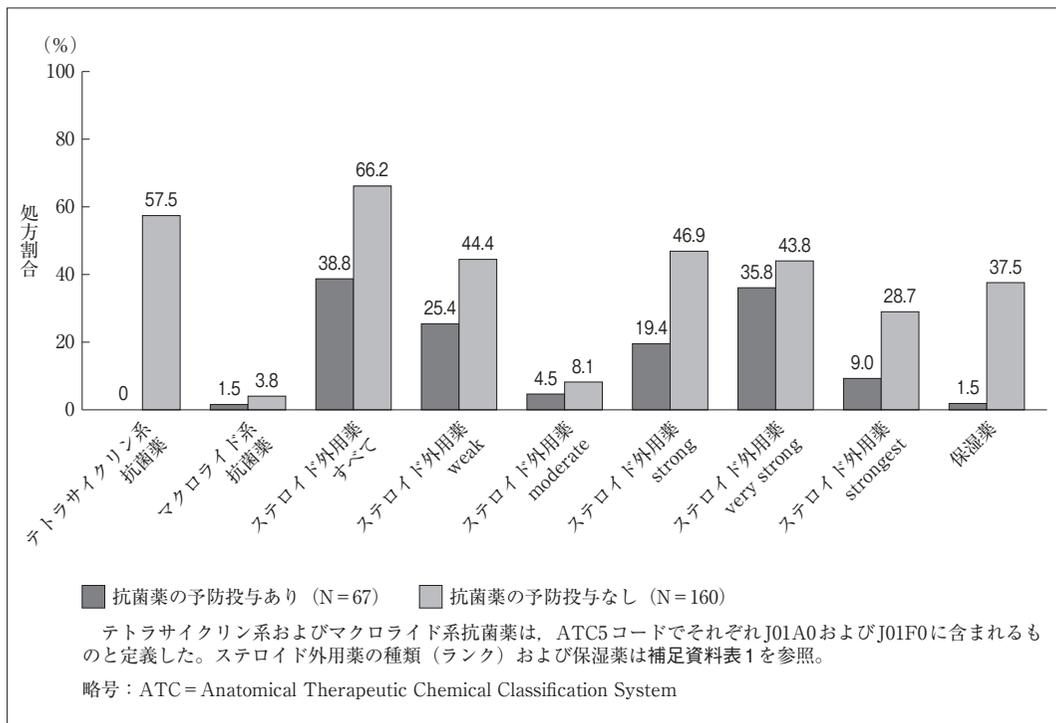


図4 RELAYレジメンによる治療中に新たに処方された抗菌薬, ステロイド外用薬, および保湿薬

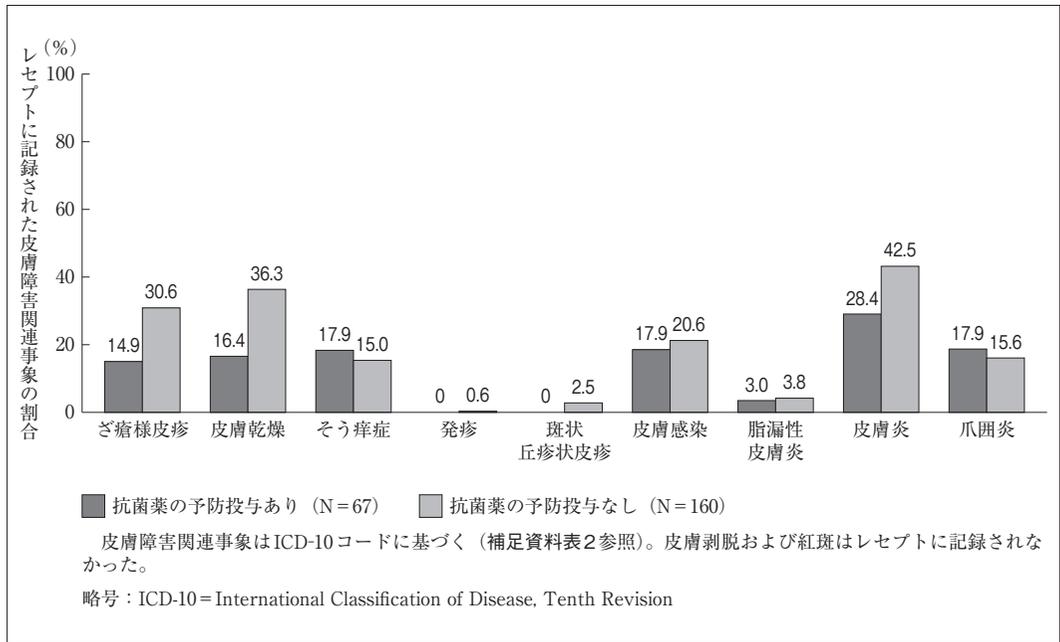


図5 RELAYレジメンによる治療中に新たにレセプトに記録された皮膚障害関連事象

表2 RELAYレジメンによる治療中のエルロチニブの投与状況

	全体 (N=227)	抗菌薬の予防投与	
		あり (N=67)	なし (N=160)
エルロチニブ開始用量			
150mg/日	205 (90.3)	62 (92.5)	143 (89.4)
100mg/日	21 (9.3)	5 (7.5)	16 (10.0)
50mg/日	1 (0.4)	0	1 (0.6)
RELAYレジメンによる治療中のエルロチニブ初回減量	98 (43.2)	31 (46.3)	67 (41.9)
インデックス日から2週間以内	11 (4.8)	6 (9.0)	5 (3.1)
インデックス日から4週間以内	23 (10.1)	10 (14.9)	13 (8.1)
エルロチニブ初回減量後の用量	(N=98)	(N=31)	(N=67)
100mg/日	87 (88.8)	30 (96.8)	57 (85.1)
75mg/日	5 (5.1)	0	5 (7.5)
50mg/日	4 (4.1)	1 (3.2)	3 (4.5)
25mg/日	2 (2.0)	0	2 (3.0)
RELAYレジメン中止			
インデックス日から2週間以内	0	0	0
インデックス日から4週間以内	5 (2.2)	0	5 (3.1)
エルロチニブ初回処方時から初回減量時までの期間 (日)			
中央値 (最小, 最大)	53 (8, 295)	36 (9, 259)	59 (8, 295)

特記ない限りデータはn (%)を示す。

表3 抗菌薬の予防投与の有無とRELAYレジメンによる治療中に新たにレセプトに記録された皮膚障害関連事象との関連（ロジスティック回帰分析）

	N	オッズ比	95%信頼区間	P値
ざ瘡様皮疹				
単変量モデル	227	0.40	(0.18, 0.81)	0.016
多変量モデル1	227	0.34	(0.15, 0.72)	0.007
多変量モデル2	164	0.32	(0.12, 0.76)	0.015
多変量モデル3	164	0.27	(0.09, 0.71)	0.010
皮膚乾燥				
単変量モデル	227	0.35	(0.16, 0.69)	0.004
多変量モデル1	227	0.35	(0.16, 0.71)	0.005
多変量モデル2	164	0.48	(0.21, 1.04)	0.071
多変量モデル3	164	0.65	(0.27, 1.53)	0.330
皮膚炎				
単変量モデル	227	0.54	(0.28, 0.98)	0.047
多変量モデル1	227	0.55	(0.29, 1.02)	0.063
多変量モデル2	164	0.58	(0.27, 1.17)	0.136
多変量モデル3	164	0.53	(0.23, 1.16)	0.118

抗菌薬の予防投与なしをreferenceとした場合の予防投与ありのオッズ比（95%信頼区間）を示した。

太字はオッズ比および95%信頼区間が有意に1を下回っていることを示す。

多変量モデル1：性別（女性，男性），年齢区分（18～64歳，65～74歳，75歳以上），およびCCI（2点未満，2点以上）で調整。

多変量モデル2：多変量モデル1の調整因子に加え，BMI（25kg/m²未満，25kg/m²以上），ADL（要介助，自立），および前治療（なし，あり）で調整。なお，前治療はプレインデックス期に受けた全身療法とした。

多変量モデル3：多変量モデル2の調整因子に加え，プレインデックス期の保湿薬（なし，あり）・ステロイド外用薬（なし，あり）で調整。

略号：ADL=activities of daily living, BMI=body mass index, CCI=Charlson Comorbidity Index

で0.35 (0.16, 0.69)，皮膚炎で0.54 (0.28, 0.98)であり，抗菌薬の予防投与を受けていない患者に比べ受けた患者で有意に低かった。多変量モデル1では，ざ瘡様皮疹〔オッズ比（95%信頼区間）：0.34 (0.15, 0.72)〕および皮膚乾燥〔0.35 (0.16, 0.71)〕で，抗菌薬の予防投与を受けていない患者に比べ受けた患者で有意に低かった。しかしながら，患者背景（性別，年齢，BMI，CCI，ADL，および前治療の有無）で調整した多変量モデル2，および多変

量モデル2の調整因子に加えプレインデックス期の保湿薬・ステロイド外用薬の有無で調整した多変量モデル3では，ざ瘡様皮疹でのみ有意差がみられた〔オッズ比（95%信頼区間）：多変量モデル2で0.32 (0.12, 0.76)，多変量モデル3で0.27 (0.09, 0.71)〕。

Ⅲ 考 察

本研究では、MDVデータベースを用いて、日本の実臨床下でのRELAYレジメンによる治療を受けた患者の特性、抗菌薬の予防投与の有無、RELAYレジメンによる治療前および治療中の保湿薬・ステロイド外用薬の処方状況、エルロチニブの投与状況の実態、ならびに抗菌薬の予防投与の有無と皮膚障害関連事象との関連性を調査した。研究対象者の約3割が抗菌薬の予防投与を受けており、抗菌薬の予防投与を受けた患者と受けていない患者でその臨床特性は概ね同様であった。予防投与には、アピアランスケアガイドライン⁷⁾の推奨どおり、テトラサイクリン系抗菌薬(98.5%)が処方されていた。マクロライド系抗菌薬の処方は少なく、マクロライド系抗菌薬の内服はご瘡様皮疹に対して有用性を示す十分な根拠がないとされている点⁷⁾やエルロチニブとの薬物相互作用に注意が必要とされている点が実臨床に反映されていると考えられた。

本研究の結果では、RELAYレジメンによる治療開始前、抗菌薬の予防投与を受けた患者でテトラサイクリン系抗菌薬および保湿薬の処方が多い傾向が認められ(ともに90%以上)、抗菌薬と保湿薬がセットで処方されている可能性が高いことが示唆された。EGFR阻害薬に伴う皮膚症状は、ご瘡様皮疹のみならず皮膚乾燥、皮膚乾燥に続発する湿疹、そう痒などがあり、複合的な皮膚症状の予防のため保湿薬を予防的スキンケアとして使用することが推奨されている⁷⁾。一方で、ステロイド外用薬の処方数は抗菌薬の処方数より少なかったことから、ステロイド外用薬の予防目的での処方は控えられており、コンセンサス会議の手引き³⁾に基づき、症状発現に応じて処方している医療機関が多いことが示唆された。

抗菌薬の予防投与を受けた患者でのステロイド外用薬のRELAYレジメン開始後の新規処方割合(38.8%)は、抗菌薬の予防投与を受け

ていない患者での新規処方割合(66.2%)より低く、抗菌薬の予防投与により皮膚障害関連事象が適切にマネジメントされている可能性が示唆された。また、RELAYレジメンによる治療中、最もランクの強いステロイド外用薬(strongest)の新規処方割合が、抗菌薬の予防投与を受けなかった患者(28.7%)に比べ受けた患者(9.0%)で数値的に低かったことから、コンセンサス会議の手引き³⁾に基づいて抗菌薬の予防投与を受けた患者では中等症以上の皮膚障害関連事象の発現が少なかったことが示唆された。

本研究では、抗菌薬の予防投与を受けていない患者に比べ、抗菌薬の予防投与を受けた患者でRELAYレジメンによる治療開始後の皮膚障害関連事象の記録が少ない傾向にあり、なかでもご瘡様皮疹は少なかった。単変量解析および多変量解析の結果からも、抗菌薬の予防投与を受けた場合には、受けていない場合と比較して、ご瘡様皮疹のオッズ比およびその95%信頼区間は有意に1を下回った。これは、テトラサイクリン系抗菌薬の予防投与群で皮疹の発現が少ないことを示したPetrelliら⁸⁾のメタアナリシスの結果と一致していた。一方で、抗菌薬の予防投与は保険適用されていないため、予防投与を目的とした抗菌薬処方のために、プレインデックス期にご瘡様皮疹がレセプト病名として記録され、相対的にRELAYレジメンでの治療開始後に新規にご瘡様皮疹が記載された患者が少なかった可能性もある。しかしながら、本研究においてRELAYレジメンによる治療開始前(プレインデックス期)のご瘡様皮疹のレセプト記録は7名(10.4%)で、抗菌薬の予防投与を受けた患者数(67名)に対し少なかった(補足資料表3)。したがって、ご瘡様皮疹がRELAYレジメンによる治療開始前に抗菌薬処方のためにレセプトに記録されたことで、RELAYレジメン開始後の新規診断が相対的に少なくなったとは考えにくく、本研究の結果はご瘡様皮疹に対する抗菌

薬の予防投与の有用性を支持すると考える。また、抗菌薬の予防投与を受けた患者でRELAYレジメン開始前の保湿薬やステロイド外用薬の処方が多かったことが、ざ瘡様皮疹の発現抑制に寄与した可能性も考えられたが、多変量解析でこれらの因子で調整しても抗菌薬の予防投与のオッズ比は有意に1を下回ったことから、抗菌薬予防投与そのものの寄与であると考えられた。

皮膚乾燥についても、抗菌薬の予防投与を受けた患者で治療開始後の新たなレセプト記録が少ない傾向であった。これは、ざ瘡様皮疹に対する予防投与として抗菌薬と保湿薬がセットで処方されることで、皮膚乾燥の発現も防いだ可能性があると考えられ、多変量解析の結果もこれを支持した。一方で、プレインデックス期に皮膚乾燥が記録されていた割合が70.1%と高かったことから、保湿薬の処方のために皮膚乾燥の病名が記録され、RELAYレジメンによる治療開始後の新たな記録が相対的に少なくなった可能性も否定できず、解釈には注意が必要と考える。

エルロチニブの開始用量に抗菌薬の予防投与の有無による違いは認められず、RELAYレジメンによる治療中にエルロチニブを減量した患者は、抗菌薬の予防投与を受けた患者で多い傾向が認められた。ざ瘡様皮疹は、通常EGFR阻害薬による治療開始後1~4週間で発現し、2~3週間で重症化のピークを迎えること⁷⁾、中等症から重症の場合にはEGFR阻害薬の減量や中止を伴うことから^{14)~16)}、本研究では治療開始後4週間以内の減量および中止の割合を調査した。抗菌薬の予防投与を受けた患者でエルロチニブ開始から減量までの期間(中央値)が短かったが、一方で、インデックス日から4週間以内のRELAYレジメンの中止は、抗菌薬の予防投与を受けていない患者のみで認められた。今回、エルロチニブの減量時期と皮膚障害関連事象がレセプトに記録された時期との関連や、RELAYレジメン中

止の理由などは確認できていないが、抗菌薬の予防投与を受けた患者では、皮膚障害の程度に応じてエルロチニブも早期に減量するなど薬剤を適切にマネジメントすることへの理解、実践が進んでおり、皮膚障害関連事象の増悪を防ぎながら、RELAYレジメンを中止することなく継続できていると考えられた。

本研究には、MDVデータベースの特性に由来するいくつかの限界がある。1つ目に、身長、体重、ADLなどの一部の臨床特性に関する情報は入院期間中の記録から取得するため、入院データのある患者でのみ利用可能であった。2つ目に、本研究ではプレインデックス期およびインデックス日に抗菌薬が処方されている場合を「抗菌薬の予防投与あり」と定義したが、これらの処方が皮膚障害関連事象の予防投与の目的であったかを断定することはできない。また、MDVデータベースには一般用医薬品の使用データが含まれないため、使用された保湿薬やステロイド外用薬は、過小評価されている可能性がある。3つ目に、現在、肺癌および皮膚障害関連事象の診断に関する検証アルゴリズムはなく、これらの確認にはICD-10コードのみを使用し、真に疾患を有しているかどうかは確認していない。抗菌薬の予防投与など、薬剤の保険償還のためにレセプトに記録された病名の可能性もあることから、記録された病名の疾患が必ずしも存在しているとは限らない。4つ目に、MDVデータベースは急性期医療機関のデータで構成されており、小規模な医療機関や医療機関以外での治療の情報は含まれない。複数の医療機関で治療を受けた患者には複数の識別番号が割り当てられ、紐づけされていないため、治療歴(抗菌薬の予防投与を含む)が不完全である可能性がある。しかしながら、RELAYレジメンによる治療の対象となる患者集団は進行・再発NSCLC患者であり、治療のため同一医療機関に通院した可能性が高く、影響は少ないと考える。これらの限界はあるものの、

本研究は大規模なMDVデータベースから得られた肺癌患者のデータをもとに、RELAYレジメン治療時の実臨床下での皮膚障害関連事象マネジメントの治療実態を評価した初めての研究である。今後、より長期にわたる観察により、抗菌薬の予防投与を含む皮膚障害関連事象マネジメントと治療期間との関係などに、さらなる知見が期待される。

結 論

日本のレセプトデータを用いたデータベース研究の結果、RELAYレジメンによる治療を受けた患者の約3割で抗菌薬の予防投与が認められ、抗菌薬の予防投与を受けた患者でRELAYレジメンによる治療開始後の皮膚障害関連事象の新たなレセプトへの記録が少ない傾向が認められた。また、保湿薬・ステロイド外用薬の有無を因子に含む多変量モデルで、抗菌薬の予防投与なしをreferenceとした場合の予防投与ありのざ瘡様皮疹のオッズ比は有意に1を下回った。よって、抗菌薬の予防投与は、肺癌患者でのRELAYレジメン治療に伴うざ瘡様皮疹の発現抑制に貢献すると考えられた。

<謝辞>

本稿の作成には日本イーライリリー株式会社(以下、日本イーライリリー)が関与し、投稿に関する費用は日本イーライリリーが負担した。Good Publication Practiceを遵守の上、本稿のライティング・投稿サポートにはProScribe株式会社(Envision Pharma Group)の海老名寛子が関与した。

利益相反

著者である西野和美は、アストラゼネカ、中外製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、日本イーライリリー、ロシュ・ダイアグノスティックス、ノバルティスファーマ、ファイザー、メルク、ヤンセンファーマ、プリストルマイヤーズ スクイブ、およ

び日本化薬より講演等に対する謝礼を、小野薬品工業、大鵬薬品工業、MSD、アッヴィ、第一三共、アムジェン、エーザイ、サノフィ、ヤンセンファーマ、ノバルティスファーマ、ファイザー、日本イーライリリー、メルクバイオファーマ、武田薬品工業、中外製薬、およびMerusから研究助成金を受領している。アストラゼネカ、日本イーライリリー、およびファイザーが開催するデータ安全性モニタリング委員会またはアドバイザリーボードに参加した。また、王 超辰、水野聖子、関根信幸、谷澤欣則、蔡志紅、および中村健一は日本イーライリリーの社員で、Eli Lilly and Companyの株式を保有している。

引 用 文 献

- 1) Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; **20**: 1655-1669.
- 2) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む (2023年版). <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/> (2023年12月12日閲覧)
- 3) 山本有紀, 清原祥夫, 仁科智裕ほか. EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き (2020年改訂版) —皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案—. *Progress in Medicine.* 2020; **40**: 1315-1329.
- 4) Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol.* 2016; **46**: 291-298.
- 5) Nishio K, Seto T, Nishio M, et al. Ramucirumab Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Patients With Untreated Metastatic EGFR-Mutated NSCLC: RELAY Japanese Subset. *JTO Clin Res Rep.* 2021; **2**: 100171.
- 6) Nishino K, Fujiwara Y, Ohe Y, et al. Results of the non-small cell lung cancer part of a phase III, open-label, randomized trial evaluating

- topical corticosteroid therapy for facial acneiform dermatitis induced by EGFR inhibitors : stepwise rank down from potent corticosteroid (FAEISS study, NCCN-1512). *Support Care Cancer*. 2021 ; **29** : 2327-2334.
- 7) 日本がんサポーターズ協会編. がん治療におけるアピラランスケアガイドライン2021年版第2版. 金原出版 : 2021.
- 8) Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor agents : a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 ; **175** : 1166-1174.
- 9) 日本イーライリリー株式会社. サイラムザ[®]点滴静注液100mg/500mg適正使用ガイド : EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブ併用投与> (2022年8月作成).
<https://www.lillymedical.jp/ja-jp/cyramza> (2023年12月12日閲覧)
- 10) メディカル・データ・ビジョン株式会社. MDV EBM insight.
<https://www.mdv.co.jp/ebm/> (2023年12月12日閲覧)
- 11) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和3年3月23日制定, 令和5年3月27日一部改正).
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenyujigyou/i-kenkyu/index.html> (2023年12月12日閲覧)
- 12) Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005 ; **43** : 1130-1139.
- 13) Barthel Index of Activities of Daily Living.
<https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2018-07-05/barthel.pdf> (2023年12月12日閲覧)
- 14) Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015 ; **88** : 74-79.
- 15) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005 ; **353** : 123-132.
- 16) Kainis I, Syrigos N, Kopitopoulou A, et al. Erlotinib-Associated Rash in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer : Relation to Clinicopathological Characteristics, Treatment Response, and Survival. *Oncol Res*. 2018 ; **26** : 59-69.

Real-world Evidence of Skin Disorder-related Events Management in Patients with Lung Cancer Prescribed the RELAY Regimen (Erlotinib Plus Ramucirumab)

—A Retrospective Observational Study

Using A Health Insurance Claims Database in Japan—

Kazumi Nishino¹, Chaochen Wang², Seiko Mizuno², Nobuyuki Sekine²,
Yoshinori Tanizawa², Zhihong Cai² and Kenichi Nakamura²

1 : *Department of Thoracic Oncology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan*

2 : *Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan*

Corresponding author : Chaochen Wang

Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.

5-1-28, Isogami-dori, Chuo-ku, Kobe 651-0086, Japan

Tel : +81-78-242-4389 E-mail : wang_chaochen@lilly.com

Abstract

Background : The RELAY regimen (erlotinib + ramucirumab) is used for the treatment of *EGFR*-mutated, unresectable, advanced or recurrent non-small cell lung cancer ; however, the onset of skin disorders is concerning.

Methods : Using the Medical Data Vision database, we described the characteristics of patients treated with the RELAY regimen, including prior use of tetracycline or macrolide antibiotics, and the prescription status of moisturizing agents and topical steroids. Furthermore, we used logistic regression models to analyze the association between prior antibiotic use and skin disorder-related events newly recorded in health insurance claims after the start of the RELAY regimen.

Results : Of 227 patients, 67 patients (29.5%) had received prior antibiotics, primarily tetracyclines. In patients with prior antibiotic use, the prescription rate of moisturizers before the start of the RELAY regimen was high, and the rates of newly recorded dermatitis acneiform, dry skin, and dermatitis after the start of the RELAY regimen were low. In a multivariate model that includes factors such as the presence or absence of moisturizers or topical steroids, the odds ratio of dermatitis acneiform with prior antibiotic use was significantly lower than 1 when no prior antibiotic use was set as the reference.

Conclusions : Prior antibiotic use may contribute to the suppression of dermatitis acneiform in patients with lung cancer treated with the RELAY regimen.

Key words : EGFR inhibitor, prior antibiotic use, non-small cell lung cancer, ramucirumab, health insurance claims database

補足資料表1 皮膚障害関連事象に対する保湿薬・ステロイド外用薬

種類	作用の強さ	一般名
保湿薬		<ul style="list-style-type: none"> ・尿素 ・ヘパリン類似物質 ・白色ワセリン
ステロイド 外用薬	weak	<ul style="list-style-type: none"> ・クロラムフェニコール/フラジオマイシン硫酸塩/プレドニゾロン ・フラジオマイシン硫酸塩/プレドニゾロン ・ヒドロコルチゾン/クロタミトン ・ヒドロコルチゾン酢酸エステル/フラジオマイシン ・ヒドロコルチゾン酪酸エステル ・混合死菌/ヒドロコルチゾン ・オキシテトラサイクリン塩酸塩/ヒドロコルチゾン ・プレドニゾロン
	moderate	<ul style="list-style-type: none"> ・デキサメタゾン ・デキサメタゾン/脱脂大豆乾留タール ・プレドニゾロン吉草酸エステル酪酸エステル ・トリアムシノロンアセトニド
	strong	<ul style="list-style-type: none"> ・ベタメタゾン吉草酸エステル ・ベタメタゾン吉草酸エステル/フラジオマイシン硫酸塩 ・デキサメタゾンプロピオン酸エステル ・デキサメタゾン吉草酸エステル
	very strong	<ul style="list-style-type: none"> ・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル ・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル ・酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン ・マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル ・モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
	strongest	<ul style="list-style-type: none"> ・クロベタゾールプロピオン酸エステル ・ジフロラゾン酢酸エステル

補足資料表2 ICD-10コードに基づく皮膚障害関連事象

皮膚障害関連事象	ICD-10コード	コード名
ざ瘡様皮疹	L70.0	尋常性ざ瘡
	L70.9	ざ瘡, 詳細不明
	L27.0	薬物および薬剤による全身の発疹
皮膚乾燥	L85.3	皮膚乾燥症<乾皮症>
そう痒症	L29.9	そう痒症, 詳細不明
発疹	L30.2	自家感作性皮膚炎
斑状丘疹状皮疹	R21	発疹およびその他の非特異性皮疹
皮膚感染	L08.8	皮膚および皮下組織のその他の明示された局所感染症
	L08.9	皮膚および皮下組織の局所感染症, 詳細不明
皮膚剥脱	L26	剥脱性皮膚炎
脂漏性皮膚炎	L21.0	頭部脂漏
	L21.8	その他の脂漏性皮膚炎
	L21.9	脂漏性皮膚炎, 詳細不明
紅斑	L53.8	その他の明示された紅斑性病態
	L53.9	紅斑性病態, 詳細不明
皮膚炎	L30.9	皮膚炎, 詳細不明
爪囲炎	L03.0	手指および足趾の蜂巣炎

略号：ICD-10 = International Classification of Disease, Tenth Revision

補足資料表3 レセプトに記録された皮膚障害関連事象^aの割合

	プレインデックス期			RELAYレジメン治療中			RELAYレジメン治療中 新たにレセプトに記録		
	全体 (N=227) n (%)	抗菌薬の予防投与		全体 (N=227) n (%)	抗菌薬の予防投与		全体 (N=227) n (%)	抗菌薬の予防投与	
		あり (N=67) n (%)	なし (N=160) n (%)		あり (N=67) n (%)	なし (N=160) n (%)		あり (N=67) n (%)	なし (N=160) n (%)
ざ瘡様皮疹	31 (13.7)	7 (10.4)	24 (15.0)	89 (39.2)	17 (25.4)	72 (45.0)	59 (26.0)	10 (14.9)	49 (30.6)
皮膚乾燥	124 (54.6)	47 (70.1)	77 (48.1)	189 (83.3)	58 (86.6)	131 (81.9)	69 (30.4)	11 (16.4)	58 (36.3)
そう痒症	20 (8.8)	8 (11.9)	12 (7.5)	54 (23.8)	19 (28.4)	35 (21.9)	36 (15.9)	12 (17.9)	24 (15.0)
発疹	2 (0.9)	1 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.3)	1 (1.5)	2 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	4 (1.8)	2 (3.0)	2 (1.3)	8 (3.5)	2 (3.0)	6 (3.8)	4 (1.8)	0	4 (2.5)
皮膚感染	8 (3.5)	6 (9.0)	2 (1.3)	52 (22.9)	17 (25.4)	35 (21.9)	45 (19.8)	12 (17.9)	33 (20.6)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	9 (4.0)	7 (10.4)	2 (1.3)	15 (6.6)	7 (10.4)	8 (5.0)	8 (3.5)	2 (3.0)	6 (3.8)
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	72 (31.7)	29 (43.3)	43 (26.9)	152 (67.0)	46 (68.7)	106 (66.3)	87 (38.3)	19 (28.4)	68 (42.5)
爪囲炎	5 (2.2)	0	5 (3.1)	42 (18.5)	12 (17.9)	30 (18.8)	37 (16.3)	12 (17.9)	25 (15.6)

a : ICD-10コードに基づく皮膚障害関連事象

略号 : ICD-10 = International Classification of Disease, Tenth Revision

(受理日 : 2024年1月31日)