

大腸癌患者における CapeOX 療法による
副作用発現の予測に関する研究

2024

組橋 由記

本論文中で用いた省略形

BMI: Body Mass Index

95% CI: 95% confidence interval

CCr: creatinine clearance

NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

BSA: body surface area

LBM: lean body mass

FOLFOX: a regimen using oxaliplatin, fluorouracil, levofolinate

AI: artificial intelligence

AST: aspartate transaminase

ALT: alanine aminotransferase

RFE: Recursive Feature Elimination

ROC: Receiver Operating Characteristic

AIC: Akaike's Information Criterion

LR: Logistic Regression

QOL: Quality of Life

目 次

序論

1. 日本における大腸癌の死亡数	4
2. 大腸癌の薬物療法の変遷	4
3. がん薬物療法の投与量の設定と副作用	10
4. 機械学習	11
5. 研究の目的	18

本論

第 1 章 CapeOX 療法による早期副作用発現に関連する因子の検討

1. 緒言	20
2. 方法	22
3. 結果	
3.1 患者背景	25
3.2 早期副作用群に発現した副作用	28
3.3 再帰的特徴除去法による早期副作用発現予測因子の選択と 予測モデルの検討	29
3.4 多変量ロジスティック回帰分析	39
4. 考察	42

第 2 章 CapeOX 療法による早期副作用発現の予測モデルの開発

1. 緒言	46
2. 方法	47
3. 結果	48
4. 考察	49

第3章 CapeOX療法による各副作用の早期発現の予測モデルの開発	
1. 緒言	51
2. 方法	52
3. 結果	
3.1 下痢	54
3.2 手掌・足底発赤知覚不全症候群	57
3.3 末梢神経障害	59
3.4 倦怠感	61
3.5 悪心	64
3.6 食欲低下	67
3.7 好中球減少	68
3.8 血小板減少	70
4. 考察	73
総括	76
謝辞	82
引用文献	83

序論

1. 日本における大腸癌の死亡数

2022年の日本における死因の第1位は悪性新生物である。年次推移をみると、悪性新生物は一貫して上昇しており、昭和56年以降死因順位第1位であり、2022年の全死亡者に占める割合は24.6%となっている¹⁾。また臓器別の順位は、男女総数で、肺、大腸、胃、膵臓、肝臓の順で多く、大腸癌は死亡総数の13.8%を占めていた²⁾。

2. 大腸癌の薬物療法の変遷

① 再発進行大腸癌

5-フルオロウラシル (5-FU) は、1957年に開発され大腸癌の化学療法として、古くから中心的な役割を担っていた。1980年代には日本国内においても5-FUの持続静注療法や5-FUとマイトマイシンCとの併用療法などが用いられてきたが、明らかな生存期間の延長には、つながらなかった。1993年には5-FUを含む化学療法と無治療 (best supportive care: BSC) との比較試験がScheithauerらによって報告された³⁾。5-FU+ロイコボリン (LV) + Cisplatin 併用レジメンとBSCとのランダム化比較試験において、生存中央値 (MST) 11カ月 vs 5.0カ月と有意に化学療法群の生存が長いことが示された。しかし、それ以降長い間、5-FU以外に有効性を示す薬剤が開発されなかったため、その投与方法の工夫やbiochemical modulationの概念に基づいたLVとの併用療法であるMayoレジメン⁴⁾やAIOレジメン⁵⁾、de Gramontレジメン⁶⁾などの治療法について多数の臨床試験が実施され、検討されてきた。最も標準的と考えられていたsLV5FU2レジメンは、奏効率が37%、無病生存期間 (Disease free survival: DFS) 8.6カ月⁷⁾と、生存への寄与は十分ではなかった。一方、副作用は下痢の発現が多く、AIOレジメンではグレード3以上が22%であったと報告されている⁵⁾。

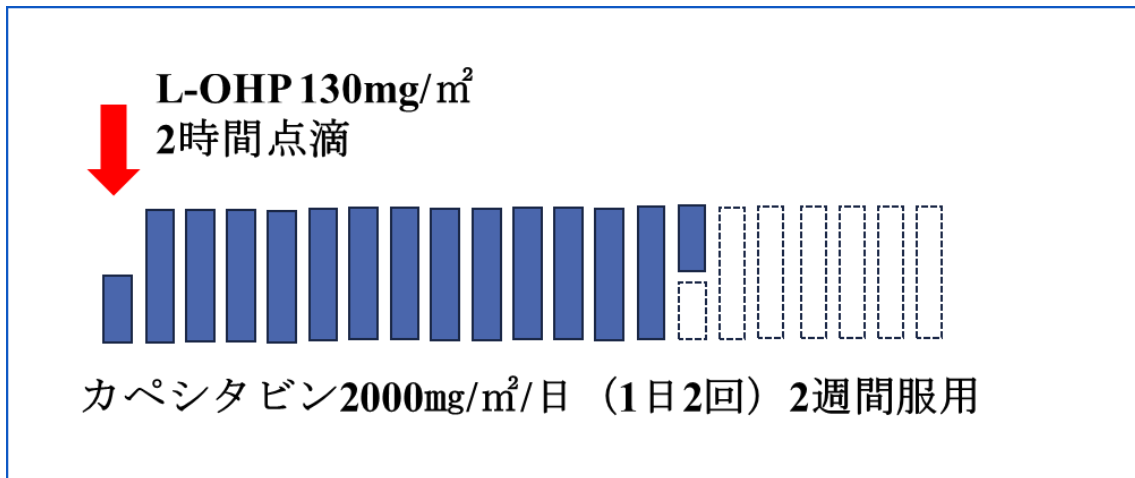
2000年代に入って、オキサリプラチン（L-OHP）が大腸癌の適応を取得し日本でも使用できるようになった。L-OHPは1970年代に日本で創薬された第3世代の白金製剤である。他の白金化合物と同じように、プラチナとDNA架橋を形成し、DNA複製および転写を阻害し抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。5-FU/LVとの併用療法は、5-FU/LVの投与スケジュールやL-OHPの投与量について検討され、2000年に5-FU/LV群とFOLFOX4群との、未治療進行大腸癌患者に対する第III相比較試験が実施された。全生存期間（overall survival: OS）は、14.7ヶ月 vs 16.2ヶ月（P=0.12）と有意差を認めなかったが、奏効率22.7% vs 50.7%（P=0.0001）、DFSは6.2ヶ月 vs 9.0ヶ月（P=0.0003）⁸⁾と良好な結果であった。副作用は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.0を用い、grade 3/4の好中球減少は5.3% vs 41.7%、grade 3/4の下痢は5.3% vs 11.9%、末梢神経障害は0% vs 18.2%とFOLFOX4群で発現率は高かったが、未治療進行大腸癌患者にとって有効であるというエビデンスを有した治療法となった。

カペシタビンは、日本で創薬されたフルオロシチジン誘導体である。段階的に5-フルオロウラシル（5-FU）に変換されることによって、骨髄や消化管では活性体になりにくく、全身の曝露を抑え、高用量の5-FUを腫瘍選択的に供給することを目的としてデザインされた経口の抗悪性腫瘍剤である。カペシタビンは、服薬後、未変化体として消化管から吸収され、大部分が肝臓に局在する酵素カルボキシルエステラーゼによって5'-deoxy-5-fluorocytidineに代謝された後、肝臓及び腫瘍組織で活性の高いシチジンデアミナーゼによって5'-deoxy-5-fluorouridineに変換される。さらに、腫瘍組織で活性の高いチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUへと変換されるため、腫瘍組織でより高い5-FU濃度を得ることが可能な薬剤である⁹⁾。切除不能進行・再発大腸癌に対する単剤治療は、Mayoレジメンを対象群とした第III相試験によって検証された。その結果、カペシタビン群では奏効率

24.8%、無増悪期間 (TTP) 4.3 ヶ月、OS 12.5 ヶ月の成績が得られた¹⁰⁾。副作用はカペシタビン群で下痢や口内炎、悪心、脱毛の発現率が低く、グレード 3/4 の口内炎や好中球減少の発現も少なく、発熱性好中球減少症や敗血症への悪化が大幅に減少した。カペシタビン群で発現率が高かったのは、手掌・足底発赤知覚不全症候群と高ビリルビン血症のみであった。

また 2003 年から、切除不能進行・再発大腸癌における初回治療として、カペシタビンと L-OHP を併用した CapeOX 療法と FOLFOX4 との同等性を比較・検討した無作為化オープンラベル比較試験として開始された。その後、ベバシズマブ (以下 BV) の大腸癌における有効性が明らかになったことから、2004 年 2 月にプロトコールが改訂され、CapeOX 療法および FOLFOX4+BV 併用療法の安全性と有効性を評価する 2×2 デザインの無作為化二重盲検 (BV のみ) 比較試験が追加された。DFS は FOLFOX4±BV 群 8.5 ヶ月、CapeOX 療法±BV 群 8.0 ヶ月、OS はそれぞれ 19.6 ヶ月、19.8 ヶ月であり、BV 併用を含む CapeOX 療法群の BV 併用を含む FOLFOX4 群に対する非劣性が証明された¹¹⁾。グレード 3/4 の有害事象は両群で同程度であったが、FOLFOX4 群ではグレード 3/4 の好中球減少 (44% vs. 7%)、発熱性好中球減少 (4.8% vs. 0.9%)、静脈血栓塞栓症 (6.3% vs. 3.8%) が多くみられた。一方、CapeOX 療法群ではグレード 3 の下痢 (19% vs. 11%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (6% vs. 1%) が多くみられた。これらの結果から 2009 年には、抗悪性腫瘍剤との併用による「カペシタビン 1,000 mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬 (図 1)」の用法用量で治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の効能効果が追加承認された。

図 1. CapeOX 療法：3 週間ごと



② 術後補助化学療法

術後補助化学療法においても、長い間 5-FU が用いられてきたが¹²⁾、Buyse らのメタアナリシスでは、5-FU 投与による 5 年生存率の上乗せ効果に統計学的有意差は認められなかった¹³⁾。その後、複数の大規模臨床試験が行われ、生存に対する 5-FU の有益性が証明された^{14) 15) 16)}。

1977 年に National Surgical Adjuvant Breast & Bowel Project (NSABP) が開始した NSABP C-01 試験で、結腸癌の術後補助化学療法として生存に対する効果が報告された。DFS と OS において、手術単独群に比べて術後補助化学療法として 5-FU を含む化学療法を実施した群で有意な延長が確認された¹⁷⁾。また、1989 年に報告された North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) による試験¹⁸⁾ や、Intergroup 0035 試験¹⁹⁾ において、5-FU/レバミゾール (LEV) が手術単独に比べて有意に優れた結果を示したことから、米国国立癌研究所 (National Cancer Institute: NCI) は 1990 年 4 月のコンセンサス会議において、5-FU/LEV を stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法の標準治療として推奨した²¹⁾。

一方、NSABP は NSABP C-01 試験において有意な効果が示された化学療法¹⁷⁾を対照群として、NSABP C-03 試験で 5-FU/LV 療法の有用性を検討した。その結果、OS および DFS に関して 5-FU/LV の有意な効果を示した²²⁾。NSABP C-03 試験に続いて、NSABP C-04 試験では、5-FU/LEV と 5-FU/LV の直接比較が検討された。その結果、DFS は 5-FU/LV で有意に優れ (5-FU/LV vs. 5-FU/LEV=65% vs. 60%、P=0.04)、OS についても良好な傾向 (P=0.07) であり、5-FU/LV の優位性が報告された²³⁾。さらに、ドイツで行われた adjCCA-01 試験でも、追跡中央期間 82 ヶ月間で OS (P=0.003) と DFS (P=0.012) の両方で有意差が報告され^{24) 25)}、5-FU/LV が stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法の標準治療と考えられるようになった。

2005 年、カペシタビンは 5-FU/LV (Mayo レジメン) との無作為化比較試験 (X-ACT 試験) において、術後補助化学療法としての効果が検証された²⁶⁾。DFS (P<0.001) 及び無再発生存期間 (Relapse free survival: RFS) (P=0.04) の結果から、5-FU/LV に対して同等の薬剤として認められ、2007 年 12 月には、結腸癌における術後補助化学療法「1,250 mg/m²/回 1 日 2 回、14 日間投与・7 日間休薬」の効能効果が承認された。有害事象としては、カペシタビン群で好中球減少の発現は低かった (32% vs. 63% P<0.001) が、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度は高かった (60% vs. 9% P<0.001)。

さらに、切除不能大腸癌の臨床試験から、L-OHP との併用療法の有用性が示されたことより、術後補助化学療法としても 5-FU と L-OHP の併用療法を検討する臨床試験が多く実施され、5-FU/LV、カペシタビンのいずれに対しても L-OHP の上乗せ効果が証明された。2007 年の NO16968 試験^{27) 28)}では、CapeOX 群において、bolus 5-FU 群 (Mayo または RPMI レジメン) に比べて DFS の上乗せ効果 (追跡期間中央値 74 ヶ月、HR=0.80、95% CI: 0.69-0.93、P=0.0045)、RFS の上乗せ効果 (HR=0.78、95% CI: 0.67-0.91、P= 0.002) が示された。有害事象は、

Mayo レジメン、RPMI レジメンに比べて CapeOX 療法では好中球減少や発熱性好中球減少、口内炎は少なかったが、血小板減少症は多かった（5% vs. <1%）²⁷⁾。また、グレード 3/4 の末梢神経障害や手掌・足底発赤知覚不全症候群は CapeOX 療法群の患者で多く確認された。日本では、2011 年 11 月に結腸癌術後補助化学療法として、CapeOX 療法が保険適応となった。

3. がん薬物療法の投与量の設定と副作用

多くの細胞障害性抗がん薬は体表面積から計算される。この慣例は、基礎代謝率が体重に応じて変化するという観察研究から始まり、前臨床試験に基づく第I相試験において、抗がん薬の適切な開始用量を推定するために用いられた。体表面積と薬物動態学的な作用が相関するという強いエビデンスがないまま確立され、体表面積による抗がん薬の用量調節は、必ずしも毒性を軽減するものではないと論じられてきた²⁹⁾。

患者間の副作用のばらつきは、蛋白発現や代謝、排泄の違いから生じる可能性があり、環境的、生理的、遺伝的要因に起因する。また、がん患者の不均一な体組成も副作用のばらつきに影響を及ぼす^{30) 31)}。それは、体重が脂肪と除脂肪から構成され、これらは2つの主要なコンパートメントであり、親油性薬物と非親油性薬物の主な分布部位であると考えられるからである。

除脂肪体重 (LBM) は、肝臓や腎臓などの代謝組織、細胞内外の水分、骨格筋、骨で構成される³²⁾。また LBM は、肝臓や腎臓などの領域で代謝される抗がん薬に関連することが示唆されており、LBM に対する抗がん薬の投与量を調整する可能性が示唆されてきた^{31) 32)}。

最近では、大腸癌で使用される FOLFOX 療法の用量制限毒性の発現率は、除脂肪体重に対する抗がん薬の用量に関係しており、体表面積での関連はなかったと報告されている³³⁾。治療を安全に適正に継続するためにも、副作用の発現を予測する方法や種類を明らかにすることが必要である。

4. 機械学習

4. 1 背景

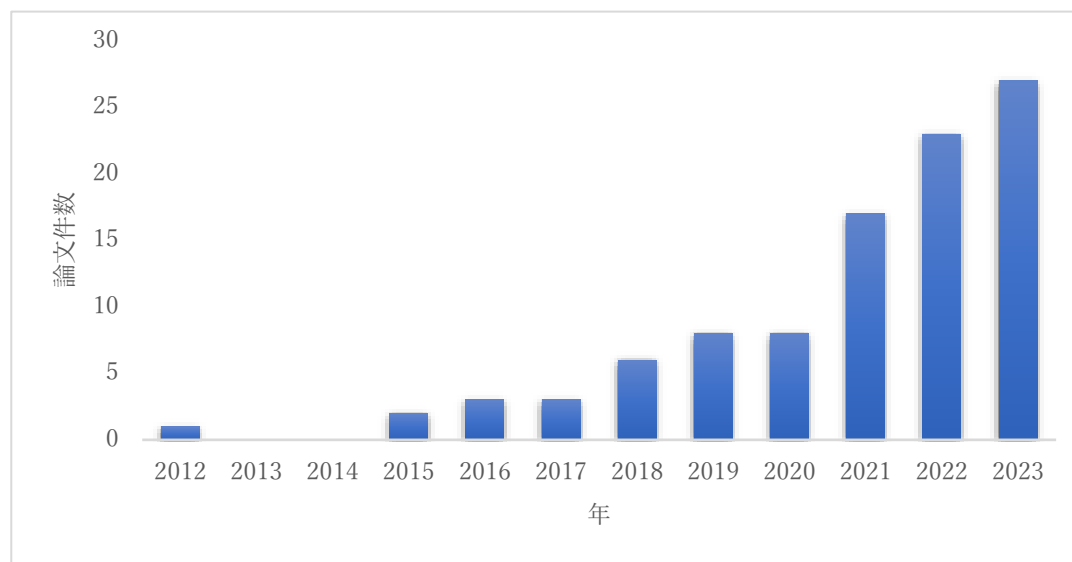
機械学習は人工知能（AI）の一分野であり、多数の変数を扱い、その中から信頼性の高い予測を可能にする様々な新しい組み合わせを探す手法である³⁴⁾。特に「学習」に焦点を合わせた方法論である。事前に定義されたデータベースから学習し、予測、分類、検出モデルを生成するコンピュータシステムを構築することである。過去の知識やデータから機械学習によって得られる結果は、未来に発現することを正しく予測し汎化することが可能である。

1950年代に最初のプログラムが開発され、それ以降、様々な理論や手法が研究され発展してきた。1990年代から2000年代にかけて、データから学習する統計学的学習が発展し^{35) 36) 37)}、統計学との融合が進んだ結果、今日では機械学習は、銀行やIT関連事業などの産業界だけでなく医療の世界においても、早期診断や治療でも幅広く用いられるようになってきた^{38) 39)}。

がん化学療法は、高頻度で副作用が発現するにも関わらず、治療前の臨床的特徴と重篤な毒性発現リスクとの関連を調査した研究はほとんどなかった^{40) 41)}。しかし近年、がん領域における機械学習の報告が増加傾向である。PubMedで、「machine learning」「prediction for adverse events」「oncology」と入力し検索した結果、論文の件数の推移は図2の通りである。2012年より過去には報告がなかったが、少しずつ増え、2023年には27報が投稿されていた。抽出された86報の論文のうち、がん領域の論文は75報であった。その内容は、免疫チェックポイント阻害薬による副作用や効果の予測に関する論文が26報で最も多く、次いで放射線治療の副作用や効果を予測する論文が17報、次いで殺細胞性抗がん薬の副作用に関連した論文が8報と続いた。大腸癌患者においては、フッ化ピリミジン系化学療法開始後30日以内の心毒性に関する報告が1報あったが⁴²⁾、CapeOX療法を対象とした早期副作用発現

の予測についての報告はなかった。

図 2. PubMed で「machine learning」「prediction for adverse events」「oncology」を検索した論文件数の年次変化



4. 2 機械学習の種類

入力データが何であるかに注目して、教師あり学習、教師なし学習、強化学習に分類される。

① 教師あり学習

判断基準となる目的変数と特徴量が紐づいた形の学習データを用いて、モデルを学習させていく手法である。目的変数と特徴量の間関係性を見出し、予測値を正解に近づけることを目標に学習を行う。予測する問題としては、分類問題と回帰問題の2種類があり、2つに分類する場合を二値分類、それ以上となると多値分類と呼ぶ。回帰問題は、大小関係に意味のある数値を予測する。目的変数は連続値として扱われる⁴³⁾。

② 教師なし学習

目的変数がなく、特徴量のみで学習させる方法である。特徴量のデータを変換して別の形式で表現したり、データの中に部分集合を見つけたりすることによって、入力したデータの構造を見つけ出すことが目的である⁴³⁾。

③ 強化学習

エージェントと呼ばれる人工知能システムが、環境と呼ばれるデータを用いて試行錯誤して学び、報酬を最大化する学習手法である⁴³⁾。

4. 3 教師あり学習のアルゴリズム

① Random Forest (RF)

RF アルゴリズムは、決定木というモデルを複数利用することによって、汎化性能の高いモデル作成が可能である。決定木は、学習データを条件分岐によって分割することで分類問題を解く手法で

ある。RFは学習データから多様性を持った複数の決定木を作成し、それぞれの決定木からの出力を集め、多数決によって最終的な分類結果を得る⁴³⁾。

② Support Vector Machine (SVM)

SVM アルゴリズムとは、平面を線形な決定境界で 2 つに区切ることで二値分類を行う手法であり、誤差を最小化するという考え方を採用している。学習データのうち最も決定境界に近いものと決定境界との距離をマージンと呼び、SVM ではマージン最大化という基準を用いて、データからできるだけ離れた決定境界を学習する⁴³⁾。

③ Naïve Bayes (NB)

NB アルゴリズムとは、自然言語の分類問題に利用されることが多く、確率に基づいて予測を行う手法の一つである。NB では、学習データを用いてラベルごとにそれぞれの特徴量が現れる確率を学習していく。分類時には与えられた特徴量からラベルごとの確率を求め、比較した結果、最大になるラベルを分類結果とする⁴³⁾。

④ ニューラルネットワーク (NN)

NN アルゴリズムとは、生物の神経回路網を模倣した手法である。NN は入力層に特徴量を入力すると、入力層から中間層、中間層から出力層へと重み付けされた入力とバイアスの和を出力する。中間層を積み重ねることによって、複雑な決定境界を学習することができる。出力層では活性化関数としてシグモイド関数を用いて、特徴量の和に適応することで、分類対象ラベルに属する確率を計算し、二値分類を行う⁴³⁾。

4. 4 再帰的特徴除去 (Recursive Feature Elimination; RFE) ⁴⁴⁾

機械学習では、説明変数と関連性が最大の特徴を選択することによって、学習アルゴリズムの動きを向上させ、過剰適合を回避し、より優れた一般化モデルを作成することが必要である。特徴選択には3つの方法がある。

① フィルター法

統計的な手法（分散や χ 二乗検定など）で特徴量の評価・選択をする。説明変数に影響を与えない特徴量や相関が非常に高い特徴量を削除する。特徴量が予測にどの程度寄与しているのかは考慮しない。

② ラッパー法

機械学習モデルを使用して、特徴量の組み合わせを選択し、それを活用してモデルを学習させ、評価する方法である。

SFS (Sequential Feature Selection) : 全特徴量でモデルを作成し精度が改善するまで1特徴量ずつ追加したり削減したりする。

RFE(Recursive Feature Elimination) : 全特徴量でモデル作成し、最低重要度の特徴量を1つ削減することを繰り返す。

EFS(Exhaustive Feature Selector) : 全特徴量の組み合わせを探索する。

③ 埋め込み法

特徴量選択をモデルの学習時に行う手法である。モデルを学習させて特徴量の重要度を算出し、重要でない特徴量を削除する。よく使用されるモデルとして、Lassoモデルや、決定木モデル、回帰係数を含む線形モデルなどがある。

4. 5 ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析は、疾患のリスクファクターを解析するために用いられる多変量解析手法であり、目的変数（副作用が発現 or 発現していない）に対して独立変数（各リスクファクター）の影響度合いを評価する解析である。

この分析法は、1960年代の初めに疾患リスクに対する1組の変数の個別影響と同時影響を解析するために開発された⁴⁵⁾。

ロジスティック回帰モデルは、式1)に示すように、目的変数の発生確率 $P(z)$ は、独立変数群で構成されるパラメーター z に対してシグモイド曲線を示し、0から1の値をとる。

$$P(z) = \frac{1}{1 + \exp(-z)} \quad \dots \text{式 1)}$$

また、式2)のように、 z は定数と独立変数の線形和で構成される。 β_n は、独立変数の回帰係数であり、 $P(z)$ に対する独立変数の X_n の寄与度を表している。

$$z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_n \cdot X_n \quad \dots \text{式 2)}$$

ロジスティック回帰分析の結果の解釈については、オッズ比とオッズ比の95%信頼区間および、P値に着目する。説明変数と目的変数の関係はオッズを利用する。ある事象が起こらない確率に対するその事象が起こる確率の比であり、「ある事象の起こりやすさ」を表す。

$$\text{オッズ} = \frac{P}{1-P}$$

オッズ比は、2つの群におけるオッズを比較したものであり、「ある群における事象の起こりやすさに対する別の群における事象の起こりやすさ」を表す。

$$\text{オッズ比} = \frac{P_1 / (1 - P_1)}{P_2 / (1 - P_2)}$$

4. 6 AIC (Akaike's Information Criterion)

日本の数理統計学者である赤池弘次先生が考案したものでモデル選択の標準的な手法として世界的に用いられているものである⁴⁶⁾。ロジスティック回帰分析などの医療統計でよく用いられる多変量解析におけるAICの計算式は以下の通りである。

$$\text{AIC} = -2\log L + 2(k+1)$$

L:モデルの最大尤度、k:説明変数の数

医療で統計解析を行う場合、電子カルテに蓄積された患者情報は無数にあり、説明変数が無限大になる。AICは、このように説明変数が無数にある場合、説明変数とサンプル数に差がある場合、多重共線性を回避したい場合に、用いられる手法である。つまり、モデルの複雑さと、データとの適合度とのバランスを取るために使用する。

5. 研究の目的

上述のように、大腸癌は日本人の死亡数の第一位のがん種であり、この 20 年で薬物療法は大きく進歩してきた。一方で、がん患者の生存率向上・がん死亡率の減少・全てのがん患者及びその家族等の療養生活の質の向上を目指すためにがん薬物療法が実施されるが、患者によっては、副作用のために早期に治療を中断したり、投与量を減量したりすることによって予定通りに治療が継続できない場合がある。また、副作用と体表面積が相関していないという報告³³⁾があることから、除脂肪体重などの体組成との関係や、副作用が早期に発現する因子を同定し、予測することによって、副作用をマネジメントしながら安全に治療を継続できる可能性がある。特に、術後補助化学療法や進行再発癌に対する初回治療（CapeOX 療法）の効果や副作用は、その後の生活に大きく影響することから、副作用の発現を予測し、対応する必要がある。

また、高齢者に対する治療適応を考える場合、年齢のみで考えず、fit、vulnerable、frail に分類されるように、全身状態や臓器機能障害、併存疾患の有無を考慮して治療を選択することが推奨されている。臨床試験で十分に検証されていない場合もあるため、副作用発現リスクを予測してマネジメントすることが求められる。

しかし、大腸癌で使用される CapeOX 療法に対する副作用を予測する因子の同定や予測モデルについては、報告がない。本研究では、大腸癌の初回治療としてガイドラインで推奨されている CapeOX 療法を受ける日本人大腸癌患者における副作用の発現を予測するモデルの開発を試みた。

徳島赤十字病院で進行再発大腸癌に対して、あるいは、術後補助化学療法として CapeOX 療法を実施した患者を対象とし、早期に副作用が発現する群とそうでない群の患者背景を調査し早期に副作用を発現する因子を明らかにした。（第 1 章）

次に、第 1 章で得られた因子を使用し予測モデルの作成を試み、機械学習によって予測の精度を確認した。(第 2 章) さらに、発現頻度の高かった副作用ごとの発現因子を明らかにし、得られた因子を使用して予測モデルの作成を試み、機械学習によって予測の精度を確認した。(第 3 章)

第 1 章 CapeOX 療法による早期副作用発現に関連する因子の検討

1. 緒言

癌は日本人における死亡原因の第 1 位である。癌種別にみると大腸癌は罹患数第 1 位（2019 年）、死亡数第 1 位（2022 年）であり²⁾、大腸癌の治療成績を向上させることは重要な課題となっている。大腸癌の治療として様々な薬剤を併用したレジメンがある中で、CapeOX 療法は術後補助化学療法として、また進行再発癌に対する治療としても使用されるレジメンである⁴¹⁾。

進行再発大腸癌に対する CapeOX 療法によるグレード 3 以上の副作用は、下痢 20%、好中球減少 8%未満、血小板減少 7%未満、手掌・足底発赤知覚不全症候群 6%であった⁴⁸⁾。また、術後補助化学療法におけるグレード 3 以上の副作用は、末梢神経障害 11%、好中球減少 9%、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5%、血小板減少 5%と報告されている⁴⁹⁾。

CapeOX 療法は、オキサリプラチンとカペシタビンを併用しており、1 日目は、アプレピタント 125 mg を服用し、30 分後よりデキサメタゾン 6.6 mg とグラニセトロン点滴静注 3 mg を 30 分で点滴し、その後オキサリプラチンを 2 時間で点滴する。アプレピタントは 2 日目 3 日目に 1 日 80 mg を服用する。点滴当日の夜あるいは翌日朝からカペシタビンを 1 日 2 回朝夕食後に 14 日間服用し 7 日間休薬し、21 日ごとに治療が繰り返される。

オキサリプラチンは、モノアクオモノクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) 白金やジアクオ DACH 白金等の生体内変換体を形成し、腫瘍細胞内の DNA 鎖と共有結合することにより DNA 鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製及び転写を阻害し、細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

腎機能障害患者の場合、CCr が 60mL/分未満の患者は 60mL/分以上の患者に比べると AUC の増加、クリアランスの低下が示されている⁵⁰⁾。

カペシタビンは、段階的にフルオロウラシル (5-FU) に変換されることにより、骨髄や消化管では活性体になりにくく、全身の曝露を抑え、高用量の 5-FU を腫瘍選択的に供給することを目的としてデザインされた経口の抗悪性腫瘍剤である。服薬後、未変化体として消化管から吸収され、大部分が肝臓に局在する酵素カルボキシルエステラーゼ (CE) によって 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) に代謝された後、肝臓及び腫瘍組織で活性の高い シチジンデアミナーゼ (CD) により 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) に変換される。さらに、腫瘍組織で活性の高いチミジンホスホリラーゼ (TP) により活性体である 5-FU へと変換されるため、腫瘍組織でより高い 5-FU 濃度を得ることが可能である。腎機能障害患者では 5'-DFUR の AUC 増大が報告されており、副作用発現に影響する⁹⁾。

治療開始時に、腎機能や肝機能などの検査を確認し、必要に応じて適正使用ガイドに記載されている用量へ変更するが、早期に副作用が出現するため予定通りに治療が進まないこともあり、さらに減量が必要となる症例を経験する。

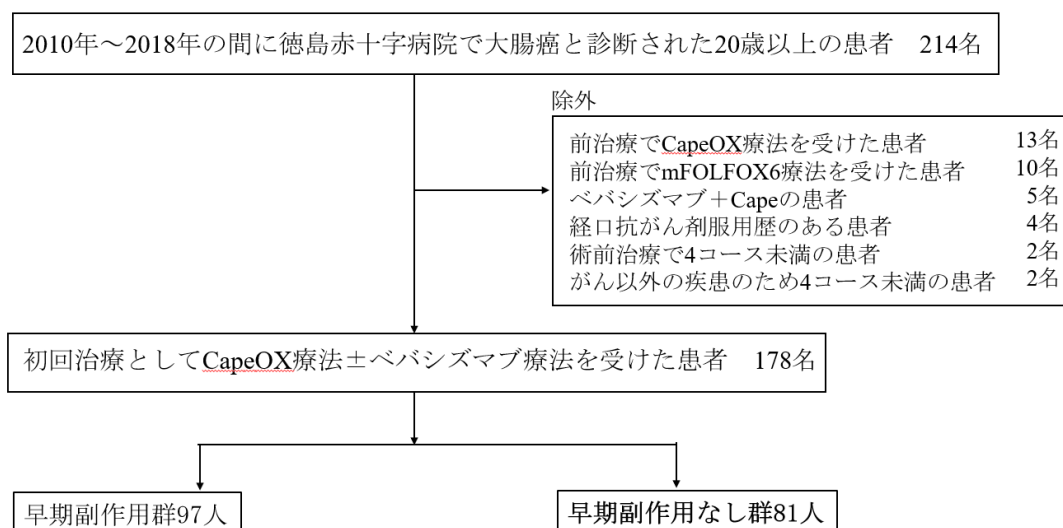
また近年、がん化学療法は外来で実施することが主流となっており、薬剤師は、治療開始前に治療のスケジュールや副作用、その発現時期、副作用への対応や日常生活での注意事項など、多くの説明を行わなければならない。患者に合わせた指導をするためにも、どのような背景の患者が副作用を発現しやすいのか、その因子を検討することとした。

2. 方法

2. 1 対象患者

2010年～2018年の期間に徳島赤十字病院で大腸癌の初回化学療法として2剤併用のCapeOX療法を開始した20歳以上の患者を対象とした。CapeOX療法開始以前に、経口抗がん薬による術後補助化学療法や他の癌によるがん化学療法の治療歴がある患者は除外した。本研究は、徳島大学病院（倫理委員会承認番号: 2425-5）と徳島赤十字病院の倫理委員会にて承認を受けた。

フローチャート



2. 2 治療

CapeOX 療法は、1 日目にオキサリプラチンを $130\text{mg}/\text{m}^2$ 投与し、その夜からカペシタビンを 2 週間服用し 1 週間休薬するレジメンである。カペシタビンの投与量は添付文書の記載通り、体表面積によって用量を変更した。 1.36 m^2 未満は $2,400\text{mg}/\text{day}$ 、 1.36 以上 1.66 m^2 未満は $3,000\text{mg}/\text{day}$ 、 1.66 以上 1.96 m^2 未満は $3,600\text{mg}/\text{day}$ 、 1.96 m^2 以上は $4,200\text{mg}$ とした。支持療法はオキサリプラチン開始 60～90 分前にアプレピタント 125mg 服用、30 分前にデキサメタゾン 6.6mg とグラニセトロン 3mg を点滴した。点滴後 2 日目と 3 日目にはアプレピタント 80mg を午前中に服用した。

2. 3 調査項目

性別、身長、体重、体表面積、BMI (Body Mass Index)、治療目的 (術後補助療法対局所進行再発治療)、投与量、血清クレアチニン値、クレアチンクリアランス、ヘモグロビン値、乳酸脱水素酵素値、好中球数、リンパ球数、好中球数/リンパ球数 (NLR)、副作用情報、治療スケジュール、減量や治療の延期、中止の情報をカルテから収集した。また、治療開始前に実施されたコンピューター断層撮影 (CT) 検査の結果から、筋肉量、内臓脂肪量、皮下脂肪量を収集した。

身長は自己申告の数値を、体重は外来受診時にタニタで測定した数値を使用した。体表面積は、Dubois 式 ($\text{BSA} = \text{体重}(\text{kg})^{0.425} \times \text{身長}(\text{cm})^{0.725} \times 0.007184$) にて算出した。BMI は $\text{体重}(\text{kg}) \div \text{身長}(\text{m})^2$ を使用し、CCr は Cockcroft-Gault 式⁵¹⁾ で年齢、体重と血清クレアチニン値から算出した。

筋肉量と脂肪量

筋肉量と脂肪量を測定するために使用した CT 装置は、Aquilion ONE(Canon Medical Systems)と Sensation Cardiac 64(Simens Healthineers)

であった。撮影した画像を画像処理端末である Synapse Vincent (FUJIFILM)を用いて断面積(mm²)を計測し、筋肉と内臓脂肪・皮下脂肪画像を作成した。撮影条件は、管電圧 120kV、管電流は自動管電流制御機構 (Auto Exposer Control) を使用し、50~550mA に設定し、3mm スライス厚の画像を撮影した。

筋肉と内臓脂肪・皮下脂肪の評価は、臨床経験 8 年と 16 年の診療放射線技師 2 名が行い、筋肉と脂肪を特定して測定を行った。筋肉の評価方法は、第 3 腰椎の横突起レベルの画像を選択し、CT 値-29~150HU のウィンドウ幅を閾値として断面積を測定した。脂肪の評価方法は、臍付近の腎臓と腸骨を含まない画像を選択し、CT 値-200~-50HU のウィンドウ幅を閾値として断面積を測定した。腎臓と腸骨を含まない画像がないときは臍付近で腎臓を含まない画像を選択した。

カルテから治療の延期、休薬、その理由を調査し、副作用については CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version4.0)⁵²⁾ に沿って評価した。4 コース以内に副作用によって治療が延期、中断された群を早期副作用群 AE (+) 群、早期副作用群にならない群を AE (-) 群とし、両群間の要因を比較した。

2. 4 統計解析

全ての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである⁵³⁾。AE(+)群と AE(-)群間の連続変数の比較には、Mann-Whitney U 検定を、名義変数の比較には Fisher's exact test を用いた。

また、再帰的特徴除去による因子の選択を行うため、R. ver.4.1.2 のパッケージ caret を用いた。

3. 結果

3. 1 患者背景

2012 年から 2018 年の間に徳島赤十字病院で大腸癌の治療として CapeOX 療法を実施した患者は 219 人であり、化学療法を始めて受けた患者は 178 人であった。副作用によって 4 コース以内に治療の延期、休薬があった患者は 97 人 (54.5%) であった。

今回対象となった 178 人の患者背景を表 1-1 にまとめた。性別、治療目的、部位 (結腸対直腸)、BMI、血清クレアチニン値、内臓脂肪、皮下脂肪、カペシタビンの投与量、ヘモグロビン、LDH、リンパ球数、ベバシズマブ併用の有無では有意差がみられなかった。

年齢は AE (+) 群で高齢であった (中央値 : 69 vs. 66 years, $P < 0.05$)。身長は、AE (+) 群で低かった (中央値 : 159.2 vs. 163.3 cm, $P < 0.05$)。体重は AE (+) 群において軽かった (中央値 : 53.9 vs. 58.9 kg, $P < 0.01$)。体表面積は AE (+) 群で小さかった (中央値 : 1.53 vs. 1.64 m², $P < 0.01$)。クレアチンクリアランスは AE (+) 群で小さかった (中央値 : 60.8 vs. 72.0 mL/min, $P < 0.01$)。第 3 腰椎での筋肉量については、AE (+) 群で少なかった (中央値 : 10547.9 vs. 11685.6 mm², $P < 0.01$)。筋肉量から算出される除脂肪体重においても AE (+) 群で少なかった (中央値 : 37.7 vs. 41.12 kg, $P < 0.01$)。オキサリプラチンの体表面積あたりの投与量は AE (+) 群で多かったが、レジメンの基本量に近い用量であった (中央値 : 128.2 vs. 126.6mg/m², $P < 0.05$)。オキサリプラチンの投与量を除脂肪体重で割った値は、AE (+) 群で大きかった (中央値 : 5.22 vs. 4.98 mg/kg, $P < 0.05$)。カペシタビンを除脂肪体重で割った値も AE (+) 群で大きかった (中央値 : 80.4 vs. 77.21 mg/kg, $P < 0.05$)。治療開始時の好中球数は AE (+) 群で低値であった (中央値 : 2880 vs. 3620, $P < 0.01$)。NLR は AE (+) 群で低値であった (中央値 : 1.62 vs. 1.94, $P < 0.05$)。治療開始前の血小板数は AE (+) 群で低値であった (中央値 : 21.3×10^4 vs. 26.0×10^4 , $P < 0.01$)。

表 1-1 患者背景

	AE-(+) (n=97)	AE-(-) (n=81)	P-値
年齢 (歳)*	69 (63-74)	66 (58-72)	0.027
性別—男性#	52 (53.6)	54 (66.7)	0.092
治療目的 —補助療法#	71 (73.2)	53 (65.4)	0.33
部位—結腸#	70 (72.2)	53 (65.4)	0.42
身長 (cm)*	159.1 (152-163.6)	163.3 (157-168.2)	0.0022
体重 (kg)*	53.9 (48-59.5)	58.9 (52-65.6)	0.0011
BMI (cm/kg ²)*	21.7 (19.7-23.1)	22.4 (20.3-23.9)	0.090
BSA (m ²)*	1.53 (1.44-1.65)	1.64 (1.53-1.72)	< 0.001
血清クレアチニン値 (mg/dL)*	0.74 (0.63-0.88)	0.71 (0.60-0.87)	0.39
クレアチンクリアランス (mL/min)*	60.8 (51.4-75.6)	72.0 (62.7-85.7)	< 0.001
内臓脂肪 (cm ²)*	79.5 (49.4-115.5)	92.7 (47.5-124.2)	0.53
皮下脂肪 (cm ²)*	113.3 (78.8-143.6)	101.8 (55.2-149.0)	0.43
総脂肪量 (cm ²)*	200.0 (126.3-262.2)	198.6 (119.2-274.0)	0.97
内臓脂肪/皮下脂肪*	0.73 (0.52-1.02)	0.87 (0.60-1.30)	0.38
第3腰椎筋肉量 (mm ²)*	10547.9 (8639.4-11960.4)	11685.6 (9806.6-13436.3)	0.0035
除脂肪体重 (LBM) (kg)*	37.7 (32.0-41.9)	41.1 (35.5-46.4)	0.0035
オキサリプラチン用量 (mg/m ²)*	128.2 (125.0-129.9)	126.6 (124.3-128.8)	0.013
オキサリプラチン用量 (L-OHP)	200 (180-220)	200 (190-220)	0.016
L-OHP/LBM (mg/kg)*	5.22 (4.83-5.69)	4.98 (4.57-5.44)	0.012
カペシタビン用量 (mg)*	3000 (3000-3000)	3000(3000-3600)	0.12
カペシタビン用量/LBM (mg/kg)*	80.40 (73.94-88.53)	77.21 (70.31-84.56)	0.029
ヘモグロビン値(mg/dL)*	12.3 (11.1-13.3)	12.7 (11.7-13.6)	0.17
LDH (U/L)*	183 (156-207)	181 (159-206)	0.97
好中球数*	2880 (2200-3569)	3620 (2910-4580)	< 0.001
リンパ球数*	1630 (1300-2098)	1892 (1500-2210)	0.059
好中球数/リンパ球数*	1.62 (1.20-2.42)	1.94 (1.45-2.70)	0.022
血小板数 (×10 ⁴)*	21.3 (18.0-26.8)	26.0 (20.7-30.8)	< 0.001
ベバシズマブ併用#	20 (20.6)	23 (28.4)	0.29

AE-(+)群は 4 コース以内に副作用によって治療の延期や中断があった群とし、AE-(-)は副作用による治療の延期や中断がなかった群とした。AE (+) 群と AE (-) 群間の連続変数の比較には、Mann-Whitney U 検定を、名義変数の比較には Fisher's exact test を用いた。

IQR: 四分範囲; BMI: body mass index; BSA: body surface area; LBM: lean body mass; L-OHP: オキサリプラチン; LDH: 乳酸脱水素酵素

#: no. (%), *: median (IQR)

3. 2 早期副作用群に発現した副作用

4 コース以内に発現した副作用を表.2 に示した。最も多かった副作用はグレード 3 の好中球減少症 17 人 (17.5%) グレード 3 の下痢 17 人 (17.5%) グレード 2 以上の血小板減少 17 人 (17.5%) であった。続いてグレード 2 の食欲低下 12 人 (12.4%) グレード 2 の倦怠感 12 人 (12.4%) であった。グレード 2 の末梢神経障害は 11 人 (11.3%) であった (表 1-2)。

表 1-2 4 コース以内に発現した副作用と患者数

副作用	N (%)
好中球減少 (Grade3)	17 (17.5)
下痢 (Grade3)	17 (17.5)
血小板減少 (Grade2)	16 (16.5)
血小板減少 (Grade3)	1 (1.0)
食欲低下 (Grade3)	12 (12.4)
倦怠感(Grade2)	12 (12.4)
末梢神経障害 (Grade2)	11 (11.3)
悪心 (Grade2)	9 (9.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade2)	8 (8.2)
AST 増加(Grade2)	3 (3.1)
ALT 増加(Grade2)	3 (3.1)
その他	7 (7.2)

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

% : AE (+) 群に占める割合

3. 3 再帰的特徴除去法による早期副作用発現予測因子の選択と予測モデルの検討

第 1 章で使用した患者の 178 人のデータを無作為に 155 人の学習群と 23 人の試験群に分け、再帰的特徴除去法により、早期副作用発現の予測に最適な因子の組み合わせの選択と、機械学習のアルゴリズムを使用して、早期副作用発現を予測するモデルの構築を試みた。

① 機械学習アルゴリズム

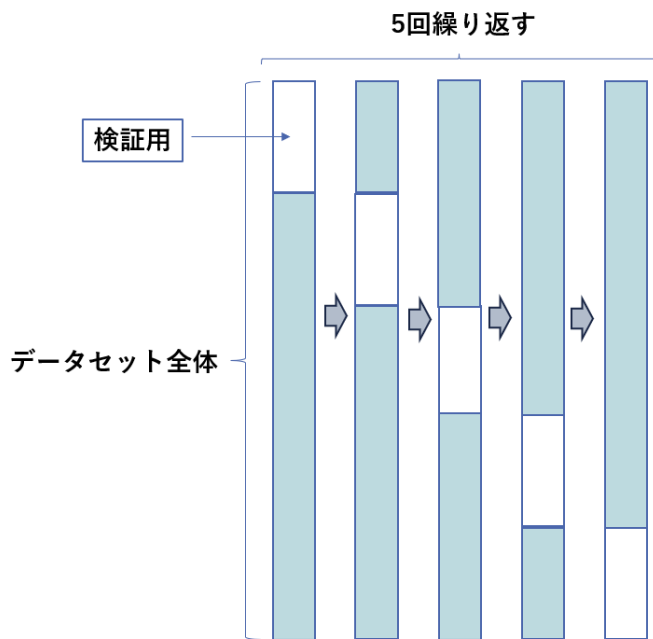
本研究では、Random Forest (RF)、Support Vector Machine (SVM)、Naive Bases (NB)、Neural Network (NN)アルゴリズムを用いて予測モデルを検討した。

② 再帰的特徴除去

RF アルゴリズムを用いた再帰的特徴除去 (Recursive Feature Elimination; RFE) を行い、患者の因子の中から予測式の構築に最適な因子の組み合わせを予測した。RFE は、予測モデルにおいて目的変数と最も関連の高い特徴を選択するための手法である。RF アルゴリズムを用いた RFE では、RF が予測式を反復的に学習して特徴を重要度の順にランク付けし、重要度が元も低い特徴を削除することで特徴選択を行う。特徴の削除は、変数が指定した数になるまで繰り返し行われる⁵⁴⁾。

学習用データにおいて RFE を実装し、使用する因子の数を 1~10 の間で増減させたときの予測式の精度を算出した。それぞれの因子の組み合わせについて 10 分割交差検証 (10-fold cross validation; 10-fold CV) を 5 回繰り返し、予測の平均精度が最も高い因子を採用すると決めた (図 1-1)。

図 1-1



20%の検証データを取得するパターンを5回作成している。
この図の場合は、まとまった順番で20%分を抽出しているが、
実際にはランダムに選ばれた20%のデータを検証データとして使用する⁴³⁾

③ ハイパーパラメーターチューニング

RFE で最適と予測された因子の組み合わせを用いて、RF, SVM, NB, NN の各アルゴリズムでハイパーパラメーターチューニングを行った。各アルゴリズムに対応するハイパーパラメータについては表 1-3 に示す。

表 1-3 アルゴリズムごとのハイパーパラメーター

アルゴリズム	ハイパーパラメーター
Random Forest	Mtry : 分岐に用いる変数の数
Support Vector Machine	C:誤分類の許容度合
	Sigma : 関数の広がり
Naïve Bayes	usekernel : 密度推定
	laplace:ラプラススムージング
	adjust : 密度推定の柔軟さ
Neural Network	size:中間層のユニット数
	decay : 重みづけの度合

学習用データを用いてハイパーパラメーターチューニングを行い、ハイパーパラメータをそれぞれ 4 通り試行したときの予測式のモデルの精度を算出した。それぞれのハイパーパラメータの組み合わせについて 10-foldCV を実行し、予測の平均精度が最も高いハイパーパラメータを採用した。

④ モデルの性能評価

学習用データを使用した RFE およびハイパーパラメータチューニングにより、最適と予測された因子およびハイパーパラメータの組み合わせを選択した。次に、試験用データを用いて RF, SVM, NB, NN の各アルゴリズムの性能評価を行った。

試験用データの予測結果と実際の結果から、以下の式を用いて正解率、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度を算出し、モデルの性能を評価した。下式において、TP は早期副作用群と予測され、実際に早期に副作用が発現した患者数、TN は早期副作用のない群と予測され、実際に早期副作用がない患者数、FP は早期副作用と予測されたが実際は早期副作用が発現しなかった患者数、FN は早期副作用がないと予測されたが、実際は早期副作用発現があった患者数を示す。

$$\text{正解率 (Accuracy)} = \frac{TP+TN}{TP+FP+FN+TN}$$

$$\text{感度 (Sensitivity)} = \frac{TP}{TP+FN}$$

$$\text{特異度 (Specificity)} = \frac{TN}{TN+FP}$$

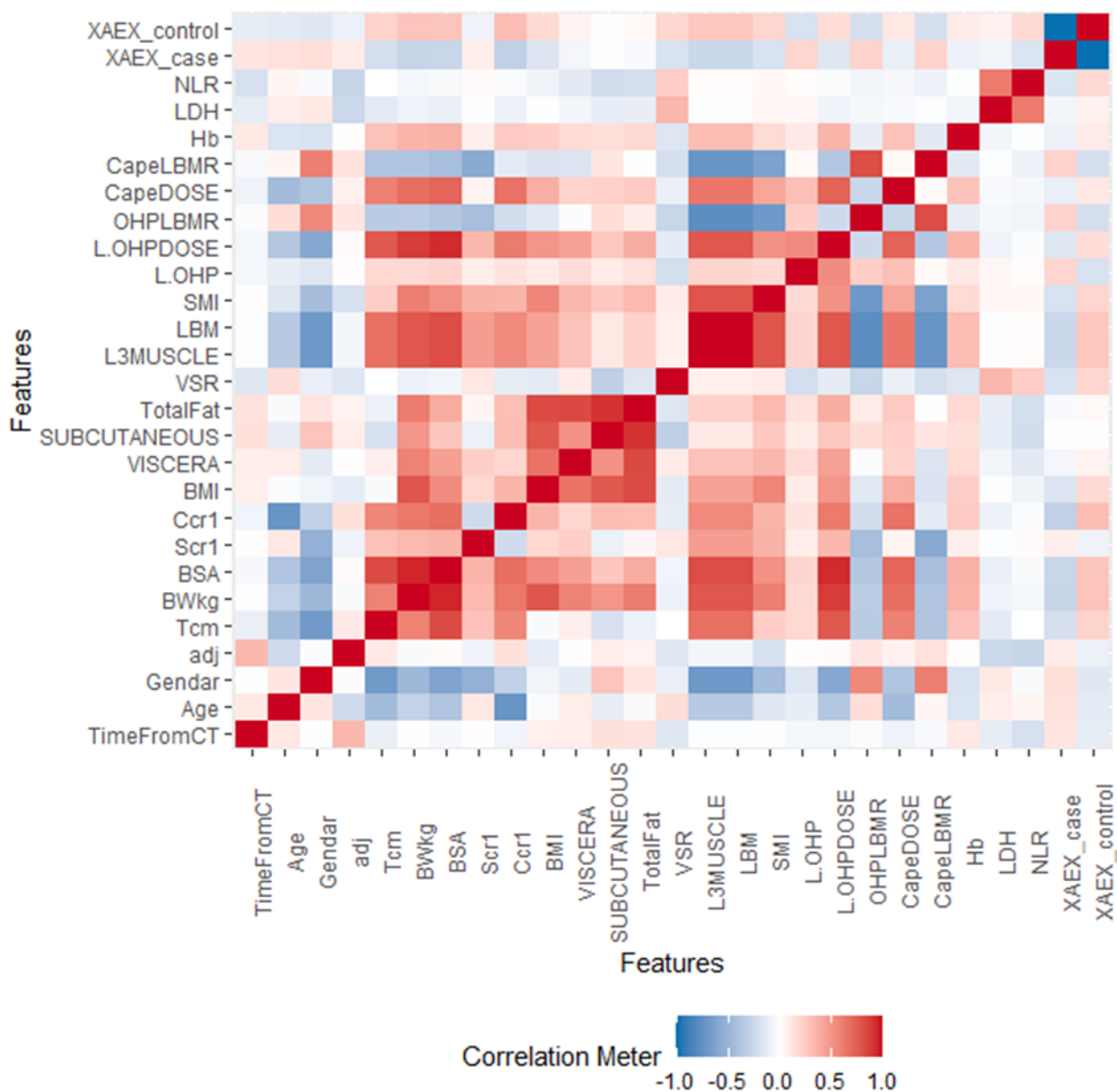
$$\text{陽性反応的中度 (Positive Predict Value)} = \frac{TP}{TP+FP}$$

$$\text{陰性反応的中度 (Negative Predict Value)} = \frac{TN}{TN+FN}$$

3. 3. 1 探索的データ分析

学習用データ内の全ての変数間における相関分析を行った結果を図1-2に示す。

図 1-2 早期副作用発現因子の候補となる全ての変数間の相関図



3. 3. 2 再帰的特徴除去による早期副作用発現群の因子の選択

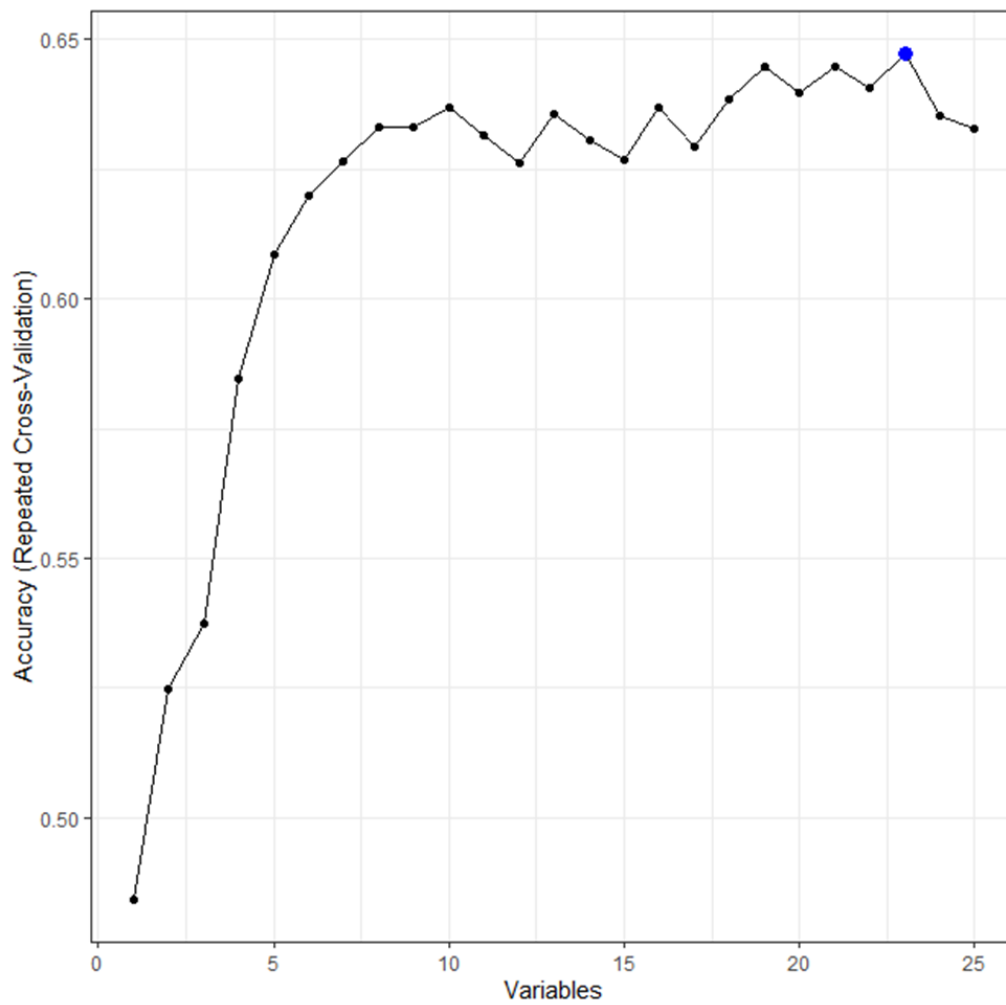
学習用データにおいて RFE を実装し、使用する因子を 10-fold CV を 5 回繰り返した。その結果は次の通りであった。

Variables	Accuracy	Kappa	AccuracySD	KappaSD	Selected
1	0.4842	-0.04762	0.11668	0.2400	
2	0.5247	0.03468	0.11352	0.2260	
3	0.5373	0.05364	0.10088	0.2071	
4	0.5845	0.15124	0.11232	0.2227	
5	0.6087	0.20339	0.11717	0.2302	
6	0.6200	0.22871	0.11580	0.2262	
7	0.6266	0.24000	0.12000	0.2371	
8	0.6332	0.25354	0.11661	0.2291	
9	0.6330	0.25678	0.11695	0.2296	
10	0.6368	0.26249	0.11754	0.2326	
11	0.6314	0.24946	0.10745	0.2135	
12	0.6260	0.24120	0.11343	0.2231	
13	0.6355	0.26003	0.10883	0.2144	
14	0.6304	0.24752	0.10685	0.2143	
15	0.6267	0.24161	0.10923	0.2158	
16	0.6368	0.26122	0.09425	0.1868	
17	0.6292	0.24749	0.09593	0.1879	
18	0.6384	0.26587	0.09128	0.1792	
19	0.6447	0.27679	0.07661	0.1519	
20	0.6396	0.26794	0.08584	0.1692	
21	0.6448	0.27722	0.08961	0.1786	
22	0.6408	0.26974	0.08182	0.1600	
23	0.6473	0.27938	0.07871	0.1583	*

24	0.6353	0.25556	0.07676	0.1536
25	0.6328	0.25184	0.07582	0.1542

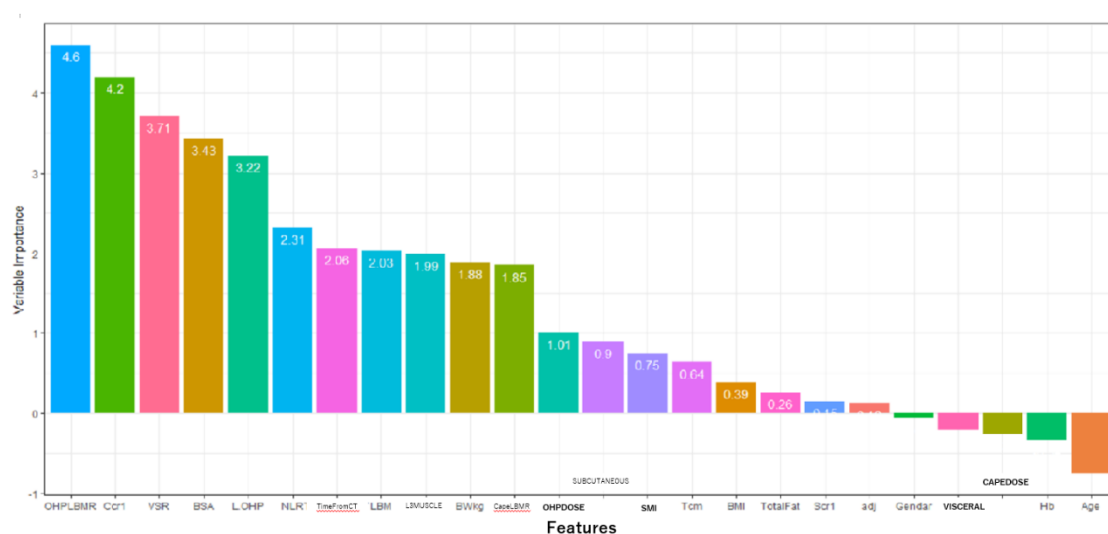
精度の推移を図 1-3 に示す。

図 1-3 早期副作用発現因子の個数と精度



また、解析された因子とその重要度を図 1-4 に示す。

図 1-4 早期副作用発現因子とその重要度



RFE の結果、25 種類の因子のうち 23 種類の因子を用いた場合の平均精度が最も高くなった。重要度の順位は①除脂肪体重当たりの L-OHP の用量②CCr③内臓脂肪と皮下脂肪の比④体表面積⑤体表面積あたりの L-OHP の用量⑥NLR⑦CT 検査から治療開始前の期間⑧除脂肪体重⑨第 3 腰椎での筋肉量⑩除脂肪体重あたりのカペシタビンの用量⑪体重⑫投与された L-OHP の用量⑬皮下脂肪⑭SMI⑮身長⑯BMI⑰総脂肪量⑱血清クレアチニン値⑲治療目的⑳性別㉑内臓脂肪㉒投与されたカペシタビンの用量㉓ヘモグロビン㉔年齢となった。

3. 3. 3 RFE で選択された因子を用いた機械学習アルゴリズムの早期副作用発現予測の性能評価

学習データを用いた RFE から最適な因子として選択された 23 種類の因子を用いてハイパーパラメータチューニングを行い、試験用データを使用して RF、SVM、NB、NN の各アルゴリズムの予測結果から正解率、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度を算出した。ハイパーパラメータチューニングの結果を表 1-4 に、各アルゴリズムにおける正解率、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度の結果を表 1-5 に示す。

表 1-4 RFE で選択された因子を用いたハイパーパラメータチューニングの結果

Random Forest	mtry	2
Support Vector Machine	C	1
	sigma	2.43×10^{-3}
Naïve Bayes	usekernel	FALSE
	laplace	0
	adjust	1
Neural Network	size	3
	decay	1e-04

表 1-5 各アルゴリズムにおける正解率、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度

	Random Forest	Support Vector Machine	Naïve Bayes	Neural Network
正解率	39.1%	47.8%	52.2%	47.8%
感度	50.0%	75.0%	83.3%	41.7%
特異度	27.3%	18.2%	18.2%	54.6%
陽性的中率	42.9%	50.0%	52.6%	50.0%
陰性的中率	33.3%	40.0%	50.0%	46.2%

各アルゴリズムの正解率は RF で 39.1%、SVMで 47.8%、NBで 52.2%、NNで 47.8%であり、予測できる結果ではなかった。
そのため、多変量ロジスティック回帰分析を検討した。

3. 4 多変量ロジスティック回帰分析

3. 4. 1 統計解析

多変量解析では、ロジスティック回帰分析を用い、最適な説明変数の選択のため、AIC（赤池情報量基準）法を使用した。得られた推定回帰係数をもとに設定したスコアリングによる早期副作用群の予測精度の評価として、受信者操作特性 ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行った。P 値<0.05 で有意差があると規定した。

3. 4. 2 多変量ロジスティック回帰分析

早期副作用の原因因子を同定するため、多変量ロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析では、複数の変数を含む因子は、元の変数を用いることとした。BMI、体表面積は身長と体重から算出されるため、除外した。クレアチンクリアランスは血清クレアチニン値と年齢、体重から算出されるため、除脂肪体重は第 3 腰椎の筋肉量から算出されるため、オキサリプラチンの実投与量は身長、体重から算出される体表面積に依存するため、カペシタビンの投与量を除脂肪体重で割った数値は、第 3 腰椎の筋肉量に影響されるため、除外した。また、最適な説明変数の選択のため、AIC 法を使用した。

表 1-6 に AIC 法にて選択された因子と多変量ロジスティック回帰分析によるオッズ比及び 95% 信頼区間を示した。AIC により選択された因子の結果は、体重（オッズ比 0.83 ; 95% 信頼区間 0.77-0.90 ; P=7.44 × 10⁻⁶）、血清クレアチニン値（オッズ比 43.3 ; 95% 信頼区間 4.1-464.0 ; P=0.0018）、体表面積あたりのオキサリプラチンの用量（オッズ比 1.080 ; 95% 信頼区間 1.01-1.15 ; P=0.017）、カペシタビンの用量（オッズ比 1.00 ; 95% 信頼区間 1.00-1.00 ; P=0.078）、好中球数（オッズ比 0.999 ; 95% 信頼区間 0.999-1.000 ; P=0.0032）、血小板数（オッズ比 0.946 ; 95% 信頼区間 0.897-0.998 ; P=0.042）、皮下脂肪（オッズ比 1.01 ; 95% 信頼区間 1.00-1.01 ; P=0.010）であった。カペシタビンの用量を除く他の因

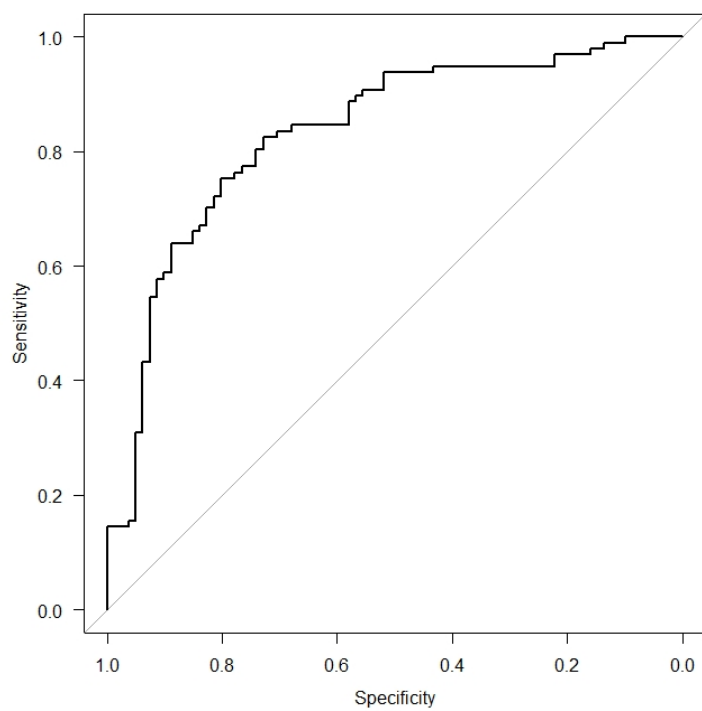
子は AE (+) 群と有意な関連がみられたため、これらの因子は CapeOX 療法による早期副作用発現に対して独立した危険因子であることが示された。

表 1-6 CapeOX 療法による早期副作用関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
体重	0.83 (0.77–0.90)	<0.001
血清クレアチニン値	43.3 (4.1–464.0)	0.0018
体表面積あたりの オキサリプラチンの用量	1.08 (1.01–1.15)	0.017
カペシタビン用量	1.00 (1.00–1.00)	0.078
好中球数	0.999 (0.999–1.000)	0.0032
血小板数	0.946 (0.897–0.998)	0.042
皮下脂肪	1.01 (1.00–1.01)	0.010

また、AIC 法で選択された因子を説明変数として用いた多変量ロジスティック解析から得られた ROC 曲線下面積 (AUC) を算出した。AUC は 0.832、95%信頼区間は 0.771 - 0.893 であり、良好な予測精度を示した (図 1-5)。

図 1-5 ROC 曲線 (AIC)



AIC: 赤池情報量基準

4. 考察

CapeOX 療法については、進行・転移性結腸・直腸癌に対する第Ⅲ相臨床試験が実施され¹¹⁾、副作用は、グレード3以上の下痢19%や手掌・足底発赤知覚不全症候群6%が多かったと報告されている。また、原発巣治癒切除後の結腸癌患者を対象とした術後補助療法として第Ⅲ相臨床試験が実施され⁴⁹⁾、日本においても、術後補助化学療法としてCapeOX療法を使用可能となった。日本人における術後補助療法としてのCapeOX療法のグレード3以上の副作用の上位は、好中球減少19.3%、血小板減少7.0%、下痢7.0%、食欲低下5.3%と報告されており⁵⁵⁾、今回の検討でも好中球減少17.5%、下痢17.5%、食欲低下12.4%によって治療の延期、減量が行われていた。

CapeOX療法は大腸癌に対する治療において術後補助療法としても進行・転移性の治療においても重要なレジメンであり、投与される患者が安全に治療を受けることができるよう医療従事者がサポートしていく必要がある。そこで今回、副作用によって予定通り治療を継続できない患者を予測する因子の同定を検討した。

オキサリプラチンの代表的な副作用には末梢神経障害があり、治療終了後も遷延するため問題となる。そこで、CapeOX療法の術後補助化学療法としての至適投与期間を確立するためにACHIEVE試験⁵⁶⁾が行われ、6ヶ月投与(8コース)と3ヶ月投与(4コース)が検討された。また、国際的統合解析プロジェクトであるIDEAにより、ステージⅢAの再発リスクが低い大腸癌患者に対しては、3ヶ月投与の6ヶ月投与に対する非劣性が証明された⁵⁷⁾。これらより、3ヶ月の投与を予定通り完遂できることを目標とし、本研究では4コース以内で副作用による延期、減量、休薬を必要とした症例をAE(+)群と設定した。

今回の検討で、54.5%の患者で4コース以内に休薬や減量を必要とした。休薬減量の理由はグレード3の好中球減少やグレード2以上の血小板減少、グレード3の下痢であり、過去の報告^{11) 55)}と類似して

いた。患者は、外来で治療を受け自宅で副作用を経験することから、事前に副作用の発現時期、副作用に対する対策、医療機関へ連絡が必要な症状などを十分に理解する必要がある。しかし、初めての治療について、全ての患者や家族が理解して治療を開始できるわけではない⁵⁸⁾。そのため、医療従事者は患者の中でも、特に注意すべき患者を把握して初回の指導や副作用モニタリング、アセスメントを実施し、患者が安全に治療を継続できるよう関わらなければならない。今回の検討は、その一助となると考えられる。

年齢は両群間で有意差がみられており、AE (+) 群ではやや高齢であった。高齢者の場合、生理機能の低下によって有害事象の発現が多くみられていることから注意すべき項目の一つとなる。また、身長や体重においても AE (+) 群で有意な差を持って小さく、BSA でも有意な差を持って小さいことが分かった。有意差はなかったが、AE (+) 群では女性の割合が多かったことも、BSA が小さくなった要因と考えられる。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、体重、血清クレアチニン値、体表面積当たりのオキサリプラチンの投与量、開始時の好中球数や血小板数、皮下脂肪が早期に副作用が出現する因子であることが分かった。これまでの研究で、65 歳以上の高齢者においては、早期に CapeOX 療法が中止となる唯一の因子は、CCr が 50mL/min 未満であると報告されている⁵⁹⁾。ここで報告されている CCr は、Cockcroft-Gault 式で算出されており、体重と血清クレアチニン値が因子となっていることから本研究結果と類似する。

カペシタビンは体内で代謝され 5-FU に変換される。5-FU は親水性薬物のため、分布容積が筋肉量と高い相関がある。そのため、筋肉量の減少により 5-FU のクリアランスが減少すると予想されており、クリアランスの減少によって、曝露量が増え副作用の増加に繋がると報告されている⁶⁰⁾。今回、カペシタビンの投与量は両群間で差がみられな

かったが、AE (+) 群では、LBM が有意な差を持って小さい値であったことから、カペシタビンの曝露量が増加したと考えられる。また、オキサリプラチンは親油性⁶¹⁾のため、薬物動態は筋肉よりも体重や脂肪に依存する可能性が報告されている⁶⁰⁾。多変量ロジスティック回帰分析の結果で、皮下脂肪が因子の一つに挙がってきたことに関連する。

古くから、抗がん薬の投与量は体表面積に基づいて計算されてきた。体表面積と LBM について、同じ体表面積でも LBM には差があることが報告されている⁶¹⁾。また先行文献では LBM が薬剤投与量を決定する因子として優れていることや⁶²⁾、LBM と抗がん薬による副作用には関連があり、LBM が小さければ副作用が強くと発現する可能性が報告されている^{63) 64) 65)}。

オキサリプラチンを LBM で正規化した用量が、個々の患者の用量規制因子となる副作用や末梢神経障害に強く関連することが示されており³³⁾、今回の検討でもカペシタビンとオキサリプラチンの用量を LBM で割った値について、両群間で比較した。両薬剤ともに、AE (+) 群で高値となっていることから、副作用発現に影響していると考えられる。また、好中球数や血小板数が因子の一つであることが分かった。しかし、AE (+) 群の開始時の数値は、治療を開始するために必要な十分な値であることから、骨髄抑制とその時期、発熱や出血傾向などの症状に関する指導は注意深く実施する必要がある。

単変量解析によると、第 3 腰椎での筋肉量は AE (+) 群の危険因子として有意な候補であったが、多変量解析ではその有意差が消失した。この理由は、性別と筋肉量に高い相関関係があるためであると考えられた。

以上より、本研究から CapeOX 療法による早期副作用発現因子として、体重、血清クレアチニン値、体表面積当たりの用量、好中球数、血小板数、皮下脂肪面積が危険因子であることが明らかになった。本研究の結果は、CapeOX 療法の副作用マネジメントを行う上で、有用な

知見であると考えられる。

第 2 章 CapeOX 療法による早期副作用発現の予測モデルの開発

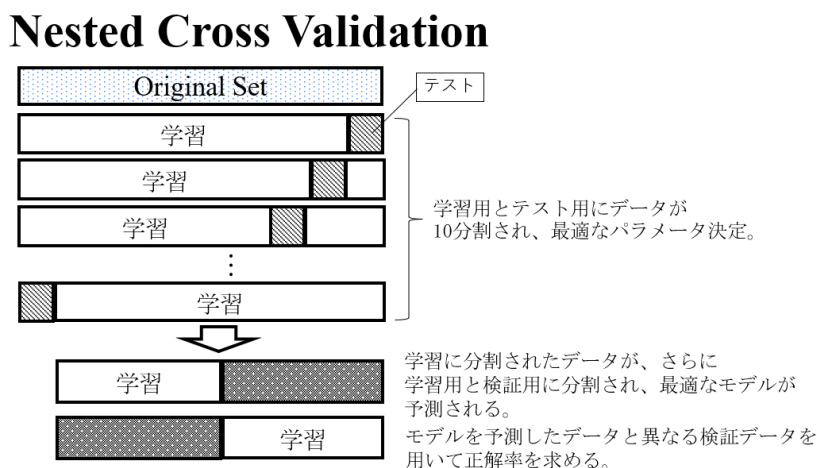
1. 緒言

細胞障害性抗がん薬は治療域が狭いため、副作用の発現率は普通薬に比べて高い。安全に適正に治療を継続するために、臓器機能障害や年齢、併存疾患、併用薬を考慮して投与量を減量して開始する症例もある。しかし、副作用の発現状況については個人差が大きく、予測することが困難である。

そこで、本章では第 1 章で得られた早期副作用発現に関連する因子をもとに、機械学習にて予測するモデルを開発することを目的とした。近年、機械学習は産業や医療の中の様々な領域で取り入れられ、その領域ごとに必要な事象について、予測が可能であることが報告されている^{38) 39)}。機械学習は、様々なアルゴリズムがあり、検討する内容によって使い分けられている。

複数のアルゴリズムを比較して、最適なアルゴリズムを決定するために、python のパッケージである scikit-learn を用い、入れ子構造の交差検証 (nested-cross validation)⁶⁶⁾ (図 2-1) を行い、予測モデルの構築を試みた。

図 2-1 Nested Cross Validation のイメージ図



2. 方法

Python のパッケージ `scikit-learn` を使用した `nested-cross validation`

2. 1 対象患者

第 1 章 3. 1 の結果で示した 178 人を対象とした。

2. 2 機械学習に使用した因子

早期副作用発現については、第 1 章のロジスティック回帰分析で得られた、体重、血清クレアチニン値、体表面積あたりの L-OHP の用量、カペシタビンの用量、好中球数、血小板数、皮下脂肪の 7 つの因子を使用した。

2. 3 Nested-cross validation

178 人のデータセットは、外側クロスバリデーションのためにランダムに 10 分割した。次に、学習データは、内部交差検証のためにランダムに 3 分割した。それぞれ 80% が学習用に、20% が検証用に使われた。ハイパーパラメータは内側クロスバリデーションから選択され、外側クロスバリデーションからのテストデータがモデルの精度を評価するために使用された。予測モデルは SVM、RF、LR アルゴリズムを用いた。ハイパーパラメータのチューニングは、SVM では `gamma` と `C`、RF では `n_estimator` と `max_depth`、LR では `C`、`solver`、`penalty`、`n_features_to_select` を用いて行った。各モデルの精度は、Python 3.7 環境の `scikit-learn` パッケージ⁶⁷⁾を用いて評価した。

使用したコードは下記のページを参考にした。

<https://axa.biopapyrus.jp/machine-learning/model-evaluation/nested-k-fold-cross-validation.html>

<https://blog.amedama.jp/entry/2018/07/23/084500>

https://qiita.com/oki_kosuke/items/a09878562a0c87b217c2

3. 結果

3.1 早期副作用発現の予測

SVM、RF、LR アルゴリズムの nested-cross validation の結果はそれぞれ、0.71、0.70、0.75 であった（表 2-1）。

表 2-1 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率

	Accuracy rate
Support vector machines	0.71 ± 0.06
Random Forests	0.70 ± 0.09
Logistic Regression	0.75 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 0.72、特異度 0.79、陽性的中率 0.84、陰性的中率 0.65、F1 スコア 0.78 を示し、特に陽性的中率が優れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合わせは、C = 10、solver = liblinear、penalty = l2、n_features_to_select:4 であった。

この結果より、本研究で対象にした 178 名の体重、血清クレアチニン値、体表面積あたりの L-OHP の用量、カペシタビンの用量、好中球数、血小板数、皮下脂肪の 7 つの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析による早期副作用群を予測する式は、次の通りである。

$$\begin{aligned} \ln(Y/(1-Y)) = & 3.70 \times \text{Scr}(\text{mg/dL}) \\ & + 7.77 \times 10^{-2} \times \text{体表面積あたりの L-OHP の用量}(\text{mg/m}^2) \\ & - 5.58 \times 10^{-2} \times \text{血小板数}(\times 10^4/\mu\text{L}) \\ & + 8.64 \times 10^{-3} \times \text{皮下脂肪面積}(\text{cm}^2) \\ & + 1.31 \times 10^{-3} \times \text{カペシタビン投与量}(\text{mg}) \\ & - 4.34 \times 10^{-4} \times \text{好中球数}(/\mu\text{L}) \\ & - 0.19 \times \text{体重}(\text{kg}) \\ & - 3.91 \end{aligned}$$

Y : 目的変数

4. 考察

本章では、CapeOX 療法を受ける大腸癌患者の早期副作用発現リスクを予測するために、過去のデータに基づいた機械学習により、予測モデルを構築することが可能であることを実証した。これは、がん化学療法に関わる医師だけでなく、副作用のマネジメントを行い患者のQOLを担保しながら治療継続を支援する薬剤師にとっても有用な結果である。予測モデルの重要な特徴を可視化し、投与量の設定や患者のフォローアップ体制を決定する前に、患者の重要な危険因子をスクリーニングすることが可能となる。

殺細胞性抗がん薬の副作用について、機械学習で予測した報告の一つとして、口内炎を予測する因子について検討した研究がある⁶⁸⁾。この研究では機械学習として Lasso 回帰と勾配ブースティング法を用いて、特徴量の選択とモデルが検討され、殺細胞性抗がん薬による汎血球減少症、併存疾患スコア、殺細胞性抗がん薬による無顆粒球症、年齢、体液・電解質不均衡が口内炎発現の予測因子として報告されていた。また、大腸癌患者に対する 30 日以内の心毒性発現因子について報告した研究⁴²⁾では、勾配ブースティング法と RF、ロジスティック回帰を用いて検討されており、ROC 分析によって、勾配ブースティング法によるモデルが最も正解率が高かったとしている。特徴量としては、年齢、手術の有無、既存の心臓関連疾患、心臓関連薬服用中が挙げられている。これらのように、機械学習による予測は、機械学習を行うアルゴリズムが複数ある中で、特徴量の選択やモデルを検討する際に、正解率の高いモデルを検索していく必要があることを示している。

また、python による学習では、ハイパーパラメータの探索を自動で行うグリッドサーチを行っており、RF と SVM、ロジスティック回帰について網羅的に探索した結果、モデルの性能が向上したと考えられる。

今回の検討で CapeOX 療法による早期副作用発現を最も優れた予測

性能を示したロジスティック回帰モデルは、感度 0.72、特異度 0.79、陽性的中率 0.84、陰性的中率 0.65、F1 スコア 0.78 を示し、特に陽性的中率に優れていた。このモデルは、CapeOX 治療開始後に患者が早期に有害事象を発症するかどうかを予測することができる。これまでに報告されている CapeOX 療法の有害事象の発生に関連する因子については、野沢らは、術後補助療法では女性の性別が因子であると報告している⁶⁹⁾。渡辺らは、ベースライン時に副作用発現に関連する患者情報がないことを報告し⁷⁰⁾、山崎らは、高齢者では治療開始時の腎機能低下が術後補助化学療法に影響することを報告している⁵⁹⁾。進行再発大腸癌では、Kurk らが治療開始時の筋肉量低下よりも、むしろ治療中の筋肉量低下によって、グレード 3 以上の有害事象のリスクが上昇することを報告しているが⁷¹⁾、治療開始時の患者情報において、CapeOX 療法による早期有害事象発現のリスク因子を予測するモデルを報告した論文はこれが初めてである。

第 3 章 CapeOX 療法による各副作用の早期発現の予測モデルの開発

1. 緒言

第 2 章では、CapeOX 療法による早期副作用発現の予測モデルを開発した。カペシタビンとオキサリプラチンの 2 剤を併用する CapeOX 療法を受ける患者は、それぞれの薬剤に特徴的な副作用を経験する。その副作用は 1 章の表 1-2 にあるように複数の副作用があり、それぞれに発現機序が異なっている。それぞれの副作用を発現した患者数は少ないが、副作用ごとに予測モデルを開発することができるのではないかと考えた。

Ruiz らは、消化器癌を対象として、5-FU を基本とするがん化学療法による骨髄抑制を予測できるモデルを開発した⁷²⁾。これは、ベイジアンネットワークを利用して開発されたモデルであるが、使用されている因子の一つとして、5-FU を投与後の AUC が含まれており、一般病院では簡易に測定できない可能性がある。また、Mikko らは、非血液癌の患者を対象として、発熱性好中球減少症の発症リスクを予測するモデルを開発した⁷³⁾。このモデルは、Lasso 回帰を用い、原発部位、使用レジメン、開始時の血液検査などの日常臨床で使用した因子を使用して開発されていた。日常の臨床で得られる因子をもとに予測することが可能であれば、多くの患者にとって有益なデータとなる。

そこで、発現頻度の高かった副作用に対して第 1 章の多変量ロジスティック回帰分析を行い、予測精度の高い因子を決定した。その後、第 2 章と同様に、複数のアルゴリズムを比較して、最適なアルゴリズムを決定するために、python のパッケージである scikit-learn を用い、入れ子構造の交差検証 (nested-cross validation)⁶⁶⁾ を行い、予測モデルの構築を試みた。

2. 方法

2. 1 対象患者

第 1 章 3 の結果で示した 178 人を対象とした。対象の副作用は、好中球減少、血小板減少、下痢、食欲低下、倦怠感、末梢神経障害、悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群とした。

2. 2 多変量ロジスティック回帰分析

2. 2. 1 統計解析

第 1 章と同様に行った。統計解析では、ロジスティック回帰分析を用い、最適な説明変数の選択のため、AIC（赤池情報量基準）法を使用した。得られた推定回帰係数をもとに設定したスコアリングによる早期副作用群の予測精度の評価として、受信者操作特性 ROC（Receiver Operating Characteristic）解析を行った。P 値<0.05 で有意差があると規定した。

2. 2. 2 多変量ロジスティック回帰分析

第 1 章の 3. 2. 2 と同様に、早期に発現する各副作用の原因因子を同定するため、多変量ロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析では、複数の変数を含む因子は、元の変数を用いることとした。BMI、体表面積は身長と体重から算出されるため、除外した。クレアチンクリアランスは血清クレアチニン値と年齢、体重から算出されるため、除脂肪体重は第 3 腰椎の筋肉量から算出されるため、オキサリプラチンの実投与量は身長、体重から算出される体表面積に依存するため、カペシタビンの投与量を除脂肪体重で割った数値は、第 3 腰椎の筋肉量に影響されるため、除外した。また、最適な説明変数の選択のため、AIC 法を使用した。

2. 3 機械学習

Python のパッケージ `scikit-learn` を使用した `nested-cross validation` を行った。

2. 3. 1 機械学習に使用した因子

2. 2. 2 の多変量ロジスティック回帰分析で得られた予測精度の高い因子が得られた副作用（ROC 曲線下面積が 0.8 以上）について、それぞれの副作用発現の因子を用いて機械学習を行い、予測率を算出した。

2. 3. 2 Nested-cross validation

2 章の 2. 4 と同様に実施した。

3. 結果

3. 1. 下痢

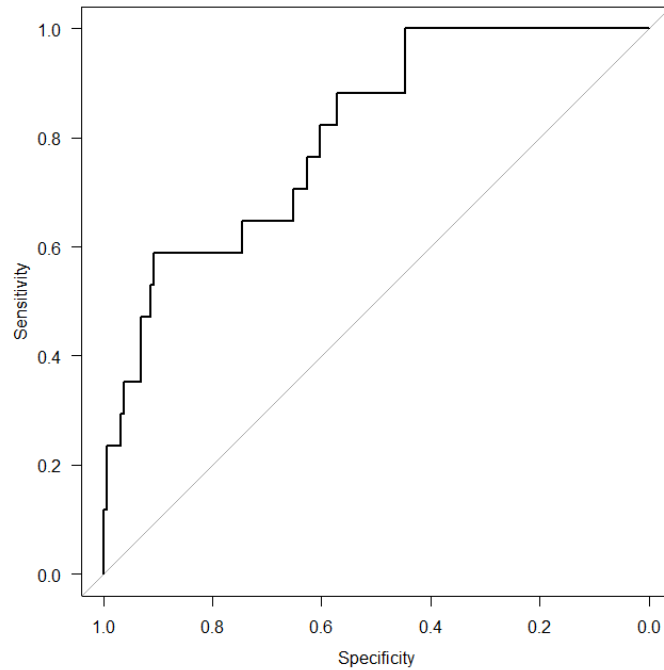
① 多変量ロジスティック回帰分析 (AIC)

年齢 (オッズ比 1.09 ; 95% 信頼区間 1.01-1.18 ; P=0.026)、カペシタビンの用量 (オッズ比 1.00 ; 95% 信頼区間 1.00-1.00 ; P=0.065)、体表面積あたりのオキサリプラチンの用量 (オッズ比 1.29 ; 95% 信頼区間 1.09-1.53; P=0.0037)、好中球数 (オッズ比 1.00 ; 95% 信頼区間 0.99-1.00 ; P=0.17、体重 (オッズ比 0.92 ; 95% 信頼区間 0.84-1.01 ; P=0.065) が選択された (表 3-1-1)。年齢と体表面積あたりのオキサリプラチンの用量が下痢と有意な関係がみられたため、CapeOX 療法による下痢の発現に対して独立した危険因子であることが示された。これらの因子を説明変数として用いた多変量ロジスティック解析から得られた ROC 曲線下面積 (AUC) を算出した (図 3-1)。AUC は 0.806 、95% 信頼区間は 0.703 - 0.908 であった。

表 3-1-1 CapeOX 療法による下痢発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
年齢	1.09 (1.01–1.18)	0.026
カペシタビンの用量	1.00 (1.00–1.00)	0.070
体表面積あたりの オキサリプラチンの用量	1.29 (1.09–1.53)	0.0037
好中球数	1.00 (0.99–1.00)	0.17
体重	0.92(0.84–1.01)	0.065

図 3-1 ROC 曲線 (AIC) - 下痢 -



②機械学習

早期下痢発現の予測

SVM、RF、LR アルゴリズムの nested-cross validation の結果はそれぞれ、0.70、0.67、0.81 であった (表 3-1-2)。

表 3-1-2 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率 (下痢)

	Accuracy rate
Support vector machines	0.70 ± 0.03
Random Forests	0.67 ± 0.08
Logistic Regression	0.81 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 1.00、特異度 0.56、陽性的中率 0.74、陰性的中率 1.00 を示し、特に感度と陰性的中率が優れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合わせは、C = 10、solver = liblinear、penalty = l2、n_features_to_select:4 であった。CapeOX 療法による早期の下痢発現を予測に対して、独立して関連する因子は、年齢と体表面積あたりのオキサリプラチンの用量であった。この結果より、本研究で対象にした 178 名の年齢、カペシタビンの投与量、体表面積あたりのオキサリプラチンの投与量、好中球数、体重の 5 つの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析による早期下痢発現を予測する式は、次の通りである。

$$\begin{aligned} \ln(Y/(1-Y)) = & 9.00 \times 10^{-2} \times \text{年齢 (歳)} \\ & + 1.92 \times 10^{-3} \times \text{カペシタビンの投与量 (mg)} \\ & + 0.253 \times \text{体表面積あたりのオキサリプラチン投与量 (mg/m}^2\text{)} \\ & - 3.96 \times 10^{-4} \times \text{好中球数 (/}\mu\text{L)} \\ & - 8.31 \times 10^{-2} \times \text{体重(kg)} \\ & - 40.9 \end{aligned}$$

下痢について、独立した危険因子は、年齢と体表面積あたりのオキサリプラチンの用量であった。

3. 2 手掌・足底発赤知覚不全症候群

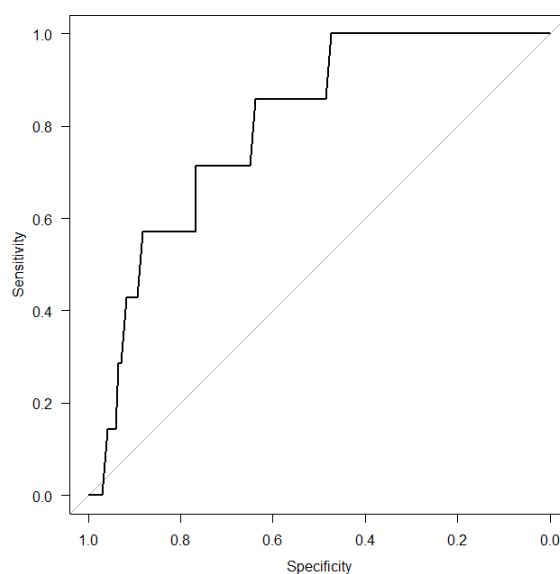
① 多変量ロジスティック回帰分析 (AIC)

手掌・足底発赤知覚不全症候群については、年齢（オッズ比 1.09；95% 信頼区間 0.98-1.20； $P=0.10$ ）、結腸（オッズ比 0.20；95% 信頼区間 0.04-1.01； $P=0.051$ 、術後補助療法（オッズ比 5.13；95% 信頼区間 0.55-47.50； $P=0.15$ ））が選択された（表 3-2-1）が、独立した危険因子としての関連は、なかった。ROC 曲線下面積は、0.801、95% 信頼区間は 0.660-0.941 であった（図 3-2）。

表 3-2-1 CapeOX 療法による手掌・足底発赤知覚不全症候群発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

手掌・足底発赤知覚不全症候群の因子	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>P</i> -値
年齢	1.09 (0.98–1.20)	0.10
結腸	0.20 (0.04–1.01)	0.051
術後補助療法	5.13 (0.55–47.50)	0.15

図 3-2 ROC 曲線 (AIC) — 手掌・足底発赤知覚不全症候群 —



② 機械学習（早期手掌・足底発赤知覚不全症候群発現の予測）

SVM、RF、LR アルゴリズムの nested-cross validation の結果はそれぞれ、0.70、0.65、0.83 であった（表 3-2-2）。

表 3-2-2 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率
（手掌・足底発赤知覚不全症候群）

	Accuracy rate
Support vector machines	0.70 ± 0.08
Random Forests	0.65 ± 0.13
Logistic Regression	0.83 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 0.89、特異度 0.78、陽性的中率 0.80、陰性的中率 0.88 を示し、特に感度が優れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合わせは、C = 10、solver = liblinear、penalty = l2、n_features_to_select:4 であった。この結果より、本研究で対象にした 178 名の年齢を使用した多変量ロジスティック回帰分析による手掌・足底発赤知覚不全症候群発現を予測する式は、次の通りである。

$$\ln(Y/(1-Y))=8.45 \times 10^{-2} \times \text{年齢 (歳)} \\ - 1.62 \text{ (結腸)} \\ + 1.64 \text{ (術後補助療法)} \\ - 9.29$$

3. 3 末梢神経障害

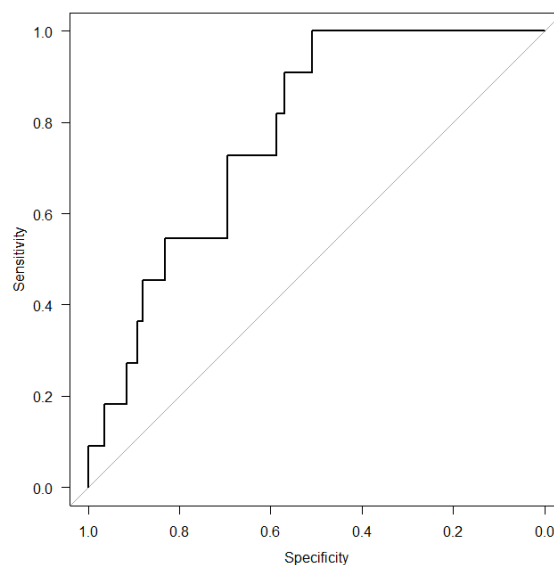
① 多変量ロジスティック回帰分析 (AIC)

末梢神経障害については、年齢 (オッズ比 1.07; 95% 信頼区間 0.99-1.15; P=0.074)、リンパ球数 (オッズ比 0.99; 95% 信頼区間 0.99-1.00; P=0.19)、内臓脂肪面積 (オッズ比 0.99; 95% 信頼区間 0.97-1.00; P=0.072)、術後補助療法 (オッズ比 4.07; 95% 信頼区間 0.74-22.40; P=0.11) が選択されたが、どの因子も有意な関連はみられなかった (表 3-3-1)。ROC 曲線下面積は、0.776、95%信頼区間は 0.666-0.887) であった (図 3-3)。

表 3-3-1 CapeOX 療法による末梢神経障害発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

末梢神経障害の因子	オッズ比(95% 信頼区間)	P-値
年齢	1.07 (0.99-1.15)	0.074
リンパ球数	0.99(0.99-1.00)	0.19
内臓脂肪面積	0.99 (0.97-1.00)	0.072
術後補助療法	4.07 (0.74-22.40)	0.11

図 3-3 ROC 曲線 (AIC)
— 末梢神経障害 —



②機械学習（早期末梢神経障害発現の予測）

SVM、RF、LR アルゴリズムの nested-cross validation の結果はそれぞれ、0.67、0.68、0.75 であった（表 3-3-2）。

表 3-3-2 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率
（末梢神経障害）

	Accuracy rate
Support vector machines	0.67 ± 0.07
Random Forests	0.68 ± 0.13
Logistic Regression	0.75 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 0.72、特異度 0.78、陽性的中率 0.76、陰性的中率 0.74 を示し、特に特異度が優れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合わせは、C = 100、solver = newton-cg、penalty = l2、n_features_to_select:4 であった。この結果より、本研究で対象にした 178 名の年齢、リンパ球数、内臓脂肪面積、術後補助療法の 4 つの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析による末梢神経障害の発現を予測する式は、次の通りである。

$$\begin{aligned} \ln(Y/(1-Y)) = & 6.74 \times 10^{-2} \times \text{年齢 (歳)} \\ & - 8.16 \times 10^{-4} \times \text{リンパ球数 (/}\mu\text{L)} \\ & - 1.49 \times 10^{-2} \times \text{内臓脂肪面積 (mm}^3\text{)} \\ & + 1.40 \text{ (術後補助療法)} \\ & - 5.82 \end{aligned}$$

3. 4 倦怠感

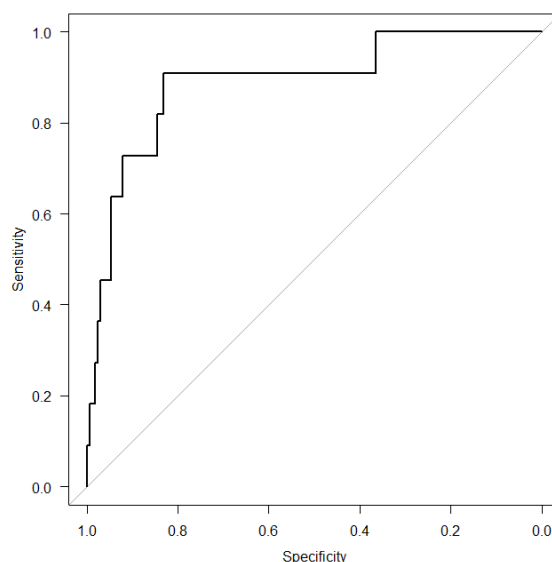
倦怠感は、ベバシズマブ併用（オッズ比 1.16；95% 信頼区間 2.06-65.20；P=0.0055）、皮下脂肪面積（オッズ比 1.02；95% 信頼区間 1.00-1.05；P=0.027）、身長（オッズ比 1.18；95% 信頼区間 1.01-1.39；P=0.042）、体重（オッズ比 0.78；95% 信頼区間 0.62-0.98；P=0.030）、カペシタビンの用量（オッズ比 1.00；95% 信頼区間 0.99-1.01；P=0.16）、結腸（オッズ比 1.16；95% 信頼区間 0.92-147.00；P=0.058）、第3腰椎筋肉面積（オッズ比 0.999；95% 信頼区間 0.998-1.000；P=0.080）、血小板数（オッズ比 1.09；95% 信頼区間 0.99-1.20；P=0.090）、血清クレアチニン値（オッズ比 2020；95% 信頼区間 6-725000；P=0.011）が選択された（表 3-4）。ベバシズマブ併用、皮下脂肪面積、身長、体重、血清クレアチニン値の5つの因子が倦怠感と有意に関連がみられたため、これらの因子は、CapeOX療法による倦怠感に対して独立した危険因子であることが示された。ROC 曲線下面積は 0.889、95% 信頼区間 0.778-1.000 であり、予測精度は高かった（図 3-4）。

表 3-4 CapeOX療法による倦怠感発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比(95% 信頼区間)	P-値
ベバシズマブ併用	1.16 (2.06–65.20)	0.0055
皮下脂肪面積	1.02 (1.00–1.05)	0.027
身長	1.18 (1.01–1.39)	0.042
体重	0.78 (0.62–0.98)	0.030
カペシタビンの用量	1.00 (0.99–1.01)	0.16
結腸	1.16 (0.92–147.00)	0.058
第3腰椎筋肉面積	0.999 (0.998–1.000)	0.080
血小板数	1.09 (0.99–1.20)	0.090
血清クレアチニン値	2020 (6–725000)	0.011

図 3-4 ROC 曲線 (AIC)

— 倦怠感 —



②機械学習（早期倦怠感発現の予測）

SVM、RF、LR アルゴリズムの **nested-cross validation** の結果はそれぞれ、0.71、0.67、0.78 であった（表 3-3-2）。

表 3-3-2 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率
(倦怠感)

	Accuracy rate
Support vector machines	0.71 ± 0.07
Random Forests	0.67 ± 0.06
Logistic Regression	0.78 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 0.74、特異度 0.82、陽性的中率 0.82、陰性的中率 0.74 を示し、特に特異度と陽性的中率が優れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合

わせは、C = 1000、solver = liblinear、penalty = l2、n_features_to_select:4であった。この結果より、本研究で対象にした 178 名のベバシズマブ併用、皮下脂肪面積、身長、体重、カペシタビンの用量、結腸、第 3 腰椎筋肉面積、血小板数、血清クレアチニン値の 9 つの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析による倦怠感の発現を予測する式は、次の通りである。

$$\begin{aligned} \ln(Y/(1-Y)) &= 2.45 \text{ (ベバシズマブ併用)} \\ &+ 2.42 \times 10^{-2} \times \text{皮下脂肪面積 (cm}^2\text{)} \\ &+ 0.168 \times \text{身長 (cm)} \\ &- 0.255 \times \text{体重 (kg)} \\ &+ 2.37 \times 10^{-3} \times \text{カペシタビンの用量 (mg)} \\ &+ 2.45 \text{ (結腸)} \\ &- 7.83 \times 10^{-4} \times \text{第 3 腰椎筋肉面積 (mm}^2\text{)} \\ &+ 8.55 \times 10^{-2} \times \text{血小板数 (} \times 10^4 / \mu\text{L)} \\ &+ 7.61 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \\ &- 28.6 \end{aligned}$$

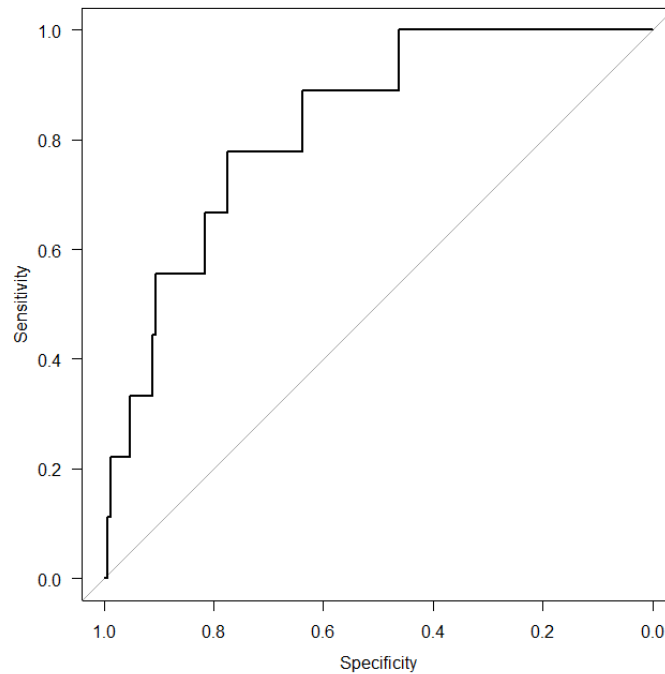
3. 5 悪心

悪心については、年齢（オッズ比 0.91；95% 信頼区間 0.84-0.98；P =0.018）、体表面積あたりのオキサリプラチンの用量（オッズ比 1.14；95% 信頼区間 0.96-1.36；P=0.13）、血小板数（オッズ比 1.07；95% 信頼区間 0.99-1.16；P=0.11）、血清クレアチニン値（オッズ比 35.50；95% 信頼区間 0.78-1610.00；P=0.067）、身長（オッズ比 0.88；95% 信頼区間 0.78-0.98；P=0.024）が選択された（表 3-5）。年齢と身長は悪心発現に対して有意な関連がみられた。これらは CapeOX 療法による悪心に対して独立した危険因子であることが示された。ROC 曲線下面積は 0.827、95%信頼区間 0.705-0.949 であり、予測精度は高かった（図 3-5）。

表 3-5 CapeOX 療法による悪心発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値
年齢	0.91 (0.84–0.98)	0.018
体表面積あたりの オキサリプラチンの 用量	1.14 (0.96–1.36)	0.13
血小板数	1.07 (0.99–1.16)	0.11
血清クレアチニン値	35.50 (0.78–1610.00)	0.067
身長	0.88 (0.78–0.98)	0.024

図 3-5 ROC 曲線 (AIC) - 悪心 -



②機械学習（早期悪心の予測）

SVM、RF、LR アルゴリズムの **nested-cross validation** の結果はそれぞれ、0.69、0.68、0.81 であった（表 3-3-2）。

表 3-3-2 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率
(悪心)

	Accuracy rate
Support vector machines	0.69 ± 0.07
Random Forests	0.68 ± 0.13
Logistic Regression	0.81 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 0.94、特異度 0.67、陽性的中率 0.74、陰性的中率 0.92 を示し、特に感度が優れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合わせは、C = 100、

solver = liblinear、penalty = l2、n_features_to_select:4 であった。この結果より、本研究で対象にした 178 名の年齢、体表面積あたりのオキサリプラチンの用量、血小板数、血清クレアチニン値、身長 の 5 つの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析による悪心の発現を予測する式は、次の通りである。

$$\begin{aligned} \ln(Y/(1-Y)) = & -9.39 \times 10^{-2} \times \text{年齢 (歳)} \\ & + 0.135 \times \text{体表面積あたりの} \\ & \quad \text{オキサリプラチンの用量 (mg/m}^2\text{)} \\ & + 6.64 \times 10^{-2} \times \text{血小板数 (} \times 10^4 / \mu \text{L)} \\ & + 3.57 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \\ & - 0.1311 \times \text{身長 (cm)} \\ & + 2.23 \end{aligned}$$

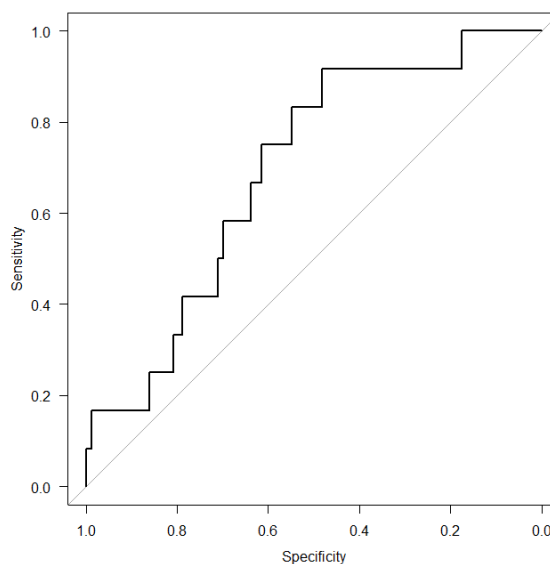
3. 6 食欲低下

食欲低下は、内臓脂肪面積(オッズ比 1.01 ; 95% 信頼区間 1.00-1.03 ; P=0.028)、体重(オッズ比 0.91 ; 95% 信頼区間 0.83-0.99 ; P=0.031)が選択された(表 3-6)。これら2つの因子は、食欲低下発現と有意な関連がみられ、CapeOX 療法による食欲低下発現に対して独立した危険因子であることが示された。ROC 曲線下面積は 0.693、95%信頼区間 0.555-0.830 であり予測精度は低かった(図 3-6)。

表 3-6 CapeOX 療法による食欲低下発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

食欲低下	オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
内臓脂肪面積	1.01 (1.00-1.03)	0.028
体重	0.91 (0.83-0.99)	0.031

図 3-6 ROC 曲線 (AIC) - 食欲低下 -



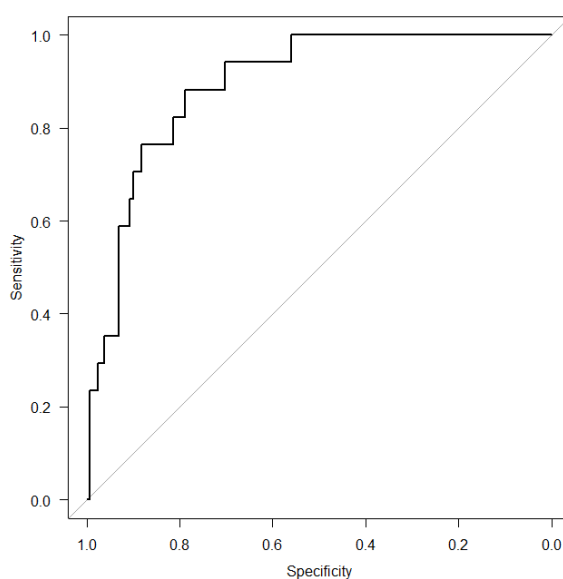
3. 7 好中球減少

血液毒性であるグレード3の好中球減少は、第3腰椎筋肉量（オッズ比 1.00；95% 信頼区間 0.99-1.00； $P=0.042$ ）、好中球数（オッズ比 0.998；95% 信頼区間 0.997-0.999； $P=0.000044$ ）、身長（オッズ比 1.09；95% 信頼区間 0.98-1.20； $P=0.10$ ）が選択された（表 3-7）。第3腰椎の筋肉量と好中球数は好中球減少と有意な関連がみられたため、CapeOX 療法によるグレード3の好中球数減少に対して独立した危険因子であることが示された。ROC 曲線下面積は 0.894、95%信頼区間 0.830-0.957 であり、予測精度は高かった（図 3-7）。

表 3-7 CapeOX 療法による好中球減少発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>P</i> -値
第3腰椎筋肉量	1.00 (0.99–1.00)	0.042
好中球数	0.998 (0.997–0.999)	0.000044
身長	1.09 (0.98–1.20)	0.10

図 3-7 ROC 曲線 (AIC) —好中球減少—



②機械学習（早期好中球減少の予測）

SVM、RF、LR アルゴリズムの nested-cross validation の結果はそれぞれ、0.71、0.70、0.81 であった（表 3-3-2）。

表 3-3-2 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率
（好中球減少）

	Accuracy rate
Support vector machines	0.71 ± 0.04
Random Forests	0.70 ± 0.10
Logistic Regression	0.81 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 0.93、特異度 0.71、陽性的中率 0.70、陰性的中率 0.94 を示し、特に陰性的中率が優れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合わせは、C = 10、solver = liblinear、penalty = l2、n_features_to_select:4 であった。この結果より、本研究で対象にした 178 名の年齢、第 3 腰椎筋肉面積、好中球数、身長 の 3 つの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析による好中球減少の発現を予測する式は、次の通りである。

$$\begin{aligned} \ln(Y/(1-Y)) = & -3.88 \times 10^{-4} \times \text{第 3 腰椎筋肉面積 (mm}^2\text{)} \\ & - 1.96 \times 10^{-3} \times \text{好中球数 (} \mu\text{L)} \\ & + 8.27 \times 10^{-2} \times \text{身長 (cm)} \\ & - 6.23 \end{aligned}$$

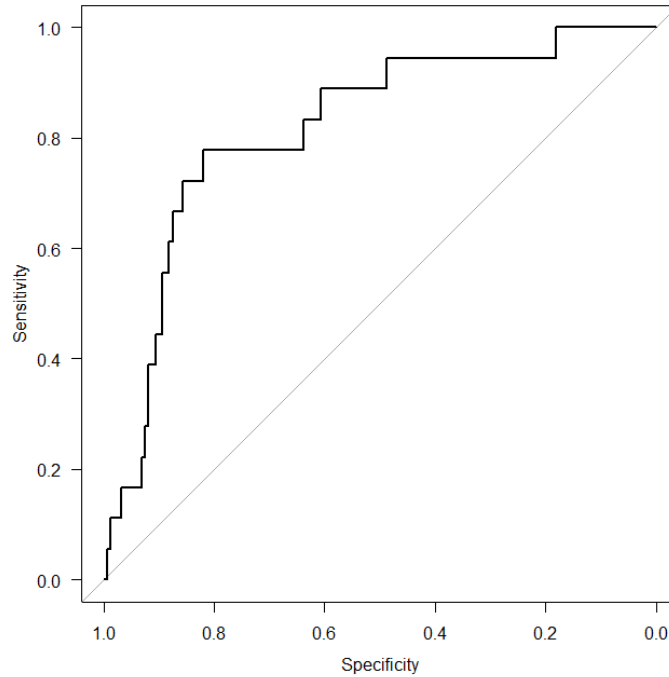
3. 8 血小板減少

グレード 2 以上の血小板減少は、ベバシズマブ併用（オッズ比 0.24；95% 信頼区間 0.05-1.18； P=0.080）、皮下脂肪面積（オッズ比 0.99；95% 信頼区間 0.98-1.00； P=0.20）、リンパ球数（オッズ比 1.00；95% 信頼区間 1.00-1.00； P=0.013）、血小板数（オッズ比 0.85；95% 信頼区間 0.77-0.94； P=0.0017）、身長（オッズ比 0.93；95% 信頼区間 0.87-1.00； P=0.062）が選択された（表 3-8）。リンパ球数と血小板に有意な関連がみられた。これらは、CapeOX 療法による血小板減少に対して独立した危険因子であることが示された。ROC 曲線下面積は 0.816、95% 信頼区間 0.712-0.919 であり、予測精度は高かった（図 3-8）。

表 3-8 CapeOX 療法による血小板減少発現関連因子の多変量ロジスティック回帰分析

血小板減少	オッズ比(95% 信頼区間)	P-値
ベバシズマブ併用	0.24(0.05–1.18)	0.080
皮下脂肪面積	0.99 (0.98–1.00)	0.20
リンパ球数	1.00 (1.00–1.00)	0.013
血小板数	0.85 (0.77–0.94)	0.0017
身長	0.93 (0.87–1.00)	0.062

図 3-8 ROC 曲線 (AIC) - 血小板減少 -



②機械学習（早期血小板減少の予測）

SVM、RF、LR アルゴリズムの **nested-cross validation** の結果はそれぞれ、0.70、0.67、0.78 であった（表 3-3-2）。

表 3-3-2 SVM と RF、ロジスティック回帰による正解率
（血小板減少）

	Accuracy rate
Support vector machines	0.70 ± 0.05
Random Forests	0.67 ± 0.13
Logistic Regression	0.78 ± 0.00

最も優れた予測性能を持つロジスティック回帰モデルは、感度 0.86、特異度 0.64、陽性的中率 0.79、陰性的中率 0.75 を示し、特に感度が優

れていた。最適化されたハイパーパラメータの組み合わせは、 $C = 10$ 、 $\text{solver} = \text{liblinear}$ 、 $\text{penalty} = \text{l2}$ 、 $\text{n_features_to_select}:4$ であった。この結果より、本研究で対象にした 178 名のベバシズマブの併用あり、血小板数、身長 の 3 つの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析による血小板減少の発現を予測する式は、次の通りである。

$$\begin{aligned} \ln(Y/(1-Y)) = & -1.43 \text{ (ベバシズマブ併用)} \\ & - 6.47 \times 10^{-3} \times \text{皮下脂肪面積 (cm}^2\text{)} \\ & + 1.03 \times 10^{-3} \times \text{リンパ球数 (/}\mu\text{L)} \\ & - 0.16 \times \text{血小板数 (}\times 10^4\text{/}\mu\text{L)} \\ & - 6.98 \times 10^{-2} \times \text{身長 (cm)} \\ & + 11.5 \end{aligned}$$

4. 考察

副作用別に因子を検討したところ、下痢は年齢、カペシタビンの用量、オキサリプラチンの用量、好中球数、体重が関連する因子であった。下痢はカペシタビンによる副作用として、既に報告されていることから⁹⁾、カペシタビンの用量が因子となることは当然のことである。年齢については、高齢であるほうがカペシタビンの下痢の発現率が高いことが報告されており⁷⁴⁾、年齢が因子に上がってきたと考えられる。さらにオキサリプラチンの用量は薬剤投与後に発現する骨髄抑制に影響し、その結果、腸内細菌に変化をもたらす⁷⁵⁾。また、治療後には骨髄抑制のために好中球数が減少することから開始時の好中球数は、因子として妥当であると考えられた。

手掌・足底発赤知覚不全症候群発現の因子としては、年齢と結腸癌、術後補助療法の3つの因子が関連していた。治療開始前に、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発症予防のため、保湿剤を使用した日常的なケアを指導する。しかし、手足の保湿が習慣になっていない高齢者にとって、症状の出現前から、ハンドクリームを塗布することが難しい事例を経験している。高齢者へ手足の保湿対策を指導する場合は、家族や介護者への指導を行い、対策を実施する必要がある。また、術後補助化学療法が因子となったのは、進行癌に対する治療に比べて、用量強度を維持できるように、用量や治療スケジュールが計画されたためと考えられた。

末梢神経障害では、年齢、リンパ球数、内臓脂肪面積、術後補助療法が因子となった。既に、年齢や肥満が化学療法誘発性末梢神経障害の因子として報告されているように⁷⁶⁾、年齢や内臓脂肪面積が因子となったと考えられる。また、高齢者は、年齢とともに筋肉量の低下などの影響を受け、少しずつ日常生活動作の低下がみられる。その上に、末梢神経障害によって細かな作業が困難になったり、足底の感覚不全のため転倒するなどの危険を伴うようになったり、患者のQOLは大き

く損なわれる。そのため、臨床の現場では患者が訴える末梢神経障害は、丁寧にアセスメントしている結果が表れている可能性がある。さらに、蓄積した末梢神経障害が、経過観察の5年を過ぎても残存する事例があることから⁷⁷⁾、術後補助療法終了後の生活を見越して、患者の訴えから治療を中断したこともこの結果に影響していると考えられた。

下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢神経障害について機械学習を行ったが、この3つの副作用は、ロジスティック回帰モデルによって予測できることが分かった。これまでに報告されている殺細胞性抗がん薬による下痢に関する機械学習は、イリノテカンについて検討された報告がある⁷⁸⁾。AICのステップワイズ法を用いて、下痢の原因とされているSN-38のAUC、代謝に関連する肝臓の機能のマーカーとなるASTや γ -GTP、平均赤血球量が因子となり、モデルが作成されていた。予測精度は高いが、SN-38のAUCを測定することが、一般病院では難しい。一方、今回CapeOX療法による下痢の予測モデルは、日常業務で得られる情報のみで構成されており、CapeOX療法による早期に発現する下痢を予測する上で簡便で有効であると考えられる。

また、倦怠感については、ベバシズマブ併用、体重、皮下脂肪面積、血清クレアチニン値、身長が独立した危険因子であることが明らかになった。がん薬物療法中の倦怠感は様々な要因が複雑に絡むため、医療従事者にとって鑑別して対応することが困難である⁷⁹⁾。そのため、治療開始前にこれら危険因子を把握することで、該当する患者には栄養管理や筋肉トレーニングの介入を行い、患者のQOL向上に貢献できるのではないかと考えられる⁸⁰⁾。

また、好中球減少発現の独立した危険因子は、第3腰椎の筋肉量と好中球数であった。既に、術前化学療法としてドセタキセルを使用した咽頭癌患者での検討で、好中球減少発現の因子として第3腰椎の筋肉量が報告されている⁸¹⁾。このことから、対象患者や薬剤は異なるが、

CapeOX 療法における好中球減少を予測する場合にも、第 3 腰椎の筋肉量は注意すべき因子であると考えられた。

以上のように、本研究から、CapeOX 療法による下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢神経障害、倦怠感、悪心、好中球減少、血小板減少の早期発現に対する危険因子が明らかになり、予測モデルを構築することができた。これらの副作用は、CapeOX 療法の代表的な副作用であり、これらの結果は、CapeOX 療法の副作用ごとのモニタリングを行う上で、有用な知見であると考えられる。

総括

がん薬物療法は、がん生存率の向上・がん死亡率の減少・全てのがん患者及びその家族等の療養生活の質の向上を目指した治療である。一般薬の場合、効果と副作用の曲線は離れており、治療域（安全域）が広いが、細胞障害性抗がん薬では治療域が非常に狭く、副作用を避けることができない。そのため、実地医療の現場でがん薬物療法を行う場合、十分な知識と経験を備えた医療者の下で慎重に行わなければならない。そのため医療者は、治療目的に応じて、副作用をマネジメントしながら治療を提供していく必要がある。特に高齢者の場合、臨床試験で適格条件に含まれない場合もあり、エビデンスをそのまま適応することが難しい。

日本人における大腸癌の罹患数は第1位、死亡数は第2位である。ガイドラインに記載されているように、CapeOX療法は、術後補助化学療法や再発進行症例に初回治療として使用される頻度が高いレジメンである。この治療を受ける患者の中で副作用を早期に発現する患者群を予測することができれば、患者に合わせた副作用のマネジメントやフォローアップの方法を充実させることが可能となる。

本研究では、CapeOX療法を受けた患者において、臨床で日常的に測定している臨床検査値と身体計測データを用いて、早期に副作用を発現する因子を同定し、早期副作用群を予測するモデルの開発を試みた。

1. CapeOX療法を受ける患者における早期副作用発現群の因子の同定

CapeOX療法は、治療開始時に、腎機能や肝機能などの検査を確認し、必要に応じて適正使用ガイドに記載されている用量へ変更するが、早期に副作用が出現するため予定通りに治療が進まないこともあり、さらに減量が必要となる症例を経験する。そのため、早期に副作用を

発現する患者を予測する因子を把握することが重要である。

2010年～2018年の期間に徳島赤十字病院で大腸癌の初回化学療法として3剤併用のCapeOX療法を開始した患者を対象とした。AE(+)群では年齢が高齢、低身長、低体重、体表面積も小さかった。CCrはAE(+)群で小さく、3腰椎での筋肉量も少なかった。筋肉量から算出される除脂肪体重においてもAE(+)群で少なかった。オキサリプラチンの投与量を除脂肪体重で割った値、カペシタビンを除脂肪体重で割った値はAE(+)群で大きく、治療開始時の好中球数、血小板数、NLRはAE(+)群で低値であった。しかし、これらの因子はそれぞれ交絡因子の影響を受けている可能性が高く、予測する説明変数としては使えない可能性が考えられた。

そこで、統計ソフトRのパッケージcaretを使用し、再帰的特徴除去法で最適な因子の選択を試みた。しかし、機械学習による予測精度が低く、最適な因子を絞ることができなかった。これは特徴量が24個と多くあったことと、第3腰椎の筋肉量とそれを使用して計算を行ったスコア(SMI)、血清クレアチニン値と体重に相関するCcrなど、相互に相関した特徴量が含まれていた可能性が影響したと考えられる。

そのため、多変量解析を行った。まず、最適な説明変数を選択するため、AICを使用した。その結果、体重、血清クレアチニン値、体表面積あたりのオキサリプラチンの用量、カペシタビンの用量、好中球数、血小板数、皮下脂肪面積が最適な説明変数として選択された。これらの因子を使用した多変量ロジスティック回帰分析では、体重、血清クレアチニン値、体表面積あたりのL-OHPの投与量、好中球数、血小板数、皮下脂肪面積が有意な結果であり、早期副作用発現の独立した危険因子であることが判明した。また、得られたROC曲線下面積(AUC)は0.832、95%信頼区間が0.771 - 0.893と良好な精度であった。

2. CapeOX 療法による早期副作用発現群の予測モデルの開発

第 1 章で、CapeOX 療法の早期副作用発現の因子として多変量解析の結果判明した体重、血清クレアチニン値、体表面積当たりのオキサリプラチンの用量、カペシタビンの用量、好中球数、血小板数、皮下脂肪面積のデータをもとに、python 3 のパッケージ scikit-learn を使用して、nested k-fold cross validation を行った。その結果、SVM、RF、LR の精度はそれぞれ 0.71、0.70、0.75 と LR が最も高く、また、ロジスティック回帰モデルにおいて、感度 0.72、特異度 0.79、陽性的中率 0.84、陰性的中率 0.65、F1 スコア 0.78 を示し、特に陽性的中率に優れた結果であった。

CapeOX 療法により早期副作用発現を予測する独立した危険因子は、体重、血清クレアチニン値、体表面積当たりのオキサリプラチンの投与量、好中球数、血小板数、皮下脂肪面積であった。

3. CapeOX 療法による各副作用の早期発現の予測モデルの開発

第 1 章で確認された副作用の中から、発現頻度の高かった好中球減少、血小板減少、下痢、食欲低下、倦怠感、末梢神経障害、悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群に対して、それぞれ多変量解析を行った。予測精度の高かった副作用は、好中球減少、倦怠感、悪心、血小板減少、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢神経障害であった。

好中球減少について、多変量解析の結果判明した、第 3 腰椎筋肉面積、好中球数、身長データのデータをもとに python 3 のパッケージ scikit-learn を使用して、nested k-fold cross validation を行った。その結果、LR の精度が最も高く、正解率 0.81 であった。ロジスティック回帰モデルにおいて、感度 0.93、特異度 0.71、陽性的中率 0.70、陰性的中率 0.94 を示し、特に陰性的中率が優れていた。CapeOX 療法により早期の好中球減少発現を予測する独立した危険因子は、第 3 腰椎筋肉面積と開始前の好中球数であった。

倦怠感について、多変量解析の結果判明した、ベバシズマブ併用、体重、カペシタビンの用量、結腸、皮下脂肪面積、第3腰椎筋肉面積、血小板数、血清クレアチニン値、身長データをもとに python 3 のパッケージ scikit-learn を使用して、nested k-fold cross validation を行った。その結果、LR の精度が最も高く、正解率 0.78 であった。ロジスティック回帰モデルにおいて、感度 0.74、特異度 0.82、陽性的中率 0.82、陰性的中率 0.74 を示し、特に陽性的中率が優れていた。CapeOX 療法により早期の好中球減少発現を予測する独立した危険因子は、ベバシズマブ併用、身長、体重、皮下脂肪面積、血清クレアチニン値であった。

悪心について、多変量解析の結果判明した、年齢、体表面積あたりのオキサリプラチンの用量、血小板数、血清クレアチニン値、身長データをもとに python 3 のパッケージ scikit-learn を使用して、nested k-fold cross validation を行った。その結果、LR の精度が最も高く、正解率 0.81 であった。ロジスティック回帰モデルにおいて、感度 0.94、特異度 0.67、陽性的中率 0.74、陰性的中率 0.92 を示し、特に感度が優れていた。CapeOX 療法により早期に悪心発現を予測する独立した危険因子は、年齢と身長であった。

それぞれの副作用の独立した危険因子は血小板減少では、治療開始前のリンパ球数と血小板数、下痢では、年齢と体表面積あたりのオキサリプラチンの用量であった。

以上のように、本研究は大腸癌患者における CapeOX 療法の早期副作用発現因子を同定し、早期副作用発現を予測するモデルと副作用の中でも、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢神経障害、倦怠感、悪心、好中球減少、血小板減少それぞれの発現を予測するモデルを作成することに成功した。臨床の現場で得られるデータを用いて予測することができたことから簡便なツールと考えられる。一方で、本

研究が臨床現場で行われた後方視的研究であったことや、治療開始前に CT を受けていない患者は除外したため、本研究に含まれなかった患者に関する情報が不十分である可能性が考えられる。また、治療開始用量は腎機能に基づいて、あるいは医師の判断で減量されたため、患者によって基準が異なっていた。さらに、患者情報は 4 コースの終了時までしか解析されておらず、その後の有害事象や治療効果は評価されていない。

しかし、本研究の目的は、臨床における CapeOX 療法に関連した初期の副作用発生とその因子を明らかにし、CapeOX 療法を開始した患者のリスクを予測するための有意義な情報を提供することであった。薬剤師は CapeOX 療法を受ける患者の投与量の提案や、副作用モニタリングを行う上で、患者個別の対応が可能となる。特に高齢者の場合、患者個々の社会背景や身体機能は大きく異なるため、年齢だけで漠然と治療選択するのではなく、副作用や治療目的、治療スケジュールを含むレジメンの特性を把握し、個別に対応することが求められる。今回得られた予測モデルを使用することによって、患者の副作用リスクを予測し、患者に応じた対策を講じることが可能となる。CapeOX 療法における早期副作用発現因子の同定とそれを予測するモデルの構築は、CapeOX 療法を使用する上で、非常に有益な知見であると考えられる。

この数年で、臨床薬剤師の業務は大きく変化している。臨床の現場で、薬剤師は電子カルテから身長や体重、服薬情報を含めた患者情報や臨床検査値、画像情報など、多くの情報を得ることができる。そして、患者への薬剤指導だけでなく、副作用マネジメントや医師への処方提案にも関わり、薬物療法に臨床薬剤師の存在は不可欠である。特にがん領域では、タスクシフト・シェアが進む中で、医師と薬剤師との間でプロトコルを作成し、患者の薬物療法に積極的に関わる機会が増えている⁸²⁾。共同で関わることによる効果も報告されており、薬剤師への期待も大きいと考えられる⁸³⁾。また、機械学習によって電子カ

ルテの有用性が拡大し、保存されているデータから臨床的決定を導き、重要な結果を予測することができるようになった⁸⁴⁾。これらから、薬剤師自ら関わったデータを用い、副作用の発現予測が明らかでないレジメンにおいても、因子の同定と予測モデルの構築を行い、臨床で直面する問題を解決していく必要がある。これは、がん薬物療法に関わる薬剤師に求められる役割である。

今回は、大腸癌で使用される CapeOX 療法の早期副作用発現を予測するモデルと下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢神経障害を発現する予測モデルを構築することに成功した。本研究の結果は、CapeOX 療法を受ける患者に対して、治療選択や副作用マネジメント向上に有用な知見であると考えられる。

謝辞

終わりに臨み、本研究の機会を賜り、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医薬品情報学分野 佐藤 陽一 教授に衷心より感謝し厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、良き理解者としてご指導、ご助言を賜りました徳島赤十字病院 石倉 久嗣 外科部長に深く感謝申し上げます。

また、本研究を遂行するにあたり、ご協力いただきました、徳島赤十字病院 放射線科 赤川 拓也放射線技師、笠井 洋平放射線技師に厚くお礼を申し上げます。

さらに、本研究を遂行するにあたり、様々なご支援、ご協力いただきました、徳島赤十字病院 薬剤部の皆様に深く感謝いたします。

最後に、博士課程に進学する機会をあたえてくださり、あらゆる場面で温かく見守り続けてくれた家族に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 厚生労働省 令和 4 年 (2022) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)
- 3) W Scheithauer, H Rosen, G V Kornek, C Sebesta, D Depisch. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993, 306: 752-755.
- 4) M 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*. 1991, 11: 1967-1972.
- 5) C-H Köhne, J Wils, M Lorenz, P Schöffski, R Voigtmann, C Bokemeyer, M Lutz, C Kleeberg, K Ridwelski, R Souchon, M El-Serafi, U Weiss, O Burkhard, H Rückle, M Lichnitser, T Langenbuch, W Scheithauer, B Baron, M L Couvreur, H J Schmoll; European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol*. 2003, 20: 3721-3728.
- 6) A de Gramont, J F Bosset, C Milan, P Rougier, O Bouché, P L Etienne, F Morvan, C Louvet, T Guillot, E François, L Bedenne. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with

- bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997, 2: 808-815.
- 7) TOURNIGAND, C., et al. A simplified bi-monthly regimen with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) for metastatic colorectal cancer (MCRC). In: *ANNALS OF ONCOLOGY*. SPUIBOULEVARD 50, PO BOX 17, 3300 AA DORDRECHT, NETHERLANDS: KLUWER ACADEMIC PUBL, 1998. p. 40-40.
- 8) A de Gramont, A Figer, M Seymour, M Homerin, 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.* 2000, 16: 2938-2947.
- 9) ゼローダ錠 300 インタビューフォーム 2020年11月改訂(第20版)
- 10) P M Hoff, R Ansari, G Batist, J Cox, W Kochar, M Kuperminc, J Maroun, D Walde, C Weaver, E Harrison, H U Burger, B Osterwalder, A O Wong, R Wong. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001, 8: 2282-2292.
- 11) Jim Cassidy, Stephen Clarke, Eduardo Díaz-Rubio, Werner Scheithauer, Arie Figer, Ralph Wong, Sheryl Koski, Mikhail Lichinitser, Tsai-Shen Yang, Fernando Rivera, Felix Couture, Florin Sirzén, Leonard Saltz. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008, 12: 2006-2012.

- 12) J S Macdonald. Adjuvant therapy for colon cancer. *CA Cancer J Clin.* 1977, 4: 243-256.
- 13) M Buyse , A Zeleniuch-Jacquotte, T C Chalmers. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA.* 1988, 259: 3571-3578.
- 14) IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995, 345: 939-944.
- 15) Guido Francini , Roberto Petriol, Luciano Lorenzini , Sergio Mancini , Salvatore Armenio, Gabriello Tanzini , Stefania Marsili , Antonietta Aquino, Giuseppe Marzocca , Serenella Civitelli , Lorenzo Mariani , Domenico De Sando, Sergio Bovenga , Marco Lorenzi. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology.* 1994, 106: 899-906.
- 16) M J O'Connell , J A Mailliard, M J Kahn, J S Macdonald, D G Haller, R J Mayer, H S Wieand. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol .* 1997, 15: 246-250.
- 17) Norman Wolmark, Bernard Fisher, Howard Rockette, Carol Redmond, D. Lawrence Wickerham, Edwin R. Fisher, Judith Jones, Andrew Glass, Harvey Lerner, Walter Lawrence, David Prager, Marvin Wexler, James Evans, Anatolio Cruz, Nikolay Dimitrov, Peter Jochimsen, Other NSABP Investigators. Postoperative Adjuvant Chemotherapy or BCG for Colon Cancer: Results From NSABP Protocol C-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988, 80: 33-36.
- 18) J A Laurie , C G Moertel , T R Fleming , H S Wieand , J E Leigh , J Rubin G W McCormack , J B Gerstner , J E Krook , J Malliard. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole

- and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* .1989, 7: 1447-1456.
- 19) Charles G. Moertel, Thomas R. Fleming, John S. Macdonald, Daniel G. Haller, John A. Laurie, Phyllis J. Goodman, James S. Ungerleider, William A. Emerson, Douglas C. Tormey, John H. Glick, Michael H. Veeder, James A. Mailliard. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990, 322: 352-358.
- 20) C G Moertel 1, T R Fleming, J S Macdonald, D G Haller, J A Laurie, C M Tangen, J S Ungerleider, W A Emerson, D C Tormey, J H Glick, M H Veeder, J A Mailliard. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. 1995, 122: 321-326.
- 21) NIH consensus conference: *JAMA*. 1990, 264: 1444-1450.
- 22) N Wolmark , H Rockette , B Fisher , D L Wickerham , C Redmond , E R Fisher, J Jones , E P Mamounas , L Ore , N J Petrelli. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* .1993, 11: 1879-1887.
- 23) N Wolmark , H Rockette, E Mamounas, J Jones, S Wieand, D L Wickerham, H D Bear, J N Atkins, N V Dimitrov, A G Glass, E R Fisher, B Fisher. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* .1999, 17: 3553-3559.
- 24) R Porschen 1, A Bermann, T Löffler, G Haack, K Rettig, Y Anger, G Strohmeyer; Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie.

- Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. *J Clin Oncol* . 2001, 19: 1787-1794.
- 25) H T Arkenau 1, A Bermann, K Rettig, G Strohmeyer, R Porschen; Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie. 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol*. 2003, 14: 395-399.
- 26) Chris Twelves 1, Alfred Wong, Marek P Nowacki, Markus Abt, Howard Burris 3rd, Alfredo Carrato, Jim Cassidy, Andrés Cervantes, Jan Fagerberg, Vassilis Georgoulas, Fares Hussein, Duncan Jodrell, Piotr Koralewski, Hendrik Kröning, Jean Maroun, Norbert Marschner, Joseph McKendrick, Marek Pawlicki, Riccardo Rosso, Johannes Schüller, Jean-François Seitz, Borut Stabuc, Jerzy Tujakowski, Guy Van Hazel, Jerzy Zaluski, Werner Scheithauer. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005, 352: 2696-2704.
- 27) Hans-Joachim Schmoll 1, Thomas Cartwright, Josep Taberero, Marek P Nowacki, Arie Figer, Jean Maroun, Timothy Price, Robert Lim, Eric Van Cutsem, Young-Suk Park, Joseph McKendrick, Claire Topham, Gemma Soler-Gonzalez, Filippo de Braud, Mark Hill, Florin Sirzén, Daniel G Haller. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* . 2007, 25: 102-109.
- 28) Hans-Joachim Schmoll , Josep Taberero , Jean Maroun , Filippo de Braud , Timothy Price, Eric Van Cutsem , Mark Hill , Silke Hoersch , Karen Rittweger , Daniel G Haller. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant

- Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol* .2015, 33: 3733-3740.
- 29) M Sawyer , M J Ratain. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*. 2001, 19: 171-177.
- 30) A Aslani , R C Smith, B J Allen, N Pavlakis, J A Levi. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer*. 2000, 88: 796-803.
- 31) Milena Gusella 1, Sivia Toso, Eros Ferrazzi, Mariano Ferrari, Roberto Padrini. Relationships between body composition parameters and fluorouracil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2002. 54: 131-139.
- 32) R Roubenoff 1, J J Kehayias. The meaning and measurement of lean body mass. *Nutr Rev*. 1991, 49: 163-175.
- 33) Raafi Ali, Vickie E. Baracos, Michael B. Sawyer, Laurent Bianchi, Sarah Roberts, Eric Assenat, Caroline Mollevi, and Pierre Senesse. Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med*. 2016, 5: 607-616.
- 34) Gabriela Miana de Mattos Paixão , Bruno Campos Santos, Rodrigo Martins de Araujo, Manoel Horta Ribeiro , Jermana Lopes de Moraes , Antonio L Ribeiro. Machine Learning in Medicine: Review and Applicability. *Arq Bras Cardiol*. 2022, 118: 95-102.
- 35) Tibshirani, R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*. 1996, 58[1]: 267-288.
- 36) Blei, D. M. Probabilistic topic models, *Communications of the ACM*. 2012, 55: 77-84.
- 37) Cybenko, G. Approximation by superpositions of a sigmoidal function. *Mathematics of Control, Signals, and Systems (MCSS)*. 1989, 2: 303-314.

- 38) Slomka PJ, Dey D, Sitek A, Motwani M, Berman DS, Germano G. Cardiac Imaging: Working Towards Fully-Automated Machine Analysis & Interpretation. *Expert Rev Med Devices*. 2017, 14: 197-212.
- 39) Mincholé A, Camps J, Lyon A, Rodríguez B. Machine Learning in the Electrocardiogram. *J Electrocardiol*. 2019, 57S: 61-4.
- 40) Chantal Barin-Le Guellec , Claire Lafay-Chebassier , Isabelle Ingrand , Jean-François Tournamille , Adeline Boudet , Mary-Christine Lanoue , Gautier Defossez , Pierre Ingrand , Marie-Christine Perault-Pochat , Marie-Christine Etienne-Grimaldi. Toxicities associated with chemotherapy regimens containing a fluoropyrimidine: A real-life evaluation in France. *Eur J Cancer*. 2020, 124: 37-46.
- 41) Ottavia De Luca, Gerardo Salerno, Donatella De Bernardini, Maria Simona Torre, Maurizio Simmaco, Luana Lionetto, Giovanna Gentile, Marina Borro. Predicting Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency and Related 5-Fluorouracil Toxicity: Opportunities and Challenges of DPYD Exon Sequencing and the Role of Phenotyping Assays. *Int J Mol Sci*. 2022, 23: 13923.
- 42) Chao Li , Li Chen , Chiahung Chou , Surachat Ngorsuraches , Jingjing Qian. Using Machine Learning Approaches to Predict Short-Term Risk of Cardiotoxicity Among Patients with Colorectal Cancer After Starting Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy. *Cardiovasc Toxicol*. 2022, 22: 130-140.
- 43) 秋庭伸也、杉山阿聖、寺田学。見て試してわかる機械学習アルゴリズムの仕組み 機械学習図鑑。翔泳社、2019。
- 44) Vipin Kumar and Sonajharia Minz. Feature Selection: A literature Review. *Smart Computing Review*. 2014, 4; 211-229.
- 45) 重松逸造監訳，“疫学・臨床医学のための患者対照研究”，ソフトサイエンス社，東京，1985，pp218-279。

- 46) Akaike, H. A new look at the statistical model identification. IEEE Trans. Autom. Control. 1974, 19: 716–723.
- 47) 大腸癌研究会 編, ”大腸癌治療ガイドライン医師用 2022 年版 “, 金原出版, 東京, 2022, pp31-42.
- 48) Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008, 26: 2006-2012.
- 49) Haller DG, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol. 2011, 29: 1465-71.
- 50) オキサリプラチンインタビューフォーム。
- 51) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976, 16: 31-41.
- 52) https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- 53) Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013, 48: 452-458.
- 54) Burcu F Darst , Kristen C Malecki, Corinne D Engelman . Using recursive feature elimination in random forest to account for correlated variables in high dimensional data. BMC Genet. 2018, 19: 65.
- 55) Kosugi C, Koda K, Ishibashi K, Yoshimatsu K, Tanaka S, Kato R, Kato H, Oya M, Narushima K, Mori M, Shuto K, Ishida H. Safety of mFOLFOX6/XELOX as adjuvant chemotherapy after curative resection of stage III colon cancer: phase II clinical study (The FACOS study). Int J Colorectal Dis. 2018, 33: 809-817.

- 56) Yoshino T, Yamanaka T, Oki E, Kotaka M, Manaka D, Eto T, Hasegawa J, Takagane A, Nakamura M, Kato T, Munemoto Y, Takeuchi S, Bando H, Taniguchi H, Gamoh M, Shiozawa M, Mizushima T, Saji S, Maehara Y, Ohtsu A, Mori M. Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: The ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019, 5: 1574-1581.
- 57) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018, 378: 1177-1188.
- 58) Tezcan S, Tanır Gİ, Yılmaz H, Memiş S, Yumuk PF, Apikoğlu Ş. Assessment of chemotherapy-related educational needs of colorectal cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2022 29: 1387-1391.
- 59) Kentaro Yamazaki, Shigemi Matsumoto, Chiyo K. Imamura, Chiemi Yamagiwa, Ayaka Shimizu, and Takayuki Yoshino. Clinical impact of baseline renal function on safety and early discontinuation of adjuvant capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with resected colon cancer: a multicenter post-marketing surveillance study. *Japan J Clin Oncol.* 2020, 50: 122-128.
- 60) Cespedes Feliciano EM, Lee VS, Prado CM, Meyerhardt JA, Alexeeff S, Kroenke CH, Xiao J, Castillo AL, Caan BJ. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: The C-SCANS study. *Cancer.* 2017, 123: 4868-4877.
- 61) Lévi F, Metzger G, Massari C, Milano G. Oxaliplatin: pharmacokinetics

- and chronopharmacological aspects. *Clin Pharmacokinet.* 2000, 38: 1-21.
- 62) Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1994, 26: 292-307.
- 63) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009, 15: 2920-2926.
- 64) Sjøblom B, Grønberg BH, Benth JŠ, Baracos VE, Fløtten Ø, Hjermstad MJ, Aass N, Jordhøy M. Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015, 90: 85-91.
- 65) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, Butts CA, Scarfe AG, Sawyer MB. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007, 13: 3264-8.
- 66) Andrius Vabalas, Emma Gowen, Ellen Poliakoff , Alexander J Casson. Machine learning algorithm validation with a limited sample size. *PLoS One.* 2019. 14: doi: 10.1371/journal.pone.0224365. eCollection 2019.
- 67) Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, Blondel M, Prettenhofer P, Weiss R, Dubourg V, Vanderplas J, Passos A, Cournapeau D, Brucher M, Perrot M, Duchesnay E. Scikit-learn: machine learning in Python. *J Mach Learn Res.* 2011, 12: 2825–2830.
- 68) Poolakkad S, Satheeshkumar, Mohammed El-Dallal, Minu P. Mohan. Feature selection and predicting chemotherapy-induced ulcerative mucositis using machine learning methods. *Int J Med Inform.* 2021, 154: 104563.
- 69) Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, Murono K, Emoto S, Yokoyama Y, Abe

- S, Kishikawa J, Nagai Y, Sonoda H, Anzai H, Ozawa T, Ishihara S. Women are predisposed to early dose-limiting toxicities during adjuvant CAPOX for colorectal cancer. *Int J Clin Pract.* 2021, 75: e14863.
- 70) Watanabe A, Yang CC, Cheung WY. Association of baseline patient characteristics with adjuvant chemotherapy toxicities in stage III colorectal cancer patients. *Med Oncol.* 2018, 35: 125.
- 71) Kurk S, Peeters P, Stellato R, Dorresteijn B, Jong P, Jourdan M, Creemers GJ, Erdkamp F, Jongh F, Kint P, Simkens L, Tanis B, Tjin-A-Ton M, Velden AV, Punt C, Koopman M, May A. Skeletal muscle mass loss and dose-limiting toxicities in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019, 10: 803–813.
- 72) Oskitz Ruiz Sarrias, Cristina González Deza, Javier Rodríguez Rodríguez, Olast Arrizibita Iriarte, Angel Vizcay Atienza, Teresa Zumárraga Lizundia, Onintza Sayar Beristain, Azucena Aldaz Pastor. *Cancers (Basel).* 2023, 15; 4206.
- 73) Mikko S Venäläinen, Eetu Heervä, Outi Hirvonen, Sohrab Saraei, Tomi Suomi, Toni Mikkola, Maarit Bärlund, Sirkku Jyrkkiö, Tarja Laitinen, Laura L Elo. *Cancer Med.* 2022, 11: 654-663.
- 74) George Dranitsaris, Mario E Lacouture. Development of prediction tools for diarrhea and rash in breast cancer patients receiving lapatinib in combination with capecitabine. *Breast Cancer Res Treat.* 2014, 147: 63-638.
- 75) Michel J. van Vliet, Hermie J. M. Harmsen, Eveline S. J. M. de Bont, Wim J. E. Tissing. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. *PLoS Pthog.* 2010, 6: e1000879.
- 76) Dawn L Hershman, Cathee Till, Jason D Wright, Danielle Awad, Scott D Ramsey, William E Barlow, Lori M Minasian, Joseph Unger.

- Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2016, 34: 3014-3022.
- 77) Thierry Andre', Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Taberero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, and Aimery de Gramont. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J clin Oncol*. 2009, 27: 3109-3116.
- 78) Oyaga-Iriarte E, Insausti A, Sayar O, Aldaz A. Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters. *J Pharmacol Sci*. 2019, 140: 20-25.
- 79) Karis K F Cheng, Diana T F Lee. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. 2010, 78: 127-137.
- 80) M Hiraoui1, M Al Busafi, B Al-Hadabi, M Al-Kitani, F Ben Lagha, K Al-Jadidi, P L Doutrelot, A Mezlini, N Gmada, S Ahmaidi. Effects of combined resistance and aerobic training program on myoelectric activity of Vastus Lateralis in patients with breast cancer during adjuvant chemotherapy period. 2023, 27: 11169-11179.
- 81) Xing Xing, Xin Zhou, Youqi Yang, Yujiao Li , Chaosu Hu, Chunying Shen. The impact of body composition parameters on severe toxicities in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy. 2021, 9: 1180.
- 82) Masaki Hirabatake, Hiroaki Ikesue, Shintaro Yoshino, Mayu Morimoto, Toshinari Yamasaki, Tohru Hashida, Mutsushi Kawakita, Nobuyuki Muroi. Pharmacist-Urologist Collaborative Management for Patients with Renal

- Cell Carcinoma Receiving Pazopanib Monotherapy. *Biol Pharm Bull.* 2023, 46: 1065-1071.
- 83) Hiroaki Ikesue, Kaori Kusuda, Yukari Satsuma, Fuki Nishiwaki, Rieko Miura, Yoshio Masuda, Masaki Hirabatake, Nobuyuki Muroi, Daichi Fujimoto, Takeshi Morimoto, Keisuke Tomii, Tohru Hashida. Evaluation of the usefulness of protocol-based pharmacist-facilitated laboratory monitoring to ensure the safety of immune checkpoint inhibitors in patients with lung cancer. 2020, 45: 1288-1294.
- 84) Sandokji I, Yamamoto Y, Biswas A, Arora T, Ugwuowo U, Simonov M, et al. A time-updated, parsimonious model to predict AKI in hospitalized children. *J Am Soc Nephrol.* 2020, 31: 1348–57.