

The utility of DHL-HisZnNa, a novel antioxidant, against anticancer agent-induced alopecia in breast cancer patients: a multicenter phase II clinical trial

乳癌患者における抗癌剤誘発脱毛に対する  
新規抗酸化剤DHL-HisZnNa ( $\alpha$ リポ酸誘導体)の  
有用性 - 多施設第II相臨床試験-

佐川 倫子<sup>1</sup>、大野 真司<sup>2,3</sup>、平塚 孝宏<sup>1</sup>、近藤 直人<sup>4</sup>、  
岩田 広治<sup>4</sup>、坂東 裕子<sup>5</sup>、大山 哲司<sup>6</sup>、石田 真弓<sup>2</sup>、  
河野 洋平<sup>2</sup>、中嶋健太郎<sup>1</sup>、圓福真一郎<sup>1</sup>、西川 節子<sup>4</sup>、  
入江 佳子<sup>7</sup>、猪股 雅史<sup>1</sup>、北野 正剛<sup>8</sup>

1 大分大学医学部 消化器・小児外科学講座、2 国立病院機構九州がんセンター 乳腺科、  
3 がん研究会有明病院乳腺センター、4 愛知県がんセンター中央病院 乳腺科、  
5 筑波大学乳腺甲状腺内分泌外科、6 久留米大学バイオ統計センター、  
7 筑波大学病院看護学部、8 大分大学

Breast Cancer Research and Treatment  
<https://doi.org/10.1007/s10549-019-05164-5>  
Received: 18 January 2019 / Accepted: 7 February 2019



OITA UNIVERSITY

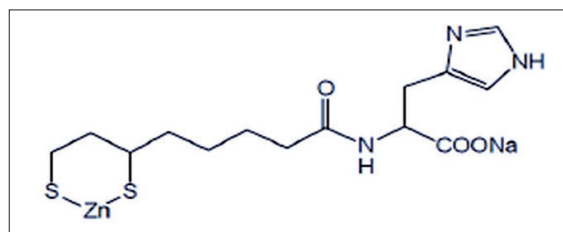
**Aderans** 共同研究

## 目的

化学療法誘発性脱毛症 (Chemotherapy-induced alopecia: CIA) はボディイメージに大きな影響を及ぼすため、患者にとって最も苦痛な抗癌剤副作用の一つであるが、現在、CIAを完全に予防する薬剤や装置は存在しない。我々は、動物実験において $\alpha$ リポ酸誘導体であるDHL-HisZnNa (図1)の体表への塗布が、シタラビン<sup>1</sup>によるCIA発生の予防効果を有することを報告した。今回我々は、DHL-HisZnNaが乳癌患者のCIAに対する予防効果を有するかどうかを検証するための臨床試験を行った。

1 シタラビン:主に、白血病やリンパ腫の治療で使われる抗癌剤。略号はAra-C

図1:  $\alpha$ リポ酸誘導体(DHL-HisZnNa)構造式



## 方法

2014年7月から2015年5月に大分大学医学部が事務局となり、乳癌診療の先進施設である愛知県がんセンター中央病院、九州がんセンター、筑波大学附属病院において、乳癌補助化学療法施行予定患者に対し多施設共同単アーム試験<sup>2</sup>を行った。抗癌剤投与期間中毎日1日4回、1回4mlの試験薬剤1%DHL-HisZnNa含有ローションを頭皮に塗布した。

主要評価項目は、Grade2の脱毛の発生割合、副次的評価項目はGrade2脱毛継続期間、脱毛関連随伴症状<sup>3</sup>、試験薬剤関連有害事象とした。脱毛の評価は、独立した3名の評価者が4方向の頭部写真から判定した(表1)。

表1: 脱毛程度の判定基準

写真判定による脱毛の程度	Grade	
A: 0%	0	脱毛なし
B: 1-25%	1	50%未満の脱毛
C: 26-50%		
D: 51-75%	2	50%以上の脱毛
E: 76-100%		

2 単アーム試験(シングルアーム試験):薬効のない偽薬を使用した場合との比較を行わず、対象者すべてが効果期待できる製剤等を使用して検証する試験

3 脱毛関連随伴症状:投薬治療での脱毛とともに発生する頭皮の痛みやかゆみなど

## 結果

103人(表2)が試験参加に同意し、プロトコル治療<sup>4</sup>(図2)を開始した101名を安全性解析対象とし、乳癌補助化学療法2コース終了時に病状が進行したためにプロトコル治療を中止した1名を除く100名を有効性解析対象とした。Grade2の脱毛は全例100%(101/101名)で生じた。副次的評価項目であるGrade2脱毛継続期間は4コース群で中央値119日(112-133日)、8コース群で203日(196-212日)であった。試験薬剤に関連する可能性がある有害事象は11例(11%)で確

認められ、すべてが中等度以下であった(表3)。脱毛関連随伴症状は、53例(52%)で確認された。抗癌剤終了後3ヶ月で、脱毛がGrade 1以下まで回復したのは、71%(71/100人、欠測であった12人を含む)であった。また、6ヶ月以降は結果が得られた全例がGrade 1以下となった(図3a、3b)。

4 プロトコール治療:あらかじめ定められている規定、手順、試験/治療計画(プロトコール)に沿った治療

表2:適格基準

対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病理学的に乳癌と確認された症例</li> <li>● アンスラサイクリン系および/またはタキサン系を使用する症例</li> <li>● 登録時年齢が20歳以上、80歳以下の女性</li> <li>● Performance Statusが0~1(全身状態:問題なし~軽作業が可能な状態まで)</li> <li>● 臓器機能が健全である</li> <li>● 患者本人から文書による同意が得られている</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬物および/または化粧品または育毛剤による過敏症の既往がある</li> <li>● 重度の合併症</li> <li>● 妊婦・授乳婦である</li> <li>● 試験に同意が得られない場合</li> <li>● 担当医が本試験には不相当と判断した場合</li> </ul>

図2:プロトコール治療

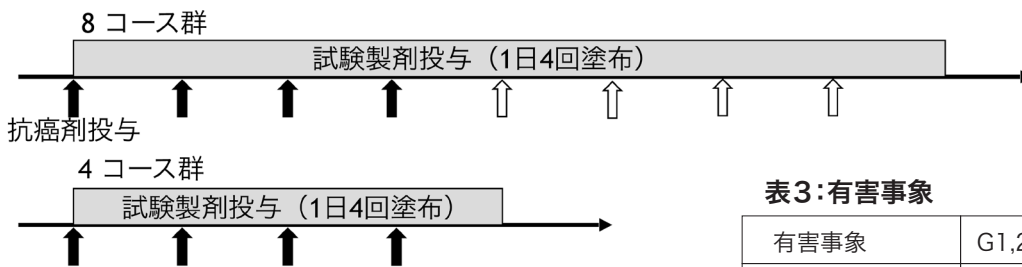
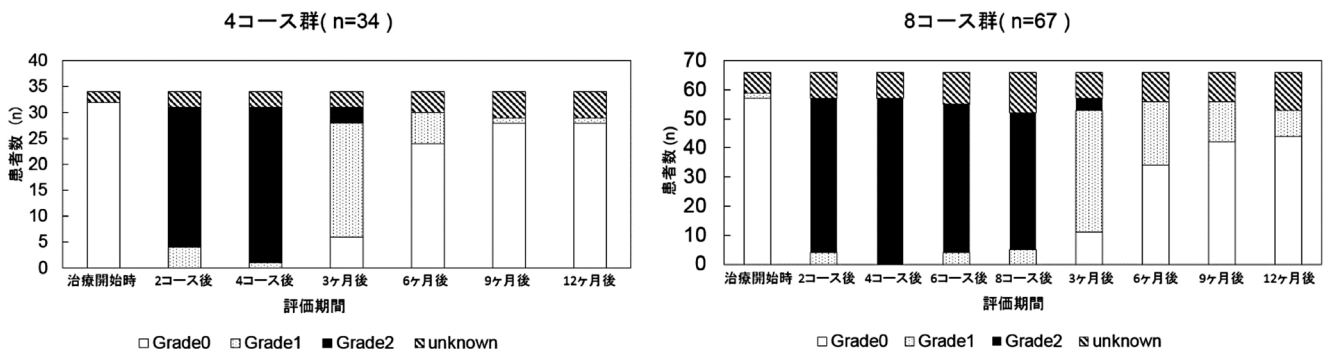


表3:有害事象

有害事象	G1,2(軽・中度)	G3,4(重度)
かぶれ/落屑	6(6%)	0(0%)
かゆみ	3(3%)	0(0%)
色素異常	1(1%)	0(0%)
その他	5(5%)	0(0%)

図3a、3b:経過



## 結論

抗癌剤投与期間中の1%DHL-HisZnNa含有製剤の頭皮への塗布はCIAの発生を予防することができなかった。しかしながら、この製剤はCIAからの回復を促進する可能性がある。



**Aderans**