

分子標的薬による Infusion Related Reaction の
発現に関する研究

2024

医 療 薬 学

後 藤 愛 実

目 次

目 次	i
略語表	v
序 論	1
1. 日本におけるがんの現状	1
2. がん治療とがん専門薬剤師の役割	2
3. がん薬物療法の有害事象	4
4. IRR の病態	4
5. IRR の症状	5
6. IRR の予防	6
本 論	7
第1章 ラムシルマブ投与におけるヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬前投与の必要性 の検討	7
第1節 緒 言	7
第2節 目 的	7
第3節 方 法	7
3-1. 対 象	7
3-2. 評価方法	8

3-3. 投与方法	8
3-4. 統計解析	8
第4節 結 果	8
4-1. 対象患者	8
4-2. ラムシルマブの投与量と IRR の発現.....	11
4-3. その他の有害事象	12
第5節 考 察	12
第6節 小 括	15
第2章 トラスツズマブによる Infusion Related Reaction の発現に対するリスク因子解析とデキサメタゾンの予防効果.....	16
第1節 諸 言	16
第2節 目 的	17
第3節 方 法	17
3-1. 研究対象	17
3-2. 結果変数	18
3-3. 説明変数	18
3-4. 解析処理	19
3-5. 統計分析	19

第4節 結 果	20
4-1. 適格患者	20
4-2. 患者背景	21
4-3. トラスツマブ投与順序	23
4-4. IRR の詳細	23
4-5. デキサメタゾンの IRR 予防効果	26
4-6. 適合度検定	29
第5節 考 察	29
第6節 小 括	32
第3章 トラスツズマブによる Infusion Related Reaction の発現に対するデキサメタゾンの予防効果の検証	33
第1節 諸 言	33
第2節 目 的	34
第3節 方 法	35
3-1. 研究対象	35
3-2. 結果変数	35
3-3. 説明変数	35
3-4. 統計分析	35

第4節 結 果	36
4-1. 適格患者	36
4-2. 患者背景	36
4-3. IRR の発現状況	38
4-4. デキサメタゾンの IRR 予防効果	39
第5節 考 察	41
第6節 小 括	42
総 括	43
謝 辞	45
文 献	46

略語表

AIC	Akaike's information criterion
ARR	administration related reaction
BIC	Bayesian information criterion
BMI	body mass index
CI	confidence interval
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEX	Dexamethasone
ER	estrogen receptor
H ₁ AT	H ₁ -antihistamine
H ₂ AT	H ₂ -antihistamine
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2
IL	interleukin
IQR	interquartile range
IRR	infusion related reaction
IgE	immunoglobulin E
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
PR	progesterone receptor
Tmab	Trastuzumab
VEGFR2	vascular endothelial growth factor receptor 2
VIF	variance inflation factor

序 論

1. 日本におけるがんの現状

過去 30 年以上にわたって、日本人の死因の第 1 位はがんである。医療や保健衛生の進歩のおかげで日本は世界第 2 位の長寿国となったが、高齢化の進展に伴い、がんによる死亡者数は増加の一途を辿っている（図 1）。

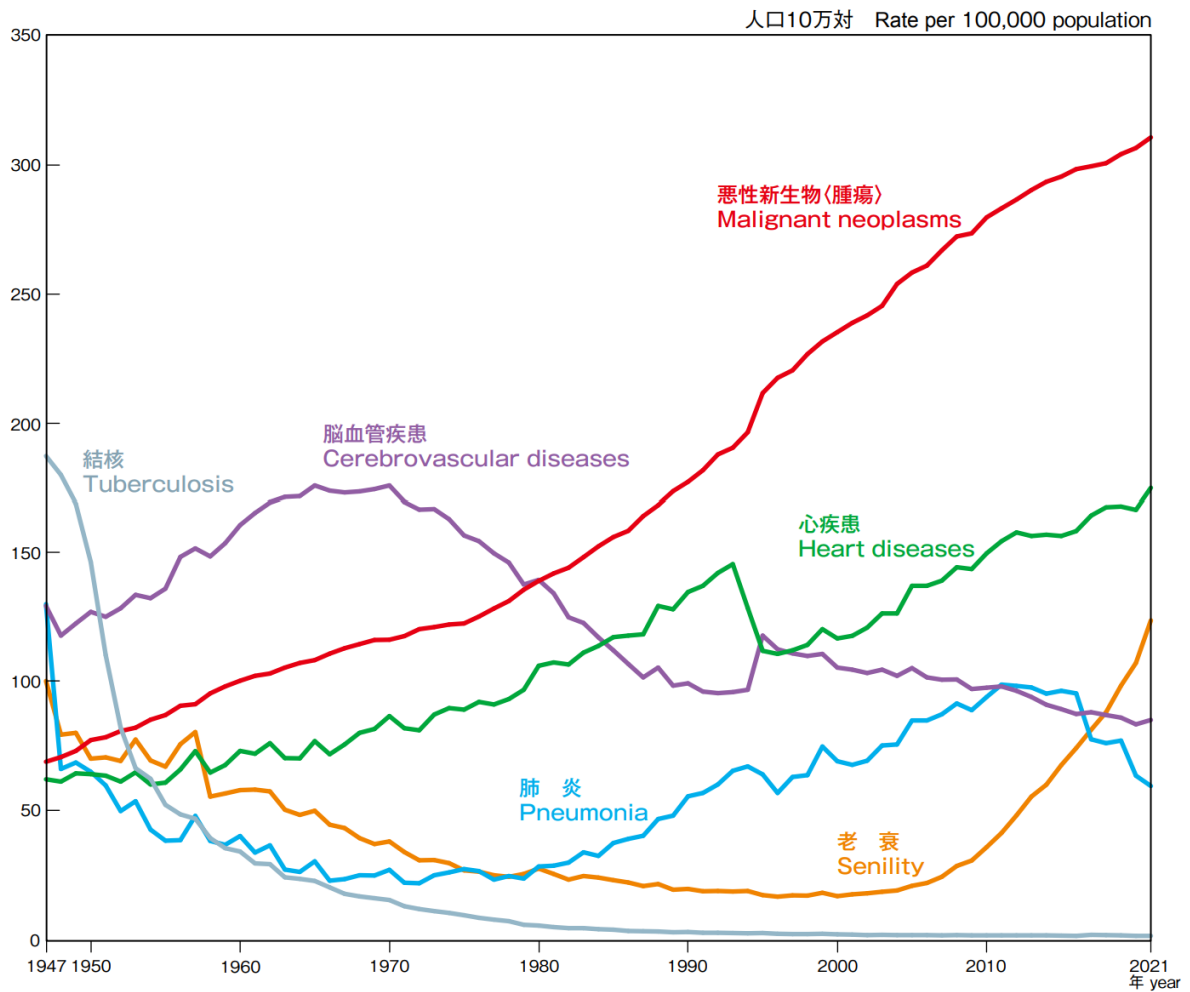


図 1. 主要死因別死亡率年次推移（1947 年～2020 年）

がんの統計 2023 [1]より引用。赤線が悪性新生物による人口 10 万対の死亡率を示しており増加傾向である。

がんは、昭和 56（1981）年から日本人の死亡原因の第 1 位である。政府は、昭和 59（1984）年度より「対がん 10 か年総合戦略」、平成 6（1994）年度より「がん克服新 10 か年戦略」を策定し、がん対策に取り組んできた。その中で、がん対策基本法（平成 18 年法律第 98 号）「第二節：がん医療の均てん化の促進等」に示されているように、専門的な知識及び技能を有する医師その他医療従事者の育成、医療機関の整備などを基本的施策として取り組んできた。

2. がん治療とがん専門薬剤師の役割

日本においては、1999 年より抗がん剤による医療事故が相次ぎ、がん治療に精通したがん専門薬剤師が社会的に必要とされていた。高度化が顕著ながん薬物療法を安全かつ効率的に実施するため、2006 年、（社）日本病院薬剤師会は「がん専門薬剤師認定制度」を発足させた。

がん治療では、集学的治療、即ち、外科治療（手術）、放射線治療、薬物療法、緩和ケアなどを組み合わせた治療が行われる。中でもがん薬物療法は、日進月歩で開発が進んでおり、さらに近年は、免疫チェックポイント阻害薬の出現により、標準治療がめまぐるしく塗り替えられている。がん薬物療法は、患者の Quality of life を維持する目的から、近年は外来で行われることが一般的である。大阪医科薬科大学病院の外来化学療法センターでも、年間 1 万件を超える点滴治療が行われている。がん専門薬剤師は、がん治療全般に専門的な知識を持ち、特にがん薬物療法において、抗悪性腫瘍薬のレジメン管理、処方確認、無菌調製、患者への服薬指導、副作用モニタリングを通じ、チーム医療の一員としてがん患者の安全に大きく寄与している。

がん薬物療法に用いられる抗悪性腫瘍薬は、「細胞障害性抗がん薬」、「内分泌療法薬（ホルモン療法薬）」、「分子標的薬」などに分類される（図 2）。

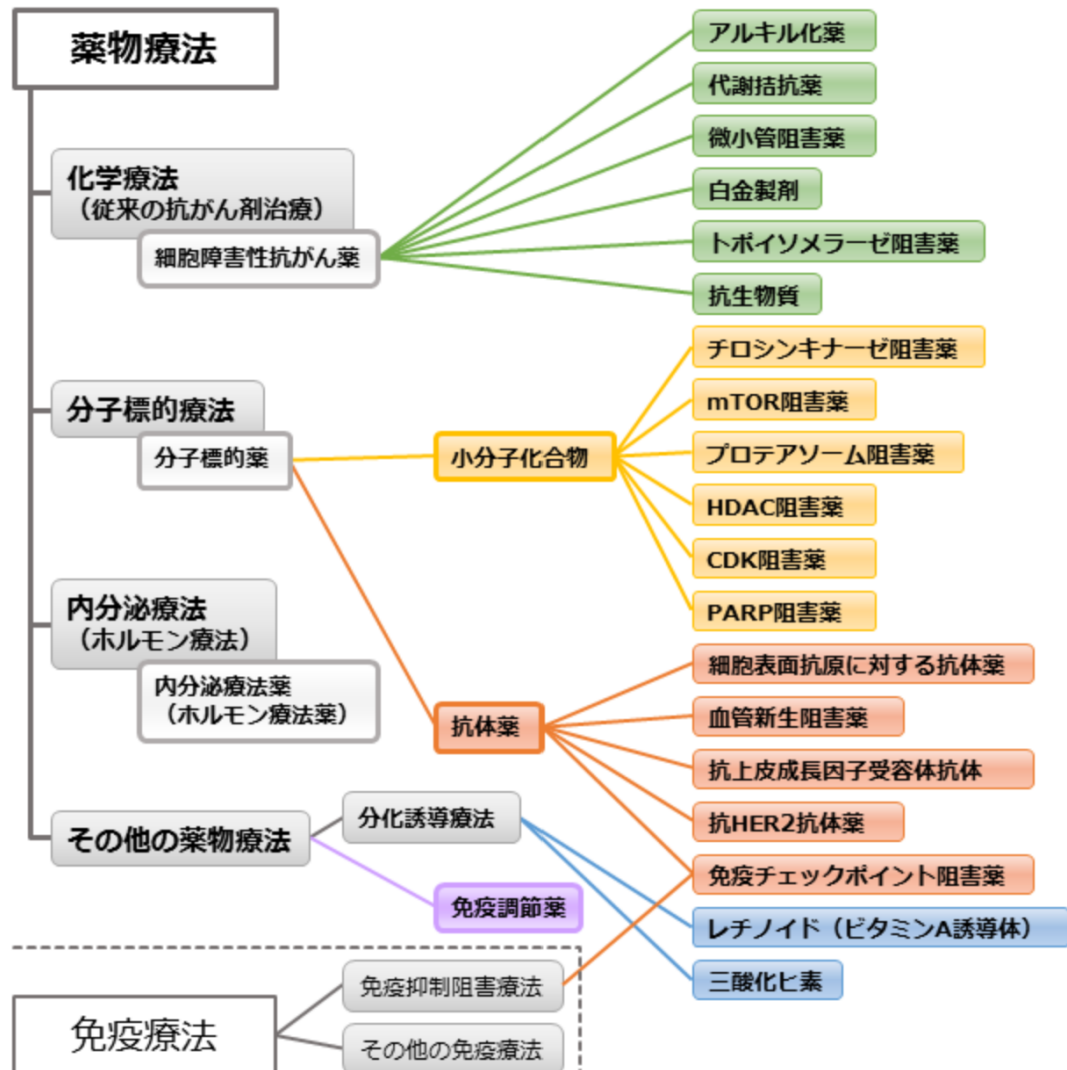


図 2. がん薬物療法に用いられる抗悪性腫瘍薬 [2]

抗悪性腫瘍薬は細胞障害性抗がん薬、分子標的薬、内分泌療法薬、その他に分類される。

がん専門薬剤師には、各種の抗悪性腫瘍薬の特性を理解し、患者へ抗悪性腫瘍薬の効能・効果、投与計画、有害事象の種類とその対策、支持療法や、他の薬を服用している場合は薬物相互作用、日常生活での注意点、抗悪性腫瘍薬曝露の予防方法等について情報提供するとともに、これらの有害事象を早期発見し、有害事象の発生を最小限に抑え、治療効果を十分に発揮できるようなマネジメント能力が必要である。

3. がん薬物療法の有害事象

がん薬物療法の有害事象は、抗悪性腫瘍薬の種類により多様であるが、重篤な有害事象も少なくない。がん薬物療法の有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 により詳細に分類され、グレード評価が行われる。がん薬物療法の有害事象は、骨髄抑制、脱毛、間質性肺炎など投与後、数日から数週間後に現れる有害事象がある一方で、抗悪性腫瘍薬の投与中に起きる有害事象として、アナフィラキシーショックやアレルギー反応、infusion related reaction (IRR)、血管痛などの症状がある。外来化学療法センターでは、分子標的薬による IRR をしばしば経験する。がん患者は、治療が中断し症状が治まっても、次回以降の治療に対して大きな不安を抱くことがある。IRR を効果的に予防することができれば、患者は安心して次回以降の治療に臨むことが可能となると考え、分子標的薬による IRR を研究対象とした。

4. IRR の病態

分子標的薬であるモノクローナル抗体は、様々ながんの治療に使用されている [3-5]。ほとんどのモノクローナル抗体は従来の殺細胞性抗がん薬に比べて毒性が低いため、一般に忍容性が高い [4-6]。しかし、殺細胞性抗がん薬と異なり、モノクローナル抗体は IRR を引き起こす可能性が高い [3-5]。IRR は CTCAE Version 5.0 で「薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応」と定義されており、必ずしもモノクローナル抗体によるものに限らない。

IRR は、その発生機序の違いにより、狭義の IRR と即時型アレルギーとに分類されるが、両者は一部症状が重なり区別が難しいことがある。即時型アレルギーは Immunoglobulin E (IgE) が関与する有害事象であり、白金製剤での発現率が高い。白金製剤に対するアレルギー反応は、一般に即時型アレルギーと一致し、複数回の投与後に発現する。一方、狭義の IRR は、非アレルギー性の反応であり、抗原としての感作を必要とせずに発現するため、ほとんどが初回投与時、かつ投与開始から 24 時間以内に生じる点で異なる。IRR の病態はすべてが解明されているわけではなく、即時型アレルギーとは異なるとされている [7]。その発現メカニズムの仮説として有力視されているものに、モノクローナル抗体投与後の標的細胞からのサイトカイン放出がある。CTCAE Version 5.0 では、これをサイトカイン放出症候群と称し、IRR とは区別して重症度を設定している (表 1)。初回投与時に高頻度で IRR が発現するリツキシマブの報告で

は、投与後 90 分後に血中サイトカイン値が最も上昇し、より高値の症例ほど重症の IRR が発現していた [8]。IRR の一部は標的細胞の溶解により細胞内容物が放出されることによって惹起される。リツキシマブは、造血器腫瘍だけでなく自己免疫疾患にも使用され、海外では関節リウマチにも適応がある分子標的薬であるが、その IRR の発現率は、非ホジキンリンパ腫では 77%、関節リウマチでは 25%と報告されている [9]。関節リウマチでは、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に比べて細胞溶解によるサイトカイン放出が少ないため、IRR が生じにくいと考えられている [10]。

表 1. IRR とサイトカイン放出症候群 (CTCAE Version 5.0 日本語訳 JCOG 版)

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	2	3	4	5	用語の定義
注入にともなう反応 Infusion related reaction	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬、NSAID s ,麻薬性薬剤、静脈内輸液）には速やかに反応する； ≤ 24時間の予防投薬を要する	遷延（例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応
サイトカイン放出症候群 Cytokine release syndrome	全身症状の有無は問わない発熱	輸液に反応する低血圧； <40%の酸素投与に反応する低酸素症	昇圧剤単剤で管理できる低血圧； ≥40%の酸素投与を要する低酸素症	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	サイトカインの放出により引き起こされる、発熱、頻呼吸、頭痛、頻脈、低血圧、皮疹、低酸素症

5. IRR の症状

IRR では、悪寒、発熱、悪心、皮膚の発疹、そう痒などの症状がみられる。ほとんどは軽度であり、重篤な症状がみられる頻度は低い、適切な対応を行わなければ致命的となることもある。IRR の発生率は薬剤によって異なり、主に初回または 2 回目の投与時に発生する [6,11]。グレード 3 または 4 の IRR では気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショック症状を主としたアナフィラキシー様症状として現れることが知られている。しかし、その本態はモノク

ローナル抗体の構造の一部に対する即時型アレルギーの可能性も否定できず [6]、再投与には IRR と即時型アレルギーとの判別が必要である。例えば、発熱や筋肉痛の症状は即時型アレルギーでは稀で IRR に多いとされており、鑑別に有用である。IRR はサイトカイン放出症候群と類似し、アナフィラキシーのような即時型アレルギーとは症状が似ていても、発現機序が異なると考えられている。

6. IRR の予防

一般に、モノクローナル抗体薬の使用に関連した IRR を予防するために、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 (H₁-antihistamine ; H₁AT)、アセトアミノフェン、またはコルチコステロイドの前投与が行われている [3,11]。既報の観察研究では、セツキシマブ治療の前投与としてデキサメタゾンを減量しても IRR の発現率は変化しなかったと報告されており [12]、IRR を予防するための適正な前投与薬についてはさらなる研究が必要と考えられている。

IRR については、詳細な発症機序が明らかにされておらず、薬剤によっても発現頻度は異なり、重篤化する頻度も異なる。一般的にはマウスとのキメラ抗体である薬剤の方が、完全ヒト型抗体よりも抗原性が高く、IRR が起きやすいとされている [13-15]。

投与中に IRR が発生した患者では、IRR が回復した後も症状への不安などから治療継続へ支障を来すこともあり、IRR の予防は重要である。また一方で、IRR 予防のための前投与として使用されている H₁AT による傾眠や、コルチコステロイドによる耐糖能異常などの二次的な有害事象が生じることもある。

そこで、IRR の発現頻度、前投与の有無、リスク因子などの解析を行うことで、安全ながん薬物療法の遂行に貢献することを目的に、第 1 章では、分子標的薬のラムシルマブについて、第 2 章、第 3 章では、同じく分子標的薬のトラスツズマブに着目して研究を行うこととした。

本 論

第1章 ラムシルマブ投与におけるヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬前投与の必要性の検討

第 1 節 緒 言

ラムシルマブは、血管内皮増殖因子受容体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2 ; VEGFR2) に対する完全ヒト型モノクローナル抗体 (IgG1) であり、固形がんの治療薬として開発された。IRR はラムシルマブを投与された患者の 1～7%に発生し、高グレード (グレード 3 および 4) の反応は患者の 1%未満に発生する [16-21]。臨床現場では、ラムシルマブの注入時に IRR が観察されることはほとんどないが、ラムシルマブ治療中の IRR のリスクを低減するために、添付文書では、H₁AT の前投与が推奨されている。実際、米国におけるラムシルマブの添付文書にも、H₁AT はラムシルマブによる IRR を治療するための唯一の抗アレルギー予防的前投与として推奨されると記載されている。しかし、H₁AT は眠気やめまいなどいくつかの有害事象を引き起こす可能性があるため、高齢者や自動車運転が必要な人への使用は慎重に管理する必要がある。現在までのところ、H₁AT を前投与として使用せずにラムシルマブを投与しても安全であることを証明した文献は存在しない。

第 2 節 目 的

固形がん患者における H₁AT 非含有ラムシルマブレジメンの安全性を検討することを目的とし、研究を行った。

第 3 節 方 法

3-1. 対 象

2015 年 6 月 1 日から 2019 年 7 月 7 日までに大阪医科薬科大学病院でラムシルマブを投与された固形がん患者を抽出して、レトロスペクティブにカルテ調査を行った。なお、この研究は大阪医科薬科大学研究倫理委員会の承認を得た (承認番号 : 2849) 。以下の基準を満たした患者を研究対象とした。

- 1) 20 歳以上であること
- 2) Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータスが 0～2 であること
- 3) 組織学的に確定したがん患者であること
- 4) H₁AT を含まないラムシルマブを受けていること

アレルギー疾患により H₁AT を内服している患者を除外し、化学療法の制吐剤目的としてステロイドの使用は許容した。

3-2. 評価方法

1 コース目（ラムシルマブ初回投与時）の注入時の IRR の発現率と総コース数、およびその他の有害事象（アレルギー性およびラムシルマブ関連）について、CTCAE Version 5.0 に従って調査した。

3-3. 投与方法

ラムシルマブの投与量や併用化学療法は、担当医師によって決定された。どの化学療法レジメンにおいても、14 日ごとにラムシルマブ（8 mg/kg）を 1 時間かけて静脈内投与された。

3-4. 統計解析

IRR 発現率の有意性に関する統計解析には、二変量解析、カイ二乗検定、またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。すべてのデータは JMP[®] Pro, version 14（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）で解析し、 $p < 0.05$ を統計的に有意であるとみなした。

第 4 節 結 果

4-1. 対象患者

調査期間中にラムシルマブを投与された患者は 123 例であり、このうち、基準を満たした 58 例をこのレトロスペクティブスタディの対象者として抽出した（図 3）。

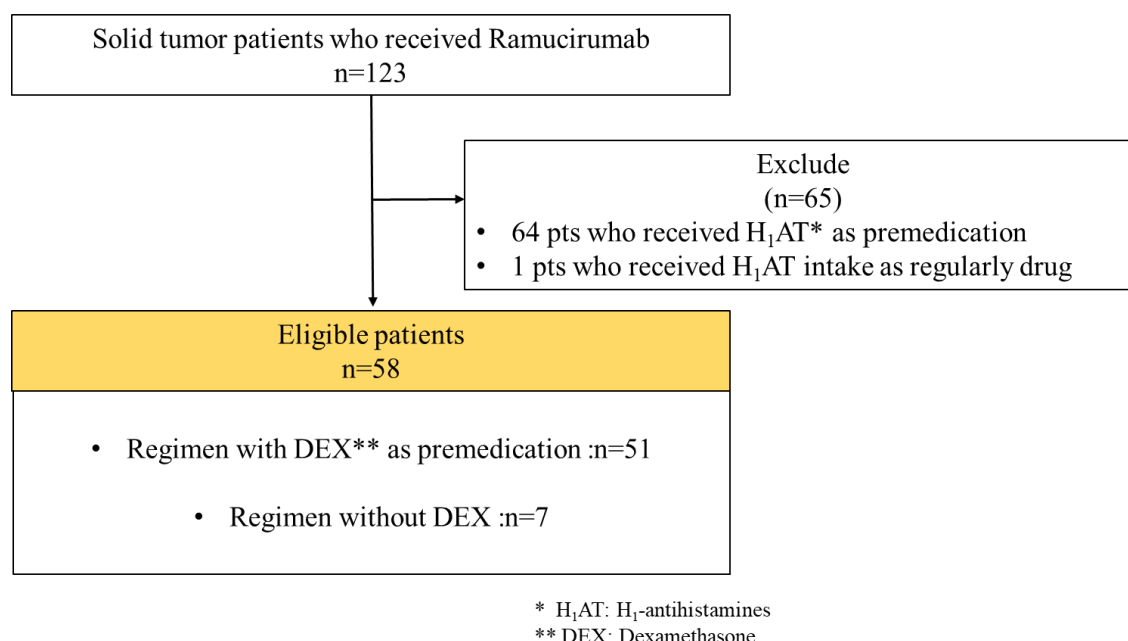


図 3. 適格症例のダイアグラム

ラムシルマブ投与を受けた患者 123 例のうち、H₁AT を投与された患者を除外した 58 例を対象とした。

適格症例 58 例の患者背景を表 2 に示す。年齢中央値は 72 (範囲 : 39-83) 歳、男性が 58.6%、肺がん、胃がん、大腸がんの患者がそれぞれ 48.3%、44.8%、6.9%であった。58 例のうち、51 例の患者が化学療法の制吐薬対策の前投与としてデキサメタゾンの投与を受け、7 例の患者ではデキサメタゾンの投与がなかった (表 3)。化学療法のレジメンはデキサメタゾンの組み合わせと投与量により A~E 群に分類した。レジメン A、B、D、E での前投与はデキサメタゾン 6.6 mg であった。レジメン C では前投与を行わなかった (表 3)。

表 2. 患者背景

Criteria		n=58 (%)
Age	Median (range)	72 (39-83)
Gender		
	Male	34 (58.6)
	Female	24 (41.4)
Origin		
	Lung cancer	28 (48.3)
	Gastric cancer	26 (44.8)
	Colon cancer	4 (6.9)
Performance status		
	0	20 (34.5)
	1	38 (65.5)
History of allergies		
	Medicine	11 (19.0)
	Food	2 (3.4)
	Food & medicine	2 (3.4)
	Not applicable	43 (74.1)
Daily medicine		
	Steroids	5 (8.6)
	Not applicable	53 (91.4)

表 3. ラムシルマブ投与レジメンと前投与

Regimen	n (%)	Premedication	Total infusion
A: Docetaxel + RAM	28 (47)	DEX 6.6 mg	139
B: Nab-Paclitaxel + RAM	18 (31)	DEX 6.6 mg	81
C: RAM monotherapy	7 (12)	-	29
D: FOLFIRI + RAM	4 (8)	DEX 6.6 mg	35
E: Irinotecan + RAM	1 (2)	DEX 6.6 mg	7

RAM: Ramucirumab; FOLFIRI: leucovorin calcium, 5-fluorouracil, and irinotecan;

DEX: dexamethasone.

4-2. ラムシルマブの投与量と IRR の発現

ラムシルマブの総注入回数は 291 回であった。さらに、患者 1 人あたりのサイクル数の中央値は 4（範囲：1～23）サイクル、全患者のラムシルマブ投与量の中央値は 470（範囲：164～892）mg であった。IRR の全発現率は 0%（291 回中 0 回）であった（表 4）。

表 4. ラムシルマブの投与量と IRR の発現

Factors	Results
Total number of ramucirumab infusions	291
Number of cycles per patient, median (range)	4 (1-23)
Ramucirumab dosage, median (range), mg/kg	470 (164-892)
Incidence of IRRs at first cycle, % (95%CI)	0 (0-0.06)
Incidence of IRRs at all cycles, % (95%CI)	0 (0-0.07)

CI: confidence interval; H₁AT: H₁-antihistamines; IRR, infusion related reaction.

4-3. その他の有害事象

ラムシルマブに関連する有害事象について表 5 にまとめた。IRR の発現はなかったが、その他の有害事象は発生した。グレード 3 または 4 の重篤な有害事象として、蛋白尿 (6.9%)、高血圧 (1.7%) および出血 (1.7%) が観察された。

表 5. ラムシルマブによる有害事象

	NC/NA	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All
Proteinuria	39	10 (17.2%)	5 (8.6%)	4 (6.9%)	0	19 (32.8%)
Hypertension	50	0	7 (12.0%)	1 (1.7%)	0	8 (13.8%)
GI perforation	58	0	0	0	0	0
Bleeding	57	0	0	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Pneumonia	57	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)

NC/NA: No change from baseline/no adverse event; GI: Gastrointestinal.

第 5 節 考 察

今回の研究結果より、H₁AT を含まないラムシルマブ投与レジメンを実施された患者のうち、IRR を経験した患者は皆無であることが示された。報告されている各臨床試験における IRR の発現率を表 6 に示す。

表 6. ラムシルマブの各臨床試験と IRR 発現率の比較

Trial	n	All Grades	Grade 3	Grade 4
RAINBOW [17]	327	19 (5.8%)	2 (0.6%)	0
REGARD [18]	236	1 (0.4%)	0	0
RAISE [16]	529	31 (5.9%)	4 (0.8%)	0
REVEL [19]	627	23 (3.7%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
REACH [20]	277	17 (6.1%)	3 (1.0%)	0
REACH-2 [21]	197	13 (6.6%)	0	0
Our study	58	0	0	0

今回得られた結果 (0%) は、RAINBOW 試験 [17] (5.8%)、REGARD 試験 [18] (0.4%)、RAISE 試験 [16] (5.9%)、REVEL 試験 [19] (3.7%)、REACH 試験 [20] (6.1%)、REACH-2 試験 [21] (6.6%) で認められた固形がん患者におけるラムシルマブによる IRR の発現率より低かった (表 6)。RAINBOW 試験 [17] で使用された胃がん患者に対するレジメンは、殺細胞性抗がん薬であるパクリタキセルとラムシルマブの併用療法であり、パクリタキセルの投与前に、デキサメタゾン、H₁AT、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (H₂-antihistamine ; H₂AT) が投与されていた。このレジメンでは、H₁AT は、ラムシルマブによる IRR の予防のために使用されたわけではなく、パクリタキセルによるアレルギー反応の予防のために使用されていた。RAISE 試験 [16] は大腸がんを対象とした試験であり、H₁AT を前投与した患者は 56.9% と報告されている。REGARD 試験 [18] は胃がんを対象とした試験で、ラムシルマブ単剤であったため、制吐剤としてのデキサメタゾンはラムシルマブの前に投与されていなかったにもかかわらず、IRR の発現率は、RAINBOW 試験 [17] や RAISE 試験 [16] よりも低い。一般臨床において、IRR を予防するためにデキサメタゾンと H₁AT の前投与は汎用されている。しかし、その効果は不明であり、適切な投与量も十分には確立されていない。RAINBOW 試験 [17] (5.8%) および RAISE 試験 [16] (5.9%) における IRR の発生率を考慮すると、デキサメタゾンおよび H₁AT の前投与は IRR のリスクを低減させると考えられる。一方、REGARD 試験 [18] では、H₁AT の前投与率は 70.8% で、IRR は 1 例 (0.4%) しか観察されなかった。

他の分子標的薬では、大腸がんの MABEL 試験において、セツキシマブ (マウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体) による IRR の発生率が、H₁AT と

デキサメタゾンを投与した患者に比べ、H₁AT 単独投与患者で高かった（全グレード：25.6% vs. 9.6%；グレード 3/4：4.7% vs. 1.0%）と報告された [22]。パニツムマブ（完全ヒト化モノクローナル抗体）とセツキシマブの前向き研究および後ろ向き研究では、パニツムマブ投与群で IRR の頻度が低いことが示されている [13-15]。今回の結果は、パニツムマブおよびセツキシマブに関するこれまでの報告と同様に、完全ヒト化型モノクローナル抗体はマウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体よりも免疫原性が低いという仮説と一致する。ラムシルマブも完全ヒト型モノクローナル抗体であるため、IRR の発現率は低くなったと考えられた。

IRR の予防としては、H₁AT の *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩が注射薬で使用しやすく、汎用されている。しかし、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を 2 mg 摂取すると集中力が低下し、ウイスキー 90 mL を 3 杯飲むのと同程度に判断力や作業効率が低下するという報告 [23] もある。*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg の静脈内注射は、前頭皮質のヒスタミン H₁ 受容体の 87% に結合し、さらに、血漿中のクロルフェニラミン濃度と中枢神経系のパフォーマンス低下との間には有意な相関があると報告されている [24]。これらの結果から、H₁AT 前投与には眠気やめまいなどの有害事象があるため、高齢者や運転を必要とする人への使用は制限した方がよいことが示唆されている。しかし、H₁AT の前投与を行わないラムシルマブレジメンの安全性については、これまでにほとんど検討されていなかったのが現状である。今回の研究では、H₁AT を前投与しないラムシルマブ単剤療法でも化学療法併用療法レジメンでも IRR は観察されなかったため、H₁AT の前投与の明確な利点は認められなかった。つまり、H₁AT を投与しないラムシルマブレジメンが固形がん患者にとって安全な選択肢となる可能性が示唆された。

しかし、今回の研究にはいくつかの限界がある。まず、今回の研究は単一施設の集団で、サンプル数が少ないレトロスペクティブな非ランダム化研究であり、ラムシルマブレジメンは医師の選択に従って選択されたため、選択バイアスが導入された可能性がある。第二に、ラムシルマブの薬物動態に関するデータは得られていない。第三に、今回の研究では、異なる治療レジメンの患者を対象としたため、前投与の点で相違が生じた。第四に、ラムシルマブの IRR がより多いと報告 [20,21] されている肝細胞がんの患者は含まれていない。これらのことから、今回の研究はレトロスペクティブな分析であるため、データの解釈には注意が必要であり、今後プロスペクティブな研究による確認が必要である。

第 6 節 小 括

H₁AT を前投与しないラムシルマブレジメンは、H₁AT に関連する有害事象を発症するリスクのあるがん患者の治療オプションとして考慮され、安全に投与できる。

第 2 章 トラスツズマブによる Infusion Related Reaction の発現に対するリスク因子解析とデキサメタゾンの予防効果

第 1 節 諸 言

モノクローナル抗体は、IRR を引き起こす可能性があることは既知の事実である。低血圧、気管痙攣、血管浮腫などの重篤な IRR は、発生頻度は低いものの、適切な処置を行わなければ致命的となる [7,25]。IRR の発現率は、使用するモノクローナル抗体の種類や疾患によって異なる。トラスツズマブは、ヒト上皮成長因子受容体 2 型 (human epidermal growth factor receptor type 2 ; HER2) タンパク質に対するヒト化モノクローナル抗体であり、HER2 を過剰発現する固形がんの治療に用いられる [26]。HER2 をコードしている遺伝子である HER2/neu (c-erbB-2) は、1984 年に Schechter らによって初めて発見された [27]。この遺伝子は、早期乳がんの 25-30% [28]、浸潤性乳がんの 10-34% で過剰発現している [27]。HER2 の過剰発現は臨床転帰に悪影響を及ぼすが [29,30]、トラスツズマブの出現により、このような患者の予後は大きく改善した。トラスツズマブは、転移性乳がんにおける単剤療法、および転移性乳がんや早期乳がんにおける化学療法との併用療法で有効性を示し、年齢や予後因子に関係なく、再発率を最大 50% まで有意に低下させたと報告されている [31-34]。

トラスツズマブによる IRR の発現率は、3.4 [35] - 5.9% [36] 程度から最大 40% [6] までと報告によって異なる。トラスツズマブでは、化学療法に伴う重篤な血液毒性は認められず [37]、70 歳以上の患者における安全性プロファイルも良好であるという報告があることから、一般に安全な薬剤であると考えられている [36]。しかし、IRR と心毒性が安全性に関する主な問題であるとされている [32,33,37-40]。市販後のサーベイランスデータに基づくと、Cook らは、乳がん患者の 0.3% がトラスツズマブ使用後に重篤な IRR を経験していると報告している [40]。したがって、臨床医がトラスツズマブ療法を実施する際に IRR の可能性を認識して IRR を予防・管理するプロトコルを用意し、今後の治療への影響を最小限に抑えることが不可欠である。

抗体のヒト化の程度は IRR の発現率に影響するが [41]、モノクローナル抗体に関連する IRR のメカニズムはまだ解明されていない。Byrd らは、リツキシマブにより IRR 発現した患者では、IRR のない患者と比較して、血液中で tumor necrosis factor (TNF) - α 、インターロイキン (interleukin ; IL) -6、IL-8、インターフェロン- γ などのサイトカインレベルが上昇することを報告している [42]。

腫瘍量が多いと、より重篤なサイトカイン放出が促進されることが知られている [8,43]。IRR は初回注入時に発生することが多い [3,6,11,44-46]が、IgE 介在性過敏反応は、事前に感作されていることが必須であるため、モノクローナル抗体の初回注入時には起こらないと予想される。サイトカインは IRR に特徴的なさまざまな症状を引き起こす可能性があり、サイトカイン依存性機序は IgE 介在性過敏症の事前の感作とは無関係であることから、IRR はサイトカイン依存性機序の関与が主であると推測されている [6]。これらは、モノクローナル抗体製剤に対する IRR の病因が、通常の過敏症患者で観察される IgE を介した 1 型アレルギー反応とは異なり、腫瘍細胞破壊によるサイトカイン放出である可能性を示唆している [3,6,7,11,45,47]。

トラスツズマブに関連した IRR の危険因子に関する報告はほとんどない。Thompson らによって評価されたすべての因子のうち、body mass index (BMI) 高値、ステージ IV、および薬剤（ジフェンヒドラミン、メペリジン、ヒドロコルチゾン）投与歴なしは、多変量ロジスティック回帰分析によって IRR の高リスクと有意に関連していた [48]。IRR 予防方法の確立は、患者の安全性の向上に役立つだけでなく、治療時間の遅延、ひいては施設の化学療法センターのスケジューリングにも有益である。トラスツズマブによる IRR の予防と管理は、乳がん罹患率が増加傾向にあることから、ますます重要になってきている [49]。

第 2 節 目 的

乳がん患者におけるトラスツズマブ治療中の IRR の罹患率とリスク因子を明らかにし、デキサメタゾン前投与の予防効果を検証することを目的とした。

第 3 節 方 法

3-1. 研究対象

2017 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までに大阪医科薬科大学病院でトラスツズマブの投与を受けた全患者を抽出した。胃がん患者、HER2 発現の状態および好酸球の情報が欠落している患者、新規トラスツズマブ使用者でない患者は除外した。今回の研究は、大阪医科薬科大学研究倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：2020-175）。

3-2. 結果変数

IRR の重症度は CTCAE Version 5.0 を用いて評価し、トラスツズマブ点滴中、もしくは投与後 24 時間以内にグレード 1 以上の IRR が発現したことをアウトカム指標とした。

3-3. 説明変数

患者は複数回のトラスツズマブの投与を受けていた。解析用データセットではトラスツズマブ 1 回の投与を 1 件のデータとしている。乳がんにおけるトラスツズマブを含む治療は複数回のトラスツズマブの投与を受けるため、解析用データセットには同じ患者のデータが投与回数分存在することになる。すなわち、1 回のトラスツズマブ投与データが患者単位でまとめられ、1 回のトラスツズマブ投与レベルをミクロレベル（レベル 1）、患者レベルをマクロレベル（レベル 2）とした二階層構造となっている。先行研究 [48,50] を参考に、今回の研究では以下の因子を検討した。マクロレベルの変数は、身長、HER2 発現、エストロゲン受容体（estrogen receptor ; ER）・プロゲステロン受容体（progesterone receptor ; PR）の発現、アレルギー歴、ベースラインの好酸球数であり、ミクロレベルの変数は、年齢、病期、転移、併用薬、コース数、体重、BMI、状態（術前、術後、再発進行）、トラスツズマブ投与量、デキサメタゾン投与量、併用抗がん剤であった。対象患者が受けた抗がん剤治療の全レジメンを図 4 に示す。トラスツズマブの前に投与されたデキサメタゾンと併用抗がん剤のみを説明変数として用いた。好酸球数はトラスツズマブの投与毎に測定されていないため、ベースライン値はマクロレベルの変数として使用した。

Order of drug administration	n (%)
Dexamethasone (6.6 mg) → Dcetaxel → Trastuzumab	117 (5.0)
Dexamethasone (6.6 mg) → Dcetaxel → Cyclophosphamide → Trastuzumab	142 (6.1)
Dexamethasone (6.6 mg) → Nab-paclitaxel → Trastuzumab	4 (0.2)
Dexamethasone (8.25 mg) → Paclitaxel → Trastuzumab	31 (1.3)
Pertuzumab → Trastuzumab	624 (26.9)
Pertuzumab → Trastuzumab → Dexamethasone (6.6 mg) → Dcetaxel	242 (10.4)
Pertuzumab → Trastuzumab → Dexamethasone (6.6 mg) → Dcetaxel → Carboplatin	1 (0.0)
Pertuzumab → Trastuzumab → Dexamethasone (6.6 mg) → Dcetaxel → Cyclophosphamide	4 (0.2)
Pertuzumab → Trastuzumab → Dexamethasone (6.6 mg) → Eribulin	8 (0.3)
Pertuzumab → Trastuzumab → Dexamethasone (6.6 mg) → Nab-paclitaxel	70 (3.0)
Pertuzumab → Trastuzumab → Dexamethasone (8.25 mg) → Paclitaxel	11 (0.5)
Trastuzumab	1066 (45.9)

図 4. トラスツマブ投与レジメンと薬剤投与順序

トラスツマブ（青色）よりデキサメタゾン（赤色）が先行投与されたレジメンと、トラスツマブ（青色）より後にデキサメタゾン（灰色）が投与されたレジメン、デキサメタゾンなしのトラスツマブ単独、もしくはペルツマブのみ併用レジメンに分類される。

3-4. 解析処理

マクロレベル変数の身長、HER2 発現、ER・PR の発現、アレルギー歴、ベースライン好酸球数については全体平均中心化を行った。年齢、ステージ、転移、併用薬はミクロレベル変数であるが、集団内の変動がほとんどなかったため、全体平均中心化を適用した。一方、ミクロレベル変数のコース数、体重、BMI、状況（術前、術後、再発進行）、投与量、デキサメタゾン投与量については集団平均中心化を行った [51]。

3-5. 統計分析

解析は以下の手順で実施した。マクロレベルおよびミクロレベルにおける記述統計を算出した。名義変数は度数と割合、連続変数は中央値と四分位範囲（interquartile range ; IQR）を求めた。IRR 発現群と非発現群の背景の比較には、名義変数にフィッシャーの正確検定、連続変数にウィルコクソンの順位和検定

を用いた。ステージ、投与量、デキサメタゾンの順序変数には Cochran-Armitage trend test により IRR 発現割合の傾向検定を行った。本データは階層構造を持つため、級内相関係数により観測値の独立性を評価した。その後、本データの階層構造を考慮して IRR 発現のマクロレベルおよびミクロレベルの独立リスク因子を特定するために、マルチレベルロジスティック回帰分析により null model を含めた 4 つのモデルを検証した。モデル 0、null model は目的変数および説明変数を持たないモデルで、級内相関係数を求めるために行った。モデル 1 にはミクロレベル変数、モデル 2 にはマクロレベル変数、モデル 3 にはミクロレベルおよびマクロレベルの両方の変数を組み入れた。説明変数の候補の選定には単変量解析による p 値、先行研究、および医学的背景を考慮した。モデル適合度の比較に Akaike's information criterion (AIC)、Bayesian information criterion (BIC)、および尤度比検定を用いた。Variance inflation factors (VIFs) は 10 以上を多重共線性の存在を示す根拠とした。全ての p 値は両側検定で行い、有意水準は 5% に設定した。R version 4.0.2 (R Development Core Team, Vienna, Austria) を用いて解析した。

第 4 節 結 果

4-1. 適格患者

対象期間中にトラスツマブを投与された 229 例の患者のうち、176 例が組み入れ基準を満たし、評価可能な 2,320 回の投与を受けた。HER2 情報の欠落 ($n=1$)、好酸球値情報の欠落 ($n=11$)、および 2017 年 1 月 1 日以前にトラスツマブの初回注入が行われた症例 ($n=41$) を除外した (図 5)。

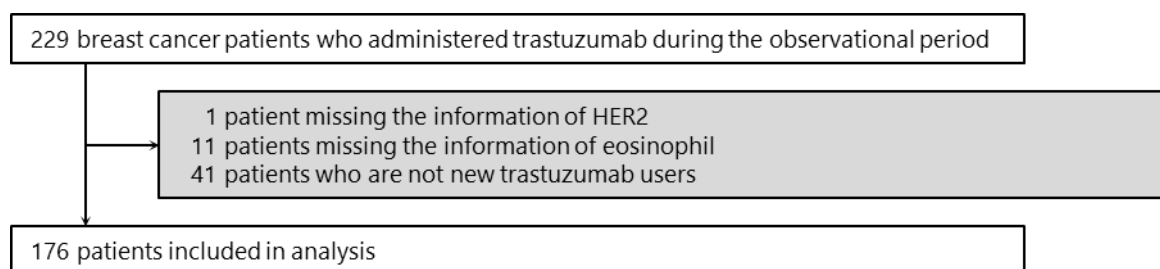


図 5. 適格症例のダイアグラム

対象期間内にトラスツズマブと投与した 229 例の患者のうち、53 例を除外した 176 例を解析対象とした。

4-2. 患者背景

今回の研究の患者背景を表 7 に示す。適格患者 176 例の年齢中央値は 56 歳 (IQR、48-69 歳) であり、ほとんどの患者はステージ I～III (85.8%) であった。対象患者には薬剤や食物にアレルギーを有する患者も含まれていた。

表 7. 患者背景

Characteristics	Overall
Patients, n (%)	176 (100)
Age, year, median (IQR)	56 (48–69)
Sex, n (%)	
Female	176 (100)
Male	0 (0)
Height, m, median (IQR)	1.57 (1.52–1.60)
BW, kg, median (IQR)	55 (50–60)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	22.1 (20.0–25.1)
Eosinophil count, /μL, median (IQR)	86 (36–155)
HER2, n (%) ^a	
1+	1 (0.6)
2+	62 (35.2)
3+	113 (64.2)
ER positive, n (%)	123 (69.9)
PR positive, n (%)	85 (48.3)
Stage, n (%)	
I	34 (19.3)
II	97 (55.1)
III	20 (11.4)
IV	25 (14.2)
Metastasis, n (%)	25 (14.2)
Status, n (%)	
Preoperative	63 (35.8)
Postoperative	88 (50.0)
Recurrent progression	25 (14.2)
History of allergies, n (%) ^b	
Any	83 (47.2)
Drug	30 (17.0)
Food	27 (15.3)
Contrast media	14 (8.0)
Pollinosis	32 (18.2)

BMI, body mass index; BW, body weight; ER, estrogen receptor;

HER2, human epidermal growth factor receptor type 2;

IQR, interquartile range; PR, progesterone receptor.

a: HER2 status was determined using the immunohistochemical method.

b: The total is not 100% because there were patients who were not applicable or had multiple applicable cases.

4-3. トラスツマブ投与順序

今回の研究でトラスツマブを投与された患者における併用薬を含めた投与順は図 4 に示した通りで、デキサメタゾンをトラスツマブの前に投与されているレジメンでは、殺細胞性の抗悪性腫瘍薬が併用されており、デキサメタゾンは制吐目的で投与されている。また、ペルツマブ併用のレジメンについては、その臨床試験の投与順序に従い、抗悪性腫瘍薬の前にトラスツマブが投与されているため、制吐目的のデキサメタゾンはトラスツマブ投与後に投与されていた。トラスツマブ単独投与は 1,066 回 (45.9%) であり、デキサメタゾンは投与されていなかった。

4-4. IRR の詳細

IRR の症状を表 8 に、IRR の発現とリスク因子解析（ミクロレベル）を表 9 に示す。176 例の患者のうち 58 例 (33.0%) が IRR を経験し、IRR は総投与回数 2,320 回のうち 80 回 (3.4%) で発生した。2,320 回のトラスツマブ点滴のうち 294 回 (12.7%) では、同時化学療法による悪心の有害事象を予防するために、デキサメタゾンをトラスツマブ点滴前に投与されていた。69 件の IRR 発現が 3 週毎の初回投与量 8 mg/kg 投与中に発生しており (69/271 件、25.5%)、毎週投与の初回投与量 4 mg/kg では IRR は発現しなかった (2 例中 0 例、0%)。6 mg/kg を 30 分間維持投与したときの IRR は 11 例 (2,025 例中 11 例、0.5%) であり、ほとんどの反応は初回投与時に発現した (58 例中 53 例、91.4%) ことが分かる。出現した症状は、悪寒 (n=57)、経皮的動脈血酸素飽和度 (percutaneous oxygen saturation ; SpO₂) 低下 (n=8)、呼吸困難 (n=7)、低血圧 (n=1)、発熱 (n=35)、悪心 (n=19)、振戦 (n=25)、嘔吐 (n=6) などであった。全体として、ほとんどの症状はグレード 1 または 2 であった (80 例中 79 例、98.8%)。トラスツマブに対する IRR は、点滴の一時中止および/または非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) などの支持薬の投与により軽快したが、1 例のみグレード 3 の IRR を経験した。トラスツマブによる IRR は点滴後中央値 60 分 (IQR、45-70 分) で発現した。トラスツマブにより IRR が発現した患者では、症状が消失するまで化学療法センターでさらに時間を費やした。

表 8. IRR の症状

Characteristics	Overall
Frequency of dose, n (%)	2320 (100)
IRR, n (%)	
Grade 1	37 (1.6)
Grade 2	42 (1.8)
Grade 3	1 (0.0)
All Grade	80 (3.4)
Onset time, minutes, median (IQR)	60 (45–70)
Symptom, n (%)	
Chill	57 (2.5)
Decrease in SpO ₂	8 (0.3)
Dyspnea	7 (0.3)
Hypotension	1 (0)
Pyrexia	35 (1.5)
Nausea	19 (0.8)
Shivering	25 (1.1)
Vomiting	6 (0.3)

IQR, interquartile range; IRR, infusion-related reaction;
SpO₂, percutaneous oxygen saturation.

表 9. IRR の発現とリスク因子解析（マイクロレベル）

Characteristics	Overall	Incidence	Non-incidence	p-value
Patients, n (%)	176 (100)	58 (33.0)	118 (77.0)	
Frequency of dose, n (%)	2320 (100)	80 (3.4)	2240 (96.6)	
Course, median (IQR)	8 (4–14)	1 (1–4)	9 (4–14)	<0.001*
Age, year, median (IQR)	56 (47–67)	55 (47–66)	56 (47–68)	0.762
BW, kg, median (IQR)	54 (50–60)	56 (50–61)	54 (49–60)	0.126
BMI, kg/m ² , median (IQR)	21.8 (19.6–24.8)	22.2 (19.9–24.9)	21.8 (19.6–24.8)	0.407
Stage, n (%)				0.021*
I	481 (20.7)	9 (1.9)	472 (98.1)	
II	1235 (53.2)	45 (3.6)	1190 (96.4)	
III	283 (12.2)	9 (3.2)	274 (96.8)	
IV	321 (13.8)	17 (5.3)	304 (94.7)	
Stage, n (%)				0.195
I or II	1716 (74.0)	54 (3.1)	1662 (96.9)	
III or IV	604 (26.0)	26 (4.3)	578 (95.7)	
Metastasis, n (%)	321 (13.8)	17 (5.3)	304 (94.7)	0.067
Status, n (%)				<0.001*
Preoperative	269 (11.6)	25 (9.3)	244 (90.7)	
Postoperative	1729 (74.5)	38 (2.2)	1691 (97.8)	
Recurrent progression	322 (13.9)	17 (5.3)	305 (94.7)	
Dose, mg/body, median (IQR)	328 (300–378)	425 (382–482)	327 (300–368)	<0.001*
Dose, n (%)				<0.001*
2 mg/kg	22 (0.9)	0 (0)	22 (100)	
4 mg/kg	2 (0.1)	0 (0)	2 (100)	
6 mg/kg	2025 (87.3)	11 (0.5)	2014 (99.5)	
8 mg/kg	271 (11.7)	69 (25.5)	202 (74.5)	
Dexamethasone iv, n (%)				0.212
0 mg	2026 (87.3)	73 (3.6)	1953 (96.4)	
6.6 mg	263 (11.3)	7 (2.7)	256 (97.3)	
8.25 mg	31 (1.3)	0 (0)	31 (100)	
Dexamethasone iv, n (%)	294 (12.7)	7 (2.4)	287 (97.6)	0.391
Glucocorticoids po, n (%)	22 (0.9)	0 (0)	22 (100)	1.000
NSAIDs, n (%)	84 (3.6)	6 (7.1)	78 (92.9)	0.067
Acetaminophen, n (%)	11 (0.5)	2 (18.2)	9 (81.8)	0.053
H ₁ AT, n (%)	148 (6.4)	2 (1.4)	146 (98.6)	0.238
Anticancer drug, n (%)				
Cyclophosphamide	142 (6.1)	1 (0.7)	141 (99.3)	0.090
Docetaxel	259 (11.2)	7 (2.7)	252 (97.3)	0.590
Nab-paclitaxel	4 (0.2)	0 (0)	4 (100)	1.000
Paclitaxel	31 (1.3)	0 (0)	31 (100)	0.625
Pertuzumab	960 (41.4)	50 (5.2)	910 (94.8)	<0.001*

BMI, body mass index; BW, body weight; H₁AT, H₁-antihistamine; IQR, interquartile range; Nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs. *, $p < 0.05$.

4-5. デキサメタゾンの IRR 予防効果

Null model により級内相関係数は 0.36 であったため、階層構造を考慮した解析が必要と判断した [52]。図 6 に、単変量ロジスティック回帰分析で得られた IRR 発症の未調整リスクを示す。単変量解析の結果、ステージIV（オッズ比、OR=2.72 ; 95%信頼区間 (confidence interval ; CI) 、1.13-6.55 ; $p=0.026$)、術前（OR=4.74 ; 95%CI、2.18-10.31 ; $p<0.001$)、トラスツズマブ投与量 (mg/kg ; OR=58.8 ; 95%CI、22.0-157.0 ; $p<0.001$)、好酸球数 (/ μL ; 100 単位あたり ; OR=1.30 ; 95%CI、1.04-1.63 ; $p=0.020$) は、IRR のリスク増加と有意に関連していた。

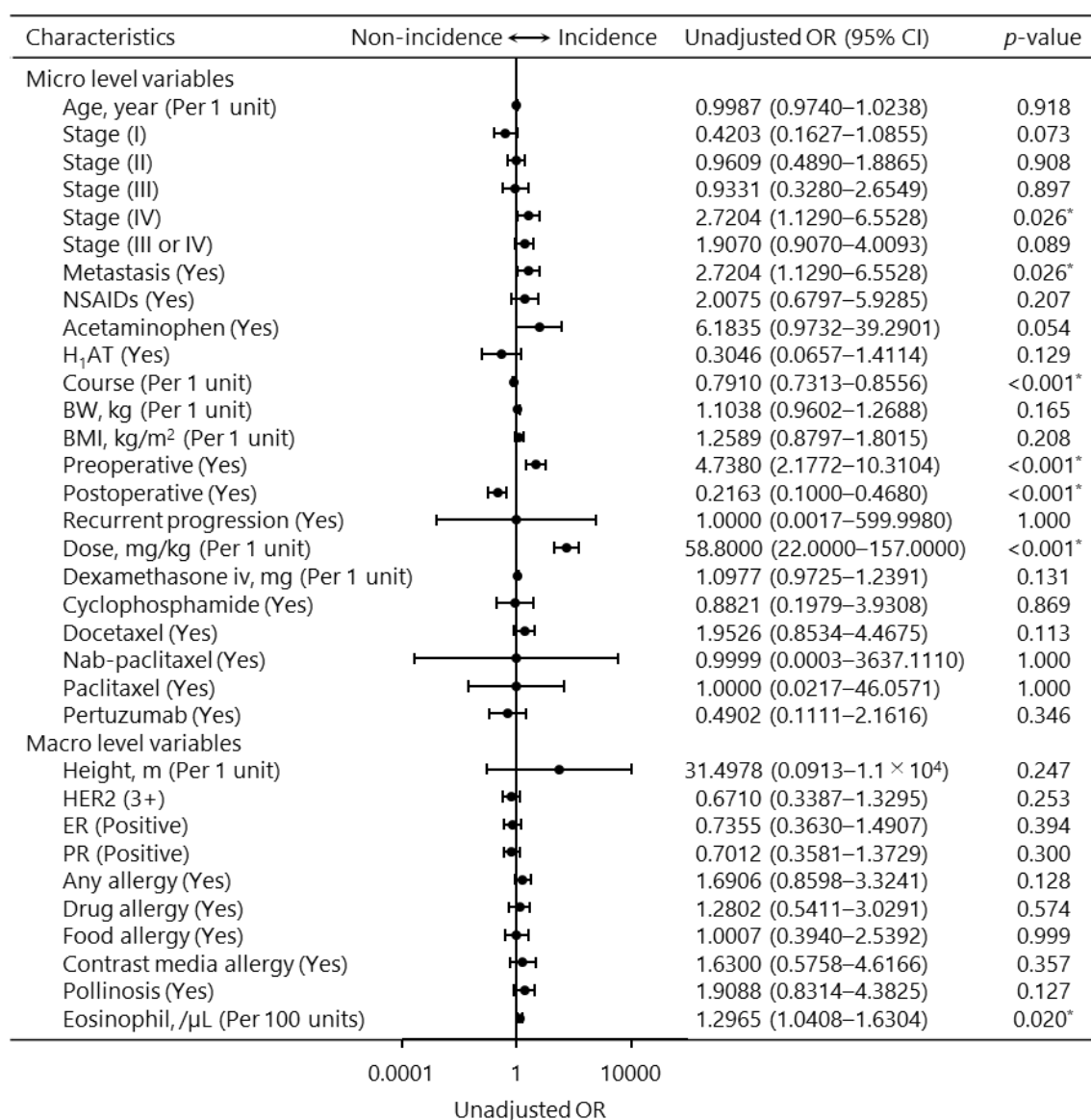


図 6. トラスツズマブによる IRR 発現リスク (単変量ロジスティック回帰分析)

各項目における OR が 1 以上の場合に IRR の発現リスクが高く、1 以下の場合に IRR の発現リスクが低い。BMI, body mass index; BW, body weight; CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; H₁AT, H₁-antihistamines; HER2, human epidermal growth factor receptor type 2; Nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; OR, odds ratio; PR, progesterone receptor. *, $p < 0.05$.

多変量ロジスティック回帰分析の結果を図7に示す。ミクロレベルの変数を用いたモデル1では、デキサメタゾンと単変量解析で統計的に有意であった4つの共変量が多変量解析に含まれた。デキサメタゾンの前投与は、トラスツズマブによる IRR のリスクを有意に低下させることが判明した。マクロレベルの変数を用いたモデル2では、ベースラインの好酸球数が多いほど IRR リスクが高くなった。ミクロレベルおよびマクロレベルの変数、デキサメタゾン、および単変量解析で統計的に有意であった5つの共変量を組み込んだ最終的なモデル3では、デキサメタゾンの前投与が IRR リスクを低下させた。デキサメタゾンの前投与は、トラスツズマブによる IRR の抑制因子であることが判明した (OR=0.61 ; 95%CI, 0.43-0.85 ; $p=0.003$)。さらに、術前の状態 (OR=38.9 ; 95%CI, 5.4-278.7 ; $p<0.001$) とトラスツズマブの高用量 (mg/kg ; 1単位あたり ; OR=60.6 ; 95%CI, 20.1-182.9 ; $p<0.001$) は IRR の独立した危険因子であった。VIF はすべてのモデルで2未満であり、説明変数間の多重共線性は認められなかった (最大=1.83 ; 最小=1.02)。

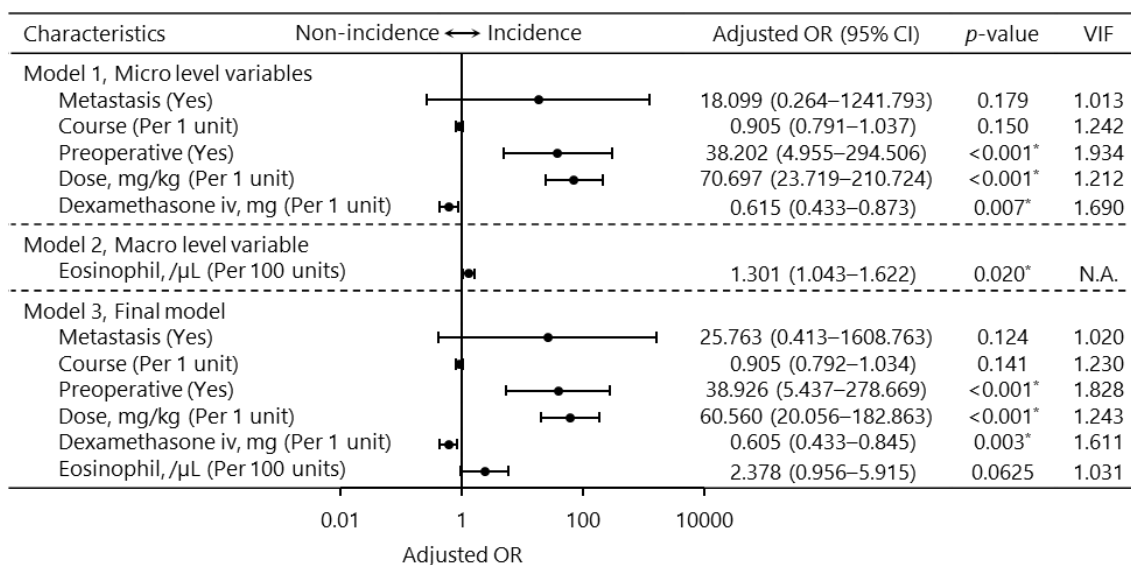


図7. トラスツズマブによる IRR 発現リスク (多変量ロジスティック回帰分析)

モデル1ではミクロレベルの変数を、モデル2ではマクロレベルの変数、モデル3は、ミクロレベル、マクロレベル、単変量解析で有意であった5項目を変数とした。

CI, confidence interval; N.A., Not applicable; OR, odds ratio; VIF, variance inflation factor. *, $p<0.05$.

4-6. 適合度検定

モデルに対するデータの適合性を比較した結果を表 10 に示す。AIC、BIC、または尤度比検定の結果から、ミクロレベルの変数を含むモデル 1 と 3 では適合度が高かった。

表 10. 適合度検定

Model	NP	AIC	BIC	Log-L	D	χ^2	Df	p-value
Null model	2	671	683	-334	667			
Model 2	3	668	685	-331	662	5.39	1	0.020*
Model 1	7	407	447	-196	393	269.01	4	<0.001*
Model 3	8	405	451	-194	389	3.81	1	0.051

AIC, Akaike's information criterion; BIC, Bayesian information criterion; D, deviance; Df, degree of freedom; Log-L, log-likelihood; NP, number of parameters. *, $p < 0.05$.

第 5 節 考 察

デキサメタゾンの前投与が IRR の発生率を減少させた今回の結果（最終モデル OR=0.61 ; 95%CI, 0.43-0.85 ; $p=0.003$ ）（図 7）より、HER2 陽性乳がん患者においてデキサメタゾンの前投与がトラスツズマブによる IRR の予防に有効であることが示唆された。著者の知る限り、デキサメタゾンの前投与がトラスツズマブによる IRR の予防に有効であることを示した最初の研究である。リウマチ性疾患で起こる血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）は、グルココルチコイド、IL-1 遮断薬、シクロスポリン A で治療される [53,54]。グルココルチコイドは、過剰なサイトカイン産生を特徴とする成人発症ステイル病に対する第一選択薬であり続けている [55]。これらの事実に基づけば、もしトラスツズマブによる IRR がサイトカイン放出によるものであれば、デキサメタゾンがトラスツズマブによる IRR の予防に有効であるという今回の研究の結果は矛盾しない。以前の観察研究では、セツキシマブ治療の前投与として全患者に H₁AT（*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg）を静脈内投与し、制吐薬としてデキサメタゾン 6.6 mg を前投与したところ、IRR の発現リスクを低下させている [56]。今回の研究におけるデキサメタゾンの前投与は、トラスツズマブと併用する他の化学療法レジメンに対する制吐剤として意図されたものであり、その用量は 6.6 mg または 8.25 mg であった。これらの所見から、制吐剤として使用されるデキサメタゾンの用量は、セツキシマブおよびトラスツズ

マブによる IRR の減少に有効であることが示唆される。しかし、トラスツズマブ単剤療法など、従来はデキサメタゾンの前投与を必要としなかったレジメンに前投与を追加した場合の情報はほとんどない [48]。不必要な前投与はデキサメタゾンによる有害事象を誘発するだけであるため、IRR リスクの高い患者を特定し、デキサメタゾンの前投与の必要性を判断する必要がある。例えば、術前患者や初回投与の高用量のトラスツズマブを投与される患者は、トラスツズマブによる IRR を発症するリスクが高いため、デキサメタゾンによる前投与が必要となる可能性がある。以前の観察研究では、セツキシマブ誘発性 IRR の予防において、デキサメタゾンの用量が 6.6 mg と 13.2 mg との間で差がないことが判明している [12]。今回の結果では、デキサメタゾン 1 mg あたりのオッズ比は 0.61 であり、8 mg を前投与した場合のオッズ比は 0.02 となる。つまり、IRR 発現リスクは、デキサメタゾン 8mg を投与することで 50 分の 1 であることが示された。しかしながら、デキサメタゾンの至適投与量を決定するためには、さらなる研究が必要である。

また、キメラ化モノクローナル抗体であるリツキシマブ投与後の IRR に関してもいくつか報告されている。リツキシマブ投与後の IRR の発現頻度は、関節リウマチ患者よりも腫瘍患者で高い [9,57]。血中に多数の腫瘍細胞が存在する患者にリツキシマブを投与すると、初期の IRR が重篤化する可能性が高くなる可能性がある [8,43]。B 細胞リンパ腫患者におけるリツキシマブに対する IRR については、多変量ロジスティック回帰分析により、低悪性度リンパ腫 (OR=2.81 ; $p=0.017$) と Bulky mass 病変 (OR=2.52 ; $p=0.037$) が独立した危険因子であると報告されている [58]。今回の研究では、術前患者とトラスツズマブの高用量投与患者で IRR のリスクが高かった (図 7)。術前の状態は、がん状態であることより腫瘍量が多いことを反映し、一方、トラスツズマブ投与量が多いことは、破壊される腫瘍細胞数が多いことを意味する。過去の報告と今回の結果は、腫瘍量が多く、サイトカイン放出の多い患者に IRR が発現しやすいことを意味しており、一致している。一方、術後補助化学療法としてトラスツズマブを投与された患者では、術前患者に比べて体内の腫瘍細胞の数が少ないため、サイトカインの放出量が少なく、術後の免疫機能障害が IRR リスクを低くしていると考察できる。今回の研究の結果は、乳がんにおけるトラスツズマブ療法において、術前および初回投与、高用量投与患者は IRR のリスクが高いことを示唆している。

Thompson らによる研究で評価されたすべての因子のうち、BMI 高値、ステージ IV、薬剤 (ジフェンヒドラミン、メペリジン、ヒドロコルチゾン) 投与歴なしは、乳がん患者におけるトラスツズマブに関連した IRR の高リスクと有意

に関連していた [48]。対照的に、今回の研究結果では、BMI は IRR と関連していなかった。これらの研究の違いは、BMI の分布の違いに起因すると考えられる。ベースライン時の BMI (kg/m^2) <18.5、18.5-24.9、25.0-29.9、30 \leq の患者数は、先行研究ではそれぞれ 0、60、55、82 例であったのに対し、今回の研究ではそれぞれ 17、113、36、10 例であり、BMI が明らかに低い方に偏って分布していた。

今回の研究結果では、IRR の全発現率は 3.4%であった。ほとんどの IRR は初回投与時に発生した (58 例中 53 例、91.4%)。トラスツズマブによる IRR の発現率は比較的高く、3.4% [35] から 5.9% [36] 程度、最大では 40% [6] と報告されている。今回の研究における IRR の発現率は低かったが、報告によって IRR の発現率に幅があるのは、併存疾患や前投与の使用方法の違いによるものかもしれない [46]。トラスツズマブの使用は唾液腺がんや大腸がんにも適応拡大されており、今後、病態による IRR 発現の違いを検討する必要がある。

トラスツズマブの皮下注製剤は研究当時の日本では入手不可能であり、IRR に対する安全性は静注製剤とは異なる可能性があった。2023 年 11 月 22 日に薬価収載となり、今後日本での使用が開始となる予定である。Jackisch ら [59] は、トラスツズマブ皮下注 600 mg の固定用量は、有効性、安全性ともに静脈内投与と同等であったと報告している。Sanctis ら [60] は、トラスツズマブの皮下投与は静脈内投与と比較して心毒性に対する安全性プロファイルが優れていると報告している。HannaH 試験 [61] では、トラスツズマブ皮下注製剤を使用した場合 (297 例中 142 例、47.8%)、静脈内投与製剤を使用した場合 (298 例中 111 例、37.2%) に比べ、すべてのグレードの投与関連反応 (administration related reaction : ARR) の発現頻度が高かったと報告している。トラスツズマブ皮下注製剤は、ARR の発現率が高いこと、固定用量であるため低体重患者に対する安全性が低いこと、ARR の晩期発現リスクが高いことなどが懸念されるため、皮下注製剤による ARR の抑制におけるデキサメタゾンの前投与の効果は検討に値する。

今回の研究にはいくつかの限界がある。第一に、発生した IRR がトラスツズマブによるものか他の化学療法によるものかを区別することができない。この影響を最小化するため、トラスツズマブの IRR のほとんどはトラスツズマブ投与中または投与開始後 2 時間以内に起こると報告されている [6] ことから、トラスツズマブ点滴中に発症した症状のみを IRR とみなした。Emery らの研究で、グルココルチコイドによる前処置は関節リウマチの治療におけるリツキシマブの 24 週間レジメンの有効性に影響を与えないことが示されている [62] が、乳がんにおけるトラスツズマブの有効性に対するグルココルチコイドの前投与の

影響に関しては、そのようなエビデンスは得られていない。しかし、BT-474 乳がん細胞を用いた研究では、デキサメタゾンがトラスツズマブの増殖抑制効果を少なくとも部分的に阻害することが示唆されている [63]。第三に、今回の研究で使用されたデキサメタゾンの割合は低く、その使用が制吐目的であったため、デキサメタゾンが IRR を抑制するかどうかは、今回の研究の結果だけで結論づけることはできない。第四に、バイアスが影響した可能性があげられる。選択バイアスに関しては、通常、併存疾患のある患者、予後不良の患者、治療抵抗性の患者は専門施設に集中する傾向がある。大学病院での単一施設研究である今回の研究では、そのような患者が多く含まれている可能性があるため、この結果の一般化の可能性については考慮が必要である。一方、検出バイアスに関しては、これは後方視的観察研究であるため、デキサメタゾンの有無が医師などによる IRR 症状の検出に影響を与える可能性は低い。したがって、転帰に関する検出バイアスは小さい可能性がある。

第6節 小 括

乳がん治療におけるトラスツズマブの IRR を予防する方法を検討するため、デキサメタゾンの前投与に予防効果があると仮定して患者背景を調整したモデルを解析したところ、デキサメタゾンの前投与はトラスツズマブの IRR の予防に有効であることが示唆された。しかし、デキサメタゾンによって誘発される有害事象のリスクやトラスツズマブの効果への影響に関する情報が不足している現状では、この研究の結果のみでデキサメタゾンの前投与を無条件に推奨することは現実的ではない。術前患者や初回投与、高用量のトラスツズマブを投与されている患者など、IRR リスクの高い患者を選択し、デキサメタゾンを最小量に制限して IRR リスクを下げるのが理想である。デキサメタゾンを追加することによる点滴時間の延長や、デキサメタゾンによる有害事象のリスクが高い患者への投与は避ける必要がある。IRR を予防するためのデキサメタゾンの至適投与量、および乳がんにおけるトラスツズマブの有効性に対するデキサメタゾンの影響を明らかにするためには、今後の研究が必要である。

第3章 トラスツズマブによる Infusion Related Reaction の発現に対するデキサメタゾンの予防効果の検証

第1節 諸言

現在、がん化学療法は外来腫瘍化学療法診療料 1 の算定条件として、「化学療法のレジメン（治療内容）の妥当性を評価し、承認する委員会を開催していること。」と定められている。そのため、がん化学療法は多くの施設でレジメン管理されており、支持療法を含むすべての薬剤の投与量、投与順などがレジメンで管理されている。第2章において、トラスツズマブによる IRR がデキサメタゾンの前投与により予防できる可能性を示唆する知見を得た [64] ため、トラスツズマブを含むレジメンについて投与順の整備を行った。トラスツズマブ併用のレジメンは殺細胞性抗悪性腫瘍薬の投与後にトラスツズマブを投与していたが、ペルツズマブ併用レジメンについては、臨床試験のプロトコルと同様に、殺細胞性抗悪性腫瘍薬の投与前にペルツズマブとトラスツズマブを投与していた。そのため、殺細胞性抗悪性腫瘍薬の制吐目的で投与されるデキサメタゾンは、トラスツズマブの投与後に投与されていた。2022年9月より、トラスツズマブを含むレジメンの投与順を入れ替え、トラスツズマブの前にデキサメタゾンが投与されるようレジメン内容の変更を行った（図8）。

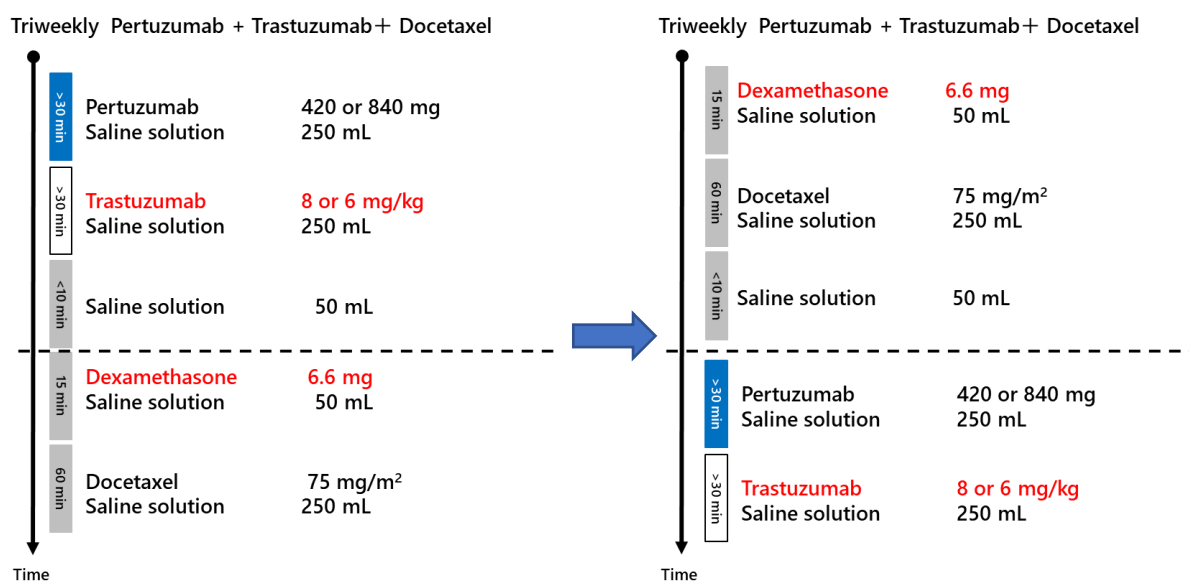


図 8. Triweekly Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel レジメンの投与順の変更

トラスツズマブ→デキサメタゾン→ドセタキセルの順に投与していたのを、デキサメタゾン→ドセタキセル→トラスツズマブの順へ変更した。

第 2 章における研究では、トラスツズマブ初回投与量で有意に IRR の発現率が高かったことから、今回の研究では、トラスツズマブの初回投与のみを対象とし、併用薬、レジメンを統一して研究計画を立案した。乳がん治療で汎用される Triweekly Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel の 1 コース目を施行された患者を対象とし、レジメン投与順の変更前と変更後でトラスツズマブの IRR の発現率に差があるかどうかを確認することとした。

第 2 節 目 的

デキサメタゾンをトラスツズマブの投与前に投与した場合に、トラスツズマブによる IRR の発現が予防できるかどうかを検証することを目的とした。

第3節 方 法

3-1. 研究対象

2021年9月1日から2023年8月31日までに大阪医科薬科大学病院で Triweekly Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel レジメンを使用した患者を抽出した。2021年9月1日から2022年8月31日までは、トラスツズマブ投与後にデキサメタゾンを投与し（以下、Tmab→DEX 群）、2022年9月1日から2023年8月31日までは、トラスツズマブ投与前にデキサメタゾンを投与した（以下、DEX→Tmab 群）。過去にトラスツズマブによる治療歴のある患者は除外した。今回の研究は、大阪医科薬科大学研究倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：2022-167）。

3-2. 結果変数

IRR の重症度は CTCAE Version 5.0 を用いて評価し、Triweekly Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel 1 コース目のトラスツズマブ点滴中、もしくは投与後 24 時間以内にグレード 1 以上の IRR が発現したことをアウトカム指標とした。

3-3. 説明変数

先行研究 [48,50]を参考に、今回の研究では以下の因子を検討した。すなわち、デキサメタゾンの前投与（6.6 mg）、年齢、身長、体重、BMI、ステージ、状況（術前、術後、再発進行）、ER・PR の発現、HER2 発現、Ki-67、総ビリルビン、alanine aminotransferase（ALT）、aspartate aminotransferase（AST）、クレアチニンクリアランス、好酸球数、アレルギー歴、併用薬（グルココルチコイド、H₁AT、NSAIDs）とした。

3-4. 統計分析

解析は以下の手順で実施した。名義変数は度数と割合、連続変数は中央値と四分位範囲を求めた。患者背景の比較には、名義変数にフィッシャーの正確検定、連続変数にウィルコクソンの順位和検定を用いた。デキサメタゾンの前投与の有無による IRR 発現割合の比較にはカイ二乗検定を用いた。デキサメタゾンの前投与による IRR 発症リスクへの影響を検討するために、ロジスティック回帰分析を用いた。説明変数の候補の選定には単変量解析による *p* 値、先行研究、および医学的背景を考慮した。VIFs が 10 以上の場合を多重共線性の有無の指標とした。全ての *p* 値は両側検定で報告され、有意水準は 5% に設定した。R version 4.0.2 (R Development Core Team, Vienna, Austria)を用いて解析した

第 4 節 結 果

4-1. 適格患者

対象期間中に Triweekly Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel レジメンを開始し 1 コース目（トラスツズマブ：初回投与量 8 mg/kg）で使用した患者は 68 例で、2 例はトラスツズマブの投与歴があるため除外し、66 例で解析を行った。レジメン変更前のトラスツズマブ投与後にデキサメタゾン 6.6 mg を投与した Tmab→DEX 群は 31 例で、レジメン変更前のトラスツズマブ投与前にデキサメタゾン 6.6 mg を投与した DEX→Tmab 群は 35 例であった。

4-2. 患者背景

今回の研究の患者背景を表 11 に示す。適格患者 66 例の年齢中央値は 61 歳（IQR、52-70 歳）であり、ほとんどの患者はステージ I～III（83.3%）であった。術前化学療法としてトラスツズマブを投与された患者が 69.7%と高い傾向があった。DEX→Tmab 群で有意に年齢が低かったものの、他の条件について有意差はなかった。

表 11. 患者背景

Characteristics	Dexamethasone premedication		Overall	p-value
	Tmab→DEX	DEX→Tmab		
Patients, n (%)	31 (47.0)	35 (53.0)	66 (100)	
Age (median[IQR])	63.00 [57.50-72.00]	55.00 [45.00-64.50]	61.00 [52.00-70.00]	0.006*
Height (median[IQR])	155.00 [152.15-158.20]	156.00 [151.20-160.00]	155.55 [151.33-159.95]	0.292
Weight (median[IQR])	51.75 [48.00-57.50]	53.00 [50.00-59.50]	52.94 [49.00-58.78]	0.280
BMI (median[IQR])	21.59 [20.32-24.19]	22.00 [20.04-25.03]	21.74 [20.15-24.53]	0.603
Stage (%)				1.000
I	3 (9.7)	4 (11.4)	7 (10.6)	
II	16 (51.6)	18 (51.4)	34 (51.5)	
III	7 (22.6)	7 (20.0)	14 (21.2)	
IV	5 (16.1)	6 (17.1)	11 (16.7)	
Status (%)				1.000
Postoperative	4 (12.9)	5 (14.3)	9 (13.6)	
Preoperative	22 (71.0)	24 (68.6)	46 (69.7)	
Recurrent progression	5 (16.1)	6 (17.1)	11 (16.7)	
ER positive (%)	15 (48.4)	21 (60.0)	36 (54.5)	0.458
PR positive (%)	11 (35.5)	12 (34.3)	23 (34.8)	1.000
HER2 status (%) ^a				0.572
2+	6 (19.4)	9 (25.7)	15 (22.7)	
3+	25 (80.6)	26 (74.3)	51 (77.3)	
Ki-67 > 30(%)	25 (80.6)	28 (80.0)	53 (80.3)	1.000
Total bilirubin,mg/dL (median[IQR])	0.50 [0.45-0.75]	0.50 [0.40-0.65]	0.50 [0.40-0.70]	0.814
ALT, IU/L (median[IQR])	15.00 [11.50-18.50]	14.00 [11.00-17.00]	14.00 [11.00-18.00]	0.601
AST, IU/L (median[IQR])	21.00 [19.00-23.00]	19.00 [17.00-23.50]	21.00 [18.00-23.00]	0.282
Creatinine clearance, mL/min (median[IQR])	77.40 [59.91-95.69]	85.00 [72.43-94.55]	79.69 [68.10-94.99]	0.250
Eosinophil count, /μL (median[IQR])	89.28 [69.21-160.25]	80.64 [24.31-143.87]	82.44 [47.98-156.56]	0.253
Premedication				
Glucocorticoids (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
H ₁ AT (%)	3 (9.7)	1 (2.9)	4 (6.1)	0.335
NSAIDs (%)	1 (3.2)	2 (5.7)	3 (4.5)	1.000
History of allergies (%)	12 (38.7)	8 (22.9)	20 (30.3)	0.188
Pollinosis (%)	11 (35.5)	8 (22.9)	19 (28.8)	0.288

ALT, aspartate aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; DEX, Dexamethasone; ER, estrogen receptor; H₁AT, H₁-antihistamine; HER2, human epidermal growth factor receptor type 2; IQR, interquartile range; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PR, progesterone receptor; Tmab, trastuzumab.

a: HER2 status was determined using the immunohistochemical method.

*, $p < 0.05$.

4-3. IRR の発現状況

トラスツズマブによる IRR を発現したのは 18 例で、Tmab→DEX 群で 13 例 (41.9%)、DEX→Tmab 群で 5 例 (14.3%) と、デキサメタゾンの前投与によって有意に IRR の発現は減少した ($p=0.015$) (図 9)。IRR の症状について表 12 に示す。

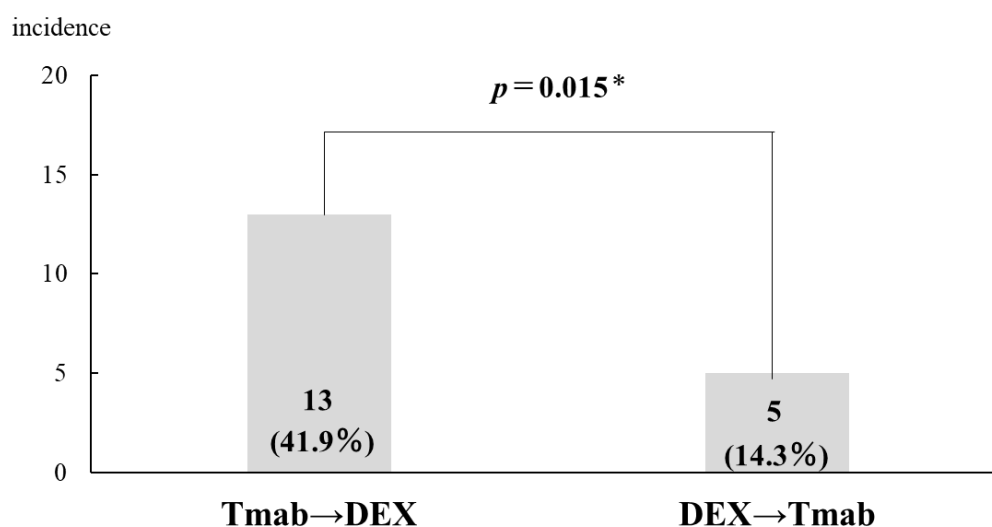


図 9. IRR の発現率

Tmab→DEX 群 (n=31) と DEX→Tmab 群 (n=35) の IRR の発現率を比較した。*, $p<0.05$

表 12. IRR の症状

Characteristics	Dexamethasone premedication		Overall	<i>p</i> -value
	Tmab→DEX	DEX→Tmab		
IRR Grade (%)				0.024*
Grade1	10 (32.3)	5 (14.3)	15 (22.7)	
Grade2	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (4.5)	
Symptoms				
Chill (%)	11 (35.5)	4 (11.4)	15 (22.7)	0.037
Decrease in SpO ₂ (%)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (3.0)	0.217
Hypotension (%)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0.470
Nausea (%)	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (4.5)	0.098
Pyrexia (%)	9 (29.0)	3 (8.6)	12 (18.2)	0.053

IRR, infusion-related reaction; SpO₂, percutaneous oxygen saturation. *, $p < 0.05$

4-4. デキサメタゾンの IRR 予防効果

単変量ロジスティック回帰分析で得られた IRR 発現の未調整リスクを図 10 に示す。単変量解析の結果、デキサメタゾンの前投与は IRR のリスクを有意に低下させた（オッズ比、OR=0.2308；95%CI、0.0649-0.7203； $p=0.0153$ ）。また、ER 陽性は IRR のリスク増加と有意に関連していた（OR=4.1364；95%CI、1.2729-16.2792； $p=0.0257$ ）。

多変量ロジスティック回帰分析の結果を図 11 に示す。デキサメタゾンと単変量解析で統計的に $p < 0.1$ であった 2 つの共変量が多変量解析に含まれた。デキサメタゾンの前投与は、トラスツズマブによる IRR のリスクを有意に低下させることが示された（オッズ比、OR=0.1122；95%CI、0.0232-0.4320； $p=0.0030$ ）。また、ER 陽性患者ではトラスツズマブによる IRR リスクが高いことが示唆された（オッズ比、OR=8.4747；95%CI、2.0667-47.3024； $p=0.0064$ ）。

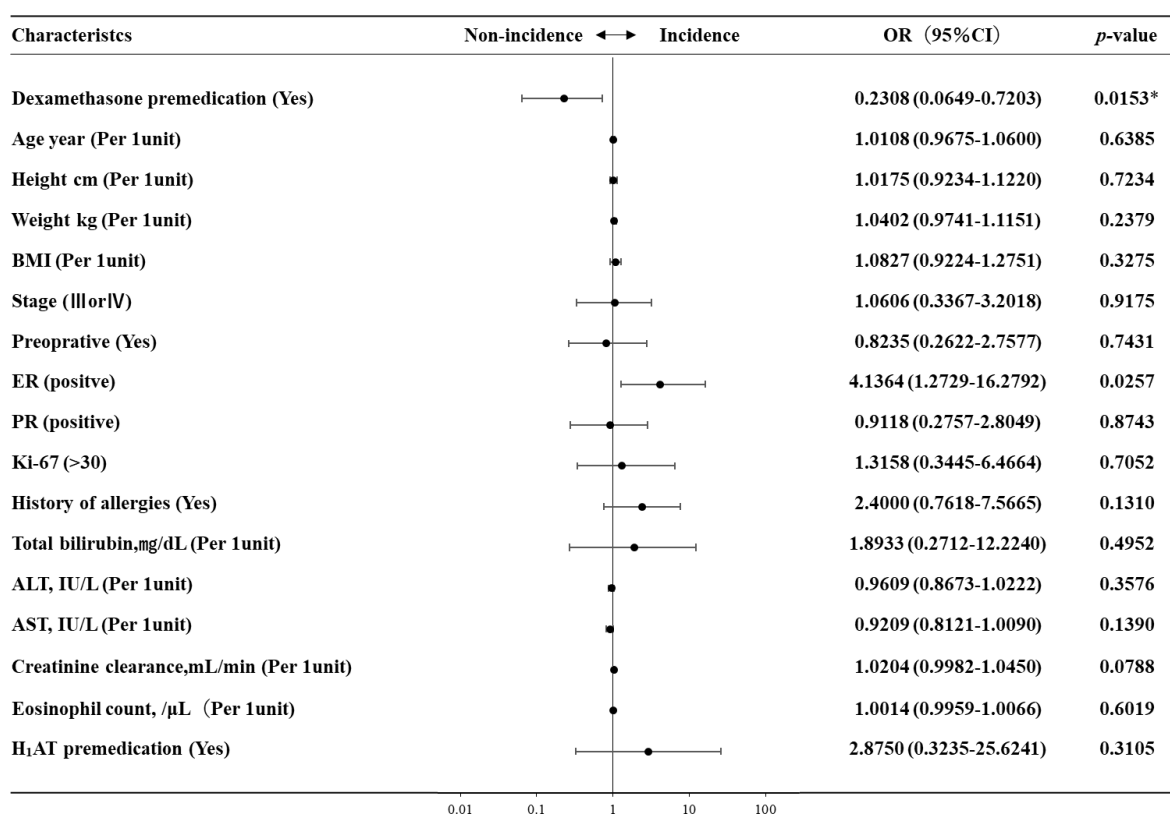


図 10. IRR の発現リスク因子（単変量ロジスティック回帰分析）

各項目のオッズ比（OR）が 1 以上である場合に IRR の発現リスクが高く、1 以下の場合に IRR の発現リスクが低い。ALT, aspartate aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; BW, body weight; CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; H₁AT, H₁-antihistamines ; OR, odds ratio; PR, progesterone receptor. *, $p < 0.05$.

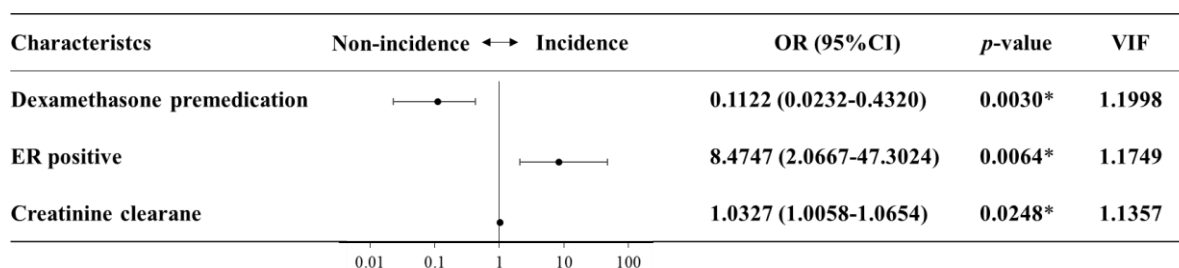


図 11. IRR の発現リスク因子（多変量ロジスティック回帰分析）

単変量解析で $p < 0.1$ であった 3 項目について多変量ロジスティック回帰分析を行った。CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; OR, odds ratio; VIF, variance inflation factor. *, $p < 0.05$.

第 5 節 考 察

今回の結果より、HER2 陽性乳がん患者においてデキサメタゾンの前投与がトラスツズマブによる IRR の予防に有効であることが検証された。第 2 章による先行研究の結果を受け、レジメンの投与順序を入れ替えた結果、デキサメタゾンの前投与がトラスツズマブによる IRR を予防することを実臨床において証明できたと考えられた。

また、今回の研究において、先行研究ではリスク因子として挙げられなかった ER 陽性患者において IRR の発現リスクが高かった。今回の研究は、トラスツズマブの投与量による影響を除外するために初回投与のみを対象とし、さらに、併用化学療法の影響を除外するために併用薬をペルツズマブとドセタキセルのレジメンのみに限定した。各条件を揃え、デキサメタゾンの投与順序のみを変更して比較検討を行ったため、対象症例数が 66 例と少なくなったことから、ER 陽性患者で IRR の発現リスクが高くなった理由については考察し難い。しかし、性ホルモンによるアレルギーへの影響について、エストラジオール受容体依存性の肥満細胞活性化作用について言及している報告 [65-67] もあり、ER や性ホルモンがアレルギーや IRR に影響している可能性は否定できない。

調査対象のレジメンを限定したことから、術前化学療法の患者の割合が先行研究の 35.8% よりも 69.7% と高くなり、術前化学療法であること、すなわち担がん状態であることはリスクとして検出されなかった。これも、症例数が少ないことにより十分な考察は不可能である。

今回の研究においては、制吐目的で使用しているデキサメタゾン 6.6 mg をトラスツズマブの前に先行投与することで、トラスツズマブによる IRR に対する

予防効果を実証できた。これは、患者側においても、投与順を入れ替えるだけでトラスツズマブによる IRR の発現リスクを減少することが可能となり、メリットが大きい。しかし、トラスツズマブ単独治療において、デキサメタゾンの前投与が必要かどうかについては、デキサメタゾン投与による有害事象の高血糖や不眠などのデメリットも考慮した上で、今後の研究が必要である。トラスツマブとペルツズマブの合剤の皮下注射が日本でも発売となり、単剤治療においては皮下注製剤が市場拡大すると予想されることから、ルート確保の問題を有するデキサメタゾンの前投与を目的とした静脈内注射は、患者負担のデメリットが大きく適応が少なくなると考えられる。また、皮下注射投与後に自宅で IRR を発現する可能性もあり、デキサメタゾンの内服も考慮した IRR 対策の検討が必要である。一方、化学療法併用でトラスツズマブを使用する患者においては、今後も静脈内注射剤が使用されると予想されるため、レジメンの投与順の変更や統一化は、IRR 予防のために有用な手段となると考えられる。

第6節 小 括

Triweekly Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel レジメンにおいて、制吐目的で投与しているデキサメタゾン 6.6 mg を先行投与できるようにレジメン投与順を変更すると、トラスツズマブによる IRR の発現率が有意に低下し、トラスツズマブによる IRR の予防に有効であることが検証された。

総 括

分子標的薬による IRR の発現に関する研究を行った。その結果、以下の結論を得た。

1. H₁AT を前投与しないラムシルマブレジメンは、H₁AT に関連する有害事象を発症するリスクのあるがん患者の治療オプションとして考慮され、安全に投与できる。
2. 乳がん治療においてトラスツズマブによる IRR を予防する方法を検討するため、デキサメタゾンの前投与に予防効果があると仮定して患者背景を調整したモデルを解析したところ、デキサメタゾンの前投与はトラスツズマブによる IRR の予防に有効であることが示唆された。
3. Triweekly Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel レジメンにおいて、制吐目的で投与しているデキサメタゾン 6.6 mg を先行投与できるようにレジメン投与順序を変更すると、トラスツズマブによる IRR の発現率が有意に低下し、トラスツズマブによる IRR の予防に有効であることが検証された。

今回の研究を通じて、分子標的薬による IRR の発現に関して、完全ヒト型抗体であるラムシルマブとヒト化抗体であるトラスツズマブにおける有用な前投与の知見を得ることができた。一般に、モノクローナル抗体薬の IRR を予防するために H₁AT、アセトアミノフェン、またはコルチコステロイドの前投与が行われているが、モノクローナル抗体薬により IRR の発現頻度や前投与される薬剤は異なっている。

完全ヒト型モノクローナル抗体で、かつ IRR の発現頻度が低いラムシルマブのような薬剤については、H₁AT の前投与を不要にすることで、H₁AT による有害事象である傾眠や中枢神経系への抑制作用を回避し、患者の QOL 改善を期待することが可能である。また、トラスツズマブのように、重篤ではないものの実臨床で初回投与時に IRR の発現頻度が高いヒト化モノクローナル抗体においては、デキサメタゾンが IRR の予防に有効であることが示唆され、制吐目的で投与されるデキサメタゾンの投与順序を変更するだけで、患者への負担がなく IRR の発現を予防できることが検証できた。

今回の研究の結果は、後方視的研究であるものの、実臨床に即して計画された研究であり、がん患者の薬物療法において、安全で効果的な治療を継続可能

にし、がん患者の無増悪生存期間や全生存期間といった治療成績の向上にも大いに貢献するものとする。

謝 辞

本論文の執筆に際し、ご懇篤なご指導、ご高配を賜りました神戸薬科大学 医療薬学講座教授 力武良行先生に厚くお礼申し上げます。

本論文の審査にあたり、貴重なご助言とご高閲を賜りました神戸薬科大学 臨床薬学講座教授 江本憲昭先生、病態生化学講座教授 加藤郁夫先生に深く感謝いたします。

今回の研究の統計解析方法から多岐に渡り、ご指導賜りました大阪医科薬科大学病院 薬剤部主任 畑武生先生に深く感謝いたします。

今回の研究の遂行にあたり、ご助言、ご指導賜りました大阪医科薬科大学 化学療法センター長 後藤昌弘先生、副センター長 山口敏史先生、化学療法センターの諸先生方、乳腺内分泌外科科長 岩本充彦先生、講師 木村光誠先生、乳腺内分泌外科の諸先生方に深く感謝申し上げます。

大学院進学にあたり、ご理解とご支援を賜りました大阪医科薬科大学 医学部長（元薬剤部長）内山和久先生、大阪医科薬科大学病院 薬剤部長 根尾昌志先生、薬剤部副部長 西原雅美先生、薬剤部の諸先生方に感謝申し上げます。

私にがん医療の魅力を教えてくださり、私と大阪医科薬科大学病院の腫瘍内科の礎を築いてくださいました初代 化学療法センター長 故 瀧内比呂也先生に陳謝いたします。

最後に、同じ志を持つ全国のがん専門薬剤師の同志の先生方、私を励まし、支えてくださる皆様に心より感謝いたします。

文 献

1. 公益財団法人 がん研究振興財団：がんの統計 2023.p40
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023_fig_J.pdf (2023 年 11 月 25 日参照)
2. 国立がん研究センターがん情報サービス：薬物療法
https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/drug_therapy/dt02.html(2023 年 11 月 25 日参照)
3. Rombouts MD, Swart EL, AJM VDE, Crul M. Systematic Review on Infusion Reactions to and Infusion Rate of Monoclonal Antibodies Used in Cancer Treatment. *Anticancer Res.* 2020;40(3):1201-1218.
4. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-1664.
5. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-2048.
6. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008;13(6):725-732.
7. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12(5):601-609.
8. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood.* 1999;94(7):2217-2224.
9. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558-567.
10. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003;5 Suppl 4:S12-16.
11. Rosello S, Blasco I, Garcia Fabregat L, Cervantes A, Jordan K, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28 Suppl 4:iv100-iv118.

12. Ikegawa K, Suzuki S, Nomura H, et al. Retrospective analysis of premedication, glucocorticosteroids, and H1-antihistamines for preventing infusion reactions associated with cetuximab treatment of patients with head and neck cancer. *J Int Med Res.* 2017;45(4):1378-1385.
13. Siena S, Glynne-Jones R, Adenis A, et al. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. *Cancer.* 2010;116(7):1827-1837.
14. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):569-579.
15. Yamaguchi T, Iwasa S, Nagashima K, et al. Comparison of Panitumumab Plus Irinotecan and Cetuximab Plus Irinotecan for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(7):3531-3536.
16. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499-508.
17. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-1235.
18. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-39.
19. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9944):665-673.
20. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line

- therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-870.
21. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-296.
22. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5335-5343.
23. Tagawa M, Kano M, Okamura N, et al. Differential cognitive effects of ebastine and (+)-chlorpheniramine in healthy subjects: correlation between cognitive impairment and plasma drug concentration. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(3):296-304.
24. Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther.* 2007;113(1):1-15.
25. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18(4):465-471.
26. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):482-488.
27. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature.* 1984;312(5994):513-516.
28. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-182.
29. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14(4):320-368.
30. Okunade G, Green AR, Ying M, et al. Biological profile of oestrogen receptor positive primary breast cancers in the elderly and response to primary endocrine therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;72(1):76-82.

31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792.
32. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672.
33. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-1684.
34. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-4274.
35. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):573-584.
36. Adamo V, Ricciardi GR, Adamo B, et al. The risk of toxicities from trastuzumab, alone or in combination, in an elderly breast cancer population. *Oncology*. 2014;86(1):16-21.
37. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD006243.
38. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):719-726.
39. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2639-2648.
40. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:58-66.
41. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912-920.
42. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic

- lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2153-2164.
43. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):791-795.
 44. Goto E, Yamaguchi T, Hattori N, et al. Safety of Ramucirumab Regimen Without H1-antihistamine Premedication in Patients With Solid Cancers. *In Vivo*. 2020;34(6):3489-3493.
 45. Breslin S. Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11(1 Suppl):37-42.
 46. Jung JW, Kang HR, Lee SH, Cho SH. The incidence and risk factors of infusion-related reactions to rituximab for treating B cell malignancies in a single tertiary hospital. *Oncology*. 2014;86(3):127-134.
 47. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE, World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in A. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008;63(8):1061-1070.
 48. Thompson LM, Eckmann K, Boster BL, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Oncologist*. 2014;19(3):228-234.
 49. Katanoda K, Hori M, Saito E, et al. Updated Trends in Cancer in Japan: Incidence in 1985-2015 and Mortality in 1958-2018-A Sign of Decrease in Cancer Incidence. *J Epidemiol*. 2021;31(7):426-450.
 50. Touma W, Koro SS, Ley J, et al. Risk factors for and pre-medications to prevent cetuximab-induced infusion reactions in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2014;50(9):895-900.
 51. Enders CK, Tofighi D. Centering predictor variables in cross-sectional multilevel models: a new look at an old issue. *Psychol Methods*. 2007;12(2):121-138.
 52. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, et al. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(4):290-297.

53. Alexander SPH, Christopoulos A, Davenport AP, et al. THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2019/20: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol*. 2019;176 Suppl 1(Suppl 1):S21-S141.
54. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4):101515.
55. Sadaat M, Jang S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy: brief review and case report. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):49.
56. Ma Y, Meng J, Jia J, et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):3986-4000.
57. Can M, Alibaz-Oner F, Yilmaz-Oner S, Atagunduz P, Inanc N, Direskeneli H. Accelerated infusion rates of rituximab are well tolerated and safe in rheumatology practice: a single-centre experience. *Clin Rheumatol*. 2013;32(1):87-90.
58. Hayama T, Miura K, Uchiike A, et al. A clinical prediction model for infusion-related reactions to rituximab in patients with B cell lymphomas. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(2):380-385.
59. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):e190339.
60. De Sanctis R, Giordano L, D'Antonio F, et al. Clinical predictors of cardiac toxicity in HER2-positive early breast cancer patients treated with adjuvant s.c. versus i.v. trastuzumab. *Breast*. 2021;57:80-85.
61. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol*. 2015;26(2):320-325.
62. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-1400.
63. Sumikawa T, Shigeoka Y, Igishi T, et al. Dexamethasone interferes with trastuzumab-induced cell growth inhibition through restoration of AKT activity in BT-474 breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2008;32(3):683-688.

64. Goto E, Hata T, Nishihara M, et al. Preventive effect of dexamethasone premedication on the development of infusion-related reaction in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(7):2102-2112.
65. Vliagoftis H, Dimitriadou V, Boucher W, et al. Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;98(4):398-409.
66. Spanos C, el-Mansoury M, Letourneau R, et al. Carbachol-induced bladder mast cell activation: augmentation by estradiol and implications for interstitial cystitis. *Urology*. 1996;48(5):809-816.
67. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy*. 2008;63(5):610-615.