

ゴトウ エミ

氏 名（本籍）	後藤 愛実（兵庫県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 55 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 5 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 1 項該当者
学位論文の題名	分子標的薬による Infusion Related Reaction の発現に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 江本 憲昭 副 査 教 授 加藤 郁夫 副 査 教 授 力武 良行

論文内容の要旨

（緒 言）

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¹⁾。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、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）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 をしばしば経験し、がん患者の治療が中断し、症状が治まっても、患者は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。

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

（目 的）

固形がん患者におけるヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬（H₁-antihistamine ; 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。

（方 法）

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、前投与の有無、IRR の発現について、レトロスペクティブにカルテ調査を行った。

（結 果）

適格症例 58 例の患者背景を表 1 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 2）。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 2）。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%（0 回/291 回）であった（表 3）。

（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。今回得られた結果は、RAINBOW 試験²⁾（5.8%）、REGARD 試験³⁾（0.4%）、REVEL 試験⁴⁾（3.7%）、REACH 試験⁵⁾（6.1%）、REACH-2 試験⁶⁾（6.6%）、RAISE 試験⁷⁾（5.9%）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。RAINBOW 試験²⁾ 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、パクリタキセルの前投与としてデキサメタゾン、H₁AT、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬が使用されていた。これは、ラムシルマブによる IRR の予防のために H₁AT が使用

表 1. 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 2. 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.

表 3. 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.

されたわけではなく、パクリタキセルの前投与として使用されていた。RAISE 試験⁷⁾ 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投与として使用されていなかったにもかかわらず、IRR の発現率は、RAINBOW 試験や RAISE 試験よりも低い。一般臨床において、IRR を予防するための前投与としてデキサメタゾンと H₁AT 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。

ラムシルマブによる 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いやすく、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⁸⁾ 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 *d*-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⁹⁾。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、ラムシルマブによる IRR がより多いと報告^{5,6)}されている肝細胞がんの患者は含まれていない。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。

(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

(目 的)

乳がん患者におけるトラスツズマブ治療中の IRR の発現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。

(方 法)

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、human epidermal growth factor receptor type 2 (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。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。マクロレベル変数の身長、HER2、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)、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、body mass index (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¹⁰⁾。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。

(結 果)

今回の研究の患者背景を表 4 に示す。適格患者 (n=176) 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。今回トラスツズ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 1 に示した通りである。IRR の症状はほとんどグレード 1 または 2 であった (80 例中 79 例、98.8%) (表 5)。トラスツズマブによる IRR は、点滴の一時中止、非ステロイド性抗炎症薬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。176 人の患者の

表 4. 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.

表 5. 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.

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)
	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 1. トラスツズマブ投与レジメンと薬剤投与順序

うち 58 人 (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。多変量ロジスティック回帰分析の結果を図 2 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。

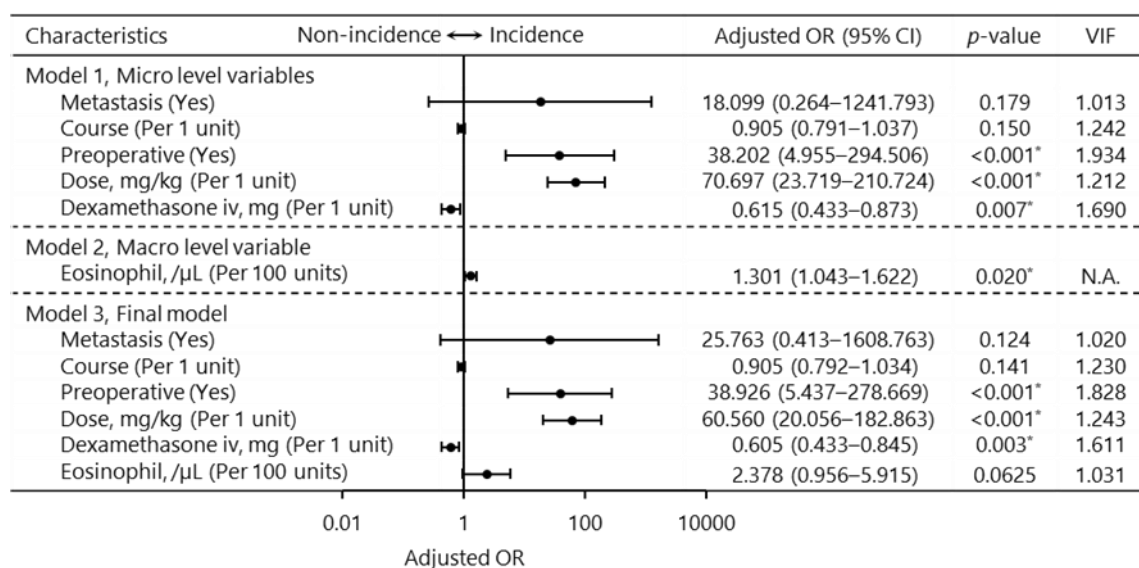


図 2. トラスツズマブによる IRR 発現リスク (多変量ロジスティック回帰分析)

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。variance inflation factor (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)。

(考 察)

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。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、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¹¹⁾。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、デキサメタゾン前投与の必要性を判断する必要がある。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 2)。術前の状態は、担がん状態であることより腫瘍量が多いため、破壊される腫瘍細胞数が多く、サイトカイン放出が多いことを意味している。これは、過去の報告¹²⁻¹⁵⁾と一致している。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。

(小 括)

乳がん治療における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。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

(目的)

第2章における研究で、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、トラスツズマブの初回投与 (8 mg/kg) のみを対象とし、併用薬、レジメンを統一し、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。

(方法)

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、トラスツズマブ投与後にデキサメタゾンを投与した群 (以下、Tmab→DEX 群) とトラスツズマブ投与前にデキサメタゾンを投与した群 (以下、DEX→Tmab 群) に分け、患者背景、IRR の発現率について調査した。

(結果)

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) で使用した適格患者 66 例で解析を行った。Tmab→DEX 群 31 例、DEX→Tmab 群 35 例であった。患者背景を表 6 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。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 3)。

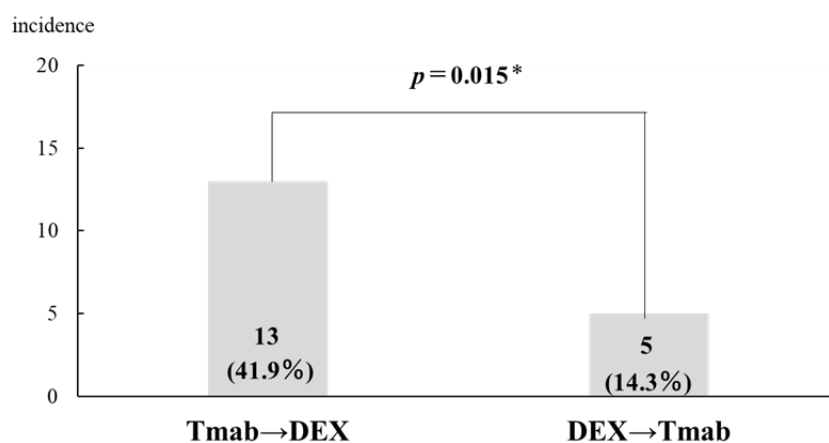


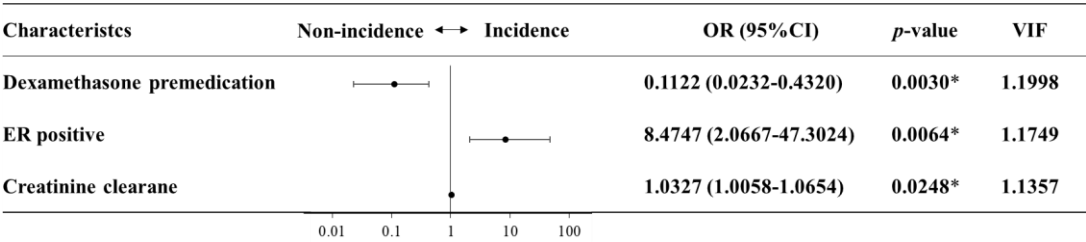
図 3. IRR の発現率

多変量ロジスティック回帰分析の結果を図 4 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; $p=0.0064$)。

表 6. 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.



CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; OR, odds ratio; VIF, variance inflation factor. *, p<0.05.

図 4. IRR の発現リスク因子（多変量ロジスティック回帰分析）

（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。今回、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¹³⁻¹⁸⁾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と考えられる。

調査対象のレジメンを限定したこと、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と考えられる。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。

(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)

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、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。

(文 献)

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団：がんの統計 2023.p40 (2023 年 11 月 25 日参照)
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023_fig_J.pdf
- 2) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-1235.
- 3) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. *Lancet.* 2014;383(9911):31-39.
- 4) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. *Lancet.* 2014;384(9944):665-673.
- 5) Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-870.
- 6) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-296.
- 7) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499-508.
- 8) Tagawa M, Kano M, Okamura N, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(3):296-304.
- 9) Yanai K, Tashiro M. *Pharmacol Ther.* 2007;113(1):1-15.
- 10) Enders CK, Tofighi D. *Psychol Methods.* 2007;12(2):121-138.
- 11) Thompson LM, Eckmann K, Boster BL, et al. *Oncologist.* 2014;19(3):228-234.
- 12) Winkler U, Jensen M, Mancke O, et al. *Blood.* 1999;94(7):2217-2224.
- 13) van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, et al. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558-567.
- 14) Breslin S. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11(1 Suppl):37-42.
- 15) Can M, Alibaz-Oner F, Yilmaz-Oner S, Atagunduz P, et al. *Clin Rheumatol.* 2013;32(1):87-90.
- 16) Vliagoftis H, Dimitriadou V, Boucher W, et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;98(4):398-409.
- 17) Spanos C, el-Mansoury M, Letourneau R, et al. *Urology.* 1996;48(5):809-816.
- 18) Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. *Allergy.* 2008;63(5):610-615.

論文審査の結果の要旨

がん薬物療法によって生じる有害事象は、しばしば円滑な治療の遂行の妨げとなり、その克服は重要である。近年使用が増加している分子標的薬の投与中にみられる重要な有害事象の一つに infusion related reaction (IRR) がある。本学位論文では、IRR を予防することを目的として調査研究を行い、固形がん患者へのラムシルマブの投与前にヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を投与しなくても IRR は発症しないこと、HER2 陽性乳がん患者に制吐目的で投与されるデキサメタゾンがトラスツズマブによる IRR の発症予防に有効である可能性を見出した。さらに、がん薬物療法のレジメンを変更することによって、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を実臨床の場において明らかにしており、研究成果を臨床現場に還元して IRR の発生を減らすことを達成している。

以上の研究成果は、ラムシルマブ投与患者におけるヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬前投与の必要性や、トラスツズマブ投与患者におけるデキサメタゾン前投与の有用性に関するクリニカルクエスチョンを解決し、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬による有害事象ならびにトラスツズマブによる IRR の発生リスクを減らすことによって、患者の QOL の改善に多大な貢献を果たすと期待できること、あるいは、実際に貢献していることから、本研究の臨床的有益性は高く、重要な知見を得たものとして価値ある研究であると考えられる。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。