

論文の内容の要旨

氏名：堤 大 輔

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブ投与時のインフュージョンリアクションを最小限に抑えるための投与方法に関する研究

【緒言】

リツキシマブ(RTX)は B 細胞膜表面の分化抗原 CD20 に特異的に結合するキメラ型モノクローナル抗体であり、B 細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)の治療に有効である。RTX の有害事象として発熱、悪寒、吐き気、発疹や血圧低下などの症状を示すインフュージョンリアクション(IRR)が臨床上的の問題となっている。IRR は投与直後に発症することが多く、一方で投与後 24 時間以内に発症することもある。RTX の IRR はサイトカインによるものと考えられているが、正確なメカニズムは明らかとなっていない。IRR の症状は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 分類では軽度から中等度であることが多く、RTX の投与一時中断やコルチコステロイド等の薬剤投与により管理可能であることが多数であるが、時に重篤で生命を脅かす症例も散見される。IRR の発現は RTX の投与時間と相関することが報告されており、RTX の投与速度を遅くすることで IRR による治療中断は減少する。しかし、投与時間の延長は患者および医療スタッフ負担は増大すると考えられる。

本研究では、RTX による IRR 発現のリスク因子の解析を行い、得られた結果から IRR 発現予測モデルを構築した。さらに、この予測モデルを用いて患者を層別化し、個別化対策を行うプロトコルを作成し、B-NHL 患者の RTX に対する IRR を最小限に抑える投与方法を検討し、その適合性の評価を行った。

第 1 章

B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブによるインフュージョンリアクション発現の臨床予測モデルの検討

RTX による IRR 発現に関して、患者特性と発現リスクの相関は不明である。本研究では B-NHL 患者の RTX の IRR 発現リスク因子を検討し、IRR 発現予測モデルを構築することを目的とした。

方法

2004 年から 2014 年の間に日本大学医学部附属板橋病院にて RTX を含む化学療法を導入した 18 歳以上の B-NHL 患者を対象とした後方視的観察研究を行った。RTX 投与歴のある患者は解析から除外した。リスク因子解析のため、IRR 群と非 IRR 群の 2 群に分け、2 群間での単変量解析を行い、その後多変量ロジスティック回帰分析を行った。各 IRR は CTCAE v4.0 に基づいて評価した。

結果

B-NHL 患者 140 人が解析対象となった。このうち 55 名が RTX 治療期間に IRR が発現した(発現率 39%)。55 名のうち 46 名(84%)は初回投与時に IRR が発現した。重症度は Grade1 23 名、Grade2 32 名であり、Grade3 以上の重篤な IRR はみられなかった。

IRR 発現の有無に基づいて、IRR 群(55 名)と非 IRR 群(85 名)の 2 群に分類した。2 群間の比較において組織学的分類、バルキー病変(>10 cm)、B 症状、血清 IL-2R 濃度、骨髄病変で有意な差が認められた。多変量ロジスティック回帰分析では、低悪性度リンパ腫(OR 2.81, $p=0.017$)とバルキー病変(>10cm) (OR 2.52, $p=0.037$)が RTX に対する IRR の独立したリスク因子として同定された。(図 1)

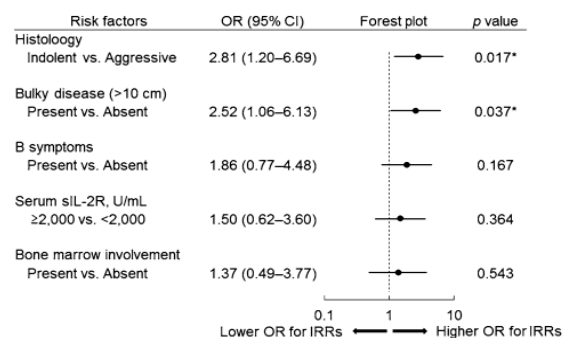


図 1 リツキシマブの IRR 発現リスク因子

低悪性度リンパ腫とバルキー病変(>10 cm)の因子を各 1 点とし、保有数により 0 点、1 点、2 点の順に低リスク群、中間リスク群、高リスク群と定義するスコア化を行った。このスコアにより低リスク群 81 名、中間リスク群 50 名、高リスク群 9 名に層別化され、各リスク群の IRRs 発現率はそれぞれ 26%、54%、78%であった($\chi^2=16.4$, $p < 0.001$)。

考察

本研究では、低悪性度リンパ腫とバルキー病変(>10cm)が RTX に対する IRRs と独立した因子として関連を示した。これらは IRRs が発現しやすい患者の腫瘍の大きさが反映されているものと考えられる。

このリスク因子を用いたスコアリングシステムは、患者のリスク層別化による IRRs の予測モデルとして実臨床で活用できることが示唆された。

第 2 章

B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブによるインフュージョンリアクション発現を最小限に抑えるための投与プロトコルの検討

第 1 章の結果から低悪性度リンパ腫、バルキー病変(>10cm)が RTX による IRRs のリスク因子であることが明らかとなったため、IRRs 発現予測モデルを構築した。これまでの研究において RTX に対する IRRs のリスク因子は示されているが、それらの因子を用いて IRRs 発現を低減させるプロトコルを評価した研究はなされていない。

そこで本研究では、予測モデルにより層別化した B-NHL 患者に対し、個別化した投与プロトコルを作成し、IRRs の発現予測の検証を目的とした。

方法

2018 年 4 月から 2019 年 11 月の間に日本大学医学部附属板橋病院にて RTX を開始した 20 歳以上の B-NHL 患者を対象とし、文書による同意の得られた患者を登録した。RTX 治療歴のある患者は除外した。IRRs として発疹、蕁麻疹、血管浮腫、紅潮、悪心、鼻閉、血圧低下、低酸素症、心血管反応、アナフィラキシー様の症状等および死亡を定義し、CTCAE v4.0 に基づいて評価した。主要評価項目は各リスク群における RTX 投与 1 サイクル目の IRRs 発現率とした。

『リツキシマブの投与プロトコル』(図 2)

低悪性度リンパ腫、バルキー病変(>10cm)のリスク因子保有数により低リスク群(0 個)、中間リスク群(1 個)、高リスク群(2 個)の 3 群に層別化した。続いて各群における 1 サイクル目と 2 サイクル目の投与方法を確立させた。1 サイクル目で IRRs 発現の場合、2 サイクル目も同様の投与方法を行い、IRRs 発現がない場合はより速い投与方法に進めることとした。3 サイクル目以降の投与方法は主治医選択の投与方法とした。

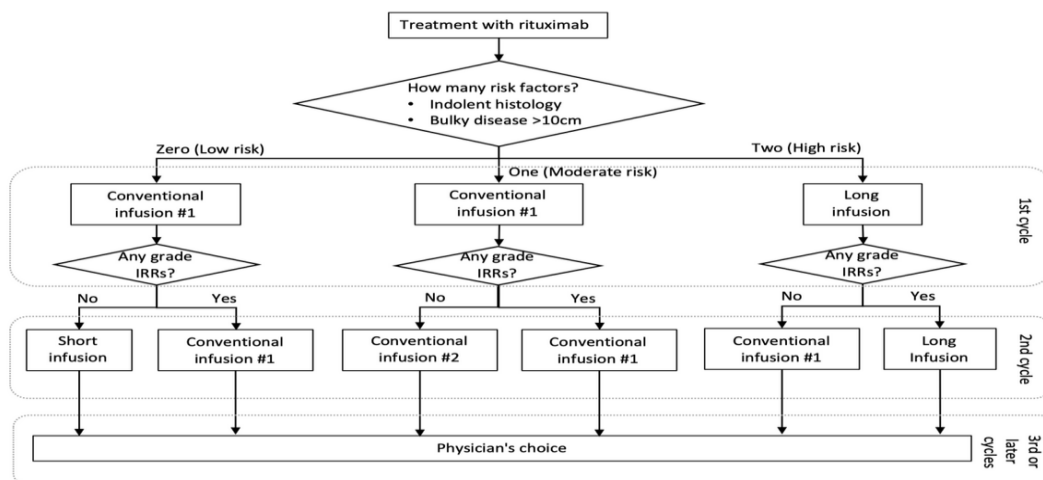


図 2 本研究における投与プロトコルのフローチャート

各群 1 サイクル目の前投薬と RTX 投与速度

全患者への前投薬：アセトアミノフェン 400 mg とクロルフェニラミンマレイン酸塩 2 mg の経口投与

○低リスク群

投与速度：25 mg/hr より開始し 1 時間後に 100 mg/hr、更に 1 時間後に 200 mg/hr(最大速度)として投与 (Conventional infusion #1)

追加前投薬：なし

○中間リスク群

投与速度：25 mg/hr より開始し 1 時間後に 100 mg/hr、更に 1 時間後に 200 mg/hr(最大速度)として投与
追加前投薬：RTX 投与 30 分前にヒドロコルチゾンリン酸エステル(HDC) 300 mg を点滴投与

○高リスク群

投与速度：25 mg/hr より開始し 1 時間後に 100 mg/hr(最大速度)として投与(Long infusion)

追加前投薬：RTX 投与 30 分前に HDC 300 mg を点滴投与

2 サイクル目に設定された投与速度

○Conventional infusion #2：100 mg/hr より開始し 1 時間後に 200 mg/hr(最大速度)として投与

○Short infusion：100 mg/hr より開始し 30 分毎に 100 mg/hr ずつ上げ、最大 400 mg/hr で投与

追加前投薬：RTX 投与 30 分前に HDC 300 mg を点滴投与

結果

文書同意を得た 83 名が登録された。登録後に疾患の重症化、治療計画の変更により RTX 投与が行われなかった 2 名を除外した 81 名を対象として解析を行った。B-NHL の組織型は低悪性度リンパ腫 22 名 (27%)、中/高悪性度リンパ腫 59 名 (73%) であった。サブタイプとしてはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が 62% と最も多く、濾胞性リンパ腫が 11% と続いた。バルキー病変 (>10cm) を有する患者は 27 名 (33%) であった。

IRRs 予測モデルによりリスクを層別化すると、低リスク群 39 名 (48%)、中間リスク群 35 名 (43%)、高リスク群 7 名 (9%) に分けられた。各リスク群の RTX 投与時の IRRs 発現について表 1 に示す。1 サイクル目の IRRs 発現は、低リスク群、中間リスク群、高リスク群でそれぞれ 12 名 (31%)、7 名 (20%)、4 名 (57%) であり、3 群間に有意な差はなかった ($\chi^2=3.923$, $p=0.1407$)。2 サイクル目は全ての患者で実施され、低リスク群の 27 名は short infusion で 2 回目の投与を受けた。2 サイクル目では低リスク群 1 名のみ Gradel の IRRs が発現した。2 サイクル目に際して前投薬、投与速度が予定から変更された患者が 5 名おり、本研究のプロトコル遵守率は 94% であった。3 サイクル目は 80 名で実施され、低リスク群 32 名、中間リスク群 10 名、高リスク群 2 名が short infusion を行った。3 サイクル目で IRRs 発現は認められなかった。3 サイクル目での short infusion への変更率は低リスク群、中リスク群、高リスク群でそれぞれ 82%、29%、29% であり有意差が認められた ($\chi^2=24.772$, $p<0.0001$)。

表 1 各リスク群における IRRs 発現率および短時間投与方法への移行率

	Total (N = 81)	Low-risk (N = 39)	Moderate-risk (N = 35)	High-risk (N = 7)	p-value
IRRs during cycle #1-3	23(28%)	12(31%)	7(20%)	4(57%)	0.1407
Short infusion on cycle #3	44(54%)	32(82%)	10(29%)	2(29%)	<0.0001
IRRs during cycle #1	23(28%)	12(31%)	7(20%)	4(57%)	0.1407
IRRs during cycle #2	1(1%)	1(3%)	0	0	NA
IRRs during cycle #3	0	0	0	0	NA

考察

本研究で設定した段階的な投与プロトコルによって、RTX の安全な投与が可能であった。1 サイクル目の IRRs 発現率は 28% であり、全患者での発現率もこれまで報告されている 80-90% よりも低く抑えられた。2 サイクル目での IRRs 発現は 1 名、3 サイクル目で IRRs を発現した患者はいなかった。投与速度に関しては、2 サイクル目で 33%、3 サイクル目で 54% の患者が short infusion の投与法に移行でき、低リスク群においては 3 サイクル目での変換率は 82% となっており、さらに IRRs 発現は 0 名と安全な投与が可能であった。1 サイクル目での IRRs 発現率は、IRRs 発現リスクの高低による 3 群間で差は見られなかった。これは中間リスク群での IRRs 発現率が予想よりも低かったことが影響していると考えられた。なお本群では HDC 300 mg の予防前投薬が行われており、前投薬によって IRRs の発現率を低下させたものと考えられる。一方、同じ前投薬を行った高リスク群での IRRs 発現率は想定された程度の発現率であった。

これらの結果は、B-NHL 患者において適切なプロトコルが利用されることにより、IRRs 発現率、重症度は低く抑えられ、投与時間も効率的に投与できる可能性が示唆された。

【総括】

本研究では、はじめに RTX による IRRs 発現について後方視的に検討して得られた因子から発現予測モデルを構築した。その予測モデルを用いて発現リスクに応じて個別化した予防方法を設定した投与プロトコルを作成した。この段階的な投与方法を設定した投与プロトコルは、患者および医療スタッフにとって安全で適正な RTX の投与を可能とすることが示唆された。また、この投与プロトコルは重篤な有害事象の発現率も低下させ、患者と医療スタッフの負担を軽減することに寄与するものと考えられる。