

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 岸川 幸生

(副査) 教授 林 宏行

教授 福岡 憲泰

リツキシマブは、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ことが実証されている。リツキシマブは発熱や悪寒、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)が有害事象として臨床の問題となっている。IRRは投与直後に発症することが多いが、投与後 24 時間以内で発症することもある。リツキシマブの 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の症状は軽度から中等度であることが多く、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が、時に重篤で生命を脅かす。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が、投与時間は延長し、いずれの場合も患者および医療スタッフへの負担は増大する。この様に IRRを低減させることと投与時間を短縮することは相反する関係にある。

本論文では、B-NHL 患者を対象にリツキシマブによる IRR発現のリスク因子の解析を行い、その結果に基づいて 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、各々の層に分類された B-NHL 患者のリツキシマブに対する 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。

リツキシマブによる IRR発現のリスク因子の解析においては、B-NHL 患者 140 人を対象として後方視的観察研究を行った。リツキシマブ投与時の IRR発現群と IRR非発現群の 2 群間を比較し、組織学的分類、バルキー病変(>10cm)、B 症状、血清 IL-2R 濃度、骨髄病変で有意な差を認めた。これらの結果を基にした多変量ロジスティック回帰分析において、低悪性度リンパ腫とバルキー病変(>10cm)をリツキシマブに対する IRRの独立したリスク因子として同定した。これら同定された低悪性度リンパ腫とバルキー病変(>10cm)の因子を点数化し、その点数に基づいて低リスク群、中間リスク群、高リスク群と定義する層別化を行った。この層別化は IRR発現率と有意な相関を示したことから IRR発現予測モデルとして有用性が認められた。

構築した IRR予測モデルを用いて、リツキシマブ投与時の IRR防止のための個別化プロトコルの作成を試みた。プロトコル作成においては、リツキシマブを投与予定の 20 歳以上の B-NHL 患者 81 名を対象とし、層別化を行った後、各群においてリツキシマブの繰り返し投与時における投与速度と IRR防止のための前投薬の必要性について検討を行った。設定した段階的な投与プロトコルを実施した結果、1 サイクル目の IRR発現率は 2 低度に抑えられ、全患者での発現率もこれまで報告されている IRR発現率よりも低かった。2 サイクル目での IRR発現は 1 名、3 サイクル目で IRRを発現した患者はいなかった。投与速度に関しては、2 サイクル目で約 30%、3 サイクル目で約半数の患者が short infusion の投与方法に移行でき、低リスク群においては 3 サイクル目での変換率は約 80%となっており、さらに IRR発現は認められなかった。今回構築した投与プロトコルを使用することで、様々な組織分類サブタイプの B-NHL 患者において リツキシマブ 投与時の IRRの発現率と重症度を低く抑えることが示唆された。また、プロトコルに沿って、短時間投与方法への移行を安全に進めることが可能となった。

本研究により確立された B-NHL 患者へリツキシマブの投与方法の個別化は、個別化医療を推進する上で有益な情報であり、患者の Quality of life を向上させると共に化学療法に関わる医療スタッフの負担軽減にも貢献するものと考える。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和4年1月20日