

学位記授与番号	博 甲 第 11 号
学位の種類	博 士 (医療薬学)
氏 名	槇枝大貴
学位授与の要件	学位規則 (昭和二十八年四月一日文部省令第九号) 第四条第一項該当者
学位授与に至る経過	学位論文受理年月日                      令和 2年 12月 10日
	学位論文審査終了年月日                  令和 3年 2月 18日
	研究科委員会議決日                      令和 3年 3月 2日
授与年月日	令和 3年 3月 20日
学位論文の題名	実臨床における抗がん剤の過敏反応とインフュージョンリアクションの 発現状況とそのリスク因子に関する調査研究
論文審査委員	教授 中西 徹 (主査) 教授 塩田澄子 (副査)                      准教授 毎熊隆誉 (副査)

## 学位論文内容の要旨

【背景・目的】抗がん剤による過敏反応（HSR）とインフュージョンリアクション(IR)は生命を脅かす有害事象の一つである。抗がん剤治療を安全に実施するために、これら薬剤による HSR と IR の発現に対して適切に予防し、症状の出現時には早期に治療することが重要となる。本研究では、川崎医科大学附属病院において静注抗がん剤を投与された患者を対象に HSR/IR の発現状況を薬剤毎に詳細に調査した。また、特に HSR/IR の発現頻度の高かった薬剤の発現リスク因子について解析した。

【実験方法】2010年1月1日から2016年12月31日までの期間において3人以上に使用実績のある静注抗がん剤28品目を投与された3562人の患者を対象に、HSR/IR の発現頻度、発現回数、がん腫、併用薬剤、投与方法等についてレトロスペクティブに調査した。

【結果】調査の結果、7.3%の患者に HSR/IR 発現が認められ、女性において発現頻度が高い傾向にあった。また、HSR/IR は軽症例が多いものの、Grade $\geq$ 3で0.8%と重症化した症例も認められた。薬剤別では、シタラビン22.3%、ベンダムスチンチン11.5%、パクリタキセル1.9%、ドセタキセル1.4%、トラスツズマブ19.8%、リツキシマブ13.5%、モガムリズマブ7.1%、セツキシマブ6.0%などで発現頻度が高かった。HSR の発現投与回数(中央値)は、プラチナ系薬剤で10回前後、タキサン系薬剤や抗体製剤で初回あるいは2回目投与時であった。50人以上に使用され、かつ、10%以上の HSR/IR 発現頻度であった7品目の薬剤について、その発現リスク因子を解析した結果、カルボプラチンでは「CVポートからの投与」、「ゲムシタビン併用」、「婦人科がん」、オキサリプラチンでは「女性」、「ベバシズマブ併用」、「パニツムマブ併用」、「投与間隔(2週間以内)」、シタラビンでは「年齢(65歳未満)」、「ステロイド剤投与なし」、「がん腫(白血病)」、リツキシマブでは「投与速度(変更後)」、「他の抗がん剤併用あり」、トラスツズマブでは「他の抗がん剤併用なし」が HSR/IR 発現のリスク因子となりうる事が明らかとなった。

【考察】今回調査対象とした28品目の静注抗がん剤においては、その多くが添付文書や臨床試験で報告されている HSR/IR の発現頻度と同程度であった。一方、パクリタキセル、ドセタキセル、リツキシマブ、トラスツズマブなどでは過去の報告よりも HSR/IR の発現頻度が低かった。この理由として、実臨床においては適切な予防薬の投与が有効であるためだと思われる。また、カルボプラチン、オキサリプラチン、リツキシマブのように他の抗がん剤と併用により HSR/IR の発現頻度が上昇する薬剤と、トラスツズマブのように低下する薬剤があった。この原因としては、薬剤の特性、併用薬による相互作用、投与方法による配合変化、または、白血病のようにサイトカイン放出リスクが高いなどのがん腫そのものの病態が抗がん剤による HSR/IR の発現に影響していることが考えられた。以上より、各抗がん剤投与時には適切な予防薬を投与することに加えて、薬剤ごとに投与回数や投与方法、併用薬及びがん腫を評価することが HSR/IR 発現の予防と管理にとっても重要であることが明らかとなった。これらの結果を院内での HSR/IR 発現対策に繋げることが期待される。

## 学位審査結果の要旨

本研究は、実臨床における抗がん剤の過敏反応とインフュージョンリアクションの発現状況とそのリスク因子に関する調査研究を行ったものであり、今後の発展が大いに期待される研究内容として高く評価できる。

上記の論文審査概要を含め、主査および副査で審議した結果は、以下の通りである。

1. 研究の背景や目的の理解：（良好）川崎医科大学附属病院における、抗がん剤使用の際の過敏反応やインフュージョンリアクションを調査することで、がん治療をより安全に実施するための院内の標準化を目指すという目的の下に研究が行われている。
2. 研究課題に関する知識：（良好）研究課題に関する十分な知識を有していることがわかる論文となっている。
3. 研究の進め方や研究方法に関する吟味：（良好）川崎医科大学附属病院における患者記録を基にレトロスペクティブ研究を適切に実施している。
4. 実験データ、理論計算、調査などの結果についての解析：（良好）川崎医科大学附属病院における患者記録を基に、適切かつ詳細なデータ解析や統計処理が行われている。
5. 得られた結果等に関する独自の考察：（良好）抗がん剤使用の際の過敏反応やインフュージョンリアクションの調査から得られた結果を基に、代表的な抗がん剤に関するリスク因子の解明を適切に行い、なおかつその原因について独自の考察を行っている。
6. 参考論文の適切な引用：（良好）適切に参考論文を挙げて引用している。
7. 論文及び口述発表の論理性：（良好）論理的に論文が構成されている。
8. 研究成果の社会貢献度：（良好）がん治療をより安全に実施するために、このレトロスペクティブ研究が有用であることを根拠に基づき示しており、医療領域において貢献度の高い研究である。
9. 医療の諸問題への応用：（良好）医療の諸問題に対する薬剤師による研究の有用性を十分に示した内容である。
10. 将来への発展性：（良好）今回は患者記録を基に抗がん剤による過敏反応やインフュージョンリアクションのリスク因子までを明らかにする研究であったが、今後さらに多くの症例を対象とした同様の解析を進めることで発展性が期待できる研究である。

以上より、本論文は博士（医療薬学）の学位論文として適合するものと評価される。

審査結果： 合格