

原著論文

抗がん剤の過敏反応発現状況とそのリスク因子に 関するレトロスペクティブ調査研究

槇枝大貴^{1)2)a}, 田中奈緒美³⁾, 岡脇誠⁴⁾, 二宮洋子²⁾,
山口佳之⁴⁾, 小野浩重^{1)b}, 加地弘明^{1)*}

¹⁾ 就実大学大学院医療薬学研究科, ²⁾ 川崎医科大学附属病院薬剤部,
³⁾ 川崎医科大学附属病院看護部外来, ⁴⁾ 川崎医科大学附属病院臨床腫瘍科

A retrospective study on the occurrence of hypersensitivity caused by anticancer drugs and their risk factors

Daiki Makieda^{1)2)a}, Naomi Tanaka³⁾, Makoto Okawaki⁴⁾, Yoko Ninomiya²⁾,
Yoshiyuki Yamaguchi⁴⁾, Hiroshige Ono^{1)b}, Hiroaki Kaji^{1)*}

¹⁾ *Graduate School of Clinical Pharmacy, Shujitsu University,*

²⁾ *Department of Pharmacy, Kawasaki Medical School Hospital,*

³⁾ *Department of Outpatient Nursing, Kawasaki Medical School Hospital,*

⁴⁾ *Clinical Oncology, Kawasaki Medical School Hospital*

(Received 13 November 2020; accepted 26 December 2020)

Abstract

Anticancer drugs cause life-threatening hypersensitivity reactions and infusion reactions in patients. To safely administer anticancer drugs to a patient, medical staff must be able to recognize the early signs of adverse reactions and to take measures against them. In this study, we retrospectively surveyed 3562 patients who received intravenous administration of anticancer drugs at Kawasaki Medical School Hospital by analyzing drug dose, frequency and grade of hypersensitivity reactions or infusion reactions, and associated risk factors. Results showed that 271 patients (7.6%) had hypersensitivity reactions or infusion reactions. Drugs with a hypersensitivity rate of 10% or more included bendamustine, carboplatin, oxaliplatin, cytarabine, rituximab, and trastuzumab. The risk factors for each drug were as follows: "gynecological cancer," "combination with gemcitabine," and "administration through a central venous port" for carboplatin; "women," "combination with bevacizumab," "combination with panitumumab," and "two-week interval" for oxaliplatin; "elderly" and "medium dose with no steroid administration" for cytarabine; "increased administration rate" and "combination with other anticancer drugs" for rituximab;

^a 現所属 岡山大学病院薬剤部

^b 現所属 山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部薬学科

and "no combination with other anticancer drugs" for trastuzumab. In patients receiving intravenous anticancer drugs, it is important to administer appropriate prophylactic drugs and to observe patients at the time of administration.

Keywords: retrospective study, hypersensitivity reactions, infusion reactions, anticancer drugs

緒言

1985年以降、日本の全がんの死亡率及び年齢調整罹患率は共に増加傾向となっており、2017年のがん罹患患者数は109万3280人¹⁾、がんによる入院患者は14万2200人、外来がん患者は24万9500人と推計されている²⁾。また、最新の調査において、がんによる死亡者数は37万6392人(死亡率(人口10万人対)304.2)であり、1981年から継続して年次死因順位は1位となっている³⁾。

2006年6月にがん対策基本法が成立して以降、日本では様々な作用機序の抗がん剤が保険承認され、2020年現在、細胞障害性抗がん剤と分子標的治療薬を併せて100種類を超える抗がん剤が臨床現場で使用されている。川崎医科大学附属病院(以下、当院)では2010年以降、入院患者と外来患者を合わせて年間7,000~10,000件の静注抗がん剤が投与されており、2016年では外来4,692件、入院患者3,042件であった。

抗がん剤投与による重篤な有害事象の一つに薬剤過敏反応がある。特に症状が重篤な場合は生命の危険を伴うことから、がん化学療法を安全に実施するためには、薬剤過敏反応の予防及び症状出現を早期に発見し対策をとることが重要となる⁴⁾。当院では軽症を含め毎月数名の患者が抗がん剤の投与後に過敏反応やインフュージョンリアクションを発現している。しかし、その発現頻度や重篤度は把握できていない。また、過敏反応発現時の対応も統一化されていないのが現状である。がん化学療法をより安全に実施するためには、当院の抗がん剤による過敏反応及びインフュージョンリアクションの発現状況を把握し、その予防と症状出現時の対応に

ついて院内の標準化を行うことが重要となる。

そこで今回、当院での静注抗がん剤による過敏反応等の発生状況について詳細に調べること、がん化学療法をより安全に実施することを目的として、当院にて静注抗がん剤の投与を受けた患者を対象に、各種薬剤による患者の過敏反応及びインフュージョンリアクション発現状況と、そのリスク因子についてレトロスペクティブに調査したので報告する。

方法

本研究は、2010年1月1日から2016年12月31日の期間に当院において3名以上に使用実績のある静注抗がん剤28品目の投与を受けた患者3562名を対象として、電子カルテ情報及び薬剤部の抗がん剤使用薬歴により各静注抗がん剤の投与歴(投与量、投与回数、累積投与量)、過敏反応の発現頻度について調査を行った。

過敏反応(Hypersensitivity reaction, 以下、HSR)とインフュージョンリアクション(Infusion reaction, 以下、IR)の臨床症状は類似、重複している部分があり、臨床的にHSRとIRを判断することが困難であることから、本研究では細胞障害性抗がん剤による症状をHSR、抗体製剤による症状をIRと定義した。HSR/IRの重症度分類は、医師の診断記録、看護記録、薬剤投与中断の有無、投薬歴から判断し、有害事象共通用語基準(CTCAE) v4.0⁵⁾に基づいて、投与中断を要さない軽微な症状をGrade1、投与中断を要するかアレルギー治療薬投与で速やかに改善し抗がん剤投与を再開した症状をGrade2、アレルギー治療薬投与の効果が乏しく以降の抗がん剤治療が中止となった症状をGrade3、アナフィラキ

シーショックなど生命に関わる症状を Grade4 と評価した。各薬剤のリスク因子の検討項目は、併用薬剤などで患者毎に異なる投与条件のうち、特に HSR/IR の発現に関連する可能性がある項目を抽出し検討した。なお、薬剤毎、がん化学療法レジメン毎に HSR/IR の予防薬やデキサメタゾンなどの制吐剤が統一されていることから、本研究では各薬剤で全患者に共通して投与されている制吐剤や前投薬はリスク因子の検討項目から除外した。本研究の統計解析には BellCurve エクセル統計 version 2.12 (SSRI) を用いた。2 群間の比較には Mann-Whitney's U test, リスク因子はフィッシャーの正確確率検定及び多項ロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、本研究は川崎医科大学附属病院倫理委員会の承認を取得して実施した(承認番号：2642-1)。

結果

本研究の対象となった患者背景を表1に示す。患者の平均年齢は 67.5 歳、男女比は、ほぼ 1 対 1 であり、調査期間中に 271 名 (7.6%) の患者に HSR/IR を認めた。その内の 27 名が Grade3 以上の重症度であった。また、がん種は造血器腫瘍が全体の 23%と最も多く、次いで乳がん (18%)、肺がん (11%) の順であった。

今回調査対象とした各静注抗がん剤 28 品目とそれらの薬剤による HSR/IR の発現状況を表 2 に示す。当院で使用頻度が高かった抗がん剤は、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、エピルビシン、リツキシマブであった。一方、各薬剤による HSR/IR 発現頻度に関して、細胞障害性抗がん剤では、シタラビン 22.3%、ベンダムスチン 11.5%、パクリタキセル 1.9%、ドセタキセル 1.4%などで HSR 発現頻度が高かった。また、抗体製剤では、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%で IR 発現頻度が高かった。

表 1. 患者背景

症例数 (n=3562)	平均値 (範囲)	n	(%)
年齢 (歳)	67.5 (2-95)		
性別 男性 / 女性	1734 / 1828		
HSR / IR 発現例			
	全体	271	(7.6)
	男性	122	(7.0)
	女性	148	(8.1)
Grade			
	1/2	244	(6.9)
	≥3	27	(0.8)
がん種			
	造血器腫瘍	821	(23.0)
	乳がん	655	(18.4)
	肺がん	405	(11.4)
	膵, 胆道がん	283	(7.9)
	大腸(結腸・直腸)がん	276	(7.7)
	胃がん	223	(6.3)
	婦人科がん(卵巣・子宮)	187	(5.2)
	頭頸部がん	177	(5.0)
	食道がん	112	(3.1)
	泌尿器系がん (前立腺・尿路上皮・膀胱)	94	(2.6)
	その他	327	(9.0)

オキサリプラチン、シタラビン、ベンダムスチンは Grade3 以上の HSR/IR 発現件数が高く、各々、5 名、6 名、3 名であった。パクリタキセルは、HSR 発現頻度はそれほど高くなかった (1.9%) が、Grade3 以上の件数が 4 名と、重症化しやすい傾向にあった。一方で、抗体製剤においては Grade3 以上の IR の頻度は少なかった (0~2 件)。

HSR の発現時期(中央値)は、プラチナ系薬剤であるオキサリプラチンで 8 回目投与後、カルボプラチンで 9 回目、タキサン系薬剤のパクリタキセルで 1 回目、ドセタキセルで 2 回目であった。また、抗体製剤のリツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブの IR の発現時期(中央値)は、いずれも 1 回目投与後であった。

そこで、HSR/IR の発現が 20 名以上であったプラチナ系薬剤の 2 品目 (カルボプラチン、オキサリプラチン、対照群としてシスプラチン)、シタラビン、リツキシマブ、トラスツズマブに

加え、頻度が10%を超えていたベンダムスチン 使用者数15名、IR発現が2名と少数であったた
 について、各薬剤の投与回数別発現頻度と発現 ため、除外した。
 リスク因子を検討した。なお、ペルツズマブは

表2. 各薬剤の HSR/IR 発現頻度と発現投与回数

薬剤名	患者数 (n)		HSR/IR 発現数 (n)		発現頻度 (%)		Grade (n)		発現時の薬剤投与回数 (回)	
	全体	男 / 女	全体	男 / 女	全体	男 / 女	1/2	≥3	中央値	範囲
オキサリプラチン	289	169/120	31	12 / 19	10.7	7.1 / 15.8	26	5	8	1-29
カルボプラチン	688	412/276	27	9 / 18	3.9	2.2 / 6.5	26	1	9	1-34
シスプラチン	685	478/207	5	2 / 3	0.7	0.4 / 1.5	4	1	1	1-8
ネダプラチン	60	44 / 16	1	0 / 1	1.7	0 / 6.3	1	0	7	7
パクリタキセル	773	274/499	15	3 / 12	1.9	1.1 / 2.4	11	4	1	1-4
ドセタキセル	699	346/353	10	2 / 8	1.4	0.6 / 2.3	9	1	2	1-43
nab-パクリタキセル	167	92 / 75	1	0 / 1	0.6	0 / 1.3	1	0	2	2
エリブリン	95	0 / 95	1	0 / 1	1.1	0 / 1.1	1	0	2	2
シタラビン	291	182/109	65	45 / 20	22.3	24.7/18.4	59	6	4	1-20
ゲムシタビン	602	292 / 310	10	7 / 3	1.7	2.4 / 1.0	9	1	2	1-37
ベンダムスチン	61	36 / 25	7	5 / 2	11.5	13.9 / 8.0	4	3	2	2-4
ノギテカン	9	7 / 2	0		0				-	
L-アスパラギナーゼ	29	14 / 15	1	1 / 0	3.5	7.1 / 0	0	1	1	1
アクリルビシン	39	22 / 17	0		0				-	
イダルビシン	44	20 / 24	0		0				-	
エビルビシン	466	4 / 462	0		0				-	
ダウノルビシン	76	35 / 41	0		0				-	
ピラルビシン	256	129 / 127	0		0				-	
ドキシソルビシン	325	193 / 132	0		0				-	
リツキシマブ	532	295 / 237	72	39 / 33	13.5	13.2/13.9	70	2	1	1-9
セツキシマブ	100	70 / 30	6	4 / 2	6.0	5.7/6.7	5	1	1	1
パニツムマブ	64	40 / 24	1	0 / 1	1.6	0 / 4.2	0	1	3	3
トラスツズマブ	207	11 / 196	41	1 / 40	19.8	9.1 / 20.4	41	0	1	1-60
トラスツズマブエムタ ンシン	15	0 / 15	0		0				-	
ペルツズマブ	15	0 / 15	2	0 / 2	13.3	0 / 13.3	2	0	1	1
ニボルマブ	30	22 / 8	0		0				-	
モガリズマブ	14	9 / 5	1	1 / 0	7.1	11.1 / 0	1	0	8	8
ブレンツキシマブ ベドチン	3	1 / 2	0		0				-	

1. プラチナ系薬剤

プラチナ系薬剤（シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）投与患者の背景を表3に示す。シスプラチンと比較して、カルボプラチン及びオキサリプラチン投与患者の年齢は65歳以上の割合が多かった。投与回数の中央値もシスプラチンと比較して、カルボプラチンで5回、オキサリプラチンで7回となった。各プラチナ系薬剤の投与回数とHSR発現率を図1～3

に示す。カルボプラチン及びオキサリプラチンのHSR発現時期はそれぞれ投与9回目、8回目であり、投与回数が多いほど発現率が増加する傾向にあった。対照としたシスプラチンは、投与回数が増加してもHSRの発現率に変化はなく、むしろ低投与回数でHSRが発現し、投与回数9回以上でのHSR発現は認められなかった。続いて、各プラチナ系薬剤のHSR発現リスク因子を多項ロジスティック解析した結果を表4に示す。

表3. プラチナ系薬剤投与患者の背景とHSR発現状況

	シスプラチン			カルボプラチン			オキサリプラチン		
	全体	HSR(+)	%	全体	HSR(+)	%	全体	HSR(+)	%
患者数(n)	685	5	0.7	688	27	3.9	289	31	10.7
Grade 1/2		4			26			26	
Grade ≥3		1			1			5	
年齢 平均(歳) [範囲]	67.1 [7-95]	66.4 [49-82]		69.7 [7-95]	63.9 [30-84]		68.2 [33-89]	66.8 [38-88]	
65歳未満(n)	329	2	0.6	195	12	6.2	78	10	12.8
65歳以上(n)	356	3	0.8	493	15	3.0	211	21	10.0
性別(n)									
男性	478	2	0.4	412	9	2.2	169	12	7.1
女性	207	3	1.4	276	18	6.5	120	19	15.8
累積投与量中央値 (mg/m ²) [範囲]	157 [12.4-1488]	74.2 [62.3-98.8]		1097 [10.4-11720]	2246 [269-6315]		583 [28.2-3495]	743 [121-2067]	
投与回数中央値 (回) [範囲]	3 [1-106]	1 [1-8]		5 [1-55]	9 [1-34]		7 [1-45]	8 [1-29]	
投与方法(n)									
末梢	504	5	1.0	521	17	3.3	109	4	3.7
CVポート	180	0		103	10	9.7	212	27	12.7
中心静脈ルート	1	0		71	0		0		
投与間隔(n)									
2週間以内	107	1	0.9	156	9	5.8	128	22	17.2
3週間以上	553	4	0.7	485	18	3.7	197	9	4.6
その他	39	0		127	0		0		
併用薬剤(n)									
併用なし	89	0		8	0		0		
パクリタキセル	12	0		326	11	3.4	0		
ドセタキセル	151	1	0.7	29	1	3.4	0		
ゲムシタビン	135	1	0.7	89	8	9.0	0		
ペイトレキセド	26	2	7.7	67	3	4.5	0		
エトポシド	27	0		165	0		0		
イリノテカン	125	0		41	0		12	0	
S-1	79	1	1.3	29	2	6.9	60	2	3.3
カベシタビン	29	0		0			139	5	3.6
フルオロウラシル	191	0		16	0		126	22	17.5
ベパシズマブ	12	0		111	5	4.5	108	19	17.6
セツキシマブ	19	0		3	0		6	0	
パニツムマブ	0	0		0			21	5	23.8
トラスツズマブ	15	0		0			14	0	
H1ブロッカー	30	0		329	11	3.3	6	0	
がん腫(n)									
肺がん	137	3	2.2	311	11	3.5	0		
大腸がん	0			0			237	30	12.7
婦人科がん	59	1	1.7	123	13	10.6	0		
胃がん	150	0		0			40	1	2.5
頭頸部がん	106	0		54	0		0		
造血器腫瘍	17	0		133	0		0		
膵・胆道がん	65	1	1.5	0			12	0	
食道がん	71	0		0			0		
泌尿器系がん	62	0		27	0		0		
その他	18	0		40	3	7.5	0		

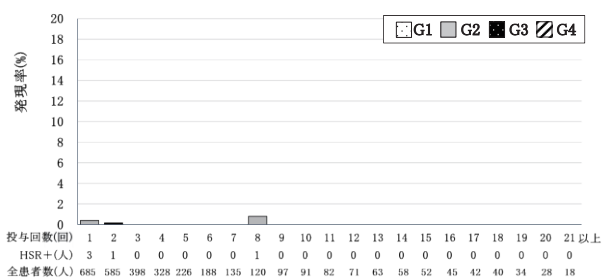


図1. シスプラチン投与回数と HSR 発現率

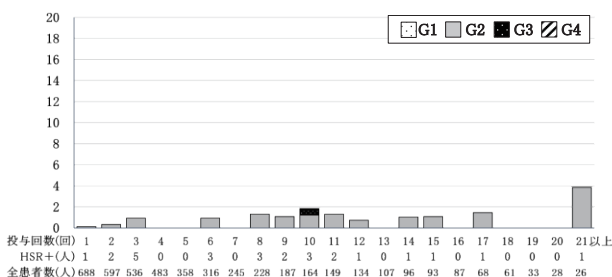


図2. カルボプラチン投与回数と HSR 発現率

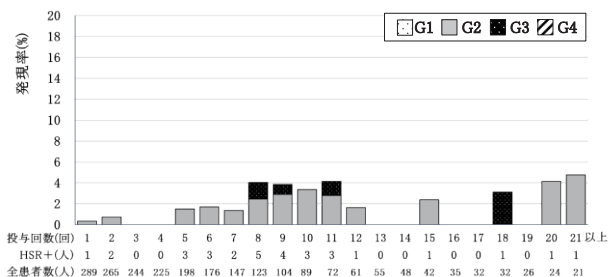


図3. オキサリプラチン投与回数と HSR 発現率

表4. 各プラチナ系薬剤 HSR 発現リスク因子

シスプラチン	オッズ比	95%信頼区間	P 値
女性	2.96	0.38-22.86	0.298
65歳未満	1.28	0.18-9.12	0.803
肺がん	7.09	0.64-79.17	0.111
婦人科がん	2.99	0.14-63.10	0.481
膵・胆道がん	3.88	0.33-100.76	0.231
カルボプラチン	オッズ比	95%信頼区間	P 値
女性	0.80	0.22-0.12	0.729
65歳未満	2.09	0.84-5.17	0.113
CVポートから投与	3.44	1.38-8.55	0.008 **
バクタキセル併用	0.76	0.15-3.93	0.739
ドセタキセル併用	1.08	0.07-15.06	0.957
ゲムシタビン併用	5.45	1.21-24.59	0.027 *
ペメトレキセド併用	3.23	0.50-21.11	0.220
ベバシズマブ併用	1.27	0.32-5.03	0.737
投与間隔:2週間以内	1.90	0.49-7.37	0.355
投与間隔:3週間以上	1.34	0.25-7.195	0.729
肺がん	2.36	0.48-11.63	0.293
婦人科がん	12.05	2.14-67.94	0.005 **
オキサリプラチン	オッズ比	95%信頼区間	P 値
女性	2.34	1.04-5.26	0.040 *
65歳未満	0.82	0.34-1.94	0.652
CVポートから投与	1.52	0.44-5.17	0.502
ベバシズマブ併用	4.74	1.91-11.20	<0.001 **
パニツムマブ併用	4.22	1.15-15.39	0.029 *
投与間隔:2週間	3.14	1.22-8.09	0.018 *

HSR 発現リスク因子は、カルボプラチンでは「CVポートから投与」、「ゲムシタビン併用レジメン」、「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」、「2週間の投与間隔」であった。シスプラチンには HSR 発現リスク因子となったものはなかった。

2.シタラビン

シタラビンの投与回数と HSR 発現率を図4に示す。シタラビンの HSR 発現時期中央値(範囲)は4回(1-20回)であり、投与回数に関わらず、いずれの投与回数においても1~5%程度の HSR の発現率であった。また、Grade3以上の HSR 発現は投与回数が少ない治療導入時期での頻度が高い傾向にあった。続いて、リスク因子について検討を行ったところ、「高齢者(65歳以上)」、「中等量(100-200mg/m²)シタラビン投与における予防的ステロイド投与なし」がリスク因子となりうるということがわかった(表5)。

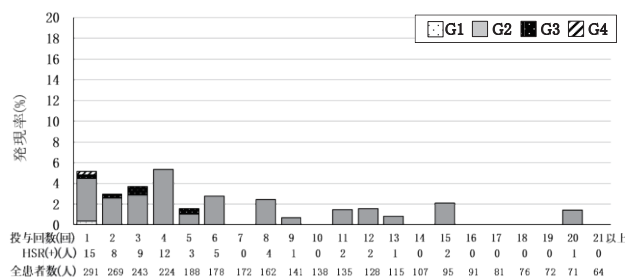


図4. シタラビン投与回数と HSR 発現率

表5. シタラビン HSR 発現リスク因子

リスク因子	発現群 (n=65)	非発現群 (n=226)	オッズ比	(95%信頼区間)	p値
高齢者(65歳未満/65歳以上)	32 / 33	75 / 151	1.95	(1.12-3.42)	0.021 *
性別(女性/男性)	20 / 45	89 / 137	0.68	(0.37-1.23)	0.245
ステロイド予防投与(なし/あり)	17 / 48	32 / 194	2.15	(1.10-4.12)	0.037 *
シタラビン投与量					
100mg/m ² 未満(ステロイドなし/あり)	5 / 3	28 / 14	0.833	(0.17-4.00)	1.000
100-200mg/m ² (ステロイドなし/あり)	5 / 19	4 / 87	5.72	(1.40-23.3)	0.018 *
100mg/m ² 以上(ステロイドなし/あり)	8 / 39	18 / 179	2.03	(0.83-5.03)	0.121

3.ベンダムスチン

ベンダムスチンの投与回数と HSR 発現率を図5に示す。ベンダムスチンの HSR 発現時期中央値(範囲)は2回(2-4回)であり、4回目投与以降の出現は認められなかった。また、ベンダムスチンの HSR 発現に關与するリスク因子も認められなかった(表6)。

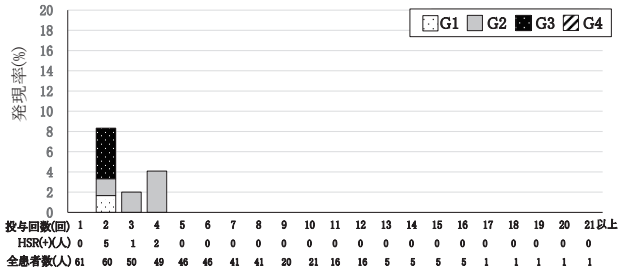


図5. ベンダムスチン投与回数と HSR 発現率

表6. ベンダムスチン HSR 発現リスク因子

リスク因子	発現群 (n=7)	非発現群 (n=54)	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
高齢者(65歳未満/65歳以上)	2 / 5	18 / 36	0.80 (0.14-4.53)	1.000
性別(女性/男性)	2 / 5	23 / 31	0.539 (0.10-3.03)	0.690
リツキシマブ併用(なし/あり)	1 / 6	5 / 49	1.63 (0.16-16.4)	0.535
投与量mg/m ² (120/90)	1 / 6	3 / 51	2.83 (0.25-31.7)	0.394
がん腫 (ML/ CLL)	7 / 0	54 / 0		

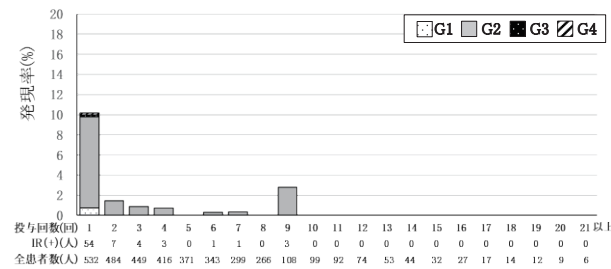


図6. リツキシマブ投与回数と IR 発現率

表7. リツキシマブ IR 発現リスク因子

リスク因子	発現群 (n=72)	非発現群 (n=460)	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
高齢者(65歳未満/65歳以上)	19 / 53	102 / 358	1.26 (0.71-2.22)	0.450
性別(女性/男性)	33 / 39	204 / 256	1.07 (0.65-1.77)	0.899
投与速度 ¹⁾ (変更後/変更前)	48 / 24	238 / 222	1.86 (1.11-3.14)	0.022 *
他の抗がん剤併用(あり/なし)	58 / 14	395 / 240	2.52 (1.37-4.61)	0.002 **
がん腫 (造血器腫瘍/リウマチ疾患)	72 / 0	441 / 19		

4.抗体製剤

キメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ及びヒト化抗体であるトラスツズマブの投与回数と IR 発現率を図6,7に示す。リツキシマブの IR 発現時期中央値(範囲)は1回(1-60回)であり、特に初回投与での発現が多く認められたが、投与2回目以降9回目投与までの間でも IR 発現が認められた。一方、トラスツズマブの IR 発現時期中央値(範囲)も1回(1-21回)であったが、リツキシマブとは異なり、IR 発現のほとんどが初回投与で認められ、投与2回目以降の発現はほぼ認められなかった。また、Grade3以上のIRは、リツキシマブで2名、トラスツズマブで0名と、重症化例は非常に少なかった。続いて、両抗体製剤のリスク因子について多項ロジスティック解析した結果を表7,8に示す。その結果、リツキシマブによる IR 発現リスク因子としては「投与速度の増加」、「他の抗がん剤併用あり」が挙げられた。一方、トラスツズマブによる IR 発現リスク因子は「他の抗がん剤併用なし」であった。

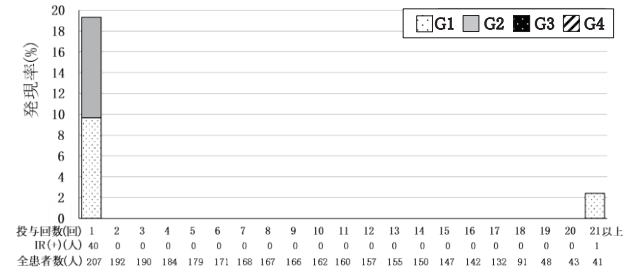


図7. トラスツズマブ投与回数と IR 発現率

表8. トラスツズマブ IR 発現リスク因子

リスク因子	発現群 (n=41)	非発現群 (n=166)	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
高齢者(65歳未満/65歳以上)	24 / 17	83 / 83	1.41 (0.71-2.82)	0.384
性別(女性/男性)	40 / 1	156 / 10	2.56 (0.32-20.6)	0.697
投与方法(3週毎/1週毎)	34 / 7	136 / 35	1.57 (0.51-3.06)	0.827
他の抗がん剤併用(なし/あり)	34 / 7	137 / 104	3.69 (1.57-8.65)	0.002 **
がん腫 (乳がん/胃がん)	40 / 1	151 / 15	3.97 (0.51-31.0)	0.201

注1:2014年1月からリツキシマブ[®]添付文書改訂に伴いリツキシマブの点滴投与速度を下記の通り変更(変更前)開始25mg/hr ⇒ 最大200mg/hr (変更後)開始50mg/hr ⇒ 最大400mg/hr

考察

本調査の結果、2010年から2016年までに川崎医科大学附属病院で静注抗がん剤治療を受けた3562名の患者のうち、7.6%にHSRまたはIRの症状が認められることが明らかとなった。今回対象とした28品目の薬剤においては、そのほとんどが各添付文書記載の有害事象発生率と比較し同程度、あるいは、低い発現頻度であった。性差については、男性の発現頻度が7.0%であるのに対して、女性の発現頻度が8.1%とやや高い傾向にあったものの、有意な差は認められなかった。IR発現リスク因子として「女性」、「高齢者」、「薬剤の過量投与」などが報告がされている^{6,7)}。当院で女性の発現頻度が高い傾向にあった理由としては、女性乳がん患者においてIR発現頻度の高いトラスツズマブの投与件数が多いことが女性のHSR/IRの上昇に影響しているためと考えられた。

HSR/IRの頻度が高かった薬剤には、プラチナ系薬剤（オキサリプラチン、カルボプラチン）、代謝拮抗剤（シタラビン、ベンダムスチン、ゲムシタビン）、抗体製剤（トラスツズマブ、リツキシマブ、パニツムマブ、セツキシマブ）が該当した。一方、添付文書などで5~10%の頻度でHSR発現が報告されているパクリタキセルとドセタキセル⁸⁾⁹⁾は、当院では1~2%とHSR発現頻度が低かった。薬剤過敏反応の表現型には、主にIgE抗体および補体介在性の過敏反応（即時型アレルギー反応）と、主に炎症性サイトカイン放出が関与しているものに分類されることが知られている⁴⁾。当院では、タキサン系薬剤投与前に予防薬（副腎皮質ステロイドホルモン剤、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤）の投与を適切に実施することによりIgE抗体また補体介在性過敏反応が抑制され、HSR発現率の低下に寄与しているのではないかと予測している。

一方、HSR/IRの発現にサイトカイン放出の関与も示唆されているプラチナ系薬剤や抗体製剤では、薬剤の投与量や投与速度、腫瘍量などが

サイトカイン産生量に影響を及ぼすため、予防薬投与だけの対策では十分にHSR/IRの発現を抑制できず、結果、発現頻度を抑えることができなかったものと考えられた。

本研究において調査した細胞障害性抗がん剤のうち、HSRの発現が多く認められたのはプラチナ系薬剤であった。カルボプラチン、オキサリプラチンについてはこれまでの報告でも2~20%の頻度でHSRが発現することが知られており⁶⁾⁹⁾、本研究でも1~10%と同程度の頻度でHSRが認められた。また、オキサリプラチンは投与回数が増えるほどHSRの発現頻度が高くなることが知られている⁴⁾⁹⁾。今回、オキサリプラチンに加え、カルボプラチンも投与回数が増えるほどHSR発現が増える傾向にあることがわかった。一方、シスプラチンについてはHSR発現投与回数の中央値が1回（範囲1-8回）と他の2剤と比べて少なく、発現頻度も0.7%と低かった。これは、シスプラチンを含むがん化学療法レジメンでは、4回または6回でシスプラチン投与が終了する治療法が主流であり、日常診療での繰り返し投与によるシスプラチン量の蓄積が少ないことが要因として考えられる。

プラチナ系薬剤のHSR発現リスク因子について解析した結果、カルボプラチンは「CVポートから投与」、「ゲムシタビン併用レジメン」、「婦人科がん」が、また、オキサリプラチンは「女性」、「ベバシズマブ併用」、「パニツムマブ併用」、「2週間の投与間隔」がリスク因子になりうるということがわかった。また、ゲムシタビン併用によってカルボプラチンのHSR発現率が増加する理由としては、婦人科がんでカルボプラチンとゲムシタビンを併用するレジメンが多く、ゲムシタビン自体も皮疹が発生しやすい薬剤であることに起因することが考えられる。また、CVポートから投与する患者は、末梢ルートから投与する患者に比べて投与回数が多くなるため、HSR発現のリスク因子となったと予測できる。さらに、オキサリプラチンでは2週間毎に投与を繰

り返す投与方法がリスク因子となっていた。これは3週間間隔投与と比較して2週間間隔投与は投与間隔が短く、オキサリプラチンの蓄積が早まることが関与していると思われる。本研究では、ベバシズマブ併用、パニツムマブ併用がオキサリプラチンによるIR発現リスクとなっていたが、このような報告は他には見当たらず、その発現機序は不明である。ベバシズマブ、パニツムマブのいずれも生理食塩液に希釈溶解して、オキサリプラチン投与前にオキサリプラチンと同一のルートで投与することが何らかの影響を与えている可能性がある。すなわち、今後、抗がん剤の配合変化がHSR発現に与える影響について詳細に検証を行っていく必要があると言える。

シタラビンのHSRはシタラビン症候群と呼ばれている。本研究では投与回数に関わらずシタラビンによるHSRの発現が認められたことから、投与時期に関係なくHSRの出現に注意する必要がある。シタラビン症候群に対してはステロイド剤の投与が有効である⁸⁾。シタラビン投与全例でステロイド剤を予防投与することの有効性は明らかになっていないが、当院では約8割の患者でステロイド剤予防投与を実施しており、特にシタラビン中等量(100-200 mg/m²)を投与する患者においてステロイド剤予防投与なしがHSR発現のリスクとなっていたことから、ステロイド剤での適切な管理を行うことがシタラビンによるHSR発現の低下につながると言える。

ベンダムスチンもHSRが多い薬剤であり、本調査では2回目投与後から3回目投与までの期間において、皮膚症状を中心としたHSR症状を遅発性に発現した患者が多かった。ベンダムスチンのHSR発現機序は明らかにされていないが、遅発性のHSR症状が発現していることから、IgE抗体や補体を介在した即時型アレルギー反応ではなく、主に細胞性免疫機序を介したアレルギー反応で発現している可能性が高い。ベンダムスチンによる重度のHSRに対して細胞性免

疫機序を抑制するシクロホスファミドの投与が有効であったとの報告もあり¹⁰⁾、重症化した患者には免疫抑制剤の投与を考慮する必要があるかもしれない。

最後に、抗体製剤のリツキシマブ、トラスツズマブについては、これまでの国内外の報告によるとIR発現頻度がリツキシマブで約77%、トラスツズマブで約40%とされている⁶⁾⁸⁾。本調査のIR発現頻度はリツキシマブ13.6%、トラスツズマブ19.8%であった。これはリツキシマブの添付文書に規定されているIR予防薬の抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤を投与することで、確実にIR発現が抑えられていることを意味している。一方、トラスツズマブ単独ではIR予防に関する規定はなく、通常、予防薬は投与しない。しかし、他の抗がん剤の併用がないトラスツズマブ単独投与の患者でIR発現が高い結果となった。これはトラスツズマブを他の抗がん剤と併用する場合、制吐管理目的にデキサメタゾンが投与されるため、結果としてサイトカイン放出が抑制されIR発現が抑制されたのかもしれない。

本研究では制吐目的のデキサメタゾンの有無や投与量を検討項目から除外したが、抗がん剤は催吐性リスクに応じてデキサメタゾンの投与量が異なる¹¹⁾。また、NK1受容体拮抗剤であるアプレピタントはデキサメタゾンの血中濃度を上昇させることから、デキサメタゾン投与量及びアプレピタント併用の有無がHSR/IRの発現に影響するかについて今後検討が必要である。制吐剤やステロイド剤の予防投与によるHSR/IR発現への影響については、今後も副作用発現に注意を払いながら、エビデンスを積み上げていく必要があると考えている。また、リツキシマブとトラスツズマブのいずれも初回投与でのIR発現が多く認められた。特にヒト化抗体であるトラスツズマブにおいて、その傾向が強かった。マウスとヒトのキメラ抗体であるリツキシマブでは、初回投与時のIR発現が多かったものの、2回目以降も低頻度ではあるがIR発現

していた。通常リツキシマブは初回投与時に症状が認められなければ、2回目以降速度を速くして投与することが可能となっている⁸⁾。今回の結果から2回目以降であっても投与速度の増加時にはIR発現に繋がることが明らかとなったため、特に速度増加時はIR出現に注意して投与後の経過観察を行うべきである。また、本剤の適応となるCD20陽性の悪性リンパ腫では、腫瘍の増悪度が高く、腫瘍量が多いほどリツキシマブと他の抗がん剤を併用する。腫瘍量が多く、他の抗がん剤が併用された結果、サイトカイン放出のリスクが高まることによってIR発現に繋がることが示唆された。一方、今回の調査において、同じキメラ型抗体であるセツキシマブではIR発現頻度が5%と少なかった。これはセツキシマブが大腸がんなどの固形がんに適応されることから、造血器腫瘍と比較して、腫瘍細胞に対する免疫系の過剰な活性化が発生しないため、サイトカイン放出リスクが低くなりIR発現頻度が低かったと考えている。

本研究によって、実臨床で用いられている主要な抗がん剤のHSR/IR発現時期や頻度を明らかにすることができた。また、発現頻度が高い薬剤の個々の要因を明らかにすることができた。その結果、各抗がん剤投与時には投与後の時間や投与回数に加えて、患者の状態を評価したうえで、適切な予防薬を投与することがHSR/IR発現の予防にとっても重要であることが明らかとなった。これらの結果を踏まえて、各抗がん剤投与時には個別のチェックシート方式による対応マニュアルを作成するなど、院内でのHSR/IR発現対策に繋がっていきたいと考えている。

また、今回の結果から薬剤同士の相互作用や注射薬の混合及び投与方法、また細胞性免疫系への薬剤の影響がHSR/IR発現につながる可能性があると考えられたため、薬剤ごとに基礎的な研究を実施し、エビデンスを創出して、さらなる副作用防止に繋がっていきたい。

引用文献

- 1) 厚生労働省「平成29年全国がん登録罹患数・率報告」
<<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf>>
- 2) 厚生労働省「平成29年度患者調査の概況」
<<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>>
- 3) 厚生労働省「令和元年人口動態統計月報年計」
<<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai19/index.html>>
- 4) 中根 実：がんエマージェンシー 化学療法の有害反応と緊急症への対応, p44-71, 医学書院, 東京都, 2015.
- 5) 日本臨床腫瘍研究グループ「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」
<<https://www.jcog.jp>>
- 6) Vogel WH : Infusion reactions; diagnosis assessment and management, Clin J Oncol Nurs, 14(2), E10-21, 2010.
- 7) Castells MI, Diagnosis and management of anaphylaxis in precision Medicine, J Allergy Clin Immunol, 140(2), 321-333, 2017.
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療用医薬品の添付文書
<<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>> (2020年12月14日)
- 9) J. Boulanger, J.N. Boursiquot : Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations, Current Oncology, 21(4), e630-641, 2014.
- 10) Bradley Figgins et al : Cyclophosphamide desensitization in patients with severe hypersensitivity reactions to bendamustine. J Oncol Pharm Pract, 26(4), 982-985, 2020.
- 11) 日本癌治療学会編：制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月【第2版】一部改訂版(ver2.2), 金原出版, 東京都, 2018.