

博 士 論 文

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及び  
そのリスク因子に関する調査研究

令和 3 年 3 月

就実大学大学院 医療薬学研究科

疾病治療薬学専攻

榎 枝 大 貴

# 目次

序論	1
第1章 当院における静注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	5
第1節 本研究の目的	5
第2節 調査対象及び調査方法	7
2-1 調査対象	7
2-2 調査方法	7
2-3 倫理的配慮	8
第3節 結果	9
3-1 患者背景	9
3-2 過敏反応とインフュージョンリアクションの発現頻度	11
3-3 本研究の調査結果と本邦添付文書との比較	13
第4節 考察	17
第5節 小活	21
第2章 各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の解析 とそのリスク因子	23
第1節 本研究の目的	23
第2節 調査方法及び解析方法	25
2-1 調査対象	25
2-2 調査方法	25
2-3 解析方法	25

第3節 結果 .....	26
第1項 プラチナ系薬剤による過敏反応発現時期の解析とリスク因子 .....	26
1-1 プラチナ系薬剤投与患者の背景と過敏反応発現状況 .....	26
1-2 プラチナ系薬剤による過敏反応の発現時期 .....	28
1-3 プラチナ系薬剤投与患者の過敏反応のリスク因子 .....	30
第2項 代謝拮抗剤（シタラビン）による過敏反応発現時期の解析とリスク 因子 .....	32
2-1 シタラビン投与患者の背景と過敏反応発現状況 .....	32
2-2 シタラビンによる過敏反応の発現時期 .....	34
2-3 シタラビン投与患者の過敏反応のリスク因子 .....	35
第3項 アルキル化剤（ベンダムスチン）による過敏反応発現時期の解析と リスク因子 .....	36
3-1 ベンダムスチン投与患者の背景と過敏反応発現状況 .....	36
3-2 ベンダムスチンによる過敏反応の発現時期 .....	38
3-3 ベンダムスチン投与患者の過敏反応のリスク因子 .....	39
第4項 キメラ型抗体製剤（リツキシマブ）によるインフュージョンリアク ションの発現時期の解析とリスク因子 .....	40
4-1 リツキシマブ投与患者の背景とインフュージョンリアクション発現 状況 .....	40
4-2 リツキシマブによるインフュージョンリアクションの発現時期 .....	42
4-3 リツキシマブ投与患者のインフュージョンリアクションのリスク 因子 .....	43

第5項	ヒト化抗体製剤（トラスツズマブ）によるインフュージョンリアクシ ョンの発現時期の解析とリスク因子 .....	44
5-1	トラスツズマブ投与患者の背景とインフュージョンリアクシ ョンの発現状況 .....	44
5-2	トラスツズマブによるインフュージョンリアクシ ョンの発現時期 ....	46
5-3	トラスツズマブ投与患者のインフュージョンリアクシ ョンのリスク因子.....	47
第4節	考察 .....	48
第5節	小活 .....	53
総括	.....	54
参考文献	.....	56
謝辞	.....	65

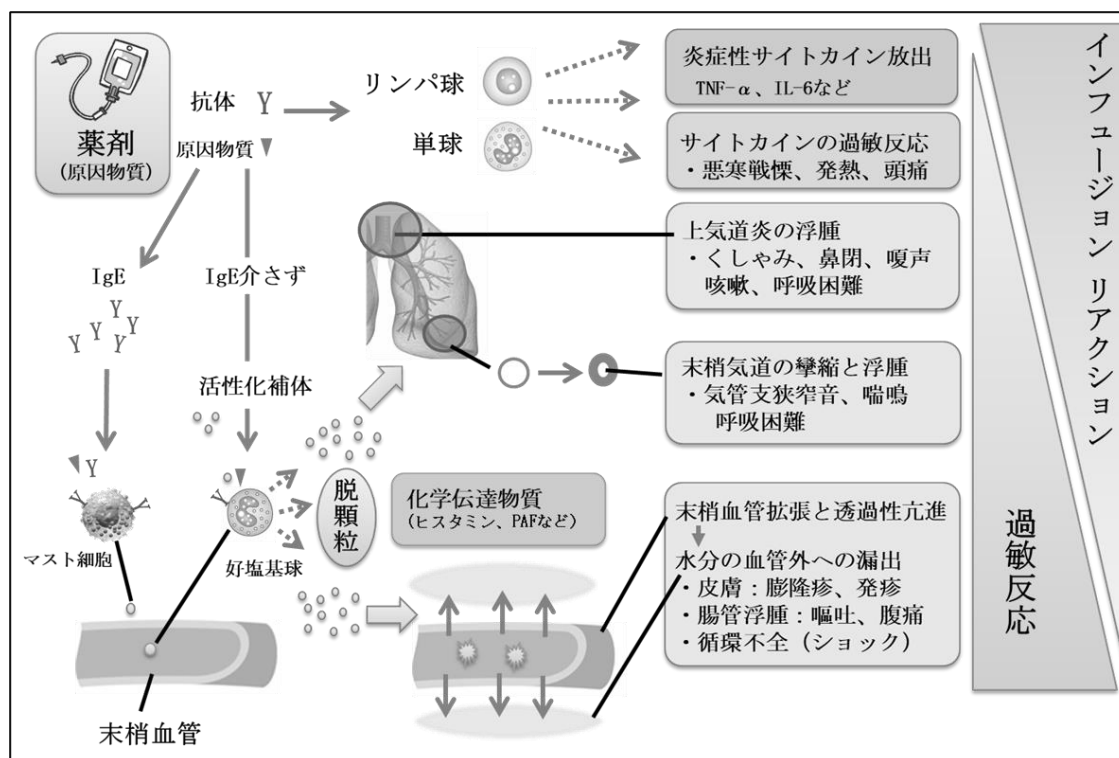
## 序論

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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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。

新規作用機序の抗がん剤の登場により、抗がん剤投与に伴う有害事象も多様化してきた。吐き気、口内炎、下痢などの消化器症状や、脱毛、湿疹、味覚障害などに加え、腫瘍崩壊症候群や発熱性好中球減少症、間質性肺炎など、急激に全身状態が悪化し、患者の生命を脅かす有害事象もある。これら抗がん剤による有害事象に対して、制吐剤や神経障害性疼痛治療などを中心に抗がん剤治療に伴う副作用の治療薬や予防薬が登場した。これら副作用対策の治療及び予防薬を適正に使用するためのガイドラインや手引きも発刊されており<sup>4),5)</sup>、臨床現場で適用されている。また、近年では抗がん剤治療に薬剤師が早期に介入することにより適正に副作用の予防や治療などの管理が行われるようになり<sup>6)</sup>、以前に比べて長期間抗がん剤治療を継続できる患者も増える傾向にある。

抗がん剤投与による重篤な有害事象の一つにアレルギー反応やアナフィラキシーショックに代表される薬剤過敏反応（Hypersensitivity Reaction：HSR）及びインフュージョンリアクション（Infusion Reaction：IR）がある。過敏反応とインフュージョンリアクションの病態と症候を図 1 に示す<sup>7)</sup>。過敏反応は、薬剤投与によって主に免疫系の異常反応が生じた状態であり、その発生機序により IgE 抗体が関与する即時型(I 型)アレルギー反応と、IgE 抗体が関与しない反応に大別される。いずれの



(出典：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, p45, 医学書院, 2015.)

図1 過敏反応とインフュージョンリアクションの病態と症候

病態においても、免疫系のマスト細胞および好塩基球から放出された化学伝達物質のヒスタミンや血小板活性化因子などが反応して、主に血管透過性亢進と気管支の攣縮などが生じる。過敏反応における発熱は、薬剤と免疫系細胞が反応し炎症性サイトカインが増加することが原因と考えられている<sup>8),9)</sup>。発症に IgE 抗体が関与する薬剤の場合、原因薬剤の繰り返し投与によって、その薬に結合する IgE 抗体が産生される。再投与によって IgE 抗体と薬剤が結合すると、マスト細胞および好塩基球からヒスタミンなどの化学伝達物質を含んだ顆粒が放出されて、急速にアナフィラキシー症状が出現する。IgE 抗体が介在するタイプの過敏反応が生じやすい薬剤にプラチナ系薬剤が挙げられる<sup>10), 11)</sup>。一方、IgE 抗体が関与しない場合、薬剤の投与に伴って補体系が活性化されることによって、IgE 抗体を介さずにマスト細胞および好塩基球から化学伝達物質が放出され、過敏反応が出現すると考えられている。これらは、抗体及び補体の関与もなしにマスト細胞および好塩基球を直接刺激するため、初回投与時から過

過敏反応が発生することもある。この IgE 抗体を介さないタイプの過敏反応が生じやすい薬剤にタキサン系薬剤が挙げられる<sup>12)</sup>。また、モノクローナル抗体製剤などによるインフュージョンリアクションの発生機序は、薬剤の投与によって刺激を受けた単球やリンパ球から TNF- $\alpha$ , IL-6 などの炎症性サイトカインが放出されることによって、発熱、呼吸困難感などの症状を発症すると考えられている<sup>13-16)</sup>。しかし、その発症機序の詳細については不明な点も多い。

以上のように過敏反応とインフュージョンリアクションの病態や発生機序は異なる。しかし、発熱など類似した症状を認めることも多く、実臨床でこれらの症状を区別することは困難である。また、いずれの症状においても重症化するとアナフィラキシーを起こしてショック状態となることがあり、特に症状が重篤な場合は生命の危険を伴うこともある。過敏反応やインフュージョンリアクションの発現頻度が高い薬剤には、カルボプラチン<sup>17),18)</sup>、オキサリプラチン<sup>19-21)</sup>、パクリタキセル<sup>22),23)</sup>、リツキシマブ<sup>24),25)</sup>、トラスツズマブ<sup>26)</sup>などがあり、これまで本邦でも外来患者を対象とした外来化学療法治療室でのこれら薬剤の発現頻度や対応について報告されている<sup>27-30)</sup>。しかし、同一施設において抗がん剤が投与された入院及び外来患者の過敏反応とインフュージョンリアクションの発現頻度を調査した報告はない。また、パクリタキセル<sup>31)</sup>やリツキシマブ<sup>32)</sup>など一部の薬剤では過敏反応やインフュージョンリアクションの予防薬が添付文書<sup>33)</sup>で規定されており、薬剤に応じて抗ヒスタミン剤やステロイド剤などが投与されている<sup>34)</sup>。しかし、実臨床において抗ヒスタミン剤やステロイド剤などの予防薬が投与された上での過敏反応やインフュージョンリアクションの発現頻度とその重篤度に関して詳細に調査した報告は見当たらない。さらに、近年、抗がん剤の適応拡大に伴い、様々ながん腫に対して様々な抗がん剤が併用されているが、複数のがん腫を含めた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を調査した報告は少ない。抗がん剤投与によって重篤な過敏反応が出現した場合、例えその抗がん剤が有効であったとしても、その後治療を中断する必要があることから、これらの症状を適切に管理することは特に重要となる。従って、がん化学療

法をより安全に実施するためには、実臨床における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発現状況を把握したうえで、医師や看護師と各抗がん剤の過敏反応やインフュージョンリアクションの発現リスクを共有し、適正な予防薬の投与を実施するなど、過敏反応の対応について院内の標準化を行う必要がある。近年増加している経口抗がん剤の中にはレナリドミド<sup>35)</sup>のように内服開始後に皮疹や掻痒感などの過敏反応が発現しやすい薬剤も存在する。しかし、静注抗がん剤は投与後急速に過敏症状が出現し、重篤な場合は致死的な有害事象を引き起こすことから、特に静注抗がん剤の過敏反応やインフュージョンリアクションの適正な対策と投与管理を行うことは重要となる。

そこで本研究では、静注抗がん剤による過敏反応とインフュージョンリアクションの適切な予防対策を計画し、より安全ながん化学療法を実施することを目的として、第1章では川崎医科大学附属病院で静注抗がん剤の投与された患者3562人を対象に、過敏反応とインフュージョンリアクションの発現状況をレトロスペクティブに調査した。また、第2章では特に過敏反応とインフュージョンリアクションの発現頻度が高かった薬剤について、それぞれの患者背景、投与回数及び重症度を調査し、個々の薬剤の投与方法、併用薬、がん腫などが過敏反応とインフュージョンリアクションの発現リスク因子となりうるかについて解析を行ったので報告する。

## 第1章 当院における静注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

### 第1節 本研究の目的

川崎医科大学附属病院（以下、当院）では、2007年1月に外来患者に対して静注抗がん剤の治療を行う通院治療センターを開設した。以降、当院では外来及び入院患者を併せて年間で約9,000～10,000件の静注抗がん剤の投与を実施している。2007年1月から2016年12月までの10年間における静注抗がん剤の年間実施件数を図2に、また、年間の静注抗がん剤による治療実施患者数を表1に示す。2007年から2011年まで外来患者への抗がん剤実施件数は増加していたが、2011年以降は経口抗がん剤の登場や静注抗がん剤の投与間隔延長（例：トラスツズマブ投与間隔：1週間から3週間に変更、など）により年間の実施件数は減少傾向であった。2014年以降は年間約6000件で推移している。入院患者への静注抗がん剤の実施件数は、この10年間はほとんど変化なく、年間約4000件で推移していた。また、当院ではこれまで年間800～1000人の患者に抗がん剤の投与している。がん種としては、造血器腫瘍、乳がん、肺がんでは年間約100～200人、膵・胆道がん、大腸がん及び胃がんなどの消化器系がんでは年間約50人、その他の子宮がんや卵巣がんを含む婦人科がん、頭頸部がん、食道がん、前立腺がんや尿路上皮がん、膀胱がんを含む泌尿器がんは年間約20～30人であった。過去10年間の推移としては、2011年頃まで造血器腫瘍、乳がん及び大腸がんの抗がん剤投与患者数は増加していたものの、その後は減少傾向である。その他のがん腫に対しては、変化なし、または、わずかに増加傾向であった。

当院においても静注抗がん剤を投与している患者のうち、抗ヒスタミン剤やステロイド剤などの過敏反応の予防薬を投与しているにも関わらず、毎月数名の患者で抗がん剤による過敏反応とインフュージョンリアクションが発現していた。しかし、入院患者及び外来患者を含めた各薬剤全体の投与患者における過敏反応とインフュージ

ョンリアクションの発現頻度は把握できていない。

前述のとおり、抗がん剤による過敏反応とインフュージョンリアクションは抗がん剤治療の継続と中断の判断に関わる重要な有害事象であり、予防と早急な対応が重要となる。近年では様々な薬剤と併用され、がん患者への抗がん剤治療の実施件数は増加傾向にある。過去に個々の薬剤の過敏反応やインフュージョンリアクションの発現頻度やリスク因子について調査研究した報告は存在する。しかし、同一施設における全体の静注抗がん剤使用患者数に対して、どの程度の頻度で過敏反応とインフュージョンリアクションが発現しているかを調査した報告は見当たらない。

そこで、本研究では当院において電子カルテを導入した 2010 年 1 月から 2016 年 12 月 31 日までの 7 年間に、使用頻度の多かった静注抗がん剤を投与された患者 3562 人を対象として、薬剤ごとの過敏反応及びインフュージョンリアクションの発現頻度、それら症状の重篤度、投与回数をレトロスペクティブに調査した。また、当院における過敏反応とインフュージョンリアクションの発現頻度を添付文書と比較して、実臨床における発現頻度の違いとその要因について検討した。

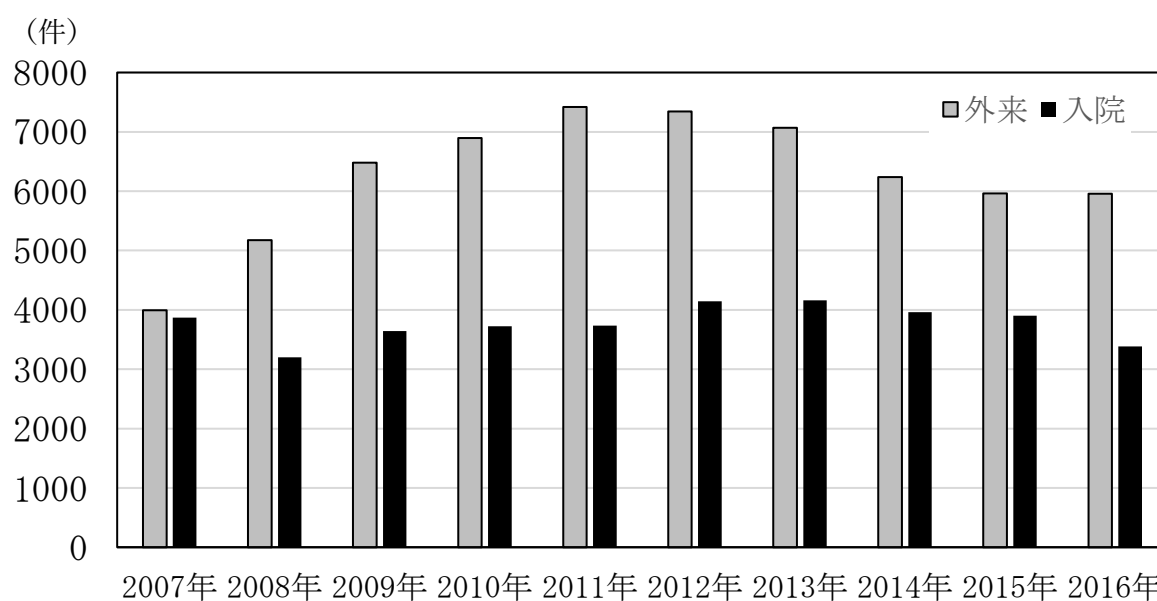


図 2 2007 年-2016 年の川崎医科大学附属病院の静注抗がん剤実施件数の推移

表 1 当院におけるがん種別の静注抗がん剤の投与患者数の推移 (人)

年 がん腫	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
造血器腫瘍	129	135	129	192	218	207	206	210	192	194
乳がん	218	269	302	281	269	267	238	185	180	169
肺がん	108	112	111	109	104	76	90	100	99	113
膵・胆道がん	59	44	68	61	53	80	70	65	69	61
大腸がん	44	59	70	79	96	58	99	87	80	80
胃がん	36	48	57	61	63	46	49	49	47	58
婦人科がん	30	31	33	30	53	48	48	55	45	48
頭頸部がん	25	42	41	42	33	31	30	25	29	26
食道がん	25	29	26	23	29	21	23	27	24	19
泌尿器がん	20	24	34	42	41	42	39	47	59	48
その他	48	37	35	50	54	61	60	52	57	61
合計 (人)	742	830	906	970	1013	937	952	902	881	877

## 第 2 節 調査対象及び調査方法

### 2-1 調査対象

2010 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までの 7 年間に当院において、3 人以上に使用実績のある静注抗がん剤 28 品目の投与を受けた患者 3562 人を対象とした。

### 2-2 調査方法

電子カルテ情報、薬剤部の抗がん剤薬歴及び抗がん剤投与歴データベース (Microsoft Access®) により各静注抗がん剤の投与歴 (投与量, 投与回数), 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) の発現頻度についてレトロスペクティブに調査した。

なお、HSR と 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 を判断することは困難である（P1. 図 1 参照）。従って、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 と IR の重症度分類は、医師の診療記録、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(Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 日本語訳 JCOG 版：以下、CTCAE v4.0-JCOG)<sup>36)</sup>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 Grade 分類の内容を表 2 に示す。

**表 2 過敏反応とインフュージョンリアクションの Grade 分類**

CTCAE v4.0-JCOG	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
アレルギー反応 (過敏反応： HSR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一過性の紅潮、皮疹.</li> <li>・＜38℃の薬剤熱.</li> <li>・治療中断や処置を要さない.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療や点滴の中断が必要.</li> <li>・治療に速やかに反応する.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遷延（治療に速やかに反応しない）</li> <li>・一度改善しても再発する.</li> <li>・入院を要する.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生命を脅かす.</li> <li>・緊急処置を要する.</li> </ul>
注入に伴う反応（インフュージョンリアクション：IR）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軽度の反応.</li> <li>・点滴の中断を要さない.</li> <li>・治療を要さない.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療、点滴の中断が必要.</li> <li>・治療に速やかに反応する.</li> <li>・予防的投与を要する.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遷延（治療に速やかに反応しない）</li> <li>・一度改善しても再発する.</li> <li>・続発性により入院を要する.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生命を脅かす.</li> <li>・陽圧呼吸または人工呼吸を要する.</li> </ul>

### 2-3 倫理的配慮

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)。すべての患者情報は川崎医科大学附属病院の電子カルテのデータベースから抽出し、患者個人を特定できないようにするため、すべてのデータを匿名化した。

## 第3節 結果

### 3-1 患者背景

本研究の対象となった患者背景を表3に示す．患者全体の平均年齢は67.5歳であった．65歳未満と65歳以上の比は1対2であり，65歳以上の患者が多数を占めた．一方，男女比はほぼ1対1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．調査期間内に271人（7.6%）の患者にHSR/IRを認めた．全数に占めるHSR/IR発現患者数の割合は65歳未満で9.4%，65歳以上で6.7%，男性で7.0%，女性で8.1%であり，65歳未満及び女性でHSR/IR発現頻度が高い傾向にあった．HSR/IRのGrade分類別では，244人がGrade1またはGrade2であり，全体の6.9%の患者で軽度から中等度の症状が出現していた．一方，Grade3以上の重篤な症状が発現した患者も27人（0.8%）認められた．がん種ごとのHSR/IRの発現頻度は，大腸（結腸・直腸）がん（16.3%），造血器腫瘍（11.6%），婦人科がん（10.6%），乳がん（8.3%）の順で高く，一方，食道がん（0.9%），頭頸部がん（1.1%），膵・胆道がん（1.1%）はHSR/IRの発現頻度が1%前後と低かった．

表3 本調査における患者背景と HSR/IR の発現状況

	全体 n	HSR/IR 発現例 n (%)
患者数	3562	271 ( 7.6 )
Grade 1 / 2		244 ( 6.9 )
≥ 3		27 ( 0.8 )
年齢 平均 (歳) [範囲]	67.5 [ 2－95 ]	64.1 [ 10－92 ]
65 歳未満	1193	112 ( 9.4 )
65 歳以上	2369	159 ( 6.7 )
性別		
男性	1734	122 ( 7.0 )
女性	1828	148 ( 8.1 )
がん種		
造血器腫瘍	821	95 ( 11.6 )
乳がん	655	54 ( 8.2 )
肺がん	405	28 ( 6.9 )
膵, 胆道がん	283	8 ( 1.1 )
大腸 (結腸・直腸) がん	276	45 ( 16.3 )
胃がん	223	7 ( 3.1 )
婦人科 (卵巣・子宮) がん	187	19 ( 10.2 )
頭頸部がん	177	2 ( 1.1 )
食道がん	112	1 ( 0.9 )
泌尿器がん (前立腺, 尿路, 膀胱)	94	3 ( 3.2 )
その他	327	9 ( 2.8 )

調査期間 : 2010 年 1 月 1 日～2016 年 12 月 31 日

### 3-2 過敏反応とインフュージョンリアクションの発現頻度

本研究で調査対象とした静注抗がん剤 28 品目と各薬剤の HSR/IR の発現状況を表 4 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 の発現頻度に関して、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%)、オキサリプラチン (10.7%)、カルボプラチン (3.9%)、L-アスパラギナーゼ (3.5%)、パクリタキセル (1.9%)、ドセタキセル (1.4%) の順で HSR の発現頻度が高かった。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%) の順で IR の発現頻度が高かった。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 HRS/IR 発現件数が多く、各々、5 人、6 人、3 人であった。パクリタキセルは、HSR 発現頻度は 1.9%であったが、Grade3 以上の件数が 4 人であり、HSR が発現した際に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 発現は 0~2 人であり、各薬剤ともに重篤な IR の発現頻度は少なかった。

HSR/IR の発現時期に関して、細胞障害性抗がん剤の HSR の発現投与回数の中央値は、プラチナ系薬剤であるオキサリプラチンで 8 回、カルボプラチンで 9 回、シタラビンで 4 回、タキサン系薬剤のパクリタキセルで 1 回、ドセタキセルで 2 回であった。オキサリプラチン、カルボプラチン及びシタラビンで 4-9 回目投与時に HSR が出現していたが、その他の細胞障害性抗がん剤では 1-2 回目投与時に HSR 発現が認められた。一方、抗体製剤の IR 発現時期の中央値は、モガムリズマブで 8 回、パニツムマブで 3 回であったものの、リツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブではいずれも 1 回目の投与時に発現していた。

表 4 各薬剤の HSR/IR 発現頻度と発現投与回数

分類		薬剤名	患者数		HSR/IR 発現数		発現頻度		Grade 別患者数		発現時の薬剤投与回数 (回)	
			(n)		(n)		(%)		(n)			
			全体	男 / 女	全体	男 / 女	全体	男 / 女	1/2	≥3	中央値	範囲
プラチナ系		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
タキサン系・ 非タキサン系		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
代謝拮抗剤		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
		L-アスパラギナーゼ	29	14 / 15	1	1 / 0	3.5	7.1 / 0	0	1	1	1
阻害剤	トポイソ メラーゼ	ノギテカン	9	7 / 2	0		0				-	
	アルキ ル化剤	ベンダムスチン	61	36 / 25	7	5 / 2	11.5	13.9/ 8.0	4	3	2	2-4
アントラサイクリン系		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				-	
		ドキソルビシン	325	193 / 132	0		0				-	
抗体製剤	キメラ型	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
		ブレンツキシマブ ベドチン	3	1 / 2	0		0				-	
	ヒト化	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
		モガムリズマブ	14	9 / 5	1	1 / 0	7.1	11.1/ 0	1	0	8	8
	ヒト型	パニツムマブ	64	40 / 24	1	0 / 1	1.6	0 / 4.2	0	1	3	3
		ニボルマブ	30	22 / 8	0		0				-	

### 3-3 本研究の調査結果と本邦添付文書との比較

本研究によって明らかとなった 28 品目の静注抗がん剤の HSR/IR 発現頻度と各薬剤の本邦添付文書に記載されている過敏症（発疹，蕁麻疹，紅斑などを含む）及びインフュージョンリアクションの発現頻度の比較を表 5 に示す。

本邦添付文書においてプラチナ系薬剤ではオキサリプラチン<sup>37)</sup>，カルボプラチン<sup>38)</sup>で 5～10%以上，ネダプラチン<sup>40)</sup>で 1～5%以上に HSR が発現することが記載されており，当院においてもオキサリプラチンで 10.7%，カルボプラチンで 3.9%，ネダプラチンで 1.7%とほぼ同程度の HSR 発現頻度であった。また，シスプラチン<sup>39)</sup>については添付文書でショックやアナフィラキシーの発現が 0.1%未満と記載されており，当院においても 0.7%と他のプラチナ系薬剤と比較してその発現頻度は少なかった。

タキサン系薬剤であるパクリタキセル<sup>31)</sup>については，添付文書では 5～20%未満に HSR 発現することが記載されているが，当院においてはパクリタキセルによる HSR の発現頻度は 1.9%と低かった。また，ドセタキセルも 1.4%と同様に低かった。

代謝拮抗剤については，当院での発現頻度はゲムシタビンで 1.7%、L-アスパラギナーゼで 3.5%であり，ともに本邦添付文書の発現頻度と同程度であった。一方，当院におけるシタラビンの HSR 発現頻度は 22.3%と高頻度であった。また，プリン代謝拮抗作用を有するアルキル化剤であるベンダムスチンの HSR 発現頻度は 11.5%であり，比較的が高かった。シタラビン<sup>46) 47)</sup>及びベンダムスチン<sup>49)</sup>は本邦の添付文書上には HSR 発現頻度の記載がない。本研究によってシタラビン及びベンダムスチンの発現頻度と発現時期を明確にすることができた。

ノギテカンについては，全体の投与患者が 9 例と少なく，本研究においては HSR を発現した例は認められなかった。

アントラサイクリン系薬剤（アクリルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン、ドキシフルビシン）については、本邦添付文書で HSR の発現頻度が 0.1% から 5% 未満と記載されている<sup>50-55)</sup>。しかし、本研究ではアントラサイクリン系薬剤投与によって HSR が発現した例は認められなかった。

抗体製剤については、当院で IR の発現頻度が高かったリツキシマブ<sup>32)</sup>とトラスツズマブ<sup>58)</sup>においては、本邦の添付文書では頻度不明となっている。リツキシマブ及びトラスツズマブについては 2001～2006 年の間に本邦で使用可能となり、これら薬剤を実臨床で投与した患者の全体数も多いことから IR の頻度が不明となっていると考えられる。セツキシマブによる IR 発現頻度は 6% と本邦のセツキシマブ添付文書<sup>56)</sup>に記載されている重篤な IR 発現頻度 0.8% よりも高い頻度であったが、当院で Grade3 以上の IR を発現したのは 100 人中 1 名のみ(1%)であり、重篤な IR 発現例に限ると同じ頻度であった。また、パニツムマブの IR 発現頻度も 1.6% と添付文書<sup>62)</sup>の 1.0% 未満とほぼ同程度であった。2015 年以降に本邦で承認されたブレンツキシマブベドチン<sup>57)</sup>、トラスツズマブエムタンシン<sup>59)</sup>、ニボルマブ<sup>63)</sup>については全体の投与患者が 15 人以下と少なく、また本研究では IR を発現した事例は認められなかった。また、ペルツズマブ<sup>60)</sup>、モガムリズマブ<sup>61)</sup>についても同様に研究の調査対象となった患者数が少なく、IR 発現例も 1-2 人であった。

表5 本研究の調査結果と本邦添付文書上の HSR/IR 発現頻度との比較

分類	薬剤名	当院の 発現頻度 [%]	Grade 別 発現人数 [n]		本邦添付文書の発現頻度		参考 文 献
		全体	1/2	≥3	過敏反応 (薬物過敏症) アレルギー反応	ショック・ アナフィラキシー	
プラチナ系	オキサリプラチン	10.7	26	5	5%以上	頻度不明	37
	カルボプラチン	3.9	26	1	10%以上, または 頻度不明	0.1%未満	38
	シスプラチン	0.7	4	1	—	0.1%未満	39
	ネダプラチン	1.7	1	0	0.1-5%未満	1-5%未満	40
非タキサン系・ タキサン系	パクリタキセル	1.9	11	4	5-20%未満	0.2%(ショック) 0.3%(アナフィラキシー)	31
	ドセタキセル	1.4	9	1	5%未満	0.2%(ショック) 0.2%(アナフィラキシー)	41
	nab-パクリタキセル	0.6	1	0	—	0.5%	42
	エリブリン	1.1	1	0	—	—	43
代謝拮抗剤	シタラビン	22.3	59	6	頻度不明・[0.2%] (シタラビン症候群)	頻度不明 (ショック)	44 [45]
	ゲムシタビン	1.7	9	1	1-10%未満 (搔痒感) 1%未満 (蕁麻疹)	0.2%(アナフィラキシー)	46
	L-アスパラギナーゼ	3.5	0	1	5%以上 (過敏症・発疹)	—	47
トポイソメラー 阻害剤	ノギテカン	0			5%未満 (過敏症・発疹・搔 痒感など)	—	48
アルキル 化剤	ベンダムスチン	11.5	4	3	— 36.3% (搔痒感・発疹)	頻度不明	49
アントラサイクリン系	アクリラルビシン	0			0.1-5%未満 (過敏症・発疹)	頻度不明 (ショック)	50
	イダルビシン	0			1-20%未満 (過敏症・蕁 麻疹・搔痒感)	1.41% (ショック)	51
	エピルビシン	0			0.1-5%未満 (発疹) 0.1%未満 (紅斑・発赤) 頻度不明 (蕁麻疹)	頻度不明	52

分類		薬剤名	当院の 発現頻度 [%]	Grade 別 発現人数 [n]		本邦添付文書の発現頻度		参 考 文 献
			全体	1/2	≥3	過敏反応 (薬物過敏症) アレルギー反応	ショック・ アナフィラキシー	
アントラサイクリン系		ダウノルビシン	0			5%以上, または, 頻度不明 (発熱・発疹等)	0.1%未満 (ショック)	53
		ピラルビシン	0			0.1-5%末(発疹等の過敏症状) 0.1%未満 (皮膚炎)	0.1%未満 (ショック)	54
		ドキシソルビシン	0			0.1-5%未満 (発疹)	—	55
抗体製剤	キメラ型	リツキシマブ	13.5	70	2	頻度不明(Infusion reaction) 頻度不明 (腫瘍崩壊症候群) ,47.3% (発熱) , 21.7% (悪寒) , 20.3% (発疹) , 19.3% (掻痒) , 15.3% (関節痛・蕁麻疹など)	—	32
		セツキシマブ	6.0	5	1	0.8% (重篤な Infusion reaction), 45.0% (発疹)	—	56
		ブレンツキシマブ ベドチン	0			7.8%(Infusion reaction) 0.5% (腫瘍崩壊症候群)	頻度不明 (アナフィラキシー)	57
	ヒト化	トラスツズマブ	19.8	41	0	頻度不明(Infusion reaction) 頻度不明 (腫瘍崩壊症候群) 31.5% (発熱) , 20.0% (悪寒)	—	58
		トラスツズマブ エムタンシン	0			5.4%(Infusion reaction) 1.7% (過敏症)	—	59
		ペルツズマブ	13.3	2	0	4.5%(Infusion reaction) 3.0% (過敏症)	0.1% (アナフィラキシー)	60
		モガムリズマブ	7.1	1	0	単独 40.9%(Infusion reaction) 併用 44.8%(Infusion reaction)	—	61
	ヒト型	パニツムマブ	1.6	0	1	1.0%未満(Infusion reaction)	—	62
		ニボルマブ	0			3.3-4.2%(Infusion reaction)	—	63

## 第4節 考察

本調査の結果，2010年から2016年の7年間に当院において静注抗がん剤28品目を投与された3562人の患者のうち，271人(7.6%)にHSR/IRの症状が認められた．全体では65歳以上のHSR/IR発現頻度が6.7%に対して，65歳未満は9.4%と比較若年者で多い傾向にあった．性差については，男性のHSR/IR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，年齢差及び性差ともに有意な差は認められなかった．これまでの報告ではIRのリスク因子として「女性」，「高齢者」，「薬剤の過量投与」などが報告がされている<sup>34), 65), 66)</sup>．当院では65歳未満の患者及び女性の発現頻度が高い傾向にあった．その理由としては，婦人科がん（卵巣がん，子宮頸がん，子宮体がん）に対して抗がん剤治療を行った患者でHSR/IRの頻度が10.6%と高かったことに加えて，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の発現頻度上昇に影響していると考えられた．

HSRと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，添付文書上では5～10%の頻度でHSR発現が報告されているタキサン系薬剤のパクリタキセル<sup>31)</sup>とドセタキセル<sup>34), 41)</sup>については，当院では1～2%と発現頻度が低かった．パクリタキセルは添加剤のCremophor®EL（ポリオキシエチレンヒマシ油）によって肥満細胞および好塩基球が刺激されることで，非IgE抗体介在性の即時型HSRを発現し，その発現頻度は予防薬（副腎皮質ステロイドホルモン剤，抗ヒスタミン剤[H<sub>1</sub>受容体拮抗剤]，H<sub>2</sub>受容体拮抗剤）を投与しなかった場合で30%，予防薬を投与した場合で4%未満となることが知られている<sup>67)</sup>．当院ではタキサン系薬剤の投与前に予防薬の投与を適切に実施したことによって，HSR発現頻度が低下したと考

えている。また、別の研究においてプラチナ系薬剤による HSR の発現頻度は、カルボプラチンで 1~20%<sup>17),18)</sup>、オキサリプラチンで 0.5~25%<sup>19-21)</sup>であり、いずれも 6-8 回投与後に発現することが報告されている。当院におけるオキサリプラチン、カルボプラチンによる HSR 発現頻度は他の報告と同程度の頻度であり、また、8-9 回目投与後に HSR が発現する傾向も同様であった。一方、シスプラチンによる HSR 発現頻度は 1-5%で発現し、その発現時期は 6 回目以降であることが報告されている<sup>68)</sup>。当院でのシスプラチンによる HSR の発現頻度は 0.7%と低く、その発現時期も 3 回目の投与前後であり、他の研究報告と比べて発現頻度と投与回数ともに少なかった。これらプラチナ系薬剤の発現頻度とそのリスク因子については第 2 章で詳細に検討した。

代謝拮抗剤であるゲムシタビンについては、当院における HSR 発現頻度では 1.7%と少なかった。ゲムシタビンによる HSR の発現時期は投与後 24~72 時間後であり、ステロイド剤で軽快することが報告されている<sup>69)</sup>。当院で頻度が少ない理由は明確ではないが、制吐管理の目的で投与したデキサメタゾンが HSR 発現の低下に寄与していた可能性がある。ゲムシタビンの投与回数と HSR の発現時期に関する報告は他には見当たらないが、当院では HSR が発現した投与回数(中央値)が 2 回目と、ゲムシタビン治療導入後、比較的早期に発現することが明らかになった。また、L-アスパラギナーゼによる HSR も 3.5%と比較的少なかった。Narta らが L-アスパラギナーゼ投与による HSR 発現頻度が 40% (重症は 10%未満)であることを報告している<sup>70)</sup>。また、Shepher らは L-アスパラギナーゼによる重篤な HSR は、静脈投与よりも筋注投与、また、連日投与よりも 1 週間以上の投与間隔で多いことを報告している<sup>71)</sup>。当院では成人の悪性リンパ腫 (節外性 NK/細胞リンパ腫) に対する抗がん剤治療として L-アスパラギナーゼを用いた SMILE 療法<sup>72)</sup>を実施することが多く、この治療法では L-アスパラギナーゼを点滴静注かつ隔日で投与していることから、添付文書や他の報告と比べて、当院の L-アスパラギナーゼによる HSR の発現頻度が低下したと考えている。シタラビンは 1987 年に本邦で販売され、古くから使用されている薬

剤であるが、シタラビンによる HSR については、これまでに報告がほとんど見当たらない。シタラビンによる HSR の発現頻度は低いとされているが<sup>73)</sup>、当院では 22.3%と発現頻度が高かった。シタラビン投与による HSR は、シタラビン症候群として知られている。しかし、本邦では 2020 年 10 月の添付文書改訂時にシタラビン症候群が追記となったばかりであり<sup>44), 45)</sup>、現状でもその発現頻度は不明と記載されている。シタラビンの投与量は低用量(100 mg/m<sup>2</sup>)から高用量 (1,000 mg/m<sup>2</sup>) まで幅広く、また、当院ではシタラビン症候群の発症予防にステロイド剤を事前に投与している。これらシタラビンの投与量やステロイド剤投与の有無が HSR の発現に影響している可能性がある。また、アルキル化剤のベンダムスチンは本邦では 2010 年承認された比較的新しい薬剤であり<sup>49)</sup>、当院において調査期間内に 61 人の患者に使用していた。しかし、ベンダムスチンによる HSR に関してはこれまで十分に調査されていないことから、第 2 章ではシタラビンとベンダムスチンの HSR の発現状況について詳細に検討を行った。

アントラサイクリン系薬剤による HSR は、皮膚症状として発現し、稀に重篤化することが報告されているが<sup>73), 74)</sup>、その発症機序について詳細に調査した研究が見当たらない。本邦のアントラサイクリン系薬剤の添付文書ではいずれも 0.5~5%未満で発疹、発熱などの過敏反応様の症状が出現することが記載されている<sup>50-55)</sup>。しかし、当院ではアントラサイクリン系薬剤によって HSR を発現した患者は認められなかった。イダルビシンの添付文書では HSR の発現頻度が 1~20%未満であることが記載されている。当院ではイダルビシン投与によって HSR を発現した患者は認められず、急性白血病の抗がん剤治療においてイダルビシンと併用するシタラビンによる HSR (シタラビン症候群) が 22.3%に認められた。このシタラビンによる HSR の発現頻度がアントラサイクリン系薬剤の添付文書に記載されている 1~20%未満に近似することから、イダルビシンの添付文書に記載されている過敏反応 (発疹・蕁麻疹など) の発現頻度は併用薬であるシタラビンによる有害事象が影響している可能性がある。実臨床においてアントラサイクリン系薬剤による HSR 発現が少ない理由は明

確ではないが、アントラサイクリン系薬剤はタキサン系薬剤とは異なり、HSR 発現の要因となる添加剤や溶媒を含有していないことが、HSR の頻度が低い理由のひとつであるかもしれない。

抗体製剤については、IR の発現にサイトカイン放出の関与が考えられている<sup>13-16)</sup>。当院では、抗体製剤の中で特にリツキシマブとトラスツズマブの IR 発現頻度が高かったものの、これらの2剤の添付文書で IR の発現頻度は不明となっている。海外臨床試験における IR の発現頻度はリツキシマブで 77%，トラスツズマブ 40%と報告されている<sup>24-26),65)</sup>。当院では、これら臨床研究の IR 発現頻度に比べて、リツキシマブ 13.5%，トラスツズマブ 19.8%と低かった。実臨床においてリツキシマブは IR の予防投与を実施しているが、トラスツズマブは予防投与を実施しておらず、これら薬剤の IR 発現頻度の差は、IR の予防薬以外の因子が影響している可能性も考えられる。その他、今回調査したブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、ペルツズマブ、モガムリズマブは当院における使用患者数が少なく、IR を発現した患者数も 1-2 人であったことから、実際の IR の発現状況を明確に調査するためには、さらに投与患者のデータを集積する必要があると考えている。

## 第5節 小括

本研究において、当院で静注抗がん剤 28 品目を投与された患者 3562 人のうち 271 人（7.6%）に HSR/IR の発現が認められた。また、女性及び 65 歳未満の患者で発現頻度が高い傾向があった。HSR/IR の発現が多いがん腫としては大腸（結腸・直腸）がん、造血器腫瘍、婦人科がん、乳がんであり、それぞれの治療を受けた患者の 8%～16%に HSR/IR の発現が認められた。今回調査した静注抗がん剤の HSR/IR の発現頻度は、各薬剤の添付文書の記載と比較して同程度、または、低い頻度であった。一方、シタラビンやベンダムスチンのように本研究で明らかとなった比較的 HSR の発現頻度が高い薬剤であっても、本邦の添付文書では頻度不明と記載されていた。今回調査した薬剤のうち、50 人以上の患者に使用され、かつ、HSR/IR の発現頻度が 10%以上であった細胞障害性抗がん剤は、オキサリプラチン、カルボプラチン、シタラビン、ベンダムスチンであり、抗体製剤ではリツキシマブ及びトラスツズマブであった。タキサン系薬剤は適切な予防薬の投与により HSR の発現を 2%未満に抑制できていた。また、原因は不明であるがアントラサイクリン系薬剤による HSR 発現は認められなかった。その他、ペルツズマブやモガムリズマブなど患者への使用数が 15 人以下と使用頻度が低い抗体製剤において、IR の発現頻度が 7～13%と高かったことから、今後症例を集積し、詳細に調査する必要がある。今回明らかとなった HSR/IR の発現頻度が高い薬剤においては投与中に HSR 及び IR の発現に十分に注意して投与観察する必要があることが考えられた。



## 第 2 章 各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の解析とそのリスク因子

### 第 1 節 本研究の目的

抗がん剤による HSR や IR に関して、これまで個々の薬剤において HSR/IR の発現に関連するリスク因子の調査研究が行われている。細胞障害性抗がん剤については、千堂らはタキサン系薬剤であるパクリタキセルを投与した卵巣がん患者において「軽度の皮膚アレルギー反応の病歴」、「呼吸器機能障害の存在」、「肥満度指数（未満度 BMI>25kg/m<sup>2</sup>）」、「卵巣摘出時の閉経後」が HSR の発現リスク因子となることを報告している<sup>22)</sup>。Thangwonglers らはパクリタキセルを投与した婦人科がん患者において「若年者」、「がん進行度が高い (Stage>2)」、「白血球<7.735×10<sup>9</sup>/L」が即発性 HSR の有意なリスク因子となることを報告している<sup>23)</sup>。岡山らはオキサリプラチンを投与した大腸がん患者において「男性」、「末梢血好酸球数が多い」ことが HSR の有意な予測因子となることを報告している<sup>20)</sup>。さらに、Parel らはオキサリプラチンを投与した大腸がん、胃がん、膵がんなど複数のがん腫の患者における HSR の発現状況とリスク因子を調査した結果、投与 3 回目以降での発現が有意に多く、「若年者（平均年齢 56.2 歳）」、「女性」、「プラチナ系薬剤の投与歴あり」が有意なリスク因子となり、一方、「平均投与量」、「アトピー性疾患の病歴」はオキサリプラチンによる HSR の発現リスクを上昇させないことを報告している<sup>19)</sup>。また、オキサリプラチンは投与回数ごとに HSR の発現リスクが上昇し、投与 5 回目以降で発現しやすいことが報告している<sup>21)</sup>。Tai らはカルボプラチンを投与した婦人科がん患者において「がんの進行度」、「がん性腹水」、「薬剤過敏反応歴あり」で HSR 発現が高く、また、「投与回数 (>投与回数 8 回)」、「累積投与量 (>3,500 mg/body)」が多い患者で特にカルボプラチンによる HSR 発現が増えることを報告している<sup>17)</sup>。抗体製剤の IR の発現については、リツキシマブ、トラストズマブに関して調査した

報告が多い。Cho らはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫で R-CHOP 療法を受けた 326 人の患者を調査した結果、リツキシマブ投与に関連する IR の発現リスク因子は「B 症状あり」と「骨髄穿刺」であり、またリツキシマブ投与による IR の発現は、全生存期間や無増悪生存期間に影響を及ぼさなかったことを報告している<sup>25)</sup>。Thompson らは乳がん患者のトラスツズマブ投与による IR の発現は、「肥満」, 「がん進行度」, 「前投薬の使用なし」がリスク因子となることを報告している<sup>26)</sup>。

カルボプラチンとオキサリプラチンについては、投与回数ごとの HSR 発現率やそのリスク因子を調査した報告はあるが、それ以外の薬剤については十分に調査されていない。また、一施設における全患者数に対して各薬剤の投与回数と HSR/IR 発現頻度を明確にした報告はほとんど存在しない。さらに近年、個々の薬剤の適応がん腫は拡大しているが、がん腫ごとの HSR/IR 発現頻度の違いを比較した研究は少ない。

そこで、本章では第 1 章の調査に基づいて、特に HSR/IR の発現頻度の高かったプラチナ系薬剤（カルボプラチン、オキサリプラチン、対照としてシスプラチン）、代謝拮抗剤（シタラビン）、アルキル化剤（ベンダムスチン）、キメラ型モノクローナル抗体製剤（リツキシマブ）、ヒト化モノクローナル抗体製剤（トラスツズマブ）について投与回数ごとの HSR/IR 発現率と重症度を調査し、さらに、薬剤ごとに性別、年齢、投与方法、併用薬及びがん腫が HSR/IR の発現リスク因子となるかについて解析を行った。

各薬剤のリスク因子の検討項目は、患者ごと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、当院においては薬剤ごと、がん化学療法レジメンごとに 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、本研究では全患者に共通して投与されている制吐剤や前投薬は各薬剤のリスク因子の検討項目から除外した。

## 第2節 調査方法及び解析方法

### 2-1 調査対象

2010年1月1日から2016年12月31日までの7年間に当院において、3人以上に使用実績のある静注抗がん剤28品目の投与を受けた患者3562人のうち、第1章の調査において各薬剤の投与患者数が50人以上、かつ、HSRまたはIRの発現が10%以上であったカルボプラチン688人、オキサリプラチン289人、（カルボプラチン及びオキサリプラチンの比較対照としてシスプラチン685人）、シタラビン291人、ベンダムスチン61人、リツキシマブ532人、トラスツズマブ207人を調査対象とした。

### 2-2 調査方法

第1章第2節（2-2 調査方法）で記述した方法と同様に電子カルテ情報、薬剤部の抗がん剤薬歴及び抗がん剤投与歴データベース（Microsoft Access<sup>®</sup>）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）、HSRとIR発現頻度についてレトロスペクティブに調査した。HSR及びIRのGrade分類はCTCAE v4.0-JCOGに準じて評価した（P8. 表2参照）。

### 2-3 統計解析方法

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、各薬剤のリスク因子はフィッシャーの正確確率検定及び二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。

### 第3節 結果

#### 第1項 プラチナ系薬剤の過敏反応発現時期の解析とリスク因子

##### 1-1 プラチナ系薬剤投与患者の背景と過敏反応発現状況

当院においてプラチナ系薬剤（シスプラチン，カルボプラチン，オキサリプラチン）を投与された患者の背景を表6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．

全患者の投与回数（中央値）はシスプラチンの3回に対して，カルボプラチンで5回，オキサリプラチンで7回と，カルボプラチン及びオキサリプラチンでは全体の投与回数が多かった．各薬剤の累積投与量（中央値）はシスプラチンで157 mg/m<sup>2</sup>，カルボプラチンで1,097 mg/m<sup>2</sup>，オキサリプラチンで583 mg/m<sup>2</sup>であった．HSRが発現した患者の累積投与量（中央値）はシスプラチンで74.2 mg/m<sup>2</sup>，カルボプラチンで2,246 mg/m<sup>2</sup>，オキサリプラチンで743 mg/m<sup>2</sup>であった．カルボプラチンとオキサリプラチンでは全患者の累積投与量より多く投与された患者でHSRの発現が認められ，一方，シスプラチンでは全患者の累積投与量より少ない患者でHSRが発現していた．

投与方法ごとのHSR発現の有無について調査した結果，シスプラチンでは末梢ルートからの投与でのみHSRが発現していた．一方，カルボプラチン及びオキサリプラチンについてはCVポートから投与した場合のHSR発現頻度がそれぞれ9.7%と12.7%であり，いずれも末梢ルートからの投与（それぞれ3.3%，3.7%）よりも高かった．シスプラチン，カルボプラチンは適応されるがん腫が多く，それぞれのがん腫に適応のある様々な抗がん剤が併用されている．一方，オキサリプラチンは本調査を行った時点で大腸がん，胃がん，膵がんのみの適応であり，シスプラチン及びカルボプラチンと比較して併用される抗がん剤も少なかった．併用薬ごとのHSR発現頻度は，カルボプラチンではゲムシタビン併用で9.0%と高く，次いでS-1併用

で 6.9%であった。オキサリプラチンではパニツムマブ併用で 23.3%と高く、次いでベバスズマブ併用で 17.6%であった。シスプラチンではペメトレキセド併用で 7.7%であったものの HSR を発現したのは 2 人のみであった。各薬剤のがん腫別の HSR 発現頻度は、カルボプラチンでは婦人科がんが 10.6%と最も多く、オキサリプラチンでは大腸がんの 12.7%であった。シスプラチンは肺がんで 2.2%の頻度であった。

表 6 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 <sup>2</sup> ) [ 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 (注 1)	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		
ペメトレキセド	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
カペシタビン	29	0		0			139	5	3.6
フルオロウラシル	191	0		16	0		126	22	17.5
ベバスズマブ	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			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		

注 1：単回投与・静脈外投与（動注・胸膜癒着術など）

## 1-2 プラチナ系薬剤による過敏反応の発現時期

プラチナ系薬剤を投与された患者の累積投与量と患者数を図 3 に示す。プラチナ系薬剤を投与された患者全体の累積投与量を調査したところ、シスプラチンではほとんどの患者が累積投与量 500 mg/m<sup>2</sup>以下で投与を終了していた。一方、カルボプラチンとオキサリプラチンでは 500～5,000 mg/m<sup>2</sup>と幅広く投与されており、患者ごとに累積投与量が大きく異なっていた。

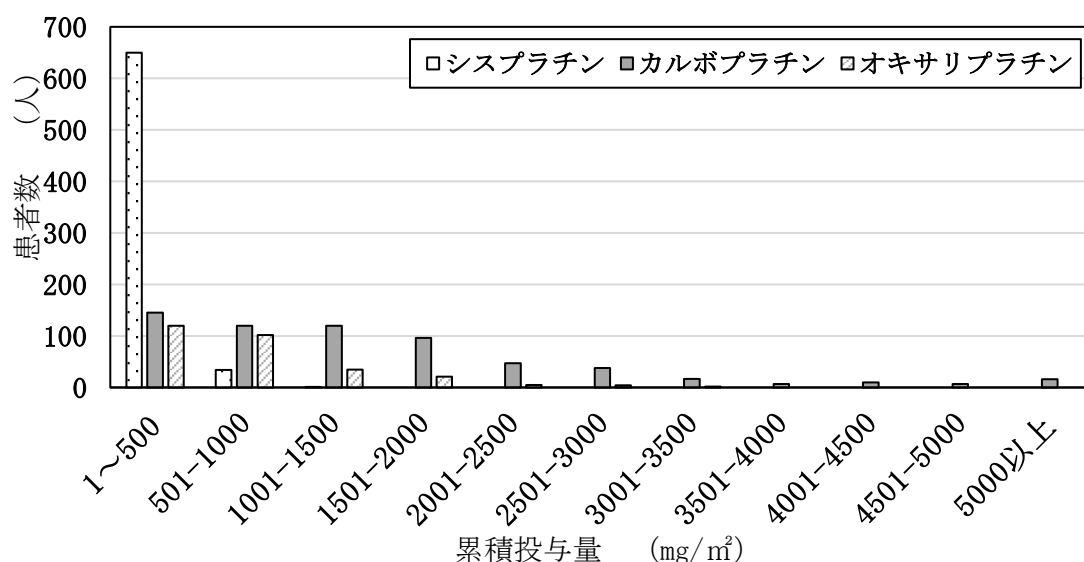


図 3 各プラチナ系薬剤投与の患者の累積投与量と患者数の関係

各プラチナ系薬剤の投与回数と HSR 発現率を図 4～6 に示す。カルボプラチン及びオキサリプラチンによる HSR の発現時期は中央値でそれぞれ投与 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、むしろ投与回数が少ない時期に 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。Grade 分類別では、3 剤とも Grade2 の HSR 発現が多かった。しかし、カルボプラチンとオキサリプラチンでは投与 8 回目以降で Grade3 の重篤な HSR の発現が認められる傾向にあった。

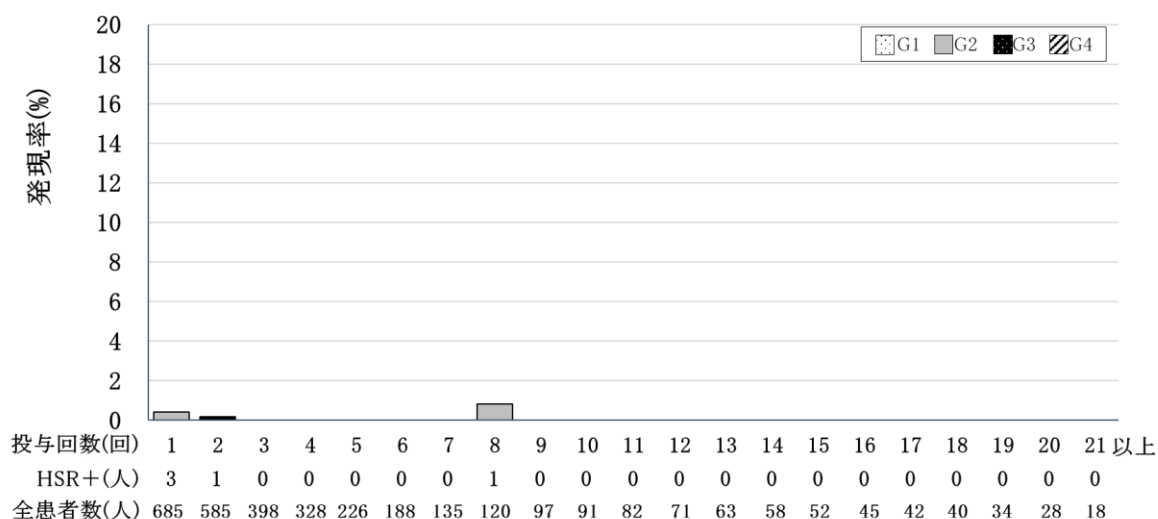


図4 シスプラチン投与回数と HSR 発現率

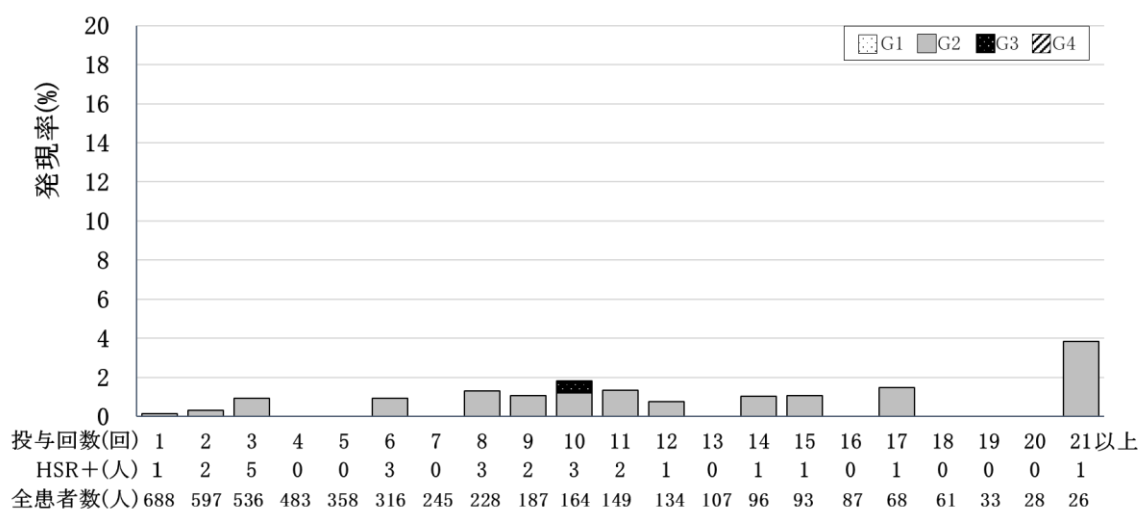


図5 カルボプラチン投与回数と HSR 発現率

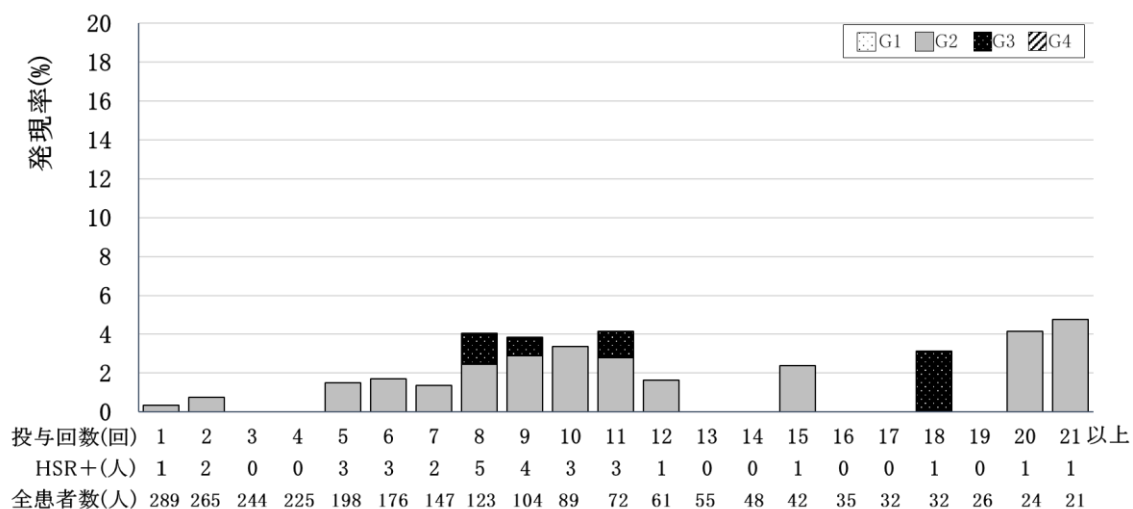


図6 オキサリプラチン投与回数と HSR 発現率

### 1-3 プラチナ系薬剤投与患者の過敏反応のリスク因子

各プラチナ系薬剤投与において性別、年齢、がん腫、併用薬、投与方法の違いが HSR の発現リスク因子となるかを検討した。各プラチナ系薬剤投与による HSR の発現リスク因子の解析は、HSR 発現の有無を目的変数、各薬剤で 2 人以上の HSR が認められた項目を説明変数として二項ロジスティック回帰分析を行った。プラチナ系薬剤投与患者における HSR 発現リスク因子の解析結果を表 7 に示す。

HSR 発現のリスク因子として有意（二項ロジスティック回帰分析， $P<0.05$ ）であったものは、カルボプラチンで「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「性別（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）」であった。シスプラチンは HSR 発現数が少ないこともあり、有意な発現リスク因子は認められなかった。

表 7 各プラチナ系薬剤投与患者の 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 **
パクリタキセル併用	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 *

二項ロジスティック回帰分析 \*p<0.05 \*\*p<0.01

## 第2項 代謝拮抗剤（シタラビン）による過敏反応発現時期の解析とリスク因子

### 2-1 シタラビン投与患者の背景と過敏反応発現状況

シタラビンについては、以前からシタラビン投与後 6～12 時間後に発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感などのシタラビン症候群が発現することが知られている。しかし、その発現時期やリスク因子を検討した報告はない。また、シタラビン症候群の症状出現時にはプレドニゾロンなどのステロイド剤が有効とされている<sup>44), 45)</sup>。当院では主治医の判断によってシタラビン投与時に経験的にプレドニゾロン 20 mg の予防投与を実施している。しかし、これまでステロイド剤の予防的な効果については明らかになっていなかった。実臨床においてシタラビンは、急性白血病のがん化学療法や悪性リンパ腫のサルベージ療法などで単独、または他の抗がん剤と併用で投与され、投与量は 100 mg/m<sup>2</sup>未満（低用量）、100-200 mg/m<sup>2</sup>（中用量）、1000 mg/m<sup>2</sup>以上（高用量）とレジメンごとに異なる。

当院におけるシタラビン投与患者の背景と HSR 発現状況を表 8 に示す。シタラビン投与による HSR 発現頻度は、年齢別では 65 歳未満で 29.9%に対して 65 歳以上で 17.9%であり、65 歳未満で発現頻度が高かった。一方、性別では男性の 24.7%に対して女性で 18.3%であり、男性で発現頻度が高かった。シタラビン投与によって HSR が発現した患者の累積投与量は 8,392 mg/m<sup>2</sup>であり、全患者の累積投与量

(5,247 mg/m<sup>2</sup>) よりも多かった。投与量別の頻度は、100 mg/m<sup>2</sup>未満（低用量）で 16.0%、100-200 mg/m<sup>2</sup>（中用量）で 21.6%、1000 mg/m<sup>2</sup>以上（高用量）で 19.3%であり、投与量 100-200 mg/m<sup>2</sup>における発現頻度が高かった。併用薬については、他の抗がん剤なしで 33.3%に対して他の抗がん剤ありで 22.1%、また、ステロイド剤併用なしの 34.7%に対してステロイド併用ありで 19.8%となっており、他の抗がん剤併用なし及びステロイド併用なしにおいて発現頻度が高い結果となった。がん腫

別では、白血病の 29.1%に対して悪性リンパ腫では 15.4%であり、白血病患者は悪性リンパ腫患者の約 2 倍の頻度で HSR が発現していた。

表 8 シタラビン投与患者の背景と HSR 発現状況

	全体	HSR (+)	%
患者数 (n)	291	65	22.3
Grade 1/2		59	
Grade $\geq 3$		6	
年齢 平均 (歳)	63.1	58.1	
[範囲]	[6 - 90]	[10-85]	
65 歳未満 (n)	107	32	29.9
65 歳以上 (n)	184	33	17.9
性別 (n)			
男性	182	45	24.7
女性	109	20	18.3
累積投与量 中央値 (mg/m <sup>2</sup> )	5247	8392	
[範囲]	[ 49.9-76034]	[ 98.9-76034]	
シタラビン投与量分類 (n)			
100mg/m <sup>2</sup> 未満	50	8	16.0
100-200mg/m <sup>2</sup>	111	24	21.6
1000mg/m <sup>2</sup> 以上	244	47	19.3
投与回数中央値 (回)	8	12	
[範囲]	[1-77]	[1-63]	
併用薬			
他の抗がん剤併用			
なし	26	2	33.3
あり	290	63	22.1
ステロイド併用			
なし	49	17	34.7
あり	242	48	19.8
がん腫			
白血病	148	43	29.1
悪性リンパ腫	143	22	15.4

## 2-2 シタラビンによる過敏反応の発現時期

シタラビンの投与回数と HSR 発現率を図 7 に示す。シタラビンによる HSR の発現時期（中央値）は 4 回目の投与時であり，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 発現率であった。また，各投与回数における Grade 分類は，いずれの投与回数においても Grade2 の比較的軽度な症状の出現が多かった，ただし，Grade3 の重篤な HSR の発現は少ない投与回数で発現していた。

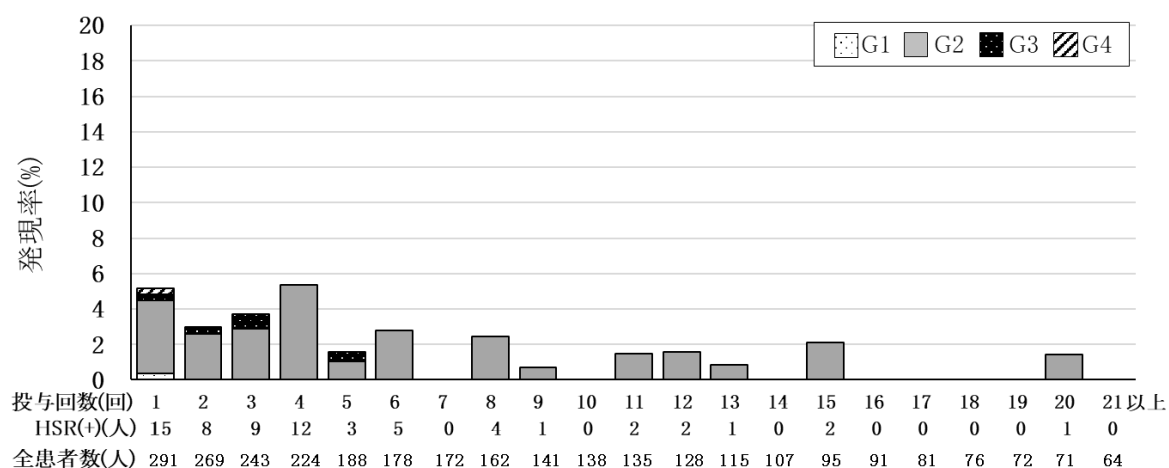


図 7 シタラビン投与回数と HSR 発現率

## 2-3 シタラビン投与患者の過敏反応のリスク因子

シタラビンによる HSR 発現の有無を目的変数，HSR が認められた項目「年齢（65 歳未満）」、「性別（女性）」、「他の抗がん剤併用あり」「ステロイド剤予防投与なし」，「シタラビン投与量」，「がん腫（白血病）」を説明変数としてフィッシャーの正確確率検定により単変量解析を行った．シタラビン投与患者における HSR 発現リスク因子の解析結果を表 9 に示す．シタラビンにおいては「年齢（65 歳未満）」，「ステロイド剤投与なし」，「がん腫（白血病）」が有意（フィッシャーの正確確率検定， $P<0.05$ ）に HSR の発現リスク因子となっていた．また，投与量別の解析では特に中用量（100-200 mg/m<sup>2</sup>）の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となり得ることが明らかとなった．一方，「性別」や「低用量」，「高用量」では，ステロイド剤予防投与の有無にかかわらずシタラビンの過敏反応出現頻度に差は認められなかった．

表 9 シタラビン投与患者の 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
年齢（ <u>65 歳未満</u> / 65 歳以上）	32 / 33	75 / 151	1.95	( 1.12－3.42 )	0.021 *
性別（ <u>女性</u> / 男性）	20 / 45	89 / 137	0.68	( 0.37－1.23 )	0.245
他の抗がん剤併用（ <u>あり</u> / なし）	2 / 63	24 / 290	3.33	( 0.77－14.47 )	0.126
ステロイド予防投与（ <u>なし</u> / あり）	17 / 48	32 / 194	2.15	( 1.10－4.12 )	0.037 *
シタラビン投与量					
100 mg/m <sup>2</sup> 未満（ <u>ステロイドなし</u> / あり）	5/ 3	28 /14	0.833	( 0.17－4.00 )	1.000
100-200 mg/m <sup>2</sup> （ <u>ステロイドなし</u> / あり）	5/19	4 / 87	5.72	( 1.40－23.3 )	0.018 *
1000 mg/m <sup>2</sup> 以上（ <u>ステロイドなし</u> / あり）	8/39	18 /179	2.03	( 0.83－5.03 )	0.121
がん腫（ <u>白血病</u> / 悪性リンパ腫）	43 / 22	105 / 121	2.25	( 1.26－4.01 )	0.007 **

(      :説明変数)

フィッシャーの正確確率検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

### 第3項 アルキル化薬（ベンダムスチン）による過敏反応発現時期の解析とリスク因子

#### 3-1 ベンダムスチン投与患者の背景と過敏反応発現状況

ベンダムスチンは、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病に適用される抗がん剤である。単独投与では 2 日連続でベンダムスチン  $120 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  を 1 時間かけて点滴投与し、その後 19 日間休薬する。また、抗 CD20 抗体薬（リツキシマブ、オビヌツズマブ）と併用する場合は 2 日連続でベンダムスチン  $90 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  を 1 時間かけて点滴投与し、その後 26 日間休薬するのが標準的な投与方法である<sup>49)</sup>。また、リツキシマブ投与時には IR 予防のための抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、ステロイド剤が前投薬される。

当院におけるベンダムスチン投与患者の背景と HSR 発現状況を表 10 に示す。ベンダムスチン投与による HSR 発現頻度（人数）は、年齢別では 65 歳未満で 10.0%（2 人）に対して 65 歳以上で 12.2%（5 人）であった。また、性別では男性で 13.9%（5 人）に対して女性で 8.0%（2 人）であり、65 歳以上及び男性で HSR 発現頻度が高い傾向にあった。ベンダムスチン投与によって HSR を発現した患者の累積投与量は  $504.3 \text{ mg/m}^2$  であり、全体の患者の累積投与量（ $703.9 \text{ mg/m}^2$ ）よりも少なかった。投与量別の HSR 発現頻度は、 $90 \text{ mg/m}^2$  で 10.5%（6 人）、 $120 \text{ mg/m}^2$  で 25.0%（1 人）であった。併用薬のリツキシマブの有無については、リツキシマブ併用ありで 10.6%（6 人）の発現頻度に対して併用なしで 16.9%（1 人）であった。がん腫別では、悪性リンパ腫で 11.5%（7 人）に HSR 発現が認められたが、本調査では慢性リンパ性白血病に対してベンダムスチンを投与した患者はいなかった。

表 10 ベンダムスチン投与患者の背景と HSR 発現状況

	全体	HSR (+)	%
患者数 (n)	61	7	11.5
Grade 1/2		59	
Grade $\geq 3$		6	
年齢 平均 (歳)	63.1	58.1	
[範囲]	[6 - 90]	[10-85]	
65 歳未満 (n)	20	2	10.0
65 歳以上 (n)	41	5	12.2
性別 (n)			
男性	36	5	13.9
女性	25	2	8.0
投与量 中央値 (mg/m <sup>2</sup> )	703.9	504.3	
[範囲]	[ 79.1-2488.8]	[ 131.6-1492.6]	
投与回数中央値 (回)	8	6	
[範囲]	[1-29]	[1-16]	
投与量			
90mg/m <sup>2</sup>	57	6	10.5
120mg/m <sup>2</sup>	4	1	25.0
リツキシマブ 併用			
あり	55	6	10.9
なし	6	1	16.7
がん腫			
悪性リンパ腫	61	7	11.5
慢性リンパ性白血病	0	0	

### 3-2 ベンダムスチンによる過敏反応の発現時期

ベンダムスチンの投与回数と HSR 発現率を図 8 に示す。ベンダムスチンの HSR 発現時期（中央値）は 2 回目の投与時であり，4 回目の投与以降の出現は認められなかった。Grade 分類別では 2 回目の投与時に Grade3 の重篤な症状の発現が認められ，3-4 回目では Grade2 の比較的軽度な症状が出現していた。添付文書の報告では 36.3%で皮疹や掻痒感が報告されているが，その時期までの記載はされていない<sup>49)</sup>。本研究によってベンダムスチン過敏反応の好発時期が明らかとなった。

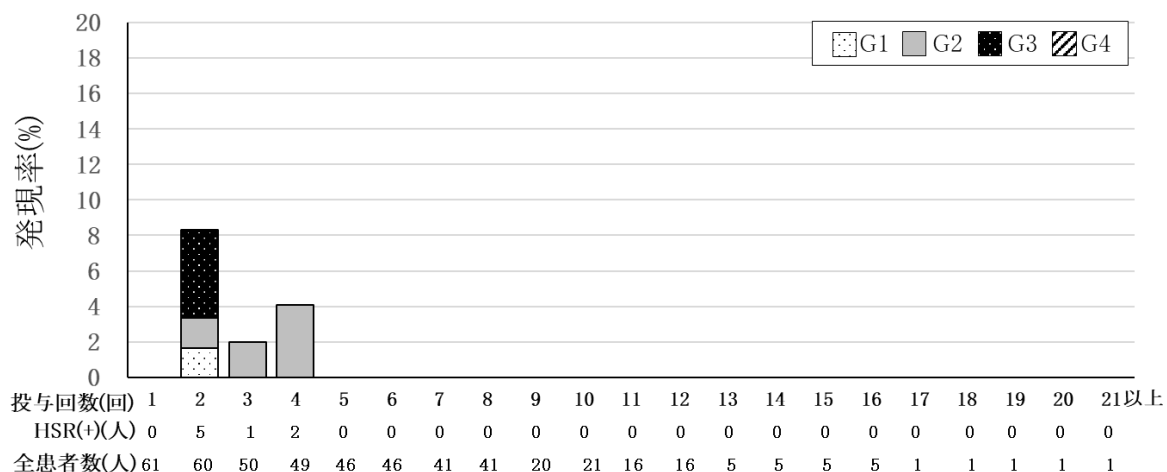


図 8 ベンダムスチン投与回数と HSR 発現率

### 3-3 ベンダムスチン投与患者の過敏反応のリスク因子

ベンダムスチン投与による HSR 発現リスク因子の検討には、HSR 発現の有無を目的変数、HSR 発現に差が認められた項目「年齢（65 歳未満）」、「性別（女性）」、「投与量（120mg/m<sup>2</sup>）」、「リツキシマブ併用なし」を説明変数としてフィッシャーの正確確率検定により単変量解析を行った。ベンダムスチン投与患者における HSR 発現リスク因子の解析結果を表 11 に示す。本研究では、ベンダムスチンの HSR 発現数が少なく、ベンダムスチン HSR に関連するリスク因子を明らかにすることができなかった。現状においては年齢、性別や投与量、併用薬などの投与条件によらずベンダムスチン投与中は十分に経過観察し、HSR の出現に注意しなければならない。

表 11 ベンダムスチン投与患者の 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
年齢（ <u>65 歳未満</u> / 65 歳以上）	2 / 5	18 / 36	0.80	( 0.14–4.53 )	1.000
性別（ <u>女性</u> / 男性）	2 / 5	23 / 31	0.539	( 0.10–3.03 )	0.690
リツキシマブ併用（ <u>なし</u> / あり）	1 / 6	5 / 49	1.63	( 0.16–16.4 )	0.535
投与量（ <u>120mg/m<sup>2</sup></u> / 90mg/m <sup>2</sup> ）	1 / 6	3 / 51	2.83	( 0.25–31.7 )	0.394

(      :説明変数)

フィッシャーの正確確率検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

## 第4項 キメラ型抗体製剤（リツキシマブ）によるインフュージョンリアクションの発現時期の解析とリスク因子

### 4-1 リツキシマブ投与患者の背景とインフュージョンリアクション発現状況

キメラ型モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブの投与時は、IR 予防目的で抗ヒスタミン剤と解熱鎮痛剤を投与するように添付文書に記載されている。当院ではリツキシマブ投与時にアセトアミノフェン 500 mg とジフェンヒドラミン 50 mg に加えてヒドロコルチゾン 100 mg を全患者に投与している。また、IR 予防のため、緩徐な投与速度から開始し、忍容性をみながら徐々に投与速度をあげていく必要がある。2001 年にリツキシマブが本邦で承認されてから 2013 年 9 月までの期間の投与速度は「最初の 1 時間は 25 mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100 mg/時、その後は最大 200 mg/時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始できる。」<sup>64)</sup>となっていた。その後、2013 年 9 月の添付文書改訂によって投与速度が変更となり<sup>32)</sup>、当院では 2014 年 1 月以降に「最初の 30 分は 50 mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。」に変更し、以前と比べて投与速度が増加した。また、リツキシマブは造血器腫瘍のがん化学療法において様々な抗がん剤と併用されている。

当院におけるリツキシマブ投与患者の背景と IR 発現状況を表 12 に示す。リツキシマブ投与による IR 発現頻度は、年齢別では 65 歳未満の 15.7%に対して 65 歳以上で 12.9%であった。また、性別では男性の 13.2%に対して女性で 13.9%であり、年齢性別ともに同程度の発現頻度であった。リツキシマブ投与によって IR が発現した患

者の累積投与量は 8,392 mg/m<sup>2</sup>であり，全患者の累積投与量（2,625 mg/m<sup>2</sup>）よりも多かった．これは IR 発現後もリツキシマブ投与を継続している患者が多いことを意味している．投与速度の変更前後の IR 発現頻度は，変更前で 9.8%，変更後で 16.8%であり，投与速度変更後で発現頻度が高い傾向にあった．併用薬については，他の抗がん剤併用なしの 5.5%に対して併用ありで 12.8%と他の抗がん剤を併用した場合に発現頻度が高くなっていた．がん腫別では，造血器腫瘍で 14.0%に発現していたが，リウマチ性疾患に対するリツキシマブ投与で IR の発現を認めた患者はいなかった．

表 12 リツキシマブ投与患者の背景と IR 発現状況

	全体	IR (+)	%
患者数 (n)	532	72	13.5
Grade 1/2		59	
Grade ≥3		6	
年齢 平均 (歳)	71	68.1	
[範囲]	[19-90]	[27-85]	
65 歳未満 (n)	121	19	15.7
65 歳以上 (n)	411	53	12.9
性別 (n)			
男性	295	39	13.2
女性	237	33	13.9
累積投与量 中央値 (mg/m <sup>2</sup> )	2625	8392	
[範囲]	[ 375-13500]	[ 98.9-76034]	
投与回数中央値 (回)	8	1	
[範囲]	[1-77]	[1-9]	
投与速度			
変更前	246	24	9.8
変更後	286	48	16.8
併用薬			
他の抗がん剤併用			
なし	254	14	5.5
あり	453	58	12.8
がん腫			
造血器腫瘍	513	72	14.0
リウマチ性疾患	19	0	0.0

#### 4-2 リツキシマブによるインフュージョンリアクションの発現時期

リツキシマブの投与回数と IR 発現率を図 9 に示す。リツキシマブの IR 発現時期（中央値）は 1 回目の投与時であったが、投与 2 回目以降から 9 回目までの投与回数でも IR 発現が認められた。Grade 分類別では、投与回数に関わらず Grade2 の症状が認められた。一方、1 回目の投与時は Grade3 及び Grade4 の重篤な IR 症状の発現も認められた。

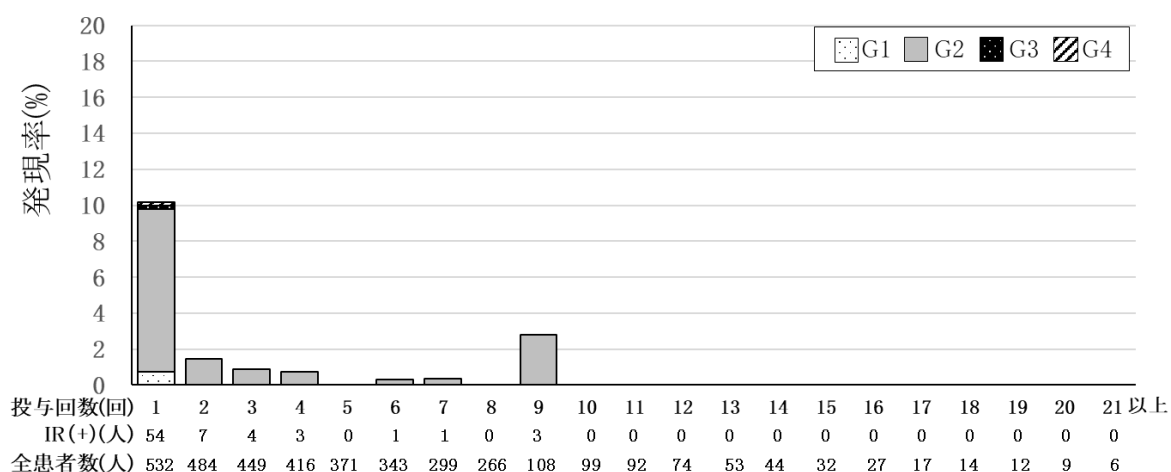


図 9 リツキシマブ投与回数と IR 発現率

### 4-3 リツキシマブ投与患者のインフュージョンリアクションのリスク因子

リツキシマブ投与による IR 発現の有無を目的変数，IR の発現が認められた項目「年齢（65 歳未満）」，「性別（女性）」，「投与速度（変更後）」，「他の抗がん剤併用あり」を説明変数としてフィッシャーの正確確率検定により単変量解析を行った．リツキシマブ投与患者における IR 発現リスク因子の解析結果を表 13 に示す．リツキシマブ投与による IR 発現リスク因子として「投与速度（変更後）」，「他の抗がん剤併用あり」が挙げられた．

表 13 リツキシマブ投与患者の 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
年齢 ( <u>65 歳未満</u> / 65 歳以上 )	19 / 53	102 / 358	1.26 ( 0.71—2.22 )	0.450
性別 ( <u>女性</u> / 男性 )	33 / 39	204 / 256	1.07 ( 0.65—1.77 )	0.899
投与速度 <sup>注1</sup> ( <u>変更後</u> / 変更前 )	48 / 24	238 / 222	1.86 ( 1.11—3.14 )	0.022 *
他の抗がん剤併用 ( <u>あり</u> / なし)	58 / 14	395 / 240	2.52 ( 1.37—4.61 )	0.002 **

( \_\_\_\_\_ : 説明変数)

フィッシャーの正確確率検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

注 1: 2014 年 1 月からリツキサン<sup>®</sup>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とおり変更  
変更前 ) 開始 25mg/hr ⇒ 最大 200mg/hr      変更後 ) 開始 50mg/hr ⇒ 最大 400mg/hr

## 第5項 ヒト化抗体製剤（トラスツズマブ）によるインフュージョンリアクションの発現時期の解析とリスク因子

### 5-1 トラスツズマブ投与患者の背景とインフュージョンリアクション発現状況

トラスツズマブは、HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体製剤であり、本邦においては 2001 年から転移性乳がんの治療に適用されている。その後、乳がんの術後補助療法などに適応が拡大した。また、2011 年 3 月に HER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃がんに対して効能効果が追加されており、現在では、HER2 陽性の乳がんと胃がんに対して単独、または、他の抗がん剤との併用で用いられている。2001 年承認後の投与方法は、初回 4 mg/kg、また、2 回目以降 2 mg/kg を 1 週間間隔で投与方法のみであった。しかし、乳がんの術後補助療法への適応追加に伴い初回 8 mg/kg、また、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間間隔で投与方法も追加となった。現在、投与目的や併用薬によって 1 週間間隔投与と 3 週間間隔投与に分けられる。いずれの投与方法においても、初回は 60 分以上かけて点滴静注し、初回投与時に忍容性が認められれば、2 回目以降 30 分まで点滴時間の短縮が可能となる。リツキシマブとは異なり、トラスツズマブ投与によって発現する IR の予防薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤）の有効性は確認されておらず、予防投与の必要性については明記されていない<sup>58)</sup>。

当院におけるトラスツズマブ投与患者の背景と IR 発現状況を表 14 に示す。トラスツズマブ投与による IR 発現頻度は、年齢別では 65 歳未満の 22.4%に対して 65 歳以上で 17.0%と 65 歳未満で頻度が高い傾向にあった。また、性別では男性の 9.1%に対して女性で 20.4%であり、女性で頻度が高かった。トラスツズマブ投与によって IR が発現した患者の累積投与量の中央値は 8 mg/kg であり、全患者の累積投与量（134 mg/kg）よりも少なかった。これはトラスツズマブを 3 週間間隔で投与するときの初回投与量である 8 mg/kg で IR を発現する患者が多いことを意味している。投

与間隔別の頻度の結果からも、3週間間隔の20.0%に対して1週間間隔では14.3%であり、3週間の投与間隔でのIR発現頻度が高かった。併用薬については、他の抗がん剤併用なしの19.9%に対して併用ありで6.3%と他の抗がん剤を併用しない場合にIR発現頻度が高くなっていた。がん腫別では、乳がんの20.9%に対して胃がんでは6.3%であり、乳がんでの適応時にIRが発現しやすくなっていた。

表 14 トラスツズマブ投与患者の背景と IR 発現状況

	全体	IR (+)	%
患者数 (n)	207	41	19.8
Grade 1/2		41	
Grade $\geq 3$		0	
年齢 平均 (歳)	62.8	62.34	
[範囲]	[27 - 92]	[38-92]	
65 歳未満 (n)	107	24	22.4
65 歳以上 (n)	100	17	17.0
性別 (n)			
男性	11	1	9.1
女性	196	40	20.4
累積投与量 中央値 (mg/kg)	134.1	8.0	
[範囲]	[ 2.0-1154.4]	[ 4.0-478.2]	
投与回数中央値 (回)	17	1	
[範囲]	[1-171]	[1-60]	
投与間隔			
3 週間	170	34	20.0
1 週間	42	6	14.3
併用薬			
他の抗がん剤併用			
なし	171	34	19.9
あり	111	7	6.3
がん腫			
乳がん	191	40	20.9
胃がん	16	1	6.3

## 5-2 トラスツズマブによるインフュージョンリアクションの発現時期

トラスツズマブによる IR の発現時期を図 10 に示す。トラスツズマブの IR 発現時期（中央値）は 1 回目の投与時であり，初回投与での出現が多く認められたが，リツキシマブとは異なり投与 2 回目以降の発現は認められなかった。Grade 分類別では，Grade1 及び Grade2 がそれぞれ同程度出現した。一方，Grade3 以上の IR を発現した患者は認められなかった。

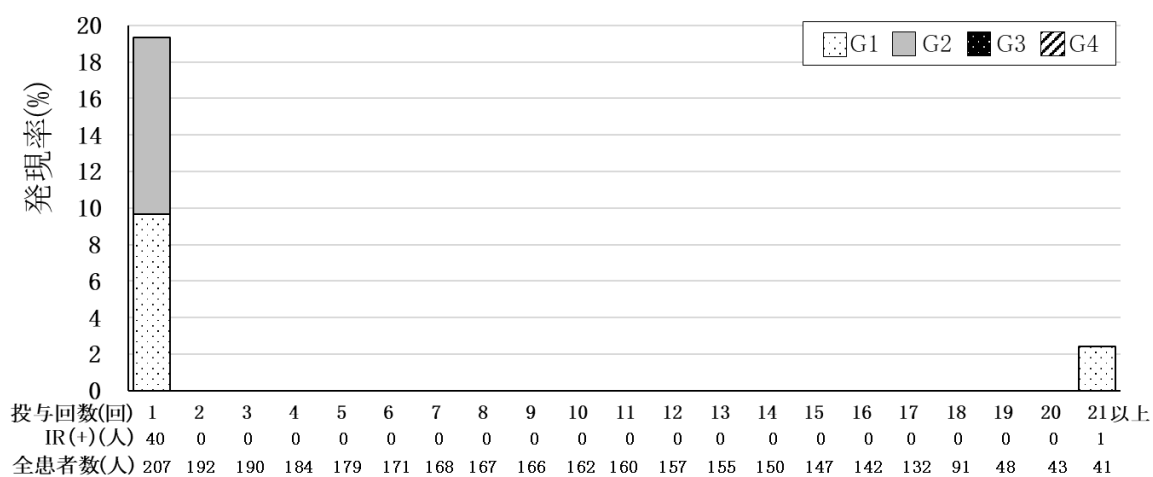


図 10 トラスツズマブ投与回数と IR 発現率

### 5-3 トラスツズマブ投与患者のインフュージョンリアクションのリスク因子

トラスツズマブ投与による IR 発現の有無を目的変数，IR 発現が認められた項目「年齢（65 歳未満）」，「性別（女性）」，「投与間隔（3 週間間隔）」，「他の抗がん剤の併用あり」を説明変数としてフィッシャーの正確確率検定により単変量解析を行った．トラスツズマブ投与患者における IR 発現リスク因子の解析結果を表 15 に示す．トラスツズマブ投与による IR 発現リスク因子は「他の抗がん剤併用あり」のみであった．

表 15 トラスツズマブ投与患者の 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
年齢（ <u>65 歳未満</u> / 65 歳以上）	24 / 17	83 / 83	1.41	( 0.71—2.82 )	0.384
性別（ <u>女性</u> / 男性）	40 / 1	156 / 10	2.56	( 0.32—20.6 )	0.697
投与間隔（ <u>3 週間</u> / 1 週間）	34 / 7	136 / 35	1.57	( 0.51—3.06 )	0.827
他の抗がん剤併用（ <u>なし</u> /あり）	34 / 7	137 / 104	3.69	( 1.57—8.65 )	0.002 **
がん腫（ <u>乳がん</u> / 胃がん）	40 / 1	151 / 15	3.97	( 0.51—31.0 )	0.201

（      ：説明変数）

フィッシャーの正確確率検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

## 第4節 考察

本研究において各薬剤の HSR/IR の発現時期、重篤度とその発現リスク因子を調査した結果、当院におけるオキサリプラチン及びカルボプラチンの HSR 発現時期は、投与回数として 8-9 回目の投与時であり、これまでの報告と同様の結果であった。HSR を発現した各プラチナ系薬剤の累積投与量（中央値）は、オキサリプラチンで 743 mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチンでは 2,246 mg/m<sup>2</sup>とそれぞれ全患者の累積投与量と比べて HSR を発現した患者では累積投与量が多く、投与量が蓄積するほど HSR 発現率が上昇し、また、投与回数を重ねるほど Grade3 以上の重篤な HSR が発現する傾向にあることが明らかとなった。シスプラチンにおいては HSR 発現投与回数（中央値）が 1 回目の投与時と他の 2 剤と比べて少なく、また、累積投与量は 74.2 mg/m<sup>2</sup>と全患者の累積投与量に比べて少なかった。日常診療においてシスプラチンによる抗がん剤治療が 4-6 回で終了するケースが多いことから、繰り返し投与によるシスプラチンの蓄積が生じにくいことが HSR 発現の低下に影響していると考えられる。オキサリプラチンやカルボプラチンとは異なりシスプラチンの HSR 発現時期が 1-3 回目投与時であったことから、特にシスプラチンの治療導入時期に注意して経過観察する必要がある。カルボプラチン投与による HSR は、1 回投与量 (650 mg/body/回) 及び累積投与量 (約 4,500-11,000 mg/body) が発現リスクになるとされている<sup>75-77)</sup>。さらに、本研究の結果からカルボプラチンは「CV ポートからの投与」、「ゲムシタビン併用」、「婦人科がん」が HSR の発現リスク因子となることがわかった。これまでの研究でカルボプラチン投与による HSR は女性に多いことが報告されている<sup>34)</sup>。本研究では、女性はカルボプラチンによる有意な発現リスクとは認められなかったが、婦人科がんにおいてカルボプラチンとゲムシタビンを併用して投与し、また、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から、女性においてカルボプラチンによる HSR が増加する傾向があることが示唆された。オキサリプラチンは累積投与量として 500-900 mg/m<sup>2</sup> (約 700-1,300 mg/body) で HSR が発現しやすいことが報告

されている<sup>27)</sup>。本研究によって、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」、「投与間隔（2週間以内）」が発現リスク因子となり得ることがわかった。オキサリプラチンを大腸がんや胃がんの治療で投与する場合、FOLFOX療法などを繰り返し実施することから2週間間隔で投与した場合、累積投与量の蓄積も早くなり、HSRの発現リスク因子となった可能性がある。さらに、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投与によるHSR発現のリスク因子となっていた。併用する抗がん剤がオキサリプラチンによるHSR発現を増加させることを明らかにした報告は他には見当たらないため、その発現機序の詳細は不明である。オキサリプラチンは生理食塩液に希釈した場合、オキサリプラチンが分解され、オキサレート基（シュウ酸ナトリウム）とジクロロ（1,2-ジアミノシクロヘキサン）白金などの活性代謝物が増えることが知られている<sup>78)</sup>。特に5%ブドウ糖液希釈時に比べて生理食塩液に希釈した場合、10倍程度のシュウ酸ナトリウムが生成され、オキサリプラチンが分解されることが報告されている<sup>79)</sup>。当院ではベバシズマブ、パニツムマブともに生理食塩液に溶解して、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していた。従って、同一ルート内で投与したオキサリプラチンと生理食塩液が混合し、オキサリプラチンの代謝分解物が増加することによってHSR発現に何らかの影響を与えている可能性がある。すなわち、今後、注射薬の配合変化が静注抗がん剤によるHSR発現に与える影響についても視野に入れて研究を行っていく必要があると言える。

シタラビンは投与回数に関わらずHSRの発現が認められたことから、プラチナ系薬剤と同様に投与回数や投与量に関わらずHSR発現に注意する必要がある。また、シタラビンによるHSR発現は「年齢（65歳未満）」、「ステロイド剤投与なし」、「白血病」がリスク因子となることが明らかとなった。シタラビン投与患者全例でステロイド剤を投与する必要性はこれまでに十分に検討されていないが、当院では約8割の患者で予防的にステロイド剤を投与しており、特にシタラビン投与量が100-200 mg/m<sup>2</sup>（中用量）の患者ではステロイド剤予防投与なしがHSRの発現リスク因子とな

っていた。従って、シタラビン投与量が 100-200 mg/m<sup>2</sup>（中用量）の患者ではステロイド剤の予防投与を行うことで HSR 発現の低下につながる可能性がある。一方で、当院ではシタラビン投与量が 1,000 mg/m<sup>2</sup>（大用量）の患者ではステロイドの有無に関わらず HSR の発現が認められることが明らかとなった。急性骨髄性白血病の患者にシタラビンを投与した場合、急速に腫瘍が崩壊し、それに伴ってサイトカインが放出されることでステロイド剤投与の有無に関わらずシタラビン症候群が発現することを報告している研究もある<sup>80)</sup>。当院においてもがん腫として「白血病」が発現リスク因子となることが示唆されたことから、発熱を主体とした症状は、腫瘍崩壊によるサイトカインの放出に伴って出現している可能性がある。ただし、がん腫または投与量に応じたステロイド剤予防投与の有効性を評価するためにはさらなる研究が必要である。

ベンダムスチンも HSR の発現が多く認められた薬剤であった。特に 1 サイクル投与後（2 回目投与後）から 2 サイクル目（3 回目投与後）までの時期での発現が多く、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 発現の機序は明らかにされていないが、2 回目投与以降に遅発性の 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、主に細胞性免疫を介した遅発性のアレルギー反応で発現している可能性がある。ベンダムスチン投与による重篤な HSR に対して細胞性免疫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<sup>81)</sup>、重症化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、当院での IR 発現頻度はリツキシマブ 13.6%、トラスツズマブ 19.8%であり、これまでの臨床試験の発現頻度に比べて、いずれも低い IR 発現頻度であった<sup>24-26), 65)</sup>。これはリツキシマブの添付文書に記載されている IR 予防薬である抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤を投与することで、確実に IR の発現が抑えられていることを意味している。一方、トラスツズマブには IR 予防に関する規定はなく、また、本邦添付文書には「IR の発現回避等

を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない」と記載されており<sup>58)</sup>、通常予防薬は投与しない。しかし、当院では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、制吐管理の目的でデキサメタゾン投与するため、ステロイド剤によってサイトカイン放出が抑制された結果、IR 発現が低下した可能性がある。同様に胃がんのがん化学療法レジメンではトラスツズマブと他の抗がん剤の併用してデキサメタゾンも投与されることから、胃がんでは IR の発現頻度が低かったと考えている。

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。特にヒト型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。キメラ型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 を発現していた。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<sup>32)</sup>。しかし、今回の結果から、投与速度の増加はリツキシマブ投与による IR の発現リスクとなりうることが明らかとなった。従って、2 回目以降であっても投与速度の増加時には IR 発現に注意して投与後の経過観察を行うべきである。また、リツキシマブ投与による IR 発現頻度が高い場合は、添付文書改訂前の投与速度に減じて投与することを検討する必要があるかもしれない。今回リウマチ性疾患においてはリツキシマブによる IR の発現が確認されず、疾患や病態が IR 発現に及ぼす影響については検討できなかった。しかし、リツキシマブの適応となる CD20 陽性悪性リンパ腫では、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ことが知られている。造血器腫瘍の患者において腫瘍量が多く、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り<sup>82)</sup>、リツキシマブによる IR 発現に繋がっていることが示唆された。

本研究では制吐剤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、抗がん剤の催吐性リスクに応じて予防的に投与するデキサメタゾンの投与量は異なる

4). また, NK 1 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が知られている<sup>83)</sup>. 今回, 制吐管理目的でデキサメタゾンを投与したことでトラスツズマブによる IR 低下につながることを示唆されたことから, 他の薬剤においてもデキサメタゾンの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していく必要がある. 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, 今後もエビデンスを積み上げていく必要があると考えている.

## 第5節 小括

川崎医科大学附属病院において50人以上に使用され、かつ、10%以上のHSR/IR発現頻度であったオキサリプラチン、カルボプラチン、シタラビン、リツキシマブ、トラスツズマブについてHSR/IRの発現時期とその発現リスク因子を調査した結果、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「性別（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」が発現リスク因子であることが示唆された。一方、シスプラチン、ベンダムスチンについては使用患者数及びHSR発現数が少なく、リスク因子を明らかにすることができなかった。本研究によって投与方法、併用薬、注射薬の配合変化及びがん腫が各抗がん剤のHSR/IRの発現に影響していることが明らかとなった。これらの投与条件によるHSR/IRの発現機序の解明には基礎的な研究も必要と考えている。また、実臨床においては制吐剤、患者の臨床検査値などの他にも様々な投与条件がHSR/IRの発現に関与することから、薬剤ごとに併用薬や患者の状態などを詳細に調査する必要があると考える。

## 総括

川崎医科大学附属病院で静注抗がん剤 28 品目を投与された 3562 人の患者のうち、7.6%で HSR/IR の発現していた。細胞障害性抗がん剤による HSR の発現頻度が高い薬剤は、カルボプラチン、オキサリプラチン、シタラビン、ベンダムスチンであった。抗体製剤による IR の発現頻度が高い薬剤は、リツキシマブ、トラスツズマブであった。年齢、がん腫、投与方法、併用薬剤を中心にこれら薬剤の HSR/IR の発現リスク因子を検討した結果、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「性別（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 の発現リスク因子となることが示唆された。

本研究によって実臨床で用いられている主要な静注抗がん剤 28 品目の HSR/IR 発現時期や頻度を明らかにすることができた。また、患者への使用頻度が高く、HSR/IR の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時期や投与回数に加えて、投与方法、併用する抗がん剤の種類、がん腫、年齢及び性別などの個々の患者の HSR/IR 発現リスクを評価したうえで適切な予防薬を投与すること、また、HSR/IR が発現しやすい時期には十分な投与観察を行うことがこれらの症状発現の予防と重篤化の管理に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、抗がん剤初回投与時には、HSR/IR の発現リスク因子を評価するための患者個別のチェックシートを作成したり、個々の薬剤に応じた HSR/IR 症状出現時の対応をマニュアル化するなど、医師や看護師を含めた他職種で薬剤ごと及び患者ごとの HSR/IR 発現リスクを共有するツールを用いて、院内での静注抗がん剤による HSR/IR 発現対策に繋げていきたいと考えている。

しかし、本研究のように単施設における7年間の使用状況を調査した結果、HSR/IRの発現頻度が少なく、その発現リスク因子の解析が困難な薬剤が認められた。オキサリプラチン、カルボプラチン、シタラビン、リツキシマブ及びトラスツズマブ以外のHSR/IRの発現数が10人に満たない薬剤については、単施設では10年以上の長期間にわたる使用状況を調査しなければ十分な解析が行えないことも明らかになった。HSR/IRの発現頻度が少ない薬剤や最近登場した新規抗がん剤については、多施設あるいは長期間の使用状況を調査する必要がある。また、今回HSR/IRの発現リスク因子が明らかとなった薬剤についても、抗がん剤以外の併用薬、個々の患者の生活環境やアレルギー歴、臨床検査値、がんの進行度などの項目を詳細に解析していく必要があると考えている。さらに、今回の結果から薬剤間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。今後、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げていきたいと考えている。

## 参考文献

- 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) 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.
- 5) 日本がんサポートィブケア：がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017 年版, 金原出版, 東京都, 2017.
- 6) M. Imamura, D. Ogawa, T. Takatori, M. Yamaguchi, T. Takata, T. Hada, Y. Ota, T. Uehara : A Retrospective Study of the Effects of Oncology Pharmacist Participation in Treatment on Therapeutic Outcomes and Medical Costs. Biol Pharm Bull, 40, 1956–1962, 2017.
- 7) 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.
- 8) M. Castells : Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine, J Allergy Clin Immunol., 140(2), 321-333. 2017.
- 9) T. Wilfox J. Rodriguez, M. Garcia-Neuer, L.A. Alenazy, M. Castells : Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers, J Asthma Allergy, 20(11), 121-142, 2018.

- 10) CW. Lee, Ursula A, Matulonis, M.C.Castells : Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses, *Gynecol Oncol*, 99, 393-9, 2005.
  
- 11) Caiado J, Castells M : Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr Allergy Asthma Rep*, 15, 15, 2015.
  
- 12) Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, et al : Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 137, 1154-64.e12. 2016.
  
- 13) Asselin B : Immunology of infusion reactions in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncol*, 12, 1609-21.2016.
  
- 14) Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*, 9, 325-38, 2010.
  
- 15) G. Fan, Z. Wang, M. Hao, J. Li : Bispecific antibodies and their applications, *J Hematol Oncol*. 8, 130. 2015.
  
- 16) GA. C. Isabwe, M.G Neuer, V. Sanchez, DM. Lynch, MSN, FNP-BC, K. Marquis, M. Castells : Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes, *J. Allergy Clin. Immunol*, 142 (1), 159–170.2018.
  
- 17) YH. Tai, YJ. Tai et al : Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies, *Front Pharmacol*, 6;8:800. doi: 10.3389/fphar.2017.00800. eCollection, 2017.
  
- 18) T. Sun, L. Li : A cohort study of hypersensitivity reaction in patients with epithelial ovarian cancer treated with carboplatin, *Int J Gynecol Cancer*, 29(3), 566-571, 2019.
  
- 19) M. Parel, F. Ranchon, A. Nosbaum, B. You, N. Vantard, V. Schwiertz, C. Gourc, N. Gauthier,

- MG. Guedat, S. He, E. Kiouris, C. Alloux, T. Vial, V. Trillet-Lenoir, G. Freyer, F. Berard, C. Rioufol : Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors, *BMC Pharmacol Toxicol.* 13;15:1. doi: 10.1186/2050-6511-15-1, 2014.
- 20) T. Okayama, T. Ishikawa, K. Sugatani, N. Yoshida, S. Kokura, K. Matsuda, S. Tsukamoto, N. Ihara, Y. Kuriu, M. Nakanishi, T. Nakamura, K. Kamada, K. Katada, K. Uchiyama, T. Takagi, O. Handa, H. Konishi, N. Yagi, Y. Naito, E. Otsuji, H. Hosoi, T. Miki, Y. Itoh : Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: Identifying the Risk Factors and Judging the Efficacy of a Desensitization Protocol, *Clin Ther*, 37(6), 1259-69, 2015.
- 21) Saif, M.W. : Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin, *Expert Opinion on Drug Safety*, 5, 687–694, 2006.
- 22) T. Sendo, N. Sakai, Y. Itoh, H. Ikesue, Hiroaki Kobayashi, Toshio Hirakawa, Hitoo Nakano, Ryozi Oishi : Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 56, 91–96, 2005.
- 23) T. Thangwonglers, W. Santimaleeworagun, S. Therasakvichya, N. Saengsukkasemsak, P. Pimsi : Characteristics of immediate hypersensitivity reaction to paclitaxel-based chemotherapy in gynecologic cancer patients, *Asian Pac J Allergy Immunol*, 10(17). doi: 10.12932/AP-050520-0831, 2020.
- 24) T. Tachi, M. Yasuda, K. Usui, M. Umeda, K. Nagaya, T. Osawa, A. Ichihashi, Y. Noguchi, H. Goto, S. Kasahara, T. Takahashi, C. Goto, H. Teramachi : Risk factors for developing infusion reaction after rituximab administration in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *Pharmazie*, 70(10), 674-7. 2015.
- 25) K.M. Cho, B. Keam, H. Ha, M. Kim, JW. Jung, WJ. Song, TM. Kim, YK. Jeon, HR. Kang, DW. Kim, CW. Kim, DS. Heo : Clinical significance of rituximab infusion-related reaction in diffuse large B-cell lymphoma patients receiving R-CHOP, *Korean J Intern Med*, 34(4), 885-893, 2019.

- 26) L.M. Thompson, K. Eckmann, B.L. Boster, K.R. Hess, L.B. Michaud, F.J. Esteva, G.N. Hortobágyi, C.M. Barnett : Incidence risk factors and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab, *Oncologist*, 19(3), 228-34, 2014.
- 27) 渡壁美香, 河野和明, 小川丈彦 : 外来化学療法室における過敏症の発現率と対応の有用性検討, *日職災医誌*, 59, 263-267, 2011.
- 28) 和田伸子, 藤澤信, 縄田修一, 佐々木琢也, 岩崎有紀, 桐山和子, 石川孝, 國崎主税, 金子猛, 斎藤真理 : 外来化学療法室における過敏症発現の実態調査, *癌の臨床*, 58(3) 137-142, 2012.
- 29) 松岡知子, 吉村知哲, 浅野裕紀, 安達志乃, 岡田和智, 安田忠司 : 外来化学療法における抗がん剤によるアレルギー症状発現に関する検討. *癌と化学療法 Volume 40, Issue 2*, 209 – 214, 2013.
- 30) 関根宏美, 赤岩鮎美, 小野澤由美子, 金城妙子, 中村仁美, 中村理恵, 名和三重子, 吉田静香, 荒木伸生, 飯塚誠, 清水啓明, 砂長則明, 塚本憲史 : 外来化学療法センターにおける過敏症反応・インフュージョンリアクションの後方視的検討, *癌と化学療法 Volume 45, Issue 11*, 1625 - 1629 , 2018.
- 31) タキソール注射液, 30mg, 100mg, 添付文書 2018 年 2 月改訂 (第 26 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240406A1031\\_1\\_21/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240406A1031_1_21/)> (2018.2.19)
- 32) リツキサン点滴静注, 100mg, 500mg, 添付文書 2020 年 12 月改訂 (第 3 版, 用法変更) <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291407A1035\\_2\\_09/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291407A1035_2_09/)>  
(2020.12.25)
- 33) 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/>>
- 34) J. Boulanger, J.N. Boursiquot, G. Cournoyer, J. Lemieux, M.S. Masse, K. Almanric, M.P. Guay : Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations, *Current Oncology*, 21(4), e630-641, 2014.

- 35) レブラミドカプセル, 2.5mg, 5mg, 120mg, 240mg, 添付文書 2020 年 5 月改訂 (第 1 版) <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291024M1024\\_1\\_38/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291024M1024_1_38/)> (2020.9.10)
- 36) 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>>
- 37) エルプラット点滴静注液, 50mg, 100mg, 200mg, 添付文書 2020 年 9 月改訂 (第 1 版) <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291410A1029\\_1\\_18/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291410A1029_1_18/)> (2020.9.25)
- 38) パラプラチン注射液, 50mg, 150mg, 450mg, 添付文書 2018 年 1 月改訂 (第 19 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291403A1088\\_1\\_11/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291403A1088_1_11/)> (2018.1.10)
- 39) ランダ注射液, 10mg/20mL, 25mg/50mL, 50mg/100, 添付文書 2018 年 1 月改訂 32  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291401A1097\\_1\\_11/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291401A1097_1_11/)> (2018.1.10)
- 40) アクプラ静注用, 10mg, 50mg, 100mg, 添付文書 2017 年 5 月改訂 (第 10 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291405F1025\\_2\\_02/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291405F1025_2_02/)> (2020.11.2)
- 41) タキソテール点滴静注用, 20mg, 80mg, 添付文書 2018 年 3 月改訂 (第 26 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240405A1037\\_1\\_08/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240405A1037_1_08/)> (2018.3.26)
- 42) アブラキサン点滴静注用, 100mg, 添付文書 2020 年 10 月改訂 (第 10 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240409D1023\\_1\\_14/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240409D1023_1_14/)> (2020.10.5)
- 43) ハラヴェン静注, 1mg, 添付文書 2020 年 6 月改訂 (第 7 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291420A1022\\_1\\_08/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291420A1022_1_08/)> (2020.6.15)
- 44) キロサイド注, 20mg, 40mg, 60mg, 100mg, 200mg, 添付文書 2020 年 10 月改訂 (第 2 版) <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4224401A1035\\_1\\_13/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4224401A1035_1_13/)> (2020.10.6)
- 45) キロサイド N 注, 400mg, 1g, 添付文書 2020 年 10 月改訂 (第 8 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4224401A6037\\_1\\_12/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4224401A6037_1_12/)> (2020.10.6)
- 46) ジェムザール注射用, 200mg, 1g, 添付文書 2019 年 6 月改訂 (第 17 版)

- <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4224403D1030\\_1\\_21/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4224403D1030_1_21/)> (2019.6.18)
- 47) ロイナーゼ注用, 5000, 10000, 添付文書 2019 年 7 月改訂 (第 10 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291400A1033\\_1\\_07/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291400A1033_1_07/)> (2019.7.1)
- 48) ハイカムチン注射用, 1.1mg, 添付文書 2019 年 2 月改訂 11  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240408D1037\\_1\\_12/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240408D1037_1_12/)> (2019.2.25)
- 49) トレアキシン点滴静注用, 25mg, 100mg, 添付文書 2020 年 12 月改訂 (第 10 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4219405D1021\\_1\\_14/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4219405D1021_1_14/)> (2019.6.18)
- 50) アクラシノン注射用, 20mg, 添付文書 2016 年 1 月改訂 (第 10 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235400D1030\\_2\\_04/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235400D1030_2_04/)> (2016.2.1)
- 51) イダマイシン静注用, 5mg, 添付文書 2019 年 2 月改訂 (第 3 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235405D1033\\_3\\_01/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235405D1033_3_01/)> (2020.9.1)
- 52) ファルモルビシン注射用, 10mg, 50mg, 添付文書 2014 年 9 月改訂 (第 8 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235404D1047\\_3\\_01/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235404D1047_3_01/)> (2020.9.1)
- 53) ダウノマイシン注射用, 20mg, 添付文書 2020 年 1 月改訂 (第 4 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235401D1035\\_1\\_04/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235401D1035_1_04/)> (2020.2.4)
- 54) テラルビシン注射用, 10mg, 20mg, 添付文書 2011 年 4 月改訂 (第 4 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235403D1042\\_1\\_04/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235403D1042_1_04/)> (2011.4.1)
- 55) アドリアシン注用, 10, 50, 添付文書 2017 年 9 月改訂 (第 18 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235402D1030\\_2\\_02/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4235402D1030_2_02/)> (2019.1.1)
- 56) アービタックス注射液, 100mg, 添付文書 2020 年 2 月改訂 (第 1 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291415A1021\\_1\\_13/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291415A1021_1_13/)> (2020.2.14)
- 57) アドセトリス点滴静注用, 50mg, 添付文書 2019 年 12 月改訂 (第 1 版)

- <[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291425D1021\\_1\\_11/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291425D1021_1_11/)> (2019.12.20)
- 58) ハーセプチン注射用, 60, 150, 添付文書 2020 年 8 月改訂 (第 2 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291406D3021\\_1\\_08/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291406D3021_1_08/)> (2020.8.24)
- 59) カドサイラ点滴静注用, 100mg, 160mg, 添付文書 2020 年 8 月改訂 (第 2 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291426D1026\\_1\\_06/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291426D1026_1_06/)> (2020.8.21)
- 60) パージェタ点滴静注, 420mg/14mL, 添付文書 2019 年 10 月改訂 (第 1 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291424A1020\\_1\\_05/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291424A1020_1_05/)> (2019.10.17)
- 61) ポテリジオ点滴静注, 20mg, 添付文書 2020 年 9 月改訂 (第 2 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291422A1021\\_1\\_17/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291422A1021_1_17/)> (2020.9.7)
- 62) ベクティビックス点滴静注, 100mg, 400mg, 添付文書 2019 年 7 月改訂 (第 15 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291417A1020\\_1\\_14/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291417A1020_1_14/)> (2019.9.1)
- 63) オプジーボ点滴静注, 20mg, 100mg, 120mg, 240mg, 添付文書 2020 年 11 月改訂 (第 5 版)  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291427A1024\\_1\\_43/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291427A1024_1_43/)> (2020.12.7)
- 64) 全薬工業株式会社：悪性リンパ腫 リツキシサン注使用ガイド, 2013 年 11 月作成  
<[https://www.zenyaku.co.jp/iyaku/doctor/rituxan/pdf/guide\\_ML\\_1311.pdf](https://www.zenyaku.co.jp/iyaku/doctor/rituxan/pdf/guide_ML_1311.pdf)>
- 65) Vogel W.H. : Infusion reactions; diagnosis assessment and management, Clin J Oncol Nurs, 14(2), E10-21, 2010.
- 66) Castells M.I. : Diagnosis and management of anaphylaxis in precision Medicine, J Allergy Clin Immunol, 140(2), 321-333, 2017.
- 67) E.K. Rowinsky, R.C. Donehower : Paclitaxel (taxol), N Engl J Med, 332, 1004-1014, 1995
- 68) R. Basu, A. Rajkumar, N.R. Datta : Anaphylaxis to cisplatin following nine previous uncomplicated cycles, Int J Clin Oncol, 7, 365-367, 2002.

- 69) Y.M. Chen, J.M. Liu, C.M. Tsai, J. Whang-Peng, R.P. Perng : J Clin Oncol, 14(5), 1743-1744, 1996.
- 70) U.K. Narta, S.S. Kanwar, W. Azmi : Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia, Crit Rev Oncol Hematol, 61(3), 208-221. 2007.
- 71) G.M. Shepher : Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs, Crit Rev Oncol Hematol, 24(3), 253-262. 2003.
- 72) M. Yamaguchi , R. Suzuki, Y. Kwong, W.S. Kim, Y. Hasegawa, K. Izutsu, J. Suzumiya, T. Okamura, S. Nakamura, K. Kawa, K. Oshimi : Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia, Cancer Sci, 99(5), 1016-1020, 2008.
- 73) M. Joerger : Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology, Ann Oncol, 23(10), x313-319, 2012.
- 74) R.B. Weiss : Hypersensitivity reactions, Semin Oncol, 19(5):458-477,1992.
- 75) J.R. Schwartz, C. Bandera, A. Bradley, L. Brard, R. Legare, C.O. Granai, D.S. Dizon, Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital, Gynecol Oncol, 105, 81-83, 2007.
- 76) M. Navo, A. Kunthur, M.L. Badell, L.W. Coffey 2nd, M. Markman, J. Brown, J.A. Smith, Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients, Gynecol Oncol, 103, 608- 613, 2006.
- 77) H. Koshihara, K. Hosokawa, A. Kubo, Y. Miyagi, T. Oda, Y. Miyagi, A. Watanabe, H. Honjo, Incidence of carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies, Int. J. Gynecol Cancer, 19, 460-465, 2009.

- 78) M.A. Graham, G.F. Lockwood, D. Greenslade, S. Brienza, M. Bayssas, E. Gamelin :  
Clinical Pharmacokinetics of Oxlaiplatin: A Critical Review, *Clinical Cancer Research*, 6,  
1205-1218, 2000.
- 79) 江藤精二, 山本貴恵, 嶋津幸之助, 杉浦利宗, 馬場香織, 佐藤綾香, 五郎丸剛,  
荻原好章, 原景子, 篠原義剛, 高橋浩二郎: オキサリプラチン注射液における経  
時的なシュウ酸生成, *Jpn J Cancer Chemother*, 41(1), 71-75, 2014.
- 80) M.A. Jirasek, J.D. Herrington : Cytarabine syndrome despite corticosteroid premedication  
in an adult undergoing induction treatment for acute myelogenous leukemia, *J Oncol Pharm  
Pract*, 22(6), 795-800, 2016.
- 81) B. Figgins, B. Primeaux, B.R. Shank, S.E. Chen, D.M. Weber, Huifang Lu :  
Cyclophosphamide desensitization in patients with severe hypersensitivity reactions to  
bendamustine. *J Oncol Pharm Pract*, 26(4), 982-985, 2020.
- 82) Breslin S : Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. *Clinical  
Journal of Oncology Nursing*, 11(1), 37-42, 2007.
- 83) McCrea J.B, Majumdar A.K, Goldberg M.R : Effects of the neurokinin1 receptor  
antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone.  
*Clin Pharmacol Ther*. 74, 17-24, 2003.

## 謝辞

本研究に関して終始ご指導ご鞭撻を賜りました就実大学大学院 医療薬学研究科 薬物療法解析学 加地弘明 准教授，小野 浩重 教授（現 山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部薬学科 医療安全学 教授）に心より感謝いたします。また，本論文をご精読いただき有用なご意見を賜りました就実大学大学院 医療薬学研究科 中西 徹 教授，塩田 澄子 教授，並びに毎熊 隆誉 准教授に感謝申し上げます。

本研究の実施の機会を与えてくださいました 川崎医科大学附属病院 病院長 園尾 博司 先生，川崎医科大学附属病院 臨床腫瘍科 部長 山口 佳之 先生，臨床腫瘍科 岡 脇 誠 先生，並びに川崎医科大学附属病院 薬剤部 部長 小林 美代子 先生，川崎医科大学附属病院 医療安全管理室 二宮 洋子 先生に万謝申し上げます。

最後に，大学院在学中に私を支えてくれた妻，両親，祖父母に心より感謝申し上げます。