

氏名 (生年月日)	^{たぶち} 田 ^{ゆうすけ} 淵 祐輔 (1989年1月13日)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博薬 第236号
学位授与の日付	2024年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	本邦の乳がん患者に対するトラスツズマブを含む抗 HER2 療法における infusion reaction の発現要因に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 西口 工司 (副査) 教授 栄田 敏之 (副査) 教授 村木 優一

論文内容の要旨

序章 (はじめに)

乳がんは、5年生存率が90%を超えており比較的予後は良好であるものの、女性において、罹患率が最も高く、死亡者数が上位のがん種である。乳がんの治療方針は、主に human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) の発現に基づく組織分類に応じて異なる。HER2 が高発現している乳がん患者には、トラスツズマブあるいはペルツズマブを併用する抗 HER2 療法が用いられる。一方、トラスツズマブのような生物学的製剤については、投与後 24 時間以内に出現する悪寒、発熱を伴う infusion reaction (IR) の発現が問題となる。IR の発現は、治療中断に伴う患者予後に直結することに加えて、医療資源の効率的な活用の大きな妨げとなるため、回避しなければならない。トラスツズマブが投与された乳がん患者における IR の発現率は、3.5~40%と報告により 10 倍以上の差異が認められており、その発現には何らかのリスク因子が存在することも考えられる。既に、IR 発現のリスク因子として、高 body mass index、stage IV (病期分類)、および副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン薬のような前投薬なしが報告されているものの、ペルツズマブ承認前の報告であるとともにどの薬物の前投薬が有効であるかは不明なままである。

そこで本研究では、トラスツズマブを含む抗 HER2 療法が施行された乳がん患者における IR の発現要因を明らかにする目的で、実臨床におけるトラスツズマブ療法施行患者の IR の発現状況とともにリスク要因及び予防法について後方視的に検討した。なお、本研究は、京都府立医科大学医療倫理審査委員会及び京都薬科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した。

第1章 ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法施行時の infusion reaction 発現に関するリスク 因子の探索

ペルツズマブは、HER2 陽性乳がん及び大腸がんに有効性を示し、トラスツズマブと併用して用いられる。治験の結果によると、トラスツズマブ療法の IR 発現率は、ペルツズマブ併用時は 13~25%と報告されており、ペルツズマブ非併用時 (3.5~40%) と比較すると、ペルツズマブの併用がトラスツズマブによる IR 発現率に大きく影響しないと推察される。しかし、実臨床でのペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR 発現率及びリスク要因に関する報告は乏しく、検討は未だ不十分である。そこで本章では、2 施設の HER2 陽性乳がん患者を対象とした後方視的検討を実施した。

副腎皮質ホルモン剤であるデキサメタゾンを前投与された 1 例を除外したペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を施行された 64 名を対象とし、IR 発現群及び非発現群における患者の身体情報並びに治療開始直前の血液検査結果を比較した。ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR の発現率は 48.4% (31/64 例) と高値であった。また、多変量解析により、リンパ球数高値が IR 発現のリスク因子として検出され (オッズ比: 2.93、95%信頼区間: 1.10-7.80、 $p=0.032$)、そのカットオフ値が $1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$ であることが示された。さらに、IR を発現した患者において、リンパ球数 $1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 以上の患者の IR 発現率 (78.2%、18/23) は、リンパ球数 $1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 未満の患者 (31.7%、13/41) に比べて有意に高かった ($p < 0.001$)。本章の検討結果は、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法において、IR 発現率が高値となることに加えて、特に、治療開始時のリンパ球数が高値の患者では、IR の発現に注意すべきことを示唆している。

第2章 トラスツズマブ療法施行時の infusion reaction 発現に及ぼすデキサメタゾン前投与の 影響

ペルツズマブ、トラスツズマブ及びドセタキセルの 3 剤併用療法において、デキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の前投与が IR 発現予防に有効であると報告されているものの、早期乳がんのみを対象とした単施設少数例での検討であり、必ずしも実臨床を反映しているとは言えない。一方、欧州臨床腫瘍学会及び日米における添付文書では、不十分なエビデンスのため、トラスツズマブ療法における IR の発現予防に副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤の前投与を推奨していない。このようにトラスツズマブ療法において、IR 発現に対する前投薬の有効性を明確にすることは極めて重要である。そこで本章では、トラスツズマブ療法における IR 発現に及ぼすデキサメタゾン前投与及びペルツズマブ併用の影響について検討した。

調査期間を延長するとともに、第 1 章の患者にペルツズマブ非併用トラスツズマブ療法患者を追加したトラスツズマブ施行患者 227 名を対象とした。全例における IR の発現率は 27.3% (62/227 例) であった。多変量解析により、デキサメタゾンの前投与が、IR 発現リスクを低下させることを明らかにした (オッズ比: 0.277、95%信頼区間: 0.142-0.542、 $p=0.0002$)。また、デキサメタゾン非前投与患者 (102 例) のみを対象とした解析において、ペルツズマブ併用群の IR 重症度 (Grade 0: 34/65、Grade 1: 8/65、Grade 2: 23/65) は、非併用群 (Grade 0: 25/37、Grade 1: 9/37、Grade 2: 3/37) に比べ有意に高いことを示した ($p < 0.05$)。すなわち、

特に、デキサメタゾン非前投与時には、ペルツズマブの併用がトラスツズマブ療法時に発現する IR を重症化させる可能性を明らかにした。

本章の検討結果は、デキサメタゾンを前投与された患者では、特にペルツズマブ併用時にトラスツズマブ療法における IR 発現及び重症化が抑制されることを示唆している。

総括（結論）

本研究では、まず、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法施行患者において IR が 48.4% と高頻度に発現していることを示し、特に、リンパ球数高値 ($\geq 1.60 \times 10^3/\mu\text{L}$) の患者において、IR 発現に注意すべきことを示した。また、トラスツズマブ療法施行患者におけるデキサメタゾンの前投薬が、IR の発現及び重症化を抑制することを明らかにした。本研究結果は、トラスツズマブを含む抗 HER2 療法における IR 発現予防に関するガイドライン及びレジメンの変更提案に繋がる重要な情報を与えるものである。

審査の結果の要旨

《緒言》

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) が高発現している乳がん患者には、生物学的製剤であるトラスツズマブあるいはペルツズマブを併用する抗 HER2 療法が用いられる。一方、生物学的製剤の利用に際して、投与後 24 時間以内に出現する悪寒、発熱を伴う infusion reaction (IR) の発現が実臨床における問題点とされている。IR の発現は、治療中断に伴う患者予後に直結することに加えて、医療資源の効率的な活用の大きな妨げとなるため回避しなければならないものの、その発現率、リスク因子および予防対策に関しては、十分に検討されていないのが現状である。本研究では、トラスツズマブを含む抗 HER2 療法が施行された乳がん患者における IR の発現要因を明らかにする目的で、実臨床におけるトラスツズマブ療法施行患者の IR 発現状況及びリスク要因について後方視的に検討した。

《審査結果の要旨》

第 1 章では、HER2 陽性乳がん患者を対象とした後方視的検討をもとに、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法施行時の IR 発現に関するリスク因子について検討した。ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法が施行された 64 名の患者を対象とし、IR 発現群及び非発現群における患者の身体情報並びに治療開始直前の血液検査結果を比較した。ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR の発現率は 48.4% と高値であった。また、多変量解析によりリンパ球数高値が IR 発現のリスク因子として検出され、そのカットオフ値は $1.60 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上であることを明らかにした。本章の検討結果は、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法において、IR 発現率が比較的高値となることに加えて、特に、治療開始時のリンパ球数が高値の患者では IR 発現に注意すべきことを示唆している。

第 2 章では、トラスツズマブ療法施行時の IR 発現に及ぼすデキサメタゾン前投与及びペルツズマブ併用の影響について検討した。第 1 章で対象とした患者にペルツズマブ非併用トラスツズマブ療法が施行された患者を追加したトラスツズマブ施行患者 227 名を対象とした。全例における IR の発現率は 27.3%であった。多変量解析により、デキサメタゾンの非前投与が、IR 発現のリスク因子となることを明らかにした。また、デキサメタゾン非前投与患者のみを対象とした解析において、ペルツズマブ併用群の IR 重症度は、非併用群に比べ有意に高いことを示した。さらに、デキサメタゾン非前投与時には、ペルツズマブの併用がトラスツズマブ療法時に発現する IR を重症化させることを明らかにした。本章の検討結果は、デキサメタゾン前投与が、特にペルツズマブ併用時にトラスツズマブ療法における IR 発現予防・重症化予防に有効であることを示唆している。

《審査の結論》

本研究では、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法施行患者において IR が比較的高頻度に発現していることを明らかにし、特に、リンパ球数が高値の患者において、IR 発現に注意すべきことを示した。また、トラスツズマブ療法施行患者におけるデキサメタゾンの前投薬が、IR の発現及び重症化を抑制することを明確にした。本研究の成果は、トラスツズマブを含む抗 HER2 療法における IR 発現予防に関するガイドライン及びレジメンの変更提案に繋がる重要な情報を与えるものである。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。