

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

2023 年度

京都薬科大学 課程博士学位論文

【薬学】 臨床薬学分野

田淵 祐輔



本論文は、以下の論文の内容を総括したものである。なお、論文の転載については出版社より許可を得ている。

- 1) Yusuke Tabuchi, Masayuki Tsujimoto, Kosuke Yamamoto, Tadashi Kosaka, Koichi Sakaguchi, Naoya Dobuchi, Kohshi Nishiguchi, Keisuke Shikata. Incidence and risk factors of infusion reactions in patients with breast cancer administered trastuzumab plus pertuzumab-based regimen. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2023**, 91, 25-31. [第 1 章]
  
- 2) Yusuke Tabuchi, Masayuki Tsujimoto, Kosuke Yamamoto, Ryo Shimizu, Tadashi Kosaka, Koichi Sakaguchi, Naoya Dobuchi, Kohshi Nishiguchi, Keisuke Shikata. Risk factors for infusion reactions in patients with breast cancer administered trastuzumab therapy. *Biol. Pharm. Bull.* **2023**, 46, 964-968. [第 2 章]

## 目次

序論	1
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	7
第1節 緒言	7
第2節 方法	8
1. 研究期間及び対象症例	8
2. 治療スケジュール	8
3. 調査項目	10
4. 倫理的配慮	11
5. 統計解析	11
第3節 結果	12
1. 対象患者	12
2. 患者背景	13
3. IR 発現率及び発現状況	15
4. IR を発現した患者管理及びその後の治療	17
5. IR 発現に関するリスク因子の検討	18
6. IR 発現患者のリンパ球数カットオフ値に関する ROC 曲線を用いた検討	21
7. リンパ球数のカットオフ値における IR 発現率の比較	22
第4節 考察	23
第5節 小括	26
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	27
第1節 緒言	27
第2節 方法	28
1. 研究期間及び対象症例	28
2. 治療スケジュール	28
3. 調査項目	30
4. 倫理的配慮	31
5. 統計解析	31
第3節 結果	32
1. 対象患者	32
2. 患者背景	33

3. IR 発現率及び発現状況	35
4. トラスツズマブ療法における IR 発現のリスク因子	37
5. デキサメタゾン前投与時下、トラスツズマブ療法による IR 発現に及ぼす ペルツズマブ併用の影響	40
6. デキサメタゾン非前投与時下、トラスツズマブ療法による IR 発現に及ぼす ペルツズマブ併用の影響	41
7. デキサメタゾン投与順序変更がペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における 有害事象に及ぼす影響	42
第4節 考察	43
第5節 小括	46
総括	47
謝辞	49
引用文献	50

## 略語一覽

ADCC	: antibody dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)
ALB	: albumin
ALT	: alanine aminotransferase
AST	: aspartate aminotransferase
BMI	: body mass index
CI	: confidence interval
CRE	: creatinine
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	: epidermal growth factor receptor
eGFR	: estimated glomerular filtration rate
ER	: estrogen receptor
HER	: human epidermal growth factor receptor
HGB	: hemoglobin
IL	: interleukin
IR	: infusion reaction
LDH	: lactic acid dehydrogenase
Lymph	: lymphocyte
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
nab-PTX	: nanoparticle albumin-bound paclitaxel
NK	: natural killer
NSAIDs	: non-steroidal anti-inflammatory drugs
PI3K	: phosphatidylinositol-3 kinase
PR	: progesterone receptor
TNF	: tumor necrosis factor

## 序論

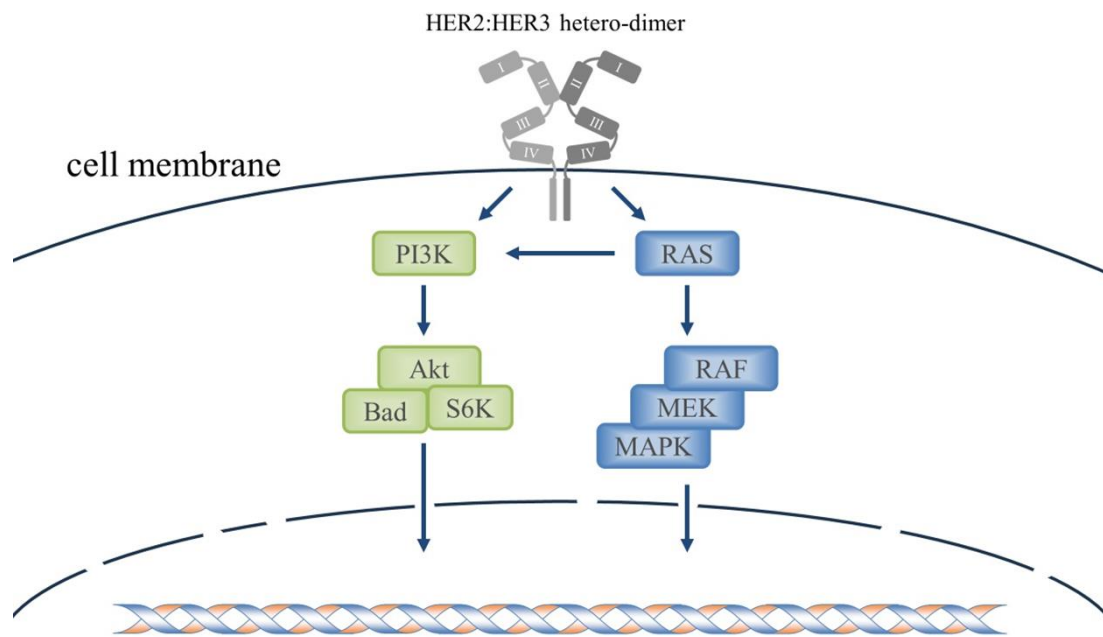
乳がんは、5年生存率が90%を超えており比較的予後良好であるものの、女性の罹患率が最も高いがん種であるため、依然として死亡者数が上位である<sup>1)</sup>。乳がんは、estrogen receptor (ER) 及び progesterone receptor (PR) のホルモン受容体並びに human epidermal growth factor receptor (HER) 2 の発現を評価した組織分類 (Table 1) により治療方針が異なる。ER 及び PR が陽性であれば、ホルモン受容体陽性乳がんとして、アロマターゼ阻害剤及びタモキシフェンを含む内分泌療法並びにパルボシクリブ及びアベマシクリブを含む cyclin-dependent kinase 4/6 阻害剤が推奨される<sup>2)</sup>。これまで HER2 は、20%の乳がんで高発現しており<sup>3)</sup>、乳がんの予後不良因子であると報告されていた<sup>4)</sup>。しかしながら、トラスツズマブを含む抗 HER2 薬の登場により HER2 陽性乳がん患者の生存率が大きく改善したため<sup>5,6)</sup>、HER2 の高発現は抗 HER2 薬の効果予測因子へと移り変わっている。すなわち、トラスツズマブを代表とする抗 HER2 薬は、HER2 陽性転移再発乳がん及び早期乳がんに対して、本邦だけでなく世界的にも推奨されている<sup>2,7)</sup>。また、早期乳がんに対する術前補助化学療法においても同様に、トラスツズマブを含む抗 HER2 薬を用いる事で完全奏効率の向上に寄与し、良好な予後が期待される<sup>8,9)</sup>。このようにトラスツズマブは HER2 陽性乳がんに対して非常に有効な薬剤であり、治療を中断することなく完遂するため治療期間中の副作用マネジメントは極めて重要である。

Table 1. Subtypes of breast cancer

	Hormone Receptor (ER, PR)	
	Positive	Negative
HER2 Positive	Luminal HER2	HER2 type
HER2 Negative	Luminal A or Luminal B	Triple negative

ER; estrogen receptor, PR; progesterone receptor  
HER2; human epidermal growth factor receptor 2

トラスツズマブは、HER2 を標的とするヒト化モノクローナル抗体であり、HER2 陽性乳がん、胃がん及び大腸がんの治療に有効性を示す<sup>4,5,10,11)</sup>。乳がん治療においては、ペルツズマブと併用して用いられることも多く、転移再発乳がん及び早期乳がんにおける第一選択薬となっている<sup>6,7)</sup>。HER2 は、細胞の増殖及び生存に大きく関与しており、ホモ二量体、もしくは、他の HER ファミリーである epidermal growth factor receptor (EGFR, HER1)、HER3 及び HER4 とヘテロ二量体を形成し、細胞内のシグナル伝達に関与する<sup>12)</sup>。その内、HER2:HER3 ヘテロ二量体が HER ファミリーにおける二量体の中で最も強力なシグナル活性を有しており、主なシグナル伝達経路は、phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) 経路及び mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路である<sup>13)</sup>(Figure 1)。



**Figure 1. HER2:HER3 hetero-dimer signalling pathway**

文献 13 を参考に著者が作成



トラスツズマブ及びペルツズマブは、HER2 のドメイン IV 及びドメイン II にそれぞれ結合し、リガンド非依存的に HER2 シグナルを阻害する<sup>14)</sup>(Figure 2)。また、トラスツズマブ及びペルツズマブは、エフェクター細胞である natural killer (NK) 細胞及びマクロファージを介する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性により、抗腫瘍効果を発揮する<sup>15)</sup>。ADCC 活性とは、免疫機能を介した細胞障害機構である。抗体の Fc 領域が NK 細胞をはじめとするエフェクター細胞表面の Fc 受容体に結合すると、シグナル伝達経路を活性化する<sup>16)</sup>。この活性化により、エフェクター細胞から分泌されるパーフォリン、グランザイム及びサイトカインが、がん細胞を攻撃する<sup>17)</sup>。

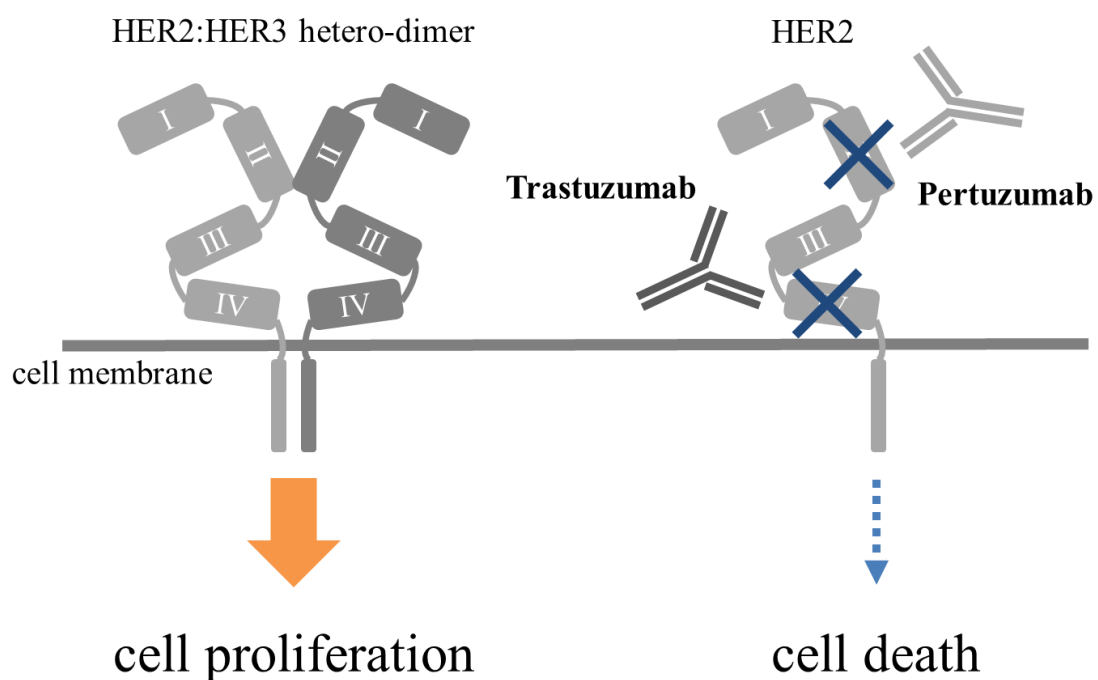
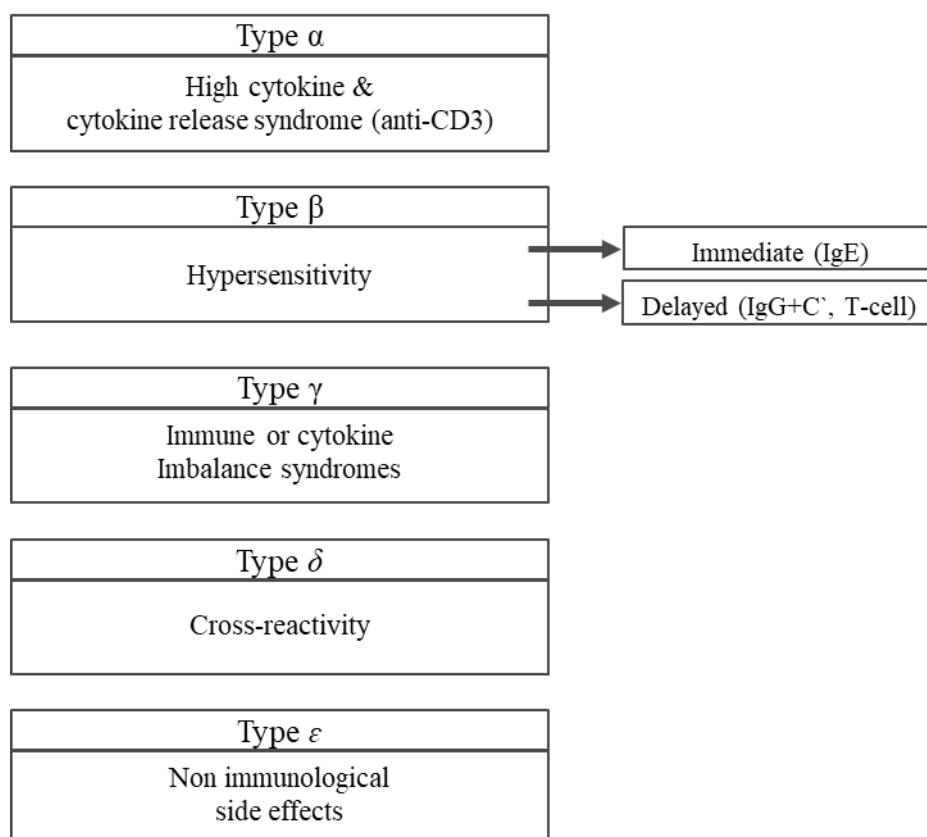


Figure 2. Structure of HER2 and mechanism of effect of trastuzumab and pertuzumab

文献 18 を参考に著者が作成

トラスツズマブ及びペルツズマブをはじめとする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。生物学的製剤における有害事象は、Type  $\alpha$  から Type  $\epsilon$  までの 5 つに分類され (Figure 3)、IR は Type  $\alpha$  (高サイトカイン血症関連反応) 及び Type  $\beta$  (過敏症) に区別され、Type  $\alpha$  を standard IR と定義づけられている<sup>19)</sup>。IR は、初回投与時に発現するリスクが高く、腫瘍及び腫瘍周囲に集積するエフェクター細胞から放出されるサイトカインにより引き起こされる急性期反応であると考えられている<sup>20)</sup>。また、IR は、抗体内の構造上、ヒト化の割合が低いほど IR 発現率が高いことが知られている<sup>19)</sup>。トラスツズマブ及びペルツズマブはヒト化抗体である。トラスツズマブ療法による IR 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いる<sup>21-23)</sup>。また、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法において、IR 発現率は 13~25%と報告されている<sup>24)</sup>。同じくヒト化抗体であるベバシズマブ及びパニツムマブはそれぞれ 1.6%<sup>25)</sup> 及び 1.5%<sup>26)</sup> に IR が認められている。これらに対して、ヒト化抗体であるオビヌツズマブ及びアレムツズマブでは、それぞれ 59.3%<sup>27)</sup> 及び 97.4%<sup>28)</sup> と高頻度に IR を認める。これらの報告からヒト化抗体においても IR 発現率に大きく差があり、ヒト化の割合のみで IR の発現リスクを説明することは困難である。



**Figure 3. Type of adverse effects of biological agents**

文献 19 を参考に著者が作成

IR 発現の機序は、リンパ腫に対する生物学的製剤であるリツキシマブ及びオビヌツズマブ投与後のサイトカインの血中濃度及び臨床症状によって明らかにされつつある。リツキシマブにより IR を発現した患者では、IR を発現しなかった患者と比較して、tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$ 、interleukin (IL) -6、IL-8 及びインターフェロン- $\gamma$  を含む炎症性サイトカインの血中濃度上昇が報告されている<sup>29)</sup>。また、オビヌツズマブに関する検討において、初回投与後に対象患者 38 名の内、35 名 (92%) にて IR 発現を認め、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 及びインターフェロン- $\gamma$  を含む様々な炎症性サイトカインの血中濃度の上昇が確認されている<sup>30)</sup>。本報告では、2 回目以降の投与時には、サイトカインの血中濃度の上昇、並びに、重度の IR が認められなかった。このように初回投与時にサイトカインの血中濃度上昇が生じやすいという特徴が、IR が初回投与時に発現しやすいことと合致している。さらに、免疫調節剤であるイブルチニブは、オビヌツズマブ投与に伴う IL-6、IL-8 を含むサイトカインの血中濃度を減少させ、IR 発現のリスクを低下させることが報告されている<sup>31)</sup>。そして、遺伝子組換え IL-6 で治療された患者は、発熱、悪寒、倦怠感及び頭痛を含む IR 発現時と類似した臨床症状を認める<sup>32)</sup>。以上のことから、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及び IL-8 を中心とする炎症性サイトカインの血中濃度上昇が IR の原因であると考えられる。

高サイトカイン血症関連反応である Type  $\alpha$  に対して Type  $\beta$  (過敏症) は発現機序が異なる。Type  $\beta$  (過敏症) は、IgE 関連アレルギー反応及び遅発型薬剤アレルギーに分類される。生物学的製剤における IgE 関連アレルギー反応は、EGFR に対するモノクローナル抗体であるセツキシマブでもよく知られている。牛肉等の赤肉にアレルギーを有する患者並びにマダニ咬傷歴のある患者では、セツキシマブに含まれる galactose -  $\alpha$  -1.3 - galactose に対する IgE 抗体が検出されることが知られており<sup>33)</sup>、セツキシマブに対して過敏症を認めた患者のほとんどでその IgE 抗体が治療前から血清中に存在していると報告されている<sup>34)</sup>。そのため、この IgE 抗体を有する患者に重篤な IR が発現するおそれがあることを患者に説明する必要がある<sup>35)</sup>。このように IgE 関連アレルギー反応が重篤な IR 発現の一因となっている。同様に IgE 抗体を介した報告が、リツキシマブにおいても報告されており<sup>36)</sup>、IR 発現には Type  $\alpha$  及び Type  $\beta$  のように、タイプの異なる複数の機序が重複している可能性が考えられる。

トラスツズマブ療法による IR は、悪寒・発熱のような軽度な症状で留まることが多いが、一部の患者において肺毒性やアナフィラキシーのように重篤化することが報告されている<sup>37)</sup>。また、セツキシマブ及びリツキシマブのような生物学的製剤投与前の副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤の前投与は、IR の発現を予防するために推奨されている<sup>38,39)</sup>。このように IR の発現率、重篤度が異なる理由の一つとして各種薬物の前投薬の影響が考えられる。

セツキシマブによる IR 発現は、抗ヒスタミン剤に加えて副腎皮質ホルモン剤を前投与することで大きく減少することが報告されている<sup>39)</sup>。また、トラスツズマブ療法における IR 発現

のリスク因子として、高 body mass index (BMI)、stage IV (病期分類) 及び前投薬なしが報告されている<sup>21)</sup>。しかしながら、この報告では、ペルツズマブ承認前の報告であること、並びに、前投薬の医薬品まで調査されておらず、どのような薬物が有効であるかは不明なままである。また、本邦の先行研究では、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びドセタキセルを投与された HER2 陽性早期乳がん患者において、デキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の前投与が IR の発現に対する予防効果があることを示している<sup>40)</sup>。IR の発現率は、非前投与群で 55.6%であるのに対して、デキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤静脈内投与群で 16.7%であった。ただし、単施設での少数例であるとともに Stage I-III の早期乳がん患者のみを対象とした検討であり、既報にてトラスツズマブ療法における IR 発現のリスク因子として報告されている stage IV (病期分類) を含む転移再発乳がん患者は含まれておらず、実臨床を適切に反映したものではないため、さらなる検討が必要であると考ええる。一方、トラスツズマブ療法で重篤な IR を経験した患者の多くが、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の前投与に関わらず、投与再開時に重篤な IR を再発したことが報告されている<sup>23)</sup>。そのため、欧州臨床腫瘍学会のガイドラインにて、トラスツズマブ療法における IR 発現の予防目的に、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を前投与することは推奨されていない<sup>41)</sup>。また、日米におけるトラスツズマブの添付文書でも同様に前投薬の使用は推奨されていない<sup>23)</sup>。このように、トラスツズマブ療法における IR の発現に対する前投薬の有効性は十分な検証がなされていないのが現状である。そのため、医療従事者は、トラスツズマブの投与開始後の患者を注意深く観察する必要がある。また、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、追加治療により多くのスタッフの時間及び人件費が増大することが報告されており<sup>42)</sup>、医師、看護師を含む医療従事者の業務及び医療資源の効率的な活用の大きな妨げとなる。そのため、実臨床におけるトラスツズマブ療法における IR 発現率、重症度、症状、発現時の管理及び発現時期を含む発現状況及びリスク因子を明らかにすることが医療従事者の適切な対応に繋がる。

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 HER2 陽性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、実臨床でのトラスツズマブ療法における IR の発現状況とともにペルツズマブ併用及び前投薬の影響を踏まえたリスク要因及び予防法について 2 施設の診療録をもとに後方視的に検討した。以下、2 章にわたって本研究から得られた知見について論述する。

## 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

### 第1節 緒言

ペルツズマブは、ヒト化モノクローナル抗体であり、HER2 陽性乳がん及び大腸がんに保険適応を有し、トラスツズマブと併用して用いられる<sup>11,24,43,44)</sup>。ペルツズマブ、トラスツズマブ及びドセタキセルを用いた3剤併用療法は、転移再発乳がんにおける一次治療として推奨されており<sup>43)</sup>、早期乳がんにおける補助化学療法においても有効性が認められ<sup>44)</sup>、HER2 陽性乳がん患者の治療に欠かせない。

トラスツズマブ及びペルツズマブを含む生物学的製剤投与時には、IRを引き起こすことが問題となる。転移再発乳がんを対象としたCLEOPATRA試験におけるペルツズマブ併用トラスツズマブ療法でのIR発現率は13%、早期乳がんを対象としたネオアジュバント及びアジュバント試験では18.6~25.0%と報告されている<sup>24)</sup>。前述したトラスツズマブ療法施行時のIR発現率が3.5~40%であることを考慮すると、ペルツズマブとの併用がトラスツズマブ療法によるIRの発現率に大きく影響しないことが推察される。しかしながら、本邦における後方視的研究ではStage I-IIIの早期乳がんを対象としたペルツズマブ併用トラスツズマブ療法によるIR発現率は、36.1% (26/72) と報告されており<sup>40)</sup>、治験に比べやや高値となっている。これが、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法におけるIR発現に関する実臨床における唯一の報告であるが、トラスツズマブ療法におけるIR発現のリスク因子とされている転移再発乳がんのstage IV (病期分類)<sup>21)</sup>のデータを含んでおらず、この報告は臨床現場を正確には反映していない。このようにペルツズマブ併用トラスツズマブ療法におけるIR発現率について記載した報告はわずかであり、既存の結果が多様性のある臨床現場に適用できるかどうかは不明である。ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法におけるIRの発現率及び関連するリスク因子の解明は、医療従事者における患者管理の効率化に繋がり、各患者におけるIR発現のリスクに応じた医療の提供を可能にする。

本章では、実臨床でのペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を施行されたHER2 陽性乳がん患者におけるIR発現状況及びリスク因子を明らかにする目的で、2施設の診療録をもとに後方視的検討から得られた知見について論述する。

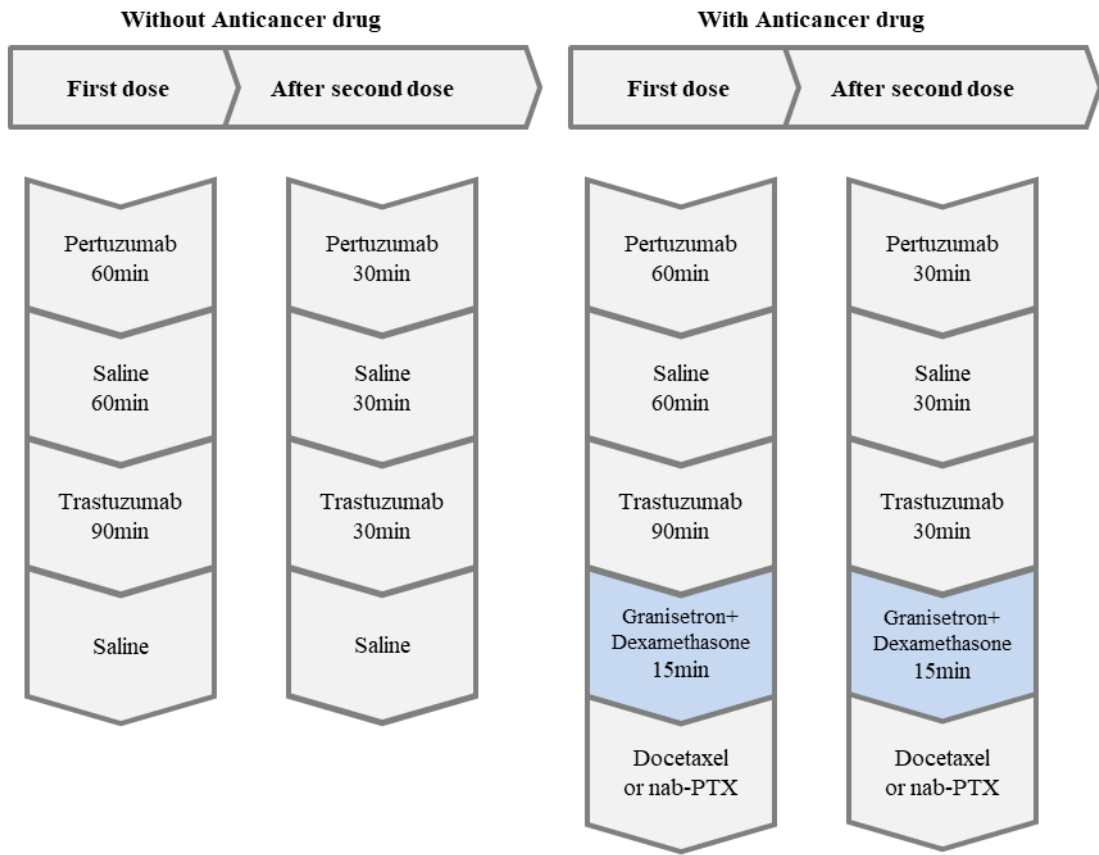
## 第2節 方法

### 1. 研究期間及び対象症例

2013年10月から2019年12月までに、京都府立医科大学附属病院及び京都府立医科大学附属北部医療センターでペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を開始した乳がん患者69例を対象とした。ただし、生物学的製剤によるIRは、主に初回投与時に発現することが知られており<sup>45)</sup>、他院で治療を開始された患者は本研究から除外した。また、ペルツズマブ及びトラスツズマブ投与前にデキサメタゾンを経投された患者は、前投薬の影響を除外するために本研究から除外した。

### 2. 治療スケジュール

前治療にてトラスツズマブを施行された患者も含め、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法の初回投与時には、ペルツズマブとして840 mg/bodyを60分間かけて静脈内投与し、60分間の経過観察後にトラスツズマブとして8 mg/kgを90分間かけて静脈内投与された。2回目以降の投与時は、ペルツズマブとして420 mg/bodyを30分間かけて静脈内投与し、30分間の経過観察後にトラスツズマブとして6 mg/kgを30分間かけて静脈内投与された。ただし、前回投与から6週間以上経過した場合は、初回投与量と同条件にて投与した。殺細胞性抗がん薬を併用しない患者はトラスツズマブ投与にて治療終了となる。殺細胞性抗がん薬を併用する患者では、ペルツズマブ及びトラスツズマブ投与終了後、制吐及び過敏症予防目的にグラニセトロン及びデキサメタゾン6.6 mgが静脈内投与され、その後に殺細胞性抗がん薬であるドセタキセルもしくはnanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PTX)が投与された (Figure 4)。



nanoparticle albumin-bound paclitaxel; nab-PTX

**Figure 4. Administration schedule in trastuzumab plus pertuzumab-based regimens**

### 3. 調査項目

患者の背景項目として、性別、前投薬、年齢、身長、体重、BMI、病期分類、化学療法の目的、ER、PR 及び HER2 の発現、骨転移及び内服薬について調査した。トラスツズマブ及びペルツズマブの初回投与直前の臨床検査データとして、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン (T-Bil)、クレアチニン (CRE)、ヘモグロビン (HGB)、アルブミン (ALB)、好中球数及びリンパ球数を収集した。IR は、ペルツズマブ投与後 24 時間以内に発現した悪寒、発熱、疲労、紅斑、高血圧、低血圧、頭痛、悪心、動悸及び呼吸困難を含む有害事象と定義した。IR の重症度は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0<sup>46)</sup>に従い、主に看護師が評価した (Table 2)。その後のモニタリングと薬物療法は、医師の指示に基づいて行われた。全ての調査項目は、各病院の診療録から抽出した。

**Table 2. Severity of IR based on Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 5.0<sup>46)</sup>**

Grade	Severity
1	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated
2	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for $\leq 24$ hours
3	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae
4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	Death



#### 4. 倫理的配慮

本研究は、京都府立医科大学医療倫理審査委員会 (承認番号 ERB-C-2013) 及び京都薬科大学倫理審査委員会 (承認番号 E21-013) に承認された。

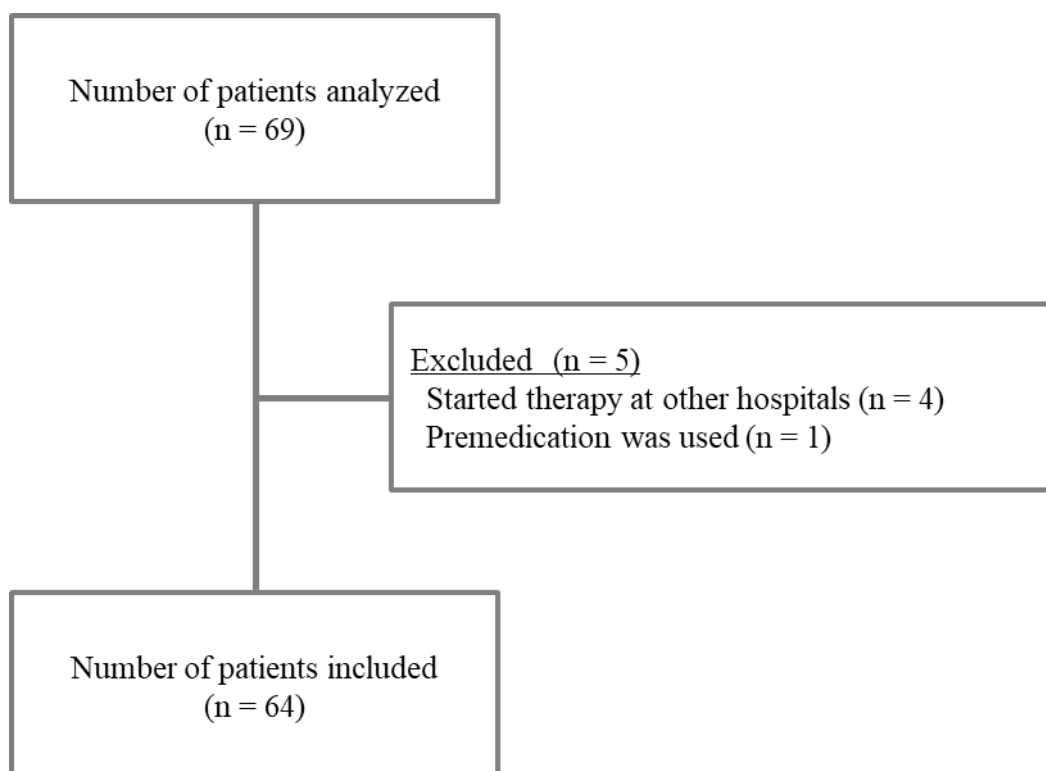
#### 5. 統計解析

サンプルサイズは、実臨床と治験におけるペルツズマブ併用トラスツズマブ療法の IR 発現率の差異を明らかにすることを目的に設定した。治験におけるペルツズマブ併用トラスツズマブ療法の IR 発現率は 13~25%と報告されており<sup>24)</sup>、20%を既知の比率と仮定した。本研究にあたり、臨床上の差異を明らかにするとともに京都府立医科大学附属病院での経験を踏まえ、同療法における IR 発現率を 40%と仮定した。両側有意水準 5%および検出力 80%として、必要サンプルサイズは、それぞれ 46 例と算出された。IR 発現群と IR 非発現群の年齢、身長、体重、BMI 及び検査データの比較には Mann-Whitney U 検定を用い、病期分類、化学療法の目的、骨転移及び内服薬は Fisher の正確確率検定を用いた。IR の発現に影響する因子の解析については、本研究の単変量解析で  $p < 0.2$  を示した因子について同様のデータを用いて多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を実施した。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線をもとに、リンパ球と IR の関係におけるカットオフ値の算出は、Youden index を用いた。すべての統計解析には、EZR を用いた。生物統計学で頻繁に使用される統計関数を追加するために設計された R commander の修正版である<sup>47)</sup>。有意水準は、いずれも  $p < 0.05$  とした。

### 第3節 結果

#### 1. 対象患者

ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法が施行された 69 例 (京都府立医科大学附属病院 61 例、京都府立医科大学附属北部医療センター 8 例) を本研究の対象とした。その内、他院でペルツズマブ併用トラスツズマブ療法が施行された 4 例とペルツズマブ併用トラスツズマブ療法前にデキサメタゾンを用いた前投与された 1 例を加えた 5 例は、本研究から除外した。したがって、本研究の対象患者は、64 例であった (Figure 5)。



**Figure 5. Schematic of patients receiving trastuzumab + pertuzumab combination therapy analyzed in this study**

## 2. 患者背景

対象患者の患者背景を Table 3 に示す。本研究の対象患者は 64 例であり、患者はすべて女性であった。患者の大部分を占める 78.1%は Stage I-III であり、stage IV は 21.9%であった。60.9%の患者が術前術後の補助化学療法として治療を開始した。副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を含む内服薬を常備薬として服用していた患者は、4 名 (6.3%) であった。79.7%の患者でドセタキセルが併用された。

**Table 3. Patient characteristics in this study**

	Tra+Per (n = 64)
Sex (Male / Female)	0 / 64
Premedications (Yes / No)	0 / 64
Age (y)	63 (35–80)
Height (cm)	157.0 (135.5–170.0)
Body weight (kg)	52.0 (38.5–81.7)
BMI	21.6 (15.4–30.8)
Stage	
I	13 (20.3)
II	26 (40.6)
III	11 (17.2)
IV	14 (21.9)
Purpose of chemotherapy	
Neoadjuvant chemotherapy	12 (18.8)
Adjuvant chemotherapy	27 (42.2)
Recurrence chemotherapy	25 (39.1)
Receptor status	
ER positive	33 (51.6)
PR positive	29 (45.3)
HER positive	64 (100)
Bone metastasis	9 (14.1)
Concomitant medication	4 (6.3)
Loxoprofen	1 (1.6)
Celecoxib	1 (1.6)
Celecoxib + prednisolone	1 (1.6)
Acetaminophen + diphenhydramine	1 (1.6)
Concurrent anticancer therapy	
Docetaxel	51 (79.7)
Nab-PTX	1 (1.6)
None	12 (18.8)
Pretreatment with Tra	26 (40.6)

All data were reported as median (range) or n (%)

*Tra*, trastuzumab; *Per*, pertuzumab; *BMI*, body mass index; *ER*, estrogen receptor; *PR*, progesterone receptor; *HER*, human epidermal growth factor receptor; *nab-PTX*, nanoparticle albumin-bound paclitaxel.

Tabuchi Y., et al., *Cancer Chemother Pharmacol.* **2023**, 91, 25–31. Table 1.

### 3. IR 発現率及び発現状況

Table 4 に対象患者の IR の重症度、症状及び発現時期を示す。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) であり、すべて初回投与時に発現した。2 回目以降の投与時にも IR が発現した患者は 5 例であった。認められた IR の症状は、悪寒、発熱、頭痛、吐き気と多様であったものの、重症度は Grade 1 (9 例)、Grade 2 (22 例) であり、Grade 3 以上の重篤な IR は認めなかった。また、IR 発現の時期として、ペルツズマブ投与中に発現した患者は存在せず、トラスツズマブ投与中 (23 例) または投与終了後 (7 例) に発現した。なお、ドセタキセル投与中に IR を発現した患者は 1 例のみであった。

**Table 4. Severity, symptoms, and onset time in patients with infusion reactions**

	IR (n = 31)
	n (%)
First dose	31 (100.0)
Subsequent doses	5 (16.1)
Severity	
Grade 1	9 (29.0)
Grade 2	22 (71.0)
≥ Grade 3	0 (0.0)
Symptoms	
Chills	22 (71.0)
Fever	19 (61.3)
Headache	7 (22.6)
Nausea	3 (9.7)
Onset time	
During Pertuzumab	0 (0.0)
During Trastuzumab	23 (74.2)
After Trastuzumab	7 (22.6)
Unknown	1 (3.2)

Tabuchi Y., et al., *Cancer Chemother Pharmacol.* **2023**, 91, 25–31. Table 2.

#### 4. IR を発現した患者管理及びその後の治療

IR 発現後の管理及び対応を Table 5 に示す。IR を発現した患者の症状は、発現当日中にすべての患者で改善した。IR に対する主な対応は、アセトアミノフェン (14 例)、ロキソプロフェン (5 例)、抗ヒスタミン剤 (3 例) 及び副腎皮質ホルモン剤 (3 例) の投与であった。26 名の患者は、IR を発現した当日中に治療を完遂した。最終的に、治療を継続できなかった患者は 1 名であった。

**Table 5. Management and subsequent therapy in patients with infusion reactions**

	IR (n = 31)
	n (%)
Infusion stopped	26 (83.9)
Symptom resolution	31 (100.0)
Medication given for reaction	19 (61.3)
Acetaminophen	14 (45.2)
Loxoprofen	5 (16.1)
Antihistamine	3 (9.7)
Adrenal corticosteroid	3 (9.7)
Rechallenge same day	26 (83.9)
Received subsequent therapy	30 (96.8)

Tabuchi Y., et al., *Cancer Chemother Pharmacol.* **2023**, 91, 25–31. Table 3.

## 5. IR 発現に関するリスク因子の検討

ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を施行された後に IR を発現した患者と発現しなかった患者の身体情報と検査データを Table 6 に示す。リンパ球数は、IR を発現した患者 ( $1.68 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) の方が、IR を発現しなかった患者 ( $1.21 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) に比べて、有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。既報でリスク因子として報告されている BMI ( $p = 0.147$ ) 及び stage IV (病期分類) ( $p = 0.842$ ) には、有意な差は認められなかった。IR を発現した患者は、IR を発現しなかった患者に比べ、eGFR 及び ALB 数が低い傾向であった。



**Table 6. Risk factors for the onset of infusion reactions after pertuzumab administration**

	<b>IR</b> <b>(n = 31)</b>	<b>Non-IR</b> <b>(n = 33)</b>	<b>P value</b>
Age (y)	63 (35–80)	61 (41–76)	0.783 <sup>b)</sup>
Height (cm)	157.0 (143.4–163.0)	158.0 (135.5–170.0)	0.279 <sup>b)</sup>
Body weight (kg)	53.0 (42.7–81.7)	52.0 (38.5–72.4)	0.428 <sup>b)</sup>
BMI	21.0 (17.7–30.8)	21.0 (15.4–28.7)	0.147 <sup>b)</sup>
Pretreatment with Tra	10 (32.3)	16 (48.5)	0.212 <sup>a)</sup>
Stage			
I	6 (19.4)	7 (21.2)	0.842 <sup>a)</sup>
II	14 (45.2)	12 (36.4)	
III	4 (12.9)	7 (21.2)	
IV	7 (22.6)	7 (21.2)	
Purpose of chemotherapy			
Neoadjuvant chemotherapy	7 (22.6)	5 (15.2)	0.759 <sup>a)</sup>
Adjuvant chemotherapy	12 (38.7)	15 (45.5)	
Recurrence chemotherapy	12 (38.7)	13 (39.4)	
Bone metastasis	5 (16.1)	4 (12.1)	0.729 <sup>a)</sup>
Concomitant medication	2 (6.5)	2 (6.1)	1 <sup>a)</sup>
LDH (U/L)	193 (144–403)	192 (120–315)	0.830 <sup>b)</sup>
ALT (U/L)	16 (6–45)	17.0 (4–44)	0.893 <sup>b)</sup>
AST (U/L)	21 (13–46)	22 (13–58)	0.979 <sup>b)</sup>
T-Bil (mg/dL)	0.57 (0.37–1.11)	0.60 (0.20–1.73)	0.941 <sup>b)</sup>
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	72.3 (35.9–125.7)	77.4 (41.7–184.3)	0.147 <sup>b)</sup>
HGB (g/dL)	12.3 (8.5–15.8)	12.6 (8.5–15.0)	0.872 <sup>b)</sup>
ALB (g/dL)	4.1 (3.6–4.8)	4.3 (3.1–4.8)	0.111 <sup>b)</sup>
Neutrophil (10 <sup>3</sup> /μL)	2.97 (1.03–6.73)	2.76 (1.22–6.45)	0.460 <sup>b)</sup>
Lymphocyte (10 <sup>3</sup> /μL)	1.68 (0.5–3.58)	1.21 (0.40–2.97)	0.006 <sup>b), *</sup>

All data are reported as median (range) or n (%)

*BMI*, body mass index; *Tra*, trastuzumab; *LDH*, lactic acid dehydrogenase; *ALT*, alanine aminotransferase; *AST*, aspartate aminotransferase; *T-Bil*, total bilirubin; *eGFR*, estimated glomerular filtration rate; *HGB*, hemoglobin; *ALB*, albumin

a) Fisher's exact test; b) Mann–Whitney U test (\**P* < 0.05).

Tabuchi Y., et al., *Cancer Chemother Pharmacol.* **2023**, 91, 25–31. Table 4.

単変量解析で  $p < 0.2$  を示した因子を用いて実施した多変量解析の結果を Table 7 に示す。ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法では、治療直前の検査値においてリンパ球数の高値が IR 発現のリスク因子であることが示された (オッズ比: 2.930, 95%信頼区間: 1.100–7.80,  $p = 0.032$ )。

**Table 7. Multivariate analysis of risk factors and their relationships with infusion reactions**

	Contrast	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> value
eGFR	1-unit increase	0.985	0.959–1.01	0.250
BMI	1-unit increase	1.060	0.902–1.25	0.464
ALB	1-unit increase	0.336	0.065–1.75	0.195
Lymphocyte	1-unit increase	2.930	1.100–7.80	0.032 *

logistic regression analysis (\* $P < 0.05$ )

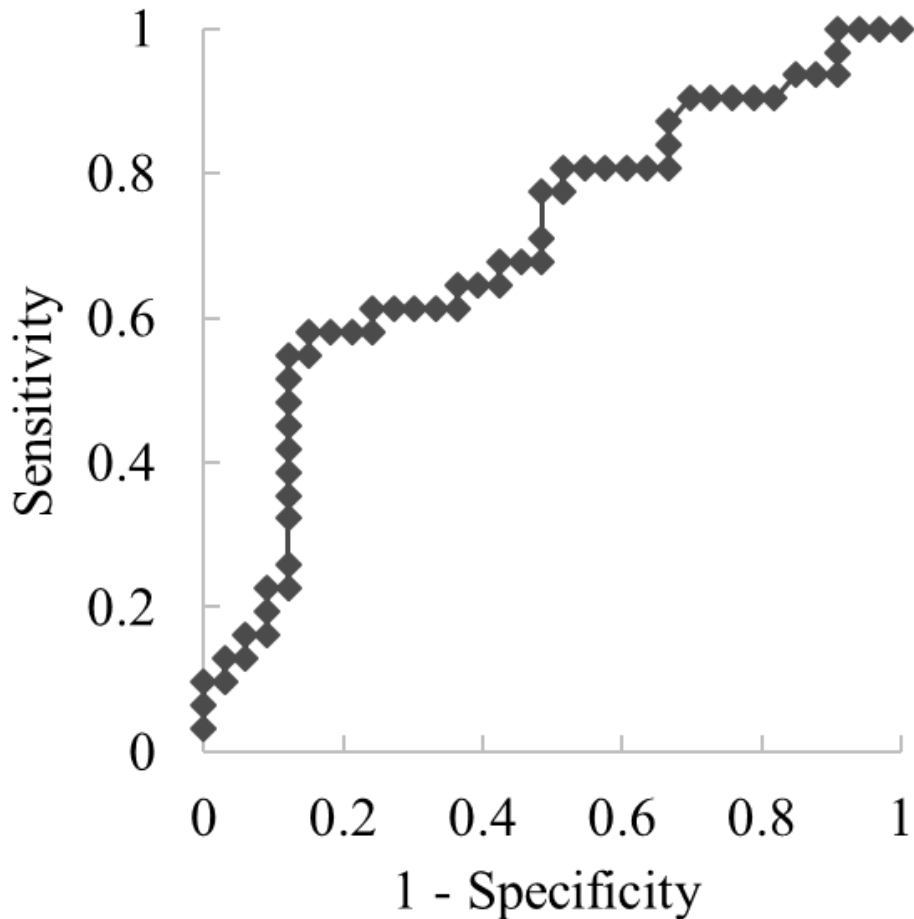
*CI*, confidence interval; *eGFR*, estimated glomerular filtration rate; *BMI*, body mass index

*ALB*, albumin.

Tabuchi Y., et al., *Cancer Chemother Pharmacol.* **2023**, 91, 25–31. Table 5.

## 6. IR 発現患者のリンパ球数カットオフ値に関する ROC 曲線を用いた検討

IR 発現のリスクとなる具体的なリンパ球数を明らかにするために、ROC 曲線を用いて解析した結果を Figure 6 に示す。IR 発現患者のリンパ球数について、感度、特異度が最大となるカットオフ値は、 $1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$  であった (感度: 0.581, 特異度: 0.848, ROC 曲線下面積: 0.70)。



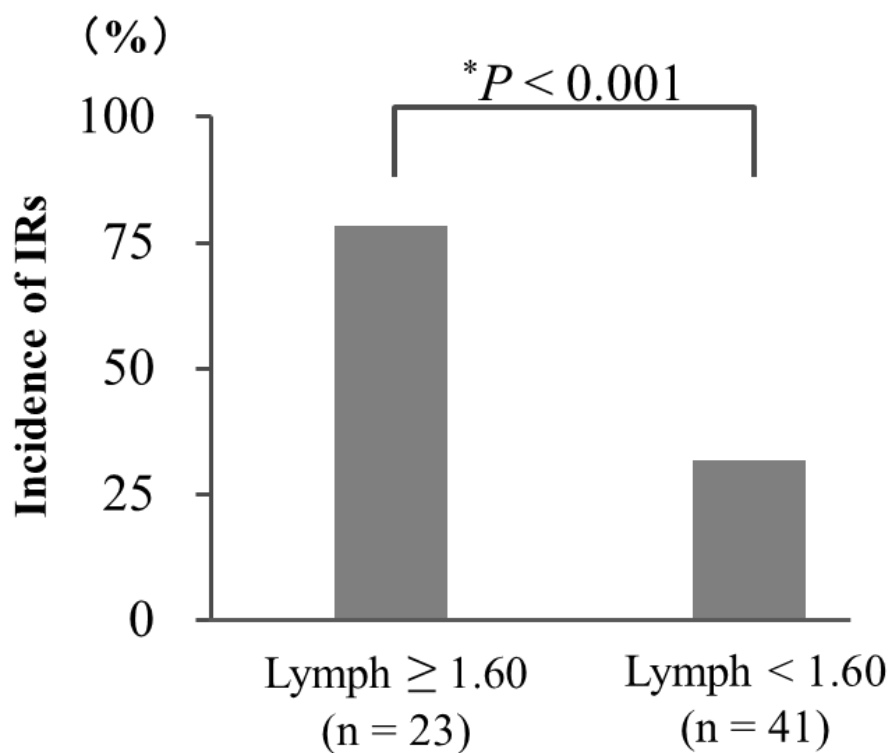
**Figure 6. ROC curve of lymphocytes in infusion reaction and cutoff value**

Lymphocyte: Cutoff value  $1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$  (Sensitivity: 0.581, Specificity: 0.848, Area under ROC curve: 0.70).

Tabuchi Y., et al., *Cancer Chemother Pharmacol.* 2023, 91, 25–31. Figure 1. より一部改変

## 7. リンパ球数のカットオフ値における IR 発現率の比較

リンパ球数  $1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$  以上群 (78.2%, 18/23) における IR の発現率は、リンパ球数  $1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$  未満群 (31.7%, 13/41) に比べ有意に高かった ( $p < 0.001$ , Figure 7)。



**Figure 7. Incidence of infusion reaction based on cutoff value**

Comparison of the incidence of IRs in lymphocytes with cutoff values  $\geq 1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$  and  $< 1.60 (\times 10^3/\mu\text{L})$ . Fisher's exact test was used to compare the two groups ( $*P < 0.001$ ). *Lymph*, Lymphocyte

Tabuchi Y., et al., *Cancer Chemother Pharmacol.* **2023**, 91, 25–31. Figure 1. より一部改変

#### 第4節 考察

本章では、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を施行された患者のカルテ調査をもとに、IRの発現率が48.4%と高値であり症状の多くがGrade 2以下で重篤なIRは認めないこと及びペルツズマブ静脈投与中でなくトラスツズマブ投与中、もしくはそれ以降にIRを発現することを示すとともに、治療開始直前のリンパ球数高値 ( $\geq 1.60 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) がIR発現のリスク因子となる可能性が示唆された。本知見は、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法施行に伴うIRを管理及び予見するための貴重な情報であると考えられる。

ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を施行された患者におけるIRの発現率は、本研究では48.4% (31/64) であり、Grade 3以上の重篤な症状を認めなかった。ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を受けた患者では、ペルツズマブ投与中にIRは発現しなかったが、トラスツズマブ投与中もしくは投与後にIRが出現した (Table 4)。転移再発乳がんを対象としたCLEOPATRA試験におけるペルツズマブ併用トラスツズマブ療法のIR発現率 (13.0%)<sup>24)</sup> は、早期乳がんを対象としたネオアジュバント試験及びアジュバント試験のIR発現率 (18.6~25.0%)<sup>24)</sup> 及び本研究において検出したIR発現率 (48.4%) よりも低値であった。CLEOPATRA試験においてIR発現率が低値であった理由として、既存の治療スケジュールと異なっていることが考えられる。CLEOPATRA試験では、ペルツズマブ投与の翌日にトラスツズマブが投与されたため、トラスツズマブに関連するIR発現リスクを増加させることはなかった可能性が推察される。また、早期乳がんに対するネオアジュバント試験及びアジュバント試験を対象として国際臨床試験におけるIR発現率 (18.6~25.0%)<sup>24)</sup> は、本研究の結果よりも低値であった。日本人患者を対象とした早期乳がんのペルツズマブ併用トラスツズマブ療法において非前投薬群におけるIR発現率は、少数例ではあるが55.6% (20/36)と報告されている<sup>40)</sup>とともに、がん種は異なるものの、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を受けたHER2陽性転移性大腸がんの日本人患者の46.7% (14/30) にIRが発現したという報告も存在する<sup>11)</sup>。これらの結果は本研究結果と類似している。人種に関して、HERファミリーであるEGFRの遺伝子変異はアジア系人種で30%前後、白色人種で10%前後に認められ、人種によって遺伝子変異の頻度が異なると報告されている<sup>48)</sup>。また、HER2陽性進行胃がんに対するプラセボ及びトラスツズマブを比較したToGA試験において、トラスツズマブ群の有意な生存期間の延長が報告されている<sup>10)</sup>ものの、サブグループ解析にて日本人では2群間で生存期間に有意な差を認めなかった<sup>49)</sup>。このように治療結果に人種差が影響することが報告されている。これらの報告から、日本人はペルツズマブ併用トラスツズマブ療法においてIRを引き起こしやすい可能性があり、さらなる検討が必要である。また、ペルツズマブを併用せずトラスツズマブ投与を開始した患者における京都府立医科大学附属病院での同時期のIR発現率は、18.9% (20/106例)であった (data not shown)。これらの知見は、乳がん患者におけるペルツズマブの

併用が、トラスツズマブによる IR の発現率を増大させる可能性を示すものの、今後の更なる検討を必要とする。

トラスツズマブ療法を開始した 25,000 人を対象とした国外の市販後調査において、重篤な IR は 74 人 (0.3%) に認められ、その内 33 名の治療は完遂している<sup>37)</sup>。トラスツズマブ療法施行の際、ごく一部の患者に重篤な IR が認められている。一般的な IR は事前の抗原による感作を必要とせず初回投与で生じること<sup>45)</sup>及び IgE 関連アレルギーで見られる過敏症に用いられる脱感作を必要とせず継続投与が可能であること<sup>50)</sup>が高サイトカイン血症に伴う機序であることを示唆している。本研究では、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法中に IR を発現した患者の治療前リンパ球数は、IR を発現しなかった患者に比べ有意に高値を示した (Table 6)。また、多変量解析により、治療直前のリンパ球数がペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR 発現のリスク因子となる可能性が示唆された (Table 7)。B 細胞性リンパ腫に対する生物学的製剤として用いられるリツキシマブ<sup>51)</sup>は、リンパ球数が  $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$  以上である患者は、リンパ球数が少ないリツキシマブ施行患者よりも重篤な症状を示す割合が有意に高いことが報告されている<sup>52)</sup>。これは、B 細胞性リンパ腫の増悪に伴いリンパ球数が増大し、CD20 陽性 B 細胞が死滅する際のサイトカイン放出が増大するため、IR の発現率と重症度が上昇したことが原因であると考えられている。この腫瘍細胞数増加に伴う IR 発現率及び重症化との正の相関は添付文書上にも明記されている<sup>53)</sup>。一方、ペルツズマブ及びトラスツズマブは、マクロファージ及び NK 細胞のエフェクター細胞を介して ADCC を活性化する<sup>15)</sup>。リンパ球の一つである NK 細胞は、ADCC 活性を介して TNF- $\alpha$  を含むサイトカインを産生するため、NK 細胞の数が増加するほどサイトカインが多く放出されると推察する。それに伴い全身性の高サイトカイン血症を引き起こし、IR の発現率が増大する。従って、本研究の新たな知見は、リンパ球数が造血器腫瘍のみならず固形がんにおいても IR の発現に重要であるということである。本研究におけるペルツズマブ併用トラスツズマブ療法のリンパ球数のカットオフ値 ( $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) は、既存の報告<sup>52)</sup>におけるリツキシマブのカットオフ値 ( $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ ) に比べ低値である。これは、リツキシマブによる腫瘍細胞である B リンパ球への直接攻撃に伴う腫瘍細胞死滅に伴うサイトカイン上昇と、ペルツズマブ及びトラスツズマブによる ADCC 活性化に伴うサイトカイン上昇とのメカニズムの違いによるものと考えられる。

健常成人とがん患者との間で、リンパ球の各サブセットについて差異が報告されており、がん患者の NK 細胞数は健常成人よりも低いと報告されている<sup>54)</sup>。NK 細胞数が減少すると ADCC 活性が低下し、生物学的製剤による抗腫瘍効果が減弱する可能性がある。さらに、HER2 陽性乳がん細胞株に対するトラスツズマブの抗腫瘍効果は、リンパ球である T 細胞との共培養により増大することが報告されている<sup>55)</sup>。これらの報告から、リンパ球が減少した患者では抗腫瘍効果が減弱し、IR 発現率が低下する可能性が考えられる。副作用発現と治療効果と

の関連は複数の抗悪性腫瘍薬において知られている。セツキシマブ併用イリノテカン療法にてセツキシマブによる皮膚障害を発現した患者の奏効率は、皮膚障害を発現しなかった患者よりも有意に高い<sup>56)</sup>ことが認められている。また、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは非小細胞肺癌患者において、免疫関連有害事象発現は無増悪生存期間及び全生存期間と正に相関することが報告されている<sup>57)</sup>。すなわち、副作用を発現した患者ほど治療効果が高いというものである。トラスツズマブと免疫細胞が協働することでIR発現と治療効果に相関関係が認められる可能性がある。今後、IR発現と治療効果との関連についても検討が必要である。

本研究では、IR発現のリスク因子としてBMIは検出されなかった (Table 6)。国外の先行研究にてBMI高値は、トラスツズマブ療法におけるIR発現のリスク因子と報告されている<sup>21)</sup>。本研究において、高BMI(25以上)患者は23.4%であったが、先行研究の割合(69.5%)より顕著に低かった。そのため、BMIがリスク因子として抽出されなかった理由の一つとして、患者背景の違いが考えられる。さらに、本研究では、トラスツズマブ療法に関する既報<sup>21)</sup>とは異なり、IRのリスク因子としてstage IV(病期分類)を検出していない (Table 6)。本研究におけるstage IVの患者におけるIR発現率は50% (7/14)であり、トラスツズマブの前治療を施行されていない患者(6/8, 75.0%)に比べ、トラスツズマブの前治療を施行された患者(1/6, 16.8%;  $p=0.103$ )で低い傾向にあった (data not shown)。従って、病期分類がリスク因子として検出されなかった理由の一つとして、トラスツズマブによる前治療の影響が考えられる。

本研究には、いくつかの限界がある。本研究は、2施設の診療録に基づく限られた症例数の後方視的研究である。収集できる情報に限りがあり、本研究に組み込んでいない因子がIRに影響を及ぼす可能性も否定できない。検査値には連続変数を用いており、カットオフ値の算出に有効である反面、測定誤差の影響を受けやすい。今後、複数施設のより多くの患者を対象とした評価が必要である。また、対象患者のほとんどが外来患者であったため、患者が自宅に戻った後に発現したIRを正確に評価できていない可能性がある。しかし、本研究は転移性乳がん患者を含むペルツズマブ併用トラスツズマブ療法におけるIR発現に関する新たな知見を示すものである。

## 第5節 小括

本章では、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法施行患者における IR 発現率が治験 (13-25%) と比べ 48.4%と高値であり、特に、リンパ球数高値 ( $\geq 1.60 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) の患者で注意すべきであることを示した。



## 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

### 第1節 緒言

一般的に生物学的製剤施行時には、IR 発現予防のために副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤が用いられる<sup>38,39)</sup>。しかし、トラスツズマブ療法においては、欧州臨床腫瘍学会にて IR 発現における予防目的の副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤の前投与は効果が不十分であるとの理由で推奨されておらず<sup>4)</sup>、本邦でも同様に前投薬の使用は推奨されていない。その反面、トラスツズマブ療法に対する IR 発現の予防に前投薬の有効性を示す報告<sup>2)</sup>も存在しているが、どのような前投薬が有効であったかに関する記載がなく、詳細は不明なままである。また、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びドセタキセルを投与された本邦の HER2 陽性早期乳がん患者におけるデキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の前投与が IR 発現に対して有効であると示されており<sup>4)</sup>、IR の発現率は、非前投与群で 55.6%、デキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤前投与群で 16.7%であった。しかし、単施設での少数例を用いた検討であるとともにペルツズマブ併用トラスツズマブ療法を施行された Stage I-III の早期乳がん患者を対象としており、既報にてリスク因子と考えられる stage IV を含む転移再発乳がん患者は含まれていない。また、ペルツズマブ非併用トラスツズマブ療法における前投薬の検討もなされていない。このように、トラスツズマブ療法における前投薬の有効性には統一した見解が得られておらず、あわせてペルツズマブ併用がトラスツズマブ療法にどのような影響を及ぼすかを明らかにした報告は乏しい。また、stage IV 患者では、腫瘍量が多いためトラスツズマブ投与時の腫瘍細胞からのサイトカイン放出が増大し、IR 発現率が増大すると報告されており<sup>2)</sup>、早期乳がんのみを対象とした検討では、実臨床を反映しているとは言えない。そこで、本研究では第1章で行った検討に対して、調査期間を延長するとともに、ペルツズマブ非併用トラスツズマブ療法を施行された患者を追加し検討を行った。トラスツズマブ療法におけるペルツズマブ併用及び前投薬の IR 発現に関する知見は、患者における IR の発現予防に繋がる重要な情報である。

本章では、実臨床でのトラスツズマブを含む抗 HER2 療法を施行された HER2 陽性乳がん患者における IR 発現状況及び前投薬の使用及びペルツズマブ併用の影響を含むリスク因子及び予防法を明らかにするという目的で、2 施設の診療録をもとに後方視的検討から得られた知見を示す。

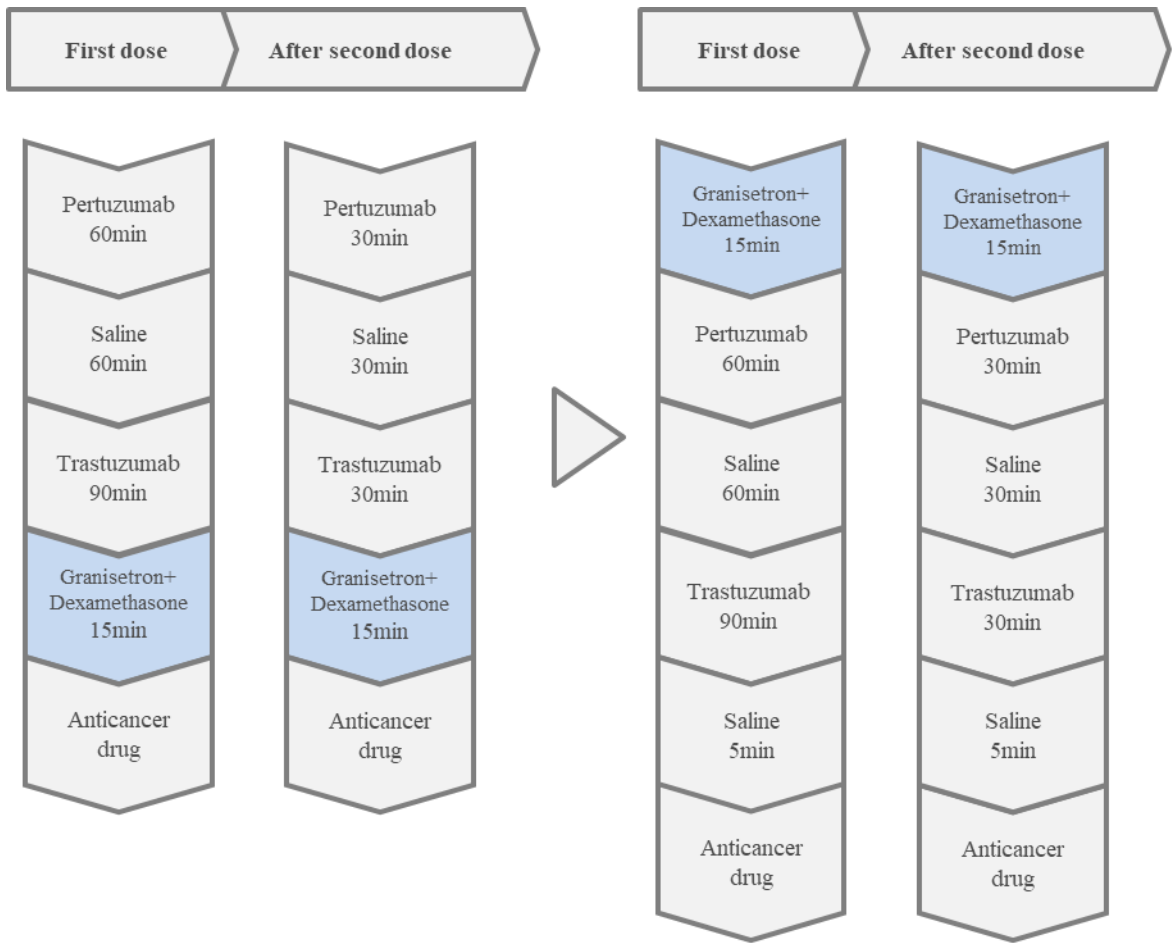
## 第2節 方法

### 1. 研究期間及び対象症例

2013年3月から2022年7月までに京都府立医科大学附属病院及び京都府立医科大学附属北部医療センターでトラスツズマブ療法を開始した乳がん患者236例を本研究の対象とした。第1章で対象となった患者64名も含まれている。

### 2. 治療スケジュール

3週毎のトラスツズマブ療法において初回投与時には、8 mg/kg を90分間かけて静脈内投与された。2回目以降の投与時は、6 mg/kg を30分間かけて静脈内投与された。毎週のトラスツズマブ療法において初回投与時には、トラスツズマブとして4 mg/kg を90分間かけて静脈内投与された。2回目以降の投与時は、トラスツズマブとして2 mg/kg を30分間かけて静脈内投与された。ただし、投与予定日から1週間を超えた後に投与される際は、初回投与量と同条件にて投与された。また、第1章にてペルツズマブ併用トラスツズマブ療法にて高頻度にIRが発現すること(48.4%)を鑑み、医師の判断にて副腎皮質ホルモン剤であるデキサメタゾンの投与順序がトラスツズマブ投与後から投与前に変更された症例も存在する(Figure 8)。ただし、生物学的製剤によるIRは主に初回投与時に発現することが知られているため<sup>45)</sup>、他院で治療を開始された患者は本研究から除外した。



**Figure 8. Modification of the administration schedule in trastuzumab plus pertuzumab-based regimens**

### 3. 調査項目

患者の背景項目として、性別、前投薬（前投薬を投与されたすべての患者はデキサメタゾン 6.6mg を静脈内投与されており、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤は不使用）、年齢、身長、体重、BMI、病期分類、化学療法の目的及び受容体の状態を調査した。トラスツズマブ初回投与直前の臨床検査データ（LDH、ALT、AST、T-Bil、CRE、HGB、ALB、好中球数、リンパ球数）及び初回投与終了後の悪心、嘔吐を収集した。IR は、トラスツズマブ投与後 24 時間以内に発現した悪寒、発熱、疲労、紅斑、高血圧、低血圧、頭痛、悪心、動悸及び呼吸困難を含む有害事象と定義した。IR、悪心及び嘔吐の重症度は CTCAE version 5.0<sup>46)</sup> に従って評価した（Table 8）。IR の評価は主に看護師が実施した。その後のモニタリング及び薬物療法は医師の指示に基づいて行われた。本研究の全患者は、殺細胞性抗がん薬に対する過敏症を発現していなかった。また、調査項目は病院の診療録から抽出した。

**Table 8. Severity of nausea and vomiting based on Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 5.0<sup>46)</sup>**

Term	Grade	Severity
nausea	1	Loss of appetite without alteration in eating habits
	2	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition
	3	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated
	4	-
	5	-
vomiting	1	Intervention not indicated
	2	Outpatient IV hydration; medical intervention indicated
	3	Tube feeding, TPN, or hospitalization indicated
	4	Life-threatening consequences
	5	Death

#### 4. 倫理的配慮

本研究は、京都府立医科大学医療倫理審査委員会 (承認番号 ERB-C-2013) 及び京都薬科大学倫理審査委員会 (承認番号 E21-013) に承認された。

#### 5. 統計解析

サンプルサイズは、実臨床におけるペルツズマブ併用トラスツズマブ療法におけるデキサメタゾン前投与の影響及びペルツズマブ併用がトラスツズマブ療法に及ぼす影響を明らかにすることを目的に設定した。第 1 章にてペルツズマブ併用トラスツズマブ療法の IR 発現率は 48.4%と明らかにした。その上で、デキサメタゾンを前投与することで IR 発現率を 20%まで低下させることに臨床的意義があると仮定した。両側有意水準 5%および検出力 80%として、必要サンプルサイズは、ペルツズマブ併用群におけるデキサメタゾン併用及び非併用症例にてそれぞれ 50 例と算出された。また、トラスツズマブ療法に対してペルツズマブ併用が IR 発現に影響を与えるかどうかを明らかにするため、過去の後方視的研究からトラスツズマブ療法における IR 発現率を 15%と仮定した。ペルツズマブ併用時の IR 発現率を 35%と仮定すると両側有意水準 5%および検出力 80%として、必要サンプルサイズは、それぞれ 83 例と算出された。IR 発現群と IR 非発現群の年齢、身長、体重、BMI 及び検査データの比較には Mann-Whitney U 検定を用い、前投薬、ペルツズマブ併用、病期分類、化学療法の目的及びトラスツズマブ投与間隔並びにデキサメタゾン投与群と非投与群におけるペルツズマブ併用の有無に分けた IR 発現率の比較には Fisher の正確確率検定を用いた。IR の発現に影響する因子の解析については、本研究の単変量解析で  $p < 0.2$  を示した因子について多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を行った。すべての統計解析には、EZR を用いた。有意水準はいずれも  $p < 0.05$  とした。

### 第3節 結果

#### 1. 対象患者

トラスツズマブ療法を施行された 236 例 (京都府立医科大学附属病院 205 例、京都府立医科大学附属北部医療センター 31 例) を本研究の対象とした。その内、9 例は他院でトラスツズマブ療法が施行されたため、本研究から除外した (Figure 9)。

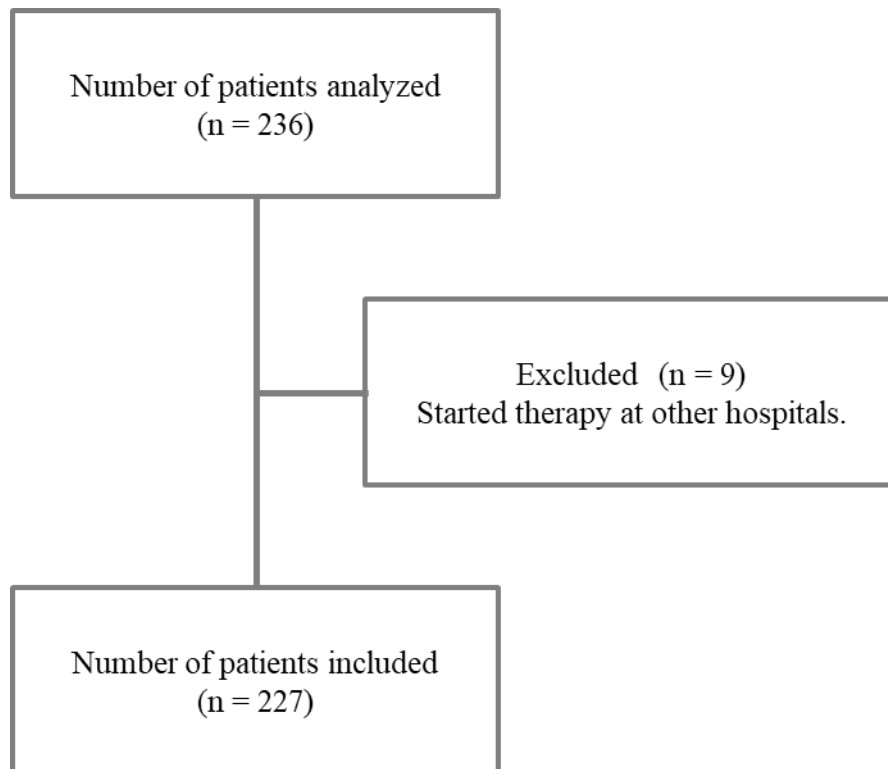


Figure 9. Schematic of patients receiving trastuzumab therapy analyzed

## 2. 患者背景

対象患者の患者背景を Table 9 に示す。女性が 98.7%を占めており、男性は 1.4%のみである。55.1%の患者は、デキサメタゾンを経投された。90.1%の患者が Stage I-III であり、Stage IV は 9.3%であった。そのため、術前術後補助化学療法を施行された患者が 82.8%を占めた。73.1%の患者がドセタキセルを経投され、次いで 50.7%の患者にペルツズマブが投与された。

**Table 9. Patient characteristics**

	<b>Trastuzumab (n = 227)</b>
Sex (male/female)	3/224
Premedication of dexamethasone (yes/no)	125/102
Age (y)	60 (33–83)
Height (cm)	156.8 (135.5–172.5)
Body weight (kg)	54.0 (32.0–104.0)
BMI	22.1 (13.3–36.4)
Stage	
I	73 (32.2)
II	100 (44.1)
III	33 (14.5)
IV	21 (9.3)
Purpose of chemotherapy	
Neoadjuvant chemotherapy	91 (40.1)
Adjuvant chemotherapy	97 (42.7)
Recurrence chemotherapy	39 (17.2)
Trastuzumab dosing interval	
Triweekly	216 (95.2)
Weekly	11 (4.8)
Concurrent anticancer therapy	
Docetaxel	166 (73.1)
Pertuzumab	115 (50.7)
Cyclophosphamide	58 (25.6)
Nab-PTX	18 (7.9)
Paclitaxel	9 (4.0)
Eribulin	5 (2.2)
None	17 (7.5)

All data are reported as median (min–max range) or n (%).

BMI, body mass index; nab-PTX, nanoparticle albumin-bound paclitaxel

Tabuchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2023**, 46, 964-968. Table 1.



### 3. IR 発現率及び発現状況

トラスツズマブ療法における IR の発現率は 27.3% (62/227 例) であった。Table 10 に患者の IR の重症度、症状及び発現時の管理を含む発現状況を示す。トラスツズマブ療法における IR の重症度は Grade 1 (29 例)、Grade 2 (33 例) であり、Grade 3 以上の重篤な副作用は認めなかった。IR の症状は、悪寒、発熱、頭痛、吐き気、紅斑、動悸を含み多様であった。すべての患者の症状は当日中に改善した。発現した IR に対しては、アセトアミノフェン、ロキソプロフェン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤を投与された患者もいた。

**Table 10. Severity, symptoms and management in patients with infusion reactions**

	IR (n = 62)
	n (%)
Infusion stopped	40 (64.5)
Symptom resolution	62 (100.0)
Severity	
Grade 1	29 (46.8)
Grade 2	33 (53.2)
≥Grade 3	0 (0.0)
Symptoms	
Fever	34 (54.8)
Chills	32 (51.6)
Headache	11 (17.7)
Nausea	9 (14.5)
Erythema	5 (8.1)
Palpitations	2 (3.1)
Medication administered for infusion reaction	28 (45.2)
Acetaminophen	19 (67.9)
Loxoprofen	5 (17.9)
Antihistamine	4 (14.3)
Corticosteroid	4 (14.3)
Metoclopramide	1 (3.6)

Tabuchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2023**, 46, 964-968. Table 2.

#### 4. トラスツズマブ療法における IR 発現のリスク因子

トラスツズマブ療法施行後に IR を発現した患者と発現しなかった患者の身体情報及び検査データを比較した結果を Table 11 に示す。デキサメタゾン ( $p < 0.001$ ) 及びペルツズマブ併用 ( $p = 0.026$ ) は、両群間で有意な差を認めた。第 1 章にてリスク因子として報告したリンパ球数 ( $p = 0.417$ ) には、有意な差は認められなかった。IR を発現した患者は、IR を発現しなかった患者に比べ、Stage IV の割合が高く、HGB 及び ALB が低い傾向であった。

**Table 11. Risk factors for the onset of infusion reactions**

	<b>IR (n = 62)</b>	<b>Non-IR (n = 165)</b>	<b>P value</b>
Age (y)	60 (34–83)	60 (33–79)	0.619 <sup>b)</sup>
Height (cm)	156.3 (142.1–164.4)	156.8 (135.5–172.5)	0.203 <sup>b)</sup>
Body weight (kg)	54.0 (40.0–81.7)	54.1 (32.0–104.0)	0.958 <sup>b)</sup>
BMI	22.0 (16.8–35.3)	22.1 (13.3–36.4)	0.319 <sup>b)</sup>
Premedication of dexamethasone	19 (30.6)	106 (64.2)	< 0.001 <sup>a), *</sup>
Pertuzumab combination	39 (62.9)	76 (46.1)	0.026 <sup>a), *</sup>
Stage			
I	17 (27.4)	56 (33.9)	0.372 <sup>a)</sup>
II	27 (43.5)	73 (44.2)	
III	9 (14.5)	24 (14.5)	
IV	9 (14.5)	12 (7.3)	
IV vs. others			0.121 <sup>a)</sup>
Purpose of chemotherapy			
Neoadjuvant chemotherapy	24 (38.7)	67 (40.6)	0.416 <sup>a)</sup>
Adjuvant chemotherapy	24 (38.7)	73 (44.2)	
Recurrence chemotherapy	14 (22.5)	25 (15.2)	
Trastuzumab dosing interval			
Triweekly	58 (93.5)	158 (95.8)	0.497 <sup>a)</sup>
Weekly	4 (6.5)	7 (4.2)	
LDH (U/L)	194 (101–403)	189 (86–437)	0.428 <sup>b)</sup>
ALT (U/L)	16 (6–84)	15 (4–77)	0.208 <sup>b)</sup>
AST (U/L)	21 (12–68)	20 (11–60)	0.274 <sup>b)</sup>
T-Bil (mg/dL)	0.57 (0.20–1.53)	0.63 (0.20–1.73)	0.345 <sup>b)</sup>
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	74.0 (35.9–125.7)	76.3 (39.9–184.3)	0.630 <sup>b)</sup>
HGB (g/dL)	12.6 (8.5–16.0)	13.1 (8.5–16.7)	0.119 <sup>b)</sup>
ALB (g/dL)	4.2 (3.1–4.8)	4.3 (2.7–5.1)	0.167 <sup>b)</sup>
Neutrophil (10 <sup>3</sup> /μL)	3.30 (1.00–6.70)	2.99 (1.15–8.40)	0.507 <sup>b)</sup>
Lymphocyte (10 <sup>3</sup> /μL)	1.70 (0.40–3.60)	1.51 (0.41–4.28)	0.417 <sup>b)</sup>

All data are reported as median (min–max range) or n (%).

*BMI*, body mass index; *LDH*, lactic acid dehydrogenase; *ALT*, alanine aminotransferase; *AST*, aspartate aminotransferase; *T-Bil*, total bilirubin; *eGFR*, estimated glomerular filtration rate; *HGB*, hemoglobin; *ALB*, albumin, <sup>a)</sup> Fisher's exact test, <sup>b)</sup> Mann–Whitney U test (\**P* < 0.05)

Tabuchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2023**, 46, 964-968. Table 3.

また、単変量解析で  $p < 0.2$  を示した因子を用いて実施した多変量解析の結果 (Table 12)、デキサメタゾンの前投与はトラスツズマブ療法における IR 発現のリスクを低下させることが示されたものの (オッズ比, 0.277 ; 95% CI, 0.142–0.542 ;  $p = 0.0002$ )、ペルツズマブ併用はトラスツズマブ療法における IR 発現のリスク因子とはならなかった。

**Table 12. Multivariate analysis of risk factors and their relationships with infusion reactions**

	Odds ratio	95% CI	P value
Dexamethasone	0.277	0.142–0.542	0.0002*
Pertuzumab combination	1.490	0.780–2.840	0.227
Stage IV	1.200	0.449–3.220	0.714
HGB	1.010	0.809–1.250	0.950
ALB	0.906	0.363–2.260	0.833

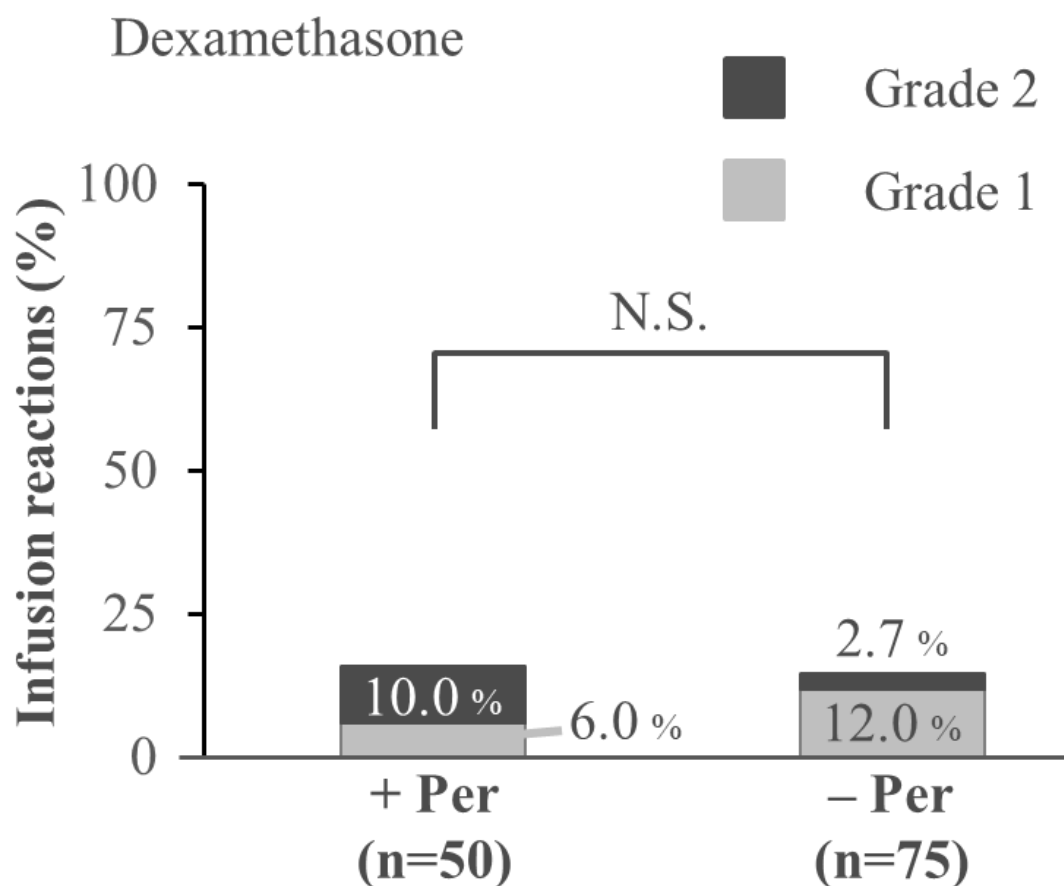
Logistic regression analysis (\* $P < 0.05$ )

CI, confidence interval; HGB, hemoglobin; ALB, albumin

Tabuchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2023**, 46, 964-968. Table 4. 一部改変

## 5. デキサメタゾン前投与時下、トラスツズマブ療法による IR 発現に及ぼすペルツズマブ併用の影響

Figure 10 にデキサメタゾン前投与時のペルツズマブ併用における IR の重症度を示す。デキサメタゾン前投与におけるペルツズマブ併用群と非併用群では、IR の重症度に有意な差は認められなかった (ペルツズマブ併用群: Grade 1, 6% ; Grade 2, 10% ; ペルツズマブ非併用群: Grade 1, 12.0% ; Grade 2, 2.7%)。



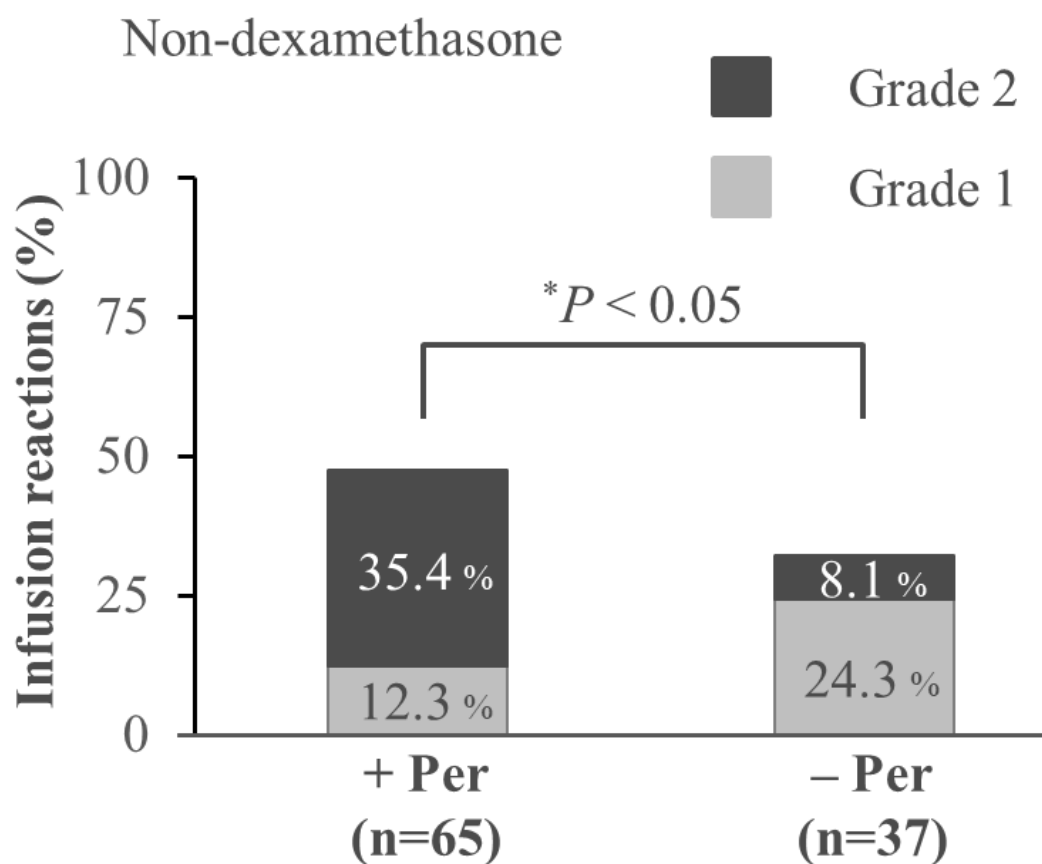
**Figure 10. Incidence and severity of infusion reactions with pertuzumab combination with dexamethasone**

Fisher's exact test was used with dexamethasone to compare the results with pertuzumab (\*P < 0.05). *Per*, pertuzumab

Tabuchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2023**, 46, 964-968. Figure 1. より一部改変

## 6. デキサメタゾン非前投与下、トラスツズマブ療法による IR 発現に及ぼすペルツズマブ併用の影響

Figure 11 にデキサメタゾン非前投与時のペルツズマブ併用における IR の重症度を示す。デキサメタゾン非前投与において、ペルツズマブ併用群における IR の重症度 (Grade 1, 12.3% [8/65]; Grade 2, 35.4% [23/65]) は、ペルツズマブ非併用群における IR の重症度 (Grade 1, 24.3% [9/37]; Grade 2, 8.1% [3/37];  $p < 0.05$ ) に比べ有意に高かった。



**Figure 11. Incidence and severity of infusion reactions with pertuzumab combination without dexamethasone**

Fisher's exact test was used without dexamethasone to compare the results with pertuzumab ( $*P < 0.05$ ). *Per*, pertuzumab

Tabuchi Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2023**, 46, 964-968. Figure 1. より一部改変

## 7. デキサメタゾン投与順序変更がペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における有害事象に及ぼす影響

前述したとおり、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法におけるデキサメタゾンの投与順序が医師の判断にて変更された症例も含まれる (Figure 8)。Table 13 ではデキサメタゾンの投与順序変更に伴う有害事象の影響を示す。その結果、デキサメタゾンの投与順序変更に伴う過敏症、悪心、嘔吐発現率及び重症度における有意な差は認められなかった。

**Table 13. Influence of dexamethasone order change on adverse events administered trastuzumab plus pertuzumab regimen**

	DEX after Tra (n = 45)	DEX before Tra (n = 45)	P value
Hypersensitivity	0 (0)	0 (0)	-
Nausea	n (%)	n (%)	
Grade 1	7 (15.6)	9 (20.0)	0.344
Grade 2	2 (4.4)	0 (0)	
≥ Grade 3	0 (0)	1 (2.2)	
Vomiting	n (%)	n (%)	
Grade 1	1 (2.2)	2 (4.4)	1
Grade 2	1 (2.2)	0 (0)	
≥ Grade 3	1 (2.2)	1 (2.2)	

Fisher's exact test (\* $P < 0.05$ )

DEX; dexamethasone, Tra; trastuzumab



## 第4節 考察

本章では、トラスツズマブ療法を施行された患者において、デキサメタゾンの前投与が IR 発現のリスクを低下させることを示すとともに、デキサメタゾンを使用しない場合、トラスツズマブ療法における IR の重症度がペルツズマブを併用することで増大する可能性が示唆された。これらの知見は、トラスツズマブ療法における IR 発現及び重症化予防に繋がる貴重な情報を提供するものである。

本研究では、トラスツズマブ療法を受けた患者における IR の発現率は 27.3% (62/227 例) であった。過去の後方視的研究によると、ペルツズマブを併用せずにトラスツズマブ療法を受けた患者における IR の発現率は 16.2% であり<sup>21)</sup>、本研究において認められた発現率の 20.5% (23/112 例) と同程度であった。また、早期乳がんを対象としたペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR 発現率はデキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の非前投与群で 55.6%、前投与群で 16.7% であったと報告されている<sup>40)</sup>。この報告に示された結果は、早期乳がんを対象としたペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における本研究結果 (非前投与群, 47.5% [19/40]; 前投与群, 18.4% [7/38]) と類似している。

単変量解析 (Table 11) 及び多変量解析 (Table 12) を実施した結果、デキサメタゾンの前投与がトラスツズマブ療法における IR 発現のリスクを低下させることが示された。トラスツズマブ療法における IR の予防には初回投与時の前投薬が有効であると報告されているものの<sup>21,40)</sup>、前投薬の詳細な記載がないこと及び単施設での少数例での早期乳がんのみを対象とした検討であったため、本研究はより臨床現場を反映した知見を示すものである。また、欧州臨床腫瘍学会のガイドラインでは、トラスツズマブ療法における前投薬は推奨されていない<sup>41)</sup>。これは IR を発現した患者に対する前投薬の効果が不十分であるためであり、重篤な IR を発現した多くの患者へ抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤等を前投与されていたが、再投与にて 20.1% (9/43 例) に再度 IR を発現したことに起因する<sup>58)</sup>。しかし、本研究の結果から、トラスツズマブ初回投与時のデキサメタゾン前投与は、トラスツズマブ療法における IR 発現のリスクを低下させる可能性が示唆された。

本研究では、IR 発現のリスク因子として BMI を検出していない (Table 11)。しかし、BMI 高値はトラスツズマブ療法による IR 発現のリスクが高くなると報告されている<sup>21)</sup>。本研究では、高 BMI (25 以上) の患者は 24.2% にすぎず、これは既報 (69.5%) よりも少ない割合であった。患者背景の違いが BMI をリスク因子として検出しなかった理由の 1 つとして、考えられる。さらに、本研究では stage IV が IR 発現のリスク因子として同定されておらず (Table 11)、トラスツズマブ療法に関する過去の報告とは異なっていた<sup>21)</sup>。本研究における stage IV の患者における IR の発現率は 42.9% (9/21) であり、全体の IR の発現率 (27.3%) に比べ高値を示したが、有意な差は認められなかった ( $p = 0.121$ )。Stage IV の症例は全体の 9.3% に

過ぎず、症例数が不足している可能性が考えられる。ただし、早期乳がんのみを対象としたペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR 発現率はデキサメタゾン及び抗ヒスタミン剤の非前投与群で 55.6%、前投与群で 16.7%であったと報告されており<sup>40)</sup>、転移性乳がんを含むペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における本研究結果 (非前投与群, 47.7%; 前投与群, 16.0%) と類似していた。これらの知見もふまえ、今後のさらなる検討が必要であると考える。

第 1 章では、リンパ球数が多いことがペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR 発現のリスク因子であることを示した (Table 7) が、本章における検討ではリンパ球はリスク因子として検出されなかった (Table 11)。ペルツズマブ併用の有無の差異もあるため、本研究におけるペルツズマブ併用トラスツズマブ療法症例のみに限定して評価を実施したが、同様にリンパ球はリスク因子として検出されなかった ( $p = 0.933$ ) (data not shown)。著者らは、トラスツズマブ及びペルツズマブはともに ADCC 活性を有し、リンパ球数が多いほどサイトカイン放出が増大し IR 発現率が増大すると考えている。第 1 章では、全例に副腎皮質ホルモン剤を前投与していなかった。副腎皮質ホルモン剤は、NF- $\kappa$ B を含む転写因子の活性を阻害することによりサイトカインの発現を抑制することが報告されている<sup>59)</sup>。また、デキサメタゾンは IR の原因となる IL-6 及び IL-6 受容体遺伝子発現の両方を阻害することが報告されている<sup>60)</sup>。また、デキサメタゾンは、NK 細胞の DNA 断片化及び細胞死を誘導することが報告されている<sup>61)</sup>。著者は、これらの知見からデキサメタゾンの前投与が、NK 細胞による ADCC 活性を抑制するとともに、サイトカイン放出を減少させ、IR 発現を抑制すると推察しており、今後の検討は必要であるが、デキサメタゾンの前投与に伴い治療開始直前のリンパ球数高値が IR 発現におけるリスク因子として検出されなかったのではないかと考えている。

デキサメタゾンを前投与せずにペルツズマブを併用すると、トラスツズマブ療法による IR の重症度が増大することを示した (Figure 11)。ペルツズマブ及びトラスツズマブは、それぞれ HER2 の異なるドメインである II 及び IV に結合する<sup>14,15)</sup>。それぞれの薬剤がリンパ球からのサイトカイン放出を増大させ、デキサメタゾン非前投与時には IR の重症度を増大させると考える。デキサメタゾン前投与群で差が認められなかったのは、デキサメタゾンが NK 細胞の活性を低下させるとともにリンパ球からのサイトカイン放出を抑制したためペルツズマブ併用におけるサイトカイン増大の影響が減弱したためと推察される。ペルツズマブを併用された患者では、デキサメタゾン非前投与の際、IR の発現率が高い傾向にあった (ペルツズマブ併用群: 47.7%, ペルツズマブ非併用群: 32.4%) (Figure 11)。デキサメタゾンは、ペルツズマブ併用時と非併用時において IR の発現率を同程度まで低下させた (ペルツズマブ併用時: 16.0%, 非併用時: 14.7%) (Figure 10)。デキサメタゾンの前投与は IR 発現に対する予防効果が高いため、本研究におけるペルツズマブ併用がリスク因子とならなかったと考えられる。

本研究でデキサメタゾン前投与は、トラスツズマブ療法を施行された患者における IR 発現のリスクを低下させる可能性を示した。また、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法におけるデキサメタゾンの投与順序を変更した症例における有害事象の増強は認めなかった (Table 13)。トラスツズマブ療法におけるアセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤を含むその他の前投与による予防効果の解明は今後の研究課題である。

ADCC 活性は抗腫瘍活性を示すことから、デキサメタゾン前投与に伴うサイトカイン放出抑制作用が治療効果に影響を及ぼす可能性が考えられる。デキサメタゾンを含む副腎皮質ホルモン剤は、炎症性サイトカイン放出抑制作用に基づく免疫抑制作用を有している<sup>62)</sup>。非小細胞肺癌患者において、免疫チェックポイント阻害薬療法の開始時に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算にて 10 mg 以上の服用が、全奏効率、PFS 及び OS の低下と関連していると報告されている<sup>63)</sup>。また、*in vitro* の検討ではデキサメタゾンが、乳がん細胞株における AKT 活性の賦活化を介して、トラスツズマブによる細胞増殖阻害作用を抑制すると報告されている<sup>64)</sup>。すなわち、デキサメタゾンは、乳がん細胞に対するトラスツズマブの有効性を低下させる可能性があり、不必要なデキサメタゾンの投与は避けることが望ましい。患者の IR 発現に伴う治療継続への影響及びデキサメタゾン追加が治療効果に及ぼす可能性を天秤にかけ、デキサメタゾン追加の可否を決定するとともに初回に限定するなど個別の対応を考慮する必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。この研究は、診療録に基づく限られた患者数の後方視的研究である。収集できる情報に限りがあり、本研究に組み込んでいない因子が IR に影響を及ぼす可能性も否定できない。検査値には連続変数を用いており測定誤差の影響を受けやすい。今後の研究では、より多くの症例と複数の施設の患者を評価することを目指すべきである。また、患者のほとんどが化学療法を受けている外来患者であったため、患者が自宅に戻った後に発現した IR を正確に評価できなかった可能性があることである。しかし、本研究はトラスツズマブ療法を施行する患者においてデキサメタゾンによる IR 発現の予防法に繋がる情報を示すものである。

## 第5節 小括

本章では、トラスツズマブ療法において、デキサメタゾンを経投された患者では、IRの発現率が低下しており、特に、ペルツズマブ併用時はIR発現及び重症化が抑制される可能性が示唆された

## 総括

本研究では、トラスツズマブを含む抗 HER2 療法を施行された HER2 陽性乳がん患者における IR の発現要因を明らかにするという目的で、実臨床でのトラスツズマブ療法における IR 発現率、重症度、症状、発現時の管理を含む発現状況及びリスク要因について 2 施設の診療録をもとに検討を実施した。その結果、以下に示す知見を得た。

第 1 章では、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR の発現率が 48.4%と高値であり、症状の多くが Grade 2 以下で重篤な IR は認めないことを明らかにした。また、IR が、ペルツズマブ投与中ではなく、トラスツズマブ投与中、もしくは、それ以降に発現し、デキサメタゾン非投与時のリンパ球数高値 ( $\geq 1.60 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) が、IR 発現のリスク因子となる可能性を示した。リンパ球数高値と IR 発現の関連は、造血器腫瘍において報告されているものの、固形がんにおける初めての報告であり、IR 発現に関する新たな知見を示すものである。リンパ球数と IR 発現の関連は、生物学的製剤全般における IR 発現のリスク因子の解明につながる可能性がある。本研究結果は、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法における IR の管理及びリスク評価を容易にし、個々のリスクに応じたより適切な医療の施行につながる情報を提供するものである。

第 2 章では、ペルツズマブ非併用症例を含むトラスツズマブ療法においてデキサメタゾンを前投与されていない患者では IR の発現リスクが高く、特にデキサメタゾン非投与患者におけるペルツズマブ併用は IR の重症度を増大させるという可能性が示唆され、トラスツズマブ療法における適切な医療の提供に貢献できると考える。欧州臨床腫瘍学会ガイドラインでは、トラスツズマブ療法における前投薬の推奨がなされていないものの、本研究ではデキサメタゾンの前投与が IR 発現のリスクを低下させることを示し、トラスツズマブ療法の適切な管理及び施行に関わる重要な情報を提供するものである。

総合的にこれらの研究結果はペルツズマブ併用を含むトラスツズマブ療法における IR の発現メカニズム、リスク要因及び予防法に関する新しい知見を提供するものである。すなわち、ペルツズマブ投与終了後のトラスツズマブ投与中及び投与後の観察を強化することを含む投与管理の最適化に繋がる。また、デキサメタゾンが治療効果に及ぼす影響を今後明らかにすべきであるものの、IR 発現リスクの高いリンパ球高値患者 ( $\geq 1.60 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) へのペルツズマブ併用トラスツズマブ療法施行時には、デキサメタゾンの前投与が推奨される可能性が示唆された。

海外では、トラスツズマブ及びペルツズマブにおける皮下注射製剤が販売され、すでに実用され、薬物動態、安全性及び患者満足度に問題ないことが報告されており<sup>65,66)</sup>、本邦でも 2023 年 11 月より販売が開始された。造血器腫瘍治療薬であるアレムツズマブ<sup>67,68)</sup>及びダラツムマブ<sup>69,70)</sup>の皮下投与は、静脈内投与に比べ、それぞれ IR 発現頻度が低いことが報告されて

いる。今後、改めてトラスツズマブにおける投与経路の違いに伴う IR 発現率を評価する必要がある。

トラスツズマブは胃がんにも用いられており、本研究結果を鑑み、乳がんにおけるプロトコールと同様にトラスツズマブ投与前にデキサメタゾンを前投与するよう京都府立医科大学附属病院にて投与順序が変更された。胃がんでは、同一腫瘍内での HER2 発現の不均一性の頻度が高いと報告されており、20-80%の頻度で不均一性が認められる<sup>71,72)</sup>。今後、このようながん種の違いが、デキサメタゾンの IR に対する予防効果にどのような影響を及ぼすのかについて検討する必要がある。また、大腸がんにおいて、ペルツズマブ併用トラスツズマブ療法が適応を有している。こちらにも初回投与のみデキサメタゾンの前投与が追加された。このように本研究結果は他がん種のレジメンの変更に寄与した。

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。

## 謝辞

本研究の遂行から本論文の作成に至るまで終始、御懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました京都薬科大学臨床薬学分野 西口工司教授に深謝致します。

本研究に際して、細部にわたり熱心な御指導と御鞭撻賜りました京都薬科大学臨床薬学分野 辻本雅之講師に深謝致します。

本論文の作成に際して多大な御助言を賜りました京都薬科大学薬物動態学分野 栄田敏之教授、臨床薬剤疫学分野 村木優一教授に深謝致します。

また、本研究の実施において、多くの御協力、御助言を賜りました京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科学 阪口晃一准教授に深謝致します。

本研究を遂行するにあたり、御助言と御高閲を賜りました京都府立医科大学附属病院薬剤部 四方敬介薬剤部長、小阪直史副薬剤部長に深謝致します。

本研究を実施において、症例のご提供にあたり多くの御協力、御助言を賜りました京都府立医科大学附属北部医療センター薬剤部 土淵尚也薬剤部長に深謝致します。

さらに、本研究の遂行に際し、数々の御協力、御助言を賜りました京都薬科大学臨床薬学分野 秋山萌学士、柴田詩帆学士、丸尾慶宣学士、木瀬優奈氏、坂本智美氏、松田美祐氏、新海紀子氏、渡邊咲奈氏、林山晴信氏、家治陽菜氏及び京都薬科大学臨床薬学分野の諸氏、並びに京都府立医科大学附属病院薬剤部 清水瞭氏、山本皓介氏及び京都府立医科大学附属病院薬剤部の諸氏に心から感謝申し上げます。

最後に、本学での学生生活を様々な面で終始支えてくれた妻と娘に深く感謝致します。

## 引用文献

1. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Nikita Sandeep Wagle, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2023. *CA. Cancer J. Clin.* **2023**, 73, 17-48.
2. 一般社団法人日本乳癌学会. “乳癌診療ガイドライン 治療編 2022年版 第5版, 金原出版, **2022**.
3. Dennis J. Slamon, Gary M. Clark, Steven G. Wong, Wendy J. Levin, Axel Ullrich, William L. McGuire. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* **1987**, 235, 177-182.
4. Jeffrey S. Ross, Elzbieta A. Slodkowska, W. Fraser Symmans, Lajos Pusztai, Peter M. Ravdin, Gabriel N. Hortobagyi. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* **2009**, 14, 320-368.
5. Dennis J. Slamon, Brian Leyland-Jones, Steven Shak, Hank Fuchs, Virginia Paton, Alex Bajamonde, Thomas Fleming, Wolfgang Eiermann, Janet Wolter, Mark Pegram, Jose Baselga, Larry Norton. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* **2001**, 344, 783-792.
6. Ian Smith, Marion Procter, Richard D. Gelber, Sébastien Guillaume, Andrea Feyereislova, Mitch Dowsett, Aron Goldhirsch, Michael Untch, Gabriella Mariani, Jose Baselga, Manfred Kaufmann, David Cameron, Richard Bell, Jonas Bergh, Robert Coleman, Andrew Wardley, Nadia Harbeck, Roberto I Lopez, Peter Mallmann, Karen Gelmon, Nicholas Wilcken, Erik Wist, Pedro Sánchez Rovira, Martine J Piccart-Gebhart; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* **2007**, 369, 29-36.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. “Breast Cancer Version 5. 2023”: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf), accessed Dec 15, **2023**.
8. Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P. Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M. Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P. Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A. Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E. Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* **2014**, 384, 164-172.



9. Kristine R. Broglio, Melanie Quintana, Margaret Foster, Melissa Olinger, Anna McGlothlin, Scott M. Berry, Jean-François Boileau, Christine Brezden-Masley, Stephen Chia, Susan Dent, Karen Gelmon, Alexander Paterson, Daniel Rayson, Donald A. Berry. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA. Oncol.* **2016**, 2, 751-760.
10. Yung-Jue Bang, Eric Van Cutsem, Andrea Feyereislova, Hyun C. Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* **2010**, 376. 387-397.
11. Yoshiaki Nakamura, Wataru Okamoto, Takeshi Kato, Taito Esaki, Ken Kato, Yoshito Komatsu, Satoshi Yuki, Toshiki Masuishi, Tomohiro Nishina, Hiromichi Ebi, Kentaro Sawada, Hiroya Taniguchi, Nozomu Fuse, Shogo Nomura, Makoto Fukui, Seiko Matsuda, Yasutoshi Sakamoto, Hiroshi Uchigata, Kana Kitajima, Naomi Kuramoto, Takashi Asakawa, Steve Olsen, Justin I Odegaard, Akihiro Sato, Satoshi Fujii, Atsushi Ohtsu, Takayuki Yoshino. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat. Med.* **2021**, 27, 1899-1903.
12. Nancy E. Hynes, Gwen MacDonald. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2009**, 21, 177-184.
13. Yosef Yarden, Mark X. Sliwkowski. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, 2, 127-137.
14. Simone Diermeier-Daucher, Max Hasmann, Gero Brockhoff. Flow cytometric FRET analysis of erbB receptor interaction on a cell-by-cell basis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, 1130, 280-286.
15. Werner Scheuer, Thomas Friess, Helmut Burtscher, Birgit Bossenmaier, Josef Endl, Max Hasmann. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* **2009**, 69, 9330-9336.
16. Juan C. Almagro, Tracy R. Daniels-Wells, Sonia Mayra Perez-Tapia, Manuel L. Penichet. Progress and challenges in the design and clinical development of antibodies for cancer therapy. *Front Immunol.* **2018**, 8, 1751.
17. Andrew M. Scott, Jedd D. Wolchok, Lloyd J Old. Antibody therapy of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* **2012**, 12, 278-287.

18. 明歩谷 博, 牛山 尚美, 市瀬 亮太, 高須賀 剛. ペルツズマブ (パージェタ® 点滴静注 420 mg/14 mL) の薬理学的特性および臨床開発の経緯, *Folia Pharmacol. Jpn.* **2014**, 143, 95-102.
19. W. J. Pichler, Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* **2006**, 61, 912-920.
20. Mark Wing. Monoclonal antibody first dose cytokine release syndromes-mechanisms and prediction. *J. Immunotoxicol.* **2008**, 5, 11-15.
21. Lisa M. Thompson, Karen Eckmann, Bonnie L. Boster, Kenneth R. Hess, Laura B. Michaud, Francisco J. Esteva, Gabriel N. Hortobágyi, Chad M. Barnett. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Oncologist.* **2014**, 19, 228-234.
22. A. Ring, R. Simcock, S. Mitra, D. Bloomfield, J. King, S. Simpson, G. Sadler, A. Webb. Infusion of trastuzumab maintenance doses over 30 minutes. *Ann. Oncol.* **2008**, 19, 1509-1510.
23. Herceptin [Package Insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; April **2010**.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf) Accessed January 25, 2024.
24. European Medicines Agency: Summary of product characteristics for Perjeta (pertuzumab)  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_en.pdf) (Last updated May 2021)
25. Diane L. Reidy, Ki Y. Chung, John P. Timoney, Vivian J. Park, Ellen Hollywood, Nancy T. Sklarin, Raymond J. Muller, Leonard B. Saltz. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J. Clin. Oncol.* **2007**, 25, 2691-2695.
26. Narikazu Boku, Kenichi Sugihara, Yuko Kitagawa, Kiyohiko Hatake, Akihiko Gemma, Naoya Yamazaki, Kei Muro, Tetsuya Hamaguchi, Takayuki Yoshino, Ikuo Yana, Hiroshi Ueno, Atsushi Ohtsu. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2014**, 44, 214-223.
27. Robert Marcus, Andrew Davies, Kiyoshi Ando, Wolfram Klapper, Stephen Opat, Carolyn Owen, Elizabeth Phillips, Randeep Sangha, Rudolf Schlag, John F Seymour, William Townsend, Marek Trněný, Michael Wenger, Günter Fingerle-Rowson, Kaspar Rufibach, Tom Moore, Michael Herold, Wolfgang Hiddemann. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **2017**, 377, 1331-1344.
28. Michael J. Keating, Ian Flinn, Vinay Jain, Jacques-Louis Binet, Peter Hillmen, John Byrd, Maher Albitar, Lee Brettman, Pedro Santabarbara, Bret Wacker, Kanti R. Rai. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large

- international study. *Blood*. **2002**, 99, 3554-3561.
29. Jhon C. Byrd, Timothy Murphy, Robin S. Howard, Margaret S. Lucas, Amy Goodrich, Kathy Park, Michael Pearson, Jamie K. Waselenko, Geoffrey Ling, Michael R. Grever, Antonio J. Grillo-Lopez, Jay Rosenberg, Lori Kunkel, Ian W. Flinn. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* **2001**, 19, 2153-2164.
30. Ciara L. Freeman, Franck Morschhauser, Laurie Sehn, Mark Dixon, Richard Houghton, Thierry Lamy, Günter Fingerle-Rowson, Elisabeth Wassner-Fritsch, John G. Gribben, Michael Hallek, Gilles Salles, Guillaume Cartron. Cytokine release in patients with CLL treated with obinutuzumab and possible relationship with infusion-related reactions. *Blood*. **2015**, 126, 2646-2649.
31. Richard Greil, Alessandra Tedeschi, Carol Moreno, Bertrand Anz, Loree Larratt, Martin Simkovic, Devinder Gill, John G. Gribben, Ian W. Flinn, Zhengyuan Wang, Leo W. K. Cheung, Aaron N. Nguyen, Cathy Zhou, Lori Styles, Fatih Demirkan. Pretreatment with ibrutinib reduces cytokine secretion and limits the risk of obinutuzumab-induced infusion-related reactions in patients with CLL: analysis from the iLLUMINATE study. *Ann. Hematol.* **2021**, 100, 1733-1742.
32. Michael S. Gordon, John Nemunaitis, Ron Hoffman, Ronald L. Paquette, Craig Rosenfeld, Sheryl Manfreda, Randi Isaacs, Stephen D. Nimer. A phase I trial of recombinant human interleukin-6 in patients with myelodysplastic syndromes and thrombocytopenia. *Blood*. **1995**, 85, 3066-3076.
33. Christine H. Chung, Beloo Mirakhur, Emily Chan, Quynh-Thu Le, Jordan Berlin, Michael Morse, Barbara A. Murphy, Shama M. Satinover, Jacob Hosen, David Mauro, Robbert J. Slebos, Qinwei Zhou, Diane Gold, Tina Hatley, Daniel J. Hicklin, Thomas A. E. Platts-Mills. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N. Engl. J. Med.* **2008**, .58, 1109-1117.
34. Scott P. Commins, Hayley R. James, Libby A. Kelly, Shawna L. Pochan, Lisa J. Workman, Matthew S. Perzanowski, Katherine M. Kocan, John V. Fahy, Lucy W. Nganga, Eva Ronmark, Philip J. Cooper, Thomas A. E. Platts-Mills. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2011**, 127, 1286-1293.
35. Erbitux [Package Insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; April **2019**.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125084s273lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125084s273lbl.pdf) Accessed

January 25, 2024.

36. Ghislaine Annie C. Isabwe, Marlene Garcia Neuer, Leticia de Las Vecillas Sanchez, Donna-Marie Lynch, Kathleen Marquis, Mariana Castells. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *M. J. Allergy Clin. Immunol.* **2018**, 142, 159-170.
37. N. Cook-Bruns, Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology.* **2001**, 61, 58-66.
38. Lee S. Schwartzberg, Edward J. Stepanski, Barry V. Fortner, Arthur C. Houts. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer.* **2008**, 16, 393-398.
39. Hansjochen Wilke, Robert Glynne-Jones, Josef Thaler, Antoine Adenis, Peter Preusser, Enrique Aranda Aguilar, Matti S Aapro, Regina Esser, Anja H Loos, Salvatore Siena. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J. Clin. Oncol.* **2008**, 26, 5335-5343.
40. Shigeru Nakagaki, Ryoichi Matsunuma, Kei Yamaguchi, Ryosuke Hayami, Michiko Tsuneizumi. The preferred premedication order to prevent infusion reactions in patients with breast cancer receiving pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel. *J. Adv. Med. Med. Res.* **2021**, 33, 24-30.
41. S. Roselló, I. Blasco, L. García Fabregat, A. Cervantes, K. Jordan; ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* **2017**, 28 Supplement 4, iv100-iv118.
42. Lee S. Schwartzberg, Edward J. Stepanski, Mark S. Walker, Susan Mathias, Arthur C. Houts, Barry V. Fortner. Implications of IV monoclonal antibody infusion reaction for the patient, caregiver, and practice: results of a multicenter study. *Support Care Cancer.* **2009**, 17, 91-98.
43. Sandra M. Swain, José Baselga, Sung-Bae Kim, Jungsil Ro, Vladimir Semiglazov, Mario Campone, Eva Ciruelos, Jean-Marc Ferrero, Andreas Schneeweiss, Sarah Heeson, Emma Clark, Graham Ross, Mark C Benyunes, Javier Cortés; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **2015**, 372, 724-734.
44. Gunter von Minckwitz, Marion Procter, Evandro de Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, Thomas Suter, Amal Arahmani, Nathalie Rouchet, Emma Clark, Adam Knott, Istvan Lang, Christelle Levy, Denise A. Yardley, Jose Bines, Richard D. Gelber,

- Martine Piccart, Jose Baselga; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **2017**, 377, 122-131.
45. Christine H. Chung. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* **2008**, 13, 725-732.
  46. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0. (CTCAE) Publish date November 27, 2017.  
[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50). Accessed October 9, 2023.
  47. Y. Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **2013**, 48, 452-458.
  48. I. Sekine, N. Yamamoto, K. Nishio, N. Saijo. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy. *Br. J. Cancer.* **2008**, 99, 1757-1762.
  49. Akira Sawaki, Yasuo Ohashi, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Yasuo Hamamoto, Narikazu Boku, Yoshinori Miyata, Hiroya Takiuchi, Kensei Yamaguchi, Yasutsuna Sasaki, Tomohiro Nishina, Atsushi Satoh, Eishi Baba, Takao Tamura, Takashi Abe, Kiyohiko Hatake, Atsushi Ohtsu. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer.* **2012**, 15, 313-322.
  50. Heinz-Josef Lenz. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncoogist.* **2007**, 12, 601-609.
  51. Holger Schulz, Julia F. Bohlius, Sven Trelle, Nicole Skoetz, Marcel Reiser, Thilo Kober, Guido Schwarzer, Michael Herold, Martin Dreyling, Michael Hallek, Andreas Engert. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **2007**, 99, 706-714.
  52. U. Winkler, M. Jensen, O. Manzke, H. Schulz, V. Diehl, A. Engert. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood.* **1999**, 2217-2224.
  53. Rituxan [Package Insert]. South SanFrancisco, CA: Genentech, Inc.; November 1997.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/103705s5367s53881bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881bl.pdf)  
Accessed Dec 15, 2023.
  54. Ying-Yi Wang, Na Zhou, Hong-Sheng Liu, Xiao-Lei Gong, Rui Zhu, Xiao-Yuan Li, Zhao Sun,

- Xu-Hong Zong, Ning-Ning Li, Chang-Ting Meng, Chun-Mei Bai, Tai-Sheng Li. Circulating activated lymphocyte subsets as potential blood biomarkers of cancer progression. *Cancer Med.* **2020**, *9*, 5086-5094.
55. Patrick N. Song, Ameer Mansur, Kari J. Dugger, Tessa R. Davis, Grant Howard, Thomas E. Yankeelov, Anna G. Sorace. CD4 T-cell immune stimulation of HER2 + breast cancer cells alters response to trastuzumab in vitro. *Cancer Cell Int.* **2020**, *20*, 544.
56. David Cunningham, Yves Humblet, Salvatore Siena, David Khayat, Harry Bleiberg, Armando Santoro, Danny Bets, Matthias Mueser, Andreas Harstrick, Chris Verslype, Ian Chau, Eric Van Cutsem. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 337-345.
57. Koji Haratani, Hidetoshi Hayashi, Yasutaka Chiba, Keita Kudo, Kimio Yonesaka, Ryoji Kato, Hiroyasu Kaneda, Yoshikazu Hasegawa, Kaoru Tanaka, Masayuki Takeda, Kazuhiko Nakagawa. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol.* **2018**, *4*, 374-378.
58. ハーセプチン®注射用インタビューフォーム (改訂27版), 中外製薬株式会社. **2002**.
59. Daniela Gabbia, Luisa Pozzo, Giorgia Zigiotta, Marco Roverso, Diana Sacchi, Arianna Dalla Pozza, Maria Carrara, Sara Bogialli, Annarosa Floreani, Maria Guido, Sara De Martin. Dexamethasone counteracts hepatic inflammation and oxidative stress in cholestatic rats via CAR activation. *PLoS. One.* **2018**, *13*, e0204336.
60. Mohit Trikha, Robert Corringham, Bernard Klein, Jean-François Rossi. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *15*, 2653-2665.
61. G. Migliorati, I. Nicoletti, F. D'Adamio, A. Spreca, C. Pagliacci, C. Riccardi. Dexamethasone induces apoptosis in mouse natural killer cells and cytotoxic T lymphocytes. *Immunology.* **1994**, *81*, 21-26.
62. W. W. Chatham, R. P. Kimberly. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*, **2001**, *10*, 140-147.
63. Kathryn C. Arbour, Laura Mezquita, Niamh Long, Hira Rizvi, Edouard Auclin, Andy Ni, Gala Martínez-Bernal, Roberto Ferrara, W. Victoria Lai, Lizza E. L. Hendriks, Joshua K. Sabari, Caroline Caramella, Andrew J. Plodkowski, Darragh Halpenny, Jamie E. Chaft, David Planchard, Gregory J. Riely, Benjamin Besse, Matthew D. Hellmann. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2872-2878.

64. Takashi Sumikawa, Yasushi Shigeoka, Tadashi Igishi, Hisashi Suyama, Akira Yamasaki, Kiyoshi Hashimoto, Shingo Matsumoto, Kenichi Takeda, Yasuto Ueda, Eiji Shimizu. Dexamethasone interferes with trastuzumab-induced cell growth inhibition through restoration of AKT activity in BT-474 breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* **2008**, 32, 683-688.
65. Antoinette R. Tan, Seock-Ah Im, André Mattar, Ramon Colomer, Daniil Stroyakovskii, Zbigniew Nowecki, Michelino De Laurentiis, Jean-Yves Pierga, Kyung Hae Jung, Christian Schem, Alexandra Hoge, Tanja Badovinac Crnjevic, Sarah Heeson, Mahesh Shivhare, Whitney P. Kirschbrown, Eleonora Restuccia, Christian Jackisch; FeDeriCa study group. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* **2021**, 22, 85-97.
66. Joyce O'Shaughnessy, Susana Sousa, Josefina Cruz, Lesley Fallowfield, Päivi Auvinen, Catarina Pulido, Ana Cvetanovic, Sharon Wilks, Leonor Ribeiro, Mauricio Burotto, Dirk Klingbiel, Dimitri Messeri, Ari Alexandrou, Peter Trask, Judy Fredriksson, Zuzana Machackova, Ljiljana Stamatovic; PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur. J. Cancer.* **2021**, 152, 223-232.
67. Jeanette Lundin, Eva Kimby, Magnus Björkholm, Per-Anders Broliden, Fredrik Celsing, Viktoria Hjalmar, Lars Möllgård, Peppy Rebello, Geoff Hale, Herman Waldmann, Håkan Mellstedt, Anders Osterborg. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood.* **2002**, 100, 768-773.
68. Claes Karlsson, Jeanette Lundin, Eva Kimby, Ben Kennedy, Paul Moreton, Peter Hillmen, Anders Osterborg. Phase II study of subcutaneous alemtuzumab without dose escalation in patients with advanced-stage, relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **2009**, 144, 78-85.
69. Saad Z. Usmani, Hareth Nahi, Maria-Victoria Mateos, Niels W. C. J. van de Donk, Ajai Chari, Jonathan L Kaufman, Philippe Moreau, Albert Oriol, Torben Plesner, Lotfi Benboubker, Peter Hellems, Tara Masterson, Pamela L. Clemens, Man Luo, Kevin Liu, Jesus San-Miguel. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* **2019**, 134, 668-677.
70. Maria-Victoria Mateos, Hareth Nahi, Wojciech Legiec, Sebastian Grosicki, Vladimir

- Vorobyev, Ivan Spicka, Vania Hungria, Sibirina Korenkova, Nizar Bahlis, Max Flogegard, Joan Bladé, Philippe Moreau, Martin Kaiser, Shinsuke Iida, Jacob Laubach, Hila Magen, Michele Cavo, Cyrille Hulin, Darrell White, Valerio De Stefano, Pamela L. Clemens, Tara Masterson, Kristen Lantz, Lisa O'Rourke, Christoph Heuck, Xiang Qin, Dolly A Parasrampur, Zhilong Yuan, Steven Xu, Ming Qi, Saad Z Usmani. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* **2020**, 7, e370-e380.
71. Hee Eun Lee, Kyoung Un Park, Seol Bong Yoo, Soo Kyung Nam, Do Joong Park, Hyung-Ho Kim, Hye Seung Lee. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Eur. J. Cancer.* **2013**, 49, 1448-1457.
72. Stephen Lee, Willem Bastiaan de Boer, Soraya Fermoy, Michael Platten, Marian Priyanthi Kumarasinghe. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology.* **2011**, 59, 832-840.