

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06104・19K21224

研究課題名（和文）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症機序と軽減手法に関する研究

研究課題名（英文）The predictors of infusion related reaction by rituximab

研究代表者

廣部 祥子（HIROBE, Sachiko）

大阪大学・薬学研究科・講師

研究者番号：70644582

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：リツキシマブによる特徴的な急性期毒性であるインフュージョンリアクション（IRR）の発現頻度を大阪大学医学部附属病院血液腫瘍内科において調査した結果、初回投与におけるIRRの発現頻度は47.0%であり、そのうち64.2%の症例がリツキシマブの投与中断や発現したIRRの症状に対する投薬を必要とした。これらのIRR発現に関連する因子を探索した結果、患者情報である性別および臨床検査値であるリンパ球数がIRRの発現と有意に関連していた。また、統計的有意差は認められなかったものの、腫瘍の病型によりIRRの発現頻度が異なる傾向が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リツキシマブによる特徴的な急性期毒性であるインフュージョンリアクション（IRR）は発現頻度が高く、死亡に至った例も報告されている。投与中または投与後に高頻度で発現するIRRは、その副作用を被る患者はもちろんのこと、IRRの発現に備えなければならない医療従事者の負担も大きなものとなっている。本研究成果は、IRRの発現に関連する因子の一端を明らかにしており、IRRの発現を回避・軽減する手法の開発に貢献し、実臨床的な課題克服につながる事が期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the frequency of infusion related reaction (IRR), a characteristic acute toxicity of rituximab, in the Department of Hematology and Oncology of Osaka University Hospital. The frequency of IRR at the first administration was 47.0%, of which 64.2% required the discontinuation of rituximab administration or the additional medication for IRR. And, the sex which is the patient information and the lymphocyte count which is the laboratory value were significantly associated with IRR. Although there was no statistically significant difference, the frequency of IRR tended to differ depending on the tumor type.

研究分野：医療薬学

キーワード：インフュージョンリアクション リツキシマブ レトロスペクティブ 抗体医薬品

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リツキシマブは、Bリンパ球表面の分化抗原 CD20 に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体である。リツキシマブは、特徴的な急性期毒性としてインフュージョンリアクション：infusion related reaction (IRR) を高頻度に発現する。IRR は、初回投与中または投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる副作用であり、通常、過敏症やアレルギー症状等と類似した発熱、悪寒、悪心、頭痛、そう痒、発疹、咳等の症状であるが、アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用が発現することもあり、死亡に至った例も報告されている。

IRR を軽減させるためにリツキシマブ投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこととされているが、これらの前投与を行った患者においても、重篤な IRR が発現したとの報告はあり、IRR を軽減あるいは回避する適切な手法は定まっていない。

また、リツキシマブの投与は、入院患者だけでなく、外来（通院）においても実施されており、投与中または投与後に高頻度で発現する IRR は、その副作用を被る患者はもちろんのこと、IRR の発現に備えなければならない医療従事者の負担も大きなものとなっている。IRR の発現を予測し、重篤な IRR の発現を回避する手法の開発が求められるが、そもそも IRR の発現機序が明らかになっておらず、生体内のどのような変化が IRR の発現や症状の重症化につながっているのかをまずは理解する必要がある。

2. 研究の目的

本研究課題では、IRR の発現を予測・回避する手法の開発に向けて、実臨床におけるリツキシマブ投与と患者の IRR 発現状況をレトロスペクティブ調査するとともに、血液中の微量生理活性タンパク質を測定し、IRR の発現と関連性の高い因子を探索した。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院（以下、当院）血液腫瘍内科において、2013 年 9 月から 2018 年 12 月までにリツキシマブを初回投与された患者 232 例を対象とした。なお、本研究は大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会および大阪大学大学院薬学研究科・薬学部倫理審査委員会の審査・承認を経て実施した。

調査項目は、年齢、性別、腫瘍の病型、レジメン、臨床検査値、IRR の症状（投与後 24 時間以内に発現したすべての症状）、IR 発現時の投与速度とした。IRR の症状は MedDRA/J Ver23.0 に従って分類し、IRR の重症度は CTCAE v5.0 に基づいて評価した[1]。

また、包括同意を得て血液検体を保管していた 232 例中 48 例について、血液中の微量生理活性タンパク質 37 種類を Bio-Plex マルチプレックスアッセイにより網羅的に測定した。

各種統計解析は JMP® Pro v14.0.0 により実施した。

4. 研究成果

(1) IRR の発現状況

IRR は 232 例中 109 例 (47.0%) に発現し、Grade1 は 39 例、Grade2 は 67 例、Grade3 は 3 例、Grade4 以上は 0 例であった (Fig. 1A)。また、リツキシマブの投与は IRR の発現を抑制することを目的に、投与速度を 25 mL/h から開始し、徐々に上げていく。最初に IRR が発現した際の投与速度を解析したところ、投与速度が 100 mL/h の時に最も多く IRR が発現していた (Fig. 1B)。IRR は投与後 24 時間以内に発現したあらゆる症状を含んでおり、各症状をまとめたところ、発熱が最も多く、次いで紅斑、掻痒症、悪寒であった (Fig. 1C)。

リツキシマブのインタビューフォームにおいては、IRR の発現頻度は約 90% と記載されているが、本研究における IRR の発現頻度は顕著に低かった。これは、当院においてはリツキシマブ投与前に抗ヒスタミン薬だけでなく、ステロイド薬を投与していることが関係していると考えられ、同様の報告もある[2]。他にも IRR の発現頻度がリツキシマブの初回投与において 30~40% 程度との報告もあるが、前投薬や投与速度に関する議論はほとんど実施されておらず、IRR の低減を可能とする明確な手法が確立されていないのが現状である[2,3]。当院においてリツキシマブ投与前に用いるステロイド薬はヒドロコルチゾン 100 mg が基本であるが、症例によってはヒドロコルチゾンの増量やメチルプレドニゾロンを使用していることがあり、ステロイド薬が IRR の発現にどのように影響するかを検討する必要があると考えている。また、ステロイド薬ではなくリツキシマブ投与前の抗アレルギー薬を改良す

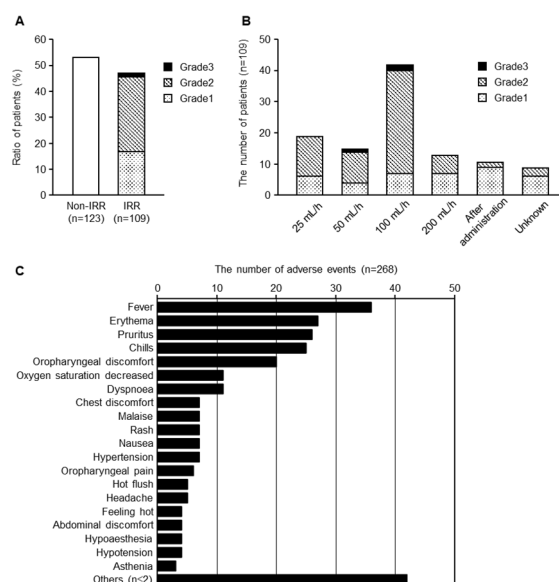


Fig. 1 Infusion related reaction (IRR) and symptoms by rituximab administration. (A) IRRs were scored according to CTCAE v5.0. Grade1: n=39 (35.8%), Grade2: n=67 (61.5%), Grade3: n=3 (2.8%). (B) Administration volume rate when IRR appeared. (C) Symptoms of IRRs were classified according to MedDRA/J Ver23.0.

ることにより IRR の発現を低減させる研究も報告されている[4]。IRR の発現およびその症状と前投薬および患者の背景情報を詳細に解析することで、IRR の発現リスクが高い患者を見出し、前投薬等の処置の改良を検証していくことが重要であるといえる。

(2) IRR の発現に関連する因子の探索

患者背景情報（年齢、性別、腫瘍の組織型、レジメン）と IRR の発現に関して、統計解析を実施したところ、性別においてのみ有意差が認められた（Table 1）。先行研究において、本研究と同様に性別が IRR のリスク因子としている報告があるが[5]、多くの研究では性別による IRR 発現頻度に差はないとしている。今回の解析において、レジメンによる IRR 発現頻度に有意な差は確認されなかったが、ステロイド薬が含まれたレジメン（R-CHOP, R-THPCOP など）もあり、併用する薬剤も考慮した検証が必要である。また、当院にてリツキシマブを投与される症例は、血液腫瘍内科に限っても、病型が多岐にわたっており、有意差は認められなかったものの、病型ごとに IRR の発現頻度が異なる傾向が確認された。先行研究において、病型が最も IRR の発現リスクに関連するとの報告が多いことから、病型ごとに更なる解析が必要であると考えている[2,5,6]。

また、リツキシマブ投与前の臨床検査値について解析したところ、リンパ球数が IRR の発現に有意に関連していることが明らかとなった。リツキシマブの添付文書には、腫瘍量が多い患者は IRR の発現頻度が高く、注意するよう警告が記載されていることから、血中のリンパ球数が IRR の発現と関連することが推察されるが、IRR のリスク因子としてリンパ球数を挙げる報告は少ない[7]。リンパ球数等の臨床検査値は病型とも深く関連することから、併せて検証していくことで IRR の発現を精度よく予測する因子の解明につなげていく予定である。

Table 1 Comparison of patients' clinical characteristics according to their experience of IRR to rituximab

Patients	All (n=232)	Non-IRR (n=123)	IRR (n=109)	p-value
Age (mean ± SD)	62.1 ± 13.8	62.6 ± 13.1	61.5 ± 14.6	0.5704 ^{a)}
Sex (n, %)				0.0394^{b)}
Male	106 (45.7)	64 (52.0)	42 (38.5)	
Female	126 (54.3)	59 (48.0)	67 (61.5)	
Chemotherapy regimen (n, %)				0.3454 ^{c)}
Rituximab alone	110 (47.4)	54 (43.9)	56 (51.4)	
R-CHOP	59 (25.4)	35 (28.5)	24 (22.0)	
R-THPCOP	26 (11.2)	17 (13.8)	9 (8.3)	
R-B	11 (4.7)	4 (3.3)	7 (6.4)	
Others	26 (11.2)	13 (10.6)	13 (11.9)	
Diagnosis (n, %)				0.1708 ^{c)}
DLBCL	74 (31.9)	48 (39.0)	26 (23.9)	
FL	56 (24.1)	22 (17.9)	34 (31.2)	
MALT lymphoma	15 (6.5)	8 (6.5)	7 (6.4)	
Other lymphoma	42 (18.1)	21 (17.1)	21 (19.3)	
Leukemia	26 (11.2)	13 (10.6)	13 (11.9)	
PTLD	10 (4.3)	6 (4.9)	4 (3.7)	
Others	9 (3.9)	5 (4.1)	4 (3.7)	

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; R-THPCOP: rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone; R-B: rituximab, bendamustine; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; FL: follicular lymphoma; MALT: mucosa associated lymphoid tissue; PTLD: posttransplantation lymphoproliferative disorder

a) Wilcoxon rank sum test, b) χ^2 test, c) Fisher's exact test

(3) 血液中の微量生理活性タンパク質の測定

48 症例の血液検体について、37 種類のサイトカイン・ケモカインの測定を実施したところ、IRR の発現と有意に関連する因子は確認されなかった。しかしながら、炎症やアレルギーに関連するサイトカインについて半数程度の症例が検出限界以下であり、より感度の高い ELISA 等を用いた測定による更なる解析が必要であることが判明した。

<引用文献>

1. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health NCI. 2017 Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0. <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm>.
2. Kowalski KE, Adams CB, Voils SA, Wheeler SE. Use of Patient and Disease Characteristics as Predictive Indicators of Rituximab Infusion-Related Reactions in Adult Malignant Hematology Patients at an Academic Medical Center. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19:723-728.
3. Cho KM, Keam B, Ha H, et al. . Clinical significance of rituximab infusion-related reaction in diffuse large B-cell lymphoma patients receiving R-CHOP. Korean J Intern Med 2019;34:885-893.
4. Kotchetkov R, McLean J, Nay D, Gerard L, Hopkins S, Didiodato G. Premedication with montelukast and rupatadine decreased rituximab infusion time, rate, severity of reactions and use of rescue medications. Int J Cancer 2020.
5. D'Arena G, Simeon V, Laurenti L, et al. . Adverse drug reactions after intravenous rituximab infusion are more common in hematologic malignancies than in autoimmune disorders and can be predicted by the combination of few clinical and laboratory parameters: results from a retrospective, multicenter study of 374 patients. Leuk Lymphoma 2017;58:2633-2641.
6. Hayama T, Miura K, Uchiike A, et al. . A clinical prediction model for infusion-related reactions to rituximab in patients with B cell lymphomas. Int J Clin Pharm 2017;39:380-385.
7. Lang DS, Keefe DM, Schultz T, Pearson A. Predictors of acute adverse events from rapid rituximab infusion. Support Care Cancer 2013;21:2315-2320.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 深田耕司, 宮本真由, 犬飼萌乃, 前田真一郎, 前田真貴子, 藤尾 慈, 廣部祥子
2. 発表標題 リツキシマブによる Infusion Reaction の発現予測に向けた臨床検査値の解析
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 深田耕司, 宮本真由, 犬飼萌乃, 前田真一郎, 前田真貴子, 藤尾 慈, 廣部祥子
2. 発表標題 リツキシマブによる中等度以上の Infusion Reaction の発現予測に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考