

— コメディカル・レポート —

## B細胞性リンパ腫患者に対するリツキシマブ の使用状況と安全性調査

小笠原 正 則, 成ヶ澤 稔彦, 藤 井 順 子  
菊 池 恒 明, 佐々木 徹\*, 遠 藤 一 靖\*

### はじめに

従来、造血器腫瘍の治療には主に化学療法や放射線療法が用いられて来た。特に化学療法は、悪性細胞のみならず正常細胞にも作用し宿主へのダメージも強く、悪性細胞に選択的に作用する治療薬の開発が待たれていた。ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化した B リンパ球に発現している分化抗原であり、B リンパ球以外の細胞には発現していない。この分化抗原 CD20 に対するキメラ型モノクローナル抗体の Rituximab は、既存の化学療法と異なる作用機序の補体依存性細胞障害や抗体依存性細胞障害作用を有する B 細胞性リンパ腫に特異的な分子標的治療薬である(図 1)。しかし、Rituximab は分化抗原 CD20 を認識する部位がマウス由来抗体のため、投与に伴う infusion reaction など多彩な、しかもショック、腎障害など重篤な有害事象も報告されている<sup>1)</sup>。そのため Rituximab の使用実態下での有害事象の発生状況、未知の有害事象、安全性、有効性に関し影響を与えると考えられる要因等を把握するために、市販後 6 カ月間全例調査となっている。また海外において、Rituximab 単独では奏効から再発までの期間が短く、Rituximab と化学療法の併用がより効果的との報告<sup>2)~5)</sup>もある。今回、当院での Rituximab の使用状況を調査し安全性についても検討したので報告する。

### 方 法

対象は、市販開始 2001 年 9 月より 2002 年 4 月までに Rituximab を投与された B 細胞性リンパ腫患者 10 名である。患者背景を表 1 に示す。全員 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による Performance state は 0 であり、Follicular lymphoma の患者が 7 名、Mantle cell lymphoma の患者が 1 名、Diffuse large B-cell lymphoma の患者が 2 名であった。また、全員 B symptom や白血化した患者はいなかった。当院での投与法は、Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) のみを 1 週間間隔で 4 回点滴静注する単独治療法と Rituximab を点滴静注した 2 日後に CHOP 療法 (Cyclophosphamide: CPA, Adriamycin: ADR, Vincristine: VCR, Prednisolone: PSL) または THP-COP 療法 (Pirarubicin: THP, Cyclophosphamide: CPA, Vincristine: VCR, Prednisolone: PSL) を行い、これを 3 週間間隔で 4 回行う併用療法で行われていた。また当院での点滴注入法は、表 2 に示した。インタビューフォームでの標準注入速度(図 2)に比べ注入速度が細かく設定されていた。

調査項目は、Rituximab 1 回目の投与前後の脈拍・1 時間毎の血圧・心電図による脈取り、Rituximab 2 回目から 4 回目までの投与前投与後 2 時間後の血圧などである。有害事象は、Japan Cooperative Oncology Group (JCOG) Toxicity Criteria の基準でグレード判定した。脈拍や血圧の変動を Stat View 5.0 windows 版を用い paired *t*-test で検定し *p* < 0.05 以下を有意差ありとした。

仙台市立病院薬剤科

\*同 内科

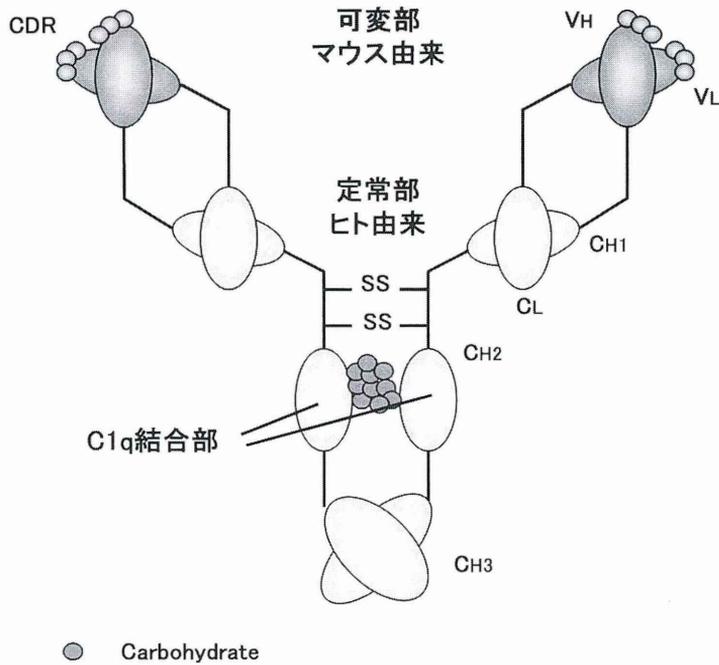


図1. リツキシマブ構造模式図

一般名: リツキシマブ (遺伝子組み換え)

標的: CD 20 抗原

構造: マウスキメラ型モノクローナル抗体可変部: マウス型抗 CD 20 抗体 (IDEC-2B8) 由来

定常部: ヒト免疫グロブリン (IgG1 $\alpha$ ) 由来

リツキサン® インタビュー・フォームより

表1. 患者背景

| 患者    | 年齢 | 性別 | 組織型 (WHO)   | 臨床病期 | P.S. | 発症からの病期 |
|-------|----|----|---|------|------|---------|
| K. I. | 62 | ♀  | NHL (follicular, grade3/3)<br>Hodgikin L (mixed cellular-ity) | III  | O    | 第3再発    |
| R. S. | 44 | ♀  | NHL (follicular, grade2/3)                                    | IV   | O    | 初発      |
| K. I. | 66 | ♀  | NHL (follicular, grade2/3)                                    | III  | O    | 初発      |
| K. N. | 40 | ♂  | NHL (follicular, grade1)                                      | III  | O    | 第2再発    |
| Y. S. | 53 | ♂  | NHL (follicular, grade2)                                      | II   | O    | 第1再発    |
| K. I. | 45 | ♂  | NHL (follicular, grade3)                                      | IV   | O    | 初発      |
| A. T. | 65 | ♂  | Mantle cell L.  | I    | O    | 初発      |
| Y. S. | 45 | ♀  | NHL (Diffuse large B)   | III  | O    | 第1再発    |
| T. M. | 26 | ♂  | NHL (Diffuse large B)   | II   | O    | 初発      |
| Y. O. | 56 | ♀  | NHL (follicular, grade2)                                      | III  | O    | 初発      |

P. S.: Performance state (ECOG)

NHL: Non Hodgikin Lymphoma

表 2. 当院での Rituximab 点滴注入法

|                                      |                   |          |
|--------------------------------------|-------------------|----------|
| 1) Rituximab 濃度を 1 mg/ml に調製         |                   |          |
| 2) 点滴 30 分前にロキソニン®, ポララミン® 6 mg を前投薬 |                   |          |
| 3) 点滴 1 回目: 心電図計装着, 1 時間毎に血圧測定       |                   |          |
| 点滴速度:                                | 開始~30 min.        | 25 ml/h  |
|                                      | 30 min.~60 min.   | 50 ml/h  |
|                                      | 60 min.~75 min.   | 75 ml/h  |
|                                      | 75 min.~120 min.  | 100 ml/h |
|                                      | 120 min.~150 min. | 150 ml/h |
|                                      | 150 min.~         | 200 ml/h |
| 点滴 2 回目: 開始前と開始後 2 時間に血圧測定           |                   |          |
| 点滴速度:                                | 開始~30 min         | 50 ml/h  |
|                                      | 30 min.~90 min.   | 100 ml/h |
|                                      | 90 min.~120 min.  | 150 ml/h |
|                                      | 120 min. ~        | 200 ml/h |
| 点滴 3・4 回目: 開始前と開始後 2 時間に血圧測定         |                   |          |
| 点滴速度:                                | 開始~30 min         | 50 ml/h  |
|                                      | 30 min.~90 min.   | 100 ml/h |
|                                      | 90 min.~          | 200 ml/h |

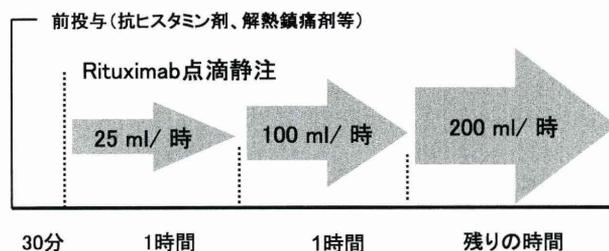


図 2. インタビューフォームでの標準的注入速度 尚 2 回目以降の注入速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 ml/時まで上げて開始できる。

脈拍数/分

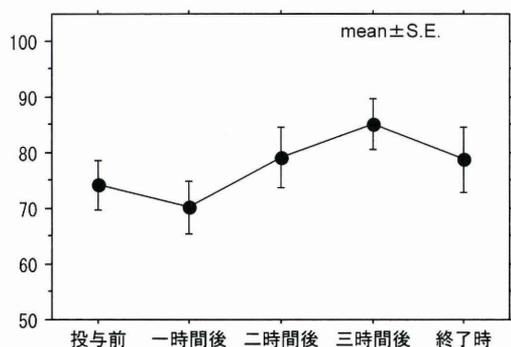


図 3. 1 回目投与時の脈拍数

血圧 (mmHg)

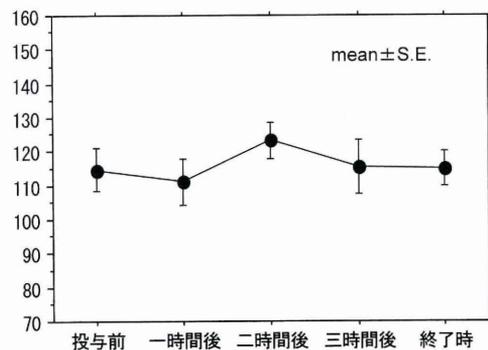


図 4. 1 回目投与時の収縮期血圧

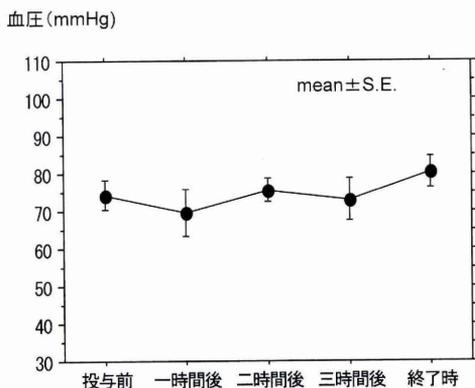


図5. 1回目投与時の拡張期血圧

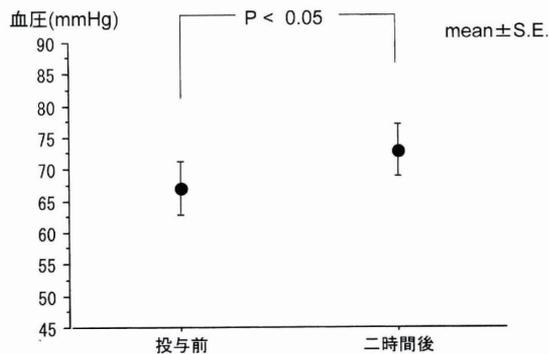


図6. 4回目投与時の拡張期血圧

## 結 果

Rituximabの投与前と1回目投与時の脈拍数、収縮期/拡張期血圧との間の変動に有意差は認められなかった(図3~5)。同様に、2回目、3回目の投与前と2時間後の変動に有意差はなく4回目の2時間後の拡張期血圧のみ変動に有意差( $p=0.04$ )が認められた(図6)。

Rituximab単独の有害事象は、CHOP (THP-COP)投与前までしか評価できなかった。Rituximab1回目投与時の非血液毒性を表3に示す。この中で喘鳴が出現した例では、点滴注入を一時中断した。喘息の既往がある患者さんでmethyl-PSL 125 mgを点滴後再開し全量投与し得た。その他もグレード1の軽微な事象のみであった。最も多いと思われた発熱例は認められなかった。投与2回目、3回目は、有害事象が認められなかった。投与4回目において、グレード1の皮疹が1例に見られた。血液毒性については、10例中Rituximab単独使用は2例あった。悪性リンパ腫(Diffuse large B-cell)の維持療法的例は、血液データの変化はみとめられず、*in vivo* pusing例では、1回目投与後白血球数 $4,800/\mu\text{L}$ から $2,400/\mu\text{L}$ への低下が認められたのみであった。残りの8例は、Rituximab+CHOP (THP-COP)療法のためRituximab単独の血液毒性を評価できなかった。その8例中4例にGranulocyte Colony-stimulating factor (G-CSF)が使用され

表3. 1回目投与時の非血液毒性の出現

| Grade | 1    | 2    | 3    | 4    | 発現数  |
|-------|------|------|------|------|------|
| 頭痛    | 1    | 0    | 0    | 0    | 1/10 |
| 咽頭痛   | 2    | 0    | 0    | 0    | 2/10 |
| 喘鳴*   | 1    | 0    | 0    | 0    | 1/10 |
| 眼球充血  | 1    | 0    | 0    | 0    | 1/10 |
| 鼻汁    | 1    | 0    | 0    | 0    | 1/10 |
| PVC単発 | 1    | 0    | 0    | 0    | 1/10 |
|       | 7/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |      |

濃厚赤血球や血小板の輸血例はみられなかった。

## 考 察

当院でのRituximab治療時のinfusion reactionは、国内臨床第II相試験<sup>9)</sup>の有害事象の発現率に比べ軽微であった。特に発熱は、第II相試験では7割近くの発現率であったが、当院では1例も出現せず、当初の治療が完遂された。この理由としては、1) 10名のみでの調査であった。2) 臨床病期の程度が低かった。3) 前投薬がロキソプロフェン60 mg+d-マレイン酸クロルフェニラミン6 mg錠であった(第II相試験では、イブプロフェン200 mg+d-マレイン酸クロルフェニラミン2 mg)。4) 注入法が細かく設定されていた。など考えられた。特に注入速度が重要と考えられた。それは、一般に注入速度を上昇させた直後に有害事象の出現が起こり易いと言われており、当院の注入速度の小刻みな設定が有害事象の出現頻度を下げたためである。B細胞性リンパ球に対する抗体

のため再投与例も予想され、今後も使用時の状況を追跡する予定である。

〔尚、本稿の要旨は第12回日本医療薬学会年会(2002年10月福岡)において発表した。〕

## 文 献

- 1) リツキサン注インタビューフォーム：日本ロッシュ（株），2001
- 2) 渡辺 隆：Rituximabによる低悪性度B細胞リンパ腫の治療，血液・腫瘍科 **44**：282-286，2002
- 3) McLaughlin P et al：Rituximab chimeric anti-CD20 mono-clonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma：half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol **16**：2825-2833，1998
- 4) Czuczman MS et al：Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol **17**：268-276，1999
- 5) Coiffier B et al：CHOP Chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med **346**：235-242，2002
- 6) Igarashi T et al：Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab：a Japanese phase II study. Ann Oncol **13** (6)：928-943，2002