

分子標的薬とインフュージョンリアクションについて

「分子標的薬」は病態と関連するタンパク質や遺伝子などをターゲットとすることで、効率よく作用するように作られた薬です。分子標的薬には、低分子化合物である低分子薬と、モノクローラル(均一)抗体からなる抗体薬、抗体と薬剤を結合させた抗体薬物複合体があります。体内の特定の分子を標的とするため、高い治療効果と副作用軽減が期待されますが、従来の医薬品と異なる特有の副作用もわかってきています。今回は分子標的薬と、その副作用のうちのインフュージョンリアクション(以下、IRR)についてまとめました。

☆分子標的薬の種類

●低分子薬

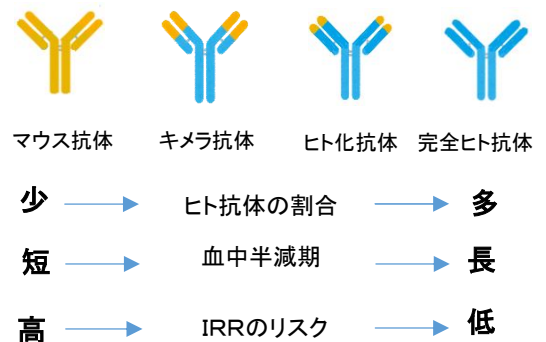
チロシンキナーゼ阻害薬、マルチキナーゼ阻害薬、プロテアソーム阻害薬など。分子量 300~500 と小さく、細胞内に取り込まれて細胞内の標的分子に作用します。主に経口薬。

●抗体薬

生体もつ免疫システムの主役である抗体を主成分とした医薬品。一つの抗体が一つの標的(抗原)だけを認識する特異性を利用しています。分子量 50~70 万のタンパク製剤であり、細胞外にある標的分子に作用します。主に注射薬。

☆抗体薬の抗体のタイプによる違い

医薬品としてのモノクローラル抗体には、ヒト抗体由来の割合によってマウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体があります。マウス抗体をヒトに投与すると、マウス抗体に対する抗体が産生し、アレルギー反応を起こしたり、効果が減弱する、半減期が短いなどの問題点がありました。そこで、マウス抗体の一部あるいはすべてをヒト抗体由来の配列に置き換えて開発されたのがキメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体です。IRRはキメラ抗体でその発現リスクは高く、完全ヒト型抗体であるほどその発現リスクは低下します。(図1)



(表3. 抗体薬の当院採用薬および抗がん剤プロトコール登録薬品一覧)

☆IRRとは

IRRとは、薬剤に対する過敏反応の一つですが、抗体薬をはじめとしたタンパク製剤の点滴時にみられる副作用のことです。詳細な発現機序は解明されていませんが、抗体薬が標的細胞の表面抗原に結合すると標的細胞が溶解し、中の炎症物質が放出され発熱・悪寒等の症状をきたすと考えられており、一般的な薬剤などによるいわゆる「アレルギー反応」とは異なるとされています。

●アレルギー反応

抗原(アレルギーの原因となる物質)に感作されると体内の免疫反応によりIgE抗体が産生し肥満細胞・好塩基球に結合する→このIgE抗体に再び抗原がくっつくと肥満細胞・好塩基球からヒスタミンなどが放出→かゆみ、鼻水などの症状をきたす

☆IRRの症状と対応

IRRは、一般に初回投与時で発現することが多く、薬剤の投与～24 時間以内に発症するとされます。投与中、特に①薬剤が体内に入った後②投与速度を上げた後に注意が必要です。投与中はバイタルサインや自他覚症状等を十分に観察します。

IRRの症状と対応について表1に示します。対応時に使用する薬剤については効果の検証はされていません。一般的に抗ヒスタミン薬で、第一世代のものは第二世代に比べ速効性があります。しかし、緑内障や前立腺肥大などの下部尿路閉塞性疾患の患者には禁忌であり、また中枢神経抑制作用が強いため、服用中の車の運転禁止といった特徴があります。当院採用の抗ヒスタミン薬、副腎皮質刺激ホルモン、解熱鎮痛薬を表2に示します。

表1. IRRの症状と対応

	注入に伴う反応	主な症状	対応
Grade1	軽症で一過性の反応。点滴の中断を要さない。治療を要さない		投与速度を遅くして経過観察。 症状が軽快した場合は投与継続が可能
Grade2	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例: 抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する。≤24時間の予防的投薬を要する	発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、掻痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫、口内乾燥、多汗、めまい、倦怠感など	投与中断後に抗ヒスタミン薬、副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛薬などを投与して経過観察。症状が軽快した場合は投与再開可能だが、投与速度を半減して再開する
Grade3	遅延(例: 症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)。一度改善しても再発する。続発症により入院を要する	アナフィラキシー様症状、呼吸・循環障害(低酸素血症)、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック、低血圧、血管浮腫、気管支痙攣、肺炎、閉塞性細気管支炎など	直ちに投与を中止し、症状に応じて酸素吸入、アドレナリン、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ホルモンなどによる治療を行う。 基本的には再投与は行わない
Grade4	生命を脅かす。緊急処置を要する		
Grade5	死亡		

		一般名(商品名)
抗ヒスタミン薬	第一世代	ジフェンヒドラミン(レスタミンコーワ錠)、プロメタジン(ピレチア錠、ヒベルナ注)、クロルフェニラミン(ポララミン注)、ヒドロキシジン(アタラックス-P注)、
	第二世代	アゼラスチン(アゼプチン錠)、フェキソフェナジン(フェキソフェナジン錠)、エピナスチン(アレジオン錠)、エバステン(エバステル錠)、ベボタスチン(タリオン錠)
副腎皮質ホルモン		ヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ注、コートリル錠)、プレドニゾロン(水溶性プレドニン注、プレドニン錠、プレドニゾロン錠)、メチルプレドニゾロン(ソル・メドロール注、メドロール錠)、デキサメタゾン(デキサート注、デカドロン錠)、ベタメタゾン(リンデロン錠)、クロルフェニラミン・ベタメタゾン配合(セレスタミン錠)
解熱鎮痛薬		アセトアミノフェン(カロナール錠、アセトアミノフェン錠、アセリオ注)
	NSAIDs	ジクロフェナク(ボルタレン錠、ボルタレンSRカプセル)、イブプロフェン(ブルフェン錠)、ロキソプロフェン(ロキソプロフェン錠)、ザルトプロフェン(ペオン錠)、セレコキシブ(セレコックス錠)

☆予防

投与速度が定められている薬剤については、添付文書に記載されている推奨投与速度を厳守することで、症状の予防・早期発見につながります。また、リツキシマブ、セツキシマブなどの一部の抗体薬はIRRの予防として前投薬の投与方法が確立されています。表3に当院採用薬および抗がん剤プロトコール登録薬品の前投薬および投与時間をまとめました。

一方、インフリキシマブは、添付文書上には前投薬の記載はありませんが、キメラ型の医薬品であり重篤なIRRが発現する可能性が考えられます。日本の添付文書には記載がありませんが、米国添付文書には、「医師の判断により投与時反応に対する前投薬を行ってもよい。前投薬に用いる薬剤としては、抗ヒスタミン薬(抗H1+/-抗H2)、アセトアミノフェンおよび/または副腎皮質ホルモン剤などが考えられる。」と記載あり、当院でも前投薬の投与を行なっています。

一般名	商品名	標的分子	抗体タイプ	投与方法	前投薬	投与速度
リツキシマブ	リツキサン	CD20	キメラ型	点滴静注	抗ヒスタミン剤 解熱鎮痛剤 副腎皮質ホルモン剤	初回: 50mg/時から開始し、30分ごとに 50mg/時ずつ上げられる 2回目以降: 初回投与時に発現した副作用 が軽微だった場合、100mg/時から開始し、 30分ごとに100mg/時ずつ上げられる(いず れも最大400mg/時)
インフリキシマブ	レミケード	TNF α	キメラ型	点滴静注	記載なし(※)	原則、2時間以上 6週の投与以後、短縮可能(1時間当たり5 mg/kgを超えないこと)
セツキシマブ	アービタックス	EGFR	キメラ型	点滴静注	抗ヒスタミン剤 副腎皮質ホルモン剤	初回: 400mg/㎡を2時間 2回目以降: 250mg/㎡を1時間
トラスツズマブ	ハーセプチン	HER2	ヒト化	点滴静注	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	初回: 90分以上 2回目以降: 30分まで短縮可能
トラスツズマブ エ ムタンシン	カドサイラ	HER2	ヒト化	点滴静注	記載なし	初回: 90分 2回目以降: 30分まで短縮可能
ベバシズマブ	アバステン	VEGF	ヒト化	点滴静注	記載なし	初回: 90分 2回目: 60分に短縮可能 3回目以降: 30分に短縮可能
ペルツズマブ	パージェタ	HER2	ヒト化	点滴静注	記載なし	初回: 840mgを60分 2回目以降: 420mgを30分まで短縮可能
モガムリズマブ	ポテリジオ	CCR4	ヒト化	点滴静注	抗ヒスタミン剤 解熱鎮痛剤 副腎皮質ホルモン剤	2時間
トシリズマブ	アクテムラ	IL-6	ヒト化	点滴静注 皮下注	記載なし	点滴: 投与開始時は緩徐に、異常がないこ とを確認後、点滴速度を速め1時間程度で
パニツムマブ	ベクティビックス	EGFR	ヒト型	点滴静注	記載なし	60分以上(1回投与量として1000mgを超え る場合は90分以上)
ウステキヌマブ	ステラーラ	IL-12/23 p40	ヒト型	点滴静注 皮下注	記載なし	点滴: 1時間以上
アダリムマブ	ヒュミラ	TNF α	ヒト型	皮下注	-	-
ゴリムマブ	シンボニー	TNF α	ヒト型	皮下注	-	-

(※)当院では、

クローン病・潰瘍性大腸炎プロトコール: day0.1の2日間タリオン錠(10mg)、ガスター錠(20mg)各2錠分2朝・夕食後で服用
+投与前にソル・コーテフ100mgまたは水溶性プレドニン20mg点滴静注

関節リウマチプロトコール: 投与30分前にガスター錠(20mg)、ブルフェン錠(100mg)、タリオン錠(10mg)各1錠服用