

氏 名 (生年月日) <sup>かど</sup> <sup>よう</sup> <sup>こ</sup>  
**角 陽 子** (1981 年 1 月 13 日)

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 博 薬 第 195 号

学位授与の日付 2020 年 9 月 30 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 多発性骨髄腫患者に対する低用量デキサメタゾン併用療法時におけるレナリドミドの投与量変更の要因に関する研究

論 文 審 査 委 員 (主査) 教 授 芦 原 英 司

(副査) 教 授 中 田 徹 男

(副査) 教 授 栄 田 敏 之

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 序章

多発性骨髄腫は、形質細胞の単クローン性の増殖と、その結果産生される単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) の血清や尿中増加を特徴とする造血器腫瘍である。発症率、死亡率ともに年々増加傾向にあり、高齢者人口の増加を反映しているものと考えられる。多発性骨髄腫の治療薬は、約 10 年前まではほとんど存在しなかった。現在も、多発性骨髄腫は治癒を期待できる疾患ではないが、新規薬剤の登場により多発性骨髄腫患者の長期生存は可能となってきた。しかし、治療効果は優れていても治療を中断する患者も多い。経口免疫調節薬であるレナリドミドは、入院のみならず外来でも汎用されている新規の多発性骨髄腫治療薬である。著者は、レナリドミド 25 mg/日で治療を開始された患者 15 名のうち、66.7%の患者が副作用の影響で減量や中止を余儀なくされていたことを以前報告した。この結果は、レナリドミドの血中濃度一時間曲線下面積 (AUC) と副作用の重症度との間に相関があることが報告されていることと関係していると考えられた。

そこで、本研究では AUC を実際の臨床で測定することは複数回の採血を必要とし、患者に負担をかけるため消失相に入っていると推測されたレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度 (C3) を AUC の代替として用いることが可能であると考え、レナリドミドの投与量変更の要因を明らかにすることを目的として、レナリドミド・低用量デキサメタゾン併用 (Ld) 療法を開始した再発・難治性の多発性骨髄腫患者における C3 を測定した。

また、レナリドミドの開始用量の変更を必要とした患者における C3、全身クリアランスおよび患者背景を解析した。

### 第 1 章 レナリドミドの血中濃度に影響を及ぼす要因

本研究は、2013 年 5 月から 2017 年 2 月の間に Ld 療法が開始された再発・難治性の多発性骨髄腫患者 31 例を対象に、レナリドミドの血中濃度を HPLC-UV 法により測定した。レナリドミドは、最高血中濃度に到達する時間にばらつきがあるため、最高血中濃度での採血は適切ではないと考えられた。また、半減期が約 2 時間と短いため、トラフ値の採血を行うことも不適切であると推測された。よって、いずれの患者も消失相に入っているレナリドミド投与 3 時間後に採血することとした。推定クレアチニンクリアランス (estimated creatinine clearance : eCLcr) と、全身クリアランスの指標となる血中

濃度/投与量比 (C3/D) が負の相関を示していた ( $r=0.562$ ;  $p=0.010$ ) ことから、採血を行った服用 3 時間後は消失相に入っていることが確認できた。次に投与量と C3 の関係を Spearman rank correlation coefficient で解析した結果、両者の間に相関は認められなかった ( $r=0.331$ ;  $p=0.154$ )。また、同じ投与量の患者間で C3 を比較したところ、同等の腎機能の患者内でも大きなばらつきを認めた。レナリドミドは腎排泄型の薬剤であることから、腎機能に応じた投与量設定が推奨されている。しかしながら、本研究の結果は、レナリドミドの血中濃度変動に影響している腎機能以外の要因が存在していることを示唆しており、腎機能だけで C3 を予測することは困難である可能性が考えられた。

## 第 2 章 レナリドミドの投与量変更に影響を及ぼす要因

第 1 章の結果より、多発性骨髄腫患者におけるレナリドミドの C3 に、ばらつきがあることが明らかになった。そこで本章では、レナリドミドの血中濃度が治療の中断や変更にどのような影響を与えるのかを調査するため、第 1 章の対象患者を、初回 3 コース間にレナリドミドの開始用量が継続できた群 (継続群) と、レナリドミドの投与中止や開始用量の変更が必要になった群 (修正群) の 2 群に分け、比較検討した。副作用は、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 で評価し、継続群では 3 コース間に認められた最も重症度の高い副作用を、修正群では治療法の変更までに認められた最も重症度の高い副作用とした。治療効果は、主治医によって International Myeloma Working Group criteria が提唱している診断基準に基づき評価され、継続群では 3 コース間に認められた最良総合効果を、修正群では治療法の変更までに認められた最良総合効果とした。その結果、2 群間で副作用の重症度に有意な差は認められなかった。治療効果にも差は認められなかったが、修正群のみ progressive disease が 1 例認められた。次に、2 群間の患者背景を比較したところ、多発性骨髄腫の病期分類に汎用される International Staging System スコアは、修正群において有意に高値であった ( $p=0.023$ , Fisher's exact test)。つまり、修正群の方が継続群よりも進行した多発性骨髄腫患者が多く、予後不良である患者が多いことが示された。C3 を Mann-Whitney U-test で比較した結果、継続群では、366.3 [172.5–560.9] ng/mL (中央値 [範囲]) であるのに対し、修正群は 188.5 [126.8–278.4] ng/mL と継続群の C3 が有意に高いことが明らかになった ( $p=0.001$ )。また、継続群の C3/D は修正群よりも有意に高かった (21.8 [8.1–43.5] ng/mL vs 13.1 [8.5–18.7] ng/mL;  $p=0.034$ ) ことから、レナリドミドの全身クリアランスは修正群で大きいことが示唆された。つまり、予後不良の患者では、レナリドミドのクリアランスが大きい可能性が考えられた。さらに、レナリドミドの開始用量を比較したところ、継続群では 25 mg の症例を 10 例認めたのに対して修正群では 1 例もなく、開始用量が少ない傾向であったことも明らかになった。以上のことから、レナリドミドを開始用量で継続することが困難な要因には、C3 が低いこと、また C3/D が小さいことが考えられる。また、修正群のうち、副作用の重症度が Grade 3/4 を示した症例では、Grade 1/2 の症例よりも治療開始時のヘモグロビン (Hb) 値が低値である傾向を認めた ( $p=0.050$ , Mann-Whitney U-test)。近年、Ld 療法は長期間継続した方が無病生存期間、全生存期間が対照群と比較して有意に延長することが報告されている。本研究で示された結果は、この治療を長期間継続するために大変重要な意味をもつと考えられる。

## 総括

本研究により、レナリドミドの C3 は患者ごとにばらつきが大きく、腎機能のみでは予測が困難であることが明らかになった。また、Ld 療法の開始用量での継続が困難になる患者では C3 が低い傾向が認められたため、C3 の測定により早期に適切なレナリドミドの投与量が決定でき、Ld 療法を継続することができる可能性が示唆された。しかし、治療開始時の Hb 値が低値の場合は重篤な副作用が

みられる可能性もあるため、投与量の調節は慎重に行う必要がある。さらなる検討が必要であるが、C3 測定は入院患者だけではなく、外来患者の治療の中断を回避することに有用な手法であると考ええる。今後、実用化に向けて、大規模な研究が行われることを期待する。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 《緒言》

多発性骨髄腫は、単クローン性に増殖した異常な免疫グロブリンにより引き起こされる血液疾患の一つである。およそ 10 年前までは治療の選択肢が少なく、予後不良とされていたが、新規薬剤の登場により治癒は未だに困難ではあるが、その生存率は有意に改善された。新規薬剤の一つであるレナリドミドは、少量のデキサメタゾンとの併用 (Ld 療法) で多発性骨髄腫に優れた治療効果が認められている。さらに、レナリドミドは経口薬であることから、入院患者・外来患者ともに汎用されている薬剤の一つである。近年、Ld 療法の長期間の継続が無増悪生存期間を改善することが報告された。しかし、レナリドミドは腎排泄型薬物であることから、腎機能に応じた投与量調節が推奨されているが、適切な投与量調節が行われていても、Ld 療法を長期に継続できない患者もみられる。

本研究は、Ld 療法の投与量変更や中止の要因を調査し、Ld 療法を長期間継続できるようにすることを目的とした、患者背景や血中濃度、経口クリアランスを比較した後ろ向き研究である。薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) と副作用の重症度が相関することから、AUC に代わる指標としてレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度を発見し、血中濃度の測定を行い、Ld 療法の投与量変更と血中濃度との関係およびレナリドミドの経口クリアランスの指標となる血中濃度/投与量比について解析されている。

### 《審査結果の要旨》

第 1 章では、レナリドミドの血中濃度に影響を及ぼす要因について調査された。レナリドミドの最高血中濃度到達時間にばらつきが認められていることから、採血時間は、いずれの症例においてもレナリドミドが消失相に入ったと推測される服用 3 時間後と設定された。これは実臨床において実施可能な 1 点採血であり、患者の負担も最小限に抑えられていた。解析の結果、対象患者の推定クレアチニンクリアランスと血中濃度/投与量比は負の相関関係が示された。これにより、レナリドミドの体内動態に腎機能が関与していることが確認された。さらに、服用 3 時間後が消失相に入っていることも確認された。また、レナリドミドの投与量ごとの血中濃度には相関が認められず、腎機能が同等の患者間においてレナリドミドの投与量が同じであっても、血中濃度は 2 倍以上の差が認められていた。よって、レナリドミドの血中濃度には腎機能以外にも影響を与える要因が存在することが見出された。

第 2 章では、Ld 療法におけるレナリドミドの投与量変更に影響を及ぼす要因について調査された。Ld 療法を投与量変更なく 3 コース継続できた群 (継続群) と、投与量変更や中止、治療法変更により 3 コース継続できなかった群 (修正群) に分け比較解析された。解析の結果では、両群間に治療開始時の患者背景に差は認められなかったが、それぞれの群で副作用の重症度別にみたところ、治療開始時の Hb 値が低値の患者では血中濃度が低くても副作用の重症度が高くなる傾向が認められた。修正群では有意にレナリドミドの開始用量が少なく、血中濃度/投与量比および血中濃度が低いことが確認され、レナリドミドのクリアランスを低下させる要因の存在が示唆された。これらの結果から、レナリ

ドミドの経口クリアランスが高く、血中濃度が低下することが Ld 療法の継続を困難にしている要因の一つである可能性が見出された。

#### 《審査の結論》

本論文では、Ld 療法の継続を困難にしている要因はレナリドミドの血中濃度が低いこと、さらにレナリドミドの血中濃度は予測が困難であることを示し、血中濃度測定的重要性を提起している。測定が困難であるレナリドミドの AUC の代わりに服用 3 時間後の血中濃度に着目し、薬剤師の立場にて適切なレナリドミドの投与量を提案し、Ld 療法の不要な中止を回避することに貢献できる結果、多発性骨髄腫患者の予後改善につながることを期待できる点で、大変意義のある研究であると考えられる。

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。