

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

2020 年度

京都薬科大学大学院 課程博士学位論文

【薬学】病態生理学分野

角 陽子

課程博士学位論文 内容の要旨

専攻・課程 : 薬学専攻・博士課程
氏名 (英字名) : 角 陽子 (Yoko Kado)
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

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-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よ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悪生存期間、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られる。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。

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

- 1 Yoko Kado, Masayuki Tsujimoto, Shin-ichi Fuchida, Akira Okano, Mayumi Hatsuse, Satoshi Murakami, Hikofumi Sugii, Kumi Ueda, Yuki Toda, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi, Yuichi Muraki, Chihiro Shimazaki, Eishi Ashihara. Factors associated with dose modification of lenalidomide plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. *Biol. Pharm. Bull.* **2020**, 43, 1253–1258. [第 1 章, 第 2 章]

略語一覧表

ALB	albumin
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine transaminase
APC	antigen-presenting cell
AST	aspartate transaminase
AUC	area under the curve
BJP	Bence-Jones protein
C/D	concentration/dose
C _{max}	maximum concentration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	complete response
CRBN	cereblon
eCL _{cr}	estimated creatinine clearance
GFR	glomerular filtration rate
Grb	growth-factor receptor-bound protein
Hb	hemoglobin
HPLC	high performance liquid chromatography
IFN	interferon
Ig	immunoglobulin
IKZF	ikaros family zinc finger
IL	interleukin
IMWG	International Myeloma Working Criteria
IRB	institutional review board
IRF	interferon regulatory factor
ISS	International Staging System
Ld	lenalidomide plus low-dose dexamethasone
LMWH	low-molecular-weight heparin
NEUT	neutrophil
NK	natural killer
NF-κB	nuclear factor-kappa B
PLT	platelet
QOL	quality of life
SD	stable disease
SRE	skeletal-related events
TCR	T-cell receptor
TNF (R)	tumor necrosis factor (receptor)

TP	total protein
Tmax	time to maximum concentration
Treg	regulatory T cell
UV	ultraviolet
VTE	venous thromboembolism
WBC	white blood cell

目次

序論	1	
第1章	レナリドミドの血中濃度に影響を及ぼす要因	9
1.1	緒言	9
1.2	研究内容	11
1.2.1	対象患者	11
1.2.2	採血方法	11
1.2.3	HPLC-UV 法	12
1.2.4	レナリドミドの血中濃度/投与量比と腎機能の相関関係および血中濃度と投与量の相関関係	12
1.2.5	倫理的配慮	12
1.2.6	解析方法	12
1.3	解析結果	14
1.3.1	レナリドミドの C/D 比と、eCLcr の関係	14
1.3.2	レナリドミドの投与量と服用 3 時間後の血中濃度の関係	15
1.4	考察	17
1.5	小括	18
第2章	レナリドミドの投与量変更に影響を及ぼす要因	19
2.1	緒言	19
2.2	研究内容	20
2.2.1	対象患者	20
2.2.2	対象患者の振り分け	21
2.2.3	Ld 療法の治療効果の評価	22
2.2.4	Ld 療法の副作用の重症度の評価	22
2.2.5	解析方法	22
2.3	解析結果	23
2.3.1	治療開始時の患者背景の比較	23
2.3.2	レナリドミド開始用量の比較	25
2.3.3	病型分類および病期分類	26
2.3.4	前治療歴	27
2.3.5	Ld 療法の治療効果	29
2.3.6	Ld 療法の副作用の重症度	30
2.3.7	血中濃度の比較	36
2.3.8	血中濃度/投与量比の比較	37
2.4	考察	38
2.5	小括	41
総括		42
謝辞		43

参考文献	44
supplementary information	53

序論

多発性骨髄腫は、血液細胞の中のリンパ球のひとつである B 細胞より分化した形質細胞の単クローン性の増殖とそこから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の一つである (1)。

わが国における 2015 年の多発性骨髄腫の推定罹患数は 7,130 人、推定罹患率は 10 万人中 5.6 人 (男性 6.0 人、女性 5.2 人) で、これは全悪性腫瘍 10 万人中 711.2 人の 1%未満、同じ血液腫瘍の白血病 10 万人中 9.7 人 (男性 11.6 人、女性 8.0 人) の約 1/2、悪性リンパ腫 10 万人中 23.7 人 (男性 26.6 人、女性 21.0 人) の約 1/4 程度である (2)。多発性骨髄腫の罹患率には、人種差も認められており、わが国を含むアジア人の罹患率は、欧米白人の罹患率よりも低いと推定されている (3)。2010 年までは死亡者数が年々増加傾向であったが、それ以降はほとんど変化していない。2000 年以降は 75 歳以上の高齢者の死亡者数が増加しており、人口 10 万人中の推定死亡率は 1980 年以降ほとんど変わっていないことから、骨髄腫死亡者数の増加は高齢者人口の増加を反映していると考えられる (2)。

骨髄腫細胞は骨髄中で増殖するため、正常な血液細胞の生産ができなくなり、貧血や易感染性、出血傾向など様々な症状が生じる。さらに、骨髄腫細胞から破骨細胞を活性化する macrophage inflammatory protein-1 α および MIP-1 β などの因子が分泌されるため (4)、骨病変が生じ、病的骨折が起こりやすく生活の質を低下させる。骨髄腫細胞が産生する単クローン性の免疫グロブリンは M 蛋白と呼ばれ、血清中および尿中の M 蛋白は、血液の粘稠度の上昇や、腎機能障害を引き起こす (Fig. 1)。

International myeloma working group (IMWG) が提唱する多発性骨髄腫の治療開始の基準となる臓器障害として、高カルシウム血症 (C)、腎障害 (R)、貧血 (A)、骨病変 (B) があり、これらの頭文字をとって CRAB 症状と呼ばれる (5)。骨髄腫細胞によって破骨細胞が活性化され、骨吸収亢進にて溶骨性病変を呈する。骨痛が多くみられる部位として腰部、背部、胸部、四肢などがある。この中でも腰痛を訴える患者が最も多く、腰椎 X 線写真で圧迫骨折が認められ、骨髄腫と診断されることも多くみられる。骨粗鬆症、骨折を含めた X 線上の溶骨性病変は、76~77%の骨髄腫患者に認められ (6)、骨痛は初診時に 58%の患者に認められる (7)。近年では高解像度 CT、PET/CT、MRI にて骨痛を伴わない微小な溶骨性病変 (skeletal-related events, SRE) を検出できるようになり、2014 年に改訂された診断基準では治療介入の基準となっている (3)。骨関連事象は疼痛、運動機能障害等を引き起こし、QOL (quality of life) を低下させるので、SRE 対策は骨髄腫の補助療法として重要である。また、破骨細胞が活性化され、骨吸収が亢進することにより高カルシウム血症が引き起こされる。約 10%の初発の多発性骨髄腫患者で、11 mg/dL 以上の高カルシウム血症が認められるという報告もある (8)。多発性骨髄腫では診断時にヘモグロビン (Hb) 10 g/dL 未満の貧血を約 54%に認め、経過中ほぼすべての症例で貧血を呈する (8)。骨髄腫細胞の骨髄浸潤、腎障害により貧血が起こると考えられているが、その他骨髄腫細胞から産生される赤芽球アポトーシス誘導因子によって貧血が起こるともいわれている (9)。腎障害は、M 蛋白による尿細管障害 (骨髄腫腎) や骨髄腫細胞の直接浸潤、高カルシウム血症、沈着した M 蛋白がアミロイド変性し、糸球体および尿細

管障害をきたす腎アミロイドーシスなどが原因で起こる (10)。これらの症状以外にも、多発性骨髄腫では液性免疫不全によって、呼吸器感染症などを繰り返す易感染性が起こる (11)。まれな合併症であるが、過粘稠度症候群もみられる (12,13)。このように多発性骨髄腫には多くの症状がみられることが明らかになっている。

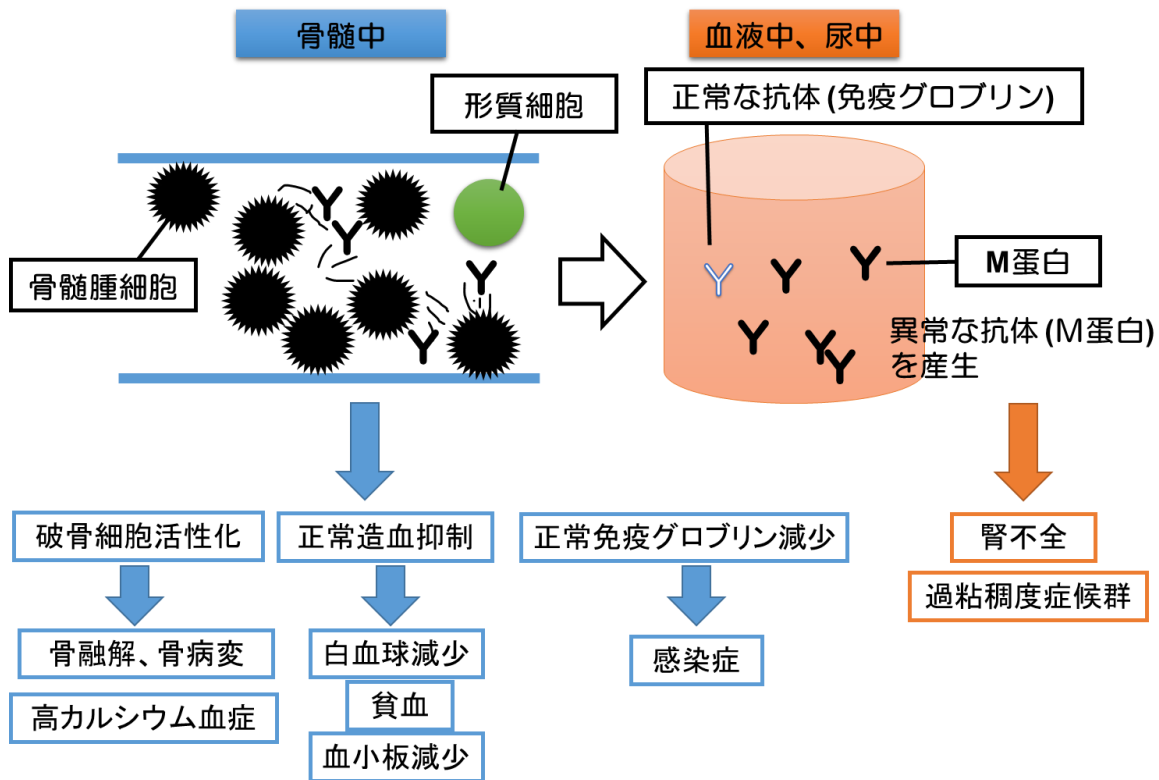


Fig. 1. Pathology of multiple myeloma

Normal plasma cells in the bone marrow produce antibodies (immunoglobulins). However, multiple myeloma cells, malignant plasma cells, in the bone marrow prevents the production of normal antibodies and produces abnormal antibodies, called M proteins. Myeloma cells and M proteins develop various pathological conditions including osteolysis, myelosuppression, infection, and renal failure.

新規薬剤の1つである免疫調節薬のレナリドミドは、多発性骨髄腫の治療に現在最も汎用されている薬剤の1つである。レナリドミドの薬理作用として、免疫学的抗腫瘍効果、直接的抗腫瘍効果効果が認められている。免疫調節薬の特徴の1つにT細胞の活性化作用がある。

初期の腫瘍排除に関わるのは自然免疫担当細胞であるNK (natural killer) 細胞であるが、獲得免疫のT細胞系の機能不全が腫瘍の進展に関わることも知られている (14)。T細胞は常に他の細胞との相互作用の中で免疫応答の誘導、制御を実行する。この情報伝達手段に用いられる第一の情報、T細胞レセプター (T-cell receptor : TCR) によってT細胞内に伝わる抗原特異性に関するものであり、そのシグナルを第一シグナルと呼ばれる。また抗原特異性のない第二シグナルがT細胞には同時に伝えられ、このシグナルにより細胞増殖、サイトカイン産生、細胞死、不応答の獲得といったT細胞の活性化、不活化が決められる。この第二シグ

ナルに関与する分子群を補助シグナル分子と呼ぶ。これまでに数多くの T 細胞上の補助シグナルレセプターが同定されており抗原提示細胞 (antigen-presenting cell : APC) などに発現されているそれぞれに特異的なリガンドとの結合により T 細胞への補助シグナルを伝達する。補助シグナルには機能的に刺激性補助シグナルと、抑制性補助シグナルがあり、それぞれ TCR を介した抗原特異的なシグナルを正 (増幅) と負 (抑制) にコントロールする。第二シグナルの概念は、もともと B 細胞の活性化のメカニズムとして提唱されたものである (15) が、T 細胞では CD28 に代表される刺激性補助シグナルの機能解析の中で発展した (16,17)。すなわち T 細胞の抗原認識の際に TCR を介するシグナルに加えて活性化された APC 上に発現される補助シグナルリガンドと T 細胞上の補助シグナルレセプターとの相互作用により、T 細胞の増殖、サイトカイン産生、機能分化などが起こるといえる。しかし、第二シグナルがなく、第一シグナルのみが入った場合には反応しないか、むしろ第一シグナルを入れた抗原に対して、再び十分なシグナルが入っても反応しないというアナージー状態を招く。さらにアポトーシスによる細胞死により抗原特異的クローンの消失が起こることもある。現在までに多くの T 細胞補助シグナルリガンド、レセプターが知られている。補助シグナルレセプターの主なメンバーは CD28 ファミリー分子群 (18) と tumor necrosis factor receptor (TNFR) 群である (19)。一方、CD28 ファミリー分子群のリガンドは同じ免疫グロブリンファミリー分子である B7 ファミリー分子群 (CD80/CD86)、TNFR 群のリガンドは tumor necrosis factor (TNF) ファミリー分子群である。その他の分子を含めると現在のところ 30 種類以上の補助シグナルレセプター、リガンドの組み合わせが報告され、それぞれ、刺激性、あるいは抑制性シグナルを T 細胞に伝達する。これらの補助シグナル機能は互いに重複しつつもさまざまな免疫応答の中で重要な働きをしているが、なぜこのように多くの補助シグナルが必要であるかについてはいまだ十分な理解は得られていない。たとえば代表的な刺激性補助シグナルレセプター CD28 にはリガンド結合後に phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 キナーゼ) や interleukin-2 inducible T cell kinase、lymphocyte-specific protein tyrosine kinase p56 などのキナーゼや growth-factor receptor-bound protein (Grb) -2 や Grb-2-related adaptor protein などの Grb-2 ファミリー分子アダプター分子が結合、活性化され、それぞれの標的分子のリン酸化による nuclear factor-kappa B (NF- κ B)、nuclear factor of activated T cell、activator protein-1 などの転写因子の活性化、核移行にいたる一連のチロシンリン酸化カスケードの引き金が引かれる (18)。

上記の通り、T 細胞は、共刺激分子である CD28 と抗原提示細胞上の B7 (CD80/CD86) の結合による共刺激シグナルによって活性化されるが、レナリドミドは B7 非依存的に T 細胞上の CD28 を活性化することで、下流の NF- κ B 経路を活性化する。これにより、インターロイキン (interleukin : IL) -2、インターフェロン γ (interferon : IFN- γ) 等の Th1 サイトカインの産生・分泌が亢進され、CD8⁺細胞障害性 (キラー) T 細胞、CD4⁺ヘルパー T 細胞を活性化する (20-22)。レナリドミドによるキラー T 細胞の活性化の他の機序として、Foxp3 の転写抑制を介した制御性 T 細胞 (regulatory T cell : Treg) の抑制効果も想定されている (23)。Treg の増加は、多発性骨髄腫の予後不良と関連することが報告されており (24)、レナリドミドの Treg 抑制効果は抗腫瘍効果の一つと考えられる。しかし、レナリドミド投与後に末梢血中の Treg が増加する報告もあるため (25)、レナリドミドの Treg 抑制効果はまだ推測に過ぎない。さらに、免

免疫調節薬の重要な作用機序に NK 細胞の誘導効果がある。免疫調節薬の直接的な NK 細胞増殖の報告はなく、ヘルパーT 細胞の IL-2 産生亢進によって、二次的に NK 細胞が増殖し、抗体依存性細胞障害活性を増強することが想定されている (26)。さらに、レナリドミドは、抗原特異的な NKT 細胞の増殖を誘導し、IFN- γ の産生を促進することも明らかになっている (27)。このような免疫調節作用は免疫調節薬の間で多様性があり、レナリドミドの T 細胞の活性化はサリドマイドの 100~1000 倍と想定されている (28)。また、レナリドミドは骨髄腫細胞に対して G1/S 期における細胞周期停止効果を発揮し、カスパーゼ 3、8、9 の活性化を伴うアポトーシスを誘導する (29-31)。レナリドミドの骨髄腫細胞の増殖抑制効果、アポトーシス誘導効果には、NF- κ B の不活性化とアポトーシス抑制分子の発現低下効果が影響していると考えられている (29)。

第一世代の免疫調節薬と呼ばれるサリドマイドには、胎児の四肢や耳などに発達異常をもたらすことが判明し (32)、一時市場から撤退した。その後の研究において、サリドマイドが多発性骨髄腫に効果があることが認められ (33)、再び医薬品として認可されるようになった。近年の研究により、サリドマイドの標的分子が、セレブロン (cereblon : CRBN) であることが発見された。多発性骨髄腫に対する抗腫瘍効果が CRBN を介した作用である (34) と同時に、催奇形性の原因も CRBN であることが発見された (35)。CRBN は、CRL4^{CRBN} と呼ばれる cullin 4 (CUL4) - regulator of cullins 1 (Roc1) - damaged DNA binding protein 1 (DDB1) - CRBN の複合体である E3 ユビキチンリガーゼの構成成分であり、CRBN はその複合体の中で基質受容体として働くことが明らかになっている。CRBN による基質のユビキチン・プロテアソーム系分解が発達に関係しているとされているが、サリドマイドなど免疫調節薬により、この分解が阻害されることが報告されている (35)。この阻害が、催奇形性の要因である。また、免疫調節薬が CRBN と結合することで、基質の変化が起こり、ikaros family zinc finger (IKZF) 1、3 が CRBN の基質として認識されるようになる (Fig. 2) (36)。IKZF3 はインターフェロン調節因子 4 (interferon regulatory factor 4 : IRF4) の発現の調節を行っており、IRF4 は腫瘍細胞の増殖や生存に必要ながん遺伝子である *myc* のポジティブフィードバックをもたらす多発性骨髄腫特有な異常な遺伝子発現プログラムにおいて重要な役割を示す (37)。さらに IKZF3 は、T 細胞や NK 細胞の増殖や活性化に関与する IL-2 の転写の抑制作用も示す。よって、免疫調節薬による IKZF3 の分解が、IL-2 の転写、生成の増加を起こしていることが明らかになった。さらに CRBN をノックダウンすることで、免疫調節薬による炎症性サイトカインである TNF- α の産生抑制効果が減少することも報告されている (34)。

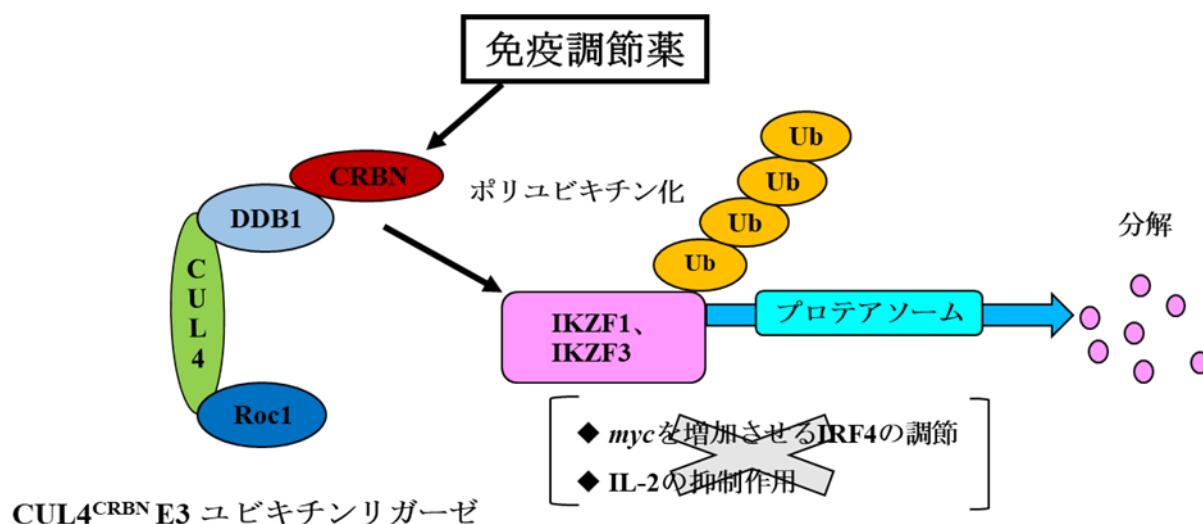


Fig. 2. Degradation by the ubiquitin-proteasome system in the presence of immunomodulatory drug

When immunomodulatory drugs bind to CRBN, the target substrate is different from when it is unbound. Transcription factors IKZF1 and IKZF3 are recognized as substrates, and these are degraded by the ubiquitin-proteasome system. IKZF1 and IKZF3 play an important role in B cell differentiation and are also highly expressed in multiple myeloma cells. IKZF3 is involved in the increase of *myc* because IKZF3 regulates the expression of IRF4 and IRF4 positively feeds back the oncogene *myc*. Furthermore, IKZF3 also suppresses the transcription of IL-2, which is involved in the activation of T cells and NK cells.

CUL: cullin, CRBN: cereblon, Roc: regulator of cullins, DDB: damaged DNA binding protein, Ub: ubiquitin, IKZF: ikaros family zinc finger, IRF: interferon regulatory factor, IL: interleukin.

レナリドミドもサリドマイドの誘導体であり、妊娠カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験で催奇形性が報告されていることから、ヒトでも可能性が否定できないため、適正管理手順（レブメイト®）により、厳格に管理されている。その他の重大な副作用として、レナリドミドの添付文書には警告の形で深部静脈血栓症（6.2%）、肺塞栓症（3.0%）が記載されている。IMWG ガイドラインでも多発性骨髄腫におけるサリドマイド/レナリドミド投与に関連する血栓症予防が以下のように記載されている。骨髄腫の患者は、がん患者の中でも血栓塞栓症（venous thromboembolism : VTE）のリスクが最も高く、サリドマイドやレナリドミドのような経口投与の免疫調節薬によって、そのリスクがさらに高くなる（38）。IMWG によるガイドラインは、リスク評価モデルに基づく予防法を提唱している。がん患者の VTE 発症リスクは 7%を超えるが、骨髄腫の患者では、血栓症発症リスクが最も高い（39）。サリドマイドやレナリドミドのような経口の免疫調節薬によってさらに発症リスクが高くなる（38）。IMWG による以下のガイドラインは、リスク評価モデルに基づく予防法を提唱している。これまでに無作為化臨床試験による明らかなデータが存在しないために、一般的な見解やこれらの疑問を解決するためにデザインされた試験ではないが、現時点で存在するデータに基づき作成されている（38）(Supplementary Table 1)。治療決定は、治療の種類および患者個人のリスク因子に基づき決定する必要がある（38）。骨髄腫患者における VTE 個別のリスク因子としては、肥満

(BMI 30 kg/m² 以上)、VTE の既往、中心静脈カテーテルあるいはペースメーカーの使用が、また基礎疾患として心疾患、慢性腎疾患、糖尿病、急性感染症が、環境要因として臥床、手術、全身手術、麻酔、外傷が挙げられている。さらに薬剤治療ではエリスロポエチン、血液凝固障害の薬が、骨髄腫関連のリスク因子としては骨髄腫と診断されていること、過粘稠度症候群が挙げられている。また骨髄腫治療はすべてが高リスク因子であると考えられているが、特に高用量デキサメタゾン、ドキシソルビン、多剤併用化学療法が挙げられている。血栓症予防の種類を検討するにあたり、個別および骨髄腫関連のVTE リスクを考慮する必要がある。リスク因子がない、あるいは1つある場合、アスピリン 81~325 mg を1日1回投与することが推奨される。リスク因子が2つ以上ある場合、低分子ヘパリン (low-molecular-weight heparin : LMWH, エノキサパリン 40 mg を1日1回相当) または規定用量のワルファリン投与 (国際標準化比 : 2~3 を目標) が推奨される (38)。一方で、レナリドミドに関しては、レナリドミド単剤投与中の患者には抗凝固療法は推奨しない (40)、レナリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法 (41)、メルファラン (42) またはドキシソルビン (43) 投与中の患者には、アスピリンを推奨とされている。また、リスク因子が多くとも1つである場合には、高用量デキサメタゾン投与中の患者には LMWH または規定用量のワルファリンを推奨している (38)。なお、次の症状が認められた場合、VTE の発症が疑われるため速やかに主治医に連絡するよう指導することとされている (38)。つまり、皮膚の発赤、四肢または胸部の疼痛、息切れ、心拍数増加等である。

多発性骨髄腫は、現在でも根治不能な悪性腫瘍であるが、その予後は改善しつつある。1971年から1996年までに多発性骨髄腫と診断された患者群と、1997年から2006年までの間に診断された患者群の生存期間の中央値を比較したところ、29.9ヶ月から、44.8ヶ月に延長したという報告がある (44)。多発性骨髄腫の治療は、1960年代にメルファランが導入され生存率の向上がみられた (45)。1996年に自家末梢血幹細胞移植が行われるようになり、大量化学療法の投与が可能になった (46)。その後、新規薬剤の一つ、サリドマイドの有効性が報告された (33)。ボルテゾミブと高用量デキサメタゾン療法との比較では、奏効率は、38%と18%で有意に改善を認めた (47)。さらに、レナリドミドにおいては、新規の多発性骨髄腫患者において高用量のデキサメタゾンとの併用において、91%の奏効率を認めた (41)。生存期間の中央値の延長には新規薬剤の登場による影響も大きいと考えられる。2008年ごろまでは65歳以下で生存期間の延長を認めており、高齢者での延長はわずかとされていたが (48)、近年は、65歳以上の患者で生存期間の延長が報告されるようになっている (49)。多発性骨髄腫は、高齢者に増加傾向を認めていることから、新規薬剤の登場により多くの骨髄腫患者の生存期間の延長に寄与していると考えられる。

また、高齢者の患者では、骨粗鬆症や骨折のリスクも高いため、社会的「寝たきり」の前段階として注目されている「frailty: フレイル」も重要な問題となる。「frailty」を日本語に訳すと「虚弱」や「老衰」、「脆弱」などを意味する。日本老年医学会は高齢者において起こりやすい「frailty」に対し、正しく介入すれば戻るという意味があることを強調したかったため、多くの議論の末、「フレイル」と共通した日本語訳にすることを2014年5月に提唱した (50)。フレイルは、厚生労働省研究班の報告書では「加齢とともに心身の活力 (運動機能や認知機能

等) が低下し、複数の慢性疾患の併存などの影響もあり、生活機能が障害され、心身の脆弱性が出現した状態であるが、一方で適切な介入・支援により、生活機能の維持向上が可能な状態像」(51)とされており、健康な状態と日常生活でサポートが必要な介護状態の中間を意味する。多くは、フレイルを経て要介護状態へ進むと考えられているが、高齢者は、フレイルの一番のリスクである加齢に伴い、特に発症しやすいことがわかっている。糖尿病を始めとする生活習慣病においては、カロリー制限等、食事面の制限が中心になっている一方、フレイル予防には、高齢者でも良質の蛋白を摂取することの重要性が指摘されており、実際、後期高齢者では食事摂取量の多い人がより健康であることを鑑みると、食事の問題もある年齢・時期を境に転換が必要なのかもしれない。高齢者が増えている現代社会において、フレイルに早く気づき、正しく介入(治療や予防)することが大切である。これらのことから、高齢者の多発性骨髄腫患者ではフレイルの評価も重要になる。

Palumbo らの報告によると、高齢者の多発性骨髄腫患者を年齢や、合併症、認知機能、健康状態をもとに fit、intermediate fitness、frail の3群に分類したところ、frail 群は、3年全生存期間が有意に不良であり ($p<0.001$)、1年後の治療中断割合が有意に高率 ($p<0.001$) であった(52)。Frail では治療が中断されると、内容を変更して治療を継続することが困難であると思われる。よって、一つの治療を長期間継続できることが高齢の多発性骨髄腫患者において QOL を維持しながら生活する上で重要であると考えられた。

近年、移植非適応の多発性骨髄腫患者を対象とした免疫調節薬の一つであるレナリドミドの長期間投与の有益性が報告された(53)。初発の多発性骨髄腫患者を対象に、標準療法である MP 療法(メルファランとプレドニゾロンの併用療法)より全生存期間が優れていた MPT 療法(メルファラン、プレドニゾロン、サリドマイドの併用療法；サリドマイドはわが国では、再発・難治性多発性骨髄腫の適応のみ)と、レナリドミドの治療法の一つである Ld 療法(レナリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法)の比較試験が行われた。対象患者は、病勢進行まで Ld 療法を継続する継続 Ld 群と、18 コース Ld 療法を行う Ld18 群、12 コース MPT 療法を行う MPT 群に割り付けられた。解析の結果、無増悪生存期間が継続 Ld 群において、Ld18 群、MPT 群よりも有意に良好であった。このことから、Ld 療法を長期間継続することが望ましいと考えられた。

しかし、治療効果に優れた内服薬で外来でも治療可能である Ld 療法が開始されても、継続できずに治療を中断する症例もみられる。レナリドミドの排泄経路は主に尿中であることから(54)、腎排泄型薬物と考えられる。よって、腎機能に応じたレナリドミドの投与量の調節が推奨されているが(55)、調節されているにもかかわらず治療の継続が困難になることがある。当院、地域医療機能推進機構京都鞍馬口医療センターにおいて、Ld 療法を開始された患者を確認したところ、66.7%の患者においてレナリドミドの投与量減量や、Ld 療法の治療中断が行われていたことが明らかとなった。

ところで、外国人におけるレナリドミドの薬物血中濃度時間曲線下面積(area under the curve : AUC)と Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 における Grade 3 および 4 の好中球減少と血小板減少が相関することが報告されており(56)、我が国の多発性骨髄腫患者においても、レナリドミドの AUC が Grade 3 および 4 の副作用発現の指標

になり得ることが報告されている (57)。すなわち、レナリドミドの AUC を評価して、AUC 値に基づいて用法用量を調整することで副作用を軽減できる可能性が示唆されている。しかしながら、実際の臨床現場において AUC を測定するために複数回採血を実施することは困難である場合も多い。そこで、より実用性の高い方法として、AUC の代替パラメータを考えた。

製薬企業が提供する資料ではあるが、レナリドミド 25 mg を再発・難治性多発性骨髄腫患者に反復投与した時の最高血中濃度到達時間 (time to maximum concentration : Tmax) の中央値は 0.97 時間 (0.45-1.50)、半減期は 3.26 ± 1.02 時間とされている (54)。すなわち、薬物動態学的な視点から、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度は消失相に入っていると判断することが可能であり、以上のことから、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度が AUC の代替として用いることが可能であると考えた。

本研究では、Ld 療法の治療中断を回避して長期間治療を継続できることが患者の QOL を保ちながら生活する上で重要と考え、その継続の妨げとなり得る Ld 療法の治療中断を引き起こす要因を明らかにすることを目的とした。第 1 章では、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度に及ぼす要因について調査を行った。第 2 章では、Ld 療法を継続できた群と継続ができなかった群におけるレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度や経ロクリアランスなどの比較解析を行い、継続ができなくなる要因について調査を行った。

第1章 レナリドミドの血中濃度に影響を及ぼす要因

1.1 緒言

多発性骨髄腫の治療薬の一つである免疫調節薬のレナリドミドは、前述の通り、サイトカインの産生調節や腫瘍細胞の増殖抑制効果などを介して抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。これらの薬理作用に基づき、レナリドミドは2008年に再発・難治性の多発性骨髄腫の希少疾患用医薬品として指定され、その後、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験および国内Ⅰ相臨床試験において、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法の有用性が確認されたことから(58-60)、2010年に再発・難治性の多発性骨髄腫を効能・効果として承認された。さらに、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験および国内第Ⅱ相臨床試験においてもレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法の有用性が認められたことから(53, 61)、2014年に未治療の多発性骨髄腫患者を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として承認された。

レナリドミドは通常1コース28日間の間、21日間連日投与される投与スケジュールであるが、当初、1回40mgのデキサメタゾンを4日間連日投与し、これを1コースの間に3回繰り返す高用量のデキサメタゾン(40mg×4×3:480mg)が併用されていた。その後、1コース間にデキサメタゾン40mgを週に1回、計4回投与する低用量のデキサメタゾン(40mg×4:160mg)の併用療法が高用量のデキサメタゾンの併用療法と比較した研究結果が発表された(62)。その内容は、1年以内の2回目の中間解析の時点で、低用量デキサメタゾンの併用群では全生存率が96%であったのに対して、高用量デキサメタゾンの併用群では86%であり、有意な差が認められたというものであった。安全性を比較したところ、4コース以内に認めたGrade3以上の副作用は、高用量併用群で52%に見られたのに対して、低用量併用群では35%と有意に低い結果であった。よって、これらの結果からレナリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法の方が高用量デキサメタゾンの併用療法よりも安全性が高く、早期死亡も回避できることが明らかになった。現在ではレナリドミドと低用量のデキサメタゾンの併用療法(Ld療法)が一般的な治療方法の一つとなっている。

レナリドミドは主に未変化体が尿中に排泄される薬剤であることから、腎排泄型薬物と考えられる(54)。また、腎機能の低下に伴い、レナリドミドの経ロクリアランス、腎クリアランスが減少することが外国人のデータとして認められており(55)、我が国の添付文書には腎機能障害に応じたレナリドミドの開始用量の目安が明記されている(54)。

多発性骨髄腫患者は高齢者に増加傾向を認める。そのため、フレイルの患者も多く存在することが考えられる。フレイルの患者では、治療を中断した場合、次の新たな治療方法に変更することが困難な場合が多いと考えられる。そのため、これらの患者では開始した一つの治療法をできるだけ長く継続できることが望ましい。しかし、Ld療法を開始されても治療を中断する症例が存在する現状が確認された。当院において、Ld療法を開始された再発・難治性の多発性骨髄腫患者15例のうち、66.7%にあたる10例が投与中止や投与量の減量が必要とされた。投与中止や減量はいずれの症例でも2コース以内に認められていた。15例中5例は

レナリドミドの減量が行われ、5例は投与が中止された。減量、中止に至った副作用は倦怠感や、肝機能障害などであり、出現した副作用の70.0%はGrade 3であった。そこで、Ld療法を中断せずに長期間継続するためには、治療の中断が引き起こされる要因を明らかにすることが重要と考えた。

序論で述べた通り、レナリドミドのAUCは重篤な副作用の発現と相関していることが明らかになっている(56,57)。よって、その代替と考えられるレナリドミド服用3時間後の血中濃度とLd療法の治療中断の間に何らかの関係が存在することが考えられた。

そこで、第1章では、レナリドミド服用3時間後の血中濃度測定を行い、血中濃度が影響を受ける要因について調査を行った。血中濃度と推定クレアチニンクリアランス (estimated creatinine clearance: eCLcr) との関係を解析した。また、eCLcrを正常な腎機能、中等度の腎機能障害、重度の腎機能障害の3群に分けて、それぞれの血中濃度と投与量の関係の調査も行った。

1.2 研究内容

1.2.1 対象患者

対象患者は、当院において、2013年5月から2017年2月の期間にLd療法を開始された再発・難治性の多発性骨髄腫患者31例とした。入院患者、外来患者ともに対象とした。Ld療法は、レナリドミドを21日間連日服用し、7日間休薬、デキサメタゾンには週に1回服用する、1コース28日間の投与スケジュールであった。研究の同意を得られたが、レナリドミドを連日服用されていない患者、効果判定の不可能な患者の2例は研究対象から除外した。

1.2.2 採血方法

レナリドミドの血中濃度の採血は、初回Ld療法開始7日目に行った。対象患者に外来患者も含まれていたため、初回治療開始後1週間後の来院は一般的と考えられ、初回治療開始7日目を採血日と設定した。採血時間は、レナリドミド服用3時間後とした。レナリドミドの半減期は約2~3時間と短く(54)、血中濃度のトラフ値の測定は不適と考えられた。また、レナリドミドのTmaxは個人差が大きく(63, 64)、Tmaxでの採血も困難であると考えられた。そこで、いずれの患者もTmaxが3時間以内にみられていたため、消失相に入っていると考えられるレナリドミド服用3時間後を採血時間と定めた。

入院患者では、レナリドミドは必ず看護師によって服用直前に患者のところに配薬されて、服用を確認することとなっていたため、Ld療法開始7日目のレナリドミドの服用時間を看護師に確認し、3時間後に採血を依頼した。外来患者では、初回Ld療法開始時は次回の外来受診日を服用開始7日目にしていただくように処方医に協力をしてもらい、薬剤交付時に服用7日目(次回受診日)は服用3時間後に採血を行う旨を患者に伝えた。同時に、患者にレナリドミドの服用予定時間を確認し、その3時間後に院内で採血できるように来院時間を設定させていただいた。服用7日目に来院された際、レナリドミドの服用時間を患者に確認し、その3時間後に採血を行った。なお、いずれの患者もレナリドミドの服用時間は採血するため朝に統一してもらうことも処方医に協力をしていただいた。レナリドミドは院内薬局のみで調剤される薬剤であるため、レナリドミドが処方される外来患者の処方薬はすべて院内処方であった。そのため、対象のすべての外来患者に説明が可能であった。

また、レナリドミドは、高脂肪食摂取後の服用でAUCおよび最高血中濃度(maximum concentration: Cmax)の低下が認められているため(65)、食事を摂取されていない状態でレナリドミドを服用いただき、採血を行うまで食事を控えていただくよう患者に協力を依頼した。採血前にも患者に食事を摂取されていないか必ず確認を行った。外来患者も含めて対象患者はいずれも、起床後からレナリドミド血中濃度測定の採血までの間に食事を摂取はされていなかった。

採血後は速やかに、4℃下、1670×gで10分間遠心分離し、血漿成分のみを取り出し、血中濃度を測定するまで-80℃にて保管しておいた。

1.2.3 HPLC-UV 法

レナリドミドの血中濃度は、高橋らの報告 (66) による測定方法を参考にして HPLC-UV 法を用いて測定した。方法は以下の通りである。

内標準物質として 50 µg/mL のアテノロールを含むアセトニトリル 50 µL と、アセトニトリル 5 mL を 100 µL の血漿に添加し、その混合液を 1 分間当たり 300 サイクルで、20 分間振とうした。1630×g で 20 分間遠心分離した後、上清 4 mL を分取し、50°C の窒素気流下にて蒸発乾固させた。残留物を、移動相 (50 mM リン酸緩衝液 (pH=2.5): アセトニトリル=95:5) に溶解した。このサンプルを、Mini-UniPrep Syringeless Filter (0.45 µm, ポリテトラフルオロエチレン; GE Healthcare, イギリス) を用いて濾過したのち、カラム (Inertsil ODS-III, 5 µm, 250×400 min i.d.; GL Science, 東京) を用いて高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography : HPLC) の装置に注入した。吸光度は、UV 検出器を用いて波長 220 nm で測定した。

レナリドミドの血中濃度の測定に関しては、日間および日内変動が 5% 以内であることを確認している。それぞれの患者における血漿サンプルを複数回測定し、平均値を使用することで本研究の正確性を確保していた。

1.2.4 レナリドミドの血中濃度/投与量比と腎機能の相関関係および血中濃度と投与量の相関関係

レナリドミドの経ロクリアランスの逆数の指標となる、血中濃度/投与量比 (concentration/dose : C/D) と eCLcr の相関関係を解析した。さらに、正常な腎機能 (eCLcr ≥ 60 mL/min)、中等度の腎障害 (30 ≤ eCLcr < 60 mL/min)、重度の腎障害 (eCLcr < 30 mL/min) に血中濃度を分類し、レナリドミドの投与量との相関関係も解析した。

1.2.5 倫理的配慮

本研究は、臨床研究倫理指針およびヘルシンキ宣言に準拠し、当院 (IRB number : H25.04.11) および京都薬科大学 (IRB number : 13-07) の倫理審査委員会の承認のもと行われた。医師より文書にて説明され、同意された患者が本研究に参加された。

1.2.6 解析方法

解析は、Excel® (統計演算プログラム (ystat2018) 使用)、EZR (67) を用いて行った。

正規分布を確認した後、レナリドミドの C/D 比と eCLcr の相関関係は、Pearson correlation coefficient を用いて解析を行った。レナリドミドの投与量と血中濃度の相関関係は、Spearman rank correlation coefficient を用いて解析を行った。有意水準は 5% とした。

1.3 解析結果

1.3.1 レナリドミドの C/D 比と、eCLcr の関係

レナリドミドの C/D 比と eCLcr は、解析の結果より負の相関関係にあることが明らかになった ($r=0.562$; $p=0.010$; Fig. 3)。腎機能が低下するにつれて、C/D 比が大きくなることが示された。C/D 比はレナリドミドの経口クリアランスの逆数の指標と考えられる。従って、腎機能が低下すると、経口クリアランスも低下している可能性が示唆された。よって、本解析結果より、レナリドミドの経口クリアランスは一部、腎機能の影響を受けることが確認できた。さらに、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度を用いた C/D 比が腎機能と逆相関していることから、服用 3 時間後は吸収過程が終了し、いずれも消失相に入っていたこともこの結果より確認することができた。

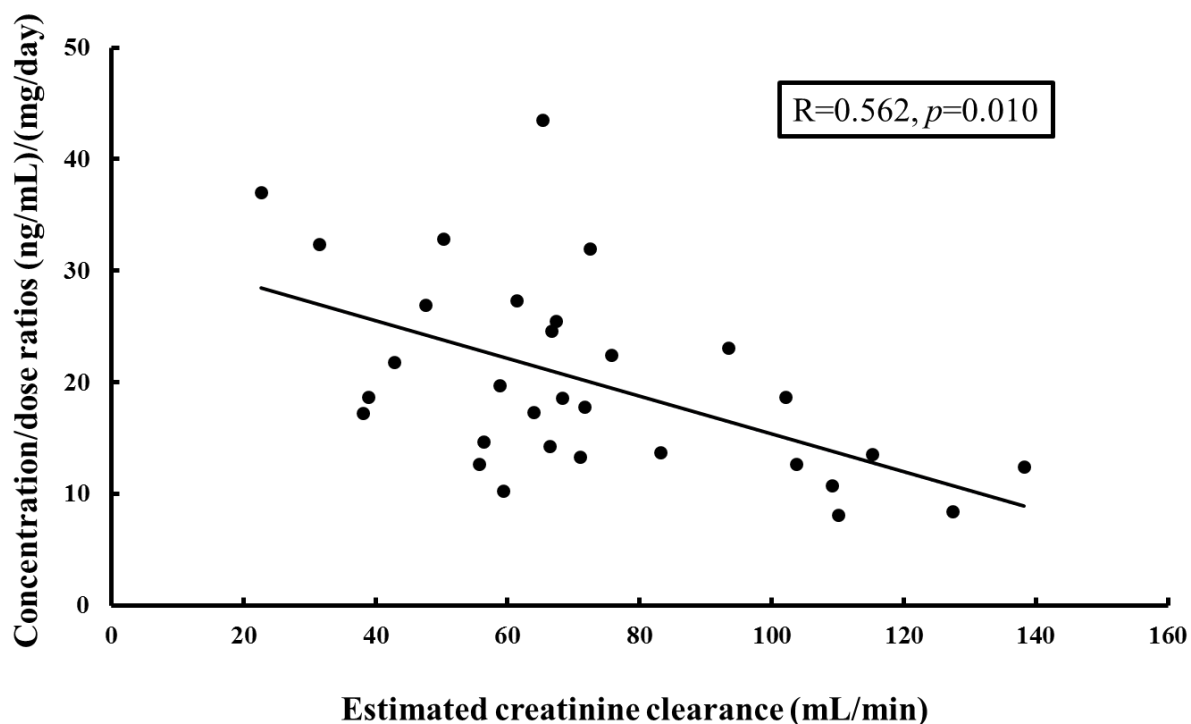


Fig. 3. Effect of kidney function on the plasma concentration/dose ratios of lenalidomide

The concentration/dose ratio was negatively correlated with estimated creatinine clearance (Pearson correlation coefficient).

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用

1.3.2 レナリドミドの投与量と服用3時間後の血中濃度の関係

次に、レナリドミドの投与量と血中濃度の相関関係を解析した。レナリドミドの開始用量は、主治医によって決定されていた。いずれの症例も、服用開始日から7日目の採血までレナリドミドの用量に変更はなかった。また、いずれの症例も、食事の影響を回避するために、起床時より採血までの間絶食の状態であり、採血時間はレナリドミド服用3時間後という同一条件下であった。

解析の結果、レナリドミドと血中濃度の間に相関関係は認められなかった ($r=0.331$; $p=0.154$)。投与量毎の血中濃度を Fig. 4 に示す。Fig. 4 の結果より、レナリドミド服用3時間後の血中濃度は個人間のばらつきが大きいことが示された。さらに、eCLcr が 60 mL/min 以上の患者 (○のマーカ) に注目したところ、25 mg 投与された患者同士を比べても、血中濃度に差が認められていたことが明らかとなった (202.4-560.9 ng/mL)。これらの結果より、レナリドミドの血中濃度は、腎機能以外にも影響を与える要因の存在が示唆された。よって、腎機能のみでは、血中濃度の予測は困難であることが明らかになった。

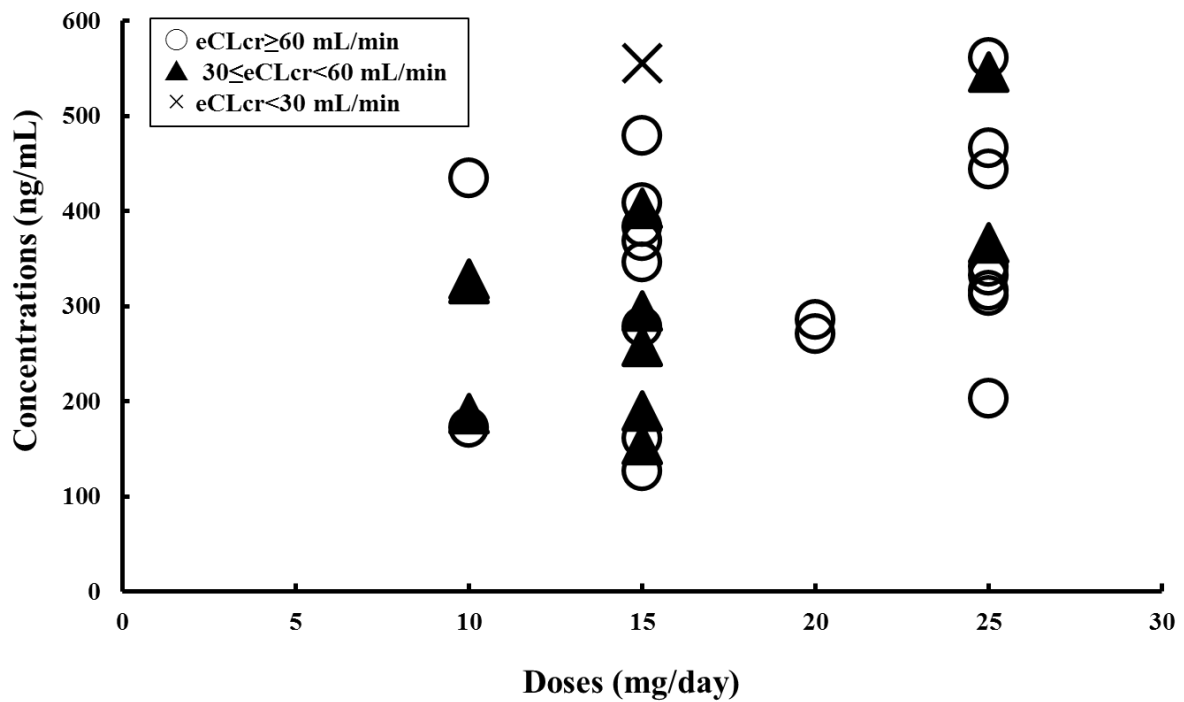


Fig. 4. Relationship between lenalidomide plasma concentration and dose

There was no correlation between lenalidomide plasma concentration and dose (Spearman rank correlation coefficient).

○: eCLcr \geq 60 mL/min, ▲: 30 \leq eCLcr $<$ 60 mL/min, ×: eCLcr $<$ 30 mL/min

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020). より引用

1.4 考察

第1章では、レナリドミドの C/D 比と eCLcr が負の相関を示すこと、また、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度は個人間のばらつきが大きく、腎機能が同程度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、血中濃度にはばらつきがあることが明らかになった。

健康成人において、レナリドミドは約 90.2%が尿中に排泄され、そのうち約 82%が未変化体であることが報告されている (54)。よって、レナリドミドは腎排泄型薬物と考えられている。また、外国人のデータより、腎機能の低下にともない、経口クリアランス、腎クリアランスの低下が報告されていることから (55)、レナリドミドは腎機能に応じた投与量の調節が推奨されている。本章の研究結果からも、レナリドミドの経口クリアランスに腎機能が一部影響していることが確認できた。また同時に、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度/投与量比が、腎機能と負の相関を示していた、つまり、経口クリアランスの逆数の指標と負の相関を示していたことから、3 時間後はいずれの症例においても消失相に入っていたことが確認できた。これはさらに、吸収相が終了して消失過程に入っていることも示しており、消失相のみでなく吸収相についても確認ができた結果であるといえる。レナリドミドの T_{max} はばらつきが大きいいため、ピーク値 (C_{max}) での血中濃度測定は困難であると考えられていたが、今回測定した 3 時間値は C_{max} に近く高い濃度での測定と考えられるため、比較的 AUC に相関している可能性も示唆された。

さらに、レナリドミドの血中濃度は投与量と相関しておらず、個人間のばらつきが大きいことも明らかとなった。eCLcr が 60 mL/min 以上の患者ではレナリドミドは 1 日 25 mg での投与されることが一般的であるが (54)、この条件下で Ld 療法を開始された患者間においても、血中濃度の最高値と最低値が 2 倍以上 (202.4~560.9 ng/mL) になることも明らかとなった。この結果から、レナリドミドの血中濃度には腎機能以外にも影響を及ぼす要因が存在することが示唆された。これまで、レナリドミドは主に腎機能を考慮して開始用量が決定されていたが、血中濃度の予測には、腎機能のみでは不十分である可能性が本研究結果より示唆された。

また、レナリドミド服用 3 時間後の採血は、外来患者においても通常を受診日と比べ特別なことをされたという実感はなかった様子であった。通常を受診日にも採血や検査が実施される際には、絶食下で来院されていたため、レナリドミド服用後も採血されるまで絶食していただくこと、また、受診予定時刻よりも早くに来院し採血されることも通常通りであったため、今回、研究に参加していただくにあたり患者側の特別な行動は認められなかった。よって、実臨床においても実現可能な手技であることも確認できた。AUC を求めて解析を行う重要性も考慮されたが、AUC を求めるためには複数回採血が必要となる (68)。しかし、外来の患者も対象に行うことを考えると、複数回の採血は実際の臨床では困難であると予測された。よって、今回は消失相に入っていると予想された服用 3 時間後、1 点の血中濃度測定を行うこととした。今回測定した服用 3 時間後は、C_{max} に近い濃度であることが予想され、AUC と相関している可能性が高いと考えられた。しかし、レナリドミドの AUC と C_{max} との関係についての報告はこれまでにみられていない。

一般的に体内動態として、血中濃度/投与量 C/D 比は経口クリアランスの逆数と相関することが知られている。しかし、この場合の「血中濃度」は、定常状態の平均血中濃度である。よって、今回測定したレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度より求められた C/D は、レナリドミドの経口クリアランスの逆数の指標と考えるべきであると判断した。レナリドミドの半減期は短く蓄積性もないとされている (54)。通常、投与間隔/消失半減期が 4 以上の場合、定常状態がないとされている (69)。レナリドミドにおいては投与間隔が 24 時間、消失半減期が 2~3 時間であることより (54)、投与間隔/消失半減期は 4 以上になることがわかる。このことから、レナリドミドには定常状態が存在しないと考えられる。これらより、服用日に関わらず同様の血中濃度を推移することが予想され、採血日は血中濃度への影響は少ないと考えられた。

1.5 小括

本章では、Ld 療法初回コース開始後 7 日目のレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度を測定し、以下の所見を得た。

1. レナリドミド服用 3 時間後の C/D 比は、eCLcr と逆相関を示した。よって、レナリドミドの体内動態には一部腎機能が影響していることが確認できた。
2. レナリドミド服用 3 時間後は、消失相に入っていることが示唆された。
3. レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度はばらつきが大きく、投与量と相関を示さなかった。また、腎機能によらずばらつきを認めており、血中濃度には腎機能以外にも影響を与える要因の存在が示唆された。

第2章 レナリドミドの投与量変更に影響を及ぼす要因

2.1 緒言

多発性骨髄腫が高齢者に増加傾向にあることから、高齢者でも QOL を維持しながら安全に長期間継続できるような治療が重要である。また、入院のみではなく外来での治療も可能であることも、高齢者の多発性骨髄腫患者では重要である。Ld 療法は、経口投与であり外来でも選択される多発性骨髄腫の治療法の一つである。移植非適応患者、65 歳以上の新規の多発性骨髄腫患者において、それまで標準療法とされていた MP 療法よりも全生存期間が優れていた MPT 療法と Ld 療法の比較試験が行われた (53)。その結果、PFS は Ld 療法を行った症例において有意に改善されており、さらに、Ld 療法を 18 コースされた患者よりも、病勢進行まで長期に治療継続された患者の方でより改善がみられていた。この結果から、Ld 療法はできるだけ長期間継続した方が良いことが示された。

第1章で、レナリドミドの投与量は一般的に腎機能障害に応じた投与量調節が推奨されているにもかかわらず、Ld 療法の治療継続の可否に影響すると考えられたレナリドミド服用3時間後の血中濃度は、腎機能以外にも影響を及ぼす要因が存在することが示された。そのため、腎機能のみを考慮した投与量設定では、Ld 療法の継続が困難になる可能性が示唆された。外来でも投与可能である内服薬の Ld 療法の治療の中断を回避し、できるだけ長期間治療継続が行えるようにするため、本章では、治療中断を引き起こす要因を明らかにすることを目的として、治療継続ができた患者と継続が困難となった患者における、患者背景の比較解析を行い、患者側の要因について調査した。さらに、治療効果および副作用の重症度や、レナリドミド服用3時間後の血中濃度と C/D 比についても比較を行った。

2.2 研究内容

2.2.1 対象患者

対象患者は、当院において、2013年5月から2017年2月の期間にLd療法を開始された再発・難治性の多発性骨髄腫患者31例とした (Fig. 3)。入院患者、外来患者ともに対象とした。Ld療法は、レナリドミドを21日間連日服用し、7日間休薬、デキサメタゾンに週に1回服用する、1コース28日間の投与スケジュールであった。

2.2.2 対象患者の振り分け

対象患者を2群に分類し比較解析を行った。2群は以下の通りである (Fig. 5)。

Ld療法初回3コース間にレナリドミドおよびデキサメタゾンが開始用量から変更のなかった患者23例を継続群に割り付けた。初回3コース間に、Ld療法の中断やレナリドミドの投与量変更、治療内容が変更された患者8例は、修正群に割り付けられた。修正群の内訳は、Ld療法の中断が4例、レナリドミドの減量が2例、増量が1例、治療内容の変更が1例であった。

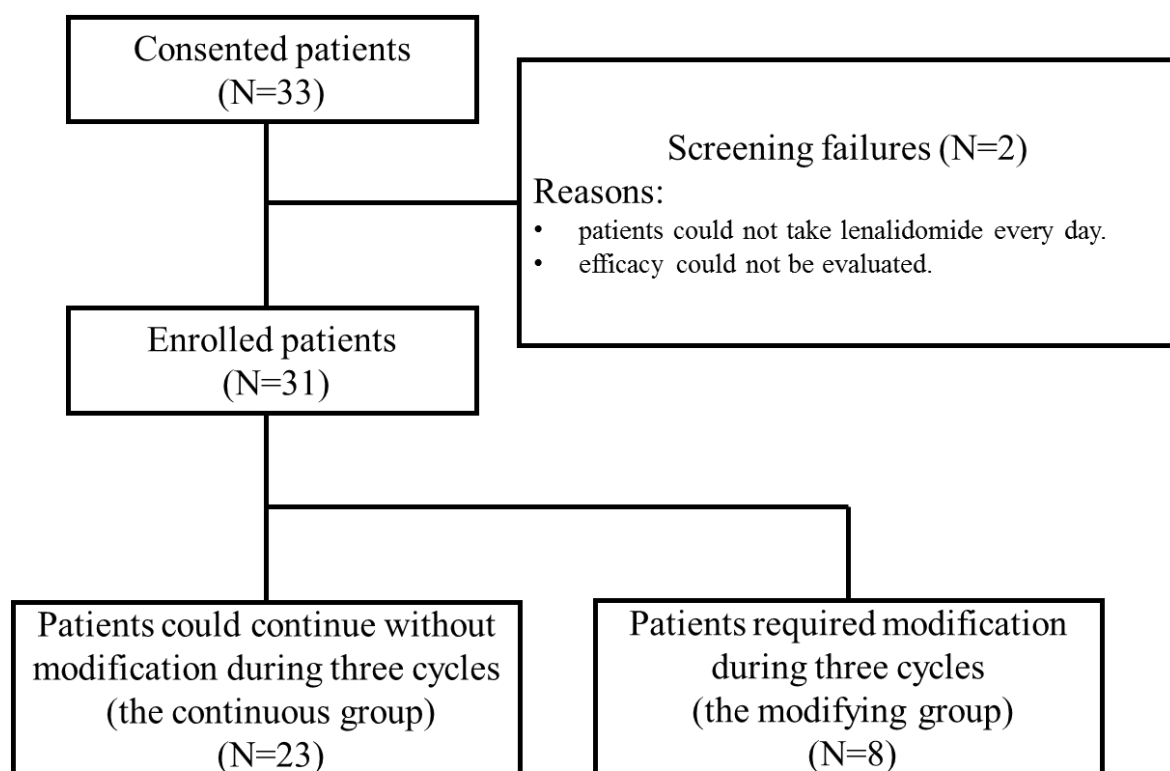


Fig. 5. Flowchart of patient enrollment

Thirty-three patients were initially recruited, and two patients were excluded. Twenty-three patients were included in the continuous group, and eight patients were included in the modifying group.

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用

2.2.3 Ld 療法の治療効果の評価

Ld 療法の治療効果は、主治医によって IMWG の基準 (Supplementary Tables 2, 3) に基づき評価された (70)。治療効果は、コース毎に評価されていた。本研究では、継続群では、3 コース中にみられた総合最良効果をその症例の治療効果として用いた。修正群では、治療内容が変更されるまでにみられた総合最良効果をその症例の治療効果として用いた。

2.2.4 Ld 療法の副作用の重症度の評価

Ld 療法の副作用の重症度は、CTCAE version 4.0 で医師および薬剤師が評価した。本研究では、継続群では、3 コース中に認めた副作用のうち、最も高い Grade をその症例の副作用の重症度として用いた。修正群では、治療内容が変更されるまでにみられた副作用のうち、最も高い Grade をその症例の副作用の重症度として用いた。

2.2.5 解析方法

解析は、Excel® (統計演算プログラム (ystat2018) 使用)、EZR (67) を用いて行った。

正規分布を確認した後、連続変数、レナリドミドの血中濃度、C/D 比の比較は Mann-Whitney U-test で解析し、カテゴリー変数は、Fisher's exact test で解析した。有意水準は 5% とした。

2.3 解析結果

2.3.1 治療開始時の患者背景の比較

Ld 療法開始時の両群の患者背景を Table 1 に示す。継続群の Ld 療法開始時の年齢の中央値は 69 歳 (48 歳–87 歳)、修正群は 67.5 歳 (44 歳–82 歳) で、有意な差は認めなかった。男女比は、国立がん研究センターの報告では、男性の方が女性よりも多発性骨髄腫の罹患理数が多いが (2)、本研究での対象患者は女性の方が多く、2 群に分けて比較してもいずれの群も女性の方が多かった。体格の比較では、体重、身長ともに差は認められなかった。体表面積の中央値に両群間に差はみられなかったが、体表面積が 1.4 m² 以上と未満に分けて両群間の比較解析したところ、継続群の方が 1.4 m² 以上の患者の割合が多かった。Ld 療法開始時の肝機能に両群間の差はなく、血清アルブミン (ALB) 値も差は認めなかった。レナリドミドの排泄に関与する腎機能にも、両群間に有意な差は認めなかった。血球数では修正群では血小板数が 7000/ μ L で治療開始された症例が認められたため、修正群の方が低値の傾向を認めていた。それ以外の血球数に差は認められなかった。

Table 1. Patient baseline characteristics

	The continuous group	The modifying group	<i>p</i> -value
Median age, years (range)	69 (48–87)	67.5 (44–82)	0.529 ^{a)}
Sex: Male/Female, number (%)	9 (39.1)/14 (60.9)	2 (25.0)/6 (75.0)	0.678 ^{b)}
Height (cm)	153.2 (144.8–182.0)	155 (145–174.3)	0.521 ^{a)}
Weight (kg)	58.5 (40.1–84.0)	53.4 (37.0–88.0)	0.513 ^{a)}
Body surface area, number (%)			
≥1.4 m ²	20 (87.0)	5 (62.5)	0.161 ^{b)}
<1.4 m ²	3 (13.0)	3 (37.5)	
Median (range)	1.52 (1.26–1.97)	1.49 (1.23–1.99)	0.551 ^{a)}
AST (U/L)	19 (15–56)	20.5 (12–45)	0.505 ^{a)}
ALT (U/L)	15 (5–74)	12.5 (8–59)	0.567 ^{a)}
TP (g/dL)	7.1 (4.4–11.5)	7.4 (6.4–8.8)	0.145 ^{a)}
ALB (g/dL)	3.8 (1.9–4.4)	3.5 (2.4–4.9)	0.543 ^{a)}
eCLcr, number (%)			
≥60 mL/min	16 (69.6)	4 (50.0)	0.543 ^{b)}
30–59 mL/min	6 (26.1)	4 (50.0)	
<30 mL/min	1 (4.3)	0 (0.0)	
Median (range)	66.6 (22.7–138.2)	63.8 (38.1–127.4)	0.523 ^{a)}
WBC (×10 ³ /μL)	4.36 (0.66–24.07)	3.49 (2.41–6.50)	0.508 ^{a)}
Hb (g/dL)	11.8 (6.4–13.9)	10.2 (8.4–12.3)	0.518 ^{a)}
PLT (×10 ³ /μL)	161.0 (82.0–259.0)	207.5 (7.0–297.0)	0.086 ^{a)}
NEUT (×10 ³ /μL)	2.57 (0.6–21.45)	1.59 (1.20–4.33)	0.158 ^{a)}

^{a)} Mann–Whitney U-test, ^{b)} Fisher’s exact test.

AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, TP: total protein, ALB: albumin, eCLcr: estimated creatinine clearance, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, NEUT: neutrophil.

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020). より引用改変

2.3.2 レナリドミド開始用量の比較

次に、Ld 療法開始時のレナリドミドの開始用量の比較を示す (Table 2)。いずれの症例も、レナリドミドの開始用量は医師により決定されていた。継続群では、通常用量の 25 mg で開始された患者は 10 例であったが、修正群では、25 mg から投与された患者はなく、いずれの症例も 20 mg 以下に減量されて開始されていた。Table 1 より、Ld 療法開始時に両群間において eCLcr に有意な差は認めなかったが、修正群ではレナリドミドを減量して開始されていた傾向が明らかとなった。

継続群では 25 mg で開始された症例が 43.5% と最も多く、次に 15 mg で開始された症例が 34.8% と 2 番目に多く見られた。修正群では、15 mg で開始された症例が全体の 75% と最も多く見られた。

Table 2. The comparison of initial lenalidomide dose

	The continuous group	The modifying group	<i>p</i> -value
Initial lenalidomide dose/day, number (%)			
25 mg	10 (43.5)	0 (0.0)	0.052 ^{b)}
20 mg	1 (4.3)	1 (12.5)	
15 mg	8 (34.8)	6 (75.0)	
10 mg	4 (17.4)	1 (12.5)	

^{b)} Fisher's exact test.

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020) .より引用改変

2.3.3 病型分類および病期分類

対象患者の病型および病期分類の比較を Table 3 に示す。最も患者の割合が多いとされる IgG 型 (71) が、本研究の対象患者においても 22 例 (71.0%) と最も多いことが確認された。継続群、修正群ともに IgG 型がそれぞれ、65.2%、87.5% と最も多く占めていた。次に頻度が高いとされる病型は IgA 型であるが、本研究でも 4 例 (12.9%) と 2 番目に多く、いずれも継続群であった。同じく 4 例見られたのが BJP 型であった。BJP 型もいずれも継続群であった。IgD 型は修正群のみにみられ、1 例 (3.2%) であった。

多発性骨髄腫の病期分類として IMWG で提唱されている国際病期分類 (International Staging System : ISS) (Supplementary Table 4) を両群で比較したところ、ISS スコアが I の症例は全体の 38.7% (12 例) 認められたが、いずれも継続群であった。修正群には ISS スコアが I の症例は認められず、いずれも II 以上であった。解析の結果、修正群において有意に ISS スコアが高いことが明らかになった。ISS スコアは、多発性骨髄腫の代表的な予後因子である (72)。ISS スコアが高いほど、生存期間中央値が短いことを示す。そのため、本研究において修正群では予後不良の患者が有意に多いことが示された。

Table 3. The comparison of staging of multiple myeloma

	The continuous group	The modifying group	p-value
M protein subtype, number (%)			
IgG	15 (65.2)	7 (87.5)	0.155 ^{b)}
IgA	4 (17.4)	0 (0.0)	
IgD	0 (0.0)	1 (12.5)	
BJP	4 (17.4)	0 (0.0)	
ISS, number (%)			
I	12 (52.2)	0 (0.0)	0.023 ^{*, b)}
II	5 (21.7)	3 (37.5)	
III	4 (17.4)	3 (37.5)	
Unknown	2 (8.7)	2 (25.0)	

^{b)} Fisher's exact test (* $p < 0.05$).

Ig: immunoglobulin, BJP: Bence-ones protein, ISS: International Staging System.

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用改変

2.3.4 前治療歴

本研究の対象患者は再発・難治性の多発性骨髄腫患者であった。今回、Ld療法を実施するまでに行われた治療の比較解析も行った (Table 4)。両群ともに前治療歴の中央値は2回であり、再発後、比較的早い段階でLd療法が実施されていたことが明らかとなった。なお、再発難治性の多発性骨髄腫患者において、全治療歴が2回以下の患者では3回以上よりもLd療法を行った際の全生存期間および無増悪生存期間が改善されたとの報告がある (73)。そのため、再発時にLd療法がまだ使用されていない場合は早期に選択されることが望ましい。

Ld療法より以前に、レナリドミドと同じ免疫調節薬のサリドマイド (33)、レナリドミド、サリドマイドと並んで生存期間の改善に寄与したとされる新規薬剤の一つであるプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブ (47) での治療歴も両群ともに有意な差は認められなかった。中でも、ボルテゾミブを投与されていた症例は、全体の80.6% (25例) と多く占めていた。本研究の症例ではボルテゾミブを使用し、ボルテゾミブに治療抵抗性を示した症例、および末梢神経障害や注射部位反応など副作用が出現した症例でレナリドミドの治療に変更された症例が多かった可能性がある。なお、レナリドミドの治療前にサリドマイドやボルテゾミブの治療が行われていても、レナリドミドの有効性に影響はないことが報告されている (74, 75)。

Ld療法より以前に自家移植を行われていた症例は継続群で7例 (30.4%)、修正群で3例 (37.5%) であり、両群間に有意な差は認められなかった。

Table 4. The comparison of staging of previous treatment history

	The continuous group	The modifying group	<i>p</i> -value
Previous treatment history, number (%)			
1	6 (26.1)	2 (25.0)	
2	8 (34.8)	3 (37.5)	
3	4 (17.4)	2 (25.0)	0.968 ^{b)}
4	3 (13.0)	0 (0.0)	
5	2 (8.7)	1 (12.5)	
Median	2	2	
Thalidomide, number (%)			
+	3 (13.0)	1 (12.5)	1.000 ^{b)}
–	20 (87.0)	7 (87.5)	
Bortezomib, number (%)			
+	20 (87.0)	5 (62.5)	0.161 ^{b)}
–	3 (13.0)	3 (37.5)	
Autologous transplantation, number (%)			
+	7 (30.4)	3 (37.5)	1.000 ^{b)}
–	16 (69.6)	5 (62.5)	

^{b)} Fisher's exact test.

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用改変

2.3.5 Ld 療法の治療効果

Ld 療法の治療効果を病勢進行 (progressive disease : PD)/安定状態 (stable disease : SD) と、部分奏効 (partial response : PR)/完全奏効 (complete response : CR) に分けてそれぞれのグループの症例数を比較した。その結果、PD/SD と、PR/CR の両群間における有意な差は認められず、治療効果に有意差は認められなかったことが示された。全症例における奏効率は 45.2% (14 例) で、継続群と修正群の奏効率はそれぞれ 47.8% (11 例)、37.5% (3 例) であった。PR/CR の症例において、継続群には CR が 2 例みられたのに対し、修正群にはいずれも PR であった。一方、PD/SD において、継続群はいずれも SD であったのに対し、修正群に PD の症例が 1 例みられた。

Table 5. Efficacy of lenalidomide plus low-dose dexamethasone therapy

Efficacy	The continuous group	The modifying group	<i>p</i> -value
PR/CR, number (%)	11 (47.8)	3 (37.5)	0.6980*
PD/SD, number (%)	12 (52.2)	5 (62.5)	

*Fisher's exact test.

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease.

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用改変

2.3.6 Ld 療法の副作用の重症度

次に、発現した副作用の重症度を比較した (Table 6)。副作用の重症度を軽度の副作用である Grade 1 および 2 と、重症度の高い Grade 3 および 4 に分けて比較解析を行ったところ、両群間に有意な差は認められなかった。継続群は 3 コース間および修正群の投与量変更までに発現した副作用うち、Grade 3/4 がみられた副作用は、継続群の 1 例を除きすべて血液毒性であった。それぞれの症例に認められた副作用の延べ件数を、Table 7 に示す。血液毒性の副作用として多く認められたものに貧血があり、継続群で 20 例 (87.0%) と高頻度に認められた。修正群では 4 例 (50.0%) であった。白血球減少および好中球減少は、継続群、修正群ともに同じ割合で認められており、それぞれ 16 例 (69.6%)、4 例 (50.0%) であった。非血液毒性では皮膚反応として、継続群では蕁麻疹、掻痒感がともに 4 例 (17.4%)、皮膚乾燥が 1 例 (4.3%)、修正群では蕁麻疹が 1 例 (12.5%) 認められていた。便秘は、継続群で 8 例 (34.8%) に認められ、修正群で 2 例 (25.0%) に認められていた。

しかし、両群間の副作用の重症度に有意な差は認められなかったものの、それぞれの群において比較を行ったところ、継続群のうち Grade 3/4 の副作用がみられた 8 例は、Grade 1/2 の副作用がみられた 15 例よりも Ld 療法開始時の ALB 値 ($p=0.047$)、Hb 値 ($p=0.032$) が有意に低いことが明らかになった (Mann–Whitney U-test, Table 8)。有意な差は認められなかったものの、WBC 値 ($p=0.065$)、PLT 値 ($p=0.054$) も Grade 3/4 の副作用がみられた症例では、Grade 1/2 の副作用がみられた症例よりも低い傾向が認められた。また、Grade 3/4 の副作用は女性の方が男性よりも多い傾向も認められた ($p=0.086$)。さらに、修正群のうち Grade 3/4 の副作用がみられた 4 例は、Grade 1/2 の 4 例と比較して Hb 値が低い傾向が認められた ($p=0.050$; Mann–Whitney U-test, Table 9)。レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度においては、継続群と修正群のそれぞれで Grade 1/2 の副作用がみられた症例と、Grade 3/4 の副作用がみられた症例で比較したところ、いずれも有意な差は認められなかった (Mann–Whitney U-test, Tables 8, 9)。

Table 6. The severity adverse events of lenalidomide plus low-dose dexamethasone therapy

Severity of adverse events	The continuous group	The modifying group	<i>p</i> -value
Grade 1/2, number (%)	15 (65.2)	4 (50.0)	0.6757*
Grade 3/4, number (%)	8 (34.8)	4 (50.0)	

*Fisher's exact test.

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用改変

Table 7. Total number of adverse events of lenalidomide plus low-dose dexamethasone therapy

	The continuous group			The modifying group		
	Grade 1/2	Grade 3/4	total	Grade 1/2	Grade 3/4	total
Hematological						
Leukopenia	11	5	16 (69.6%)	1	3	4 (50.0%)
Neutropenia	9	7	16 (69.6%)	2	2	4 (50.0%)
Anemia	18	2	20 (87.0%)	2	2	4 (50.0%)
Thrombocytopenia	13	0	13 (56.5%)	3	0	3 (37.5%)
Non - hematological	Grade 1/2	Grade 3/4	total	Grade 1/2	Grade 3/4	total
Pruritus	4		4 (17.4%)			
Urticaria	4		4 (17.4%)	1		1 (12.5%)
Dry skin	1		1 (4.3%)			
Constipation	8		8 (34.8%)	2		2 (25.0%)
Gastrointestinal disorder	1		1 (4.3%)			
Malaise	3		3 (13.0%)	1		1 (12.5%)
Myalgia	1		1 (4.3%)			
Spasticity		1	1 (4.3%)			
Delirium	1		1 (4.3%)			
Dysgeusia	2		2 (8.7%)			
Hyperkalemia	3		3 (13.0%)	1		1 (12.5%)
Hypokalemia	1		1 (4.3%)			
Hyponatremia	1		1 (4.3%)			
AST increased	3		3 (13.0%)	2		2 (25.0%)
ALT increased	5		5 (21.7%)	2		2 (25.0%)
ALP increased	4		4 (17.4%)	1		1 (12.5%)
Hyperuricemia	1		1 (4.3%)			
Serum amylase increased	3		3 (13.0%)	1		1 (12.5%)

AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, ALP: alkaline phosphatase.

Table 8. The comparison of patient characteristics in the continuous group by the severity of adverse events

	Grade 1/2	Grade 3/4	<i>p</i> -value
Median age, years (range)	66 (48–87)	72.5 (49–85)	0.515 ^{a)}
Sex: Male/Female, number (%)	8 (53.3)/7 (46.7)	1 (12.5)/7 (87.5)	0.086 ^{b)}
Height (cm)	153.5 (144.8–182.0)	153.1 (146.5–178)	0.568 ^{a)}
Weight (kg)	58.5 (40.1–84.0)	53.4 (37.0–88.0)	0.411 ^{a)}
Body surface area (m ²)	1.60 (1.26-1.90)	1.47 (1.28-1.97)	0.486 ^{a)}
AST (U/L)	18 (15-56)	22 (15-48)	0.522 ^{a)}
ALT (U/L)	15 (7-74)	15.5 (5-49)	0.565 ^{a)}
TP (g/dL)	6.9 (5.5-8.2)	7.7 (4.4-11.5)	0.504 ^{a)}
ALB (g/dL)	3.8 (3.1-4.4)	3.5 (1.9-4.3)	0.047 ^{*, a)}
eCLcr (mL/min)	66.6 (42.8-138.2)	64.0 (22.7-93.4)	0.345 ^{a)}
WBC (×10 ³ /μL)	4.82 (2.37-240.70)	3.64 (0.66-4.80)	0.065 ^{a)}
Hb (g/dL)	12.0 (6.4-13.9)	9.0 (6.6-12.7)	0.032 ^{*, a)}
PLT (×10 ³ /μL)	170.0 (86.0-259.0)	126.0 (82.0-195.0)	0.054 ^{a)}
NEUT (×10 ³ /μL)	2.57 (1.41-21.45)	2.32 (0.60-3.21)	0.352 ^{a)}
C3 (ng/mL)	332.0 (172.5-560.9)	384.7 (323.7-555.6)	0.236 ^{a)}
ISS, number (%)			
I	7 (46.7)	5 (62.5)	
II	4 (26.7)	1 (12.5)	
III	3 (20.0)	1 (12.5)	0.920 ^{b)}
Unknown	1 (6.7)	1 (12.5)	
Previous treatment history, number (%)			
1	3 (20.0)	3 (37.5)	
2	5 (33.3)	4 (50.0)	
3	2 (13.3)	1 (12.5)	0.624 ^{b)}
4	3 (20.0)	0 (0.0)	
5	2 (13.3)	0 (0.0)	
Thalidomide, number (%)			
+	3 (20.0)	0 (0.0)	
–	12 (80.0)	8 (100.0)	0.526 ^{b)}
Bortezomib, number (%)			
+	14 (93.3)	7 (87.5)	
–	1(6.7)	1 (12.5)	1.000 ^{b)}
Autologous transplantation, number (%)			
+	6 (40.0)	3 (37.5)	
–	9 (60.0)	5 (62.5)	1.000 ^{b)}

^{a)} Mann–Whitney U-test, ^{b)} Fisher’s exact test ($*p < 0.05$).

AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, ALB: albumin, eCLcr: estimated creatinine clearance, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, NEUT: neutrophil, C3: lenalidomide plasma concentration at 3 hour after oral administration.

Table 9. The comparison of patient characteristics in the modifying group by the severity of adverse events

	Grade 1/2	Grade 3/4	<i>p</i> -value
Median age, years (range)	64 (44-74)	73 (64-82)	0.284 ^{a)}
Sex: Male/Female, number (%)	2 (50.0)/2 (50.0)	0 (0.0)/4 (100.0)	0.429 ^{b)}
Height (cm)	159.4 (145-174.3)	152.8 (149-158)	0.492 ^{a)}
Weight (kg)	66.8 (61-88)	46.9 (37-55.8)	0.128 ^{a)}
Body surface area (m ²)	1.65 (1.31-1.99)	1.38 (1.23-1.50)	0.128 ^{a)}
AST (U/L)	38.5 (18-45)	17 (12-22)	0.128 ^{a)}
ALT (U/L)	20.5 (16-59)	9 (8-9)	0.050 ^{a)}
TP (g/dL)	6.8 (6.4-7.4)	8.0 (7.4-8.8)	0.0.62 ^{a)}
ALB (g/dL)	3.9 (3.3-4.2)	3.1 (2.4-4.9)	0.284 ^{a)}
eCLcr (mL/min)	88.7 (55.7-115.2)	49.1 (38.1-127.3)	0.413 ^{a)}
WBC (×10 ³ /μL)	3.59 (2.79-6.50)	3.21 (2.41-4.71)	0.522 ^{a)}
Hb (g/dL)	11.7 (10.5-12.3)	9.5 (8.4-9.9)	0.050 ^{a)}
PLT (×10 ³ /μL)	225.0 (106.0-297.0)	184.5 (70.0-240.0)	0.413 ^{a)}
NEUT (×10 ³ /μL)	1.59 (1.53-4.33)	1.57 (1.20-2.41)	0.521 ^{a)}
C3 (ng/mL)	230.7 (160.9-278.4)	170.9 (126.8-258.2)	0.190 ^{a)}
ISS, number (%)			
I	0 (0.0)	0 (0.0)	
II	1 (25.0)	2 (50.0)	1.000 ^{b)}
III	2 (50.0)	1 (25.0)	
Unknown	1 (25.0)	1 (25.0)	
Previous treatment history, number (%)			
1	1 (25.0)	1 (25.0)	
2	2 (50.0)	1 (25.0)	
3	1 (25.0)	1 (25.0)	1.000 ^{b)}
4	0 (0.0)	0 (0.0)	
5	0 (0.0)	1 (25.0)	
Thalidomide, number (%)			
+	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{b)}
-	4 (100.0)	4 (100.0)	
Bortezomib, number (%)			
+	2 (50.0)	1 (25.0)	0.486 ^{b)}
-	2 (50.0)	3 (75.0)	
Autologous transplantation, number (%)			
+	2 (50.0)	1 (25.0)	1.000 ^{b)}
-	2 (50.0)	3 (75.0)	

^{a)} Mann–Whitney U-test, ^{b)} Fisher’s exact test.

AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, ALB: albumin, eCLcr: estimated creatinine clearance, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, NEUT: neutrophil, C3: lenalidomide plasma concentration at 3 hour after oral administration.

2.3.7 レナリドミド血中濃度の比較

次に、継続群と修正群のレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度を比較した (Fig. 6)。継続群の血中濃度の中央値は、366.3 ng/mL (172.5–560.9 ng/mL) あった。一方、修正群の血中濃度の中央値は 188.5 ng/mL (126.8–268.4 ng/mL) であり、継続群の方が有意に高い血中濃度であったことが明らかとなった。このことから、修正群では血中濃度が低くなる要因があることが明らかとなった。

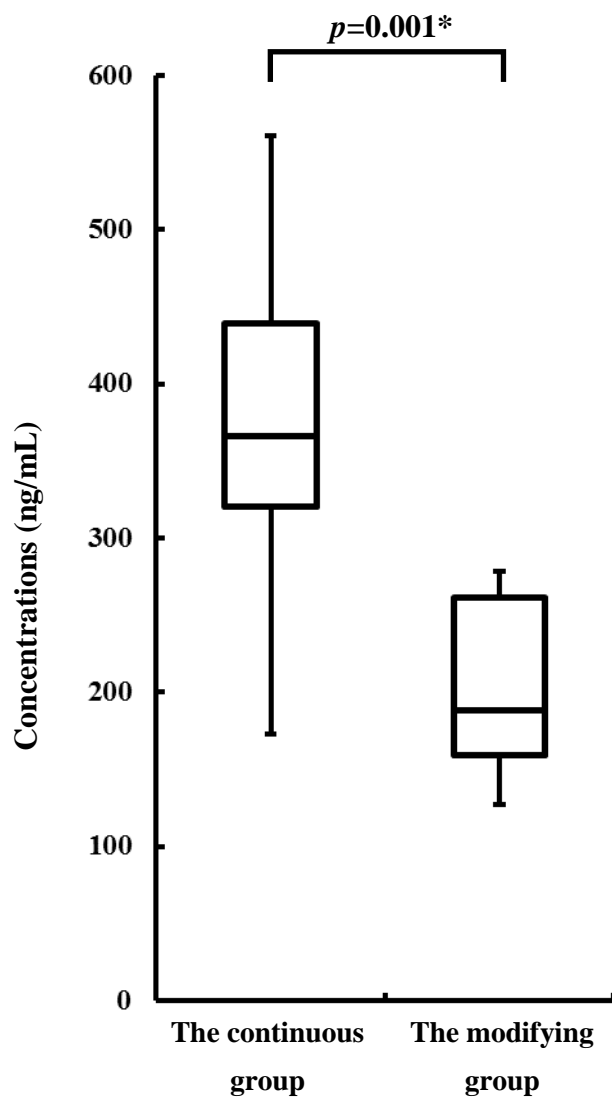


Fig. 6. Comparison of plasma concentrations at 3 hour after oral administration between the continuous and modifying groups.

Lenalidomide plasma concentrations in the continuous group were significantly higher than the modifying group.

Mann–Whitney U-test (* $p < 0.05$).

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用

2.3.8 血中濃度/投与量比の比較

次に、レナリドミドの経口クリアランスの逆数の指標と考えられる C/D 比について検討した (Fig. 7)。C/D 比は、その値が大きいほどレナリドミドの経口クリアランスが低いことを表す。両群間の C/D 比を比較したところ、継続群は、中央値が 21.8 (ng/mL)/(mg/day) (8.1-43.5 (ng/mL)/(mg/day)) であったのに対し、修正群では、中央値が 13.1 (ng/mL)/(mg/day) (8.5-18.7 (ng/mL)/(mg/day)) であり、修正群では継続群よりも C/D 比が有意に低いことが明らかになった。よって、修正群ではレナリドミドの経口クリアランスが上昇していた可能性が示唆された。

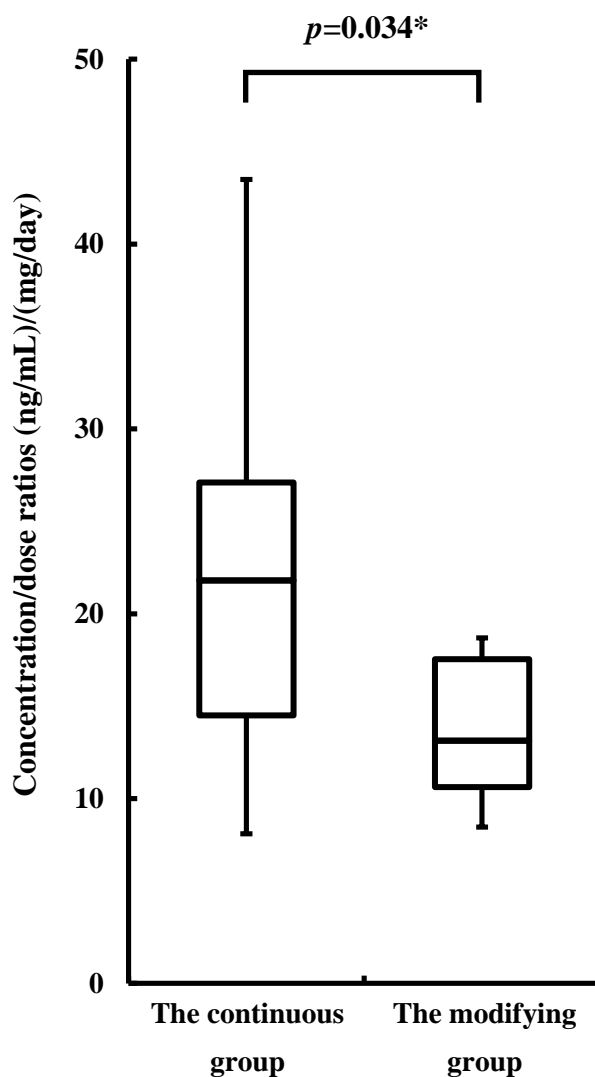


Fig. 7. Comparison of plasma concentration/dose ratios of lenalidomide between the continuous and modifying groups.

Concentration/dose ratios of lenalidomide in the continuous group were significantly higher than the modifying group.

Mann–Whitney U-test (* $p < 0.05$).

Kado Y., et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 1253–1258 (2020).より引用

2.4 考察

本章では、初回の Ld 療法開始後 7 日目のレナリドミドの服用 3 時間後の血中濃度が低いこと (Fig. 6)、またレナリドミドの経口クリアランスの逆数の指標となる C/D 比が低いこと (Fig. 7) が、Ld 療法を投与量の変更なく継続することを困難にしている要因であることを示した。

本研究開始時の継続群、修正群の年齢、性別、体格および肝機能や腎機能に有意な差は認められなかった (Table 1)。レナリドミドは腎排泄型薬剤であることから、腎機能による投与量の調節が推奨されている (55)。本研究の対象患者において、両群間の治療開始時の腎機能に有意な差は認められなかったが、レナリドミドの開始用量を両群間で比較解析したところ、修正群においてレナリドミドの開始用量が継続群よりも減量されている傾向が認められた。継続群では 10 例がレナリドミド 25 mg で開始されていたが、修正群では、レナリドミド 25 mg での投与開始が可能と考えられる eCLcr が 60 mL/min 以上であった患者が 4 例含まれていたにもかかわらず、いずれも Ld 療法開始時にレナリドミドが 20 mg 以下に減量されていたことが明らかとなった。これら 4 例のうち、1 例は 20 mg で開始されており、残り 3 例は 15 mg で開始されていた。eCLcr が 60 mL/min 以上で 15 mg で開始されたうちの 1 例は副作用が認められず、レナリドミドの増量に耐えうると医師によって判断され、2 コース目から開始用量のレナリドミド 15 mg から 20 mg に増量されていた。この症例は 1 コース終了時の効果判定は部分奏効であったのに対し、レナリドミド増量により、増量後の血中濃度の測定はできていないが、治療効果が最良部分奏効と判定され、より優れた効果が得られていたことが明らかになっている。実際、本研究において、継続群のうち、完全奏効を達成できた 2 症例のレナリドミドの開始用量は 25 mg であった。このことは、減量せずに投与できたことが治療継続につながり、優れた治療効果をもたらした可能性を示唆していると考えられる。

治療開始時の両群間の比較において、有意な差が認められたものに、ISS があった。修正群では ISS、つまり患者の予後予測の指標のスコアが継続群よりも有意に高値であることが明らかになった。すなわち、修正群には継続群よりも有意に予後不良の患者が多く含まれていたことが示唆される。予後不良の患者では、本研究の結果から修正群では有意にレナリドミドの開始用量が少ない結果であったことから、医師の判断によりレナリドミドの開始用量が減量されていた可能性があった。これは、レナリドミドの重篤な副作用による生活の質の低下を回避するために行われていたと考えられるが、必要以上のレナリドミドの減量により、結果として多発性骨髄腫の増悪を招いていた可能性も否定できない。修正群のうち 2 例は、腎機能障害のため、1 例はレナリドミドの投与量が 15 mg から 10 mg に減量され、もう 1 例では Ld 療法の中止が余儀なくされていたが、この腎機能障害は、多発性骨髄腫の病態による影響である可能性が考えられた。また、修正群の中に治療効果が progressive disease (病勢進行) と診断された症例が 1 例みられた。この症例の Ld 療法初回コース開始 7 日目のレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度は本研究でみられた血中濃度の中で最も低い、126.8 ng/mL であった。本症例は、Ld 療法開始までに高用量デキサメタゾン療法、ボルテゾミブと MP 療法の併用療法、ボルテゾミブ、シクロフォスファミド、デキサメタゾンの併用療法の治療歴があ

った。Ld 療法をレナリドミド 15 mg で開始された後、1 コースで病勢進行と効果判定されたため、2 コース目からレナリドミド、デキサメタゾンにアントラサイクリン系抗がん薬であるドキシソルビシンが併用された RAD 療法に治療法が変更された。しかし、変更後も治療効果は病勢進行に近い安定状態にとどまり、医師によりこれ以上の治療継続は効果が期待できないと判断されホスピスに転院となった。よってこれらの結果より、血中濃度を確認し、減量で開始されていたレナリドミドを早期に適切な投与量に増量していれば、病勢の進行が抑えられ、Ld 療法の治療の中断を回避し、長期間治療が継続できた可能性があると考えられた。

さらに、第 2 章ではレナリドミドの血中濃度が低いことが治療継続を困難にしていた可能性が示唆された。これまでの報告で、レナリドミドは P 糖蛋白質の弱い基質であることが認められており、薬剤との相互作用の影響も報告されている (76)。同じ症例において P 糖蛋白質の阻害薬であるイトラコナゾール (77) 100 mg 併用下のレナリドミド 10 mg 服用時と、レナリドミド 5 mg 服用時のレナリドミドの AUC がそれぞれ、33249 ng·h/mL と 283 ng·h/mL であることが報告されており (66)、レナリドミドの投与量が異なるが、イトラコナゾールによるレナリドミドの AUC への影響は明らかであった。さらに、クラリスロマイシンと Ld 療法の併用することにより、Ld 療法と比較して予後が改善した報告があったことから (78)、クラリスロマイシンとの併用によるレナリドミドの相互作用が調査されたところ、併用した症例においてレナリドミドの血中濃度が上昇したという報告もあった (79)。さらに、レナリドミドの AUC に対する P 糖蛋白質の遺伝子多型の影響も報告されている (80)。この報告では、ABCB1 3435C>T の遺伝型では、レナリドミドの AUC が高くなることが示されている。これらの報告から、本研究におけるレナリドミドの血中濃度のばらつきにも P 糖蛋白質が影響していると推測された。したがって、本研究では P 糖蛋白質は確認できていなかったが、P 糖蛋白質の個人差が、レナリドミドの血中濃度に影響を与えている可能性が考えられた。また、イトラコナゾールを併用していた症例が、継続群、修正群に 1 例ずつ認められた。それぞれのレナリドミドの開始用量は 10 mg、15 mg であり、服用 3 時間後の血中濃度は 172.5 ng/mL と 190.2 ng/mL であった。イトラコナゾールを服用されていない状況でのレナリドミドの血中濃度との比較ができていないため、これらの症例におけるイトラコナゾールの影響は明らかではないが、血中濃度が上昇していた可能性も考えられる。

また、修正群では C/D 比が継続群よりも有意に低値であったことから、レナリドミドの経口クリアランスの増加していた可能性が示唆された。よって、修正群ではクリアランスの増加によって、レナリドミドの血中濃度が低下していたと考えられる。さらに、修正群の症例は ISS スコアが有意に高い、すなわち予後不良の症例の割合が高いことを示した。これらのことから、予後不良の患者において、レナリドミドのクリアランスが上昇していることが推測された。多発性骨髄腫患者における予後不良因子として、M 蛋白の増加がある。序論で述べた通り、M 蛋白は様々な臓器に沈着することで、臓器障害を引き起こすことが明らかとなっている。よって、予後不良患者では増加した M 蛋白が、レナリドミドが吸収される小腸粘膜にも沈着しており、吸収を阻害している可能性があると考えられた。その結果、レナリドミドの血中濃度が低下していると推察している。多発性骨髄腫の類縁疾患である AL アミロイドーシスは、クローナルな異常形質細胞から産生される免疫グロブリン軽鎖に由来するア

ミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し臓器障害を引き起こす (81)。このアミロイド蛋白が小腸に沈着することで吸収不全がおこることも報告されているため (82)、M 蛋白でも同様の現象が起こる可能性が考えられた。したがって、M 蛋白の増加もレナリドミドの血中濃度の低下がみられる要因の一つと推測される。

本研究において、継続群と修正群の間に治療効果に有意な差は認められなかった。この結果から、投与量の変更は不要と考えられるかもしれない。しかし、修正群における治療効果は、Ld 療法を継続されている状態での評価であり、Ld 療法が中止されれば病勢の進行が予想される。多発性骨髄腫患者は高齢者に増加傾向であるためフレイルの患者も多いと考えられる。そのような患者では、Ld 療法を中止後に新たな治療法を開始することは体力的にも困難であることが予想される。よって、一度開始した治療を可能な限り継続することが QOL を維持しながら生活する上で重要になると考えられる。そのため、継続群と比較して修正群で有意差の認められた Ld 療法初回コース開始 7 日目のレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度が低い患者や、血中濃度/投与量比が低いこと患者では、Ld 療法を継続するために投与量の調節を考慮する必要があると考える。

本研究の結果より、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度が比較的高かった継続群において、Grade 1/2 の副作用がみられた 15 例は、Grade 3/4 の副作用がみられた 8 例よりも Ld 療法開始時の ALB 値、Hb 値が有意に高値であった。また、女性や治療開始時の WBC 値および PLT 値が低値である症例では重症度の高い副作用の発現が多い傾向が認められていた。これらのことから、女性や治療開始時の ALB 値、WBC 値、Hb 値、PLT 値が低値の場合は、重症度の高い副作用が起こる可能性があり、これらの危険性を考慮し適切な対応をすることが重要であると考えられた。さらに、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度が低い修正群の中で、Grade 3/4 の副作用がみられた 4 例は、Grade 1/2 の副作用がみられた 4 例より Ld 療法開始時の Hb 値が低い傾向であったことが明らかになった。これまでの報告では、レナリドミドの AUC は副作用の重症度と相関するとされてきた (56, 57) が、今回、レナリドミドの AUC の代替と考えられるレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度が低い場合でも、治療開始時の Hb 値が低い場合は重症度の高い副作用が認められる可能性が示唆された。したがって、治療開始時の Hb 値が低値の場合は、レナリドミドの投与量の増量を慎重に行う必要があることが示唆された。

本研究の問題点として、レナリドミドの血中濃度測定時の腎機能を評価できていなかった点が挙げられる。Ld 療法開始時の腎機能と血中濃度測定時の腎機能に変化が認められていた可能性も否定できない。しかし、今回、レナリドミドの血中濃度採血と同時に血清クレアチニンの採血が行われておらず、評価は不可能であった。さらに、血清クレアチニン値は糸球体濾過流量 (glomerular filtration rate, GFR) が 40 mL/min/1.73 m²まで低下するまでは上昇しないため、腎機能を過大評価してしまう可能性がある。そのため、中等度の腎機能障害を正確に評価するためには、シスタチン C を用いて評価をした方が望ましかった。今後の課題となった。

2.5 小括

本章では、Ld 療法を 3 コース投与量変更なく継続できた群 (継続群) と、3 コース間に投与量の変更や治療法が変更になった群 (修正群) における比較解析を行い、以下の所見を得た。

- 1 多発性骨髄腫診断時の ISS スコアが高いと、Ld 療法の投与量変更なく治療継続を行うことが困難である可能性が示唆された。
- 2 修正群では、Ld 療法開始時のレナリドミドが減量されている傾向が認められた。
- 3 レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度が修正群では、継続群よりも有意に低いことが明らかになった。
- 4 レナリドミドの C/D 比が、修正群では継続群よりも有意に低いことが明らかになった。
- 5 修正群では、Ld 療法開始時の Hb 値が低値の症例で副作用の重症度が高い傾向があった。
- 6 継続群では、重症度の高い副作用がみられた症例は、みられなかった症例よりも Ld 療法開始時の ALB 値、Hb 値が有意に低値であった。

総括

本研究結果より、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度はばらつきが大きいことが確認され、投与量や腎機能からは予測が困難であることが明らかとなった。そのため、実際に血中濃度測定を行わなければ血中濃度を把握することができず、このことからレナリドミドにおける薬物血中濃度モニタリングの重要性が示された。また、レナリドミド服用 3 時間後の血中濃度が低いことが、治療の中断の要因になる可能性が示唆された。従って、レナリドミド服用 3 時間後に採血を行い、レナリドミドの投与量を調節することで、Ld 療法を継続できる可能性が示唆された。今回の採血方法は、複数回採血を行う必要がなく、服用 3 時間後の 1 点のみの採血であることから、外来患者でも実施可能であり、内服治療であり外来で行われる機会も多い Ld 療法にとって非常に実用的な方法であると考えられる。さらにこの採血手技は、患者のみならず、現場の看護師にとっても負担が最小限に抑えられていることから、実現可能と考えられる。

本研究において、継続群において治療成績が有意に優れていたというわけではなかった。しかし、高齢者の患者においても QOL を維持しながら長期間生存するためには完全奏効を目的とする治療だけではなく、病勢の進行を抑えながら副作用も極力抑えて治療継続ができることが重要であると考えられる。完全奏効以上を達成した患者は部分奏効以下の患者よりも無増悪生存期間や 3 年全生存期間が改善された報告があり (83)、移植適応である若年の患者では積極的に完全奏効を目的とした治療が必要であると考えられるが、高齢者に増加傾向をみとめる多発性骨髄腫では、全ての症例に完全奏効を求めるのではなく、高齢の患者では強力な治療をして完全奏効を目指すのではなく、安全な治療を選択し安定状態以上を目的とした治療を行うことが重要と思われる。本研究において、継続群はいずれも安定状態以上であり、治療継続ができていたため、十分治療の意味を成していると考えられる。

これまで Ld 療法が開始される際、医師の判断でレナリドミドの開始用量が決定されていたが、本研究の結果より、AUC の代替としてレナリドミド服用 3 時間後の血中濃度を用いることができる可能性を見出したことと、薬剤師の立場から血中濃度測定に基づき、より適切な投与量への調節の提案ができることを見出したことが、本研究の最大の成果と考える。これまで医師のみで行われていた投与量設計に、薬剤師が介入することで、Ld 療法の不要な中止が回避され、治療継続が可能になることが予想され、多発性骨髄腫患者の病態が長期間安定し、QOL が維持されるようになることが期待される。

今後、レナリドミドの血中濃度のモニタリングにより適切な投与量調節が行われ、Ld 療法の治療中断の回避の実現に向けてさらに大規模な研究が行われることが望まれる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました京都薬科大学 病態生理学分野 芦原英司 教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の遂行にあたり、研究のプロトコルの作成および血中濃度測定においてご指導、ご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、辻本雅之 講師、峯垣哲也 助教に篤く御礼申し上げます。辻本講師には論文作成に至るまで細部にわたり、ご指導、ご鞭撻を賜りましたことに深く感謝し、心より御礼申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり、統計解析および論文作成においてご指導、ご鞭撻を賜りました京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野 村木優一 教授に深く深謝し、心より御礼申し上げます。

さらに、本研究の遂行にあたり、本研究にご理解を示していただき、ご協力を賜りました患者の皆様、患者様へのご説明、同意取得にご協力を賜りました地域医療機能推進機構 京都鞍馬口医療センター 血液内科 島崎千尋 院長、村頭 智 副院長、初瀬真弓 医師、淵田真一 医師、近江八幡市立総合医療センター 血液内科 岡野 晃 医師、採血にご協力を賜りました地域医療機能推進機構 京都鞍馬口医療センター 看護師の皆様心より御礼申し上げます。

本論文の査読ならびにご指導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、臨床薬理学分野 中田徹男 教授に篤く御礼申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり、血中濃度測定において協力して頂きました臨床薬学分野の学部生の皆様に感謝の意を表すると共に益々のご活躍を祈念いたします。

また、本研究の遂行にあたり、ご協力を賜りました京都薬科大学 病態生理学分野 戸田侑紀 助教、地域医療機能推進機構 京都鞍馬口医療センター 薬剤部の皆様に心より御礼申し上げます。

発表や研修の機会を賜りました、がんプロフェッショナル 養成基盤推進プラン制度に心より御礼申し上げます。

最後に、社会人大学院生としての日々の生活を理解し、支え励ましていただいた両親に、心より感謝いたします。

参考文献

- (1). Palumbo, A.; Anderson, K., Multiple myeloma. *N Engl J Med* **2011**, *364*, 1046-1060.
- (2). 国立がん研究センター がん情報サービス がんに関する統計データのダウンロード
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html
- (3). Kim, K.; Lee, J. H.; Kim, J. S.; Min, C. K.; Yoon, S. S.; Shimizu, K.; Chou, T.; Kosugi, H.; Suzuki, K.; Chen, W.; Hou, J.; Lu, J.; Huang, X. J.; Huang, S. Y.; Chng, W. J.; Tan, D.; Teoh, G.; Chim, C. S.; Nawarawong, W.; Siritanaratkul, N.; Durie, B. G., Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *Am J Hematol* **2014**, *89*, 751-756.
- (4). Abe, M.; Hiura, K.; Wilde, J.; Moriyama, K.; Hashimoto, T.; Ozaki, S.; Wakatsuki, S.; Kosaka, M.; Kido, S.; Inoue, D.; Matsumoto, T., Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* **2002**, *100*, 2195-2202.
- (5). Rajkumar, S. V.; Dimopoulos, M. A.; Palumbo, A.; Blade, J.; Merlini, G.; Mateos, M. V.; Kumar, S.; Hillengass, J.; Kastiris, E.; Richardson, P.; Landgren, O.; Paiva, B.; Dispenzieri, A.; Weiss, B.; LeLeu, X.; Zweegman, S.; Lonial, S.; Rosinol, L.; Zamagni, E.; Jagannath, S.; Sezer, O.; Kristinsson, S. Y.; Caers, J.; Usmani, S. Z.; Lahuerta, J. J.; Johnsen, H. E.; Beksac, M.; Cavo, M.; Goldschmidt, H.; Terpos, E.; Kyle, R. A.; Anderson, K. C.; Durie, B. G.; Miguel, J. F., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* **2014**, *15*, e538-548.
- (6). Durie, B. G.; Russell, D. H.; Salmon, S. E., Reappraisal of plateau phase in myeloma. *Lancet* **1980**, *2*, 65-68.
- (7). Kyle, R. A.; Gertz, M. A.; Witzig, T. E.; Lust, J. A.; Lacy, M. Q.; Dispenzieri, A.; Fonseca, R.; Rajkumar, S. V.; Offord, J. R.; Larson, D. R.; Plevak, M. E.; Therneau, T. M.; Greipp, P. R., Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* **2003**, *78*, 21-33.
- (8). Ozaki, S.; Handa, H.; Saitoh, T.; Murakami, H.; Itagaki, M.; Asaoku, H.; Suzuki, K.; Isoda, A.; Matsumoto, M.; Sawamura, M.; Konishi, J.; Sunami, K.; Takezako, N.; Hagiwara, S.; Kuroda, Y.; Chou, T.; Nagura, E.; Shimizu, K., Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer J* **2015**, *5*, e349.
- (9). Silvestris, F.; Cafforio, P.; Tucci, M.; Dammacco, F., Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia

in multiple myeloma. *Blood* **2002**, *99*, 1305-1313.

- (10). Dimopoulos, M. A.; Terpos, E.; Chanan-Khan, A.; Leung, N.; Ludwig, H.; Jagannath, S.; Niesvizky, R.; Giralt, S.; Feraud, J. P.; Bladé, J.; Comenzo, R. L.; Sezer, O.; Palumbo, A.; Harousseau, J. L.; Richardson, P. G.; Barlogie, B.; Anderson, K. C.; Sonneveld, P.; Tosi, P.; Cavo, M.; Rajkumar, S. V.; Durie, B. G.; San Miguel, J., Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* **2010**, *28*, 4976-4984.
- (11). Masci P. Treatment of complication in multiple myeloma. Clinical Malignant Hematology (Sekers M, et al, eds), *Mcgraw-Hill* **2007**, pp963-973.
- (12). Gertz, M. A.; Kyle, R. A., Hyperviscosity syndrome. *J Intensive Care Med* **1995**, *10*, 128-141.
- (13). Mehta, J.; Singhal, S., Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* **2003**, *29*, 467-471.
- (14). Thommen, D. S.; Schumacher, T. N., T Cell Dysfunction in Cancer. *Cancer Cell* **2018**, *33*, 547-562.
- (15). Bretscher, P.; Cohn, M., A theory of self-nonsel discrimination. *Science* **1970**, *169*, 1042-1049.
- (16). Jenkins, M. K.; Schwartz, R. H., Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J Exp Med* **1987**, *165*, 302-319.
- (17). 安部良. “CD28 分子を介する co-stimulatory シグナルの伝達機構”. 実験医学 14, 羊土社 **1996**, pp154-160
- (18). Sharpe, A. H.; Freeman, G. J., The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* **2002**, *2*, 116-126.
- (19). Croft, M., Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol* **2003**, *3*, 609-620.
- (20). Marriott, J. B.; Clarke, I. A.; Dredge, K.; Muller, G.; Stirling, D.; Dalgleish, A. G., Thalidomide and its analogues have distinct and opposing effects on TNF-alpha and TNFR2 during co-stimulation of both CD4(+) and CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* **2002**, *130*, 75-84.
- (21). LeBlanc, R.; Hideshima, T.; Catley, L. P.; Shringarpure, R.; Burger, R.; Mitsiades, N.; Mitsiades, C.; Cheema, P.; Chauhan, D.; Richardson, P. G.; Anderson, K. C.; Munshi, N. C., Immunomodulatory drug costimulates T cells via the B7-CD28 pathway. *Blood* **2004**, *103*, 1787-1790.
- (22). Dredge, K.; Marriott, J. B.; Todryk, S. M.; Muller, G. W.; Chen, R.; Stirling, D. I.; Dalgleish, A.

- G., Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. *J Immunol* **2002**, *168*, 4914-4919.
- (23). Galustian, C.; Meyer, B.; Labarthe, M. C.; Dredge, K.; Klaschka, D.; Henry, J.; Todryk, S.; Chen, R.; Muller, G.; Stirling, D.; Schafer, P.; Bartlett, J. B.; Dalglish, A. G., The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother* **2009**, *58*, 1033-1045.
- (24). Muthu Raja, K. R.; Kovárová, L.; Stossová, J.; Hájek, R., Flow cytometric phenotyping and analysis of T regulatory cells in multiple myeloma patients. *Klin Onkol* **2011**, *24 Suppl*, S30-33.
- (25). Muthu Raja, K. R.; Kovarova, L.; Hajek, R., Induction by lenalidomide and dexamethasone combination increases regulatory cells of patients with previously untreated multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* **2012**, *53*, 1406-1408.
- (26). Wu, L.; Adams, M.; Carter, T.; Chen, R.; Muller, G.; Stirling, D.; Schafer, P.; Bartlett, J. B., lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* **2008**, *14*, 4650-4657.
- (27). Chang, D. H.; Liu, N.; Klimek, V.; Hassoun, H.; Mazumder, A.; Nimer, S. D.; Jagannath, S.; Dhodapkar, M. V., Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T cells by lenalidomide: therapeutic implications. *Blood* **2006**, *108*, 618-621.
- (28). Hideshima, T.; Chauhan, D.; Shima, Y.; Raje, N.; Davies, F. E.; Tai, Y. T.; Treon, S. P.; Lin, B.; Schlossman, R. L.; Richardson, P.; Muller, G.; Stirling, D. I.; Anderson, K. C., Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* **2000**, *96*, 2943-2950.
- (29). Mitsiades, N.; Mitsiades, C. S.; Poulaki, V.; Chauhan, D.; Richardson, P. G.; Hideshima, T.; Munshi, N. C.; Treon, S. P.; Anderson, K. C., Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* **2002**, *99*, 4525-4530.
- (30). Tai, Y. T.; Li, X. F.; Catley, L.; Coffey, R.; Breitzkreutz, I.; Bae, J.; Song, W.; Podar, K.; Hideshima, T.; Chauhan, D.; Schlossman, R.; Richardson, P.; Treon, S. P.; Grewal, I. S.; Munshi, N. C.; Anderson, K. C., Immunomodulatory drug lenalidomide (CC-5013, IMiD3) augments anti-CD40 SGN-40-induced cytotoxicity in human multiple myeloma: clinical implications. *Cancer Res* **2005**, *65*, 11712-11720.
- (31). Gandhi, A. K.; Kang, J.; Capone, L.; Parton, A.; Wu, L.; Zhang, L. H.; Mendy, D.; Lopez-Girona,

- A.; Tran, T.; Sapinoso, L.; Fang, W.; Xu, S.; Hampton, G.; Bartlett, J. B.; Schafer, P., Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* **2010**, *10*, 155-167.
- (32). Lenz, W.; Knapp, K., Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* **1962**, *5*, 100-105.
- (33). Singhal, S.; Mehta, J.; Desikan, R.; Ayers, D.; Roberson, P.; Eddlemon, P.; Munshi, N.; Anaissie, E.; Wilson, C.; Dhodapkar, M.; Zeddis, J.; Barlogie, B., Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* **1999**, *341*, 1565-1571.
- (34). Lopez-Girona, A.; Mendy, D.; Ito, T.; Miller, K.; Gandhi, A. K.; Kang, J.; Karasawa, S.; Carmel, G.; Jackson, P.; Abbasian, M.; Mahmoudi, A.; Cathers, B.; Rychak, E.; Gaidarova, S.; Chen, R.; Schafer, P. H.; Handa, H.; Daniel, T. O.; Evans, J. F.; Chopra, R., Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* **2012**, *26*, 2326-2335.
- (35). Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H., Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* **2010**, *327*, 1345-1350.
- (36). Krönke, J.; Udeshi, N. D.; Narla, A.; Grauman, P.; Hurst, S. N.; McConkey, M.; Svinkina, T.; Heckl, D.; Comer, E.; Li, X.; Ciarlo, C.; Hartman, E.; Munshi, N.; Schenone, M.; Schreiber, S. L.; Carr, S. A.; Ebert, B. L., Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* **2014**, *343*, 301-305.
- (37). Shaffer, A. L.; Emre, N. C.; Lamy, L.; Ngo, V. N.; Wright, G.; Xiao, W.; Powell, J.; Dave, S.; Yu, X.; Zhao, H.; Zeng, Y.; Chen, B.; Epstein, J.; Staudt, L. M., IRF4 addiction in multiple myeloma. *Nature* **2008**, *454*, 226-231.
- (38). Palumbo, A.; Rajkumar, S. V.; Dimopoulos, M. A.; Richardson, P. G.; San Miguel, J.; Barlogie, B.; Harousseau, J.; Zonder, J. A.; Cavo, M.; Zangari, M.; Attal, M.; Belch, A.; Knop, S.; Joshua, D.; Sezer, O.; Ludwig, H.; Vesole, D.; Bladé, J.; Kyle, R.; Westin, J.; Weber, D.; Bringhen, S.; Niesvizky, R.; Waage, A.; von Lilienfeld-Toal, M.; Lonial, S.; Morgan, G. J.; Orłowski, R. Z.; Shimizu, K.; Anderson, K. C.; Boccadoro, M.; Durie, B. G.; Sonneveld, P.; Hussein, M. A., Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* **2008**, *22*, 414-423.
- (39). Blom, J. W.; Doggen, C. J.; Osanto, S.; Rosendaal, F. R., Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama* **2005**, *293*, 715-722.
- (40). Dimopoulos, M. A.; Spencer, A.; Attal, M.; Prince, M.; Harousseau, J.-L.; Dmoszynska, A.; Yu,

- Z.; Olesnyckyj, M.; Zeldis, J.; Knight, R., Study of Lenalidomide Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM): Results of a Phase 3 Study (MM-010). *Blood* **2005**, *106*, 6-6.
- (41). Rajkumar, S. V.; Hayman, S. R.; Lacy, M. Q.; Dispenzieri, A.; Geyer, S. M.; Kabat, B.; Zeldenrust, S. R.; Kumar, S.; Greipp, P. R.; Fonseca, R.; Lust, J. A.; Russell, S. J.; Kyle, R. A.; Witzig, T. E.; Gertz, M. A., Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* **2005**, *106*, 4050-4053.
- (42). Palumbo, A.; Falco, P.; Corradini, P.; Falcone, A.; Di Raimondo, F.; Giuliani, N.; Crippa, C.; Ciccone, G.; Omedè, P.; Ambrosini, M. T.; Gay, F.; Bringhen, S.; Musto, P.; Foà, R.; Knight, R.; Zeldis, J. B.; Boccadoro, M.; Petrucci, M. T., Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* **2007**, *25*, 4459-4465.
- (43). Baz, R.; Walker, E.; Karam, M. A.; Choueiri, T. K.; Jawde, R. A.; Bruening, K.; Reed, J.; Faiman, B.; Ellis, Y.; Brand, C.; Srkalovic, G.; Andresen, S.; Knight, R.; Zeldis, J.; Hussein, M. A., Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol* **2006**, *17*, 1766-1771.
- (44). Kumar, S. K.; Rajkumar, S. V.; Dispenzieri, A.; Lacy, M. Q.; Hayman, S. R.; Buadi, F. K.; Zeldenrust, S. R.; Dingli, D.; Russell, S. J.; Lust, J. A.; Greipp, P. R.; Kyle, R. A.; Gertz, M. A., Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* **2008**, *111*, 2516-2520.
- (45). Bergsagel, D. E.; Sprague, C. C.; Austin, C.; Griffith, K. M., Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep* **1962**, *21*, 87-99.
- (46). Child, J. A.; Morgan, G. J.; Davies, F. E.; Owen, R. G.; Bell, S. E.; Hawkins, K.; Brown, J.; Drayson, M. T.; Selby, P. J., High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* **2003**, *348*, 1875-1883.
- (47). Richardson, P. G.; Sonneveld, P.; Schuster, M. W.; Irwin, D.; Stadtmauer, E. A.; Facon, T.; Harousseau, J. L.; Ben-Yehuda, D.; Lonial, S.; Goldschmidt, H.; Reece, D.; San-Miguel, J. F.; Bladé, J.; Boccadoro, M.; Cavenagh, J.; Dalton, W. S.; Boral, A. L.; Esseltine, D. L.; Porter, J. B.; Schenkein, D.; Anderson, K. C., Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* **2005**, *352*, 2487-2498.
- (48). Brenner, H.; Gondas, A.; Pulte, D., Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* **2008**, *111*, 2521-2526.

- (49). Kumar, S. K.; Dispenzieri, A.; Lacy, M. Q.; Gertz, M. A.; Buadi, F. K.; Pandey, S.; Kapoor, P.; Dingli, D.; Hayman, S. R.; Leung, N.; Lust, J.; McCurdy, A.; Russell, S. J.; Zeldenrust, S. R.; Kyle, R. A.; Rajkumar, S. V., Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* **2014**, *28*, 1122-1128.
- (50). フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント 一般社団法人日本老年医学会
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
- (51). 厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業） 総括研究報告書 後期高齢者の保健事業のあり方に関する研究 研究代表者 鈴木隆雄
- (52). Palumbo, A.; Bringhen, S.; Mateos, M. V.; Larocca, A.; Facon, T.; Kumar, S. K.; Offidani, M.; McCarthy, P.; Evangelista, A.; Lonial, S.; Zweegman, S.; Musto, P.; Terpos, E.; Belch, A.; Hajek, R.; Ludwig, H.; Stewart, A. K.; Moreau, P.; Anderson, K.; Einsele, H.; Durie, B. G.; Dimopoulos, M. A.; Landgren, O.; San Miguel, J. F.; Richardson, P.; Sonneveld, P.; Rajkumar, S. V., Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* **2015**, *125*, 2068-2074.
- (53). Benboubker, L.; Dimopoulos, M. A.; Dispenzieri, A.; Catalano, J.; Belch, A. R.; Cavo, M.; Pinto, A.; Weisel, K.; Ludwig, H.; Bahlis, N.; Banos, A.; Tiab, M.; Delforge, M.; Cavenagh, J.; Gerales, C.; Lee, J. J.; Chen, C.; Oriol, A.; de la Rubia, J.; Qiu, L.; White, D. J.; Binder, D.; Anderson, K.; Femand, J. P.; Moreau, P.; Attal, M.; Knight, R.; Chen, G.; Van Oostendorp, J.; Jacques, C.; Ervin-Haynes, A.; Avet-Loiseau, H.; Hulin, C.; Facon, T., Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* **2014**, *371*, 906-917.
- (54). セルジーン株式会社. レブラミド®インタビューフォーム
- (55). Chen, N.; Lau, H.; Kong, L.; Kumar, G.; Zeldis, J. B.; Knight, R.; Laskin, O. L., Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* **2007**, *47*, 1466-1475.
- (56). Chen, N.; Zhou, S.; Palmisano, M., Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide. *Clin Pharmacokinet* **2017**, *56*, 139-152.
- (57). Kobayashi, T.; Miura, M.; Niioka, T.; Abumiya, M.; Ito, F.; Kobayashi, I.; Ikeda, S.; Yoshioka, T.; Kameoka, Y.; Takahashi, N., Phase II Clinical Trial of Lenalidomide and Dexamethasone Therapy in Japanese Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma to Determine Optimal Plasma Concentration of Lenalidomide. *Ther Drug Monit* **2018**, *40*, 301-309.
- (58). Weber, D. M.; Chen, C.; Niesvizky, R.; Wang, M.; Belch, A.; Stadtmauer, E. A.; Siegel, D.; Borrello, I.; Rajkumar, S. V.; Chanan-Khan, A. A.; Lonial, S.; Yu, Z.; Patin, J.; Olesnyckj, M.;

- Zeldis, J. B.; Knight, R. D., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* **2007**, *357*, 2133-2142.
- (59). Dimopoulos, M.; Spencer, A.; Attal, M.; Prince, H. M.; Harousseau, J. L.; Dmoszynska, A.; San Miguel, J.; Hellmann, A.; Facon, T.; Foà, R.; Corso, A.; Masliak, Z.; Olesnyckyj, M.; Yu, Z.; Patin, J.; Zeldis, J. B.; Knight, R. D., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* **2007**, *357*, 2123-2132.
- (60). Iida, S.; Chou, T.; Okamoto, S.; Nagai, H.; Hatake, K.; Murakami, H.; Takagi, T.; Shimizu, K.; Lau, H.; Takeshita, K.; Takatoku, M.; Hotta, T., Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* **2010**, *92*, 118-126.
- (61). Suzuki, K.; Shinagawa, A.; Uchida, T.; Taniwaki, M.; Hirata, H.; Ishizawa, K.; Matsue, K.; Ogawa, Y.; Shimizu, T.; Otsuka, M.; Matsumoto, M.; Iida, S.; Terui, Y.; Matsumura, I.; Ikeda, T.; Takezako, N.; Ogaki, Y.; Midorikawa, S.; Houck, V.; Ervin-Haynes, A.; Chou, T., Lenalidomide and low-dose dexamethasone in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma: A phase II study. *Cancer Sci* **2016**, *107*, 653-658.
- (62). Rajkumar, S. V.; Jacobus, S.; Callander, N. S.; Fonseca, R.; Vesole, D. H.; Williams, M. E.; Abonour, R.; Siegel, D. S.; Katz, M.; Greipp, P. R., Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **2010**, *11*, 29-37.
- (63). Bridoux, F.; Chen, N.; Moreau, S.; Arnulf, B.; Moumas, E.; Abraham, J.; Desport, E.; Jaccard, A.; Ferman, J. P., Pharmacokinetics, safety, and efficacy of lenalidomide plus dexamethasone in patients with multiple myeloma and renal impairment. *Cancer Chemother Pharmacol* **2016**, *78*, 173-182.
- (64). Guglieri-López, B.; Pérez-Pitarch, A.; Moes, D. J.; Porta-Oltra, B.; Climente-Martí, M.; Guchelaar, H. J.; Merino-Sanjuán, M., Population pharmacokinetics of lenalidomide in multiple myeloma patients. *Cancer Chemother Pharmacol* **2017**, *79*, 189-200.
- (65). Chen, N.; Kasserra, C.; Reyes, J.; Liu, L.; Lau, H., Single-dose pharmacokinetics of lenalidomide in healthy volunteers: dose proportionality, food effect, and racial sensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol* **2012**, *70*, 717-725.
- (66). Takahashi, N.; Miura, M.; Kameoka, Y.; Abumiya, M.; Sawada, K., Drug interaction between lenalidomide and itraconazole. *Am J Hematol* **2012**, *87*, 338-339.
- (67). Kanda, Y., Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **2013**, *48*, 452-458.

- (68). Shida, S.; Takahashi, N.; Miura, M.; Niioka, T.; Matsumoto, M.; Hagihara, M.; Kobayashi, T.; Abumiya, M.; Kameoka, Y.; Fujishima, N.; Tagawa, H.; Hirokawa, M.; Sawada, K., A limited sampling model to estimate exposure to lenalidomide in multiple myeloma patients. *Ther Drug Monit* **2014**, *36*, 505-509.
- (69). 松澤 忍; 菅野 疆, 患者とくすりが見える薬局薬物動態学. 南山堂 **2008**.
- (70). Durie, B. G.; Harousseau, J. L.; Miguel, J. S.; Bladé, J.; Barlogie, B.; Anderson, K.; Gertz, M.; Dimopoulos, M.; Westin, J.; Sonneveld, P.; Ludwig, H.; Gahrton, G.; Beksac, M.; Crowley, J.; Belch, A.; Boccadoro, M.; Cavo, M.; Turesson, I.; Joshua, D.; Vesole, D.; Kyle, R.; Alexanian, R.; Tricot, G.; Attal, M.; Merlini, G.; Powles, R.; Richardson, P.; Shimizu, K.; Tosi, P.; Morgan, G.; Rajkumar, S. V., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* **2006**, *20*, 1467-1473.
- (71). Ozaki, S.; Handa, H.; Saitoh, T.; Murakami, H.; Itagaki, M.; Asaoku, H.; Suzuki, K.; Isoda, A.; Matsumoto, M.; Sawamura, M.; Konishi, J.; Sunami, K.; Takezako, N.; Hagiwara, S.; Kuroda, Y.; Chou, T.; Nagura, E.; Shimizu, K., Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer J* **2015**, *5*, e349.
- (72). Greipp, P. R.; San Miguel, J.; Durie, B. G.; Crowley, J. J.; Barlogie, B.; Bladé, J.; Boccadoro, M.; Child, J. A.; Avet-Loiseau, H.; Kyle, R. A.; Lahuerta, J. J.; Ludwig, H.; Morgan, G.; Powles, R.; Shimizu, K.; Shustik, C.; Sonneveld, P.; Tosi, P.; Turesson, I.; Westin, J., International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* **2005**, *23*, 3412-3420.
- (73). Kobayashi, T.; Kuroda, J.; Fuchida, S.; Kaneko, H.; Yagi, H.; Shibayama, H.; Tanaka, H.; Kosugi, S.; Uoshima, N.; Kobayashi, M.; Adachi, Y.; Ohta, K.; Ishii, K.; Uchiyama, H.; Matsuda, M.; Nakatani, E.; Tsudo, M.; Shimazaki, C.; Takaori-Kondo, A.; Nomura, S.; Matsumura, I.; Taniwaki, M.; Kanakura, Y., Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* **2015**, *101*, 37-45.
- (74). Guglielmelli, T.; Bringhen, S.; Roodhe, S.; Gay, F.; Cavallo, F.; Berruti, A.; Montefusco, V.; Piro, E.; Benevolo, G.; Petrucci, M. T.; Caravita, T.; Offidani, M.; Corradini, P.; Boccadoro, M.; Saglio, G.; Palumbo, A., Previous thalidomide therapy may not affect lenalidomide response and outcome in relapse or refractory multiple myeloma patients. *Eur J Cancer* **2011**, *47*, 814-818.
- (75). Delforge, M.; Michiels, A.; Doyen, C.; Kentos, A.; Van Droogenbroeck, J.; Offner, F.; Bries, G.; Demuynck, H.; Vekemans, M. C.; Meuleman, N.; Mineur, P. O.; Ravoet, C.; Depryck, B.; Van de Velde, A.; Pierre, P.; Wu, K. L.; Schots, R., Lenalidomide in relapsed refractory myeloma patients: impact of previous response to bortezomib and thalidomide on treatment efficacy. Results of a medical need program in Belgium. *Acta Clin Belg* **2011**, *66*, 371-375.

- (76). Hofmeister, C. C.; Yang, X.; Pichiorri, F.; Chen, P.; Rozewski, D. M.; Johnson, A. J.; Lee, S.; Liu, Z.; Garr, C. L.; Hade, E. M.; Ji, J.; Schaaf, L. J.; Benson, D. M., Jr.; Kraut, E. H.; Hicks, W. J.; Chan, K. K.; Chen, C. S.; Farag, S. S.; Grever, M. R.; Byrd, J. C.; Phelps, M. A., Phase I trial of lenalidomide and CCI-779 in patients with relapsed multiple myeloma: evidence for lenalidomide-CCI-779 interaction via P-glycoprotein. *J Clin Oncol* **2011**, *29*, 3427-3434.
- (77). Saad, A. H.; DePestel, D. D.; Carver, P. L., Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* **2006**, *26*, 1730-1744.
- (78). Gay, F.; Rajkumar, S. V.; Coleman, M.; Kumar, S.; Mark, T.; Dispenzieri, A.; Pearce, R.; Gertz, M. A.; Leonard, J.; Lacy, M. Q.; Chen-Kiang, S.; Roy, V.; Jayabalan, D. S.; Lust, J. A.; Witzig, T. E.; Fonseca, R.; Kyle, R. A.; Greipp, P. R.; Stewart, A. K.; Niesvizky, R., Clarithromycin (Biaxin)-lenalidomide-low-dose dexamethasone (BiRd) versus lenalidomide-low-dose dexamethasone (Rd) for newly diagnosed myeloma. *Am J Hematol* **2010**, *85*, 664-669.
- (79). 赤司浩一. IMiDs 基礎と臨床 2015, メディカルレビュー社 **2015**, pp12-14.
- (80). Kobayashi, T.; Miura, M.; Abumiya, M.; Akamine, Y.; Ito, F.; Takahashi, N., Influence of ABCB1 polymorphisms on the pharmacokinetics and toxicity of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Med Oncol* **2019**, *36*, 55.
- (81). 島崎千尋. アミロイドーシス診療のすべてーガイドライン完全解説ー. 医歯薬出版 **2011**, pp27-43
- (82). Sattianayagam, P.; Hawkins, P.; Gillmore, J., Amyloid and the GI tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **2009**, *3*, 615-630.
- (83). Gay, F.; Larocca, A.; Wijermans, P.; Cavallo, F.; Rossi, D.; Schaafsma, R.; Genuardi, M.; Romano, A.; Liberati, A. M.; Siniscalchi, A.; Petrucci, M. T.; Nozzoli, C.; Patriarca, F.; Offidani, M.; Ria, R.; Omedè, P.; Bruno, B.; Passera, R.; Musto, P.; Boccadoro, M.; Sonneveld, P.; Palumbo, A., Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* **2011**, *117*, 3025-3031.

Supplementary information

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

2020 年度

京都薬科大学 課程博士学位論文

角 陽子

Supplementary Table 1¹

Supplementary Table 1. Risk assessment model for the management of venous thromboembolism in multiple myeloma patients treated with thalidomide or lenalidomide

	Actions
Individual risk factors	If no risk factor or any one risk factor is present:
Obesity ^a	Aspirin 81–325 mg once daily
Previous venous thromboembolism	
Central venous catheter or pacemaker	
Associated disease	If two or more risk factors are present:
Cardiac disease	LMWH (equivalent of enoxaparin 40mg once daily)
Chronic renal disease	Full-dose warfarin (target INR 2–3)
Diabetes	
Acute infection	
Immobilization	
Surgery	
General surgery	
Any anesthesia	
Trauma	
Medications	
Erythropoietin	
Blood clotting disorders	
Myeloma-related risk factors	
Diagnoses	
Hyperviscosity	
Myeloma therapy	LMWH (equivalent of enoxaparin 40mg once daily)
High-dose dexamethasone ^b	Full-dose warfarin (target INR 2–3)
Doxorubicin	
Multiagent chemotherapy	

INR: international normalized ratio; LMWH: low-molecular weight heparin.

^a Obesity was defined as body mass index ≥ 30 kg/m².

^b High-dose dexamethasone ≥ 480 mg/month.

Supplementary Table 2. IMWG uniform response criteria : CR, sCR, VGPR, PR

response	
CR	Negative immunofixation of serum and urine, <i>and</i> Disappearance of any soft tissue plasmacytomas, <i>and</i> <5% PCs in bone marrow
sCR	CR as defined, <i>plus</i> Normal FLC ratio <i>and</i> Absence of clonal PCs by immunohistochemistry or 2- to 4-color flow cytometry
VGPR	Serum and urine M-component detectable by immunofixation but not on electrophoresis, <i>or</i> ≥90% reduction in serum M-component plus urine M-component <100 mg/24 h
PR	≥50% reduction of serum M-protein and reduction in 24-hour urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg/24 hours If the serum and urine M-protein are not measurable, a decrease ≥50% in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria If serum and urine M-protein are not measurable, and serum free light assay is also not measurable, ≥50% reduction in bone marrow PCs is required in place of M-protein, provided baseline percentage was ≥30% In addition to the above criteria, if present at baseline, ≥50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required

CR: complete response, sCR: stringent complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, PC: plasma cell, FLC: free light chain

Supplementary Table 3. IMWG uniform response criteria : SD,PD

response

SD Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, or PD

PD Increase of 25% from lowest response value in any of the following:

Serum M-component (absolute increase must be ≥ 0.5 g/dL), *and/or*

Urine M-component (absolute increase must be ≥ 200 mg/24 h), *and/or*

Only in patients without measurable serum and urine M-protein levels: the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be > 10 mg/dL)

Only in patients without measurable serum and urine M protein levels and without measurable disease by FLC levels, bone marrow PC percentage (absolute percentage must be $\geq 10\%$)

Definite development of new bone lesions or soft tissue plasmacytomas or definite increase in the size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas

Development of hypercalcemia (corrected serum calcium > 11.5 mg/dL) that can be attributed solely to the PC proliferative disorder

CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, PC: plasma cell, FLC: free light chain

Supplementary Table 4⁴

Supplementary Table 4. International Staging System

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β 2-microglobulin <3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum β 2-microglobulin \geq 5.5 mg/L	29

*There are two categories for stage II: serum β 2-microglobulin <3.5 mg/L but serum albumin <3.5 g/dL; or serum β 2-microglobulin 3.5 to <5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

参考文献

1. Palumbo, A.; Rajkumar, S. V.; Dimopoulos, M. A.; Richardson, P. G.; San Miguel, J.; Barlogie, B.; Harousseau, J.; Zonder, J. A.; Cavo, M.; Zangari, M.; Attal, M.; Belch, A.; Knop, S.; Joshua, D.; Sezer, O.; Ludwig, H.; Vesole, D.; Bladé, J.; Kyle, R.; Westin, J.; Weber, D.; Bringhen, S.; Niesvizky, R.; Waage, A.; von Lilienfeld-Toal, M.; Lonial, S.; Morgan, G. J.; Orłowski, R. Z.; Shimizu, K.; Anderson, K. C.; Boccadoro, M.; Durie, B. G.; Sonneveld, P.; Hussein, M. A., Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* **2008**, *22*, 414-423.
2. Durie, B. G.; Harousseau, J. L.; Miguel, J. S.; Bladé, J.; Barlogie, B.; Anderson, K.; Gertz, M.; Dimopoulos, M.; Westin, J.; Sonneveld, P.; Ludwig, H.; Gahrton, G.; Beksac, M.; Crowley, J.; Belch, A.; Boccadoro, M.; Cavo, M.; Turesson, I.; Joshua, D.; Vesole, D.; Kyle, R.; Alexanian, R.; Tricot, G.; Attal, M.; Merlini, G.; Powles, R.; Richardson, P.; Shimizu, K.; Tosi, P.; Morgan, G.; Rajkumar, S. V., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* **2006**, *20*, 1467-1473.
3. Rajkumar, S. V.; Harousseau, J. L.; Durie, B.; Anderson, K. C.; Dimopoulos, M.; Kyle, R.; Blade, J.; Richardson, P.; Orłowski, R.; Siegel, D.; Jagannath, S.; Facon, T.; Avet-Loiseau, H.; Lonial, S.; Palumbo, A.; Zonder, J.; Ludwig, H.; Vesole, D.; Sezer, O.; Munshi, N. C.; San Miguel, J., Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* **2011**, *117*, 4691-4695.
4. Greipp, P. R.; San Miguel, J.; Durie, B. G.; Crowley, J. J.; Barlogie, B.; Bladé, J.; Boccadoro, M.; Child, J. A.; Avet-Loiseau, H.; Kyle, R. A.; Lahuerta, J. J.; Ludwig, H.; Morgan, G.; Powles, R.; Shimizu, K.; Shustik, C.; Sonneveld, P.; Tosi, P.; Turesson, I.; Westin, J., International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* **2005**, *23*, 3412-3420.