

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34413

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07349

研究課題名(和文) 多発性骨髄腫患者におけるレナリドミドの副作用発現に及ぼす影響因子の解明

研究課題名(英文) Elucidation of risk factors on side effect development of lenalidomide in multiple myeloma patients

研究代表者

内田 まやこ (Uchida, Mayako)

大阪薬科大学・薬学部・講師(移行)

研究者番号：70784304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：多発性骨髄腫(MM)の予後は、免疫調整薬など新規薬剤の導入により改善している。レナリドミド(Len)およびデキサメタゾンの併用療法(Ld療法)は、高い有効性が示されており、広く行われている。しかしながら、しばしば好中球減少をきたし、重篤な感染症を発現するリスクがある。本研究では、Ld療法における重篤な好中球数減少の危険因子について検討した。治療開始前の好中球数が低値である患者は、重篤な好中球数減少の発現頻度が高いことが示された。治療前の好中球数が低いハイリスク患者では好中球数をより慎重にモニタリングすべきであることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Prognosis of multiple myeloma (MM) is improved by introduction of new drugs such as immunomodulators. Combination therapy of lenalidomide (LEN) and dexamethasone (Ld therapy) has been shown to be highly effective and widely practiced. However, there is often a risk of neutropenia reduction and the development of severe infections. In this study, we examined the risk factor of severe neutrophil count reduction in Ld therapy. Patients with low neutrophil counts prior to treatment initiation showed a high incidence of severe neutrophil count reduction. It was suggested that neutrophil count should be monitored more carefully in high risk patients with low neutrophil count before treatment.

研究分野：がん化学療法における支持療法

キーワード：レナリドミド デキサメタゾン 支持療法 骨髄抑制 腎機能障害

### 1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫は、治療困難な疾患ではあるが、近年、免疫調整薬をはじめとした新規薬剤の導入により、著しく予後が改善している。レナリドミド+デキサメタゾンの併用療法(Ld療法)は、国内外において高い有効性が示されており、再発難治の多発性骨髄腫には、再発早期に導入し、効果のある限り治療継続を継続することで、全生存率が良好であることが知られている。

Ld療法において、高頻度に認められた有害事象としては、疲労、発熱、好中球数減少症、貧血、血小板減少症、便秘、悪心、発疹、掻痒感、背部痛、咳嗽、呼吸困難、上気道感染、不眠症等がある。治療継続に影響を及ぼすGrade3以上の重大な副作用としては、好中球減少症と、深部静脈血栓症や肺塞栓症等の血栓症が報告されている。治療を長期的に継続するためには、重要な副作用の発現を防ぐことが重要である。事実、国内臨床試験では、血栓予防を行うことで血栓症の発現はみられなかった。一方で、好中球数減少は海外よりも多く見られ、Grade3以上の好中球数減少は66.7%であった。そのため、治療を長期継続するには、好中球数減少に早期に気づき、減量、休薬などの適切な対応をとることが重要である。国内においては、Ld療法における好中球数減少の危険因子について、開始から1サイクル目に期間を絞って分析した研究はあるが、長期的に解析を行った報告はない。

### 2. 研究の目的

多発性骨髄腫(MM)の予後は、免疫調整薬など新規薬剤の導入により改善している。レナリドミド(Len)およびデキサメタゾンの併用療法(Ld療法)は、高い有効性が示されており、広く行われている。

しかしながら、しばしば好中球減少をきたし、重篤な感染症を発現するリスクがある。Ld療法を長期に渡り継続することは、患者予後の改善に重要であるため、今回、LD療法における有害事象の発現状況と、好中球数減少の危険因子を検討した。

### 3. 研究の方法

2011年5月~2016年9月にLd療法を受けた多発性骨髄腫患者89例を対象とした。患者背景や検査値を含むすべての診療情報は電子カルテより後方視的に収集し、好中球数減少の重篤度はCTCAE v4.0を用いて評価した。Grade3以上の好中球数減少の危険因子解析は、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。また、Grade3以上の好中球減少と感染症発現の関連も検討した。2群間の比較にはFisherの正確確率検定を用い、Ld療法前後の好中球数の関連は

Pearsonの積率相関係数を用いて分析した。P<0.05の場合を統計学的に有意とした。なお、本研究は、神戸市立医療センター中央市民病院倫理委員会の承認を得て実施した。

### 4. 研究成果

腎機能ごとの患者人数は、 $60 \leq \text{Ccr}$ の患者は31名、 $30 \leq \text{Ccr} < 60$ の患者は42名、 $\text{Ccr} < 30$ の患者は16名であった。そのうち、腎機能に応じて適切な投与量の調節をされた患者は65名、推奨量よりも多い量が投与された患者は24名であった。それぞれの群におけるGrade3-4のneutropeniaの発症患者人数は、適正投与群で27名(45.0%)、過剰量群で15名(51.7%)であった。その中で、推奨量の150%をこえる投与を行われた患者19名のうち、12名(63.2%)は重篤な好中球数減少を発現していた。また、推奨量の150%を超える投与が行われた群は、Neutropenic eventsの発現が有意に高かった。

Ld療法におけるGrade3-4の好中球数減少の発現は高頻度であり、特に国内は海外に比べても発現率が高い。それは、当院においても、同様の傾向を示しており、47%の症例で好中球数減少がみられた。Grade3-4の好中球数減少を発症した患者では、感染症(P<0.001)やFN(P<0.001)の発現率も有意に高く、治療にG-CSFの投与や輸血を要していた。

今回の研究では、治療開始前の好中球数が低値であるほど、高頻度に重篤な好中球数減少を発症していた。実際に、治療開始前の好中球数と、1コース目終了時および、全コースにおける好中球数の最低値には相関性が認められた。

このことから、治療開始前の好中球数が低値である患者は、重篤な好中球数減少の発現頻度が高いことが示唆された。なお、今回の結果では、今回、単変量及び多変量解析において、腎機能はGrade3-4の好中球数減少の危険因子としては検出されなかった(P=0.624)。その理由としては、多くの患者において腎機能に応じた適切な投与量の調節が行われたからであると考察する。現に、腎機能障害に応じた投与量の調節が行われなかった患者群では、投与量が調節された群と比較して、1コース終了後の好中球数が有意に低値であった。なかでも、腎機能に応じた推奨量の150%を超えていた患者群(19名)では、Grade3 or 4 Neutropeniaの頻度が高く、特に感染症の頻度は有意に高かった(約60%)。これは、過去の様々な報告と一致する。

このことから、腎機能低下患者において、レナリドミドの投与量に一定の幅を設けることは可能であるが、150%を超えるなど、腎機能に応じた推奨量よりも極端に多い投

与量を行うことは非常に危険であり、適切な dose adjust を行わなければ腎機能障害も好中球減少の危険因子となり得ると推察される。Ld 療法を安全に継続するには、腎機能に応じた適切な投与量の調節を行い、特に、ベースラインの好中球数の低いハイリスクの患者では、より嚴重に好中球数の推移をモニタリングすることが重要であると考える。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Uchida M, Nakamura T, Hata K, Watanabe H, Mori Y, Kato K, Kamezaki K, Takenaka K, Shiratsuchi M, Hosohata K, Miyamoto T, Akashi K.

Antiemetic efficacy and safety of granisetron or palonosetron alone and in combination with a corticosteroid for ABVD therapy-induced nausea and vomiting.

J Pharm Health Care Sci. doi:10.1186/s40780-017-0097-4.

eCollection (2018). 査読有

Uchida M, Nakamura T, Makihara Y, Suetsugu K, Ikesue H, Mori Y, Kato K, Shiratsuchi M, Hosohata K, Miyamoto T, Akashi K.

Comparison of antiemetic effects of granisetron and palonosetron in patients receiving bendamustine-based chemotherapy.

Pharmazie. 73(5):304-308(2018). 査読有

Uchida M, Mori Y, Nakamura T, Kato K, Kamezaki K, Takenaka K, Shiratsuchi M, Kadoyama K, Miyamoto T, Akashi K.

Comparison between Antiemetic Effects of Palonosetron and Granisetron on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japanese Patients Treated with R-CHOP.

Biol Pharm Bull. 40(9):1499-1505(2017). 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

山下花南恵、柴谷直樹、池末裕明、内田まやこ、池村舞、安藤基純、橋田亨  
レナリドミド・デキサメタゾン併用療法における好中球数減少の発現状況と危険因子解析、臨床腫瘍薬学会 2018

山下花南恵、柴谷直樹、池末裕明、内田まやこ、池村舞、安藤基純、橋田亨  
レナリドミド・デキサメタゾン併用療法における好中球数減少症の発現状況とリスク因子解析、レジデントフォーラム 2017

内田まやこ、森 康雄、宮本敏浩、加藤光次、中村任、角山香織、赤司浩一  
R-CHOP 療法におけるパロノセトロンの有効性検討、医療薬学フォーラム 2017

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

内田 まやこ(UCHIDA, Mayako)  
大阪薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号：70784304

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

山下 花南恵(YAMASHITA, Kanae)

神戸市立医療センター中央市民病院・薬剤  
部・薬剤師

池末 裕明(IKESUE, Hiroaki)  
神戸市立医療センター中央市民病院・薬剤  
部・副部長代行

橋田 亨(HASHIDA, Toru)  
神戸市立医療センター中央市民病院・薬剤  
部・薬剤部長