

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461414

研究課題名(和文)多発性骨髄腫に対する新規薬剤療法のTDMの開発

研究課題名(英文)Therapeutic drug management of the novel agents for multiple myeloma

研究代表者

高橋 直人(Takahashi, Naoto)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80344753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：レナリドミド(Len)は多発性骨髄腫治療におけるキードラッグの免疫調節薬であるが、高齢者などで副作用のため継続できないことがある。この研究ではLenの有効治療域、安全治療域を求めTDMによるテーラーメイド治療を確立することを目的とする。40人が試験基準に合致しLenを開始した。薬剤の有効性は68.8%であり3年無増悪生存率が57.2%であった。AUC0-24が血液学的毒性の発症に、また非血液学的毒性の発症に対してCo濃度が独立した要因であることが多変量解析にて示された。またLen治療後にeffector memory CD4 CD8と細胞内サイトカイン産生細胞が有意に増加した。

研究成果の概要(英文)：Lenalidomide (Len) is an immuno-modulatory key drug for multiple myeloma (MM). However, adverse events (AEs) make continuation of Len difficult for some patients especially for elderly patients. The purpose of this study is to investigate the safe and effective plasma concentration of Len and the anti-tumor immune response change. Forty patients were enrolled in this study. The plasma concentrations of Len were analyzed by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Peripheral blood mononuclear cells were evaluated for the profile of immune cells by multicolor flow-cytometry. Overall response rate was 68.6% and 3-year progression-free survival was 57.2%. In a multivariate logistic analysis, AUC0-24 was a significant predictor for grade 2 hematologic AEs and trough level (C0) for grade 2 non-hematologic AEs. After Len therapy, effector memory subset and intracellular cytokine productions CD4 and CD8 T cells increased significantly.

研究分野：血液内科

キーワード：多発性骨髄腫 血中濃度 治療効果 レナリドミド T細胞 NK細胞

1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫(Multiple Myeloma: MM)やB細胞性リンパ腫は成熟B細胞をカウンターパートとする難治性のリンパ性悪性腫瘍である。近年、プロテアソーム阻害剤のボルテゾミブや免疫調節薬(Immunomodulatory drugs: IMiDs)の登場により従来の治療と比べて予後は改善している。しかし、新規薬剤の登場後も平均生存期間中央値は約5年であり、現在でも難治性造血器腫瘍の一つである。特に骨髄腫の予後を決める重要な合併症である腎障害は薬物動態に影響を与え、有効性や安全性における個人差が発生する。我々は以前よりIMiDsの一つであるレナリドミドのTherapeutic Drug Management(TDM)の可能性について研究してきた。多数例の日本人においてレナリドミドの薬物動態について解析しLSS法にてAUC予測式を開発した。レナリドミドなどがん治療におけるキードラックのTDMによるテーラーメイド医療が可能となれば、安全に投与することができるのみならず、医療経済的にも有用であると考えられる。

また、IMiDsの作用メカニズムとしては細胞内でE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成し不要なタンパクを分解する役割を持つセレプロンとIMiDsが結合することが明らかとなり、骨髄腫に大切な転写因子であるIkarosやAiolosなどの基質タンパクを不要なタンパクとして分解するという機序が解明されつつある。さらにレブラミドはT細胞やNK細胞の活性を上げ抗腫瘍効果に関わるサイトカインを産生すると言われている。しかしながら前治療のない新規骨髄腫症例におけるレブラミド投与前後でみたT/NK細胞の活性化の関係についての多数例の報告はない。

2. 研究の目的

多発性骨髄腫に対するレブラミドの有効治療域、安全治療域を求めTDMによるテーラーメイド治療を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

秋田大学倫理委員会で承認された新規発症の多発性骨髄腫に対するレナリドミド療法の多施設前向き試験(倫理委員会番号974)において同意をいただいた40症例の試験上計画されて行われた複数ポイントの採血を用いて、すでに我々が確立した液体クロマトグラム/タンデム質量分析装置LC-MS/MSでレナリドミドの血中濃度測定を行った(Shida et al. 2013 TDM)。LC-MS/MSの測定条件は既報の通りShim-pack XR-ODS II columnを用い0.2ml/minの流速でElectrospray ionizationを行うものである。

また、同臨床試験において計画されて行

われた複数ポイントの末梢血におけるT/NK細胞のプロファイリングをマルチカラーフローサイトメトリー法で解析する。制御性T細胞、細胞傷害性T細胞、NK細胞のほかそれぞれの細胞における活性化マーカー、抑制マーカー、成熟マーカー、PD-1などの疲弊マーカーなどを解析した。

4. 研究成果

44人の患者が前向き臨床試験にエントリーして40人が試験基準に合致しLd療法を開始した。40人中35人で治療効果の評価が可能であり、25人が計画された11コースを完遂でき、現在も16人は治療を継続している。11サイクルの間に副作用のため減量を要したのは17人であった。

薬剤の有効性ORRは68.8%であり、1例はsCR、2例がVGPRで23例がPRであった。観察中央値は26.5ヶ月であり、3年全生存率が69.9%で3年無増悪生存率が57.2%であった。

Best Response	No (%)
ORR	24 (68.6%)
sCR	1 (2.9%)
CR	0 (0%)
VGPR	2 (5.7%)
PR	21 (60.0%)
SD	11 (31.4%)
PD	0 (0%)

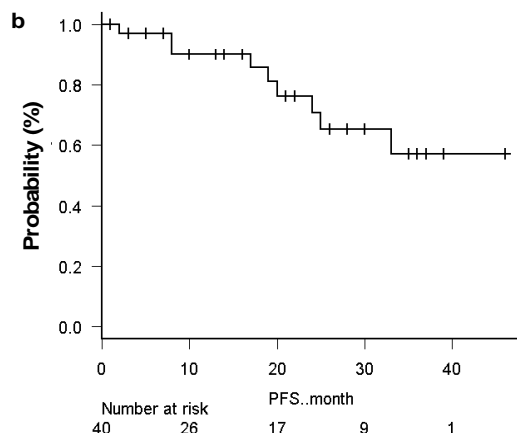
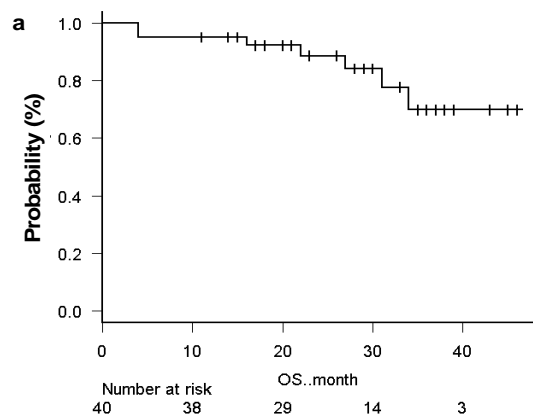


Fig. Survival Outcomes in the eligible population. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (a), and Progression-free Survival (b).

レナリドミドの血中濃度を複数ポイントで測定して C_0 および C_{max} の他、AUC を推定した。 C_0 の中央値は 20 ng/mL (0-99.7) であり C_{max} の中央値は 434 ng/mL (53.3-1328) で、推定 AUC_{0-24h} の中央値は 3831.81 ng.hr/mL (954.82-11841.48) であった。

Grade3 から 4 の副作用を 57.5% の症例に認めた。

Adverse events	Any grade	Grade2	Grade3	Grade4
Hematologic AEs	32 (80.0)	11 (27.5)	14 (35.0)	7 (17.5)
Neutropenia	20 (50.0)	8 (20.0)	9 (22.5)	2 (5.0)
Lymphopenia	26 (65.0)	9 (22.5)	9 (22.5)	5 (12.5)
Leukopenia	3 (7.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	0 (0)
Anemia	4 (10.0)	4 (10.0)	2 (5.0)	0 (0)
Thrombocytopenia	3 (7.5)	2 (5.0)	0 (0)	1 (2.5)
Non-Hematologic AEs	29 (72.5)	13 (32.5)	8 (20.0)	0 (0)
Skin Rash	12 (25.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	0 (0)
Pneumonia	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)
Other infection	8 (20.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	0 (0)
s-Cre elevation	2 (5.0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)
Fatigue	5 (12.5)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)
Diarrhea & constipation	4 (10.0)	2 (5.0)	0 (0)	0 (0)
Thrombosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AUC_{0-24} と血液学的毒性の有無と有意な相関を認めた ($p=0.028$) さらに非血液学的毒性の発生の有無とも有意な相関を認めた ($p=0.045$)。ROC 解析による AUC_{0-24} の血液学的毒性を予測する cut-off 値は 2613.5ng·hr/ml (感度 81.8%, 特異度 80%) であった。求められた cut-off 値以上の AUC_{0-24} が Grade2 以上の血液学的毒性の発症に独立した要因であることが多変量解析にて示された (hazard ratio, 8.50; $P=0.038$)。また Grade2 以上の非血液学的毒性の発症に対して C_0 の中央値である 20ng/mL 以上の濃度が独立した要因であることが多変量解析にて示された (hazard ratio, 19.90; $P=0.023$)。
(次ページの Figure に示す)

T/NK 細胞プロファイリングをマルチカラーフローサイトメトリー法にて行なった。レプラミド療法後にはナイーブ CD4 と CD8 と monocytic MDSC が有意に減少した。

一方、effector memory subset の CD4 CD8 と IFN- γ , TNF- α , IL-2, CD107a の細胞内サイトカイン産生を示す CD4 CD8 が有意に増加した。これらの結果はレプラミドにより T/NK 細胞の活性化が新規発症の骨髄腫患者の治療効果を裏付けるものかもしれない。今後 T/NK 細胞プロファイリングや PK プロファイリングと治療効果に関して大規模な前向き試験にて検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

小林敬宏、三浦昌朋、高橋直人. 多発性骨髄腫に対する新規薬剤療法の TDM (Therapeutic Drug Management) 日本臨床 1102 号 573-577 2016.

Takahiro Kobayashi, Takenori Niiooka, Masatomo Miura, Naoto Takahashi. Therapeutic drug monitoring enables safe and effective lecalidomide therapy in patients with multiple myeloma on hemodialysis. Ann Hematol. 95 (12) 2087-2088, 2016

〔学会発表〕(計 1 件)

小林敬宏、三浦昌朋、新岡文典、高橋直人ら. 移植非適応未治療多発性骨髄腫患者に対する Ld 療法およびレナリドミドの至適血漿中濃度の検討. 日本骨髄腫学会 2017 年 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
秋田大学医学部血液腎臓膠原病内科学講座 研究の紹介
<http://www.med.akita-u.ac.jp/~naika3/study.html>

6. 研究組織

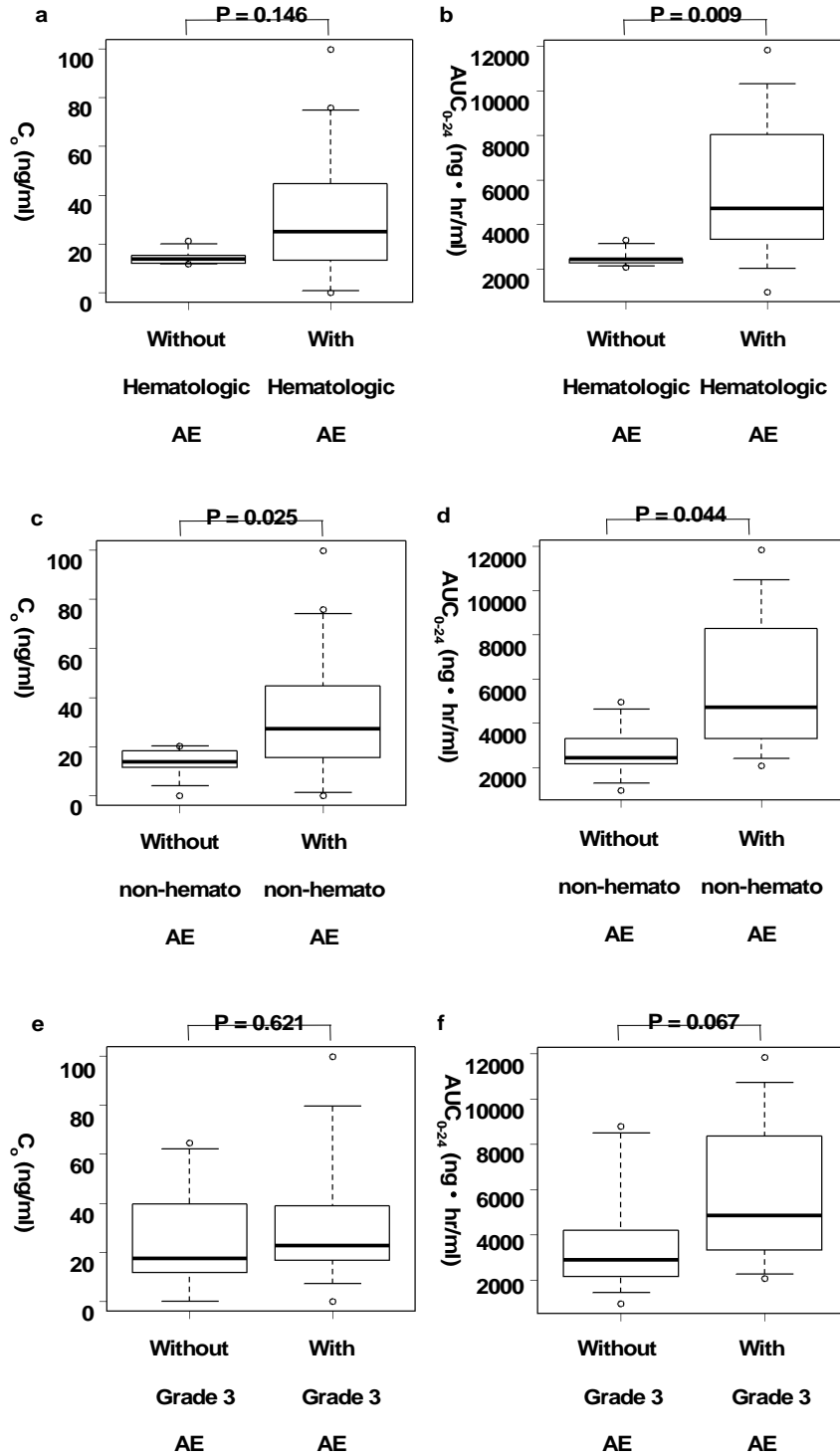
(1) 研究代表者

高橋直人 (TAKAHASHI, Naoto)
秋田大学医学系研究科・血液腎臓膠原病内科学・教授
研究者番号: 80344753

(2) 研究分担者

三浦昌朋 (MIURA, Masatomo)
秋田大学医学部付属病院薬剤部・教授
研究者番号: 302651

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)



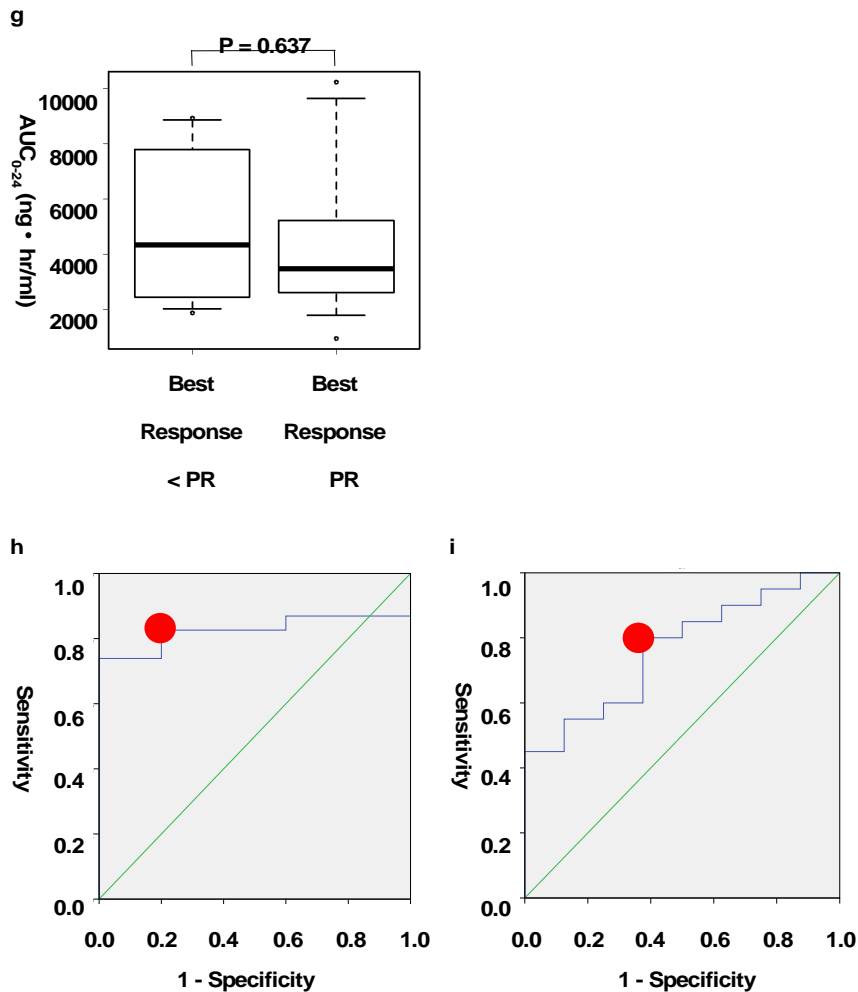


Figure. Comparison of clinical parameter and pharmacokinetic parameters of lenalidomide : (a) C_0 of plasma concentration of lenalidomide in patients with hematologic adverse event (AE, $n = 27$) and without ($n = 5$), (b) AUC_{0-24} of plasma concentration of lenalidomide in patients with hematologic AE ($n = 22$) and without ($n = 5$), (c) C_0 of lenalidomide in patients with nonhematologic AE ($n = 24$) and without ($n = 8$), (d) AUC_{0-24} of lenalidomide in patients with nonhematologic AE ($n = 19$) and without ($n = 8$), (e) C_0 of lenalidomide in patients with Grade 3 to 4 AE ($n = 18$) and without ($n = 14$), (f) AUC_{0-24} of lenalidomide in patients with Grade 3 to 4 AE ($n = 15$) and without ($n = 12$), (g) AUC_{0-24} of lenalidomide in patients achieved PR or better ($n = 16$) and without ($n = 9$). ROC curves of plasma lenalidomide concentration of AUC_{0-24} for the prediction of hematologic AE (h) and nonhematologic AE (i) : AUC was 0.818 for hematologic AE (95% CI 0.662 to 0.974, $p = 0.029$) and 0.750 for nonhematologic AE (95% CI 0.559 to 0.941, $p = 0.044$). Cut-off value was 2613.5 ng · hr/ml for hematologic AE (sensitivity 81.8%, specificity 80.0%) and 3023.6 ng · hr/ml for nonhematologic AE (sensitivity 78.9%, specificity 62.5%). The boxes represent the 25th and 75th percentiles, whereas the horizontal lines within each box represent the median values. The whiskers represent the 5th and 95th percentiles. C_0 trough level of plasma concentration of lenalidomide, AUC_{0-24} area under the plasma