

氏 名 ・ (本籍)	志田 青慈 (東京都)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 893 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>A Limited Sampling Model to Estimate Exposure to Lenalidomide in Multiple Myeloma Patients</b> (多発性骨髄種患者におけるレナリドマイド曝露測定のための限局サンプル モデル)
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 明輝 (副査) 教授 羽渕 友則 教授 近藤 克幸

## 学位論文内容要旨

A Limited Sampling Model to Estimate Exposure to Lenalidomide  
in Multiple Myeloma Patients  
(多発性骨髄種患者におけるレナリドマイド曝露測定のための  
限局サンプルモデル)

申請者氏名 志田 青慈

### 研究目的

レナリドマイドは多発性骨髄種患者に抗腫瘍的かつ免疫を修飾する効果があるが腎機能により薬物動態は影響を受ける。レナリドマイドは殆ど代謝されず大部分は未変化体で尿中に排泄されるが、レナリドマイドの曝露は腎不全により増加し、その毒性である骨髄抑制も引き起こすため、レナリドマイドの用量は腎機能と血球数によって調整することが提唱されている。血中濃度-時間曲線下面積 (area under the curve: AUC) は薬剤曝露の最も良い指標であるが、その解析には多くの血液サンプルの採取と解析が必要となり、コストがかかり現実には困難である。限られたサンプルのみで AUC を測定する方法 (limited sampling strategy: LSS 法) はこの問題を解決する事が出来るが、我々の知る限り同法を用いてレナリドマイドの AUC を測定した報告はない。レナリドマイドの体内曝露をコストを少なく簡易に予測することで、同剤の治療に多に寄与することが出来ると思われる。本研究では LSS 法を用いて多発性骨髄腫患者におけるレナリドマイドの AUC を予測する式を開発することを目的とする。

### 研究方法

46 人の日本人多発性骨髄腫患者が研究に参加した (男女比 25:21)。本研究は秋田大学医学部倫理委員会承認を得ており、全ての患者は紙面にてインフォームド・コンセントを受けた。レナリドマイドは 5~25mg を 1 日 1 回、朝 8 時に従来の推奨に従って投与されたが、血球数減少患者は腎機能が正常であっても予め減量投与された。CYP3A や P 糖蛋白に影響のある薬や食事は禁止された。Day3~10 にレナリドマイド服用 1、2、4、8、12、24 時間後の血中濃度採血を行った。血清は 15 分 1900g で遠心後、分析まで-40℃で保存した。血中濃度は液体クロマトグラフィー質量分析法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC/MS/MS 法) を用いて分析した。

### 研究成績

AUC 中央値と半減期は 10、15、25mg 投与後の 3 群間で比較的同等であったが、腎障害を伴う 5mg 群では明らかな増加が見られた。興味深い事に半減期はクレアチニン・クリアランス (CCr) と相関していた ( $r=0.669$ ;  $P<0.001$ )。1 ポイントの採血のみを変数とした場合、C8 を使用した予測式が実測値と高く相関した [ $AUC_{0-24}=13\times C_{8h}+1305.0$ ;  $r^2=0.832$ ] ( $P<0.001$ )。CCr が半減期と相関していることから、予測式に CCr を組み込んだところ、組み込まない場合に比べ実測値とより相関する結果となった。更に C0、C4 の 2 点間と CCr を組み合わせた予測式はより実測値と相関した [ $AUC_{0-24}=37.1\times C_{0h}+6.4\times C_{4h}-32.1\times CCr+3265.6$ ;  $r^2=0.842$ ]。

本研究は多発性骨髄腫患者におけるレナリドマイド AUC を予測することを可能にする LSS 法の初の報告である。C8 は単一採血における AUC 予測の最良の指標であり、2 点間採血においては C0、C4 と CCr を組み合わせた予測式が最良であった。既存の報告ではレナリドマイドの 84% は尿中に未変化体として排泄されるため、当初 C0 と CCr は AUC 予測の最良の指標と期待されたが、本研究では吸収相において著しい個体差が認められた。そこでこの相を反映する C4 を変数として組み合わせたところ、より正確に AUC を予測することができた。本研究では 25mg 投与後の AUC と半減期はそれぞれ 1179~21307 ng/h/ml、2.8~7.1 時間と AUC に高い個体差が認められたが、この結果は AUC が明らかに患者間で異なることを示し、82% という高い生物学的利用能を持つという既存の報告と矛盾することとなった。このことから多発性骨髄腫患者におけるレナリドマイドの生物学的利用能は、健常人より低い可能性が示唆された。

### 結論

レナリドマイドの AUC は、2 点だけの血中濃度と (C0、C4)、CCr を使うことで予測可能である。また LSS 法を用いる事で、腎機能障害があり現行の推奨方式に従って用量調整を行なっても高い AUC を示すような患者を同定しうる。レナリドマイドの臨床効果と AUC 間での関連については、大規模集団において更なる研究が必要であろう。

# 学位(博士-甲) 論文審査結果の要旨

主査：後藤 明輝

申請者：志田 青慈

論文題名：A Limited Sampling Model to Estimate Exposure to Lenalidomide in Multiple Myeloma Patients (多発性骨髄種患者におけるレナリドマイド曝露測定のための限局サンプルモデル)

## 要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、多発性骨髄種患者 46 人に対して、同疾患の新規薬剤であるレナリドマイド服用後の 7 ポイントの血中濃度採血 (C0, C1, C2, C4, C8, C12, C24) を行い、限局サンプルモデル法 (limited sampling strategy: LSS) を用いてレナリドマイドの血中濃度曲線下面積 (area under the concentration curve: AUC) の予測式を開発したものである。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

### 1) 斬新さ

多発性骨髄種における新規薬剤であるレナリドマイドの初期投与量は、現在腎機能の指標となるクレアチニン・クリアランス (creatinine clearance: CCr) と血球数によって調節するよう推奨されているものの、その推奨に従っても薬剤相互作用等で高い AUC を示し、重篤な副作用を示し加療を中断せざるを得ない症例がある。本研究の斬新性はこの AUC に着眼し、これまで存在しなかったレナリドマイドの AUC 予測式を LSS 法で開発したことである。

### 2) 重要性

治療薬物マネージメント (therapeutic drug management: TDM) とは、薬物療法を行う際に、血中濃度を測定することで最小有効濃度 (minimum effective concentration: MEC) を超え最小中毒域 (minimum toxic concentration: MTC) を超えないような治療域 (therapeutic window) に入れるように至適用量を調節するようマネージメントを行うことであり、TDM によって個々の患者にあった治療、即ちテーラーメイド治療が可能となる。本研究により明らかにされたレナリドマイドの AUC 予測式は、レナリドマイドの TDM 実現に向けての一助となる点で重要と考えられる。

### 3) 研究方法の正確性

薬物動態の分析は WinNonlin を用いた標準化ノンコンパートメントモデルを使用し、LSS 法は直線回帰を用いた方法で解析を行っている。また LSS 法の予測作業はブートストラップ法により決定し、新規データセットについては単あるいは多重線形回帰分析を行っている。これらのいずれも統計学的検討を加えており、客観的な方法で、正確性があると考えられている。

### 4) 表現の明確さ

これまでの問題点を踏まえ、レナリドマイドの血中濃度予測式を明らかにするための研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。