

氏 名 ・ (本籍)	小林 敬宏 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第982号
学位授与の日付	平成30年9月28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	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 (日本人の高齢未治療多発性骨髄腫に対するレナリドミドの至適血中濃度の決定を目的としたレナリドミド・デキサメタゾン併用療法の第2相臨床試験)
論文審査委員	(主査) 教授 廣川 誠 (副査) 教授 羽瀧 友則 教授 後藤 明輝

学位論文内容要旨

研 究 成 績

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

(日本人の高齢未治療多発性骨髄腫に対するレナリドミドの至適血中濃度の決定を目的としたレナリドミド・デキサメタゾン併用療法の第2相臨床試験)

申請者氏名 小林 敬宏

研 究 目 的

多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)は形質細胞の単クローン性増殖による血液悪性腫瘍で、高齢者に好発する。MMの治療は年齢で2つに大別され、65歳以下の移植適応MMに対しては大量メルファラン併用自家末梢血造血幹細胞移植が標準治療である。一方、高齢者は年齢・合併症・脆弱性などの背景が多様であり、重篤な有害事象(adverse event: AE)を回避するためにも画一的な治療ではなく個別化治療が求められる。

レナリドマイド(lenalidomide:Len)とデキサメタゾン(dexamethasone:Dex)の併用療法(Ld療法)は、現在高齢MMにおける推奨治療の1つである。MMは腎障害(renal impairment: RI)の合併頻度が高く、経過中に約半数のMM患者がRIを合併するといわれている。Lenは腎排泄性の薬剤でありクレアチニンクリアランス(creatinine clearance: CCr)に応じた用量調節が行われているにも関わらず、しばしば予期せぬAEを経験する。

これらの背景を踏まえ、我々は移植非適応のMMにおけるLd療法の有効性・安全性を主要評価項目とし、Lenの至適血中濃度を探索するべく前向き臨床試験を行った。

研 究 方 法

当院を含む県内の関連病院で移植非適応未治療MMと診断され、大量Dex療法1コース後に部分寛解(partial response: PR)以上に到達しなかった患者を対象とした。Ld療法は28日を1サイクルとし(Lenは21日間内服後7日間休薬、Dexは週1回内服)、重篤な毒性の出現や病勢増悪がない限り11サイクル継続した。11サイクル中の有効性・安全性を主要評価項目とし、Lenの薬物動態を副次的評価項目とした。有効性は国際骨髄腫ワーキンググループが定める奏効率(overall response rate: ORR)、毒性はCTCAE(version 4.0)に準じて評価した。

2013年1月から2015年7月の期間に40例のMM患者に対してLd療法を行った。登録時の年齢中央値は75.5歳(範囲61-86歳)、男女比は18例(45%):22例(55%)、Lenの用量調節を要するCCr<60ml/minの患者は21例(52.5%)、LenおよびDexの初期投与量は中央値で12.5mg/日(5-25mg)、20mg(0-40)であった。Ld療法は平均8.5サイクル継続し、試験中のLenの平均投与量は11.5mg/日であった。

我々は過去にLenのAUC₀₋₂₄予測式を確立しており(Ther Drug Monit 2014. AUC₀₋₂₄=37.1 * C_{0h} + 6.4 * C_{4h} - 32.1 * CCr + 3265.6. r=0.842)、本試験においてもこの予測式の有用性が示された(r=0.956, P<0.001)。本試験における血中濃度の分布はC₀:20ng/ml(0-99.7)、C_{max}:403.5 ng/ml(53.3-1328)、AUC₀₋₂₄:3718.2ng・h/mL(954.8-11841.5)であった。

Ld療法の有効性はORR:68.6%で、Lenの血中濃度と有効性の間に関連性はみられなかった。Grade3以上の毒性は23例(57.5%)で出現し、AUC₀₋₂₄はgrade3-4の毒性出現群で有意に高く(中央値4852.0 vs 2464.9, P=0.027)、ROC曲線を用いた解析の結果からgrade3以上の毒性出現のcut-off値は2613.5ng・h/mL(感度86.7%、特異度54.5%、P=0.027)と算出した。年齢・性別・performance status・RI・血球減少・Lenの投与量・Dexの投与量などの交絡因子の影響を多変量解析で補正した結果からも、このcut-off値がgrade3以上の毒性出現の予測に有用であることが示された(OR:7.20、95%CI:1.07-48.6、P=0.043)。中央値26.5ヶ月のフォローアップ期間(4-46ヶ月)における2年全生存率は88.5%で、多変量解析では予後不良染色体異常とLDH高値が生存に関する予後不良因子であった。

結 論

秋田県の移植非適応の未治療MMにおいてLd療法の忍容性は保たれていた。AUC₀₋₂₄予測式は重篤な毒性の出現回避に有用であった。一方で、AUC₀₋₂₄は個々の患者でばらつきが大きくLenの薬物動態にはCCr以外の未知の要因も関与している可能性が示唆された。現在、Lenの薬物動態の個体間変動に与える影響について解析中であり、MM患者の予後改善を目的とした新たな臨床試験を遂行中である。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 廣川 誠

申請者： 小林敬宏

論文題名： 英文（和訳）Phase II trial of lenalidomide and dexamethasone therapy in Japanese elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma to determine optimal plasma concentration of lenalidomide（日本人の高齢未治療多発性骨髄腫に対するレナリドミドの至適血中濃度の決定を目的としたレナリドミド・デキサメタゾン併用療法の第2相臨床試験）

要旨

多発性骨髄腫は形質性細胞の腫瘍性増殖に伴う骨破壊性病変と造血不全、骨溶解に伴う高カルシウム血症、そして単クローン性ガンマグロブリンの沈着の結果生じる続発性アミロイドーシスを併発する難治性血液腫瘍である。症候性多発性骨髄腫に対する治療として若年者には大量メルファラン併用自家造血幹細胞移植療法が、その適応とならない場合には化学療法が適応となるが、高齢者に多い疾患であるため約3分の2の症例は化学療法で治療が行われる。多発性骨髄腫に対する化学療法薬としてメルファランと副腎皮質ステロイドが長い間使われてきたが、2000年代になりサリドマイド、レナリドミドなどの immunomodulatory drugs (IMiDs)、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブなどのプロテアソーム阻害薬、最近ではエロツズマブなどの抗体薬も出現し、多発性骨髄腫の治療薬は多彩となっているが、それら薬剤の至適な投与方法については十分解明されていない。

申請者らはレナリドミドおよびデキサメタゾン併用療法（以下 Ld 療法）の臨床第2相試験を計画し、プライマリエンドポイントを治療の有効性と安全性とし、探索的付随研究としてレナリドミドの薬物動態を解析した。

Ld 療法を行った 40 例における奏効率は 68.6%、2 年での全生存率は 88.5%であった。Grade 3 以上の有害事象は 57.5%に見られたが、治療関連死亡はみられなかった。レナリドミドの薬物動態解析により AUC_{0-24} は Ld 療法の奏効率とは関連性はないが、grade 3 以上の

有害事象発生と関連があること、そのカットオフは $2613.5 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であることを見出した。

以上より、申請者らは Ld 療法は高齢者未治療多発性骨髄腫患者に安全に施行可能な治療であり、その有効性も期待できること、レナリドミドの薬物動態を解析することにより重篤な有害事象を軽減できると結論した。

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

高齢者多発性骨髄腫に対するレナリドミド・デキサメタゾン併用療法の臨床試験成績については前例があるが、同療法においてレナリドミドの薬物動態を解析し、その有用性を示唆したのは本研究が初めてである。

2) 重要性

本研究は対象とした 40 例のうち約 7 割の症例で治療奏効が得られ、その有害事象が許容範囲内であったことは、本治療法が今後臨床第3相試験へと進めるに値する治療法であることを示す重要な内容と考えられる。また、有害事象の軽減にレナリドミドの薬物動態解析が有用であることを示したことも臨床的に重要な成果である。

3) 研究方法の正確性

対象症例の選択、治療スケジュールの内容、有害事象の評価は適切であり、倫理的に問題はないと考えられる。また、レナリドミドの薬物動態解析は標準的かつ正確であり、結果の解釈ならびにディスカッションも適切である。

4) 表現の明瞭さ

これまで不明の点が多かったレナリドミド・デキサメタゾン併用療法の有効性と安全性、そしてレナリドミドの薬物動態解析の有用性について簡潔、かつ明瞭に記載していると考えられる。以上より、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。