多発性骨髄腫に対するレナリドミド初期投与量の 適正使用と治療継続性の検討

谷川大夢^{*1}, 宇佐美英績², 木村美智男², 矢野 忠¹, 吉村知哲², 市川 訓¹
東海大学医学部付属病院薬剤部¹, 大垣市民病院薬剤部²

Investigation on the Relationship between Initial Dose and Treatment Duration of Lenalidomide for Multiple Myeloma

Hiromu Tanigawa^{*1}, Eiseki Usami², Michio Kimura², Tadashi Yano¹,
Tomoaki Yoshimura² and Satoshi Ichikawa¹

Department of Pharmacy, Tokai University Medical Hospital¹, Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital²

Received July 2, 2017
Accepted August 23, 2017

Lenalidomide is used to treat multiple myeloma and is renally excreted. It is difficult to specify the appropriate dose of lenalidomide based on kidney function alone owing to the expected improvement of kidney function after treatment and the influence of pretreatment. Therefore, we investigated the relationship between proper usage of the initial dose of lenalidomide based on renal function and treatment duration. Between July 2012 and January 2017, we included 69 subjects using lenalidomide at Ogaki Municipal Hospital. The appropriate dosage for each renal function was evaluated using the package insert; the patient's renal function was evaluated using the Cockcroft-Gault formula. We analyzed the patient background and treatment duration and continuity.

The subjects were assessed and divided into the appropriate dose group (I; 43/69 (62%)), overdose group (II; 18/69 (26%)), and underdose group (III; 8/69 (12%)). On assessing the patient background, the number of patients who underwent pretreatment was significantly higher in Group III than that in other groups (I: II: III= 2: 2: 4 course, $P = 0.02$). No difference was observed for the duration of treatment and discontinuation due to side effects.

We conclude that patients were concerned about side effects when the pretreatment period was longer and thus the initial dose was reduced. However, there was no significant difference in the treatment duration and the incidence of side effects. Therefore, pharmacists must actively participate in specifying the lenalidomide dosage during treatment continuation from the initial dose.

Key words — lenalidomide, proper use, continuation, multiple myeloma, kidney function

緒 言

多発性骨髄腫において腎機能障害は、高頻度に発生する合併症であり、診断時には20～40%の患者にすでに発生しているとされている。^{1,2)} その機序は高カルシウム血症や腎障害性の薬剤による影響よりも、微小管構造や細繊維状、細顆粒状の沈着物が糸球体において沈着することや、軽鎖型M蛋白が近位尿細管において再吸収しきれずに遠位尿細管で重合を形成・閉塞させることが原因である

と考えられている。^{3,4)} しかし、プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬などの新規薬剤の使用により70%前後の患者において多発性骨髄腫による腎機能障害は改善し、⁵⁾ 腎機能の改善は予後延長の予測因子としても有用であることが報告されている。^{6,7)} そのなかでも、免疫調節薬であるサリドマイドの薬効増強と副作用軽減を目的として開発されたレナリドミドは、2015年12月に国内で未治療の多発性骨髄腫も適応が追加となった。また、経口薬である本剤は外来においても使用可能であることから、患者の

*〒259-1143 神奈川県伊勢原市下糟屋143

quality of life (QOL) の維持も期待できる薬剤であり、今後も重要な役割を担うことが予想される。一方、レナリドミドは主に腎臓で排泄される薬剤であることから、腎機能障害を持つ患者に対して使用開始する際には投与量調節が必要であり、⁸⁾ 細かい用量設定がなされている（セルジーン株式会社、2017 年 1 月改訂、第 15 版添付文書）。しかし、多発性骨髄腫は治療の選択肢が増加していることによって、⁹⁾ 投与開始時点において前治療による副作用が持続している可能性が予想されること。また、治療により腎機能が改善する可能性があることから、腎機能だけで用量を設定することは難しいと考えられる。今回、大垣市民病院における腎機能別での初回投与量の適正使用の実際と、治療継続期間との関連について調査・検討を行った。

方 法

1. 対象

2010 年 7 月～2017 年 1 月に大垣市民病院において、多発性骨髄腫治療としてレナリドミドが使用された患者 83 名を対象とした。ただし、1 コースで投与を終了した患者と治験薬を含むレジメンを使用した患者を除外した 69 名を調査対象とした（図 1）。

2. 評価方法

調査項目は、患者背景、治療継続期間、中止理由、減量・増量した患者、減量までの日数、投与前と投与終了時の腎機能の推移、grade 3/4 の副作用発現とし、電子カルテからレトロスペクティブに情報を収集し、調査した。継続中の患者の投与期間は投与開始から調査終了時までの日数として評価した。副作用の評価は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

（CTCAE）ver 4.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group/Japan Society of Clinical Oncology（JCOG/JSCO）版の基準を用いた。また、腎機能の評価方法は Cockcroft-Gault 式（CG 式）により算出されたクレアチニークリアランス（Ccr）を使用した。

【CG 式】

$$\text{Ccr (mL/min)} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / 72 \times \text{血清クレアチニン (Scr)} (\times 0.85 \text{ 女性})$$

上記計算式より算出した Ccr 値から表 1 に基づいて推奨投与量を求め、初期投与量と比較して適正投与群（Ⅰ群）、過量投与群（Ⅱ群）、過少投与群（Ⅲ群）の 3 群に分類した。

3. 統計解析

統計解析は EZR ver.1.34（自治医科大学さいたま医療センター）を用いて行った。¹⁰⁾ 名義変数の解析には Fisher の正確確率検定、3 群間の連続変数の解析には Kluskal-Wallis 検定を用いた。また、統計学的有意差がみられた項目に関しては、それぞれ Bonferroni 法と Steel 法による多重比較を用いて解析を行った。腎機能の推移の解析には Wilcoxon 符号順位検定を用いた。検定は両側検定を用い、統計学的有意差は $P < 0.05$ を有意水準とした。

図 1 患者選択と調査対象者数
本研究における患者の除外過程を示した。

表 1 レナリドミドの腎機能障害患者に投与する際の開始目安

腎機能（クレアチニークリアランス：Ccr）	投与量
正常腎機能 Ccr ≥ 60 mL/min	25 mg を 1 日 1 回
中等症腎機能障害 30 ≤ Ccr < 60 mL/min	10 mg を 1 日 1 回で開始し、2 コース終了後 認容可能な場合は 15 mg に増量できる。
重症腎機能障害（透析不要）Ccr < 30 mL/min	15 mg を 2 日に 1 回
重症腎機能障害（透析必要）Ccr < 30 mL/min	5 mg を 1 日 1 回

レブラミド® 第 15 版添付文書より一部改変

4. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、大垣市民病院の倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：20170525-10）。

結 果

1. 患者背景

調査対象となった患者 69 名の背景因子を表 2 に示した。内訳は、I 群：43/69 名（62%）、II 群：18/69 名（26%）および III 群：8/69 名（12%）であった。年齢において、3 群で有意な差がみられたため（ $P = 0.003$ ）、多重比較を行った。その結果、II 群では I 群と比較して高齢者が多かったが、III 群とは有意な差はなかった（ $P = 0.005$, $P = 0.375$ ）。また、前治療レジメン数においても有意な差がみられ（ $P = 0.020$ ）、III 群では I・比較して前治療レジメン数が有意に多かった（ $P = 0.013$ ）。

2. 治療継続期間と中止理由および減量・増量患者

治療継続期間と中止理由および減量・増量した患者数を表 3 に示す。治療継続期間の中央値（範囲）は I 群：143 日（31-781）、II 群：205 日（48-754）、III 群：154 日（65-244）であり 3 群間に有意な差は見られなかった（ $P = 0.468$ ）。中止理由においても、奏功 / progressive disease (PD) / 副作用 / その他の 4 項目すべてで差はみられなかった。投与量の減量を行った患者数は I 群：11/43 名（26%）、II 群：11/18 名（61%）、III 群：1/8 名（13%）であり有意な差がみられたため（ $P = 0.011$ ）、各々解析を行った結果、I 群と II・III 群において有意な差はなかった（ $P = 0.053$, $P = 0.662$ ）。また、治療継続期間中に投与量を増量した患者は 4 名であったが、腎機能が改善したことによる増量は I 群の 1 名のみであった。

図 2 にレナリドミドの「投与前」と「投与終了時」までの腎機能の推移を示す。3 群すべてにおいて「投与前」と「投与終了後」の腎機能の推移に有意な差はなかった。また、投与量の開始目安（表 1）のカテゴリーを超えて腎機能が改善した患者は、

表 2 患者背景

	適正投与群（I 群） (n = 43)	過量投与群（II 群） (n = 18)	過少投与群（III 群） (n = 8)	P 値
年齢（歳）	68 (41-88)	77 (57-91)	73 (66-78)	0.003 ^{a)}
男性, n (%)	22 (51)	7 (39)	4 (50)	0.640
ECOG PS, n (%)				
0	7 (16)	2 (11)	4 (50)	0.260
1	15 (35)	5 (28)	2 (25)	
2	13 (30)	10 (56)	1 (13)	
3	7 (16)	1 (6)	1 (13)	
4	1 (2)	0	0	
Myelo type, n (%)				
Immunoglobulin G/A/D	21 (49)/10 (23)/4 (10)	14 (78)/3 (17)/0	7 (88)/0/0	0.630
Light chains only κ/λ	5 (12)/2 (5)	0/1 (6)	0/1 (13)	1.000
Durie-Salmon stage I / II / III, n (%)	4 (9)/10 (23)/29 (67)	2 (11)/6 (33)/10 (56)	0/5 (63)/4 (38)	0.276
ISS I / II / III, n (%)	8 (19)/17 (40)/8 (42)	2 (11)/10 (56)/6 (33)	1 (13)/5 (63)/2 (25)	0.741
治療レジメン, n (%)				
Rd	39 (91)	17 (94)	7 (88)	0.842
VRd	4 (9)	1 (6)	1 (13)	
前治療レジメン数	2 (0-4)	2 (0-5)	4 (1-4)	0.020 ^{b)}
前治療レジメン, n (%)				
ボルテゾミブ	27 (63)	8 (45)	5 (63)	0.449
サリドマイド	8 (19)	3 (17)	3 (38)	0.453
メルファラン	15 (35)	9 (50)	7 (88)	0.023 ^{b)}
自家末梢血幹細胞移植	13 (30)	1 (6)	4 (50)	0.024
Ccr (mL/min)	53.8 (4.9-124.8)	44.3 (13.8-59.6)	59.9 (20.3-102.4)	0.108
Hb (g/dL)	9.4 (6.8-15.8)	10.3 (6.3-12.5)	10.3 (6.5-13.9)	0.652
Ca (mg/dL)	8.6 (8.2-10.1)	8.6 (8.1-9.7)	8.6 (7.7-10.4)	0.786

数値は中央値（最小値 - 最大値で表記）。ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: performance states, ISS: international staging system, Ccr: creatinine clearance, Hb: hemoglobin, Ca: serum calcium. Rd: レナリドミド + デキサメタゾン, VRd: ボルテゾミブ + レナリドミド + デキサメタゾン。a) I 群 vs II 群で有意差あり（ $P < 0.05$ ），b) I 群 vs III 群で有意差あり（ $P < 0.05$ ）。

表3 治療継続期間と中止理由および減量・増量した患者

	適正投与群 (I 群) (n = 43)	過量投与群 (II 群) (n = 18)	過少投与群 (III 群) (n = 8)	P 値
治療継続期間	143 (31-781)	205 (48-754)	154 (65-244)	0.408
中止理由, n (%)				
奏功	2 (5)	3 (17)	0	0.204
PD	15 (35)	7 (39)	2 (25)	0.930
副作用	5 (12)	6 (28)	3 (38)	0.087
その他	3 (7)	0	1 (13)	0.290
減量した患者, n (%)	11 (26)	11 (61)	1 (13)	0.011
2 段階以上減量を要した患者, n (%)	2 (5)	3 (17)	0	0.205
減量までの日数	92 (12-496)	126 (29-517)	74	0.428
増量した患者, n (%)	3 (7)	0	1 (13)	0.290

中央値 (範囲). PD: progressive disease.

表4 grade3/4 の副作用発現率

	適正投与群 (I 群) (n = 43)	過量投与群 (II 群) (n = 18)	過少投与群 (III 群) (n = 8)	P 値
好中球減少, n (%)	20 (47)	10 (56)	2 (25)	0.401
ヘモグロビン減少, n (%)	14 (33)	3 (17)	4 (50)	0.207
血小板減少, n (%)	8 (19)	2 (11)	2 (25)	0.641
倦怠感, n (%)	4 (9)	5 (28)	1 (13)	0.189
皮疹, n (%)	1 (2)	2 (11)	0	0.316
末梢神経障害, n (%)	2 (5)	1 (6)	1 (13)	0.583
便秘, n (%)	1 (2)	1 (6)	0	0.615
深部静脈血栓症, n (%)	1 (2)	0	1 (13)	0.285
肝障害, n (%)	2 (5)	0	0	1.000
肺炎, n (%)	6 (14)	1 (6)	0	0.595
感染症, n (%)	7 (16)	2 (11)	3 (38)	0.265
FN, n (%)	6 (14)	0	1 (13)	0.219

FN: febrile neutropenia.

図2 投与前と投与終了時の腎機能の推移

縦軸は、クレアチニンクリアランスとし、各群のレナリドミド投与前と投与終了時の腎機能の推移を示した。Wilcoxon 符号順位検定。NS: not significant.

「重症腎機能障害 ($\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$)」から「中等度腎機能障害 ($30 \leq \text{Ccr} < 60 \text{ mL/min}$)」へ改善した患者数, 「中等度腎機能障害」から「正常腎機能

能 ($\text{Ccr} \geq 60 \text{ mL/min}$)」へ改善した患者数の2項目併せてI群: 2名, II群: 4名であり, III群はどちらも存在しなかった。2項目それぞれで有意な差は見られなかった ($P = 0.245$, $P = 1.000$)。

その他, grade 3/4 の副作用発現率においてもすべての項目において有意な差はなかった (表4)。

考 察

多発性骨髄腫は化学療法の発展により発症平均年齢が66歳と高齢者が多いにもかかわらず, 生存期間中央値が5.2年と比較的長期の生存が得られる。¹¹⁾ その生存期間の中で, レナリドミドは腎機能が低下した高齢者にも用量調節を行うことで安全に施行することが可能であり,¹²⁾ 外来にて治療可能であることから, 患者のQOL維持に大きく寄与することが期待できる薬剤である。

今回, レナリドミド初期投与量を腎機能別に検討したところ, 適正投与群が43/69名(62%)であっ

た。また、過量投与群 18/69 名 (26%) が過少投与群 8/69 名 (12%) と比較して多い結果となった。この要因として、本研究では腎機能の評価に CG 式により算出された Ccr を用いたが、調査対象者の中に年齢や Scr の値によって腎機能障害が疑われた際に、24 時間蓄尿による実測 Ccr を測定している患者が含まれていたことから、CG 式による推算 Ccr を用いたことにより腎機能を低く見積もった可能性がある。しかし、外来で使用可能なレナリドミドを全症例において入院導入とし、実測 Ccr を測定することは難しい。腎機能の評価方法に関しては、施設により異なることも多く、外来においても腎機能低下が疑われる患者に統一した評価が実施されることが望まれる。また、多発性骨髄腫は治癒させることは現状困難であるが、より深い奏功を得ることによって progression free survival (PFS) の延長や QOL 向上が期待できる疾患であることから、¹³⁾ 薬剤師の照会に対し、治療効果の向上を期待して減量せず投与開始をする患者も見られた。また、減量基準付近の患者に対し、腎機能の改善も見込んで減量せず投与されていた患者がいたこと、減量基準について本邦で推奨されている Ccr < 60 mL/min ではなく、Chen ら⁸⁾ の報告である、減量基準を Ccr < 50 mL/min へと引き下げた医師もいたことが要因であると考えられた。

治療期間中における減量は、有意な差は認められなかったが、II 群において 61% と、I 群の 26% より多い傾向がみられた。減量理由として最も多かったのは、血球減少と倦怠感であったが、3 群間で差はみられなかった。また、副作用による投与中止や grade 3/4 の副作用発現率、治療継続期間に差は認められなかった。これらは副作用発現に応じて速やかに減量を行ったものであると考えられる。奏功による治療中止、腎機能の改善においても差はみられなかったため、効果の向上を期待して減量せず過量投与で治療を開始することによる大きなメリットはないと考える。そのため、腎機能に比較して過量に投与されている際には、適正投与量への変更を提案することを検討すべきであると思われる。また、添付文書においてレナリドミドはデキサメタゾンとの併用が記載されており、本研究においても全員が併用されていた。しかし、デキサメタ

ゾンによる倦怠感が原因でデキサメタゾンのみ減量する症例も存在していた。今回の調査ではデキサメタゾンを減量した患者における治療効果や副作用について検討を実施できなかったが、各々の結果に影響を与えている可能性も考えられる。

過少投与群においては前治療レジメン数が適正投与群に比較して有意に多かった。薬剤師の照会に対し、前治療の副作用の影響や骨髄回復遅延の危険性を考慮して、腎機能による推奨投与量に比し低用量から開始する例が散見された。しかし、低用量から開始しても PD による治療中止の増加や治療継続期間が短縮されることはなかった。一方、我々の予想に反し、低用量であるにもかかわらず、副作用による治療中止・副作用発現率に差はなかった。これは前治療歴が長い患者が、副作用発現が助長された可能性があるため、本来の腎機能に比し低用量からレナリドミドを開始することは推奨されるべき方法と考える。

今回、治療継続中に開始目安 (表 1) のカテゴリを超えて腎機能の改善がみられた患者は 3 群併せて 6 名存在したが、レナリドミドを増量した患者は 1 名のみであった。Dose intensity が低下することによって奏功率が低下する可能性がある多発性骨髄腫においては、副作用の忍容性を確認後、腎機能の改善に応じて増量も考慮するべきであると考えられる。また、腎機能が低下した患者もみられたため、各コースの開始時において腎機能を確認し、再度投与量を調節する必要がある。また、カテゴリを超えて腎機能が改善した患者は Dimopoulos ら⁵⁾ の報告する 72% と比較して 9% と大幅に少なかった。さらに、過少投与群では腎機能が改善した患者がみられなかった。Dimopoulos ら⁵⁾ の対象とした患者は、本研究の対象患者と比較して PS が高く、前治療歴としてボルテゾミブを使用している割合が 0 - 9% と少なかった。また、200 mg/月以上のデキサメタゾン使用歴のある患者が除外されていた。これらより、腎機能の改善には前治療レジメンの種類が関与している可能性も考えられ、前治療数が多く、PS が低下している患者ほどレナリドミド導入による腎機能の改善が見込みにくい可能性がある。

今回の結果より、レナリドミドは腎機能障害の程度のみでなく、期待する治療効果や前治療の副

作用状況、前治療歴により初回投与量が増減されていることがわかった。

過量投与患者では、注意深く患者を観察し、副作用に応じて速やかに減量を提案すべきであり、前治療歴が長い患者では腎機能に比し低用量の過少投与でも容認されると考えられる。レナリドミドは、副作用をコントロールしPDまで継続することが重要であり、初期投与量から治療継続中においても、支持療法や投与量設定に積極的に関与していく必要があると考える。

謝 辞

本研究は日本病院薬剤師会がん薬物療法認定薬剤師研修事業において取り組んだ個人課題であり、本研修を受け入れていただきました大垣市民病院、並びに本研修参加にご支援いただきました東海大学医学部附属病院のみなさまに、心より感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Eleutherakis-Papaiaikovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group, Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance, *Leuk Lymphoma*, 2007, **48**, 337-341.
- 2) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, T-herneau TM, Greipp PR, Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma, *Mayo Clin Proc*, 2003, **78**, 21-33.
- 3) Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW, The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma, *Nat Rev Nephrol*, 2011, **8**, 43-51.
- 4) Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, van de Donk NW, Bruno B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Larocca A,

Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications, *Haematologica*, 2015, **100**, 1254-1266.

- 5) Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM, The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function, *Cancer*, 2010, **116**, 3807-3814.
- 6) Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E, Nordic Myeloma Study Group, Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis, *Eur J Haematol*, 2000, **65**, 175-181.
- 7) Chanan-Khan AA, San Miguel JF, Jagannath S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Novel therapeutic agents for the management of patients with multiple myeloma and renal impairment, *Clin Cancer Res*, 2012, **18**, 2145-2163.
- 8) Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, Laskin OL, Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis, *J Clin Pharmacol*, 2007, **47**, 1466-1475.
- 9) Hostenkamp G, Lichtenberg FR, The impact of recent chemotherapy innovation on the longevity of myeloma patients, US and international evidence, *Soc Sci Med*, 2015, **130**, 162-171.
- 10) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, **48**, 452-458.
- 11) Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV, Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients, *Leukemia*, 2014, **28**, 1122-1128.
- 12) Yamasaki S, Kohno K, Kadowaki M, Takase K, Okamura S, Dose-adjusted Lenalidomide Combined with Low-dose Dexamethasone Rescues Older Patients with Bortezomib-resistant Multiple Myeloma, *Intern Med*, 2015, **54**, 1711-1715.
- 13) Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A, New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma, *Blood*, 2015, **125**, 3059-3068.