



## Blood distribution of bortezomib and its kinetics in multiple myeloma patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2015-05-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大澤, 隆志 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2810">http://hdl.handle.net/10271/2810</a>

博士(医学) 大澤 隆志

## 論文題目

Blood distribution of bortezomib and its kinetics in multiple myeloma patients.

(多発性骨髄腫患者におけるボルテゾミブの血球移行性と血中動態)

## 論文の内容の要旨

### [はじめに]

ボルテゾミブは多発性骨髄腫の分子標的治療薬であり、26S プロテアソームを選択的かつ可逆的に抑制する。多発性骨髄腫は難治性の全身性形質細胞腫であり、免疫機能を有さないモノクローナル蛋白(単クローン性異常免疫グロブリン)の産生や骨破壊、骨髄抑制等が引き起こされる。多発性骨髄腫における生存期間中央値は、化学療法の導入以前は約 7 ヶ月であったが、化学療法の導入とともに予後は飛躍的に改善し、さらに新規治療薬であるサリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブの導入により予後は 45-60 ヶ月となった。ボルテゾミブは既存の治療薬と比較し高い有効性を示すものの、十分な効果の得られない患者や肺障害等の重大な有害作用を発症する患者も存在する。一般に多くの薬剤において、薬物血中濃度は薬効や有害作用のバイオマーカーの候補の一つとして挙げられる。一方、ボルテゾミブの体内動態に関する情報は乏しく、特にヒトにおける血液中の薬物動態については明らかにされていない。現状、ボルテゾミブの体内動態に基づく薬効評価法を構築する上で必要となる血球移行性や血中動態特性に関する情報は十分に得られていない。本研究では多発性骨髄腫患者におけるボルテゾミブの血球移行性ととも血中動態特性について評価することを目的とした。

### [患者ならびに方法]

本研究のヒトを対象とした臨床研究は、浜松医科大学の医の倫理委員会とヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。本研究のヒトを対象としたすべての試験は、ヘルシンキ宣言(世界医学会)の精神を遵守し、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従い実施した。被験者には、本研究の実施計画、研究の意義、考えられる有害作用および試験への参加中止の自由などについて、口頭および文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。対象は、浜松医科大学病院において 2010 年 1 月から 2012 年 12 月の期間に多発性骨髄腫に対しボルテゾミブとデキサメタゾンの併用療法による治療を行った 18 名の患者とした。第 2 サイクルの Day 1、8 及び第 3 サイクルの Day 8 におけるボルテゾミブ投与前の血漿及び血液中ボルテゾミブ濃度と投与中止後の血液中濃度を LC-MS/MS 法により測定した。血液中ボルテゾミブ濃度の影響因子として、血液成分(赤血球、血液中ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数、血清アルブミン)との関連性およびボルテゾミブ投与終了後の体内残存性について評価した。

### [結果ならびに考察]

血液中のボルテゾミブの分析法に関して、ボルテゾミブおよび内部標準物質のジアゼパムの保持時間は、それぞれ、2.2 分、4.9 分であり、ヒト血液サンプルにおける検量線は 5–100 ng/mL の範囲において良好な直線性を示した。測定間の真度は 99.8–100.4% であり、精度は 9% 以下であった。また、定量限界は 5 ng/mL であり、その真度は 95.1%、精度は 7% 以下であった。血液を 4°C および 25°C で保存した場合、24 時間後のボルテゾミブの残存率は約 100% であり、血液中において安定であった。本測定法は米国食品医薬品局の指針における基準を満たしており、良好な再現性を示す測定法であると考えられた。測定した患者の血液中ボルテゾミブ濃度は、第 2 サイクルにおいて Day 1 に比べ Day 8 で有意に高値を示した。第 2 サイクルの Day 8 と第 3 サイクルの Day 8 とでは有意な差は認められなかった。このことより、サイクル内では血液中ボルテゾミブ濃度の上昇が認められたが、サイクル間での蓄積性は認められなかった。また、血漿中ボルテゾミブ濃度と比較して血液中濃度は 3 倍高く、ヘマトクリット値を用いて算出された推定血球中濃度は血漿中濃度の 7 倍高値を示した。第 2 サイクルの Day 8 における血液中ボルテゾミブ濃度では、ヘモグロビン濃度、赤血球数との良好な相関性が示された。多発性骨髄腫患者において、推定血球中ボルテゾミブ濃度が血漿中の濃度と比較し高いことと血液中ボルテゾミブ濃度と赤血球数が相関したことから赤血球への高い移行性が示された。また、ボルテゾミブ投与終了後の血液にも、40 日間以上ボルテゾミブが残存することが確認され、その血液中の半減期は 23 日であった。

#### [結論]

以上より、多発性骨髄腫患者においてボルテゾミブの高い血球移行性が示され、赤血球に一定量のボルテゾミブが可逆的に取り込まれていることが示唆された。さらに、血液中のボルテゾミブの体内動態について血漿中と比較し長期間の残存性が認められ、その消失は赤血球の消失に近似していた。以上より、ボルテゾミブの血球移行性と血中動態特性からボルテゾミブの薬物動態に赤血球の動態が関与している可能性が示された。