

論文審査の結果の要旨

多発性骨髄腫治療におけるレナリドミドによる皮膚障害のリスク因子解析
と脱感作療法

Risk Factors for Lenalidomide-induced Skin Rash and Desensitization
Therapy in Patients with Multiple Myeloma

論文提出者 杉 富行 (Sugi, Tomiyuki)

多発性骨髄腫は骨髄形質細胞の悪性腫瘍であり、骨組織破壊による症状や単クローン性免疫グロブリン産生による腎障害などを示す。近年、多くの多発性骨髄腫治療薬が実用化されており、様々な併用療法が開発されている。現在の多発性骨髄腫に対する1次治療の中心的薬剤の一つはレナリドミドであり、本邦では2010年より臨床で使用されている。レナリドミドの副作用としては皮膚障害の発現頻度が高いが、患者背景の違いなどで発現頻度に幅が見られる。多発性骨髄腫は治癒の困難な疾患であるため、生存アウトカムを改善するためには治療薬が安全に長期に使用することが重要である。そこで申請者は多発性骨髄腫に対するレナリドミドの皮膚障害に関する一連の研究を行ってきた。申請者から提出された博士論文は全5章から構成されている。

第1章は緒言であり、本研究の目的や背景を記している。

第2章では、レナリドミド誘発性皮膚障害に対するリスク因子解析であり、多発性骨髄腫患者144名という、本疾患の臨床研究としては十二分な

症例数をもとに、皮膚障害が原因で 1 割の患者でレナリドミドが中止となった状況下において、新たなリスク因子として、化学療法歴が無い、70 歳以上、BJP 型の多発性骨髄腫、ということ新たに突き止めた。レナリドミドに誘導される皮膚障害のリスク因子については明らかなものが少なく、臨床的に高い意義を有する実績である。

第 3 章では、第 2 章での化学療法歴がないことがリスクとなることも受けて、多くのレジメンで実施されている、レナリドミド使用前にボルテゾミブが使用される場合の使用法と皮膚障害の発症の関係について、88 名の患者に対し検討を行った。本研究によって、レナリドミド開始前のボルテゾミブ投与状況の違いにより皮膚障害の発現が異なり、ボルテゾミブ投与がレナリドミド投与開始前に 35 日を超える、あるいはボルテゾミブ最終投与からレナリドミド投与開始が 30 日未満である場合に皮膚障害発現リスクが低下することが示された。本研究により、実際に永寿総合病院においては研究結果が治療レジメンに反映されるなど、具体的な臨床的意義のある内容となった。

第 4 章では実際に皮膚障害を発症した患者に対する脱感作療法についての検討である。5 名の患者に対し、新規の脱感作レジメンを開発した上で、全ての患者に対して治療しており、今後のレナリドミドを用いた治療を実施していくうえでも大きな安心材料となると考えられる。

第 5 章は研究の総括であり、当研究で明らかにした結果をまとめている。

第 2 章から第 4 章で示されたいずれの研究もレナリドミドに誘発される皮膚障害に関し、リスク因子の同定、一次予防のための方法の開発、二次予防のための脱感作療法の実践として、レナリドミドを用いた薬物治療の際に留意すべき点を様々な角度から網羅的に検討している。また、一施設ではあるものの一定以上の十分な症例数において妥当な結果を述べてお

り、臨床的な意義がある。また、いずれの研究も正しくデザインされ、倫理面での適切な配慮のもと、倫理委員会の承認を受けて実施された。

論文審査を通じて、申請者が多発性骨髄腫についての高い専門性のもとで医療が展開される場において、中心的な役割を担い、関連領域についての知識も十分であることが明らかとなった。博士論文の研究内容が指導教員の指導のもと、申請者により主体的に実施されており、研究内容に対する理解が十分であることも疑いない。

以上のように、本論文は臨床薬学の発展に貢献する有用な研究成果をまとめたものであり、学術的に高く評価できる。

したがって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値があるものと認める。

令和4年3月2日

主査 明治薬科大学 教授

櫛山 暁史 印

副査 明治薬科大学 教授

松井 勝彦 印

副査 明治薬科大学 講師

鈴木 陽介 印