

Bortezomib治療における投与スケジュール変更を要する有害事象発現状況と発現要因の調査・検討

山下 良子¹⁾, 神山 秀一¹⁾, 結城 祥充¹⁾, 上田 晃¹⁾, 川本由加里¹⁾,
後藤 仁和¹⁾, 山本 聡²⁾

要 旨

【目的】 bortezomibは多発性骨髄腫治療の中心的薬剤の一つである。しかしながら、末梢神経障害や血小板減少、免疫抑制による感染症などの有害事象も少なくはなく、これにより予定通りの治療を継続できない症例も散見する。そこで、今回、bortezomib治療における各種有害事象発現に関わるリスク因子を明らかにすることを目的として調査・検討を行った。

【方法】 市立札幌病院で2007年1月～2013年12月に行われたbortezomib治療（52名（女性33名、男性19名）、295サイクル）を対象とし、サイクル開始時の患者背景、使用薬剤や投与量、血液検査値、および、予定されていた投与スケジュールからの逸脱の有無を調査した。次に、逸脱要因となった各有害事象の発現を目的変数としたロジスティック回帰分析を行った。

【結果】 主要な逸脱要因となっていた末梢神経障害、感染症、血球減少、強度の便秘・イレウスについて解析した結果、末梢神経障害にはビリルビン低値が、感染症には白血球低値とオピオイド併用が、血球減少にはmelphalan併用と血小板低値が、強度の便秘・イレウスには高齢、オピオイド併用、ビリルビン低値、1週間当たりの投与量（高用量）が、それぞれリスク因子として抽出された。

【考察】 melphalanやオピオイドは、それ自体が血球減少や麻痺性イレウスを起ししやすい薬剤であり、bortezomib治療時にも注意が必要であることが再確認できた。

強度の便秘・イレウスの発現と投与量との関連については、1週間当たりの投与量の多さがリスク因子となったが、総投与量とは関連が認められず、蓄積よりも、ある期間内における暴露量がリスクとなっている可能性が示唆された。

【結論】 今回の結果は、bortezomib治療時に有害事象が発現しやすい患者群を推定し、早期に介入するための有用な情報となり得る。

キーワード：Bortezomib、有害事象、リスク因子

1) 市立札幌病院 薬剤部

2) 同 血液内科

はじめに

bortezomibは、プロテアソームを選択的かつ可逆的に阻害して抗腫瘍作用を発揮する分子標的薬として開発された新規の作用機序を有する抗悪性腫瘍剤である。本邦では2006年10月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対して承認され、さらに2011年9月からは「未治療の多発性骨髄腫」に対する承認を受けた。

現在ではガイドライン¹⁾でも、初発治療や再発/難治例の治療において、移植適応、非適応のいずれにおいても、単独もしくは他剤との併用で推奨される治療薬として取り上げられており、多発性骨髄腫治療の中心的薬剤の一つとなっている。

しかしながら、末梢神経障害や血小板減少、免疫抑制による感染症などの有害事象も少なくはなく、これにより予定通りの治療を継続できない症例も散見する。

bortezomibの有害事象発現のリスク因子については、複数の報告があるが、評価は一定していない。そこでbortezomib治療における各種有害事象発現に関わるリスク因子を明らかにすることを目的として、市立札幌病院（以下、当院）で施行されたbortezomibベースの治療について、有害事象の発現状況と発現要因に関する調査・検討を行った。

対象および方法

1. 期間・対象

bortezomib 4回投与を1サイクルとし、当院で2007年1月～2013年12月に行われた治療（52名（女性33名、男性19名）、295サイクル）を調査対象とした。この際、当院以外でbortezomib治療を開始されていた4名は対象から除外した。

2. 方法

サイクル施行中および次サイクル開始時における投与中止・延期（投与予定よりも1週間以上）、投与量・投与間隔の変更を逸脱と定義し、予定されていた投与スケジュールからの逸脱があったサイクルについて、その要因を調査した。逸脱の要因は、診療録の診察記事の記載内容から判定した。

次に、逸脱要因となった有害事象について、発現時期や各有害事象発現に関与する因子の検討を行った。

3. 調査項目

診療録、薬剤管理指導記録をもとに、各サイクル開始時の患者背景因子、薬剤関連因子、血液検査因子を調査した。患者背景因子として、性別、年齢、糖尿病の有無を調査した。薬剤関連因子として、bortezomibの累積投与量、1回投与量、1週間当たりの投与量、投与間隔（週2回投与または週1回以下）、投与経路（静脈注射または皮下注射）、併用薬を調査した。各種投与量については、いずれも体表面積1㎡あたりの投与量に換算し、1週間当たりの投与量は逸脱なく施行された場合の投与量を算出した。併用薬は、cyclophosphamide、melphalan、アゾール系抗真菌薬、オピオイドについて調査した。血液検査因子として、総ビリルビン（以下、Bill-T）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）、アルブミン（以下、ALB）、推算糸球体濾過量（以下、eGFR）、白血球数（以下、WBC）、血小板数（以下、PLT）について調査した。なお、eGFRは各患者の体表面積で補正を行った。赤血球数については、多発性骨髄腫に伴う貧血のために輸血を施行されている症例もあったため、検討から除外した。

4. 統計解析

プロトコールからの逸脱を要したそれぞれの有害事象の発現を目的変数としてロジスティック回帰分析を行い、オッズ比（以下、OR）、95%Wald信頼区間（以下、CI）を算出した。なお、連続変数のORと95%CIは、1標準偏差（以下、S.D.）増加分を算出した。単変量解析でp(Wald's test) < 0.05となった説明変数については、多変量解析を行った。変数投入法はステップワイズ法を用いた。

統計ソフトはR version 3.0.1²⁾を使用した。

表1 サイクル開始時における各種背景因子 (n=295)

	n, mean±S.D.
患者背景因子	
性別	
女性	211
男性	84
年齢(歳)	68.74 ±10.05
糖尿病の既往	
無	252
有	39
薬剤関連因子	
bortezomib投与量	
累積投与量 (mg/m ²)	21.12 ±17.81
1回投与量 (mg/m ²)	1.09 ±0.20
1週間当たりの投与量 (mg/m ²)	1.12 ±0.44
投与間隔	
週1回以下	162
週2回投与	133
投与経路	
静脈注射	235
皮下注射	60
cyclophosphamide併用	
無	261
有	34
melphalan併用	
無	188
有	107
アゾール系抗真菌薬併用	
無	280
有	15
オピオイド併用	
無	237
有	58
血液検査因子	
Bill-T (mg/dl)	0.59 ±0.22
AST (U/l)	22.10 ±9.94
ALT (U/l)	19.51 ±15.13
ALB (g/dl)	3.75 ±0.65
eGFR (ml/min)	51.22 ±25.07
WBC (10 ³ /mm ³)	4.25 ±1.97
PLT (10 ³ /mm ³)	186.62 ±79.84

結 果

調査対象の各サイクル開始時における各種背景因子を表1に示す。

調査期間中、有害事象に関連した逸脱は95サイクル(32.2%)あり、その内訳は末梢神経障害が25件(投与継続15 中止10)、熱発・上気道炎などの感染症が22件(投与継続21、中止1)、血球減少が19件(投与継続18、中止1)、強度の便秘またはイレウスが15件(投与継続9、中止6)、帯状疱疹が7件(投与継続7、中止0)、皮疹が5件(投与継続3、中止2)、その他17件(投与継続9、中止8)であった(図1)。

続いて、10サイクル以上で逸脱要因となっていた末梢神経障害、熱発・上気道炎などの感染症、血球減少、強度の便秘またはイレウスについて、それぞれの有害事象発現に関連する因子の検討を行った。単変量解析の結果、末梢神経障害ではBill-T低値とPLT高値が、熱発・上気道炎などの感染症ではオピオイド併用とALB低値、WBC低値、PLT低値が、血球減少ではbortezomib累積投与量の増加、melphalan併用、eGFR低値、PLT低値が、強度の便秘またはイレウスでは性別(男性)と高齢、bortezomib累積投与量の減少、1週間当たりの投与量の増加、投与間隔(週2回投与)、オピオイド併用、Bill-T低値、ALB低値がP<0.05として抽出された(表2)。

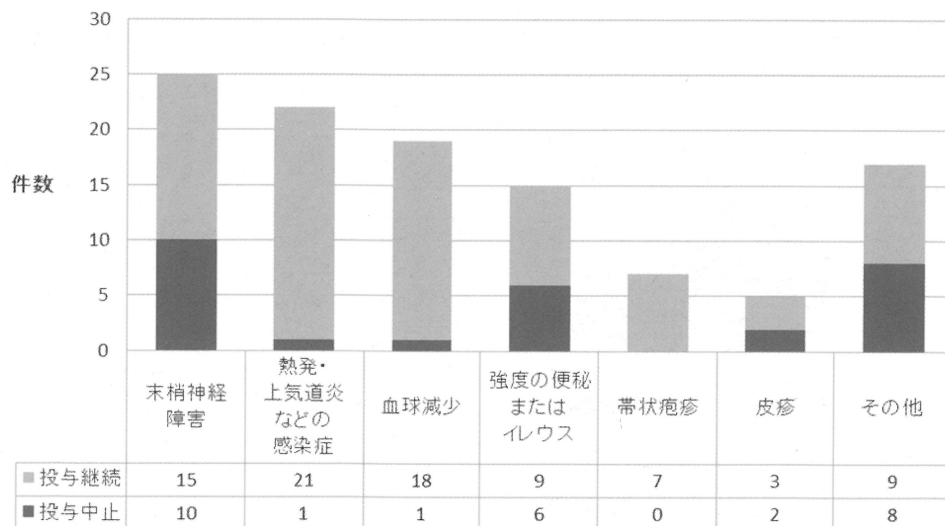


図1 有害事象に関連した投与スケジュールからの逸脱の発生状況

表2 有害事象発現に対する各種要因の単変量解析結果

	末梢神経障害			感染症			血球減少			強度の便秘またはイレウス		
	無 n=270 n(%), mean±S.D.	有 n=25 n(%), mean±S.D.	p	無 n=273 n(%), mean±S.D.	有 n=22 n(%), mean±S.D.	p	無 n=276 n(%), mean±S.D.	有 n=19 n(%), mean±S.D.	p	無 n=280 n(%), mean±S.D.	有 n=15 n(%), mean±S.D.	p
患者背景因子												
性別												
女性	194 (71.85)	17 (68.00)		197 (72.16)	14 (63.64)	0.396	196 (71.01)	15 (78.95)		206 (73.57)	5 (33.33)	0.002 **
男性	76 (28.15)	8 (32.00)	0.683	76 (27.84)	8 (36.36)	0.396	80 (28.99)	4 (21.05)	0.462	74 (26.43)	10 (66.67)	0.002 **
年齢(歳)	68.77 ±10.21	68.36 ±8.06	0.845	68.51 ±10.17	71.58 ±7.92	0.170	68.59 ±10.09	70.94 ±9.22	0.324	68.33 ±10.07	76.29 ±5.82	0.004 **
糖尿病の既往												
無	231 (86.84)	21 (84.00)	0.691	235 (87.36)	17 (77.27)	0.190	237 (86.81)	15 (83.33)	0.676	240 (86.96)	12 (80.00)	0.446
有	35 (13.16)	4 (16.00)		34 (12.64)	5 (22.73)		36 (13.19)	3 (16.67)		36 (13.04)	3 (20.00)	
薬剤関連因子												
bortezomib投与量												
累積投与量 (mg/m ²)	21.69 ±18.13	15.05 ±12.29	0.082	21.61 ±17.88	15.06 ±15.72	0.104	20.50 ±17.04	30.16 ±24.86	0.027 *	21.75 ±18.00	9.40 ±6.83	0.013 *
1回投与量 (mg/m ²)	1.09 ±0.20	1.08 ±0.21	0.860	1.09 ±0.20	1.06 ±0.22	0.519	1.09 ±0.20	1.08 ±0.16	0.806	1.09 ±0.20	1.16 ±0.19	0.145
1週間当たりの投与量 (mg/m ²)	1.13 ±0.44	1.05 ±0.46	0.392	1.13 ±0.44	1.02 ±0.40	0.266	1.12 ±0.44	1.13 ±0.40	0.922	1.11 ±0.44	1.40 ±0.38	0.017 *
投与間隔												
週1回以下	145 (53.70)	17 (68.00)	0.174	147 (53.85)	15 (68.18)	0.199	152 (55.07)	10 (52.63)	0.836	158 (56.43)	4 (26.67)	0.033 *
週2回投与	125 (46.30)	8 (32.00)		126 (46.15)	7 (31.82)		124 (44.93)	9 (47.37)		122 (43.57)	11 (73.33)	
投与経路												
静脈注射	216 (80.00)	19 (76.00)	0.635	218 (79.85)	17 (77.27)	0.773	218 (78.99)	17 (89.47)	0.284	223 (79.64)	12 (80.00)	0.973
皮下注射	54 (20.00)	6 (24.00)		55 (20.15)	5 (22.73)		58 (21.01)	2 (10.53)		57 (20.36)	3 (20.00)	
cyclophosphamide併用												
無	239 (88.52)	22 (88.00)	0.838	241 (88.28)	20 (90.91)	0.711	242 (87.66)	19 (100.00)	-	247 (88.21)	14 (83.33)	0.552
有	31 (11.48)	3 (12.00)		32 (11.72)	2 (9.09)		34 (12.32)	0 (0.00)		33 (11.79)	1 (6.67)	
melphalan併用												
無	172 (63.70)	16 (64.00)	0.976	171 (62.64)	17 (77.27)	0.177	182 (65.94)	6 (31.58)	0.005 **	180 (64.29)	8 (53.33)	0.393
有	98 (36.30)	9 (36.00)		102 (37.36)	5 (22.73)		94 (34.06)	13 (68.42)		100 (35.71)	7 (46.67)	
アゾール系抗真菌薬併用												
無	258 (95.56)	22 (88.00)	0.115	258 (94.51)	22 (100.00)	-	262 (94.93)	18 (94.74)	0.971	265 (94.64)	15 (100.00)	-
有	12 (4.44)	3 (12.00)		15 (5.50)	0 (0.00)		14 (5.07)	1 (5.26)		15 (5.36)	0 (0.00)	
オビオイド併用												
無	219 (81.11)	18 (72.00)	0.277	224 (82.05)	13 (59.09)	0.013 *	221 (80.07)	16 (84.21)	0.662	231 (82.50)	6 (40.00)	< 0.001 **
有	51 (18.89)	7 (28.00)		49 (17.95)	9 (40.91)		55 (19.93)	3 (15.79)		49 (17.50)	9 (60.00)	
血液検査因子												
Bil-T (mg/dl)	0.60 ±0.23	0.45 ±0.15	0.001 **	0.59 ±0.23	0.57 ±0.20	0.727	0.59 ±0.23	0.62 ±0.21	0.518	0.60 ±0.22	0.39 ±0.13	< 0.001 **
AST (U/l)	22.12 ±9.99	21.80 ±9.37	0.877	22.33 ±10.12	19.14 ±6.52	0.126	22.10 ±9.95	22.00 ±9.64	0.966	22.18 ±10.07	20.53 ±6.84	0.527
ALT (U/l)	19.80 ±15.49	16.32 ±9.92	0.263	19.70 ±15.12	17.09 ±15.12	0.434	19.72 ±15.34	16.42 ±11.32	0.350	19.80 ±15.41	14.00 ±5.33	0.114
ALB (g/dl)	3.77 ±0.64	3.54 ±0.67	0.082	3.77 ±0.65	3.47 ±0.58	0.042 *	3.75 ±0.64	3.63 ±0.73	0.404	3.78 ±0.64	3.20 ±0.59	0.002 **
eGFR (ml/min)	51.97 ±24.90	43.07 ±25.54	0.092	51.79 ±25.24	44.08 ±21.73	0.167	52.17 ±25.14	37.36 ±19.32	0.014 *	51.28 ±25.18	50.13 ±22.87	0.863
WBC (10 ³ /mm ³)	4.25 ±2.00	4.21 ±1.66	0.915	4.34 ±2.01	3.15 ±0.95	0.008 **	4.27 ±1.96	3.90 ±2.16	0.421	4.22 ±1.97	4.84 ±1.96	0.237
PLT (10 ³ /mm ³)	183.63 ±76.71	218.84 ±102.66	0.037 *	190.33 ±79.10	140.50 ±74.35	0.006 **	192.40 ±78.89	102.58 ±32.00	< 0.001 **	186.64 ±81.01	186.13 ±53.57	0.881

- 計算不能 * p<0.05, ** p<0.01

そこで、他の因子の影響を排除し、独立したリスク因子を同定するため、単変量解析で抽出された因子を用いて多変量解析を行ったところ、末梢神経障害ではBill-T低値 (OR 0.39, 95%CI: 0.22-0.70, p=0.001) が、熱発・上気道炎などの感染症ではWBC低値 (OR 0.61, 95%CI: 0.43-0.88, p=0.007) とオピオイド併用 (OR 3.46, 95%CI: 1.36-8.79, p=0.009) が、血球減少ではmelphalan併用 (OR 7.93, 95%CI: 2.41-26.15, p<0.001) とPLT低値 (OR 0.10, 95%CI: 0.04-0.27, p<0.001) が、強度の便秘またはイレウスでは高齢 (OR 5.45, 95%CI: 1.82-16.33, p=0.002) と1週間当た

りの投与量の増加 (OR 3.00, 95%CI: 1.44-6.27, p=0.003)、Bill-T低値 (OR 0.26, 95%CI: 0.10-0.71, p=0.008)、オピオイド併用 (OR 4.91, 95%CI: 1.35-17.89, p=0.016) がそれぞれ有意な因子として抽出された (図2)。

次に、血球減少に対するeGFRの影響に関してmelphalan併用の有無でグループに分けて解析を行うと、melphalan併用群ではeGFR低値がリスク因子となっていたが (OR 0.20, 95%CI: 0.06-0.64, p=0.007)、melphalan非併用群では関連が認められなかった (OR 0.96, 95%CI: 0.42-2.16, p=0.913) (図3)。

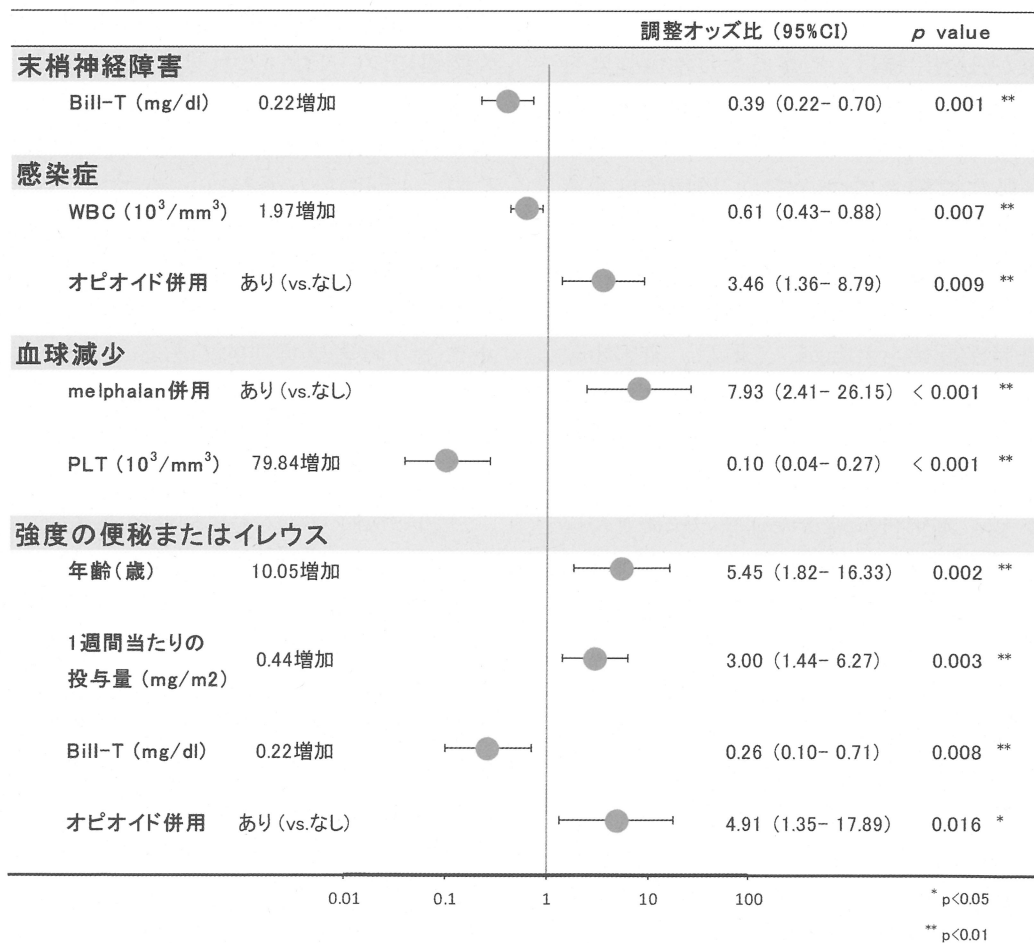


図2 有害事象発現に対する各種要因の多変量解析結果 (連続変数のオッズ比と95%信頼区間 (CI) は、各変数の1標準偏差 (S.D.) 増加分を算出)

	血球減少			粗オッズ比 (95%CI)	p value
	全体	無	有		
	mean ± S.D.	mean ± S.D.	mean ± S.D.		
melphalan併用					
全体	n=295 51.22 ± 25.07	n=276 52.17 ± 25.14	n=19 37.36 ± 19.32	0.48 (0.27- 0.86)	0.014 *
併用なし					
併用なし	n=188 52.50 ± 24.47	n=182 52.54 ± 24.63	n=6 51.43 ± 18.77	0.96 (0.42- 2.16)	0.913
併用あり					
併用あり	n=107 48.96 ± 25.95	n=94 51.46 ± 26.09	n=13 30.86 ± 15.79	0.20 (0.06- 0.64)	0.007 **

図3 melphalan併用の有無による血球減少発現に対するeGFRの影響の違い
(オッズ比と95%信頼区間 (CI) は、eGFRが1標準偏差 (25.07ml/min) 増加した時の値を算出)

考 察

通常、抗がん剤治療は、できるだけ治療強度を落とさずに施行することが、治療効果を維持するために必要である。しかし、bortezomib治療については、特に高齢者については、治療強度を落としても、逆に治療継続率が高まり、有効性は劣らないことが示されている³⁾。今回の調査では、多くのサイクルで予定されていた投与スケジュールからの逸脱が認められたが、これは、有害事象の発現に応じて投与スケジュールが調節されている現われであり、治療強度の維持よりも、治療継続を重視した治療が行われていると考えられた。しかしながら、末梢神経障害や強度の便秘またはイレウスの発現後には、bortezomib治療の継続が困難となっている例も多く、また、血球減少や感染症は悪化により致命的な状況となる可能性もある有害事象であることから、これらの有害事象発現を未然に防ぐ、または早期に発見し悪化させない対応が必要であると考えられる。そのためにも、有害事象発現に関わるリスク因子の同定は重要であると考えられた。

患者背景因子の中では、年齢（高齢）が強度の便秘またはイレウスのリスク因子となっていた。糖尿病は一般に末梢神経障害や麻痺性イレウスのリスク因子であると考えられ、実際に、糖尿病がbortezomibによる末梢神経障害のリスク因子であったとする報告⁴⁾があるが、今回の検討では糖尿病の既往のある患者が少なかったこともあり、

有害事象に対する影響は確認できなかった。

bortezomibの投与量や投与方法と有害事象との関連については、これまでも、特に末梢神経障害についていくつかの検討が行われている。PG. Richardsonらは、末梢神経障害の発現に関して、1回の投与量が1.0mg/m²に比べ1.3mg/m²における発現頻度が高く、概ね投与開始後5サイクルまでに発現し、総投与量と正の相関があること、また、多くの場合、投与量の減量または投与の中止により障害は可逆的であることを報告している⁵⁾。さらに、MV. Mateosらは、静注よりも皮下注の方が、末梢神経障害の発現が少ないことを報告している⁶⁾。

今回の検討では、末梢神経障害と投与量との関連は認められなかったが、強度の便秘またはイレウスの発現に関して、一週間当たりの投与量の多さがリスク因子となっていることが確認された。一方で、bortezomibの総投与量については、その増加とリスク上昇との関連は認められなかったことから、少なくとも自律神経系の障害については、bortezomibの蓄積よりも、ある期間内における暴露量の多さがリスクとなっている可能性が示唆された。投与経路については、今回の検討では、まだ皮下注での使用実績が少なかったこともあり、投与経路の違いと末梢神経障害発現の関連は確認できなかった。

併用薬については、melphalan併用が血球減少発現のリスク因子となっていた。melphalanはそれ自体が血球減少を起こしやすい薬剤であり、

bortezomib治療時にも注意が必要であることが再確認できた。一方でcyclophosphamide併用はリスク因子として抽出されなかったが、これは併用している症例数が少なかったことに加え、cyclophosphamide併用レジメンが選択される場合には、移植適応の比較的年齢の若い患者が多い（今回の調査では、cyclophosphamide併用：61.12±8.07歳，非併用：69.73±9.85歳， $p<0.001$ ）ため、骨髄機能が良好である場合が多かったと予想される。近年、bortezomibとの併用レジメンには、thalidomideやlenalidomideとの併用もあり、特にthalidomideについては、それ自体が末梢神経障害の発現の多い薬剤であるため、bortezomibとの併用時にもリスク因子となる可能性が考えられる。これまでの報告では、thalidomideの使用歴が末梢神経障害発現のリスク因子となっているという報告⁴⁾や明らかな関連は認められないとする報告⁵⁾など、見解は一定していない。今回の調査では、これらの薬剤との併用が非常に少なかったため、リスク因子としての検討を行うことはできなかったが、今後の検討課題と考える。

bortezomib治療時の併用薬としては、レジメン上の併用薬のみならず、各種支持療法薬についても考慮する必要がある。今回の検討では、オピオイドの併用が強度の便秘またはイレウス、および感染症発現のリスク因子となっていた。オピオイドは、それ自体が麻痺性イレウスのリスクがある薬剤であり、併用することで、さらにリスクが増加するものと考えられた。また、感染症に対しては、明確な理由は不明であるが、オピオイド使用患者の場合、全身状態不良などの影響があったのかもしれない。bortezomibは主に肝臓においてチトクロームP450（以下、CYP）3A4で代謝されることが知られており、アゾール系抗真菌薬などのCYP3A4阻害剤とは併用注意とされている。実際、各種アゾール系抗真菌薬との相互作用を示唆する報告がある^{7), 8), 9)}。しかしながら、今回の調査ではアゾール系抗真菌薬使用患者が少なかったこともあり、併用の有無と有害事象発現との関連は確認できなかった。

血液検査因子の中では、治療開始前のPLT低値が血球減少発現の、WBC低値が感染症発現のリスク因子となっており、骨髄機能低下時の治療

では、これらの有害事象発現に注意が必要であることが再確認できた。

先述したとおり、bortezomibは肝代謝型の薬剤であるため、肝機能の低下が有害事象発現のリスク因子となる可能性も考えて検討を行ったが、肝障害の指標の一つであるトランスアミナーゼについては、関連は認められなかった。一方で、Bill-Tの上昇が強度の便秘またはイレウス、および、末梢神経障害の発現のリスク低減に関連していたことは興味深い。ビリルビンは、高濃度では新生児の核黄疸のような神経障害の原因となることが知られている。その一方で、強力な抗酸化作用があることも知られており、低濃度では、その抗酸化作用に基づく心血管系¹⁰⁾や神経細胞¹¹⁾に対する保護作用も報告されている。今回の結果から、ビリルビンがbortezomibによる末梢神経や自律神経などの神経障害に対しても保護的な役割を果たしている可能性が考えられた。今後、更なる検討が望まれる。

bortezomibは大部分が肝臓で代謝されるため、本来は腎機能の影響を受けないと考えられる。しかし、今回、単変量解析ではあるが、eGFR低値が血球減少発現に関連しているという結果が得られた。そこで、melphalan併用の有無でグループに分けて解析すると、melphalan併用の場合のみ、eGFRの低下が血球減少発現のリスクとなっていることが示された。melphalanは腎機能の低下した患者では排泄が遅延することが知られている。しかしながら、melphalan経口剤のバイオアベイラビリティは個体差が大きく、かつ、未変化体の腎排泄は少量であることなどから、腎不全患者に対して一概に減量することは推奨されていない¹²⁾。しかし、今回の結果から、腎機能低下時にmelphalanを併用する場合には、やはり腎機能正常時に比べ血球減少のリスクが高いことが示唆されたため、副作用発現には十分な注意が必要であると考えられた。

結 語

bortezomib治療において、投与スケジュールの変更を要した主な有害事象は、末梢神経障害、感染症、血球減少、強度の便秘・イレウスであった。これらの有害事象におけるリスク因子を解析

した結果、末梢神経障害にはビリルビン低値が、感染症には白血球低値とオピオイド併用が、血球減少にはmelphalan併用と血小板低値が、強度の便秘・イレウスには高齢、オピオイド併用、ビリルビン低値、1週間当たりの投与量の多さが、それぞれリスク因子として抽出された。今回の結果は、bortezomib治療時に有害事象が発現しやすい患者群を推定し、早期に介入するための有用な情報となる可能性がある。

しかしながら、今回の調査は、後方視的に行い、臨床的に問題となった副作用を抽出するため、投与スケジュールの変更を要した副作用のみを抽出した。このため、実際の副作用発現状況とは異なることも予想される。また、症例数の不足により、十分な検討を行えない項目もあった。今後は本研究の結果を基にさらなる研究を進め、より安全な治療遂行に貢献できるよう検討を行っていきたいと考えている。

参考文献

- 1) 日本血液学会編, 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版, 第1版, 金原出版株式会社, 東京, 2013年, 274-280.
- 2) R Core Team, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013.
- 3) Sopena M, Clavero EM, Villa P, et al: Efficacy and safety of reduced-intensity induction therapy with a bortezomib-based regimen in elderly patients with multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology* 2012; 3: 147-154.
- 4) Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, et al: Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer* 2007; 110: 1042-1049.
- 5) Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al: Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *Journal of clinical oncology* 2006; 24: 3113-3120.
- 6) Mateos MV, San Miguel JF: Safety and efficacy of subcutaneous formulation of bortezomib versus the conventional intravenous formulation in multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology* 2012; 3: 117-124.
- 7) Venkatakrisnan K, Rader M, Ramathan RK, et al: Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib in patients with advanced solid tumors: a prospective, multicenter, open-label, randomized, two-way crossover drug-drug interaction study. *Clinical Therapeutics* 2009; 31: 2444-2458.
- 8) Iwamoto T, Ishibashi M, Fujieda A, et al: Drug interaction between itraconazole and bortezomib: exacerbation of peripheral neuropathy and thrombocytopenia induced by bortezomib. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 661-665.
- 9) 甲田祐也, 森 毅彦, 清水隆之, 他: Bortezomibとアゾール系抗真菌薬の併用後に短期間で麻痺性腸閉塞を発症した多発性骨髄腫. *臨床血液* 2012; 53: 760-764.
- 10) Lin JP, Vitek L, Schwertner HA: Serum bilirubin and genes controlling bilirubin concentrations as biomarkers for cardiovascular disease. *Clinical Chemistry* 2010; 56: 1535-1543.
- 11) Barañano DE, Snyder SH: Neural roles for heme oxygenase: contrasts to nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98: 10996-11002.
- 12) 兵庫医科大学病院薬剤部編, 要注意医薬品安全使用手引き, 薬事日報社, 東京, 2003年, 448-450.