

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07131

研究課題名(和文) 医療リアルワールドデータを活用したシスプラチン腎障害に対する新規予防法の開発

研究課題名(英文) Development of prevention for cisplatin-induced nephrotoxicity using clinical real-world data

研究代表者

奥田 真弘 (Okuda, Masahiro)

大阪大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：70252426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：有害事象報告データベース解析及び後方視的研究の結果から、5-HT3受容体拮抗薬(5-HT3RA)であるパロノセトロンは他の5-HT3RAsに比べ、シスプラチン誘発性腎障害を軽減できる可能性を見出した。さらに*in vitro*の実験の結果から、パロノセトロンはシスプラチンによる細胞毒性に対して保護効果を示すことにより、シスプラチン誘発性腎障害を軽減できる可能性が示唆された。これらは、シスプラチンの腎障害に対する支持療法の構築に向けた有益な基礎的知見であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、長年にわたり回避することが困難であったシスプラチンの腎障害に対する支持療法構築に向けた有用な新知見であると考えられる。さらに、臨床への還元を意識し、安全性が認められている既存薬から新たな使用方法を見つけ出すドラッグリポジショニングという研究概念も兼ね揃えており、社会的意義の高い研究である。

研究成果の概要(英文)：Retrospective clinical study and adverse event database analysis demonstrated that co-administration of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists (5-HT3RAs), ameliorated cisplatin-induced nephrotoxicity in comparison with other 5-HT3RAs. Moreover, a *in vitro* study demonstrated that palonosetron could ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity by the protective effect against the cytotoxicity of cisplatin. Therefore, the present findings provided important information for the establishment of novel protective approaches to minimize cisplatin-induced nephrotoxicity.

研究分野：医療薬学

キーワード：シスプラチン 腎障害 医療リアルワールドデータ パロノセトロン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

シスプラチン(CDDP)の重大な副作用である腎障害は用量規定因子であり、治療継続の大きな妨げとなる。CDDP による腎障害の有効な予防法は未だ不十分な状況にあり、有効かつ安全な腎障害予防法の確立は喫緊の課題である。CDDP の腎障害発症には、有機カチオントランスポータ2(OCT2)を介した腎組織中への CDDP の蓄積が深く関与することが示唆され、OCT2 阻害作用を有する薬物は CDDP の腎障害の予防薬となる可能性を秘めている。

### 2. 研究の目的

本研究では、薬物動態学的観点から医療リアルワールドデータである有害事象報告データベースを解析し、既存承認薬から新たな CDDP の腎障害に対する予防薬を探索し、CDDP の腎障害軽減手段の臨床応用に向けた基盤構築を目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) FDA 有害事象自発報告 (FAERS) データベースを用いた CDDP の腎障害に対する予防薬の探索

2014年7月~2019年12月にFAERSに登録された報告のうちCDDPを投与された報告を対象とし、急性腎障害報告に及ぼす5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬(5-HT<sub>3</sub>RA)の報告オッズ比、95%信頼区間を算出した。

#### (2) CDDP の腎障害に対する 5-HT<sub>3</sub>RA の予防効果に関する後方視的研究

大阪大学医学部附属病院において、FP(5-FU 800mg/m<sup>2</sup>, CDDP 80mg/m<sup>2</sup>)療法を初めて施行された患者110名を対象とし、腎障害(CDDP投与後14日以内のgrade 1以上)、血液毒性(投与後28日以内のgrade 3以上)及び悪心・嘔吐(投与後5日以内)の発症率に対する5-HT<sub>3</sub>RAの影響を後方視的に調査した。

#### (3) ヒト有機カチオントランスポータ2(hOCT2)及びヒトH<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ1(hMATE1)を介したCDDPの輸送に対する5-HT<sub>3</sub>RAの阻害効果の評価

単層培養したhOCT2またはhMATE1の安定発現細胞(HEK293)を用い、CDDP(1μM)の輸送に対する5-HT<sub>3</sub>RAの阻害能を評価した。

#### (4) CDDP の細胞毒性に対する 5-HT<sub>3</sub>RA の保護効果の検討

遺伝子導入を行っていないHEK293細胞及びブタ腎尿細管上皮細胞(LLC-PK<sub>1</sub>細胞)を用い、CDDPと5-HT<sub>3</sub>RAを同時曝露し、CDDP曝露による細胞生存率に対する5-HT<sub>3</sub>RAの保護効果を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) FAERS データベースを用いた CDDP の腎障害に対する予防薬の探索

CDDPを投与された報告(22,166件)を対象に解析したところ、30種類の薬物がCDDPの腎障害を軽減できる可能性を見出した。その中から、文献情報、薬物動態特性、臨床的視点から、5-HT<sub>3</sub>RAについて更なる解析を行ったところ、パロノセトロンは他の5-HT<sub>3</sub>RAに比べ、CDDPの腎障害を軽減できる可能性が明らかとなった(表1)。

表1 CDDP の腎障害に対する FAERS データベース解析の結果

| 5-HT <sub>3</sub> RA | CDDP 投与患者における腎障害報告件数 (%) |                 | 報告オッズ比<br>(95% 信頼区間) | p value |
|----------------------|--------------------------|-----------------|----------------------|---------|
|                      | 併用なし                     | 併用あり            |                      |         |
| グラニセトロン              | 2,426/21,797 (11%)       | 44/369 (12%)    | 1.07 (0.78-1.47)     | 0.730   |
| オンダンセトロン             | 2,267/21,023 (11%)       | 203/1,143 (18%) | 1.65 (1.41-1.92)     | <0.001  |
| パロノセトロン              | 2,429/21,623 (11%)       | 41/543 (8%)     | 0.67 (0.49-0.93)     | 0.017   |
| ラモセトロン               | 2,470/22,136 (11%)       | 0/30 (0%)       | 0.15 (0.01-2.40)     | 0.127   |

#### (2) CDDP の腎障害に対する 5-HT<sub>3</sub>RA の予防効果に関する後方視的研究

パロノセトロン併用患者(n=66)の腎障害発症率は、ラモセトロン併用患者(n=44)より有意に低く(18% vs. 36%, p=0.044)。ラモセトロン併用群にのみ重度の腎障害(grade 3)が認められた(表2)。さらに、悪心・嘔吐の発症率は、ラモセトロン併用群(39%)よりもパロノセトロン併用群(18%)で有意に低く(p=0.026)。血液毒性の発症率には両群間で有意な差が認められなかった(p=0.553)。

表 2 CDDP 投与後の腎障害及び血液毒性に及ぼすラモセトロン及びパロノセトロン併用の影響

|               | ラモセトロン併用<br>(n = 44) | パロノセトロン併用<br>(n = 66) | p value |
|---------------|----------------------|-----------------------|---------|
| 腎障害 (n = 28)  | 16 (36%)             | 12 (18%)              | 0.044   |
| Grade 1       | 12 (27%)             | 11 (17%)              |         |
| Grade 2       | 3 (7%)               | 1 (2%)                |         |
| Grade 3       | 1 (2%)               | 0 (0%)                |         |
| 血液毒性 (n = 45) | 16 (36%)             | 29 (44%)              | 0.553   |
| 貧血            | 1 (2%)               | 1 (2%)                |         |
| 白血球減少         | 16 (36%)             | 29 (44%)              |         |
| 血小板減少         | 1 (2%)               | 1 (2%)                |         |
| 好中球減少         | 2 (5%)               | 3 (5%)                |         |

数値は人数 (%) で表記。Fisher's exact 検定を用いて統計解析を行った。

(3) hOCT2 及び hMATE1 を介した CDDP の輸送に対する 5-HT<sub>3</sub>RA の阻害効果の評価

検討したすべての 5-HT<sub>3</sub>RA において、hOCT2 を介した CDDP の輸送に対する阻害効果は認められなかった。一方で、オンダンセトロン及びラモセトロンでは、hMATE1 を介した CDDP の輸送に対する阻害効果が認められた (図 1)。

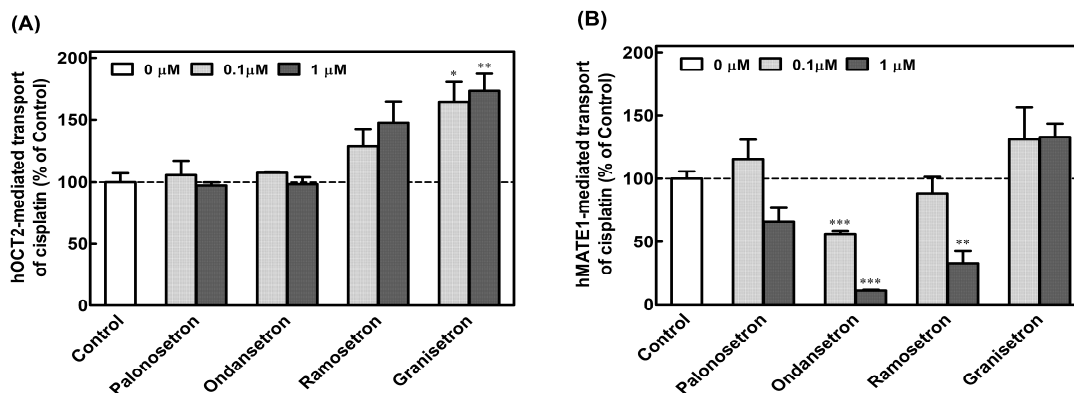


図 1 hOCT2 及び hMATE1 を介した CDDP の輸送に対する 5-HT<sub>3</sub>RA の阻害効果  
 平均値 ± 標準誤差 (n=3) \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001 vs Control、Dunnett 検定を用いて統計解析を行った。

(4) CDDP の細胞毒性に対する 5-HT<sub>3</sub>RA の保護効果の検討

HEK293 細胞 (図 2A-D) 及び LLC-PK<sub>1</sub> 細胞において (図 2E-H) パロノセトロン、オンダンセトロン、ラモセトロンは 1 μM の濃度で CDDP による細胞生存率の低下を有意に改善した。

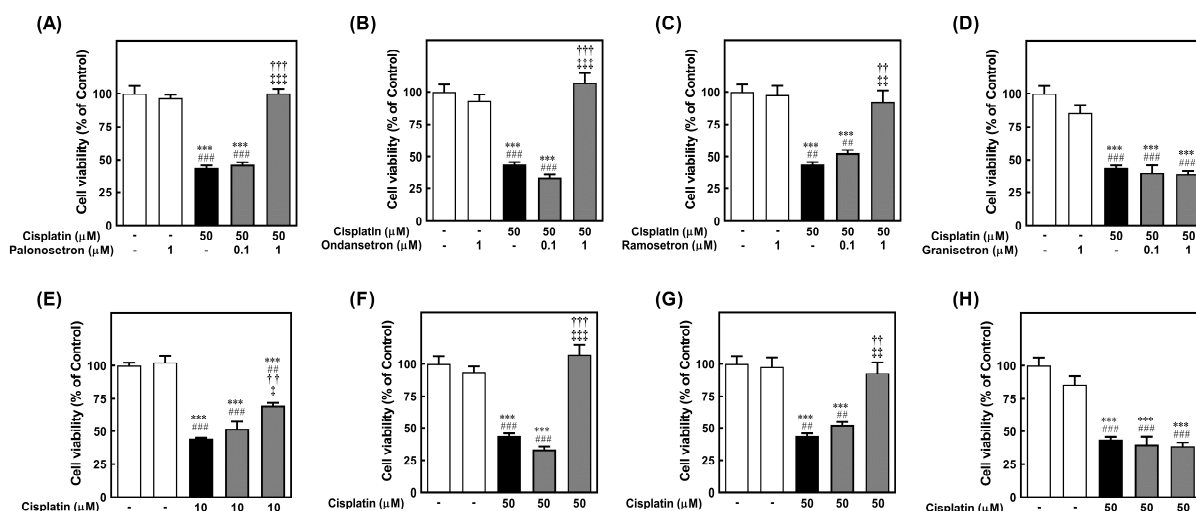


図 2 HEK293 細胞 (A-D) 及び LLC-PK<sub>1</sub> 細胞 (E-H) における CDDP の細胞毒性に対する 5-HT<sub>3</sub>RA の保護効果  
 平均値 ± 標準誤差 (n=3) , \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001 vs control, ##*p*<0.001 vs 5-HT<sub>3</sub>RA (1 μM), ††*p*<0.01, †††*p*<0.001 vs CDDP, ‡*p*<0.01, ‡‡‡*p*<0.001 vs CDDP+5HT<sub>3</sub>RA (0.1 μM). Tukey 検定を用いて統計解析を行った。

以上の結果より、パロノセトロンは CDDP の腎組織中への薬物輸送に及ぼす影響は少なく、CDDP による細胞毒性に対して保護効果を示すことにより、CDDP 誘発性腎障害を軽減できる可能性が示唆された。本研究成果は、長年にわたり回避することが困難であった CDDP の腎障害に対する支持療法構築に向けた有用な新知見であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kato Takafumi, Enokiya Tomoyuki, Morikawa Yoshihiko, Okuda Masahiro, Imai Hiroshi  | 4. 巻<br>69              |
| 2. 論文標題<br>Sequestration of Antimicrobial Agents in Xcoating and Heparin-Coated Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits: An In Vitro Study                            | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>ASAIO Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>e23 ~ e27 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/MAT.0000000000001842   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Bai Lin, Tachibana Keisuke, Murata Michika, Inoue Tetsunori, Mizuguchi Hiroyuki, Maeda Shinichiro, Ikemura Kenji, Okuda Masahiro, Kusakabe Tetsuya, Kondoh Masuo | 4. 巻<br>370             |
| 2. 論文標題<br>A doxycycline-inducible CYP3A4-Caco-2 cell line as a model for evaluating safety of aflatoxin B1 in the human intestine   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Toxicology Letters   | 6. 最初と最後の頁<br>1~6       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.toxlet.2022.09.005   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Takemura Miho, Ikemura Kenji, Kondo Masayoshi, Yamane Fumihiko, Ueda Mikiko, Okuda Masahiro  | 4. 巻<br>8               |
| 2. 論文標題<br>Concomitant palonosetron ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity, nausea, and vomiting: a retrospective cohort study and pharmacovigilance analysis        | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s40780-022-00252-z   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Wakai Eri, Ikemura Kenji, Mizuno Toshiro, Takeuchi Kazuhiko, Tamaru Satoshi, Okuda Masahiro, Nishimura Yuhei   | 4. 巻<br>13              |
| 2. 論文標題<br>Repositioning of Lansoprazole as a Protective Agent Against Cisplatin-Induced Ototoxicity   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Pharmacology  | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fphar.2022.896760  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Takemura Miho, Ikemura Kenji, Yoshinami Tetsuhiro, Toyozumi Yuji, Shintani Takuya, Ueda Mikiko, Shimazu Kenzo, Okuda Masahiro    | 4. 巻<br>42                |
| 2. 論文標題<br>Proton Pump Inhibitors Ameliorate Capecitabine-induced Hand-Foot Syndrome in Patients With Breast Cancer: A Retrospective Study | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Anticancer Research  | 6. 最初と最後の頁<br>2591 ~ 2598 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.21873/anticancer.15737  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Wakai Eri, Ikemura Kenji, Kato Chika, Okuda Masahiro   | 4. 巻<br>16      |
| 2. 論文標題<br>Effect of number of medications and complexity of regimens on medication adherence and blood pressure management in hospitalized patients with hypertension | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0252944   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-       |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Okamoto Akiharu, Ikemura Kenji, Mizutani Eri, Iwamoto Takuya, Okuda Masahiro  | 4. 巻<br>7       |
| 2. 論文標題<br>Opioid therapy duration before naldemedine treatment is a significant independent risk of diarrhea: a retrospective cohort study | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s40780-020-00187-3  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-       |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Enokiya Tomoyuki, Nishikawa Kohei, Hamada Yugo, Ikemura Kenji, Sugimura Yoshiki, Okuda Masahiro   | 4. 巻<br>128             |
| 2. 論文標題<br>Temporary decrease in tacrolimus clearance in cytochrome P450 3A5 non expressors early after living donor kidney transplantation: Effect of interleukin 6?induced suppression of the cytochrome P450 3A gene | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology  | 6. 最初と最後の頁<br>525 ~ 533 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/bcpt.13539  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Hiramatsu Shun ichi、Ikemura Kenji、Fujisawa Yutaka、Iwamoto Takuya、Okuda Masahiro   | 4. 巻<br>41              |
| 2. 論文標題<br>Concomitant lansoprazole ameliorates cisplatin induced nephrotoxicity by inhibiting renal organic cation transporter 2 in rats | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Biopharmaceutics & Drug Disposition   | 6. 最初と最後の頁<br>239 ~ 247 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/bdd.2242  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ogami Chika、Tsuji Yasuhiro、Muraki Yuichi、Mizoguchi Akiko、Okuda Masahiro、To Hideto  | 4. 巻<br>9               |
| 2. 論文標題<br>Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Teicoplanin and C Reactive Protein in Hospitalized Patients With Gram Positive Infections | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Pharmacology in Drug Development  | 6. 最初と最後の頁<br>175 ~ 188 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/cpdd.684   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro   | 4. 巻<br>43              |
| 2. 論文標題<br>Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin  | 6. 最初と最後の頁<br>266 ~ 271 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b19-00447   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Urano Kimihiko、Ishibashi Miki、Matsumoto Takeshi、Ohishi Kohshi、Muraki Yuichi、Iwamoto Takuya、Kunimasa Junichi、Okuda Masahiro                | 4. 巻<br>6       |
| 2. 論文標題<br>Impact of physician-pharmacist collaborative protocol-based pharmacotherapy management for HIV outpatients: a retrospective cohort study | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s40780-020-00165-9  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-       |

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>若井恵里、弓削瑞葵、池村健治、奥田真弘、西村有平       |
| 2. 発表標題<br>シスプラチン誘発性聴覚障害に対するランソプラゾールの保護効果 |
| 3. 学会等名<br>第96回日本薬理学会年会                   |
| 4. 発表年<br>2022年～2023年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>近藤優義、山根章寛、池村健治、奥田真弘         |
| 2. 発表標題<br>シスプラチンの細胞毒性に対するパロノセロトンの保護効果 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第143年会                 |
| 4. 発表年<br>2023年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>竹村美穂、池村健治、山根章寛、仁木一順、上田幹子、奥田真弘                            |
| 2. 発表標題<br>有害事象自発報告データベース解析及び後方視的研究に基づくシスプラチン誘発性腎障害に対するパロノセロトンの予防効果 |
| 3. 学会等名<br>第31回日本医療薬学会年会  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Eri Wakai, Kenji Ikemura, Masahiro Okuda, Yuhei Nishimura                            |
| 2. 発表標題<br>Repositioning of lansoprazole as a protectant against cisplatin-induced ototoxicity. |
| 3. 学会等名<br>The 21th Asian Conference on Clinical Pharmacy (国際学会)                                |
| 4. 発表年<br>2022年   |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>若井恵里、池村健治、奥田真弘、西村有平                              |
| 2. 発表標題<br>ランソプラゾールは有機カチオントランスポータ2阻害作用によりシスプラチン誘発性聴覚障害を抑制する |
| 3. 学会等名<br>第95回日本薬理学会年会                                     |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>若井恵里、池村健治、奥田真弘、西村有平                          |
| 2. 発表標題<br>多層的アプローチを用いたシスプラチン誘発性聴覚障害に対するランソプラゾールの有用性の評価 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会                                  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平松駿一、池村健治、藤澤豊、岩本卓也、奥田真弘                     |
| 2. 発表標題<br>シスプラチン起因性腎障害に対するプロトンポンプ阻害薬の有用性に関する基礎及び臨床的評価 |
| 3. 学会等名<br>第30回日本医療薬学会年会                               |
| 4. 発表年<br>2020年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)              | 備考 |
|-----------|--|------------------------------------|----|
| 研究<br>分担者 | 池村 健治<br><br>(Ikemura Kenji)<br><br>(70513935) | 大阪大学・医学部附属病院・講師<br><br><br>(14401) |    |

6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                          | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                   | 備考 |
|-------------------|--|---|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 前田 真一郎<br><br>(Maeda Shinichiro)<br><br>(60452398) | 大阪大学・大学院薬学研究科・講師<br><br><br><br>(14401) |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |