

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07178

研究課題名（和文）卵巣癌患者の生命予後・QOL向上を目的とした経口抗癌薬の戦略的副作用予防法の構築

研究課題名（英文）Development of a Strategic Method for Prevention of Side Effects of Oral Anticancer Agents to Improve Life Prognosis and Quality of Life of Ovarian Cancer Patients

研究代表者

飯原 大稔（Iihara, Hirotoshi）

岐阜薬科大学・薬学部・研究員

研究者番号：40775095

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：PARP阻害剤内服患者における化学療法に伴う悪心・嘔吐に関する多施設共同観察研究を、目標症例数を234例として2020年1月31日より開始し、2023年3月31日までに134例を登録した。組入れ予定年数に対して、予定よりも登録が進まなかったため、134例で登録を打ち切った。登録された症例の観察期間は終了しており、現在はデータクリーニングを実施、完了次第、統計解析を実施し、結果を公表する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、PARP阻害剤内服患者における化学療法に伴う悪心・嘔吐の管理に関する貴重な情報を提供することが期待される。これにより、悪心・嘔吐の予防や対処方法の改善に寄与することができると思う。

研究成果の概要（英文）：A multicenter observational study of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients taking PARP inhibitors was initiated on January 31, 2020, with a target enrollment of 234 patients. A total of 134 patients were enrolled by March 31, 2023. Enrollment was stopped after 134 patients due to lower than expected enrollment for the planned number of years. The observation period for the enrolled cases has been completed and data cleaning is underway. Once data cleaning is complete, statistical analysis will be performed and results will be reported.

研究分野：医療系薬学

キーワード：PARP阻害剤 悪心 嘔吐 CINV

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、がん薬物療法の進歩は目覚ましく、従来から使用されていた殺細胞性の抗がん薬とは異なり、がん細胞に特有のタンパクを標的とした分子標的治療薬が次々と開発され、それらの有効性を示す数多くのエビデンスが蓄積されつつある。分子標的治療薬は当初は注射薬が中心であったが、最近では内服薬の開発が主流となりつつあり、経口分子標的抗がん薬による治療を受ける患者は年々増加している。

ポリアデノシン 5'ニリン酸リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤であるオラパリブは白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌、BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の再発乳癌に適応を有する経口分子標的抗がん薬であるが、副作用の発現頻度も高く、開発当時の臨床試験においては、悪心の発現頻度が 64.0%~70.4%、嘔吐の発現頻度は 21.3%~30.4%と報告されており¹⁾、高頻度に発現する悪心・嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting: CINV) が問題となっている。また同じく PARP 阻害剤であるニラパリブが 2020 年 9 月に卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に対する効能・効果で製造販売が承認された。この、ニラパリブにおいても悪心の発現頻度は 51%~69%、嘔吐の頻度は 25%~37%と報告されており同様に CINV が問題となっている²⁾。

CINV は抗がん剤治療を受ける患者が最も辛いと訴える副作用の 1 つであることが報告されており³⁻⁴⁾、重度の CINV の発現は、患者の QOL を著しく損なうとともに、治療拒否を招き、十分な治療効果が得られなくなることにも繋がりがかねない。CINV の管理については、国内外の臨床腫瘍関連学会やがんサポートケア関連学会からガイドラインが発表され実地臨床で活用されているが、そのほとんどは注射用抗がん薬に関するものであり、経口抗がん薬による CINV に対する制吐療法の試験は事実上ほとんど存在しないため、明確な制吐薬の推奨はなされていない。例えば本邦の日本癌治療学会「制吐薬適正使用ガイドライン」第 2 版では、経口抗がん薬については、「何らかの支持療法」→「休薬」→「減量」の原則の推奨に留まっており、個々の経口抗がん薬の制吐状況も明確にされていない⁵⁾。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PARP 阻害剤であるオラパリブおよびニラパリブが投与された卵巣癌の患者を対象として、治療期間における消化器症状 (悪心、嘔吐、食欲不振) の発現状況および制吐療法の実態を明らかにし、PARP 阻害剤に対する標準制吐療法を確立することである。

3. 研究の方法

3.1. 研究デザイン

本研究は、多施設共同前向き観察研究であり、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。本研究は、各参加施設の倫理審査委員会の承認を受け実施した。本研究は、大学病院医療情報ネットワークに登録を行った (UMIN000039076)。

3.2. 対象患者

オラパリブもしくはニラパリブを含む癌化学療法を初めて施行する予定である卵巣癌患者を対象とし、その他の選択基準は、患者日誌を正確に記載できる患者、登録日の年齢が 20 歳以上である患者臨床研究参加について患者本人から文書で同意が得られている患者とした。

また、以下の基準に該当する患者は除外した。オラパリブもしくはニラパリブを減量して開始する患者、登録時に制吐剤の処置を必要とする悪心・嘔吐を有する患者、登録 48 時間以内に麻薬製剤 (強オピオイド) を開始した患者、治療的穿刺を要する腹水貯留を有する患者、症状のある脳転移およびがん性髄膜炎を有する患者、腸閉塞などの消化管障害を有する患者、登録前 6 日以内に腹部 (横隔膜以下とする) または骨盤に放射線療法を受けている。なお、骨転移に対する骨部分に限局した放射線治療 (腰椎等) の場合は除外しない、治療開始前 48 時間以内に制吐活性を有する薬剤を服用中の患者 (ニューロキニン-1 受容体拮抗薬、5-ヒドロキシトリプタミン-3 受容体拮抗薬、コルチコステロイド、ドーパミン拮抗薬など)、主治医により本臨床研究への参加が不適当と判断された患者。

3.3. 評価項目

消化器症状の評価期間は、オラパリブもしくはニラパリブ内服開始から 21 日間とした。主要評価項目は、オラパリブもしくはニラパリブ内服開始から 21 日間における嘔吐の発生率とした。副次的評価項目は、オラパリブもしくはニラパリブ内服開始から 21 日間における悪心と有意な悪心、オラパリブもしくはニラパリブ内服開始時における制吐療法を受けている患者の割合、評価期間全体における制吐療法を受けている患者の割合と制吐療法を受けた日数、制吐剤の投与

を受けている患者における悪心・嘔吐の完全抑制割合（嘔吐なし、かつ救済治療なし）、悪心・嘔吐の完全制御割合（有意な悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし）、制吐剤の投与を受けている患者における悪心・嘔吐の総制御割合、制吐療法別の悪心と有意な悪心、嘔吐の発生率、悪心の程度、食欲不振の程度、嘔吐の程度、食事摂取量、食欲不振、有意な食欲不振、悪心、有意な悪心、嘔吐の頻度分布、患者自身による主観的評価（Pro-CTCAE[®]日本語版の以下の項目、吐き気、嘔吐、食欲不振、食べ物や飲み物の味がわからない、疲れ、だるさ、活力低下、便秘、下痢をすること、不眠）、有害事象発現割合（CTCAEv5.0-JCOGの以下の項目、悪心・嘔吐・食欲不振、味覚異常、疲労、便秘、下痢、不眠）、治療期間内の減量理由と頻度、体重の変動、悪心・嘔吐を感じずに生活できたかに対する満足度（患者自身による7段階カテゴリカル尺度にて評価）、制吐療法を受けていない患者における、悪心と有意な悪心、嘔吐の発生に関するリスク因子解析とした。

3.4. データ収集

診療録および患者日誌により収集した。患者日誌記入はオラパリブもしくはニラパリブ内服開始日より21日間、毎日行うものとした。

3.5. 統計解析

目標症例数は、オラパリブもしくはニラパリブ使用開始時から21日目後までに、予防的に制吐療法をしない症例では嘔吐が約30%発生すると予想された[1, 2]。一方、制吐療法を行った症例では、制吐療法無しに対して20%以上の制吐効果が認められることが期待され、その差は臨床的にも十分意味があると考えられた。なお、医療現場においてオラパリブもしくはニラパリブ使用時に予防的に制吐療法が用いられる割合は低く、全体の1割程度となる可能性がある。これらのことから、制吐療法有りとなしとの比を1:9と想定した。ログランク検定によって制吐率20%の差を片側有意水準2.5%、検出力80%で検出するための必要症例数は、Schoenfeldの方法により合計210例となる。なお、比例ハザード性を仮定し、ハザード比の推定値は $\log(\text{制吐療法有りの制吐率}) / \log(\text{制吐療法なしの制吐率})$ として推定した。なお、追跡後に研究から脱落する症例が10%程度いると見込み、合計で234例とした。

主解析は、21日間で最初の嘔吐が起きるまでの日数を主要評価項目としたCox比例ハザードモデルにより、オラパリブもしくはニラパリブ内服開始時における制吐療法無しの群に対する制吐療法有りの群のハザード比が有意に1を下回るかを評価する。共変量は、制吐療法の有無、年齢、併用抗がん薬の有無、化学療法による悪心・嘔吐の経験の有無、PS、妊娠時悪阻の有無、乗り物酔いの有無、飲酒習慣の有無、オラパリブもしくはニラパリブの使用の9個とする。有意水準は片側2.5%とする。ハザード比の推定値及びその95%信頼区間、p値を算出する。

4. 研究成果

本研究は、2年間で234例の登録を完遂する予定であった。しかしながら2020年3月に新型コロナウイルス（COVID-19）のパンデミックが起こり、実地臨床ではCOVID-19に対する医療体制の整備と患者対応が必要となり、施設によっては臨床試験の実施継続が困難になった。そのため、一年の登録期間の延長を行ったが、2020年1月31日から2023年3月31日までの症例登録は134例となった。

研究結果の早期還元は、科学界や医療現場などの関係者にとって貴重な情報を提供するだけでなく、社会全体の健康や福祉に寄与する重要な役割を果たします。そのため、統計解析責任者との協議の上、134例でも一定の知見が得られると判断し、134例で登録を打ち切った。

登録された症例の観察期間は終了しており、現在はデータクリーニングを実施、完了次第、統計解析を実施し、結果を公表する予定である。

5. 引用文献

1. オラパリブ添付文書
2. ニラパリブ添付文書
3. de Boer-Dennert M, et al. Br J Cancer 1997;76:1055–61
4. Carelle N, et al. Cancer 2002;95:155–63
5. 日本癌治療学会：制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月、第2版、金原出版

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	林 秀樹 (Hayashi Hideki) (00419665)	岐阜薬科大学・薬学部・教授 (23701)	
研究分担者	鈴木 昭夫 (Suzuki Akio) (80775148)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授 (13701)	
研究分担者	安部 正和 (Abe Masakazu) (90644063)	静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員 (83802)	

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