

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07179

研究課題名(和文) がん化学療法に伴う悪心・嘔吐発現の性差及び個人差の解明と包括的リスク因子解析

研究課題名(英文) Elucidation of gender and individual differences in chemotherapy-induced nausea and vomiting and comprehensive risk factors analysis

研究代表者

辻 大樹 (Tsuji, Daiki)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：90565615

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)：本研究ではCINVに関する研究データを統合し、更に新規に症例集積を開始した臨床試験の患者データを含めCINV発現の性差及び個人差について検討した。既存試料・情報を用いた検討及び前向き臨床試験の2つのコホートにおいて女性でCINV発現が高く明確な性差があることが示された。また、CYP3A4及びTACR1遺伝子多型がCINV発現の個人差に影響することが示唆された。また、女性患者においては閉経状態や性ホルモン濃度がCINV発現に及ぼす影響を検討したところ、悪心発現に閉経状態が影響すること、卵胞刺激ホルモン(FSH)が低い患者群では悪心発現が高くなることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療においてはプレシジョン医療の観点から治療の個別化に関する医療が急速な進展を見せている。支持療法においても個別化医療の実現が期待されている。本研究は支持療法のなかで最もエビデンスが蓄積されている制吐療法に着目した個別化制吐療法の実現を目指した研究である。本研究により、悪心・嘔吐発現には性差が存在し、遺伝的な素因も関与することが示されており、個別化制吐療法の実現に向けた取り組みの一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we integrated data from clinical studies on CINV and added data from patients in a newly initiated prospective clinical trial for case collection to examine gender and individual differences in the occurrence of CINV. The study using existing samples and clinical information and two cohorts of prospective clinical trials showed a clear gender difference with higher CINV expression in female patients. The results also suggest that CYP3A4 and TACR1 gene polymorphisms affect individual differences in CINV. In addition, the effects of menopausal status and sex hormone levels on CINV expression in female patients were examined, and it was shown that menopausal status affects nausea expression and that nausea expression is higher in patients with low FSH levels.

研究分野：医療薬学、臨床薬理学、臨床腫瘍学

キーワード：制吐療法 化学療法誘発性悪心・嘔吐 CINV 遺伝子多型 ゲノムバイオマーカー 性差

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

がん化学療法誘発性の悪心・嘔吐 (CINV) は、抗がん薬投与により発現する非血液毒性であり、患者の QOL を低下させる原因となる代表的な薬物有害反応である。セロトニン受容体拮抗薬 (5-HT₃RA) やニューロキニン 1 受容体拮抗薬 (NK1RA) の開発及び統合失調症治療薬であるオランザピンの drug repositioning により、CINV 予防は劇的な進歩を遂げた。2010 年以降、本邦においてもエビデンスに基づく制吐療法ガイドラインが整備され、5-HT₃RA、NK1RA、デキサメタゾン、オランザピン等の薬物を用いた標準的な予防制吐療法が広く普及している。シスプラチン (CDDP) やドキシソルピシン、エピルピシン等のアントラサイクリン系抗がん薬とシクロホフファミドの併用療法 (AC 療法) は最も催吐性の強い抗がん薬に位置付けられており、悪心・嘔吐発現のパターンは、急性 (化学療法開始から 24 時間以内) および遅発性 (24 時間以降 120 時間以内) の二相性を描くことが知られている。そのため、治療開始から 5 日間のフォローアップが重要と考えられているが、未だ約 50% の患者は 5 日以内に CINV を経験している。CINV 発現には性差及び個人差、人種差の存在が示唆されており、特にアジア人女性では CINV 発現が高いことが経験的に知られている。さらに CINV のリスクが高いとされる女性集団のなかでも制吐療法の応答性には大きな個人差が存在し、臨床上大きな問題となっている。また、CINV 対策は医療者のみならず患者にとっても関心の高い領域であり、有効な制吐療法の確立が求められている。したがって、制吐療法に抵抗となる患者の背景因子を把握し、リスクに応じた個別対応が求められるが、性差や個人差、人種差に着目した検討はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は日本人がん患者を対象とし、高度催吐性レジメン施行患者における CINV 発現の性差や個人差の存在を明らかにすること、更に日本人女性で CINV 発現が高い原因を明確化し、ゲノム情報に基づく制吐療法の個別化の可能性について検討することである。本研究では、5-HT₃RA + NK1RA + デキサメタゾンによる 3 剤併用制吐療法およびデキサメタゾンを含まない 5-HT₃RA + NK1RA + オランザピンによる 3 剤併用制吐療法が施行された臨床試験の登録症例を対象とし、集積した CINV に関する患者データを統合し、性別が CINV 発現に影響を及ぼす主要な因子であることを確認する。また、臨床データ及び臨床試験で集積した検体を用いて日本人女性の CINV 発現に影響を及ぼす要因を探索し、女性で CINV の発現頻度が高い機序を推定することを目的とした。

3. 研究の方法

対象

固形悪性腫瘍に対して高度催吐性化学療法に分類されるシスプラチン (50 mg / m²) をベースとした化学療法又は標準投与量の術前または術後に AC 療法が実施された制吐療法の 5 つの臨床研究 (UMIN Clinical Trials Registry; 000004910, 000007135, 000009335, 000036489, 000038644) に登録され、血液検体が得られた症例を対象とし、以下の 2 つの制吐レジメンについて検討を行った。

(1) 5-HT₃RA + NK1RA + デキサメタゾン

(2) 5-HT₃RA + NK1RA + オランザピン

また、高頻度に CINV が発現する女性乳がん患者のみを対象とし、閉経状態や性ホルモンが CINV に及ぼす影響を検討することを目的として、リアルワールドでの検討を行った。

評価項目と評価指標

悪心・嘔吐の評価は、患者が記載した日誌と問診をもとに行われ、化学療法開始から 120 時間までの嘔吐性事象の評価を行った後、症例報告書として提出された。本研究のエンドポイントは制吐薬の臨床試験の評価項目として広く用いられている嘔吐完全抑制割合 (CR: Complete response; 嘔吐なし、追加制吐薬の服用なし) とし、急性期 (0 - 24 時間) と遅発期 (24 - 120 時間) に分けて解析を行った。

遺伝子多型解析

制吐薬の代謝酵素、中枢への取り込みトランスポーターや受容体への結合に影響し、制吐効果の発現に関連することが考えられる薬物動態および薬理学関連の 8 遺伝子 13 遺伝子多型を解析対象とした。

4. 研究成果

患者背景

コホート

5-HT₃RA + NK1RA + デキサメタゾンによる制吐療法を実施した 3 つの前向き臨床研究の適格基準に合致し、血液検体の入手が可能であった患者は 414 名であった。対象患者の年齢中央値は 61 歳 (30 - 85 歳) であった。性別の内訳は男性 168 名 (40.6%)、女性 246 名 (59.4%) であった。CDDP による治療が施行された患者は 247 名、AC 療法が施行された患者は 167 名であった。全ての患者においてグラニセトロン (day 1, 1 mg) またはパロノセトロン (day 1, 0.75 mg) アプレピタント (day 1, 125 mg; days 2-3, 80 mg) デキサメタゾン (day 1, 9.9 mg; days 2-4, 6.6 mg) の 3 剤併用制吐療法が実施された。

コホート

5-HT₃RA + NK1RA + オランザピンによる制吐療法を実施した 2 つの第 Ⅲ 相試験の適格基準に合致し、血液検体の入手が可能であった患者は 157 名であった。対象患者の年齢中央値は 60 歳 (29 - 81 歳) であった。性別の内訳は男性 65 名 (41.4%)、女性 92 名 (58.6%) であった。CDDP による治療が施行された患者は 83 名、AC 療法が施行された患者 74 名であった。全ての患者においてパロノセトロン (day 1, 0.75 mg) アプレピタント (day 1, 125 mg; days 2-3, 80 mg) またはホスアプレピタント (day 1 150 mg) オランザピン (days 0-5, 5 mg) の 3 剤併用制吐療法が実施された。

(1) 薬物動態薬物感受性関連遺伝子多型と嘔吐完全抑制割合との関連 (5-HT₃RA + NK1RA + デキサメタゾン: コホート)

対象患者 414 名における CR₀₋₂₄、CR₂₄₋₁₂₀ の達成割合は、それぞれ 78.8%、52.2% であった。収集した血液検体を用いて制吐薬の応答性に関わる遺伝子多型解析を行い、遺伝子多型と制吐効果との関連について変量解析を行い $P < 0.10$ であった遺伝的因子を抽出した。単変量解析で $P < 0.10$ となった遺伝的因子は急性期では *CYP3A4* rs2242480、遅発期では *ABCB1* rs2032582 および *TACR1* rs3755468 であった。その後、CR₀₋₂₄、CR₂₄₋₁₂₀ を従属変数とし、ベースラインの背景因子を含めた多変量ロジスティック回帰分析を行い、調整オッズ比 (Odds Ratio; OR) とその 95% 信頼区間 (Confidence Interval; CI) および P 値を算出した。多変量解析の結果、急性期では、女性 (OR: 6.36, CI: 2.98 - 13.5, $P < 0.001$)、年齢 (OR: 0.95, CI: 0.92 - 0.97, $P < 0.001$) に加えて、*CYP3A4* rs2242480 CC 型 (OR: 1.67, CI: 1.05 - 1.49, $P = 0.0127$) が CINV 発現の独立したリスク因子であることが明らかとなった。遅発期では、女性 (OR: 3.23, 95%CI: 2.06 - 5.04, $P < 0.001$)、年齢 (OR: 0.98, CI: 0.96 - 0.99, $P = 0.033$) が CINV 発現の独立したリスク因子であることが示された。*ABCB1* rs2032582 および *TACR1* rs3755468 は統計学的に有意な因子とはならず、CINV 発現に有意に影響を及ぼす遺伝子多型を見出すことはできなかった。以上の結果、急性期、遅発期とも女性が CINV 発現のリスク因子であることが明らかとなった。

急性期 CR の影響因子

	95%信頼区間	P 値
性別: 女性	6.36 (2.98 - 13.5)	<0.001
年齢	0.95 (0.92 - 0.97)	<0.001
BMI	1.00 (0.92 - 1.07)	0.890
PS: 1 以上	0.84 (0.34 - 2.29)	0.796
<i>CYP3A4</i> rs2242480 : CC 型	1.67 (1.05 - 1.49)	0.012

遅発期 CR の影響因子

	95%信頼区間	P 値
性別: 女性	3.23 (2.06 - 5.04)	<0.001
年齢	0.98 (0.96 - 0.99)	0.033
BMI	0.98 (0.92 - 1.04)	0.698
PS: 1 以上	0.99 (0.51 - 1.89)	0.964
<i>ABCB1</i> rs2032582 : non-GG	1.13 (0.98 - 1.29)	0.092
<i>TACR1</i> rs3755468 : TT 型	1.47 (0.90 - 2.39)	0.096

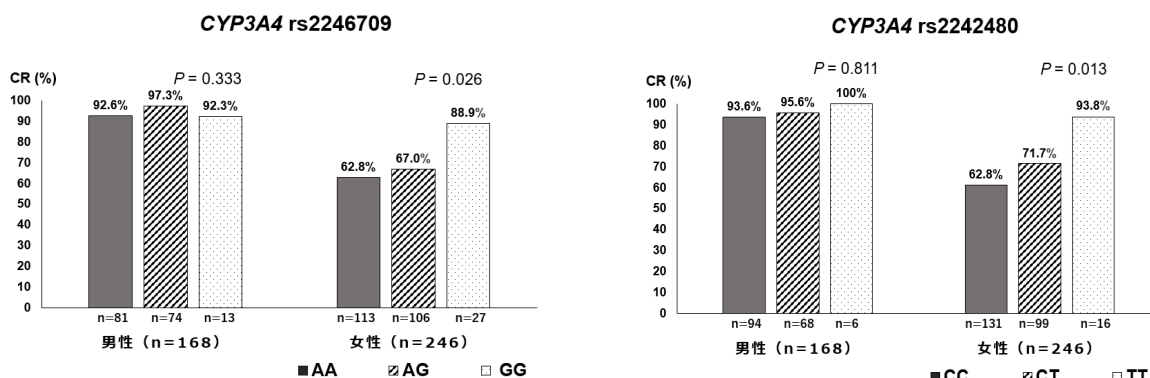
性別によるサブグループ解析

急性期、遅発期とも女性患者で CINV 発現割合が高く明らかな性差があることが確認された。また、*CYP3A4* 遺伝子多型が急性期における CINV 発現の独立した影響因子であることが示された。*CYP3A4* および *TACR1* はいずれも遺伝子の発現や転写過程において女性ホルモンとの関連が示唆されており、CINV 発現における性差との関連性に何らかの影響を与えている可能性があるのではないかと考え、男性 168 名および女性 246 名に分けてサブグループ解析を行なった。

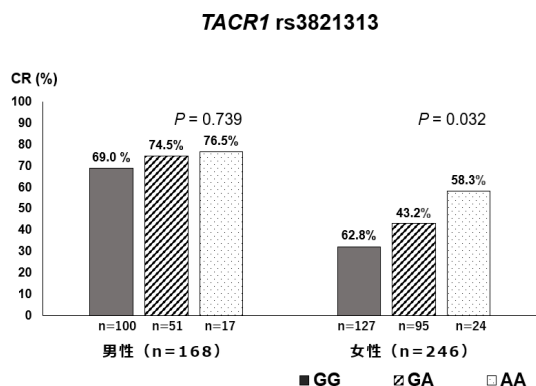
男性患者 168 名における CR₀₋₂₄、CR₂₄₋₁₂₀ の達成割合は、それぞれ 94.6%、71.4% であった。女性患者 246 名における CR₀₋₂₄、CR₂₄₋₁₂₀ の達成割合は、それぞれ 67.5%、39.0% であった。男性ではの P

<0.05 となる遺伝子多型はみられなかった。一方、女性では、急性期において *CYP3A4* rs2246709 ($P = 0.026$) および *CYP3A4* rs2242480 ($P = 0.013$)、遅発期では *TACR1* rs3821313 ($P = 0.032$) の 3 つが CR 達成割合との有意な関連がみられた。女性群において $P < 0.05$ となった *CYP3A4* rs2242480、*CYP3A4* rs2246709 および *TACR1* rs3821313 の遺伝子多型を制吐効果との関係を男女別にグラフで示した。いずれの遺伝子多型も男性では有意差はないものの、女性では有意な関連が認められた。

急性期 CR と *CYP3A* 遺伝子多型



遅発期 CR と *TACR1* 遺伝子多型



(2) 薬物動態薬物感受性関連遺伝子多型と嘔吐完全抑制割合との関連 (5-HT₃RA + NK1RA + オランザピン: コホート)

対象患者 157 名における CR₀₋₂₄、CR₂₄₋₁₂₀ の達成割合は、それぞれ 70.7%、64.3%であった。収集した血液検体を用いて制吐薬の応答性に関わる遺伝子多型解析を行い、遺伝子多型と制吐効果との関連について単変量解析を行い $P < 0.10$ であった遺伝的因子を抽出した。単変量解析で $P < 0.10$ となった遺伝的因子は急性期では *TACR1* rs3755468 ($P = 0.092$)、遅発期では *CYP1A2* rs2069514 ($P = 0.069$)であった。コホートの臨床試験では年齢、性別の他、CINV との関連が報告されている飲酒習慣、乗り物酔いの経験の情報を収集した。これらの背景因子で単変量解析を実施したところ、急性期では、性別、年齢、飲酒習慣、乗り物酔いの経験、遅発期では乗り物酔いの経験が $P < 0.10$ の因子として抽出された。単変量解析で $P < 0.10$ となったこれらの背景因子を含めた多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、急性期では乗り物酔いの経験有り (OR: 2.45; 95% CI: 1.03 - 5.82, $P = 0.043$)、女性 (OR: 5.00; 95% CI: 1.54 - 16.7, $P = 0.007$) の 2 因子が、遅発期では乗り物酔いの経験有り (OR: 3.13; 95% CI: 1.35 - 7.23; $P = 0.007$) のみが独立した影響因子として同定された。本検討では、コホートと同様に女性がリスク因子となることが示されたが、コホートで CINV 発現との関連が示された *CYP3A4* rs2242480 は影響因子とならず、CINV 発現に影響を及ぼす遺伝的因子を同定することはできなかった。

急性期 CR の影響因子

因子	95%信頼区間	P 値
性別：女性	5.00 (1.54 - 16.7)	0.007
年齢：55 歳未満	2.27 (0.99 - 5.26)	0.054
飲酒：週 5 回以上	0.76 (0.28 - 2.13)	0.600
乗り物酔：有	2.45 (1.03 - 5.82)	0.043
TACR1 rs3755468 : non-CC 型	2.16 (0.87 - 5.36)	0.098

遅発期 CR の影響因子

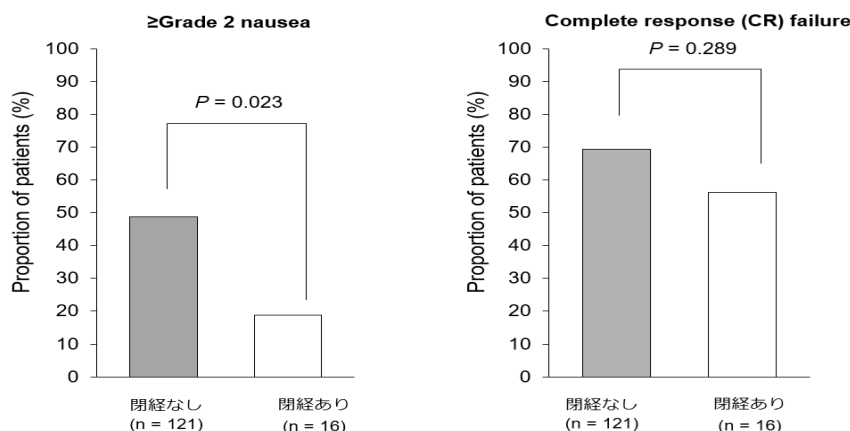
因子	95%信頼区間	P 値
乗り物酔：有	2.63 (1.22 - 5.65)	0.014
CYP1A2 rs2069514 : non-GG	1.70 (0.86 - 3.35)	0.130

(3) 閉経状態や性ホルモン濃度が CINV に及ぼす影響の検討

乳がんに対して AC 療法が施行された 639 人の女性患者のデータを用いて後方視的観察研究を実施した。閉経状態や性ホルモン濃度が CINV 発現に及ぼす影響を明らかにするために グレード 2 以上の吐き気および CR との関連について検討を行った。

・閉経の有無と CINV との関連

639 名のうち 137 名の患者で FSH/E2 濃度が測定された。FSH <40 mIU/mL かつ E2 ≥20 pg/mL を閉経なし、FSH ≥40mIU/mL かつ E2 <20pg/mL を閉経ありとして定義し、閉経あり群と閉経なしの 2 群に分けて CINV との関連を検討した。グレード 2 以上の吐き気が認められた患者は閉経なし群で有意に高い結果であった。CR 不達成に関しては有意差がないものの閉経なし群で割合が高いことが示された。



・ホルモン濃度 (卵胞刺激ホルモン(FSH) / エストラジオール(E2)) と CINV との関連

FSH と E2 に分けた解析では、FSH が低い群は、FSH が高い群よりも Grade 2 以上の吐き気の発生割合が有意に高かった。また、E2 が高い群では低 E2 群と比較して Grade 2 以上の吐き気の発生が高くなる傾向が見られたが、有意差はなかった。

	FSH level		P-value	E2 level		P-value
	Low (n=106)	High (n=31)		Low (n=106)	High (n=31)	
≥Grade 2 nausea (%)	50.9	25.8	0.013	28.6	48.3	0.095
CR failure (%)	70.8	58.1	0.183	66.7	68.1	0.897

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Daiki Tsuji, Yoshiro Saito, Taisei Mushiroda, Masatomo Miura, Daiki Hira, Tomohiro Terada	4. 巻 46
2. 論文標題 Results of a nationwide survey of Japanese pharmacists regarding the application of pharmacogenomic testing in precision medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Pharm Ther	6. 最初と最後の頁 649-657
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Eliassen Astrid, Dalhoff Kim, Mathiasen Ren, Schmiegelow Kjeld, Rechnitzer Catherine, Schelde Astrid Blicher, Perwitasari Dyah Aryani, Tsuji Daiki, Brok Jesper	4. 巻 149
2. 論文標題 Pharmacogenetics of antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Reviews in Oncology/Hematology	6. 最初と最後の頁 102939 - 102939
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.critrevonc.2020.102939	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 辻 大樹
2. 発表標題 多機関共同研究とキャリアパス：薬学部臨床系教員としての活動
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 辻 大樹
2. 発表標題 静岡県で実施したグラニセトロン3 mgに対する1 mgのランダム化二重盲検非劣性試験
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会 学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米澤 樹、辻 大樹、小玉 千佳、松本 恵実、山本 圭祐、鈴木 賢一、宮城 壮裕、中道 秀徳、矢部 勝茂、伊藤 邦彦
2. 発表標題 化学療法誘発性悪心・嘔吐の発現と閉経及び悪阻との関連の解析
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会 学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小玉 千佳、辻 大樹、山本 圭祐、米澤 樹、宮城 壮裕、中道 秀徳、矢部 勝茂、伊藤 邦彦
2. 発表標題 化学療法誘発性悪心・嘔吐の発現に影響する遺伝的因子の統合解析
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------