

令和 6 年 4 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06689

研究課題名（和文）医療ビッグデータ解析を基盤としたシスプラチン難聴予防法の開発

研究課題名（英文）Development of prevention for cisplatin-induced ototoxicity based on analysis of clinical big data

研究代表者

池村 健治（Ikemura, Kenji）

大阪大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70513935

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から、プロトンポンプ阻害薬（PPIs）がシスプラチン（CDDP）誘発性難聴を軽減できる可能性を見出した。また、ゼブラフィッシュにPPIsの一種であるランソプラゾール（LPZ）を同時曝露することでCDDPによる有毛細胞障害が抑制されたことが明らかとなった。さらに、後方視的調査の結果から、LPZ併用患者では難聴発生率が有意に低いことを見出した。以上の結果より、LPZを含むPPIはCDDP誘発性聴覚障害を抑制することが示唆された。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の難聴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。

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難聴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）：Adverse event database analysis demonstrated that co-administration of proton pump inhibitors (PPIs) ameliorated cisplatin (CDDP)-induced ototoxicity. Moreover, co-treatment of lansoprazole, which is one of PPIs, significantly suppressed the hair cell damages in zebrafish treated with CDDP. Retrospective clinical study indicated that the incidence rate of ototoxicity was significantly lower in patients with LPZ compared to those without LPZ. These findings suggested that PPIs should ameliorated CDDP-induced ototoxicity. Therefore, the present findings provided important information for the establishment of novel protective approaches to minimize CDDP-induced ototoxicity.

研究分野：医療薬学

キーワード：シスプラチン 難聴 有機カチオントランスポータ2 プロトンポンプ阻害薬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (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難聴は不可逆的かつ QOL の著しい低下をもたらすため、有効かつ安全な難聴予防法の確立が渴望されている。CDDP の難聴発症には、有機カチオントランスポータ 2(OCT2)を介した内耳蝸牛中への CDDP の蓄積が関与すると報告されており、OCT2 阻害作用を有する薬物は、CDDP の難聴に対する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、医療ビッグデータである FDA 有害事象報告 (FAERS) データベース解析から CDDP の難聴に対する予防薬を探索し、CDDP 誘発性有毛細胞障害ゼブラフィッシュを用い、OCT2 阻害作用を介した CDDP の難聴予防効果を検証することにより、CDDP 難聴に対する新規予防法の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 の難聴に対する予防薬の探索

2014 年 7 月～2020 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、難聴に及ぼす併用薬の報告オッズ比、95%信頼区間を算出した。

#### (2) hOCT2 安定発現 HEK293 細胞を用いた OCT2 阻害効果の評価

単層培養した hOCT2 安定発現 HEK293 細胞を用い、Tetraethylammonium (TEA) の輸送に対する予防候補薬の阻害能を評価した。

#### (3) CDDP 誘発性有毛細胞障害ゼブラフィッシュにおける有毛細胞障害に対する予防候補薬の保護効果の評価

受精後 5 日目のゼブラフィッシュを使用して、CDDP と予防候補薬を 2 時間同時曝露後、YoPro1 を用いた蛍光イメージングにより有毛細胞の蛍光量を定量した。

#### (4) CDDP 誘発性有毛細胞障害における OCT2 の役割に関する検討

OCT2 ノックアウトゼブラフィッシュを用いて、受精後 5 日目に CDDP を曝露させ、YoPro1 を用いた蛍光イメージングにより有毛細胞の蛍光量を定量した。

#### (5) CDDP の難聴に対する予防候補薬の予防効果に関する後方視的研究

三重大学医学部附属病院の耳鼻咽喉・頭頸部外科及び腫瘍内科において CDDP を投与された 20 歳以上の患者 289 名を対象とした。耳鼻科医により「難聴・難聴の疑い・感音性難聴・耳鳴り」の病名登録がされた場合を難聴と定義し、難聴の発症率に対する予防候補薬の影響を後方視的に調査した。

### 4. 研究成果

#### (1) FAERS データベースを用いた CDDP の難聴に対する予防薬の探索

CDDP を投与された報告 (29,976 件) を対象に解析したところ、ランソプラゾール、エソメプラゾール、オメプラゾールの併用により、CDDP による難聴の報告オッズ比の低下が認められ、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) が CDDP の難聴を軽減できる可能性を見出した (表 1)。

表 1 CDDP の難聴に対する FAERS データベース解析の結果

PPIs	CDDP 投与による難聴報告件数 (%)		報告オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
	併用なし	併用あり		
ランソプラゾール	801/29,586 (2.7%)	4/390 (1.0%)	0.37 (0.14-0.99)	0.039
ラベプラゾール	805/29,911 (2.7%)	0/65 (0%)	0.28 (0.02-4.46)	0.424
エソメプラゾール	802/29,618 (2.7%)	3/358 (0.8%)	0.30 (0.10-0.95)	0.030
オメプラゾール	804/29,347 (2.7%)	1/629 (0.2%)	0.06 (0.01-0.40)	<0.001
パントプラゾール	791/29,916 (2.7%)	14/860 (1.6%)	0.59 (0.34-1.01)	0.053

Fisher's exact 検定を用いて統計解析を行った。

#### (2) hOCT2 を介した TEA の輸送に対する PPIs の阻害効果の評価

検討したすべての PPIs において、hOCT2 を介した TEA の輸送に対する阻害効果が認められた (表 2)。

表 2 hOCT2 を介した TEA の輸送に対する PPIs の阻害効果

PPIs	取込量 (% of Control)
ランソプラゾール	56.1 ± 1.4
ラベプラゾール	29.9 ± 2.3
エソメプラゾール	42.0 ± 1.7
オメプラゾール	41.0 ± 0.5
パントプラゾール	18.5 ± 0.9

HEK-hOCT2 細胞に 100 μM の PPIs を添加し、37 °C で 2 分間インキュベーション (pH 7.4) を行った。平均値 ± 標準誤差 (n=3)

(3) CDDP 誘発性有毛細胞障害ゼブラフィッシュにおける有毛細胞障害に対するランソプラゾール (LPZ) の保護効果の評価

ゼブラフィッシュに PPIs の一種である LPZ (0.1, 0.25, 0.5 μM) を CDDP と同時曝露することで、LPZ の濃度依存的に CDDP による有毛細胞障害が抑制された (図 1)。

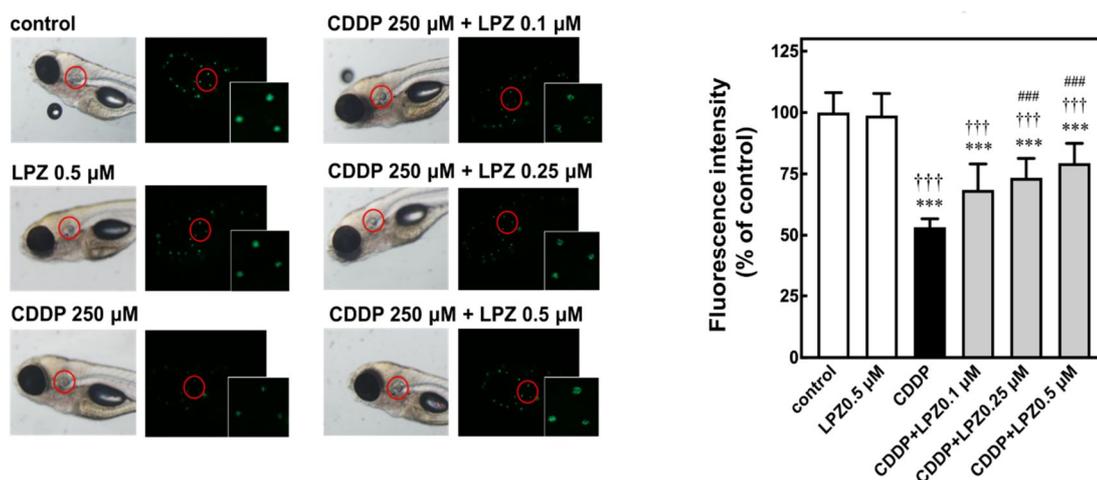


図 1 CDDP 誘発性有毛細胞障害ゼブラフィッシュにおける有毛細胞障害に対するランソプラゾール (LPZ) の保護効果

平均値 ± 標準誤差 (n=5) \*\*\*:  $p < 0.001$  vs control, ###:  $p < 0.001$  vs CDDP, †††:  $p < 0.001$  vs LPZ 0.5 μM, Tukey 検定を用いて統計解析を行った。

(4) OCT2 ノックアウトゼブラフィッシュにおける CDDP による有毛細胞障害の評価

OCT2 ノックアウトゼブラフィッシュでは野生型と比較して、CDDP による有毛細胞障害が抑制された (図 2)。

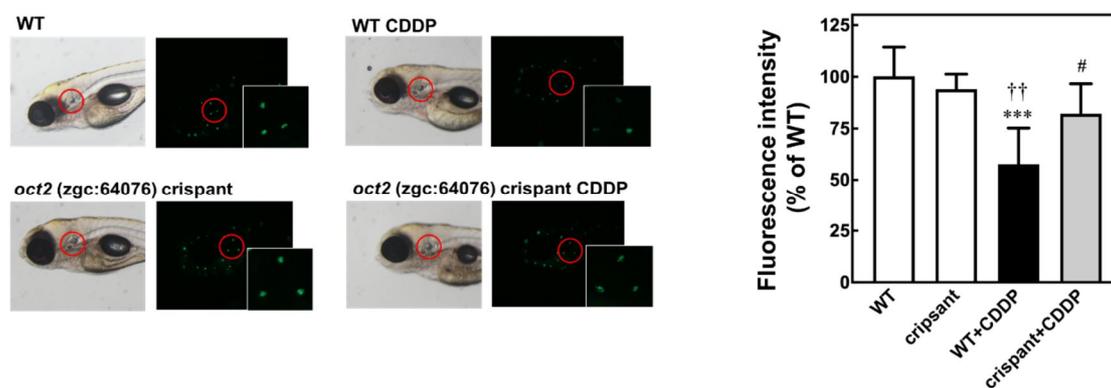


図 2 OCT2 ノックアウトゼブラフィッシュにおける CDDP による有毛細胞障害の評価

平均値 ± 標準誤差 (n=5) \*\*\*:  $p < 0.001$  vs WT, ††:  $p < 0.001$  vs crispant, #:  $p < 0.05$  vs WT+CDDP, Tukey 検定を用いて統計解析を行った。

(5) CDDP の難聴に対する LPZ の予防効果に関する後方視的研究

聴覚障害未発症群 (n=260) では、発症群 (n=29) と比較して LPZ 併用患者の割合が有意に高かった (34% vs 7%,  $p = 0.002$ )。一方で他の患者背景 (性別、年齢、体重、体表面積、総 CDDP 投与量、投与前の腎機能・肝機能) に 2 群間で有意な差は認められなかった (表 3)。

表 3 CDDP 投与患者における聴覚障害未発症群と発症群の患者背景の比較

患者背景	聴覚障害		p 値
	未発症群 (n=260)	発症群 (n=29)	
性別 (男性)	213 (82)	21 (72)	0.217
年齢 (歳)	64 [20-81]	61 [41-80]	0.128
体重 (kg)	51.5 [33.4-83.4]	49.0 [35.8-64.2]	0.991
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.540 [1.265-2.006]	1.581 [1.258-1.772]	0.659
総 CDDP 投与量 (mg)	668 [300-2334]	763 [390-1380]	0.145
LPZ 併用	88 (34%)	2 (7%)	0.002
治療開始前の検査値			
eGFR (mL/min)	80.6 [42.8-124.3]	81.9 [59.0 - 104.9]	0.833
Scr (mg/dL)	0.73 [0.52-1.46]	0.72 [0.44 - 0.94]	0.331
BUN (mg/dL)	13 [5-45]	13 [7 - 31]	0.246
AST (U/L)	22 [7-92]	23 [14 - 72]	0.189
ALT (U/L)	17 [5-84]	17 [7 - 109]	0.391
γ-GTP (U/L)	31 [10-579]	37 [11 - 127]	0.122

数値は人数 (%) または中央値 [最小値 最大値] で表記。Fisher's exact 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて統計解析を行った。

以上の結果より、LPZ を含む PPI は OCT2 を阻害することにより CDDP 誘発性聴覚障害を抑制することが示唆された。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 の難聴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5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kobayashi Akihide, Ikemura Kenji, Wakai Eri, Kondo Masayoshi, Okuda Masahiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Proton pump inhibitors ameliorate oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: Retrospective analysis of two real-world clinical databases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5613 ~ 5620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16764	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Takemura Miho, Ikemura Kenji, Kondo Masayoshi, Yamane Fumihiro, Ueda Mikiko, Okuda Masahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Concomitant palonosetron ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity, nausea, and vomiting: a retrospective cohort study and pharmacovigilance analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-022-00252-z	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Wakai Eri, Ikemura Kenji, Mizuno Toshiro, Takeuchi Kazuhiko, Tamaru Satoshi, Okuda Masahiro, Nishimura Yuhei	4. 巻 13
2. 論文標題 Repositioning of lansoprazole as a protective agent against cisplatin-induced ototoxicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.896760	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Takemura Miho, Ikemura Kenji, Yoshinami Tetsuhiro, Toyozumi Yuji, Shintani Takuya, Ueda Mikiko, Shimazu Kenzo, Okuda Masahiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Proton pump inhibitors ameliorate capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with breast cancer: a retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2591 ~ 2598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15737	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 Wakai Eri, Ikemura Kenji, Kato Chika, Okuda Masahiro	4. 巻 16
2. 論文標題 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 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0252944	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

[学会発表] 計22件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 小林暉英、池村健治、近藤優義、奥田真弘
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発性末梢神経障害に対するプロトンポンプ阻害薬の予防効果～医療データベースと実臨床データの統合解析～
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山根章寛、池村健治、奥田真弘
2. 発表標題 機械学習を用いたヒト有機カチオントランスポータ2阻害薬の定量的構造活性相関モデルの構築と新規阻害薬の探索
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林暉英、池村健治、若井恵里、近藤優義、奥田真弘
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するプロトンポンプ阻害薬の予防効果に関する基礎-臨床統合解析
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ikemura Kenji, Wakai Eri, Nishimura Yuhei, Okuda Masahiro
2. 発表標題 Lansoprazole as a promising concomitant agent ameliorating cisplatin-induced ototoxicity
3. 学会等名 81st FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 辻田彩、近藤優義、池村健治、山本智也、奥田真弘
2. 発表標題 放射線併用高用量シスプラチン療法施行後の腎機能に及ぼすボノプラザンの影響
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹村美穂、池村健治、石原万椰、池田賢二、奥田真弘
2. 発表標題 シスプラチン誘発性腎障害に対する重炭酸リンゲル液の予防効果に関する後方視的検討
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Danni Wang, Kenji Ikemura, Masahiro Okuda
2. 発表標題 Lansoprazole exacerbates linezolid-induced thrombocytopenia: potential drug interaction via human organic anion transporter 3.
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹村美穂、池村健治、吉波哲大、豊住勇治、新谷拓也、上田幹子、島津研三、奥田真弘
2. 発表標題 乳がん患者におけるカペシタピン誘発性手足症候群に対するプロトンポンプ阻害薬の予防効果
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林暉英、池村健治、山本智也、奥田真弘
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するプロトンポンプ阻害薬の予防効果に関する後方視的研究
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 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 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 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 近藤優義、山根章寛、池村健治、奥田真弘
2. 発表標題 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 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池村健治
2. 発表標題 薬物動態学的アプローチを基盤としたがん薬物療法の副作用回避に向けたエビデンス構築
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 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トロン予防効果
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

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

1. 発表者名 若井恵里、池村健治、奥田真弘、西村有平
2. 発表標題 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 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池村健治
2. 発表標題 シスプラチン難聴に対するプロトンポンプ阻害薬の予防薬への適応
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若井恵里、池村健治、奥田真弘、西村有平
2. 発表標題 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 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 聴覚障害を予防及び/又は治療するための医薬組成物	発明者 池村健治、奥田真弘、西村有平、若井恵里、他3名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-173896	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	奥田 真弘  (Okuda Masahiro)  (70252426)	大阪大学・医学部附属病院・教授   (14401)	
研究分担者	西村 有平  (Nishimura Yuhei)  (30303720)	三重大学・医学系研究科・教授   (14101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	若井 恵里  (Wakai Eri)		

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