

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号： 14401  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2023 ~ 2023  
課題番号： 23H05316  
研究課題名 薬物トランスポータを標的としたオキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防薬の開発

## 研究代表者

小林 暉英 (Kobayashi, Akihide)

大阪大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：オキサリプラチン(L-OHP)による化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は高頻度で発現することから、臨床で大きな問題となっているが有効な予防法は未だ不十分な状況である。本研究では、後方視的調査および医薬品副作用報告データベース解析から、プロトンポンプ阻害薬(PPI)がL-OHP誘発性CIPNを軽減できる可能性を見出した。さらに、in vitro細胞実験系の結果から、PPIは有機カチオントランスポータ2(OCT2)を阻害することにより、L-OHP誘発性CIPNを抑制する可能性を明らかにした。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、未だ効果的な予防及び治療薬の開発に至っていないL-OHP誘発性CIPNを最小限に抑えるために、新たな軽減手法を確立するための有用な新知見であると考えられる。さらに、PPIは比較的安全性が高いため、予防及び治療薬が存在しないアンメット・メディカル・ニーズに応え、既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として開発するドラッグ・リポジショニングを兼ね備えた、L-OHP誘発性CIPNの新規支持療法薬として期待される社会的意義の高い研究である。

研究分野： 医療薬学

キーワード： 末梢神経障害 オキサリプラチン プロトンポンプ阻害薬 薬物トランスポータ ドラッグリポジショニング 薬物間相互作用 医療リアルワールドデータ 医療ビッグデータ

1. 研究の目的

オキサリプラチン(L-OHP)による化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は高頻度で発現し、身体的苦痛から患者のQOLを著しく低下させ、臨床上大きな問題となっているが、有効な予防法は未だ不十分な状況であり、有効かつ安全なCIPNの予防法の確立は喫緊の課題である。

L-OHPのCIPN発症には、有機カチオントランスポーター2(OCT2)やカルニチン/有機カチオントランスポーター1(OCTN1)による後根神経節(DRG)へのL-OHPの蓄積が関与すると報告されており、OCT2またはOCTN1阻害作用を有する薬物は、L-OHPのCIPNに対する予防薬となる可能性がある。

プロトンポンプ阻害薬(PPI)は、胃腸障害に対して広く使用されており、比較的安全性の高い薬として汎用されている。PPIは、OCT2阻害作用を有しており、OCTN1に対する阻害効果に関する情報はないが、OCTN1のホモログであるOCTN2への阻害活性が報告されている。つまり、PPIはOCT2及びOCTN1を介したL-OHPのDRGへの輸送を阻害し、L-OHPによるCIPNを予防できる可能性は十分にある。

本研究では、電子カルテと医薬品副作用データベース(JADER)の2つの実臨床データベースを用いて、L-OHPによるCIPNに対するPPI併用の影響を検討し、in vitro細胞実験系によりOCT2及びOCTN1を介したL-OHPの輸送に及ぼすPPIの阻害効果を評価することで、PPIの薬物間相互作用を利用したL-OHPによるCIPNに対する基礎及び臨床的視点からのエビデンスを構築する。

2. 研究成果

(1) 医療リアルワールドデータ解析によるL-OHPによるCIPNに対するPPIの保護効果の検証

L-OHPによるCIPNに対するPPIの予防効果に関する後方視的研究

2013年4月から2022年1月までに、大腸がんに対して初めてXELOX(L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup> + カペシタビン 2,000 mg/m<sup>2</sup>/day)による化学療法を受けた患者217例を対象に後方視的に調査したところ、PPI併用患者(n=38)のGrade2以上のL-OHPによるCIPNの発生率及びL-OHPによるCIPNに起因したL-OHP投与の中止率は、PPI非併用患者(n=179)よりも顕著に低かった(それぞれ、26% vs. 3%, p=0.001、20% vs. 3%, p=0.008)。さらに、PPI併用患者では重度のL-OHPによるCIPN(Grade3)は認められなかった。多変量解析より、PPIの併用はCIPNの重症化予防に大きく寄与する独立因子であった(オッズ比:0.054, p<0.001)(表1)。カプラン・マイヤー解析の結果から、PPI併用群ではCIPN発症までの期間が有意に延長していたが(p=0.004)、XELOX療法の治療成功期間は2群間で差はなかった(図1)。

表1 XELOX療法施行患者におけるGrade2以上のCIPNに対する多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢(歳)	0.965	0.930-1.001	0.055
性別(男)	1.109	0.499-2.466	0.800
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.937	0.837-1.037	0.216
L-OHP 総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	1.001	0.999-1.002	0.404
ベースライン Alb (g/dL)	0.592	0.178-1.973	0.391
ベースライン eGFR (mL/min)	0.981	0.955-1.005	0.118
ベースライン Hb (g/dL)	0.955	0.721-1.267	0.749
糖尿病	1.841	0.676-5.016	0.238
神経障害性疼痛薬	0.883	0.205-3.797	0.867
PPIs	0.054	0.007-0.430	<0.001
スタチン	1.900	0.681-5.303	0.226

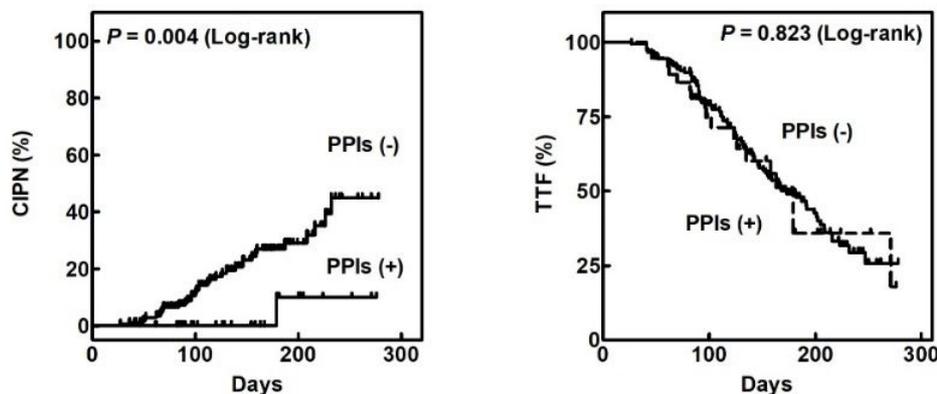


図1 PPI投与群(n=38)と非投与群(n=179)におけるXELOX療法後のCIPN及び治療成功期間(TTF)のカプラン・マイヤー解析

JADER を用いた L-OHP による CIPN に対する PPI の影響

L-OHP を投与された 14,131 例を対象に解析したところ、PPI の L-OHP による CIPN に対する報告オッズ比(95%信頼区間)は 0.485(0.321-0.734)であった。さらに、PPI 併用患者の CIPN の報告率(2.2%)は、PPI 非併用患者(4.5%)と比較し、有意に低いことが明らかとなった(表 2)。

表 2 JADER による L-OHP による CIPN に対する PPI の効果

PPI	L-OHP による CIPN の報告件数 (%)		報告オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
	PPI あり	PPI なし		
ランソプラゾール	10/431 (2.3)	590/13,063 (4.5)	0.502 (0.267-0.945)	0.031
オメプラゾール	2/153 (1.3)	590/13,063 (4.5)	0.280 (0.070-1.133)	0.070
エソメプラゾール	5/228 (2.2)	590/13,063 (4.5)	0.474 (0.195-1.154)	0.105
ラベプラゾール	7/256 (2.7)	590/13,063 (4.5)	0.594 (0.279-1.265)	0.220
Any PPIs	24/1,069 (2.2)	590/13,063 (4.5)	0.485 (0.321-0.734)	<0.001

(2) hOCT2 及び hOCTN1 を介した L-OHP の輸送に対する PPI の阻害効果の評価

hOCT2 安定発現 HEK293 細胞(HEK-hOCT2 細胞)及び hOCTN1 安定発現 HEK293 細胞(HEK-hOCTN1 細胞)を用いて、L-OHP(10 μM)の細胞内蓄積量を評価したところ、HEK-hOCTN1 細胞における L-OHP の細胞内蓄積量は空ベクター導入細胞(HEK-vector 細胞)と比較して有意な差は認められなかったが、HEK-hOCT2 細胞では有意に高かった。さらに、L-OHP の輸送に対する PPI の阻害効果の評価した結果、hOCT2 を介した L-OHP の輸送に対して、顕著な阻害効果が認められた(図 2)。

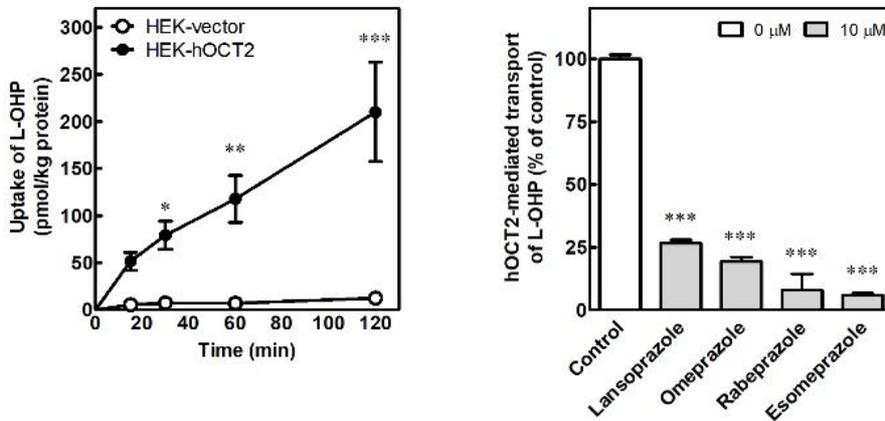


図 2 HEK-hOCT2 細胞における L-OHP の細胞内輸送と PPI の阻害効果

平均値 ± 標準誤差、\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs control or HEK-vector、Dunnett 検定を用いて統計解析を行なった。

以上の結果より、PPI は OCT2 を介した L-OHP の薬物輸送を阻害することにより、L-OHP による CIPN を抑制する可能性を明らかにした。本研究成果は、CIPN を最小限に抑えるために新たな軽減手法を確立するための有用な新知見である。

主な発表論文等

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

1. 著者名 Akihide Kobayashi, Kenji Ikemura, Eri Wakai, Masayoshi Kondo, Masahiro Okuda	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/anticancerres.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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0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 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 Akihide Kobayashi, Kenji Ikemura, Eri Wakai, Masayoshi Kondo, Masahiro Okuda
2. 発表標題 Preventive effects of proton pump inhibitors for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in clinical databases and mice
3. 学会等名 大阪大学医学系研究フォーラム 第14回若手研究フォーラム
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
池村 健治	(Ikemura Kenji)
若井 恵里	(Wakai Eri)
山根 章寛	(Yamane Fumihiro)
近藤 優義	(Kondo Masayoshi)
植野 愛美	(Ueno Manami)
奥田 真弘	(Okuda Masahiro)