

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860110

研究課題名(和文) 個別化制吐療法の実現に向けた遺伝子多型解析を伴う多施設共同臨床試験

研究課題名(英文) Multicenter clinical study with genetic polymorphisms analysis for the individualized antiemetic treatment.

研究代表者

辻 大樹 (Tsuji, Daiki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：90565615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、制吐薬の薬物動態及び薬物感受性に関与する遺伝子多型と制吐効果との関連を検討した。シスプラチンベースの化学療法が施行された156名を対象として、嘔吐完全抑制との関連を検討した。薬物動態関連の遺伝子多型の検討においては、グラニセトロン群でABCB1 3435TT、シスプラチン投与量が化学療法開始から120時間以内の悪心・嘔吐発現の独立したリスク因子となることが明らかとなった。パロノセトロン群では関連する遺伝子多型を見出すことはできなかった。薬物感受性関連遺伝子多型の検討においては、ERCC1 8092TTおよび女性が急性期の悪心・嘔吐発現のリスク因子であることが示された。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated the potential roles of pharmacogenomic polymorphisms in antiemetic treatment resistance in cancer patients previously enrolled in a randomized controlled trial (granisetron vs. palonosetron). A total of 156 patients treated with cisplatin-based chemotherapy were evaluated for their responses.

In the granisetron group, the investigation of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of antiemetics showed that ABCB1 2677G>T/A and 3435C>T were associated with CR in overall phase. Multivariable logistic regression analysis revealed that the ABCB1 3435C>T polymorphism and cisplatin dose were significant predictors of CR. No association was found in palonosetron group.

The investigation of genetic polymorphisms on the pharmacodynamics of antiemetics showed that ERCC1 8092 G>T and HT3D 107G>C were associated with CR in acute phase. The multivariate logistic regression analysis revealed that the ERCC1 8092TT and female were significant predictors of CR in acute phase.

研究分野：医療薬学 臨床薬理学

キーワード：グラニセトロン パロノセトロン アプレピタント 遺伝子多型 制吐療法 薬物応答性 オーダーメイド医療

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 を損なう大きな原因の一つである。CINV は、患者にとって苦痛度の高い有害反応として認識されており、QOL を改善すべく制吐薬の開発が進められてきた。1990 年代に QOL の改善に劇的な変化をもたらしたセロトニン (5-HT₃) 受容体拮抗薬に加え、近年では、ニューロキニン-1 (NK-1) 受容体拮抗薬であるアプレピタントが本邦においても承認され、5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、アプレピタントの 3 剤が、制吐療法の中心的役割を担っている。

アプレピタント及び長時間作用型 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンが、保険承認されたことを受けて、2010 年に臨床試験によるエビデンスに基づいた制吐薬適正使用ガイドラインが作成された。これにより、シスプラチンなど高度催吐性の抗がん薬投与時には世界標準の 3 剤併用制吐療法が広く実施可能となっている。その後、シスプラチン投与患者を対象として、アプレピタント併用下でのパロノセトロン 0.75 mg とグラニセトロン 1 mg を比較する大規模臨床試験 (TRIPLE 試験) が実施され、化学療法開始から 120 時間以内の嘔吐完全抑制割合は、パロノセトロン群で 66%、グラニセトロン群で 59% であることが本邦発のエビデンスとして報告されている。3 剤併用療法を行うことで、嘔吐完全抑制割合は上昇するものの、制吐効果が十分に得られない患者も一定数存在することが明らかとなっている。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、リスク因子に応じた対応をすることが重要となる。近年、薬効の個人差に影響を与える因子の一つとして、患者個々の遺伝的要因が注目されており、制吐療法に反応しない患者を化学療法実施前に識別するために CINV 発現のリスク因子の検討が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、「Cisplatin を含む高度催吐性化学療法施行時の嘔吐に対する Granisetron 1 mg と Palonosetron 0.75 mg の二重盲検ランダム化比較試験 : TRIPLE」に登録された患者から再同意を取得し、制吐薬の応答性に関与することが考えられる薬物動態・感受性関連遺伝子多型と制吐効果との関連を検討し、CINV 発現に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的とした。

- (1) アプレピタント併用下で第二世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンを含む標準的 3 剤併用療法で患者の遺伝的要因と制吐療法の効果との関連性を検討した報告はない。本研究では血液

脳関門や消化管に存在し、制吐薬の動態に影響すると考えられる ABCB1、ABCG2 トランスポーターに着目し、ABC トランスポーターの遺伝子多型と TRIPLE 試験の主要評価項目である化学療法開始から 120 時間以内の嘔吐完全抑制との関連を検討した。抗がん薬による CINV 発現に影響を及ぼす因子については、これまで CDDP レジメンを中心に検討が行われ、年齢、性別、飲酒習慣、パフォーマンスステータス (PS)、シスプラチン投与量等がリスク因子となることが報告されている。本研究においてもランダム化二重盲検比較試験の症例登録票、症例報告書のデータをもとに背景因子の調査を行い、これらの因子について制吐効果との関連性を検討したうえで、これらの因子に遺伝子多型情報を加えた多変量解析を行い、制吐効果の予測マーカーとしての有用性の評価を行った。

- (2) 薬物動態に関連する遺伝子多型に加え、制吐薬の感受性に影響を及ぼすと考えられる 5-HT₃ 受容体 (HTR) のサブタイプ (HTR3B、HTR3C、HTR3D) における遺伝子多型、シスプラチンの効果や毒性発現に影響することが示唆されている ERCC1 遺伝子多型を解析し、遺伝子多型と制吐効果との関連を検討した。(1) と同様にデータ抽出を行った患者背景因子を共変量として多変量解析を行った。シスプラチンにより生じる悪心・嘔吐発現パターンは、投与後 24 時間以内に発現する急性の悪心・嘔吐と 24 時間以降に発生し 120 時間まで持続する遅発性の悪心・嘔吐の二相性を描くことが知られている。そのため、嘔吐完全抑制を急性期と遅発期に分けて解析を行った。

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施行予定患者を対象として本邦で実施された「Cisplatin を含む高度催吐性化学療法施行時の嘔吐に対する Granisetron 1mg と Palonosetron 0.75mg の二重盲検ランダム化比較試験 : TRIPLE」に登録され症例で、本付随研究において文書による同意が得られた症例を対象とする。

遺伝子多型解析

制吐薬の中核への取り込み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 ABCB1、ABCG2、5-HT₃、ERCC1 の遺伝子多型を解析した。

薬物動態に関連する ABCB1 遺伝子多型 (1236C>T、2677G>T、A、3435C>T) 及び ABCG2 34G>A、制吐薬の感受性に影響すると考えら

れる HTR3C の遺伝子多型 (489C>A, 1214G>C)、HTR3D の遺伝子多型 (107G>C) 及びシスプラチンの効果や毒性発現に影響することが示唆されている ERCC1 遺伝子多型 (118C>T, 8092G>T) の解析は、polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法にて解析を行った。ABCG2 421C>A は、アレレル特異的 PCR 法 (AS-PCR) 法にて解析を行った。また、HTR3B の 100_102 deletion についてはダイレクトシーケンス法にて遺伝子解析を行った。

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 (嘔吐なし、追加制吐薬の服用なし) とした。

4. 研究成果

患者背景

本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 156 名であった。対象患者の年齢中央値は 63 歳 (31 - 76 歳) であった。性別の内訳は男性 98 名 (62.8%)、女性 58 名 (37.2%) であった。シスプラチン投与量中央値は、78.2 mg (57.3 - 82.7 mg)、PS は 0 が 122 名 (78.2%) で最も多く、PS 1 が 33 名 (21.2%)、PS 2 が 1 名 (0.6%) であった。156 名のうち 79 名がグラニセトロン群 (グラニセトロン 1 mg day1 + アプレピタント 125 mg day1、80 mg day2-3 + デキサメタゾン 9.9 mg day1、6.6 mg day2-4)、77 名がパロノセトロン群 (パロノセトロン 0.75 mg day1 + アプレピタント 125 mg day1、80 mg day2-3 + デキサメタゾン 9.9 mg day1、6.6 mg day2-4) に割り付けられた患者であった。

(1) 薬物動態に関連する遺伝子多型と嘔吐完全抑制割合との関連

156 名の患者が本研究に登録され、嘔吐完全抑制を達成した割合は、グラニセトロン群で 55.7%、パロノセトロン群で 55.8% であった。全患者を対象とした解析では ABCB1 遺伝子多型、ABCG2 遺伝子多型と制吐効果との関連は認められなかった。第一世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるグラニセトロンが投与された群での解析では、ABCB1 3435C>T において、TT 型で嘔吐完全抑制割合が 84.6% であったのに対し、non-TT 型では 50.0% であり、TT 型で嘔吐完全抑制割合が有意に高いことが示された ($P = 0.035$)。また、ABCB1 2677G>T/A においては、有意差は認められなかったが、嘔吐完全抑制割合は、non-TT 型と

比ベ TT 型では高い傾向であった (88.9% vs. 51.4%, $P = 0.065$)。年齢、性別などの背景因子と嘔吐完全抑制との比較を行い、CINV 発現に影響する患者背景因子の探索を行ったところ、これまでに CINV 発現のリスク因子として報告されている性別 ($P = 0.054$)、シスプラチン投与量 ($P = 0.048$) の 2 因子が抽出された。単変量解析で有意あるいは有意な傾向を認めた ABCB1 3435C>T、ABCB1 2677G>T/A、性別、シスプラチン投与量の 4 因子を独立変数に、嘔吐完全抑制の有無を目的変数に組み込んだロジスティック回帰分析を行った結果、ABCB1 3435TT OR: 6.729 [95%CI: 1.329-34.076, $P = 0.021$]、シスプラチン投与量 OR: 1.091 [95%CI: 1.009-1.179, $P = 0.029$] の 2 因子が、グラニセトロン投与患者における CINV 発現のリスク因子であることが示された。パロノセトロンが投与された群での解析においては、CINV 発現に影響する危険因子を見出すことはできなかった。

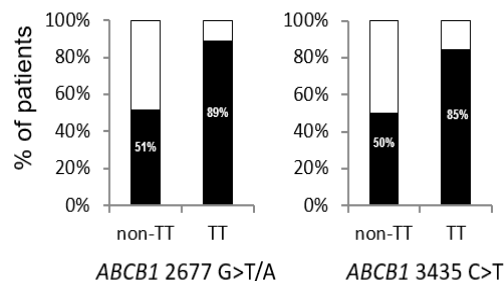


図1 ABCB1 遺伝子多型とグラニセトロンの嘔吐完全抑制割合

Granisetron group	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value	Adjusted OR	95% CI	P value
Gender: female	2.519	0.996-6.433	0.054			
Age	0.974	0.929-1.022	0.288			
BMI: <25kg/m ²	0.947	0.263-3.406	0.934			
Cisplatin dose	1.077	1.001-1.159	0.048	1.091	1.009-1.179	0.029
ABCB1 1236: non-TT	1.574	0.608-4.078	0.350			
ABCB1 2677: non-TT	7.556	0.897-63.645	0.063			
ABCB1 3435: non-TT	5.500	1.131-26.756	0.035	6.729	1.329-34.076	0.021
ABCG2 421: non-AA	2.018	0.482-8.457	0.337			

表1 グラニセトロンの CINV 発現に寄与する因子

(2) 薬物感受性に関連する遺伝子多型と嘔吐完全抑制割合との関連

登録された 156 名全体で嘔吐完全抑制を達成した患者の割合は 55.8% であった。多変量ロジスティック回帰により急性期において、ERCC1 8092G>T、HT3D 107G>C の 2 因子が有意な影響のある因子として抽出された。これらの因子に既に多くの研究で CINV 発現のリスク因子として報告されている性別、年齢を加えた多変量ロジスティック解析を行った結果

果、*ERCC1* 8092TT (OR: 11.251; 95% CI: 1.741-72.712; $P = 0.011$)及び、女性(OR: 3.623; 95% CI: 1.138-11.638; $P = 0.029$) の 2 因子が急性期における 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。一方、遅発期においては、有意な関連のある遺伝的因子は認められなかった。

	OR	95% CI	P value
Age	1.032	0.968-1.099	0.337
Sex: female	3.630	1.138-11.578	0.029
<i>HT3D</i> 107G>C: CC	4.562	0.923-22.555	0.063
<i>ERCC1</i> 8092G>T: TT	11.251	1.741-72.712	0.011

表2 急性期のCINV発現のリスク因子

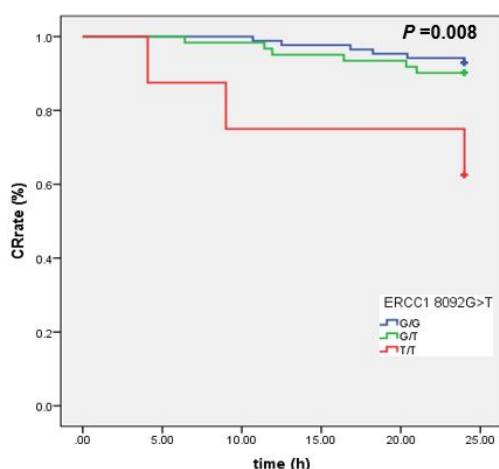


図2 *ERCC1* 8092G>T と急性期の嘔吐完全抑制との関係

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1件)

- 1) Tsuji D, Yokoi M, Suzuki K, Daimon T, Nakao M, Ayuhara H, Kogure Y, Shibata K, Hayashi T, Hirai K, Inoue K, Hama T, Takeda K, Nishio M, Itoh K. Influence of *ABCB1* and *ABCG2* polymorphisms on the antiemetic efficacy in patients with cancer receiving cisplatin-based chemotherapy: a TRIPLE pharmacogenomics study. *Pharmacogenomics J.* 2016 in press. doi: 10.1038/tpj.2016.38.

[学会発表](計 4件)

- 1) K. Suzuki, D. Tsuji, M. Yokoi, T. Daimon, M. Nakao, H. Ayuhara, Y. Kogure, K. Shibata, T. Hayashi, K. Takeda, M. Nishio, T. Hama, K. Itoh: Influence of *ABCB1* and *ABCG2* polymorphisms on the antiemetic efficacy of a triple antiemetic combination in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy.: The European Cancer Congress (ECC 2015), 2015, September 27 (Vienna, Austria)
- 2) 中尾将彦、辻 大樹、鈴木賢一、横井茉莉、大門貴志、鮎原秀明、小暮友毅、柴田和彦、林 稔展、武田晃司、西尾誠人、濱敏弘、伊藤邦彦: CDDP 誘発性悪心・嘔吐患者における *ABCB1* および *ABCG2* 遺伝子多型の制吐効果に与える影響. 第53回年日本癌治療学会学術集会、2015年10月31日(京都)
- 3) 辻 大樹、塩川 満、鈴木賢一、伊藤邦彦: 遺伝子多型情報を活用した有害反応発現のリスク因子解析 薬剤部との連携による臨床研究の実践 (シンポジウム【がん化学療法に伴う有害事象の発現メカニズムと対処法 ~ 薬剤師による臨床的・基礎薬学的な研究アプローチ~】). 第25回年日本医療薬学会年会、2015年11月22日(横浜)
- 4) 鈴木賢一、辻 大樹、伊藤邦彦、濱敏弘: 薬剤師が拓く、制吐療法個別化への扉 (シンポジウム【薬剤師が発信する研究の最前線】). 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2016、2016年3月12日(横浜)

6. 研究組織

(1)研究代表者

辻 大樹 (TSUJI, Daiki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号: 90565615

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし