

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 3 年 5 月 29 日現在

機関番号： 1 2 6 0 1
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2020 ~ 2020
課題番号： 2 0 H 0 1 0 5 5
研究課題名 オラパリブによる貧血、腎障害のリスク因子の探索

研究代表者

外島 由梨 (TOJIMA, Yuri)

東京大学・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：2018年4月から2021年1月までにプラチナ感受性再発卵巢癌に対してオラパリブを投与した患者を対象にオラパリブによる貧血、腎障害のリスク因子の探索を行った。重篤な副作用としては貧血が最も高頻度であった。オラパリブによる重篤な貧血のリスク因子を解析したところ、単変量解析では年齢が65歳以上、オラパリブ投与前のクレアチニンクリアランス（Ccr）が80mL/min未満、および再発化学療法時におけるGrade 4の好中球減少症発症歴が抽出されたが、多変量解析の結果、Grade 4の好中球減少症発症歴のみが独立したリスク因子として特定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オラパリブはPARPを標的とする分子標的薬であり、BRCA1/ BRCA2遺伝子変異陽性の卵巢癌・乳癌に対するkey drugに位置付けられている。しかし、日本人の安全性のデータは少なく、副作用のリスク因子も明らかとなっていない。オラパリブによる重篤な副作用の発現率と発症に関連するリスク因子を明らかにすることは重要な臨床的課題である。

今回、オラパリブは体内動態に腎臓が一部寄与していること、単変量解析ではCcrが重篤な貧血のリスク因子として抽出されたことから、今後は残検体を利用してオラパリブの血中濃度を測定し、血中濃度と貧血、腎機能、副作用の関連を検証する予定である。

研究分野：医療系薬学

キーワード：オラパリブ 貧血

1. 研究の目的

オラパリブは Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) を標的とする分子標的薬であり、breast cancer susceptibility gene (BRCA) 1/BRCA2 遺伝子変異陽性の卵巣癌・乳癌に対する key drug に位置付けられている。しかし、日本人の安全性のデータは少なく、副作用のリスク因子も明らかとなっていない。本研究はオラパリブによる重篤な副作用の発現率と発症に関連するリスク因子を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

2018年4月から2021年1月までにプラチナ感受性再発卵巣癌に対してオラパリブを投与した患者を対象に後ろ向き観察研究を実施した。対象患者は32名であり、重篤な副作用としては貧血が最も高頻度であった(37.5%)。また、オラパリブの減量・中止に至った患者は18名であり、その理由としては貧血が最も多かった。そこで、オラパリブによる重篤な貧血のリスク因子を解析したところ、単変量解析では年齢が65歳以上、オラパリブ投与前のクレアチンクリアランス(Ccr)が80mL/min未満、および再発化学療法時におけるGrade 4の好中球減少症発症歴が抽出されたが、多変量解析の結果、Grade 4の好中球減少症発症歴のみが独立したリスク因子として特定された。

表1 重篤な貧血のリスク因子

リスク因子	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	P値	オッズ比 (95% 信頼区間)	P値
年齢 (≥ 65 歳 vs. < 65 歳)	5.60 (1.15-27.37)	0.033	3.18 (0.24-42.04)	0.380
アルブミン (< 4.0 g/dL vs. ≥ 4.0 g/dL)	4.20 (0.91-19.40)	0.066	0.76 (0.06- 9.16)	0.827
オラパリブ投与前の Ccr (< 80 mL/分 vs. ≥ 80 mL/分)	8.00 (1.58-40.63)	0.012	2.10 (0.19-23.56)	0.547
再発化学療法時の好中球減少症 (Grade 4 vs. < Grade 4)	11.33 (2.04-63.08)	0.006	7.63 (1.05-55.74)	0.045

Ccr, クレアチンクリアランス

また、本研究では貧血の他、軽度の血清クレアチニン値上昇も高頻度に認められた(53.1%)。これは、オラパリブによる尿管上皮細胞のMultidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1) 阻害によるものと考えられた。オラパリブは体内動態に腎臓が一部寄与していること、単変量解析では Ccr が重篤な貧血のリスク因子として抽出されたことから、今後は残検体を利用してオラパリブの血中濃度を測定し、血中濃度と貧血、腎機能、副作用の関連を検証する予定である。

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〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
高田 龍平	(TAKADA Tappei)
山本 武人	(YAMAMOTO Takehito)
奈良 克彦	(NARA Katsuhiko)