

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07198

研究課題名（和文）ドラッグ・リポジショニングを活用した大腸がん化学療法に伴う有害事象の回避法の確立

研究課題名（英文）Drug repositioning to avoid adverse events associated with colorectal cancer chemotherapy

研究代表者

川尻 雄大（Kawashiri, Takehiro）

九州大学・薬学研究院・講師

研究者番号：30621685

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：大腸がん化学療法の有害事象である末梢神経障害・手足症候群は十分な対策が確立していない。本研究課題では、基礎研究・データベース解析・臨床後方視的研究を通して、これらへの有効な治療・抑制薬を探索することを目的とした。

基礎研究において、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対して疎経活血湯、アミノ酸製剤シスチン・テアニンおよびプロトンポンプ阻害薬が、カペシタビン誘発手足症候群に対してプロトンポンプ阻害薬がそれぞれ抑制効果を有することが明らかになった。

さらに、プロトンポンプ阻害薬は医薬品有害事象データベース解析・臨床後方視的研究においても一貫して、末梢神経障害の報告を少なくすることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸がん化学療法の有害事象である末梢神経障害・手足症候群は患者の心身的負担になるばかりか、治療の継続を困難とさせるものでもあり、対応策の確立が強く求められている。本研究課題の中で、これらの有害事象に有効な薬剤が基礎研究で複数明らかとなり、さらにプロトンポンプ阻害薬の末梢神経障害抑制効果については大規模医療情報データベース解析や臨床研究においても一貫して確認がされた。本研究結果をもとにさらに臨床的エビデンスを構築できれば、これらの有害事象によりがん治療を断念する患者の割合が低下すること、さらには結果的にがん治療の奏効率の上昇に繋がることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Sufficient supportive care has not been established for peripheral neuropathy and hand-foot syndrome, which are adverse events of colorectal cancer chemotherapy. The purpose of this research project was to search for useful therapeutic or prophylactic agents for these symptoms through basic research, database analysis, and clinical retrospective studies. In basic research, it was found that Sokeikakketsuto, amino acids cystine and theanine, and proton pump inhibitors have efficacy against oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, and proton pump inhibitors also have efficacy against capecitabine-induced hand-foot syndrome, respectively.

Furthermore, proton pump inhibitors were consistently associated with fewer reports of peripheral neuropathy in adverse drug event database analyses and clinical retrospective studies.

研究分野：医療薬学、臨床薬学

キーワード：がん化学療法 有害事象 末梢神経障害 手足症候群 ドラッグ・リポジショニング プロトンポンプ阻害薬 支持療法 オキサリプラチン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大腸がんは、国内において最も罹患患者数が多いがん種であり(134,453人:2014年、国立がんセンターによる統計)手術後の再発予防の目的や手術不能例に対する進行抑制を目的として、抗がん薬による治療を行う患者も多い。抗がん薬を使用するがん化学療法では、多くの有害事象(副作用)が発現するため、有害事象をいかに回避・軽減化するかが、治療成績を向上させる上で重要となる。大腸がん化学療法においても、多種多様な有害事象が起こるが、そのうち、悪心嘔吐、骨髄抑制、下痢などの副作用に関しては有効な対応策が概ね確立している。その一方で、オキサリプラチンによる末梢神経障害(手足のしびれ・感覚異常・疼痛など)やカペシタビンによる手足症候群(手掌足底発赤知覚不全症候群;手のひらや足の裏を中心とした発赤・腫脹・知覚異常・落屑・亀裂等)に関しては、十分な対応策がなされていない。これらの有害事象が発現・重篤化した場合には、薬剤の減量や治療の中止を行うのが通常であり、末梢神経障害の発現により、がん化学療法の継続が困難となる患者は多い。そのため、有効かつ安全な予防薬・治療薬の確立が求められている。

### 2. 研究の目的

大腸がん化学療法で問題となるオキサリプラチンによる末梢神経障害、カペシタビンによる手足症候群に関して、基礎研究・医薬品有害事象データベース解析・臨床後方視的研究を通して、有効な薬剤の探索を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 基礎研究

##### オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する抑制薬の効果

Sprague-Dawley ラット(オス、6週齢)にオキサリプラチン(4 mg/kg)を週に2回、4週間連続で腹腔内投与し、末梢神経障害を誘発した。治療薬の検討として、神経障害発現後に疎経活血湯(0.3-1 g/kg)の単回経口投与を行った。また予防薬の検討として、シスチン(200 mg/kg)・テアニン(80 mg/kg)およびプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール(5-20 mg/kg)はオキサリプラチン投与開始と同時に反復投与した。

末梢神経障害の症状として、機械的アロディニアを von Frey 試験にて逃避反応閾値を評価した。また、末梢神経の病理的变化として、坐骨神経断面のトルイジンブルー染色像より軸索変性および髄鞘障害を評価した。

全ての動物実験は、ARRIVE ガイドライン、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針、九州大学動物実験規則、九州大学動物実験規則実施細則を遵守し、九州大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

##### カペシタビン誘発手足症候群に対する抑制薬の効果

ICR マウス(オス、6週齢)にカペシタビン(200 mg/kg)を週に5回、3週間連続で経口投与した。オメプラゾール(20 mg/kg)はカペシタビン投与開始日より、週に5回、3週間連続で経口投与した。手足症候群の症状として、後肢の発赤(CIE  $L^*a^*b^*$ カラースペースの  $a^*$ の強度)浮腫(水分含有量)を評価した。また投与終了後の後肢裏の皮膚中の炎症性サイトカイン量をELISA法で定量した。

#### (2) 大規模医療情報データベース解析

##### オキサリプラチンが関連する末梢神経障害の報告に対するプロトンポンプ阻害薬併用の影響

有害事象自発報告データベースであるFDA Adverse Event Reporting System (FAERS)に登録されているオキサリプラチンを使用した2004年から2020年の有害事象レポート49,352件を対象に、末梢神経障害の報告率および報告オッズ比(ROR)を算出した。

##### カペシタビンが関連する手足症候群に対するプロトンポンプ阻害薬併用の影響

FAERSに登録されているカペシタビンを使用した1997年から2020年第1四半期の有害事象レポート60,668件を対象に、手足症候群(手掌・足底発赤知覚不全症候群)の報告率および報告オッズ比(ROR)を算出した。

#### (3) 臨床後方視的研究(過去起点コホート研究)

##### 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併用の影響

九州大学病院において2009年1月1日から2019年12月31日までにオキサリプラチンの投与を開始した1,180名の患者のうち糖尿病を有する患者を除外した1,038名を対象に診療録情

報を調査した。プロトンポンプ阻害薬を併用していた患者群と併用していなかった患者群の2群に分け、X軸にオキサリプラチンの累積投与量 (mg/m<sup>2</sup>)、Y軸に末梢神経障害の累積発現率および末梢神経障害によるオキサリプラチンの累積中止率を設定した Kaplan-Meier 曲線を作成し、Log-rank テストにて2群間を比較した。さらに末梢神経障害に影響することが知られている性別、年齢、治療レジメン (XELOX)、カルシウム拮抗薬の併用を説明変数として組み込み、COX ハザード解析を行った。

なお、臨床研究は、ヘルシンキ宣言および個人情報の保護に関する法律に準拠し、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、九州大学医系地区部局倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 基礎研究

##### オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する抑制薬の効果

既に発現したオキサリプラチンの末梢神経障害の症状 (機械的アロディニア) を疎経活血湯の単回投与は一過性の改善作用を示すことが明らかとなった (図1)。

また、アミノ酸製剤シスチン・テアニンの反復投与は、オキサリプラチンによる機械的アロディニアの発現を抑制した (図2)。その際に、坐骨神経の軸索変性も有意に抑制した。

さらに、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールの反復投与は、オキサリプラチンによる機械的アロディニアの発現を抑制した (図3)。同時に、坐骨神経の軸索変性および髄鞘障害を有意に抑制した (図4)。

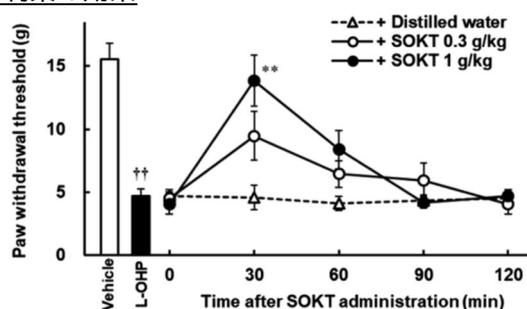


図1 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する疎経活血湯の症状緩和効果 (ラット)

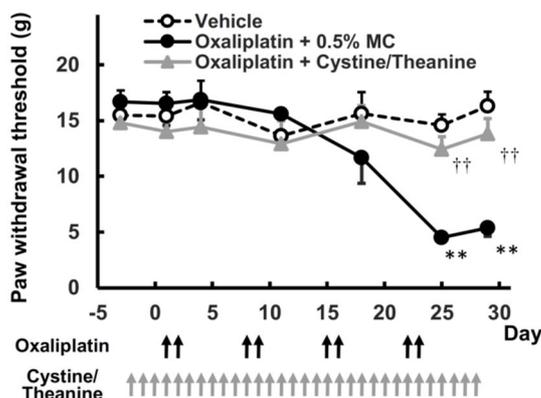


図2 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するシスチン・テアニンの予防効果 (ラット)

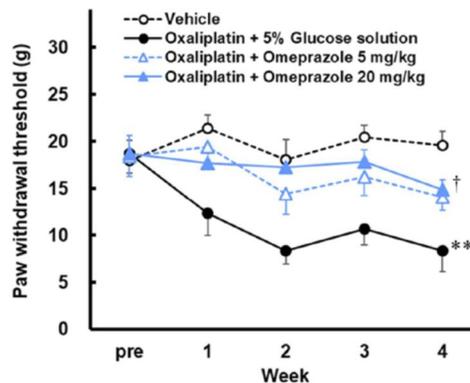


図3 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するオメプラゾールの予防効果 (ラット)

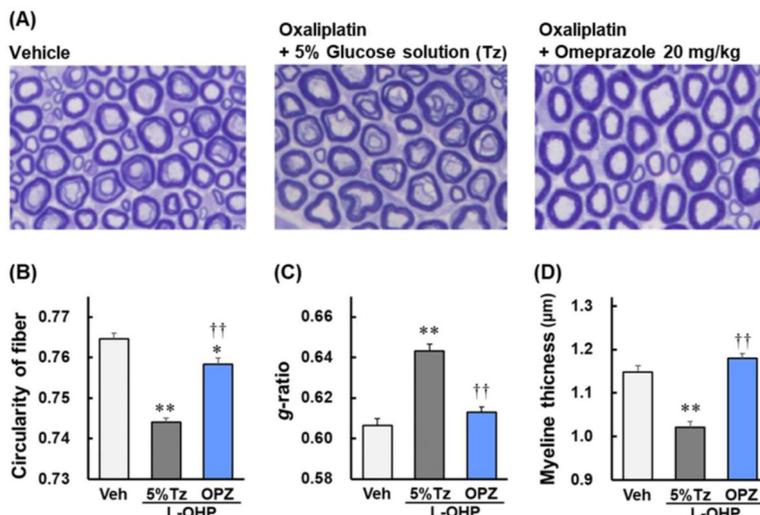


図4 オキサリプラチンによる坐骨神経の病理学的変化に対するオメプラゾールの抑制効果

### カペシタビン誘発手足症候群に対する抑制薬の効果

オメプラゾールの反復投与は、カペシタビンによる後肢裏皮膚の発赤および浮腫を有意に抑制した(図5)。また、後肢裏皮膚中のTNF- $\alpha$ の上昇も有意に抑制した。

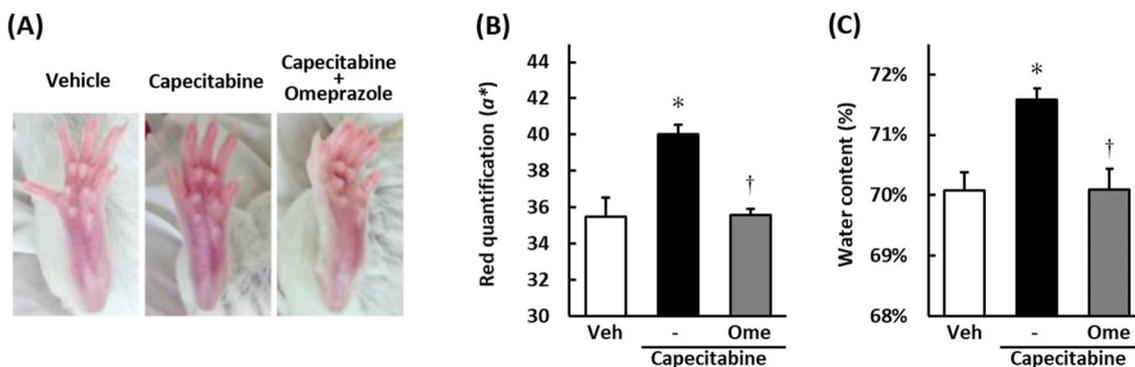


図5 カペシタビンによる手足症候群に対するオメプラゾールの抑制効果(マウス)

### (2) 大規模医療情報データベース解析

#### オキサリプラチンが関連する末梢神経障害の報告に対するプロトンポンプ阻害薬併用の影響

FAERSに報告されたオキサリプラチン使用レポートにおいて、パントプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールの使用例では末梢神経障害の報告率が有意に少なかった。また、プロトンポンプ阻害薬全体においても末梢神経障害の報告率が有意に少ないことが明らかとなった(図6)。

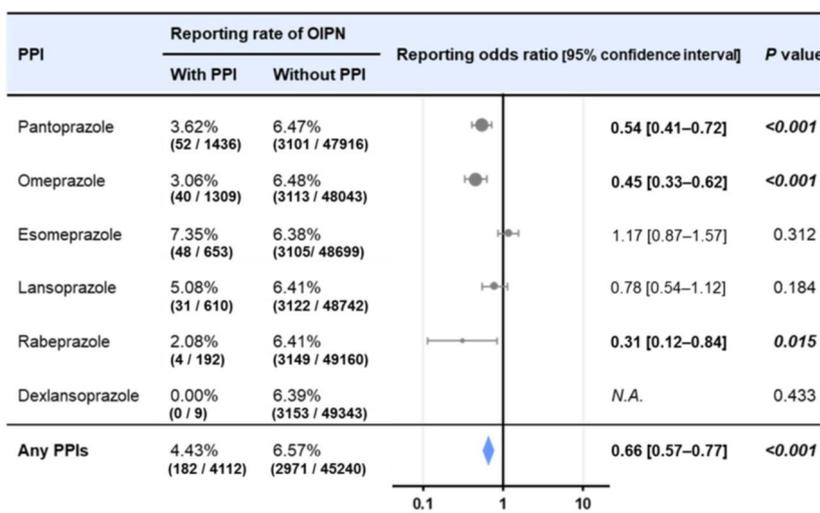


図6 オキサリプラチン関連末梢神経障害の報告に対するプロトンポンプ阻害薬併用の影響 (FAERS)

#### カペシタビンが関連する手足症候群に対するプロトンポンプ阻害薬併用の影響

FAERSに報告されたカペシタビン使用レポートにおいて、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールの使用例では手掌・足底発赤知覚不全症候群(手足症候群)の報告率が有意に少なかった。また、プロトンポンプ阻害薬全体においても末梢神経障害の報告率が有意に少ないことが明らかとなった(図7)。

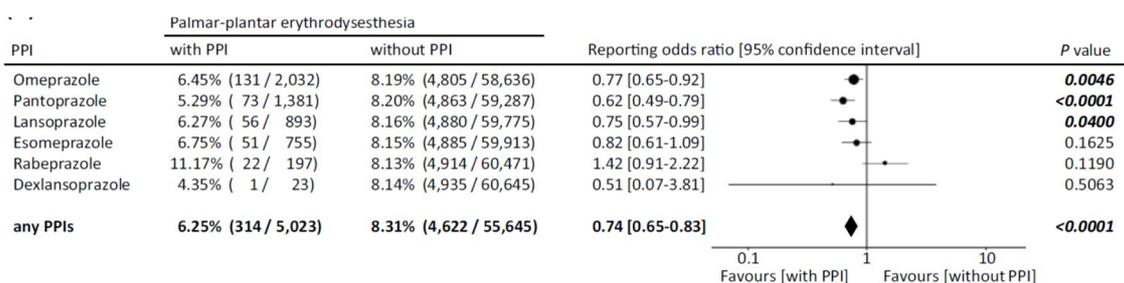


図7 カペシタビン関連手足症候群の報告に対するプロトンポンプ阻害薬併用の影響 (FAERS)

(3) 臨床後方視的研究 (過去起点コホート研究)

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併用の影響

プロトンポンプ阻害薬併用群では、非併用群に比較して末梢神経障害の発現 (any grade) および末梢神経障害によるオキサリプラチンの投与中止がそれぞれ有意に少なかった (図 8)。

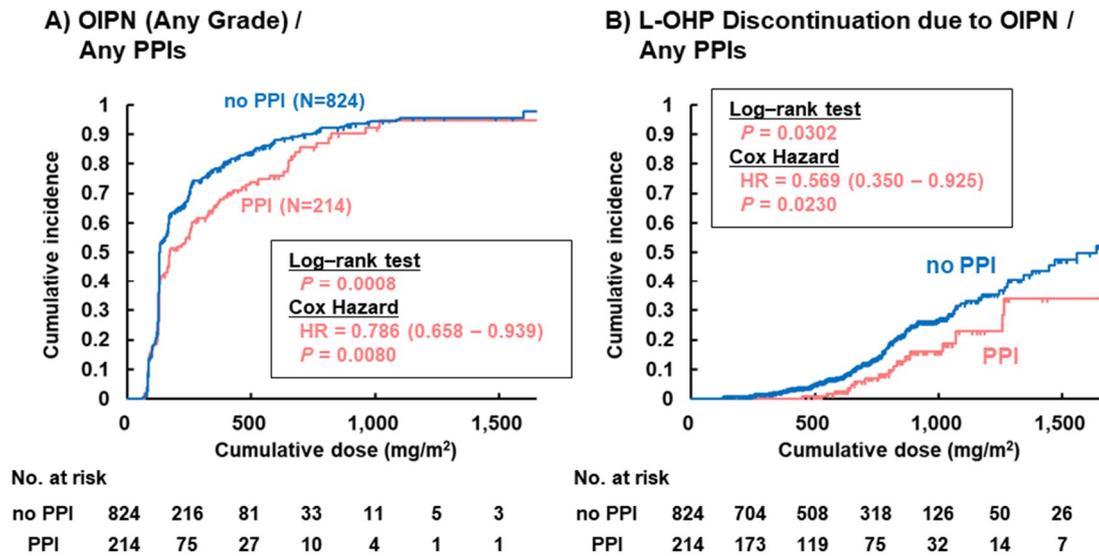


図 8 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するプロトンポンプ阻害薬併用の抑制効果 (臨床過去起点コホート研究)

本研究において大腸がん化学療法で散されるオキサリプラチン誘発末梢神経障害およびカペシタビン誘発手足症候群に対する有効な薬剤が基礎研究で複数明らかとなり、さらにプロトンポンプ阻害薬の末梢神経障害抑制効果については大規模医療情報データベース解析や臨床研究においても一貫して確認がされた。本研究結果をもとにさらに臨床的エビデンスを構築できれば、これらの有害事象によりがん治療を断念する患者の割合が低下すること、さらには結果的にがん治療の奏効率の上昇に繋がることが期待できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Mine Keisuke, Kawashiri Takehiro, Inoue Mizuki, Kobayashi Daisuke, Mori Kohei, Hiromoto Shiori, Kudamatsu Hibiki, Uchida Mayako, Egashira Nobuaki, Koyanagi Satoru, Ohdo Shigehiro, Shimazoe Takao	4. 巻 23
2. 論文標題 Omeprazole Suppresses Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in a Rodent Model and Clinical Database	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8859 ~ 8859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23168859	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 Mori Kohei, Kawashiri Takehiro, Mine Keisuke, Inoue Mizuki, Kudamatsu Hibiki, Uchida Mayako, Egashira Nobuaki, Kobayashi Daisuke, Shimazoe Takao	4. 巻 10
2. 論文標題 Inhibitory Effect of 1 Receptor Antagonists on Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in a Rodent Model and Clinical Database	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxics	6. 最初と最後の頁 669 ~ 669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxics10110669	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 Hiromoto Shiori, Kawashiri Takehiro, Yamanaka Natsumi, Kobayashi Daisuke, Mine Keisuke, Inoue Mizuki, Uchida Mayako, Shimazoe Takao	4. 巻 11
2. 論文標題 Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced hand-foot syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88460-9	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 Kawashiri Takehiro, Inoue Mizuki, Mori Kohei, Kobayashi Daisuke, Mine Keisuke, Ushio Soichiro, Kudamatsu Hibiki, Uchida Mayako, Egashira Nobuaki, Shimazoe Takao	4. 巻 22
2. 論文標題 Preclinical and Clinical Evidence of Therapeutic Agents for Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8733 ~ 8733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168733	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 Kawashiri Takehiro, Kobayashi Daisuke, Egashira Nobuaki, Tsuchiya Takashi, Shimazoe Takao	4. 巻 10
2. 論文標題 Oral administration of Cystine and Theanine ameliorates oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69674-9	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 Nakamura Hiroko, Kawashiri Takehiro, Kobayashi Daisuke, Uchida Mayako, Egashira Nobuaki, Shimazoe Takao	4. 巻 44
2. 論文標題 Analgesic Effects of Sokeikakketsuto on Chemotherapy-Induced Mechanical Allodynia and Cold Hyperalgesia in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 271 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00620	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 Kawashiri Takehiro, Mine Keisuke, Kobayashi Daisuke, Inoue Mizuki, Ushio Soichiro, Uchida Mayako, Egashira Nobuaki, Shimazoe Takao	4. 巻 22
2. 論文標題 Therapeutic Agents for Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy; Experimental and Clinical Evidence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1393 ~ 1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031393	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8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 川尻 雄大
2. 発表標題 がん化学療法における臨床的課題を解決するための基礎研究
3. 学会等名 第32回 日本医療薬学会 年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川尻 雄大
2. 発表標題 大規模医療情報を活用したがん化学療法に伴う副作用の軽減・回避のための研究
3. 学会等名 第43回 日本薬学会 九州山口支部コロキウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 峯 圭佑、川尻 雄大、井上 瑞季、小林 大介、森 皓平、久田松 韻生、内田 まやこ、江頭 伸昭、小柳 悟、大戸 茂弘、島添 隆雄
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オメプラゾールの抑制効果
3. 学会等名 第15回 日本緩和医療薬学会 年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川尻 雄大、小林 大介、牛尾 聡一郎、江頭 伸昭、島添 隆雄
2. 発表標題 がん化学療法誘発末梢神経障害の実際と対応策確立のための試み
3. 学会等名 第14回 日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 皓平、川尻 雄大、峯 圭佑、井上 瑞季、久田松 韻生、小林 大介、島添 隆雄
2. 発表標題 パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する 1 受容体拮抗薬の抑制効果
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川尻 雄大、小林 大介、江頭 伸昭、島添 隆雄
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シスチン・テアニン経口投与の有用性に関する基礎的検討
3. 学会等名 第30回 日本医療薬学会 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣本 詩織、川尻 雄大、山中 捺未、小林 大介、島添 隆雄
2. 発表標題 カベシタピン誘発手足症候群の動物モデルの確立と抑制薬の探索
3. 学会等名 第41回 日本臨床薬理学会 学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川尻 雄大、重松 奈央、清水 栞、峯 圭佑、廣本 詩織、小林 大介、江頭 伸昭、島添 隆雄
2. 発表標題 がん化学療法誘発末梢神経障害に対するDPP-4阻害薬アログリプチンの抑制作用に関する基礎的検討
3. 学会等名 第41回 日本臨床薬理学会 学術総会
4. 発表年 2020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
研究 分担 者	小林 大介  (Kobayashi Daisuke)  (00403973)	九州大学・薬学研究院・講師   (17102)	

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