

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：34509

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08591

研究課題名(和文)腎機能評価に基づく癌骨転移治療薬による副作用の早期発見と対策法の開発

研究課題名(英文)Development of monitoring adverse events associated with bone modifiers in patients cancer bone metastases

研究代表者

池末 裕明 (IKESUE, HIROAKI)

神戸学院大学・薬学研究科・連携准教授

研究者番号：60748010

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：がんの骨転移に対してゾレドロン酸を投与した成人がん患者236名を対象に、後方視的に腎障害のリスク因子解析を行った。腎障害の発現頻度は13%であった。多変量解析の結果、糖尿病の既往、腎機能低下およびシスプラチン併用が有意なリスク因子であった。また、悪性黒色腫に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法により急性腎障害を認めた症例を報告した。さらに、骨転移治療薬を使用した成人がん患者397名を対象に、顎骨壊死の発症率とリスク因子を後方視的に調査した。顎骨壊死の発現率は6%であった。多変量解析の結果、デノスマブ投与、高齢、血管新生阻害薬併用が、顎骨壊死の有意なリスク因子であった。

研究成果の概要(英文)：We performed a retrospective cohort study to assess the risk factors of kidney injury in 236 patients receiving zoledronic acid. The incidence of kidney injury was 13%. The multivariate analysis showed that diabetes mellitus, baseline lower kidney function, and concomitant use of cisplatin were significant risk factors for kidney injury. In addition, we experienced a case of acute kidney injury in a patient with metastatic malignant melanoma, receiving dabrafenib/trametinib combination therapy. We also retrospectively analyzed risk factors of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in 397 patients receiving zoledronic acid or denosumab. The incidence of ONJ was 6%. The multivariate analysis showed that denosumab, older age, and concomitant use of anti-angiogenic agents were significant risk factors for ONJ.

研究分野：医療薬学

キーワード：がん 骨転移治療薬 ゾレドロン酸 デノスマブ 腎機能

腎機能評価に基づく癌骨転移治療薬による副作用の早期発見と対策法の開発

1. 研究開始当初の背景

がんの骨転移は患者の生活の質を著しく低下させる。癌骨転移治療薬としてゾレドロン酸およびデノスマブが頻用されているが、重篤な副作用(前者では腎障害および顎骨壊死が、後者では顎骨壊死および低カルシウム血症)に注意が必要である。そこで、腎障害を中心に副作用の早期発見と対策法の検討を目的として本研究課題に取り組んだ。

2. 骨転移治療薬ゾレドロン酸による腎障害の発現要因の解析

(1)研究の目的

ゾレドロン酸(ZA)は、多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移による骨病変の治療に有用な薬物である。腎排泄型薬物であるZAは腎障害を引き起こすことから、腎機能の低下に応じて投与量を減量するように定められている。これは欧米人のPK-PD解析をベースにし、クレアチニン・クリアランス(Ccr)に応じて減量することで、ZAのAUCがほぼ同等になるよう設定されている。しかし、体格の異なる日本人における安全性は十分検討されていない。そこで今回、ZAに関連した腎障害のリスク因子について解析した。

(2)研究の方法

2011年1月~2016年10月に、神戸市立医療センター中央市民病院(以下、当院)で骨転移治療薬を頻用する5診療科において、骨転移に対してZAを投与した成人がん患者236名を対象に、電子カルテより後方視的に調査した。腎障害のリスク因子解析にはCox比例ハザード分析を用いた。

(3)研究の成果

対象患者236名(男性131名・女性105名)のうち、腎障害の発現頻度は13%(30/236)であった。Cox比例ハザード分析による多変量解析の結果、糖尿病の既往[ハザード比(HR)3.3、95%信頼区間(CI)1.3-8.0、 $p=0.01$]、Ccr低下(10 mL/min 低下毎にHR 1.3、95%CI 1.1-1.5、 $p=0.02$)、シスプラチン併用(HR 2.8、95%CI 1.1-6.6、 $p=0.03$)が有意なリスク因子であった。

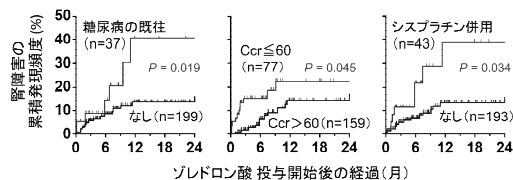


図1. ゾレドロン酸投与患者における腎障害の発現状況

3. 骨転移を有する悪性黒色腫患者で発現した腎障害とそのマネジメント

(1)研究の目的

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対して、BRAF 阻害薬ダブラフェニブとMEK阻害薬トラメチニブの併用療法は有用な治療法である。様々な有害事象が発現し得るが、これまで急性腎障害に関する論文は症例報告2報のみであり、情報が十分でない。我々は、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法により再現性をもって急性腎障害を認めた症例を経験した。

(2)症例

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の再発悪性黒色腫を有する89歳の女性で、ニボルマブによる治療後進行したためダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を開始した。治療開始前の血清クレアチニン値(Scr)および推算糸球体濾過量(eGFR)はそれぞれ0.98 mg/dLおよび40 mL/min/1.73 m²であった。治療開始2週間後、Scrは1.31 mg/dL(eGFR 29.4 mL/min/1.73 m²)に上昇したが2週間休薬後には0.93 mg/dLに低下した。同用量で再開したところ、Scrは1.28 mg/dL(eGFR of 30.2 mL/min/1.73 m²)に再上昇したため再度休薬した。この休薬によりScrが低下後、一段階減量して再開したところScr上昇は認めなかった。

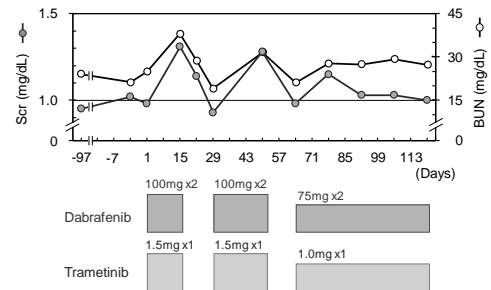


図2. 悪性黒色腫患者で発現した腎障害の経過

表1. 本症例の因果関係アルゴリズム

Question	Answer	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	Yes	+1
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	Yes	+2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	Yes	+1
4. Did the adverse reaction reappear after the drug was readministered?	Yes	+2
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	No	+2
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	Do not know	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	Do not know	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	Yes	+1
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	Do not know	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	Yes	+1
Total score		10

(3)研究の成果

本症例は再現性をもってダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法によって急性腎障害を認めた初めての症例である。本症例より本治療開始時には腎機能を慎重に観察すべきであり、症状したScrは休薬により低下する可能性がある、本治療による急性腎障害は用量依存的に発現する可能性が示唆された。

4. 骨転移治療薬による顎骨壊死の発現リスクと予後

(1)研究の目的

ゾレドロン酸およびデノスマブでは顎骨壊死を誘発するリスクが報告されており、患者のQOLが著しく低下し治療中断を余儀なくされる可能性がある。但し、顎骨壊死のリスク因子に関する報告は十分ではなく、調査対象の患者数が少なくリスク因子を検出できていないことも要因と思われる。そこで、当院におけるゾレドロン酸およびデノスマブの投与を受けた397名の患者を対象に、顎骨壊死の発症率およびリスク因子を調査した。

(2)研究の方法

2012年1月～2016年9月の間に当院で骨転移の症例数が多い呼吸器内科、腫瘍内科、乳腺外科、泌尿器科、血液内科において、骨転移に対してゾレドロン酸またはデノスマブを使用した成人がん患者397名を対象に、顎骨壊死の発症率とリスク因子を電子カルテを用いて後方視的に調査した。顎骨壊死の発症は、歯科医師により診断された。なお、2剤とも投与された症例、観察期間が投与開始から3週間未満の症例、投与前に歯科医師の診察を受けていない症例は除外した。リスク因子の検出にはCox比例ハザードモデルによる多変量解析を用いた。

(3)研究の成果

対象患者397名(男性222名、女性175名)のうち、6.0%(24名)の患者が顎骨壊死を発症した。単変量解析により $p < 0.10$ となった3因子に対して多変量解析を行ったところ、デノスマブ投与[HR4.92(95%CI: 1.86-15.52); $p < 0.01$]、高齢(>65歳)[HR4.69(95%CI: 1.72-15.70); $p < 0.01$]、血管新生阻害薬併用[HR2.62(95%CI: 1.04-6.18); $p = 0.04$]が、顎骨壊死の有意なリスク因子であった。

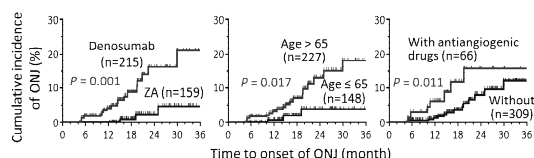


図3. 骨転移治療薬投与と患者における顎骨壊死の発現状況

一方、骨転移を認めた24例の経過について検討したところ、デノスマブの投与を受けた患者では18例中12例(67%)が治癒または症状改善したのに対し、ゾレドロン酸の投与を受けた患者では6例中治癒または症状改善した患者は1例(17%)に留まり、両群には有意差を認めた($p = 0.048$)。抗体製剤であるデノスマブは作用持続時間が比較的短期間であるのに対し、ゾレドロン酸は骨に長期沈着する。この作用機序の違いが両者の臨床経過に影響を与えている可能性が示唆された。

表2. 顎骨壊死を認めた患者の臨床経過

	Denosumab (n=18)	ZA (n=6)	P-values
Healed	5 (27.8%)	1 (16.7%)	-
Improved	7 (38.9%)	0 (0%)	-
Not improved	6 (33.3%)	5 (83.3%)	-
Healed or improved	12 (66.7%)	1 (16.7%)	0.048

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2件)

Ikesue H, et al. A case of acute kidney injury associated with dabrafenib and trametinib treatment for metastatic melanoma. *Ann Pharmacother*, 査読あり, 2018 in press.

池末裕明, 増田智先ほか. がん骨転移治療薬デノスマブによる低カルシウム血症の発現時期と危険因子. 臨床薬理の進歩, 査読なし, 142-148, 2016.

[学会発表](計4件)

Ikesue H, et al. Role of pharmacists in the safe and efficient care of patients receiving cancer treatment. FIP World Congress of Pharmacy&Pharmaceutical Sciences 2016, 2016/9/1 アルゼンチン国, ブエノスアイレス(招聘講演).

富田秀明, 池末裕明ほか. 転移を有するがん患者におけるゾレドロン酸関連腎障害のリスク因子解析. 近畿薬剤師合同学会大会 2018. 2018/2/23 京都.

Ikesue H, Watanabe H, Masuda S. Risk factors for denosumab or zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases. 52nd ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibition, 2017/12/4 米国, オーランド.

秦晃二郎, 池末裕明, 増田智先ほか. ゾレドロン酸誘発腎障害のリスク評価におけるeGFRの有用性. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/28, 神戸

[図書](計2件)

池末裕明ほか. 病気とくすり 2018. 薬局増

刊号 68 : 1342- 1355 , 2018

池末裕明ほか . がん化学療法 レジメン管理マニュアル第 2 版 , 医学書院 , 東京 , 2016

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

池末 裕明 (IKESUE, Hiroaki)

神戸学院大学・大学院薬学研究科・連携
准教授

研究者番号 : 60748010

(2) 連携研究者

増田 智先 (MASUDA, Satohiro)

九州大学・大学病院・教授

研究者番号 : 90303825