

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07230

研究課題名（和文）抗がん剤誘発悪心・嘔吐に有効な抗精神病薬ドラッグ・リポジショニングと機序解明

研究課題名（英文）Antipsychotic drug repositioning for chemotherapy-induced nausea and vomiting and mechanism elucidation

研究代表者

河添 仁（KAWAZOE, Hitoshi）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・准教授

研究者番号：60527563

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：臨床現場において、抗がん剤に伴う悪心・嘔吐は患者の生活の質を著しく低下させるため、良好にコントロールする必要がある。より制吐効果が高い薬の開発は抗がん剤治療継続率、治療効果および患者の生活の質の向上に繋がることが期待される。本研究では、マウスとラットを用いた行動薬理学の実験を行い、オランザピン以外にも精神疾患領域で用いられている薬剤らが抗がん剤の吐き気止めとしても使える可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、臨床で問題となる抗がん剤に伴う悪心・嘔吐に対する新たなより制吐効果が高い薬の開発は抗がん剤治療継続率、治療効果および患者の生活の質の向上に繋がる。抗精神病薬は精神疾患領域で長期に渡る使用実績があり、医療経済の観点からも有意義であり、安全で有効な制吐薬として社会的意義が大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：In clinical practice, chemotherapy-induced nausea and vomiting have to be well controlled because they greatly reduce the patients' quality of life. The development of more effective antiemetic drugs is expected to improve the continuation rate of chemotherapy treatment, treatment efficacy, and patients' quality of life. In this study, behavioral pharmacology experiments were conducted in mice and rats, suggesting that drugs other than olanzapine, which are used in the field of psychiatric disorders, could be used as antiemetics for chemotherapy.

研究分野：医療薬学

キーワード：悪心・嘔吐 抗精神病薬 ドラッグ・リポジショニング パイカ行動 カオリン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する高齢化社会となり、がん医療は重要性を増している。がん薬物療法は分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の登場、支持療法の発達、患者の意識変化および入院医療費の包括化などを背景に、外来化学療法が主流となった。そのため、患者が安全・安心な外来化学療法を継続できるように副作用マネジメントする意義は大きい。

多くの細胞障害性抗がん剤、分子標的治療薬および免疫チェックポイント阻害薬による治療効果と副作用発現には個人差が認められる。実臨床において、抗がん剤治療に伴う副作用発現の的確な予測は困難であり、専ら予防対策および対症療法が限界であると言わざるを得ない。

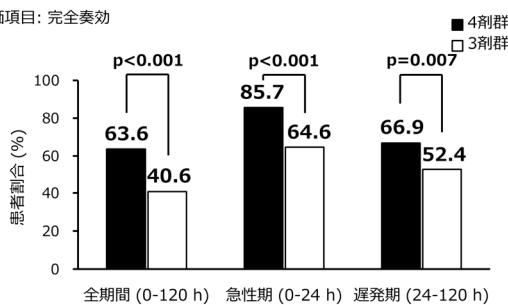
特に、化学療法誘発性悪心・嘔吐 (CINV) は、患者が最も辛いと訴える副作用であり (Cancer 2002; 95: 155-63) 患者 QOL を著しく低下させる (J Clin Oncol 2006; 24: 4472-8)。国内外の制吐療法ガイドラインでは、抗がん剤の催吐性リスクに応じた制吐療法が推奨されている。しかしながら、高度催吐性リスクにおける CINV の完全奏効率は 44~66% と低値に留まっている。より制吐効果が高い薬剤の開発およびエビデンスを構築することはアンメット・メディカルニーズの解消に繋がる。今後、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の一次治療は、免疫チェックポイント阻害薬とプラチナ併用療法が第一選択薬になることが予想される (N Engl J Med 2018; 378: 2078-92)。すなわち、免疫チェックポイント阻害薬登場後も細胞障害性抗がん剤が併用されることを鑑みると、制吐療法の重要性に変わりはない。

一方、CINV の患者関連因子として、女性、若年、飲酒習慣なしなどが報告されているが、臨床応用は行われていない。実臨床において、CINV が全くない患者が存在し、標準制吐療法がオーバートリートメントになることをしばしば経験する。CINV の低リスク患者をスクリーニングできるバイオマーカーの発見は、予防的な制吐療法を省略でき、医療費削減に繋がる。すなわち、制吐療法の個別最適化の確立を目指す。申請者の研究成果として、糖尿病患者は非糖尿病患者と比べて、CINV を有意に起こしにくかったことから (Clin Ther 2018; 40: 2170-9) 糖尿病患者では何らかの CINV のバイオマーカーが存在する可能性が考えられた。また、糖尿病治療薬であるグルカゴン様ペプチド-1 作動薬は特徴的な副作用として、悪心・嘔吐がある。これらの知見から、消化管ホルモンの分泌量が CINV の有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

近年、高度催吐性リスクを対象とした海外第 III 相試験において、従来の標準制吐療法である 3 剤に多元受容体作用抗精神病薬のオランザピンを追加した 4 剤併用の非常に高い有用性が報告された (図 1)。申請者の後方視的観察研究 (Sci Rep 2018; 8: 16232) においても、オランザピン 4 剤併用の有用性が日本人乳がん患者で同様に確認された (図 2)。さらに、オランザピンの制吐作用機序として、セロトニン 5-HT<sub>2C</sub> 受容体拮抗作用が推測されているが、その機序は解明されていない。精神疾患領域では、非定型抗精神病薬は長期に渡る使用実績があり、ドラッグ・リポジショニングとして安全で有効な制吐薬となる可能性が非常に高い。

オランザピンは全期間、急性期、遅発期を有意に改善

評価項目: 完全奏効



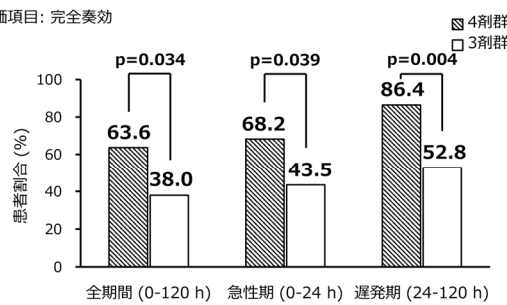
n=380

Chi-square test

図1. CINVに対するオランザピン効果 (N Engl J Med 2016; 375: 134-42)

オランザピンは全期間、急性期、遅発期を有意に改善

評価項目: 完全奏効



n=130

Fisher's exact test

図2. 日本人対象CINVに対するオランザピン効果 (Sci Rep 2018; 8: 16232)

### 2. 研究の目的

本研究は、臨床的課題である CINV の更なる改善、臨床への還元を目的に、非定型抗精神病薬のドラッグ・リポジショニングとして、制吐効果のスクリーニングと機序解明を検証した。

### 3. 研究の方法

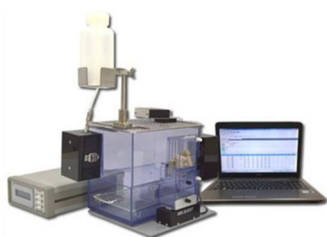
実施体制として、動物実験環境を構築した。本研究の主要評価項目であるバイカ行動\*は先行研究 (J Pharmacol Toxicol Methods 2018; 91: 66-71) で使用された摂餌量測定装置 (二つの餌箱に、普通餌とカオリン餌を入れ、摂餌量を自動測定) に、ドリンクセンサーおよび活動度センサー付の装置をハイブリッドした新たなシステムを構築して (図 3)、摂食量、飲水量および活動度の同期的変化を自動測定・収録することで、より詳細な行動変化および概日リズム発現までを研究可能とした。

パイカ行動\*：通常齧歯類動物は嘔吐反射を示さないが、催吐作用のある刺激を与えると、カオリンなどの通常餌としては異常な物に対して食欲を示すパイカ行動（異味症）が発現する。

## 二つの装置をハイブリッドした新たなシステム



摂餌量測定装置 餌箱2個タイプ (FDM-300AW)



摂餌制限機能付摂餌量測定装置  
ドリンクセンサー・活動度センサー付  
(cFDM-300AS, DS-30, AS-10)

図3. 動物実験システム構築

### 動物実験による検討 (*in vivo* 評価)

DBA/2 雄マウス (6 週齢) は、上記装置内で馴化後、抗がん剤は高度催吐性リスクのシスプラチン (CDDP) 12.5 mg/kg を腹腔内に投与した。陽性コントロール群はグラニセトロン、ホスアプレピタントおよびデキサメタゾンの標準制吐療法 3 剤 (3-drug) として、シスプラチン投与前に腹腔内投与した。試験群はオランザピン (ORZ)、アセナピン (ASE) およびミルタザピン (MRZ) をシスプラチン投与前に腹腔内投与し、シスプラチン投与後の影響を検証した。観察期間は投与後 7 日間のカオリン餌摂餌量、普通餌摂餌量、飲水量および活動度を測定した。

同様に、Wistar 雄ラット (7 週齢) は、同様の装置内で馴化後、CDDP 6 mg/kg を腹腔内に投与し、5 日間のカオリン餌摂餌量を測定した。

### 4. 研究成果

マウスにおいて、CDDP 単独投与群は生理食塩水 (saline) 群と比較して、day3 にカオリン餌摂餌量の有意な増加がみられた (図 4)。しかしながら、CDDP+3-drug、CDDP+ORZ、CDDP+ASE、CDDP+MRZ は CDDP 単独投与群と比較して、有意差は認められなかった (図 4)。すなわち、主要評価項目であるカオリン餌摂餌量では、標準制吐療法 3 剤および今回検討した抗精神病薬の有効性が認められなかった。

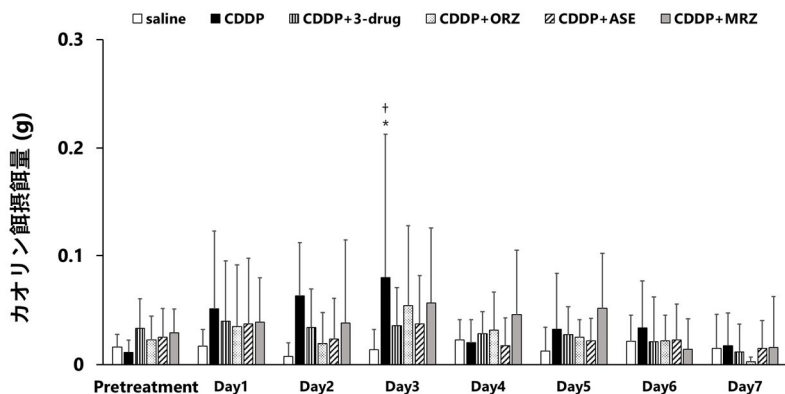


図4. カオリン餌摂餌量の推移

Data are expressed as mean  $\pm$  SD (n = 12–16 per group). \*p < 0.05 for the comparison with the pre-treatment (one-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test) and †p < 0.05 for the comparison with the saline group (two-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test).

同様に、普通餌摂餌量、飲水量および活動度においても、CDDP+3-drug、CDDP+ORZ、CDDP+ASE、CDDP+MRZ は CDDP 単独投与群と比較して、有意差は認められなかった (図 5~7)。すなわち、副次的評価項目においても、標準制吐療法 3 剤および今回検討した抗精神病薬の有効性が認められなかった。

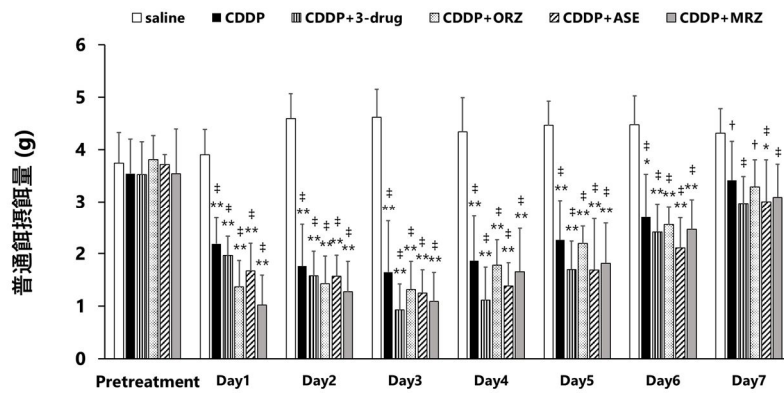


図5. 普通餌摂取量の推移

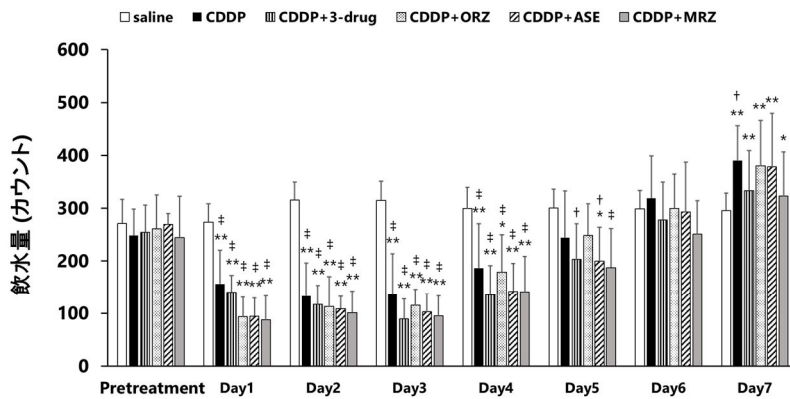


図6. 飲水量の推移

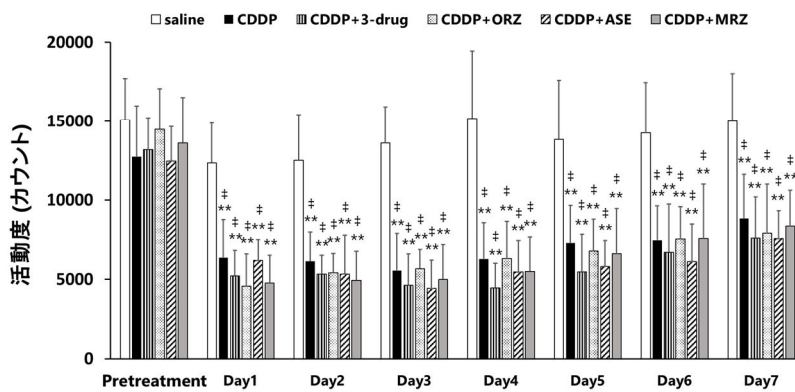


図7. 活動度の推移

Data are expressed as mean  $\pm$  SD (n = 12–16 per group). \*p < 0.05 and \*\*p < 0.01 for the comparison with the pre-treatment (one-way ANOVA followed by Dunnet's post-hoc test) and †p < 0.05 and ‡p < 0.01 for the comparison with the saline group (two-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test).

一方、ラットにおいて、CDDP 単独投与群は生理食塩水 (saline) 群と比較して、day1 ~ 3 にカロリー摂取量の増加がみられた (data not shown)。引き続き、マウス同様に制吐薬候補の予防投与を検証している。

以上、本研究の主要評価項目であるピカ行動を指標とした制吐効果のスクリーニング実験は先行研究とは一致せず、マウスでは適応できなかった。引き続き、ラットを用いて本研究課題を検討していく予定である。

5. 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 0件）

1. 著者名 Sekiguchi M, Sagano N, Kawazoe H, Hiraga Y, Jibki A, Yokoyama Y, Suzuki S, Nakamura T	4. 巻 76
2. 論文標題 Drug repositioning of antipsychotic drugs for cisplatin-induced pica behavior in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 484-487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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