

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16077

研究課題名（和文）大規模医療情報と既存承認薬を活用した新たな薬剤性腎障害予防戦略の開発

研究課題名（英文）Establishment of optimal supportive care for prevention of drug-induced kidney injury using medical big data

研究代表者

櫻田 巧（SAKURADA, Takumi）

徳島大学・病院・薬剤師

研究者番号：10846364

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）：シスプラチンは副作用として高頻度に発現する腎障害が治療継続の妨げとなる場合があり、臨床で大きな問題となっているが、現在臨床で行われている腎障害予防法では、腎障害を完全には防ぐことができないため、新しい予防法の確立が求められている。そこで本研究では、シスプラチン誘発腎障害に対する予防薬開発を目的とした。有害事象自発報告データベース解析、ヒト近位尿細管細胞およびシスプラチン誘発腎障害モデルを用いて検討を行った結果、フェノフィブラートがシスプラチン誘発腎障害に対する予防薬となりうることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、医療ビッグデータ解析、細胞実験、動物実験を組み合わせた研究手法により、現在も臨床で使用されている脂質異常症治療薬であるフェノフィブラートが臨床応用可能性の高いシスプラチン誘発腎障害予防薬となる可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Cisplatin is effective in many types of carcinoma. However, high rates of renal injury are a clinical problem. On the other hand, new prophylaxis methods are needed, as the prevention methods currently used in clinical practice do not completely prevent renal injury. Therefore, the aim of this study was made to explore prophylactic agents with high potential for clinical application. Cascade Eye, a drug discovery AI, LINCS, a gene expression database, and FAERS, a large adverse drug reaction reporting database, were used to identify drugs that can prevent cisplatin-induced kidney injury in clinical practice. Studies using HK2 cells and mouse models showed that fenofibrate significantly inhibited cisplatin-induced renal injury but did not inhibit the antitumor effect of cisplatin. Fenofibrate is a candidate prophylactic drug with high clinical applicability for cisplatin-induced renal injury.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：薬剤性腎障害 医療ビッグデータ解析 ドラッグリポジショニング 病態モデル解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い、がん患者は増加の一途を辿っている。さらにはがん薬物療法の進歩に伴いがんサバイバーの増加も報告されており、今後もがん化学療法を受ける患者数が増加し続けることが予想される。一方でがん化学療法施行時には、悪心・嘔吐、腎障害、骨髄抑制などの有害事象が高頻度 to 起こり、患者の Quality of life (QOL) を著しく低下させる。中でも、近年がんと腎臓病の連関が重要視されるようになり、腫瘍学-腎臓病学を融合した「Onco-nephrology (オンコネフロロジー)」という新領域が注目されている。腎機能が低下した患者では、腎排泄型抗がん剤の投与制限が必要となることに加えて、腎機能低下自体が抗がん薬による急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) 発症のリスク因子となる。さらに、AKI 発症の既往は将来的な慢性腎臓病発症のリスク因子となる (*J Am Soc Nephrol*. 2016) ことから、抗がん剤による薬剤性腎障害のコントロールは、患者の QOL 向上、治療継続、予後改善のための重要な課題であると言える。しかし、2016 年に日本腎臓学会等により発表された「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」において腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、水分負荷などが推奨されているが、患者への負担も大きく、その効果は不確実でエビデンスも不十分である。現状の予防法では、完全に腎障害を抑えることはできないため、新たな予防法の開発が求められている。また、先に挙げた悪心・嘔吐、骨髄抑制などの有害事象に対する支持療法はこれまでの多くの基礎研究・臨床研究の結果、ガイドラインも整備され、それぞれの有害事象に対して、一定の予防効果、治療効果を得ている。一方で、近年シスプラチン誘発腎障害モデルマウスに制吐剤として使用される 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるオンダンセトロンを併用することで、腎障害が悪化することが報告された (*Toxicol Appl Pharmacol*. 2013)。この結果より、シスプラチン投与による悪心・嘔吐に対する支持療法で使用される他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬でもシスプラチン誘発腎障害を悪化させる可能性が懸念される。しかし、これまで化学療法誘発有害事象に対する支持療法が腎障害に与える影響を検討した報告は皆無である。今後は長期的ながん化学療法を受ける患者数が増加し続ける可能性が高いため、患者の QOL、治療継続、予後に重大な影響を与える薬剤性腎障害への配慮が必須となる。

上記のような背景より、がん化学療法施行患者の QOL 向上、治療継続、予後改善を目標とした薬剤性腎障害に与える影響を考慮した最適な支持療法の確立は、重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では、リアルワールドデータを用いたビッグデータ解析を基盤に、基礎研究と臨床研究を融合した新規的な手法を活用し、がん化学療法による薬剤性腎障害に与える影響を考慮した最適な支持療法の確立のためのエビデンスを創出することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) シスプラチン誘発腎障害モデルマウスを用いた検討

C57BL/6 (9 週齢雄性) マウスを用いて、シスプラチン腹腔内投与 (15 mg/kg) することで、シスプラチン誘発腎障害モデルマウスを作製した。第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬として、オンダンセトロン (1 mg/kg)、グラニセトロン (30 mg/kg)、ラモセトロン (1 mg/kg)、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬としてパロノセトロン (1.5 mg/kg) の併用による影響を解析し

た。シスプラチン誘発腎障害に対する影響を検討するため、シスプラチン投与 72 時間後に血清、腎臓、尿のサンプリングを行い、尿素窒素 (BUN)、クレアチニンクリアランス (Ccr)、病理組織評価により、腎障害の程度を評価した。また、シスプラチン体内動態に対する影響を検討するため、シスプラチン投与 4 時間後に血液、腎臓のサンプリングを行った。濃硫酸 (95 °C) で処理後、原子吸光分光光度計 (Model Z- 5710) を用いて Pt 濃度を測定した。

(2) 培養細胞を用いた検討

hMATE1 安定発現 HEK 細胞を用いて、MATE 型輸送体の基質である DAPI (0.5 μM) の取り込み量に対する第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (オンダンセトロン、グラニセトロン、ラモセトロン)、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (パロノセトロン) の阻害率を解析した。

(3) 大規模医療情報データベースを用いた解析

米国内及び諸外国からの有害事象報告を収集した世界最大の自発報告データベースである FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) を用いて解析を行なった。2004 年第 1 四半期から 2020 年第 2 四半期までの総報告件数 12,192,072 件の中からシスプラチンを使用している患者 44,678 名について解析を行った。なお、重複する報告に関しては FDA の推奨方法に準拠して除外した。有害事象名は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ver. 21.0 に記載されている標準検索式 (Standardised MedDRA Queries: SMQ) を用いて、「急性腎不全 /AcuteRenal Failure: ARF」に関連する用語のうち、“新生児”及び“胎児”が含まれるものを除いた 45 語を ARF として解析した。有害事象の発生リスクは、シスプラチン投与患者を 4 グループに分類し、各グループの報告件数から reporting odds ratio (ROR) 及び 95% 信頼区間を計算することによって評価した。

(4) 後方視的観察研究

調査期間は 2007 年 1 月~2019 年 12 月とし、この期間に徳島大学病院においてシスプラチンを初回使用した患者 2,664 名を対象に、徳島大学病院診療録から患者情報、検査値等を収集し、急性腎障害 (AKI) 発症の有無を調査した。Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 分類及び Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver.5.0 において、急性腎障害又は急性腎不全 grade 1 に定義される条件を参考に AKI を定義した。

4. 研究成果

(1) シスプラチン誘発腎障害モデルマウスを用いた検討

シスプラチン投与 72 時間後の血清、尿、腎臓を用いて、BUN、Ccr、病理組織評価を指標に腎機能を評価したところ、シスプラチン単独投与群では、BUN 及び尿管管障害度スコアの有意な上昇、Ccr の有意な低下が認められた。また、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (オンダンセトロン、グラニセトロン、ラモセトロン) の併用により、シスプラチン誘発腎障害の有意な悪化が認められた。一方で、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (パロノセトロン) 併用では、腎障害の程度に影響は認められなかった。

シスプラチン投与 4 時間後の血液、腎臓のシスプラチン濃度を測定したところ、シスプラチン単独投与群と比較して、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬併用群では、腎臓内シスプラ

チン量が有意に増加した。一方で第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬併用群では、腎臓内シスプラチン量に差はなかった。血中シスプラチン濃度は全ての群で差は認められなかった。

(2) 培養細胞を用いた検討

hMATE1 安定発現 HEK 細胞を用いて、MATE 型輸送体の基質である DAPI (0.5 μM) の取り込み量に対する各試薬の 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。その結果、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるオンダンセトロン、グラニセトロン、ラモセトロンの IC₅₀ 値は、それぞれ 0.75 ± 0.10 μM, 24.70 ± 4.81 μM, 4.42 ± 1.03 μM であり、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンは 55.79 ± 6.13 μM であった。

(3) 大規模医療情報データベースを用いた解析

対象期間の FAERS に登録されているシスプラチン使用患者 44,678 名に関して、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬又は第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬の併用の有無による ARF の ROR を比較した。ARF の報告件数は 4,413 件であり、シスプラチン使用患者の 9.88 % であった。第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬の併用では ARF の ROR が 1.26 (95%CI: 1.140 - 1.398) であり、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬の併用では ROR が 0.79 (95%CI: 0.607 - 1.018) であった。第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬の併用により、有意に ARF の ROR が上昇した (p < 0.01)。

(4) 後方視的観察研究

2007 年 1 月から 2019 年 12 月の間に徳島大学病院でシスプラチンによる治療を受けた患者 2,664 人のうち、431 人が組み込み基準を満たし試験に登録された。このうち、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用した患者は 126 名(第 1 群)、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用した患者は 305 名(第 2 群)だった。14 の共変量因子を含めた傾向スコア解析の結果、第 1 群の AKI (15/111、13.5%) は第 2 群(6/111、5.4%) より有意に低いことが示された。

本研究の結果から、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬の併用は、シスプラチン誘発腎障害の危険因子となりうることが示唆された。一方で、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬は腎障害に対する影響が少ないと考えられる。したがって、シスプラチン投与患者において制吐剤の使用が必要な場合は、第二世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬を選択することにより、高リスク患者における腎障害の発症リスクを低減することができる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sakurada Takumi, Nokihara Hiroshi, Koga Tadashi, Zamami Yoshito, Goda Mitsuhiro, Yagi Kenta, Hamano Hirofumi, Aizawa Fuka, Ogino Hirokazu, Sato Seidai, Kirino Yasushi, Goto Hisatsugu, Nishioka Yasuhiko, Ishizawa Keisuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Prevention of Pemetrexed-Induced Rash Using Low-Dose Corticosteroids: A Phase II Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 e554 ~ e560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/oncolo/oyab077	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 Kanda Masaya, Goda Mitsuhiro, Maegawa Akiko, Yoshioka Toshihiko, Yoshida Ami, Miyata Koji, Aizawa Fuka, Niimura Takahiro, Hamano Hirofumi, Okada Naoto, Sakurada Takumi, Chuma Masayuki, Yagi Kenta, Izawa Ishizawa Yuki, Yanagawa Hiroaki, Zamami Yoshito, Ishizawa Keisuke	4. 巻 15
2. 論文標題 Discovery of preventive drugs for cisplatin induced acute kidney injury using big data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 1664 ~ 1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.13282	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 Sakurada Takumi, Nokihara Hiroshi, Koga Tadashi, Zamami Yoshito, Goda Mitsuhiro, Yagi Kenta, Hamano Hirofumi, Aizawa Fuka, Ogino Hirokazu, Sato Seidai, Kirino Yasushi, Goto Hisatsugu, Nishioka Yasuhiko, Ishizawa Keisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Prevention of Pemetrexed-Induced Rash Using Low-Dose Corticosteroids: A Phase II Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/oncolo/oyab077	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 Kanda Masaya, Goda Mitsuhiro, Maegawa Akiko, Yoshioka Toshihiko, Yoshida Ami, Miyata Koji, Aizawa Fuka, Niimura Takahiro, Hamano Hirofumi, Okada Naoto, Sakurada Takumi, Chuma Masayuki, Yagi Kenta, Izawa Ishizawa Yuki, Yanagawa Hiroaki, Zamami Yoshito, Ishizawa Keisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Discovery of preventive drugs for cisplatin induced acute kidney injury using big data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.13282	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 相澤 風花, 櫻田 巧, 小川 敦, 新村 貴博, 八木 健太, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 がん薬物療法に伴う腎障害とその予防
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 合田 光寛, 相澤 風花, 八木 健太, 新村 貴博, 櫻田 巧, 小川 敦, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 医療ビッグデータ解析と基礎研究を融合した研究手法によるハイブリッド創薬
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 新村 貴博, 櫻田 巧, 小川 敦, 相澤 風花, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 薬物療法の最適化を目指すリアルワールドデータ駆動型臨床薬理学研究
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡 俊彦, 合田 光寛, 糸林 小友理, 杉本 祐悟, 石田 朋奈, 神田 将哉, 小川 敦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 新村 貴博, 八木 健太, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 抗がん剤誘発急性腎障害に対するバルプロ酸ナトリウムの効果
3. 学会等名 第142回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸林 小友理, 合田 光寛, 杉本 祐悟, 石田 朋奈, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 小川 敦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 新村 貴博, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 バルプロ酸ナトリウムのシスプラチン誘発腎障害に対する予防効果
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 糸林 小友理, 新村 貴博, 櫻田 巧, 小川 敦, 岡田 直人, 相澤風花, 八木健太, 濱野裕章, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 遺伝子発現および大規模医療情報データベースを活用したシスプラチン関連腎障害に対する予防薬の探索
3. 学会等名 第51回 日本心脈管作動物質学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻中 海斗, 岡田 直人, 藤原 範子, 合田 光寛, 八木 健太, 相澤 風花, 濱野 裕章, 櫻田 巧, 桐野 靖, 座間味 義人, 東 桃代, 石澤 啓介
2. 発表標題 医療従事者におけるインフルエンザ暴露後予防目的におけるオセルタミビルのアドヒアランス解析
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 櫻田 巧, 小川 敦, 岡田 直人, 相澤 風花, 座間味 義人, 八木 健太, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 抗がん剤副作用予防のための大規模医療情報データベース解析を活用したリバーストランスレショナルリサーチ
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会シンポジウム58
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田 愛美, 合田 光寛, 杉本 祐悟, 八木田 ひかり, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 櫻田 巧, 石澤 有紀, 相澤 風花, 濱野 裕章, 岡田 直人, 八木 健太, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬の探索
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 櫻田 巧, 小川 敦, 岡田 直人, 相澤 風花, 八木 健太, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報データベースを活用した抗がん剤副作用に対する 予防法の確立
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 シンポジウム2
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田 愛美, 合田 光寛, 杉本 祐悟, 八木田 ひかり, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 濱野 裕章, 岡田 直人, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防候補薬の効果
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 系林 小友理, 合田 光寛, 吉田 愛美, 杉本 祐悟, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 濱野 裕章, 岡田 直人, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 シスプラチン誘発腎障害に対するバルプロ酸ナトリウムの有効性の検証
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 岡田 直人, 松岡 里英, 櫻田 巧, 合田 光寛, 中馬 真幸, 武智 研志, 座間味 義人, 桐野 靖, 中村 敏己, 西岡 安彦, 石澤 啓介
2. 発表標題 肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬による致死の有害事象の発現リスク評価法の確立： 間質性肺疾患のリスク評価
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 櫻田 巧, 柴田 高洋, 濱野 裕章, 山川 祐介, 合田 光寛, 座間味 義人, 桐野 靖, 中村 敏己, 軒原 浩, 西岡 安彦, 石澤 啓介
2. 発表標題 ベメトレキセドによる皮疹に対するステロイド予防投与の前向き臨床試験
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
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
---------------------------	-----------------------	----

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