

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790162

研究課題名(和文) 遺伝子多型情報に基づく個別化制吐療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of personalized antiemetic treatment based on genetic polymorphisms

研究代表者

辻 大樹 (Tsuji, Daiki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：90565615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法誘発性悪心・嘔吐(CINV)は、苦痛度が高い症状のひとつであり、QOLを低下させる。本研究では、ABCトランスポーターの遺伝子多型と制吐効果との関連性を検討し、CINVのリスク因子を探索することを目的とした。アプレピタントを含む3剤併用予防的制吐療法が実施された患者を対象とし、急性期および遅発期におけるCINV発現と遺伝子多型との関連を評価した。多変量解析の結果、性別、年齢に加え、ABCB1 1236C>T、ABCG2 421 C>Aも急性期CINVのリスク因子となることが示された。遅発期においては、遺伝子多型とCINV発現との間に有意な関連は認めず、性別のみが有意な影響因子であった。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are one of the most unpleasant non-haematological adverse effects that affect the well-being of cancer patients. The aim of this study was to evaluate the association between the antiemetic efficacy and the ABC polymorphisms and clarify the risk of CINV. Patients receiving highly emetogenic chemotherapy were examined for antiemetic responses to aprepitant in combination with granisetron and dexamethasone. The multivariate logistic regression analyses showed that female gender, age <50 years, ABCB1 1236 TT, and ABCG2 421 AA were associated with antiemetic treatment failure in the acute phase. In contrast, only female gender was associated in the delayed phase.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬物応答性 制吐療法 臨床薬理学 グラニセトロン アプレピタント

## 1. 研究開始当初の背景

がん化学療法誘発性の悪心・嘔吐 (CINV) は、抗がん薬投与により発現する非血液毒性であり、患者の QOL を損なう大きな原因の一つである。また、悪心・嘔吐を経験することにより、治療継続の拒否や延期を招き化学療法の効果に影響することも危惧されている。

多くの固形癌のキードラッグであるシスプラチンや乳癌に対して用いられるドキソルビシンとシクロホスファミドの併用療法 (AC 療法) は、催吐性が極めて高く、その催吐性は「高度催吐性」に分類されている。これら「高度催吐性」に分類される抗がん薬の悪心・嘔吐発現パターンは、投与後 24 時間以内に発現する急性の悪心・嘔吐と 24 時間以降に発生し 120 時間まで持続する遅発性の悪心・嘔吐の二相性を描くことが知られている。

セロトニン受容体拮抗薬 (5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬) が臨床導入される以前に実施された調査では、がん化学療法に伴う有害反応の苦痛において嘔吐は第一位、悪心は第二位という結果であった。その後、1990 年代に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬が臨床導入された後に実施された有害反応の苦痛度調査では、嘔吐は第三位となり制吐療法の進歩が患者の QOL 改善に貢献する可能性が示唆されている。さらに近年、ニューロキニン-1 (NK-1) 受容体拮抗薬であるアプレピタントが本邦においても承認され、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、アプレピタントの 3 剤が、制吐療法の中心的役割を担っている。制吐療法において海外では、米国臨床腫瘍学会などが策定するガイドラインが既に存在していたが、国内ではこれまでにガイドラインは存在せず、必ずしも標準化された制吐療法が実施されていない現状があった。近年、ニューロキニン-1 (NK-1) 受容体拮抗薬であるアプレピタントが本邦において承認されたことを受けて、2010 年に国内の制吐薬適正使用ガイドラインが作成された。これにより、国内においても世界水準の制吐療法が実施可能となった。しかしながら、高度催吐性化学療法施行時のアプレピタントを含む 3 剤併用予防制吐療法による嘔吐完全抑制割合は、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬とデキサメタゾンによる 2 剤併用の制吐療法よりも有意な改善が認められるものの急性期で 80~90%、遅発期においては、55~75% と報告されており、制吐効果が十分に得られない患者も存在することが明らかとなっている。

高度催吐性化学療法に対する標準的予防制吐療法薬であるアプレピタント、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬及びデキサメタゾンは、共に ABC トランスポーターの基質となることが知られている。近年、薬効の個人差に影響を与える因子として、患者個々の遺伝的要因が注目されており、制吐療法に反応しない患者を認識するために CINV 発現のリスク因子の検討が望まれている。

## 2. 研究の目的

本研究では、高度催吐性化学療法に分類されるシスプラチン療法 (CDDP 療法) または、AC 療法施行予定の患者を対象として、悪心・嘔吐の発現状況を前向きに調査し、制吐療法の効果に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的とした。

- (1) アプレピタントを含む標準的 3 剤併用療法で患者の遺伝的要因と制吐療法の効果との関連性を検討した報告はない。本研究では、血液脳関門に存在し、制吐薬の中枢への取り込みを規定すると考えられる ABC トランスポーターに着目し、遺伝子多型と制吐効果との関連を検討した。
- (2) 抗がん薬による CINV 発現に影響を及ぼす因子については、これまで CDDP レジメンを中心に検討が行われ、年齢、性別、飲酒習慣などがリスク因子となることが報告されている。本研究においても、化学療法施行患者の背景因子 (年齢、性別、PS、併用薬、飲酒歴、喫煙歴、臨床検査値、抗がん薬投与量など) を調査した。これらの因子に遺伝子多型情報を加え、制吐効果の評価・予測マーカーとしての有用性を評価した。

## 3. 研究の方法

### 対象 (適格基準)

聖隷浜松病院に通院あるいは入院中の患者で、アプレピタントを含む予防的制吐療法を施行予定の固形悪性腫瘍患者で、高度催吐性レジメンである CDDP 療法または AC 療法が施行された患者のうち、以下の適格基準を満たす患者を対象とした。対象患者から文書によるインフォームド・コンセント (IC) を取得し、遺伝子多型解析の同意が得られた 103 名を本研究の解析対象とした。本研究は、聖隷浜松病院倫理委員会の審査・承認のもと実施した。

### 選択基準

- ・造血器悪性腫瘍を除く悪性腫瘍患者
- ・CDDP を含むレジメンの治療または AC 療法による治療を受ける予定の患者
- ・登録時の年齢が 20 歳以上の患者
- ・Performance Status (ECOG) が 0、1、2 のいずれかである
- ・登録前 2 週間以内において臨床検査値が以下の基準を満たしている患者 (AST ≤100 IU/L、ALT ≤100 IU/L、総ビリルビン ≤1.5 mg/dL、血清クレアチニン ≤1.5 mg/dL、白血球数 ≥3,000/mm<sup>3</sup>、血小板数 ≥100,000/mm<sup>3</sup>)
- ・本試験の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている

#### 除外基準

- ・重篤な薬物過敏症（特に白金製剤、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、デキサメタゾン、グラニセトロン、アプレピタントに対して）を有する症例
- ・化学療法剤治療に耐えうる全身状態を有しない症例
- ・妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある女性または避妊する意思のない症例
- ・コントロール不良な糖尿病を合併している症例
- ・有症状の脳転移を有するまたは臨床的に脳転移を有することが疑われる症例
- ・精神疾患または精神症状を合併し本試験への参加が困難と判断される症例
- ・その他の理由により医師が不適当と判断した場合、治療が中止された場合

#### 採血およびゲノム DNA の抽出

文書による同意取得後、EDTA-2Na ベノジェット真空採血管を用いて末梢静脈血 5 mL を採取した。採取した血液検体は、直ちに匿名化を行い、個人情報および血液検体は、別々にして厳重に保管した。-80°C で保存していた血液試料から、QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて白血球由来のゲノム DNA を抽出し、-20°C で保存した。

#### 遺伝子多型解析

*ABCBI* 遺伝子多型 (1236C>T, 2677G>T, A, 3435C>T) および *ABCG2* 34G>A の解析は、抽出したゲノム DNA を用いて polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法にて解析を行った。*ABCG2* 421C>A は、アレル特異的 PCR 法 (AS-PCR) 法にて解析を行った。

#### 評価項目と評価指標

本研究の対象患者は、予め配布された症状日誌に内服制吐薬の服薬状況、悪心・嘔吐の発現状況、追加制吐薬の使用状況およびそれらの発現時間を記載した。患者が記載した症状日誌と問診をもとに化学療法開始から 120 時間までの嘔吐性事象の評価を行った。また、CINV のリスク因子とその影響度を多変量解析にて検討するために、性別、年齢、飲酒習慣、化学療法開始前の performance status (PS) を調査した。エンドポイントは急性期（化学療法開始から 24 時間以内）および遅発期（24 時間以降 120 時間以内）の嘔吐完全抑制割合（嘔吐なし、追加制吐薬の服用なし）とした。

#### 統計解析

対象患者の背景因子の特徴は、数値変数に関しては、Student の t 検定または一元配置分散分析、名義変数に対して  $\chi^2$  検定または Fisher の正確確率検定を用いて比較した。ABC トランスポーターの遺伝子多型と嘔吐完全抑制割合との関連を検討するために遺伝

子多型毎に患者群を分類し、 $\chi^2$  検定または Fisher の正確確率検定を行った。さらに嘔吐完全抑制の有無と年齢、性別などの患者背景因子の比較を行い、CINV 発現に影響する因子の探索を行った。単変量解析において  $p < 0.150$  であった因子を独立変数に、嘔吐完全抑制の有無を目的変数に組み込んだロジスティック回帰分析にて調整オッズ比 (odds ratio: OR) とその 95% 信頼区間 (confidence intervals: CIs) を算出した。有意水準は 5% とし、すべての統計解析は PASW statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL) を使用して行った。

#### 4. 研究成果

##### 患者背景

適格基準に合致した 103 名のうち 68 名が標準用量の AC 療法（ドキシソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> + シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup>）、35 名が CDDP 療法を受けた。シスプラチンの平均投与量は、62.8 ± 16.1 mg であった。対象患者の平均年齢は 56 歳 ± 12 歳であった。103 名のうち 72 名が女性であり、31 名は男性であった。飲酒習慣がない患者は 69 名、週に 1 回以上の患者は 34 名であった。PS は 0 が 96 名、1 が 7 名であった。すべての患者はグラニセトロン (1 mg day1)、デキサメタゾン (19.8 mg day1、8 mg day2-3) に加え、アプレピタント (125 mg day1、80 mg day2-3) の投与を受けた。

##### 嘔吐完全抑制割合と遺伝子多型との関連

*ABCBI* 1236C>T において、TT 型では急性期における嘔吐完全抑制割合が 57.8% であったのに対し、CC または TT 型では 75.9% であり、TT 型で嘔吐完全抑制割合が低い傾向であった ( $p = 0.053$ )。また、*ABCG2* 421C>A において、有意差は認められなかったが、嘔吐完全抑制割合は、AA 型では高い傾向であった (90.0% vs. 66.0%,  $p = 0.149$ )。*ABCBI* 2677G/T, A、*ABCBI* 3435C>T、*ABCG2* G>A については、嘔吐完全抑制との関連は認められなかった。遅発期においては、いずれの遺伝子型においても有意あるいは有意な傾向が認められるものはなかった。

##### CINV 発現に影響するリスク因子

単変量解析の結果、 $p$  値が 0.15 未満であった因子は、急性期では、年齢 ( $p < 0.001$ )、性別 ( $p = 0.02$ )、*ABCBI* 1236C>T ( $p = 0.053$ ) および *ABCG2* 421C>A ( $p = 0.149$ ) の 4 因子であった。一方、遅発期においては年齢 ( $p = 0.011$ )、性別 ( $p < 0.001$ ) であった。

ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析を行った結果、女性 OR: 8.82 [95% CI: 1.79-43.56,  $p = 0.008$ ]、年齢 50 歳未満 OR: 4.08 [95% CI: 1.45-11.10,  $p = 0.008$ ]、*ABCBI* 1236 TT OR: 3.23 [95% CI: 1.16 - 8.99,  $p = 0.024$ ]、*ABCG2* 421AA OR: 0.09 [95%

CI: 0.01 - 0.93, p=0.043] が急性期における CINV のリスク因子であることが示された。一方、遅発期においては、女性 OR: 13.52 [95%CI: 4.56 - 40.10 ; p<0.001] のみが有意な因子であった

### 考察

本研究では、アプレピタントを含む3剤併用制吐療法を施行予定の悪性腫瘍患者を対象とし、制吐療法の個別化に応用するための臨床的なエビデンス構築を目指し、血液脳関門に発現する ABC トランスポーターの遺伝子多型と制吐効果との関連性を検討した。さらに遺伝子多型情報を含めた患者背景因子が悪心・嘔吐発現に及ぼす影響を総合的に評価するため CINV のリスク因子の解析を行った。本検討により多変量解析の結果、ABC トランスポーターの遺伝子多型と急性期悪心・嘔吐との関連が示された。これまでに CINV のリスク因子として報告されている年齢、性別に加え、*ABCB1* 1236C>T、*ABCG2* 421C>A が、急性期における CINV 発現のリスク因子となることが示唆された。遅発期においては、今回検討した遺伝子多型と CINV 発現との間に関連は認められず、これまでの報告と同様に性別のみが有意な影響因子であった。

アプレピタント、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、いずれも ABCB1 トランスポーターの基質薬物であり、血液脳関門に発現する ABCB1 トランスポーターの遺伝子多型によりトランスポーターの活性が変化し、制吐療法の効果に影響を及ぼす可能性が考えられる。今回、CINV 発現に影響する因子として挙げられた 1236C>T は mRNA の安定化やフォールディングに関わっているとされる。今回の結果から、*ABCB1* 1236 位が TT 型の患者では、ABCB1 トランスポーターの活性亢進の結果、中枢への制吐薬の透過性が低くなり、そのために制吐薬の応答性が低下したと考えられた。また、本検討においては、探索的に ABCG2 についても検討した。その結果、多変量解析において ABCG2 34G>A では影響が認められなかったが、ABCG2 421C>A では有意な影響因子となり得ることが示唆された。ABCG2 トランスポーターは、ABCB1 トランスポーターと同様に血液脳関門に発現しており、ABCB1 トランスポーターの基質となる薬物の中には ABCG2 トランスポーターの基質となる薬物も多く見られる。ABCG2 トランスポーターは、ABCB1 トランスポーターと同様、ABC 輸送体であり、薬物の排出ポンプとして機能し、基質となる薬物に対しても排出する役割を担う。このため、遺伝子多型によるトランスポーター機能の低下は、制吐薬の排出阻害による脳内薬物濃度の増大や消化管吸収の増大を引き起こすことが考えられる。これは、*ABCG2* 421C>A 遺伝子多型では、A アレルを保持することにより ABCG2 トランスポーター発現および活性が大きく低下するという Kobayashi D らの報告と一致する。このことから制吐薬の排出に

は ABCG2 トランスポーターが寄与する可能性があると考えられた。今後、臨床応用に向けた更なる検討が必要である。今後の検討により、化学療法開始前に制吐薬の応答性を判断できるようになれば、悪心・嘔吐の発現を事前に予測し、制吐薬の変更や追加投与など十分な対策を講ずることで CINV 発現の軽減および QOL 改善につながることを期待できる。

### 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)

- 1) Tsuji D, Kim Y-Il, Nakamichi H, Daimon T, Suwa K, Iwabe Y, Hayashi H, Inoue K, Yoshida M, Itoh K: Association of ABCB1 polymorphisms with the antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone in breast cancer patients. *Drug Metab. Pharmacokin.*, **28**, 299-304 (2013)
- 2) 辻 大樹、伊藤邦彦: 薬剤師主導臨床試験の立案. *薬局*, **63**, 144-151 (2012)

[学会発表] (計 4 件)

- 1) 辻 大樹: がん薬物療法の毒性と対応: 嘔気・嘔吐, 第2回蔵王・がん薬物療法シンポジウム (宮城)、2013年4月20日
- 2) 辻 大樹、岩部悠太郎、大門貴志、渡辺昌也、多久佳成、内田恭之、青島広明、安井博史、伊藤邦彦、山本信之、朴 成和、金 容壺: 化学療法誘発性悪心・嘔吐発現におけるリスク因子の解析, 第50回日本癌治療学会学術集会 (横浜)、2012年10月26日
- 3) 辻 大樹、岩部 悠太郎、金 容壺、中道 秀徳、都甲 海、亀里 真那、羽鳥 正浩、池田 翠、林 秀樹、井上 和幸、伊藤 邦彦: 高度催吐性化学療法誘発性悪心嘔吐における ABC トランスポーター遺伝子多型解析 (静岡)、2012年9月25日
- 4) 岩部悠太郎、辻 大樹、大門貴志、林 秀樹、井上和幸、伊藤邦彦: 中等度催吐性化学療法誘発性悪心・嘔吐の日本人におけるリスク因子の検討, 第58回日本薬学会東海支部総会・大会 (静岡)、2012年7月7日

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

辻 大樹 (TSUJI, Daiki)  
静岡県立大学・薬学部・助教  
研究者番号: 90565615

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし