

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	ステロイドを含まない新規制吐レジメンに対するレスポonderの探索研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹
	研究分担者	所属・職名	KKR 札幌医療センター 薬剤科	氏名	玉木 慎也
		所属・職名	北海道がんセンター 薬剤部	氏名	高田 慎也
		所属・職名	市立函館病院 薬剤部	氏名	坂田 幸雄
		所属・職名	栃木県立がんセンター 薬剤部	氏名	荒川 雄一朗
		所属・職名	がん研有明病院 薬剤部	氏名	横川 貴志
		所属・職名	東京医科大学病院 薬剤部	氏名	鮎原 秀明
		所属・職名	静岡県立総合病院 薬剤部	氏名	中垣 繁
		所属・職名	聖隷浜松病院 薬剤部	氏名	山本 圭祐
		所属・職名	浜松医科大学 乳腺外科	氏名	小泉 圭
		所属・職名	和歌山医科大学病院 薬剤部	氏名	西村 知恭
		所属・職名	東広島医療センター 薬剤部	氏名	小暮 友毅
		所属・職名	東京薬科大学 薬学部	氏名	鈴木 賢一
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹	

講演題目	ステロイドを含まない新規制吐レジメンに対するレスポonderの探索研究
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【背景】抗がん薬による悪心・嘔吐 (CINV) は患者にとって苦痛度が高い害反応である。5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬+NK1 受容体拮抗薬にデキサメタゾン (DEX) を加えた 3 剤併用が高度催吐性レジメンに対する標準的な予防的制吐療法として用いられている。DEX は不眠や骨密度の低下等と関連し、ステロイド特有の有害反応が問題点として指摘されている。近年では統合失調症治療薬であるオランザピン (OLN) の drug repositioning により制吐薬としての使用が可能となった。我々はこれまでに DEX を含まない制吐レジメンであるパロノセトロン (PALO) +アプレピタント (APR) +OLN の有用性を検討する 2 つの第 II 相試験を実施し、DEX を含まない制吐療法は従来の制吐療法と比較して悪心のコントロールが劣るものの嘔吐完全抑制割合 (CR) に関しては従来の制吐療法と遜色ない結果が得られることを明らかにしている。</p> <p>【目的】本究では DEX を含まない新規制吐療法が積極的な適応となると考えられるレスポonderを探索することを目的として CINV 発現に影響する因子を検討した。</p> <p>【方法】PALO+APR+OLN の 3 剤による予防的制吐療法の有用性を評価する 2 つの第 II 相試験に登録された 159 症例のうち、血液検体の取得が可能であった 157 例を本研究の対象集団とした。収集した血液検体を用いて制吐薬の応答性に関わる遺伝子多型解析を行い、制吐効果との関連について、dominant および recessive モデルを作成した。Fisher の正確確立検定にて単変量解析を行い <math>P &lt; 0.10</math> となった遺伝子多型を抽出した。臨床試験登録時の患者背景因子についても解析を行い、抽出された遺伝子多型とともに CR を従属変数とした多変量解析に組み、CINV 発現を急性期、遅発期に分けて解析を行った。</p> <p>【結果・考察】急性期においては <i>TACRI</i> rs3755468 (<math>P = 0.092</math>)、遅発期では <i>CYP1A2</i> rs2069514 (<math>P = 0.069</math>) が抽出された。遺伝子多型以外の背景因子では急性期において年齢、性別、飲酒習慣、乗り物酔いの経験、遅発期では乗り物酔いの経験がそれぞれ <math>P &lt; 0.10</math> の因子として抽出された。多変量解析の結果、急性期では乗り物酔いの経験：有 (OR: 2.45; 95% CI: 1.03–5.82, <math>P = 0.043</math>)、性別：女性 (OR: 5.0; 95% CI: 1.54–116.7, <math>P = 0.007</math>) の 2 因子が、遅発期では乗り物酔いの経験：有 (OR: 3.13; 95% CI: 1.35–7.23; <math>P = 0.007</math>) のみが独立した影響因子として同定された。急性期では、同定された 2 つの因子を有する患者群の CR 達成率が 36.7%であったのに対し、1 つも有さない患者群の CR 達成率は 100%であった。遅発期では乗り物酔い経験ありで 45.9%、無しで 70.3%であった。CINV 発現リスクの低い患者群を選別したうえで予防的制吐療法を行うことにより十分な制吐効果を得ることが期待できる。本検討では CINV 発現に影響を及ぼす遺伝的因子を同定することはできなかったが、現時点で解析の完了していない遺伝子多型があるため、遅発期の CR 達成率の向上に寄与する遺伝的因子の同定を目指して、解析を順次進める予定である。</p>