

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：14101

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04286

研究課題名 ラットを用いたオラパリブ誘発性貧血の機序と葉酸の関連性に関する研究

研究代表者

白石 ちひろ (Shiraishi, Chihiro)

三重大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 310,000円

研究成果の概要：費用の関係で、ラットからマウスに代用して研究を行った。モデルマウスの作成として、C57BL及びSlc:ICRマウス、溶媒は10%DMSO+18%HP-β-シクロデキストリン及びオリーブ油を用いた。経口、腹腔、及び静脈内投与による投与後の血中濃度について、HPLCを用いて測定を行った。投与期間は1週間、2週間、4週間で検討を行った。オラパリブ投与群は、Vehicle群と比較してHb値の低下を認めなかった。現在は、実臨床に合わせ、カルボプラチン投与後にインターバルを設け、オラパリブの投与を行い貧血発現の有無について検討を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究として、2018年1月から2020年12月までに初めてオラパリブが投与された患者を対象に症例対照研究（附属病院倫理委員会H2021-184）を行った結果、対象患者40名のうち、18名がグレード3以上の貧血を発症した（発症日数中央値 66日）。そのうち、9名はRDW-SD値が高い大球性貧血（ $100 < \text{MCV} : 65\text{fL}$ vs $\text{MCV} 100 : 51\text{fL}$, $p=0.012$ ）であった。

基礎研究によりオラパリブによる貧血の要因を明らかとし、支持療法の確立に繋げることは、PARP阻害薬に対する支持療法の基盤となる有益な情報が得られると考えられる。

研究分野：がん

キーワード：オラパリブ 抗がん剤 貧血

1. 研究の目的

オラパリブは、PARP 阻害作用を有し、卵巣がん、乳がん、膵がん及び前立腺がんに適応を広げている。オラパリブによる有害事象共通語規準 Grade3 以上の貧血発現率は、国際共同第相試験においても約 20%と副作用の中で最も高く、用量規定因子でもある。診療において、貧血への対応が不十分なケースでは、オラパリブの休薬期間が長くなり、治療効果への影響が懸念されるが、貧血のメカニズムは不明であり、有効な対策も確立されていない。プロトン共役葉酸トランスポーター (PCFT) は、小腸における葉酸吸収の主要な輸送担体であり、PCFT 遺伝子の常染色体劣性遺伝性疾患では、葉酸吸収不全が引き起こされる。PARP1 は、核呼吸因子 (NRF1) による転写活性化を介して PCFT 遺伝子発現を促進する (J Biol Chem. 2009;284:8621-32) ことから、オラパリブは NRF1 不活性化及び PCFT 遺伝子の発現量を低下させ、小腸の葉酸吸収不全を起こす可能性がある。また、オラパリブによる貧血では、開始後に葉酸値が検出限界以下に低下したと報告されている (J Oncol Pract. 2019;15:405-7, Internal Med. 2019;6:1)。したがって、オラパリブによる貧血に対する葉酸吸収の関係及び葉酸補充の効果を検討することで、PARP 阻害薬に対する支持療法の基盤となる有益な情報が得られると考え、本研究の立案に至った。本研究では、研究期間内にオラパリブ誘発性の貧血モデルラットを作製し、葉酸の関与並びに葉酸補充による予防効果を確認する。

2. 研究成果

費用の関係で、ラットからマウスに代用して研究を行った。実験動物は、C57BL 及び Slc:ICR マウス、溶媒はジメチルスルホキシド+ヒドロキシプロピル シクロデキストリン及びオリーブ油を用いた。経口、腹腔、及び静脈内投与による投与後の血中濃度について、高速液体クロマトグラフ法を用いて測定を行った。投与期間は 1 週間、2 週間、4 週間で検討を行った。オラパリブ投与群は、Vehicle 群と比較してヘモグロビン値の低下は認めなかった。現在は、実臨床に合わせ、カルボプラチン投与後にインターバルを設け、オラパリブの投与を行い貧血発現の有無について検討を行っている。

ヒトを対象とした後方的調査も行った。2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までに初めてオラパリブが投与された患者を対象に症例対照研究を実施した (附属病院倫理委員会 H2021-184)。主要評価項目は、グレード 3 以上の貧血とした。対象患者 40 名のうち、18 名がグレード 3 以上の貧血を発症した (発症日数中央値 66 日)。そのうち、9 名は RDW-SD 値が高い大球性貧血 ($100 < \text{MCV} : 65\text{fL}$ vs $\text{MCV} : 100 : 51\text{fL}$, $p=0.012$) であった。特に、オラパリブ投与後 91 日目には、ベースラインと比較して MCV の有意な増加が観察された ($p=0.017$)。卵巣がん患者における PARP 阻害薬による葉酸及びビタミン B₁₂ の変動に関する後ろ向き観察研究 (附属病院倫理委員会 H2021-219) についても、実施し、ヒトを対象として葉酸及びビタミン B₁₂ の測定についても研究を進めたが、葉酸及びビタミン B₁₂ が顕著に低下した症例は認められなかった。

有害事象自発報告データベースである JADER 及び FAERS を用いて、オラパリブの貧血発現に影響を及ぼす因子について調査を行い、貧血発現の要因について調査を行った。性別にて調整を行った adjusted reporting odds ratio (aROR) を算出した。JADER 及び FAERS において、

体重当たりの投与量 12mg/kg は貧血発現と有意に関連していた [aROR; FAERS, 4.483 (3.009-6.680), $p < 0.001$, FAERS-Japan, 1.834 (1.091-3.063), $p = 0.009$, and JADER, 1.628 (1.039-2.551), $p = 0.034$]. さらに、FAERS において、女性、体重 50kg 未満、日本からの報告、ビタミン B₁₂ 低下に関連する薬剤の併用、過去のプラチナ薬の使用は貧血発現に有意に関連していた。

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 Shiraishi C, Hirai T, Ogura T, Iwamoto T	4. 巻 43(2)
2. 論文標題 Analysis of Clinical Factors in Olaparib-related Anemia Using Adverse Drug Event Reporting Databases.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 883-891
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.16231	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 白石ちひろ、平井利典、小椋透、岩本卓也
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースを用いたオラパリブ導入患者における貧血の発現要因の解析
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chihiro Shiraishi, Toshinori Hirai, Michiko Kaneda, Akiharu Okamoto, Eiji Kondo, Tomoaki Ikeda, Takuya Iwamoto
2. 発表標題 Development of anemia by newly introduced olaparib: a case control study
3. 学会等名 The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名