

パクリタキセル誘発末梢神経障害の回避を目指した トランスレーショナルリサーチ

森, 皓平

<https://hdl.handle.net/2324/7363729>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン :
権利関係 :



博士学位論文

パクリタキセル誘発末梢神経障害の回避を目指した
トランスレーショナルリサーチ

令和七年

九州大学大学院 薬学府

臨床薬学専攻 薬剤学分野/臨床育薬学分野

森 皓平

目次

序論.....	1
第 1 章 パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬の有効性検討.....	3
1 背景.....	3
2 方法.....	6
2-1 細胞モデルを用いたパクリタキセルによる神経線維障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬の影響評価.....	6
2-1-1 細胞培養.....	6
2-1-2 細胞への薬物処置.....	6
2-1-3 神経様突起長の測定.....	6
2-1-4 統計処理.....	6
2-2 動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の反復投与が PIPN の発症に与える影響の評価.....	6
2-2-1 実験動物.....	6
2-2-2 薬剤投与と動物実験スケジュール.....	7
2-2-3 von Frey test.....	7
2-2-4 トルイジンブルー染色.....	7
2-2-5 統計処理.....	8
2-3 動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の単回投与が PIPN に与える影響の評価.....	8
2-3-1 薬剤投与と実験スケジュール.....	8
2-3-2 統計処理.....	8
2-4 大規模有害事象データベース FAERS を用いた $\alpha 1$ 遮断薬の有効性評価.....	8
2-4-1 データの抽出と解析.....	8
2-4-2 統計処理.....	9
2-5 PIPN に対する $\alpha 1$ 遮断薬の有効性に関する臨床研究.....	9
2-5-1 研究デザインと母集団.....	9
2-5-2 患者の分類.....	9
2-5-3 患者背景.....	10
2-5-4 評価項目の解析.....	10
2-5-5 統計処理.....	10
3 結果.....	11

3-1	細胞モデルを用いたパクリタキセルによる神経線維障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬の効果..	11
3-2	動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の反復投与が PIPN の発症に与える影響の評価	12
3-3	動物モデルを用いたパクリタキセルによる神経組織障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬反復投与 の効果.....	14
3-4	動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の単回経口投与が PIPN に与える影響の評価.....	16
3-5	大規模有害事象データベースを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の有効性検討.....	17
3-6	PIPN に対する $\alpha 1$ 遮断薬の抑制効果に関する臨床研究.....	19
3-6-1	患者の背景的特徴.....	19
3-6-2	$\alpha 1$ 遮断薬の有効性.....	22
3-6-2a	主要評価項目の解析	22
3-6-2b	副次的評価項目の解析	24
4	考察	26
第 2 章 パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する新たな予防薬の探索.....		29
1	背景	29
2	方法	30
2-1	大規模有害事象データベース FAERS を用いた PIPN 抑制候補薬の探索	30
2-2	細胞モデルを用いたパクリタキセルによる神経線維障害に対する抑制候補薬の影響検 討	30
2-2-1	細胞培養.....	30
2-2-2	細胞への使用薬物.....	30
2-2-3	細胞への薬物処置.....	31
2-2-4	神経様突起長の測定.....	31
2-3	動物モデルを用いた抑制候補薬の反復投与による PIPN の発症に対する影響検討	31
2-3-1	実験動物.....	31
2-3-2	動物への使用薬物.....	31
2-3-3	薬剤投与と動物実験スケジュール	31
2-3-4	von Frey test.....	31
2-3-5	統計処理.....	31
2-4	PIPN に対する候補薬の有効性に関する臨床研究.....	31
2-4-1	研究デザインと母集団.....	31
2-4-2	患者の分類.....	32
2-4-3	患者の背景的特徴.....	32

2-4-4	評価項目の解析	32
2-4-5	統計処理	32
3-1	大規模有害事象データベースを用いた PIPN 抑制候補薬の探索および有効性の検討	33
3-1-1	FAERS による PIPN 抑制候補薬の探索	33
3-1-2	非選択的 DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬の有効性に関する FAERS 解析	33
3-2	パクリタキセルによる神経線維障害に対する DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬の効果	38
3-3	PIPN に対する非選択的 DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬反復投与の影響検討	42
3-4	PIPN に対する非選択的 DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬の有効性に関する臨床研究	43
3-4-1	患者の背景的特徴	43
3-4-2	非選択的 DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬の有効性	48
3-4-2a	主要評価項目の解析	48
3-4-2b	副次的評価項目の解析	52
4	考察	55
	総括	59
	参考文献	60
	研究業績	67
	謝辞	69

序論

抗がん薬による化学療法は外科的手術、放射線療法と並ぶがんに対する三大治療法であり、昨今の様々な抗がん薬の開発によって、がん患者の生存期間の延長効果や再発抑制効果、症状緩和が期待できるようになった。その一方で、抗がん薬による骨髄抑制、悪心嘔吐、腎障害、末梢神経障害といった副作用の発現は、がん患者の QOL (Quality of life: 生活の質) を著しく低下させるだけでなく、抗がん薬の減量・中止につながる恐れがある。そのため、抗がん薬による副作用をいかに予防・管理していくかが、がん化学療法を行う上での重要な課題となっている。抗がん薬による副作用のうち、骨髄抑制や悪心・嘔吐は G-CSF 製剤や 5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK1 受容体拮抗薬、オランザピンなどによる支持療法が確立されているが [1]、末梢神経障害に関しては十分に有効な対策は確立されていない。

末梢神経障害は、白金系 (オキサリプラチン、シスプラチン)、タキサン系 (パクリタキセル、ドセタキセル)、ビンカアルカロイド系 (ビンクリスチン)、プロテアソーム阻害薬 (ボルテゾミブ) などの抗がん薬によって治療を受けた患者で高頻度に発症する。そのうち、パクリタキセルはイチイの樹皮由来の抗がん薬であり、微小管の重合を促進し、脱重合を抑制することで、細胞周期の進行を抑制し、がん細胞に対して増殖抑制効果を発揮する。現在では卵巣がん [2,3]・乳がん [4-6]・非小細胞肺癌 [7,8]・胃がん [9,10]・子宮体がん [11]・膀胱がん [12] といった幅広いがん種に対して使用されている。パクリタキセルによる末梢神経障害は約 6 割の患者で発現し [13]、症状としては手足のしびれや感覚異常、疼痛などが多く報告される。これらの症状は抗がん薬による治療を中止しても、すぐには完治せず、回復に数か月かかる。症状が強くなった場合には治療の中断や薬剤の変更などを行うことが一般的とされている [14]。

このような抗がん薬による末梢神経障害に関して、2020 年に改訂された米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の「成人がん生存者における化学療法誘発性末梢神経障害の予防と管理」に関するガイドライン [14,15] 等においても、予防に推奨される薬剤はなく、治療で有効な薬剤はデュロキシセチンのみとされている。しかし、ランダム化比較試験の結果、タキサンによる末梢神経障害に対するデュロキシセチンの抑制効果は限定的であったことが報告されている [16]。また、国内外の研究施設によって基礎研究が進められているが、末梢神経障害の発症を根本的に予防・治療する薬剤はほとんど示されておらず [14]、日常診療への応用がなされているものは皆無である。臨床現場においては、ビタミン製剤や鎮痛補助薬などを使用することもあるが、臨床試験でのエビデンスが示されているものは少なく [17]、その効果は乏しい。そのため、新たな予防法・治療法を確立することが重要である。

そこで本研究ではパクリタキセルを用いたがん化学療法に伴う末梢神経障害 (paclitaxel-induced peripheral neuropathy: PIPN) の新たな対応策を確立することを目的として、第 1 章では先行研究の報告をもとに有効性が期待できる $\alpha 1$ 遮断薬に着目し、その有効性を細胞モ

デルおよび動物モデル、さらに臨床研究により評価した。第2章では、副作用データベースを用いて候補薬を抽出し、有効性を第1章と同様に評価した。

第1章 パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬の有効性検討

1 背景

主として血管や下部泌尿器の平滑筋に発現するアドレナリン $\alpha 1$ 受容体は、血管や泌尿器組織等の収縮に関与しており、排尿障害改善薬タムスロシンや降圧薬ドキサゾシン等の $\alpha 1$ 遮断薬の治療標的となっている。他の臓器においても $\alpha 1$ 受容体が発現していることが知られており、既報において坐骨神経を絞扼したラットにおいて、ノルアドレナリンとアドレナリン $\alpha 1$ 受容体を介する交感神経シグナルが神経障害性疼痛の発現や維持に関与し、 $\alpha 1$ 遮断薬の投与により疼痛が軽減されることが報告されている [18]。また、ヒアルロン酸硝子体内注入による網膜剥離ラットモデルにおいて、炎症反応などによる視神経の細胞死を $\alpha 1$ 遮断薬ドキサゾシン投与により抑制したこと [19]、ICES (International credential evaluation service : 国際資格評価サービス) が収集している医療関連データを用いた過去起点コホート研究によって、 $\alpha 1$ 遮断薬タムスロシン服用でパーキンソン病の発症率が少ないこと [20] など、 $\alpha 1$ 遮断薬の神経保護効果の可能性が報告されている。また、リポポリサッカライド (LPS) によって炎症が惹起されたラットにおいて、ドキサゾシンが炎症性サイトカインの産生を抑制したこと [21]、糸球体内皮細胞を用いて高濃度のグルコースを曝露させた糖尿病性腎症の細胞モデルにおいて、タムスロシンが nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の活性抑制による炎症性サイトカインの産生を抑制したことが報告されている [22]。以上のように、 $\alpha 1$ 遮断薬であるドキサゾシンおよびタムスロシンが神経保護効果に加え、抗炎症作用を持つことが示唆されている。一方で、PIP₂N モデルラットでは末梢神経の変性と同時に引き起こされる触刺激を痛みとして認識する機械的アロディニアが、神経の形態改善に伴って抑制されることが明らかになっている [23]。また、神経変性が惹起される際に認められる神経組織内におけるマクロファージの浸潤による神経炎症を抑制することで神経変性が抑制できることも報告されており [24]、PIP₂N の発現に対する炎症反応の関与が示唆されている。ビンクリスチンはパクリタキセルと同様に、神経軸索への障害によって末梢神経障害を引き起こす抗がん薬である [25]。ビンクリスチン誘発末梢神経障害 (VIPN) モデルマウスにおいて、PIP₂N と同様に神経組織へのマクロファージの浸潤を起点とした炎症が神経変性を引き起こすことが報告されている [26]。さらに、VIPN モデルラットに対する $\alpha 1$ 遮断薬プラゾシンの投与が、痛覚過敏を抑制することが明らかとなっている [27]。以上のように、神経の炎症や神経軸索への作用によって末梢神経障害が引き起こされる点でパクリタキセルとビンクリスチンは類似しており、VIPN に対して抑制作用を示す $\alpha 1$ 遮断薬が PIP₂N に対しても有効である可能性がある。

また一方で、PIP₂N の抑制薬に関する基礎研究は近年、世界中で行われるようになってきた。本研究開始時である 2021 年時において、過去 5 年間で PIP₂N 動物モデルに対して抑制

効果を示した薬剤・物質に関する論文は PubMed 上で 258 報が報告されていたが、そのうちヒトでの安全性が確立している既承認医薬品は 40 種類のみであり、さらに臨床研究へ進みその有効性が確認されたものは皆無であった [28]。つまり、基礎研究で成果が上がっても臨床研究へ展開ができていない状況である。研究成果を臨床研究や応用へ展開するためには神経障害抑制薬の候補としては安全な既承認薬であること、しかも臨床研究の第一段階である後方視的研究が展開できるよう臨床現場で広く使用されている薬剤であることが重要である。タムスロシンやドキサゾシンなどの $\alpha 1$ 遮断薬は前立腺肥大症や高血圧に対して多くの患者への使用実績があり、比較的副作用が少ない安全な既承認医薬品である。そこで本章においては、PIP₂N 抑制候補薬として $\alpha 1$ 遮断薬に着目し、その有効性を検討することとした。

PIP₂N 抑制効果の評価方法として、脊髄後根神経節 (DRG) 培養細胞を用いた *in vitro* での評価 [29] と、パクリタキセルの反復投与による神経障害モデルラットを用いた *in vivo* での評価方法が確立されているため [23,30]、本研究においても同様の方法で評価した。培養 DRG 細胞に神経成長因子 (NGF) を処置するとチロシンキナーゼの活性化を介したシグナル伝達の活性化により、神経様突起が伸長することが知られている [31]。この伸長した神経様突起がパクリタキセルやオキサリプラチンなどの神経障害を引き起こす抗がん薬処置により短縮されることから、末梢神経障害における神経軸索障害を簡易的に評価する方法として用いることが可能である。本検討では、DRG 培養細胞の代替として神経細胞の機能や構造評価などを目的に利用されている F11 細胞 (ラット由来 DRG とマウス由来神経芽細胞腫の融合細胞) を用いた [32]。PIP₂N 動物モデルにおいて、臨床で多く見られるしびれを評価する方法は確立されておらず、機械的アロディニアを von Frey test を用いて評価する方法が一般に用いられる [33]。PIP₂N モデルラットはパクリタキセルの週 1 回 4 週間連続投与により作成され、ほとんどのラットにおいて機械的アロディニアが発現する [23,30]。また、PIP₂N の発現機序として軸索障害や髄鞘障害が起きることが知られている [34]。軸索障害と髄鞘障害などの神経組織障害について、神経組織染色試料を円形度 (circularity) や g-ratio といった指標を用いて評価することが可能である [35,36]。円形度は神経軸索の断面積及び断面周長の比によって真円に対する歪みを評価したものであり、神経軸索障害の指標となる。また、g-ratio は神経線維径に対する軸索径の比を意味し、髄鞘障害を評価に用いることができる。

一方で、これまでの基礎研究において PIP₂N に対して有効性を示す薬剤は数多く報告されているが、臨床での有効性に関して十分なエビデンスは確立されていない。近年、薬剤性副作用データベースが整備されており、ヒトにおける医薬品の有効性や安全性を評価することが容易になった。大規模有害事象データベースである FAERS (FDA 医薬品有害事象データベース) は、世界各国から 5,000 万件以上の有害事象が登録されたリアルワールドデータベースであり、医療専門家や患者、製薬企業など様々な関係者により報告された副作用データが集約されている。このデータベースから、使用医薬品および有害事象とその転

帰、報告者や患者情報などについての情報が得られるため、医薬品の有害事象研究やドラッグリポジショニング研究に応用が可能である。さらに、詳細な医療情報を厳密に解析するには、臨床研究の実施が有用である。前向き介入研究を行うには多大な費用と時間を要するが、診療録情報を基本とした過去起点コホート研究であれば、低コストかつ比較的短期間で実施可能である。

本章では基礎研究、データベース解析および過去起点コホート研究による研究手法を用いて多角的に $\alpha 1$ 遮断薬による PIPN 抑制効果について評価を行った。

2 方法

2-1 細胞モデルを用いたパクリタキセルによる神経線維障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬の影響評価

2-1-1 細胞培養

F11 細胞は DS メディカル株式会社（大阪）より購入し、2 mM L-グルタミン、100 Unit/mL ペニシリン、100 $\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン、10%ウシ胎児血清（FBS）を含有する DMEM 培地（Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA）中で 37°C、5% CO₂ の条件下で培養した。

2-1-2 細胞への薬物処置

F11 細胞は 24 ウェルプレート（Thermo Fisher Scientific Inc.）に 2.0×10^4 個/well で播種し、100 nM NGF（富士フイルム和光純薬株式会社、大阪）を 96 時間添加することで神経様突起を伸長させた。その後 60 nM パクリタキセル（沢井製薬株式会社、大阪）及び 20 μM , 50 μM , 100 μM , 200 μM のタムスロシン（東京化成工業株式会社、東京）を処置した。

2-1-3 神経様突起長の測定

薬剤処置し、24 時間培養後、死細胞をトリパンブルー（Gibco BRL, NY, USA）で染め分け、光学顕微鏡で観察した。トリパンブルーで染色されていない生細胞のみを対象に突起の長さを測定した。突起長の測定には ImageJ（ver.1.53; Wayne Rasband, National Institutes of Health, MD, USA）を用いた。薬剤無処置群の突起長に対する比を用いて評価を行った。

2-1-4 統計処理

データは平均値 $\pm$ 標準誤差で示した。統計学的解析には JMP14 ソフトウェア（SAS Institute Inc. NC, USA）を用いた。多群間比較は一元配置分散分析（one-way ANOVA）後、Tukey-Kramer test により検定を行った。5%未満（ $P < 0.05$ ）の危険率を有意差とみなした。

2-2 動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の反復投与が PIPN の発症に与える影響の評価

2-2-1 実験動物

PIPN に対する効果検討には、体重 200-250 g の雄性 Sprague-Dawley 系ラット（日本エスエルシー、静岡）を用いた。ラットは恒温・恒湿および明暗 12 時間周期（明期 7:00-19:00）の条件下で飼育した。固形飼料及び水は自由に摂取できるようにした。なお、動物実験は九州大学動物実験規則及び関連法規・規則、ARRIVE ガイドラインを準拠し、九州大学動物実験委員会の承認を得て行った。

2-2-2 薬剤投与と動物実験スケジュール

パクリタキセル（沢井製薬株式会社）6 mg/kg を週に 1 回、4 週間連続で腹腔内投与した。ドキサゾシン 30 mg/kg およびタムスロシン 0.4 mg/kg、ナフトピジル 20 mg/kg、シロドシン 0.2 mg/kg（いずれも東京化成工業株式会社）は 0.5%メチルセルロース水溶液で懸濁し、週に 5 回経口投与した。各週に体重測定を行い、von Frey test で行動学的評価を行った。また、坐骨神経のトルイジンブルー染色により神経組織学的評価を行った。

2-2-3 von Frey test

機械的アロディニアの指標として実施した。試験 30 分前よりラットを金網の上に置き、十分に順化させた。その後、金網の下よりラット左右後肢の足底部に von Frey フィラメント（Aesthesio®; DanMic Global, LLC, San Jose, CA, USA）を押し当て、1 回につき 6 秒ずつ反応を観察した。測定は up-down 法を用い、ラットが疼痛関連反応を示すフィラメント強度を逃避反応閾値として記録した。

2-2-4 トルイジンブルー染色

組織学的評価として神経軸索変性について評価した。薬物投与 4 週後のラットより坐骨神経を採取し、2%グルタルアルデヒドを含有する 0.1 M リン酸バッファー（pH7.4、4℃）で 4 時間固定した。8%スクロース溶液で置換しエポン包埋後、薄切しトルイジンブルー染色した。坐骨神経断面の染色像を、画像解析ソフト ImageJ version 1.53 を用いて解析した。神経軸索障害の指標として円形度（circularity）を用い、以下の（1）式より算出した。

$$\text{Circularity of axon} = \frac{4\pi S}{l^2} \quad (1)$$

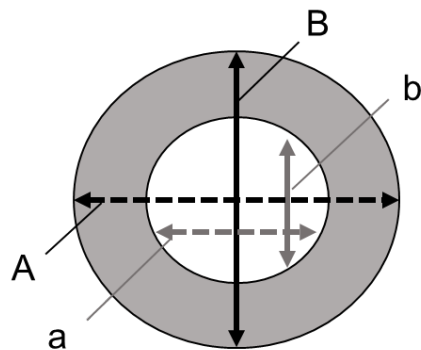
上記式において S : 軸索の断面積、l : 円周 を表す。

また、g-ratio、ミエリン鞘厚を髄鞘障害の指標として、それぞれ以下の（2）（3）式より算出した。

$$g\text{-ratio} = \frac{a+b}{A+B} \quad (2)$$

$$\text{Myelin thickness}(\mu\text{m}) = \frac{(A-a)+(B-b)}{4} \quad (3)$$

上記式において a:長径の内径, b:短径の内径, A:長径の外径, B:短径の外径 を表す。



神経断面のイメージ図（灰色：髄鞘、白色：軸索を表す）

2-2-5 統計処理

第 1 章 2-1-4 統計処理と同様である。

2-3 動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の単回投与が PIPN に与える影響の評価

2-3-1 薬剤投与と実験スケジュール

機械的アロディニアに対するドキサゾシンおよびタムスロシンの鎮痛作用を評価するため、ラットにパクリタキセル（6 mg/kg）を週 1 回 4 週連続で腹腔内投与し、機械的アロディニアの発現が確認されたラットについて von Frey test を行った。ドキサゾシン（30 mg/kg）およびタムスロシン（0.4 mg/kg）を 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁し、パクリタキセル投与によるアロディニア発現後に単回経口投与した。試験は薬物投与前 30、60、90、120 分後に行った。

2-3-2 統計処理

第 1 章 2-1-4 統計処理と同様である。

2-4 大規模有害事象データベース FAERS を用いた $\alpha 1$ 遮断薬の有効性評価

2-4-1 データの抽出と解析

PIPН に対する $\alpha 1$ 遮断薬の有効性検討のため、2004 年から 2020 年の期間内の FAERS の報告データを対象に、CzeekV Pro（Version 5.0.32、株式会社インテージヘルスケア、東京、日本）を用いてデータを抽出した。対象期間内に登録されていた有害事象レポート 13,829,818 件のうち、パクリタキセルを使用していた有害事象レポート 71,351 件を調査対象とした。そして、 $\alpha 1$ 遮断薬を対象に、それぞれの薬剤を併用している場合と併用していない場合における PIPN の報告数、報告率、報告オッズ比（reporting odds ratio: ROR）を算出した。ただし、パクリタキセルの使用症例において末梢性ニューロパチー（peripheral neuropathy）、末梢性感覚ニューロパチー（peripheral sensory neuropathy）、末梢性感覚運動ニ

ユーロパチー（peripheral sensorimotor neuropathy）のいずれかが報告されているものを PIPN の報告があると定義した。ROR と 95%信頼区間（confidence interval: CI）は以下の（4）（5）の式より算出した。

$$ROR = \frac{n11/n21}{n12/n22} \quad (4)$$

$$95\%CI = \exp \left[\log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{n11} + \frac{1}{n12} + \frac{1}{n21} + \frac{1}{n22}} \right] \quad (5)$$

なお、上記式において n11 は併用薬を使用して PIPN の報告があったレポート数、n12 は併用薬を使用して PIPN の報告がなかったレポート数、n21 は併用薬を使用せず PIPN の報告があったレポート数、n22 は併用薬を使用せず PIPN の報告がなかったレポート数を表す。

2-4-2 統計処理

統計学的解析には JMP14 ソフトウェアを使用した。それぞれのデータはカイ二乗検定で検定を行った。また、各項目のレポート数が 5 未満の場合は Yates 補正を行った。5%未満（ $P < 0.05$ ）の危険率を有意差とみなした。

2-5 PIPN に対する $\alpha 1$ 遮断薬の有効性に関する臨床研究

2-5-1 研究デザインと母集団

本過去起点コホート研究では、 $\alpha 1$ 遮断薬が PIPN の発症および PIPN によるパクリタキセルの投与中止に及ぼす影響を検討した。患者データは、2013 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までに九州大学病院でパクリタキセルまたはアルブミン懸濁型パクリタキセルを含むレジメンによる治療を開始した 18 歳以上の患者の診療録から得た。一般的に、女性では末梢神経障害を発現する白金系抗がん剤を併用する TC 療法による治療を受けた症例数が多いこと、 $\alpha 1$ 遮断薬は男性特有の疾患である前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して適応がある医薬品が多いことなどの理由から、本検討では対象患者から女性を除外し、男性患者に限定した。なお、本検討は、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報保護に関する法律」を遵守し、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：22007-00、承認日 2022 年 4 月 12 日）。

2-5-2 患者の分類

患者はパクリタキセル治療開始時に経口選択的 $\alpha 1$ 遮断薬であるドキサゾシン、ナフトピジル、プラゾシン、シロドシン、タムスロシン、テラゾシン、ウラピジルを服用している

かどうかで分類した。非選択的 α 遮断薬または $\alpha\beta$ 遮断薬の使用者は、 $\alpha 1$ 遮断薬の使用者と定義しなかった。

2-5-3 患者背景

$\alpha 1$ 遮断薬併用群と非併用群で患者背景を比較した。比較項目は、これまでに報告されている PIPN のリスク因子 [37-41] に基づいて設定した。具体的には、年齢、BSA（体表面積）、CCr（クレアチニンクリアランス）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、がん種、化学療法レジメン、糖尿病の既往歴の有無を含めた。上記のデータはパクリタキセル治療開始直前の情報を収集した。なお、BSA は身長と体重より Du Bois 式にて、CCr は血清クレアチニン値と体重、年齢より Cockcroft-Gault 式にて推算した値を用いた。

2-5-4 評価項目の解析

主要評価項目は、PIPN の発症（any grade）および PIPN によるパクリタキセル治療中止とした。副次的評価項目は、PIPN の発症（grade2 以上および grade3 以上）とした。これらのイベントの有無はカルテから調査し、発生時のパクリタキセルの累積投与量を合わせて調査した。神経障害のグレードは、カルテに医師または薬剤師によるグレード評価があればその評価を用い、グレード評価がない場合はカルテの記載から CTCAE（有害事象に関する共通用語基準）ver. 4 に基づいて評価した。調査対象期間中に転院により追跡不能となった患者、またはその他の理由でパクリタキセルを中止した患者は打ち切り例とし、打ち切り時の累積投与量を調査した。これらの情報から Kaplan-Meier 曲線（X 軸：パクリタキセルの累積投与量、Y 軸：これらの事象の累積発生率）を作成し、 $\alpha 1$ 遮断薬併用群と非併用群でログランク検定により比較を行った。また、Cox 比例ハザード解析を行い、ハザード比を算出した。Cox 比例ハザード解析では、PIPN に影響を及ぼすと報告されている因子（年齢、レジメン、糖尿病の既往歴）を共変量として組み込んだ [37-39]。年齢は 65 歳以上を高年齢、65 歳未満を若年に分類した。また、レジメンは神経障害の発症に影響を及ぼす白金系抗がん薬を併用する TC 療法（パクリタキセル＋カルボプラチンの併用療法）とその他のレジメンに分類した [38]。副次的評価項目である PIPN の発症（grade2 以上および grade3 以上）も同様の方法で解析を行った。

2-5-5 統計処理

患者背景のうち、がん種とレジメンは名義データであり、カイ二乗検定を用いた。一方、年齢、BSA、CCr、ALT、AST は連続データでノンパラメトリックデータであり、Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。すべての解析は StatView-J 5.0（Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA）を用い、統計的有意水準は $P=0.05$ とした。

3 結果

3-1 細胞モデルを用いたパクリタキセルによる神経線維障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬の効果

F11 細胞において、NGF による神経様突起の長さは、パクリタキセルの 24 時間処置により有意に短縮した (Fig. 1-1; $P < 0.01$)。また、タムスロシンを共処置すると濃度依存的な改善傾向が見られ、200 μM タムスロシン処置群において、パクリタキセルによる神経突起長の短縮が有意に改善した (Fig. 1-1; 200 μM , $P < 0.05$)。

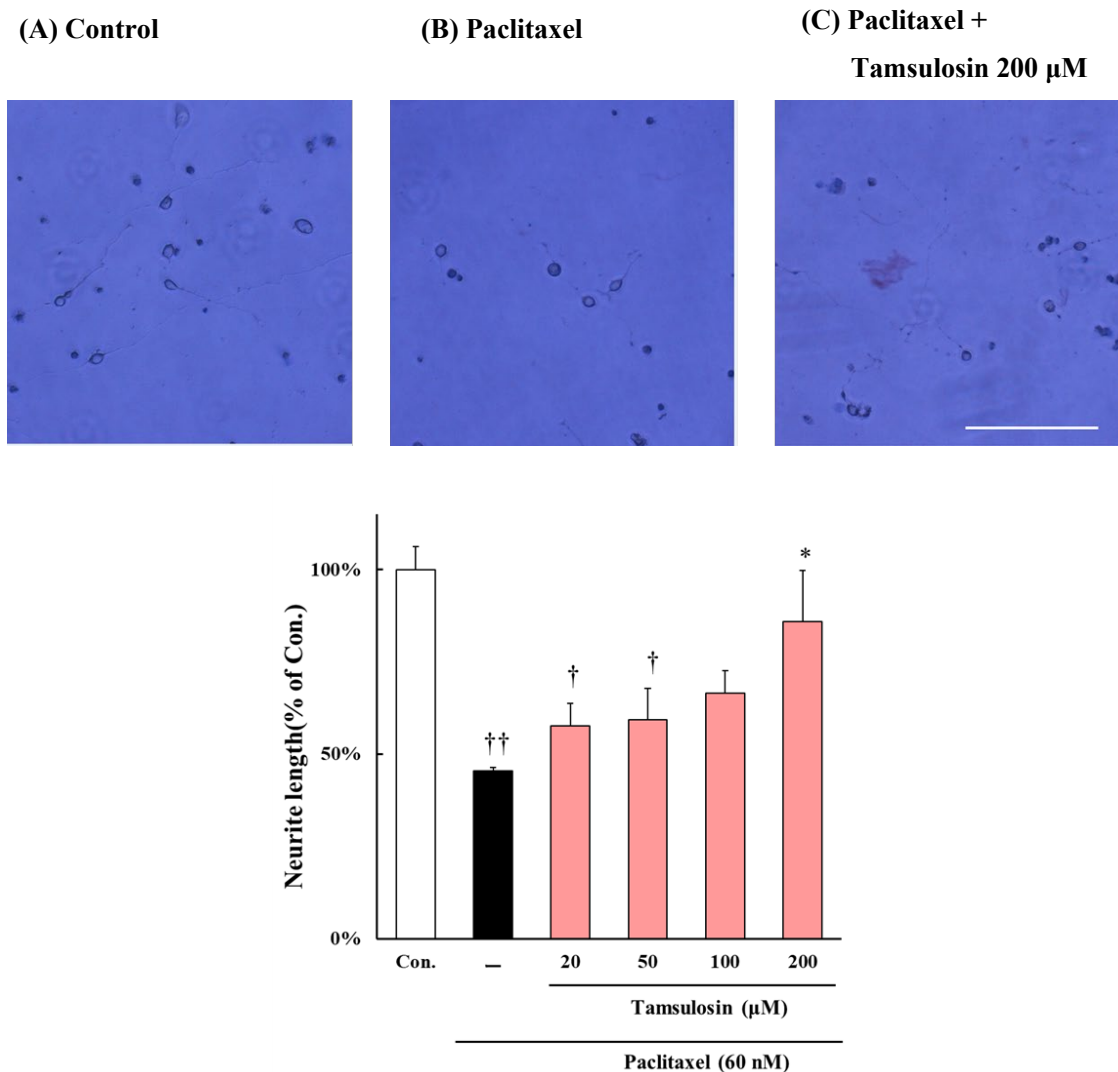
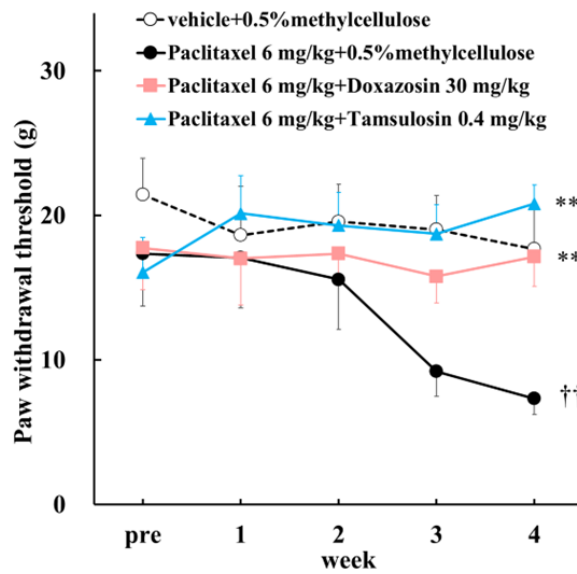


Fig. 1-1. Effect of tamsulosin on neurite degeneration induced by paclitaxel in F11 cell. Images (A-C) were magnified 40x (bar = 25 μm). Mean $\pm$ S.E.M. ($n=4$), †† $P < 0.01$, † $P < 0.05$ vs Con., * $P < 0.05$ vs paclitaxel monotherapy, One-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test.

3-2 動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の反復投与が PIPN の発症に与える影響の評価

パクリタキセル (6 mg/kg) の反復投与は投与開始 4 週目で反応閾値の有意な低下を引き起こした (Fig. 1-2A; week4, $P < 0.01$, Fig. 1-2B; week4, $P < 0.05$)。タムスロシン (0.4 mg/kg) およびドキサゾシン (30 mg/kg) の反復投与はパクリタキセルによる反応閾値の低下を有意に抑制した (Fig. 1-2A; week4, $P < 0.01$)。また、パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬の有効性がクラスエフェクトによるものか明らかにするためにシロドシンおよびナフトピジルの有効性も同様に検討した。シロドシン (0.2 mg/kg) およびナフトピジル (20 mg/kg) の反復投与も同様にパクリタキセルによる反応閾値の低下を有意に抑制した (Fig. 1-2B; week4, $P < 0.05$)。

(A) Doxazosin and tamsulosin



(B) Naftopidil and silodosin

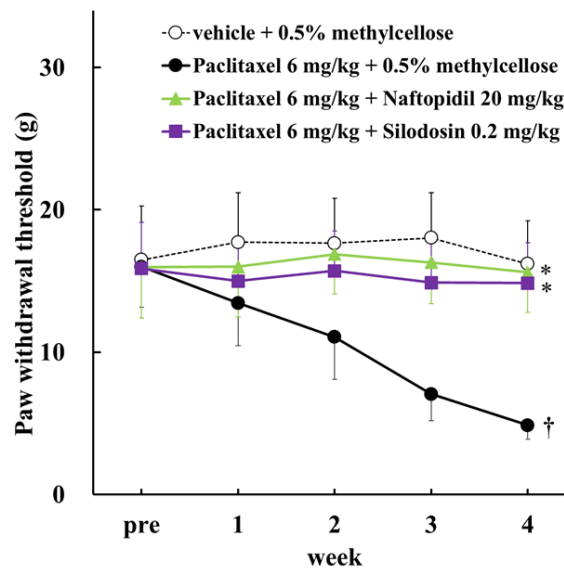


Fig. 1-2. Effects of doxazosin, tamsulosin, naftopidil and silodosin on mechanical allodynia induced by paclitaxel in SD rats. Paclitaxel (6 mg/kg) was administered intraperitoneally once weekly for 4 weeks. Doxazosin (30 mg/kg), tamsulosin (0.4 mg/kg), naftopidil (20 mg/kg) and silodosin (0.2 mg/kg) were administered orally 5 times a week for 4 weeks. von Frey test was performed before the first drug administration (pre) and once a week. Threshold values were mean $\pm$ S.E.M. (n=6-8), $\dagger\dagger P < 0.01$, $\dagger P < 0.05$ vs vehicle + 0.5% methylcellulose, $**P < 0.01$, $*P < 0.05$ vs paclitaxel + 0.5% methylcellulose, One-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test.

3-3 動物モデルを用いたパクリタキセルによる神経組織障害に対する $\alpha 1$ 遮断薬反復投与の効果

Fig. 1-3A は、ラットの坐骨神経組織をトルイジンブルーで染色した断面像で、青く染色された部分がミエリン鞘、その内側の白い部分が軸索である。軸索障害は円形度を用いて評価した。パクリタキセル単独投与群では神経軸索の円形度の有意な低下が認められ (Fig. 1-3B, $P < 0.01$)、ドキサゾシンまたはタムスロシン併用群ではパクリタキセルによる円形度の低下が有意に抑制された (Fig. 1-3B)。髄鞘障害は g -ratio とミエリン鞘厚を用いて評価した。パクリタキセル単独投与群では g -ratio の有意な上昇とミエリン鞘厚の有意な減少が認められ ($P < 0.01$, Fig. 1-3CD)、ドキサゾシンまたはタムスロシン併用群ではこれらが有意に抑制された (Fig. 1-3CD, $P < 0.01$)。

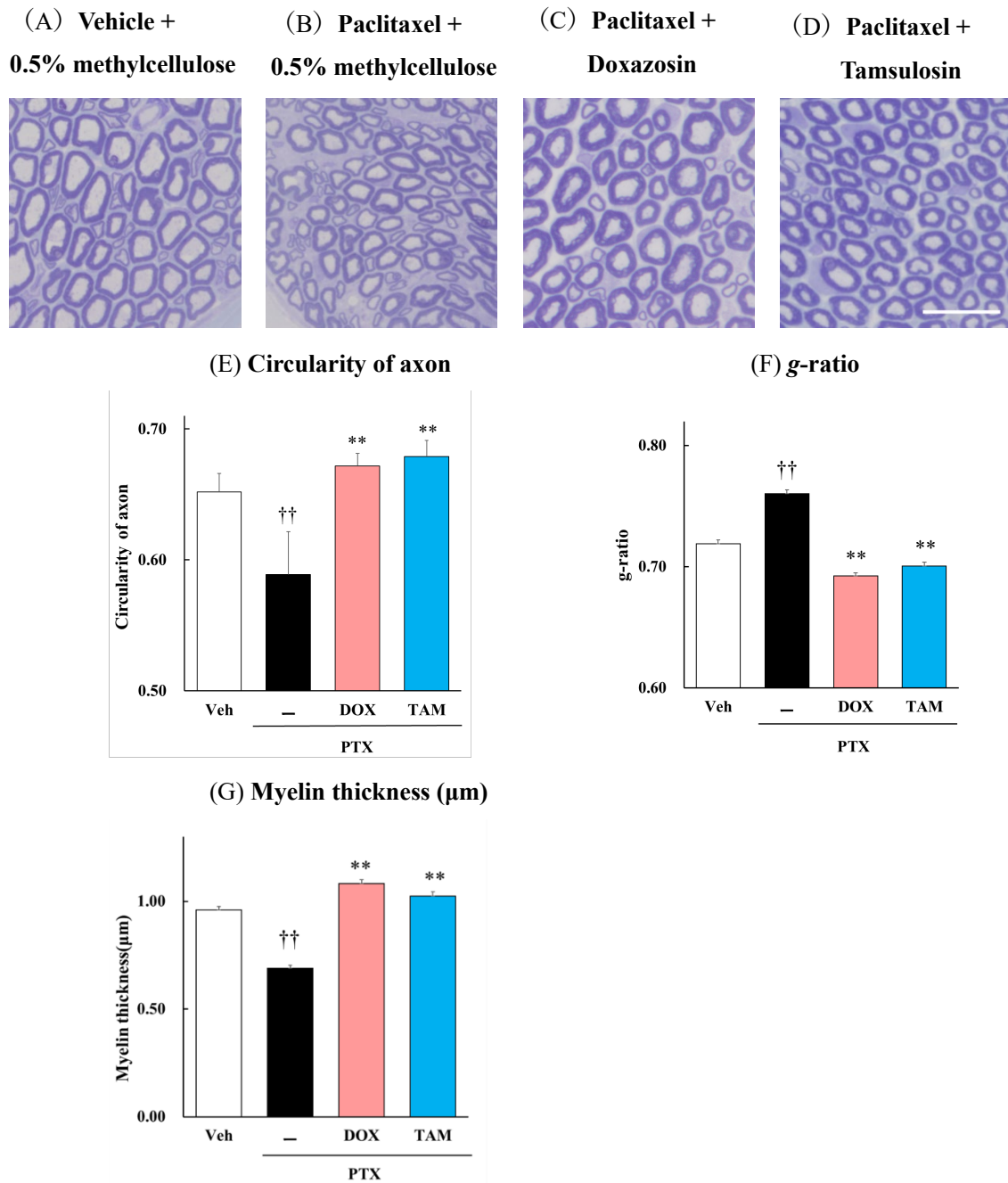


Fig. 1-3. Effects of doxazosin (DOX) and tamsulosin (TAM) on axonal degeneration and myelin sheath injury of the sciatic nerve induced by paclitaxel (PTX) in rats. Sciatic nerve was harvested on day 28 and stained with toluidine blue. Images (A-D) were magnified 40x (bar = 25 μ m). Circularity of axon (E), g-ratio (F), and myelin thickness (G) were analyzed using ImageJ 1.53 software. These results were expressed as mean $\pm$ S.E.M. (n=4), $\dagger\dagger P < 0.01$ vs vehicle + 0.5% methylcellulose, $**P < 0.01$ vs paclitaxel + 0.5% methylcellulose, One-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test.

3-4 動物モデルを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の単回経口投与が PIPN に与える影響の評価

PIPN モデルラットに対する、ドキサゾシン (30 mg/kg) およびタムスロシン (0.4 mg/kg) の単回経口投与は、パクリタキセル誘発の機械的アロディニアを改善しなかった (Fig. 1-4)。

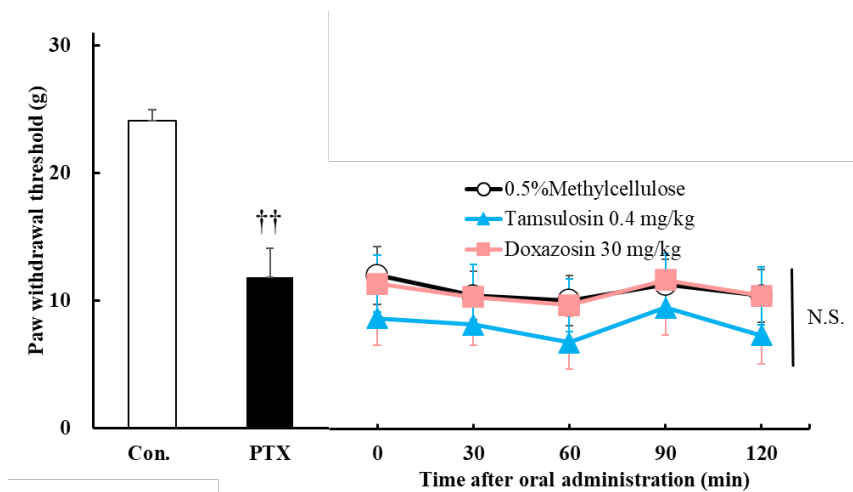


Fig. 1-4. Effects of single administration of doxazosin and tamsulosin on developed paclitaxel-induced mechanical allodynia in the von Frey test. Paclitaxel (6 mg/kg) was administered intraperitoneally once weekly for 4 weeks. Doxazosin (30 mg/kg) and tamsulosin (0.4 mg/kg) were administered orally as a single dose after the development of allodynia due to paclitaxel administration. Threshold values were determined to be mean $\pm$ S.E.M. ($n = 8$). $\dagger\dagger P < 0.01$ vs Con, Student's t test.

3-5 大規模有害事象データベースを用いた $\alpha 1$ 遮断薬の有効性検討

PIP_N の抑制候補薬として着目した $\alpha 1$ 遮断薬の有効性について、FAERS 解析を行った結果を Table 1-1 に示す。PIP_N の ROR [95%CI] はタムスロシンを併用した場合、0.21 [0.08-0.56] , P=0.001、ドキサゾシンを併用した場合、0.41 [0.10-1.65] , P=0.288 であった。さらに、いずれの $\alpha 1$ 遮断薬を併用している患者では、PIP_N の報告率が有意に少なかった (ROR [95%CI] = 0.32 [0.17-0.60] , P<0.001)。

Table 1-1. PIPN reporting rates and ROR (α 1 antagonist) in FAERS

Drug	Drug+		Drug-		PIPn reporting rate		ROR (95%CI)	P value
	PIPn+	PIPn-	PIPn+	PIPn-	Drug + group	Drug- group		
Tamsulosin	4	394	3,264	67,689	1.01%	4.60%	0.21 (0.08-0.56)	0.001
Doxazosin	2	102	3,266	67,981	1.92%	4.58%	0.41 (0.10-1.65)	0.288
Silodosin	1	45	3,267	68,038	2.17%	4.58%	0.46 (0.06-3.36)	0.669
Terazosin	4	35	3,264	68,048	10.26%	4.58%	2.38 (0.85-6.71)	0.189
Alfuzosin*	0	26	3,268	68,083	0.00%	4.58%	N.A.	0.517
Urapidil	0	21	3,268	68,083	0.00%	4.58%	N.A.	0.630
Naftopidil	0	12	3,268	68,083	0.00%	4.58%	N.A.	0.945
Prazosin	0	12	3,268	68,083	0.00%	4.58%	N.A.	0.945
Any selective α1 antagonist	10	647	3,258	67,436	1.52%	4.58%	0.32 (0.17-0.60)	<0.001

Drug+'' and 'Drug-' indicate concomitant use of α 1 inhibitors, and 'PIPn+' and 'PIPn-' indicate paclitaxel-induced peripheral neuropathy.

*Non-approved drugs in Japan

3-6 PIPN に対する $\alpha 1$ 遮断薬の抑制効果に関する臨床研究

3-6-1 患者の背景的特徴

本研究のコンソート図を Fig. 1-5 に示す。2013 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までに、1,886 人の患者がパクリタキセルまたはアルブミン懸濁型パクリタキセルによる化学療法を受けた。女性患者を除いた 673 人の男性患者のうち、55 人が $\alpha 1$ 遮断薬を併用していた。

本調査における $\alpha 1$ 遮断薬の内訳を Table 1-2 に示す。 $\alpha 1$ 遮断薬併用群では、タムスロシンの使用頻度が最も高く、次いでシロドシンが高かった。患者の背景的特徴を Table 1-3 に示すが、年齢は $\alpha 1$ 遮断薬非併用群と比較して、 $\alpha 1$ 遮断薬併用群で有意に高かった ($P < 0.001$)。BSA、CCr、ALT、AST には有意差は見られなかった (それぞれ $P=0.303$ 、 0.078 、 0.955 、 0.612)。糖尿病の既往率においても 2 群間に有意な差は見られなかった ($P=0.470$)。本検討における対象患者の多くは膵がん、非小細胞肺癌、胃がんであり、食道がんや乳がんなどの他のがん患者は少数であったが、これらのがん種の割合に関して、2 群間に有意な差は見られなかった ($P=0.300$)。また、患者は wPTX 療法 (weekly パクリタキセル)、TC 療法 (パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法) $\pm$ Bev 療法 (ベバシズマブ)、GEM + nabPTX 療法 (ゲムシタビンとアルブミン結合パクリタキセルの併用療法)、PTX + RAM 療法 (パクリタキセルとラムシルマブの併用療法)、PTX + Cmab 療法 (パクリタキセルとセツキシマブの併用療法) のいずれかで治療を受け、その割合は 2 群間で有意な差は見られなかった ($P=0.440$)。

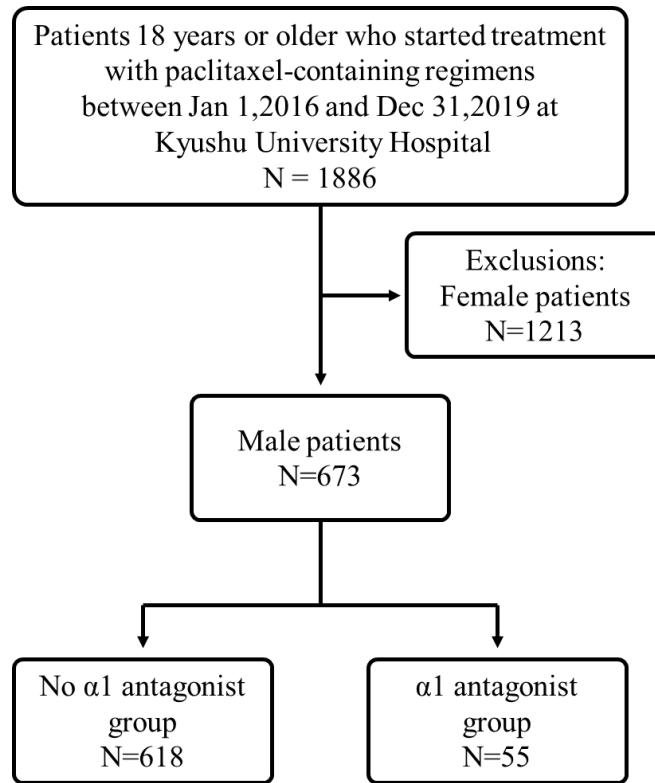


Fig. 1-5. Consort diagram of this study

Table 1-2. Various α1-receptor antagonist used

α1-receptor antagonist: N (%)	with α1-receptor antagonist N=55
Tamsulosin	21 (38.2%)
Silodosin	20 (36.4%)
Naftopidil	10 (18.2%)
Doxazosin	3 (5.5%)
Urapidil	1 (1.8%)
Prazosin	0 (0.0%)
Terazosin	0 (0.0%)

Table 1-3. Clinical and demographic characteristics of patients with and without $\alpha 1$ -receptor antagonist administration

Characteristics	Without $\alpha 1$ -receptor antagonist N=618	With $\alpha 1$ -receptor antagonist N=55	<i>P</i> value
Age: median (min - max)	65 (20 - 85)	72 (54 - 84)	< 0.001 ^a
BMI(kg/m ²) : median (min - max)	21.03 (13.96 - 36.91)	21.81 (15.56 - 28.02)	0.166 ^a
BSA (m ²): median (min - max)	1.64 (1.28 - 2.17)	1.62 (1.34 - 1.99)	0.303 ^a
CCr (mL/min): median (min - max)	76.7 (6.5 - 302.6)	70.0 (21.6 - 151.3)	0.078 ^a
ALT (IU/L): median (min - max)	17 (3 - 369)	16 (3 - 139)	0.955 ^a
AST (IU/L): median (min - max)	22 (8 - 234)	24 (12 - 97)	0.612 ^a
Diabetes mellitus: N (%)	206 (33.3%)	21 (38.2%)	0.470 ^b
Cancer type: N (%)			0.300 ^b
Pancreatic	196 (31.7%)	20 (37.0%)	
Non-small cell lung	163 (26.4%)	12 (22.2%)	
Gastric	98 (15.9%)	10 (18.5%)	
Esophageal	63 (10.2%)	1 (1.8%)	
Breast	2 (0.3%)	0 (0.0%)	
Others	96 (15.5%)	12 (22.2%)	
Chemotherapy regimen: N (%)			0.440 ^b
GEM + nabPTX	202 (32.7%)	24 (43.6%)	
wPTX	179 (29.0%)	12 (21.8%)	
TC or TC + Bev	151 (24.4%)	10 (18.2%)	
wPTX + RAM	49 (7.9%)	5 (9.1%)	
PTX + Cmab	37 (6.0%)	4 (7.3%)	

^a Mann-Whitney's U-test ^b χ^2 test,. BSA, body surface area; CCr, creatinine clearance; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase, wPTX, weekly paclitaxel; GEM + nabPTX, gemcitabine + albumin bound paclitaxel; TC, paclitaxel + carboplatin; Bev, bevacizumab; RAM, ramucirumab; Cmab, cetuximab.

3-6-2 α1 遮断薬の有効性

3-6-2a 主要評価項目の解析

全調査期間中に PIPN (any grade) が発現した患者の割合は、α1 遮断薬非併用群で 37.4% (231/618 例)、α1 遮断薬併用群で 20.0% (11/55 例) であった (Table 1-4、 $P=0.010$ 、カイ二乗検定)。パクリタキセルの累積投与量 500 mg/m²、1,000 mg/m²、1,500 mg/m² における PIPN の累積発現率は、α1 遮断薬非併用群と併用群で、それぞれ 27.2%対 10.5%、49.1%対 34.3%、63.0%対 50.7%であり、α1 遮断薬併用群で有意に低かった (Fig. 1-6A、 $P=0.043$ 、ログランク検定)。年齢、レジメンおよび糖尿病の既往歴を共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析では、PIPN (any grade) の累積発現率は α1 遮断薬併用群で少ない傾向にあった (Fig. 1-6A、HR [95%CI] = 0.567 [0.309-1.043]、 $P=0.068$)。

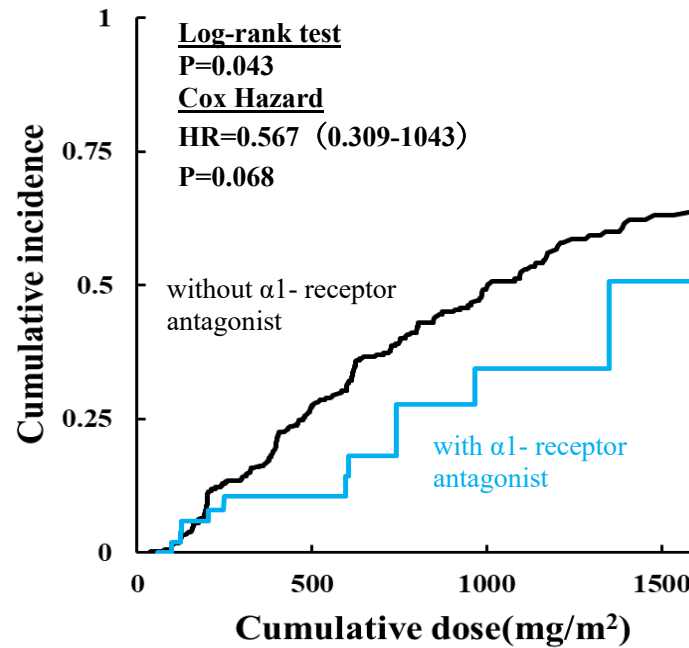
また、パクリタキセルの累積投与量 500 mg/m²、1,000 mg/m²、1,500mg/m² における PIPN によるパクリタキセル治療中止の累積発現率は、α1 遮断薬非併用群と併用群で、それぞれ 0.9%対 0.0%、4.3%対 0.0%、7.4%対 0.0%であったが、2 群間に有意な差は見られなかった (Fig. 1-6B、HR [95%CI] = 1.006 [0.234-4.324]、 $P=0.994$)。

Table 1-4. PIPN occurrence (any grade) during the entire study period

Without α1-receptor antagonist N=618	With α1-receptor antagonist N=55	<i>P</i> value
231 (37.4%)	11 (20.0%)	0.010

χ² test.

(A) Occurrence of PIPN (any grade) / any $\alpha 1$ -receptor antagonist



(B) PTX discontinued due to PIPN / any $\alpha 1$ -receptor antagonist

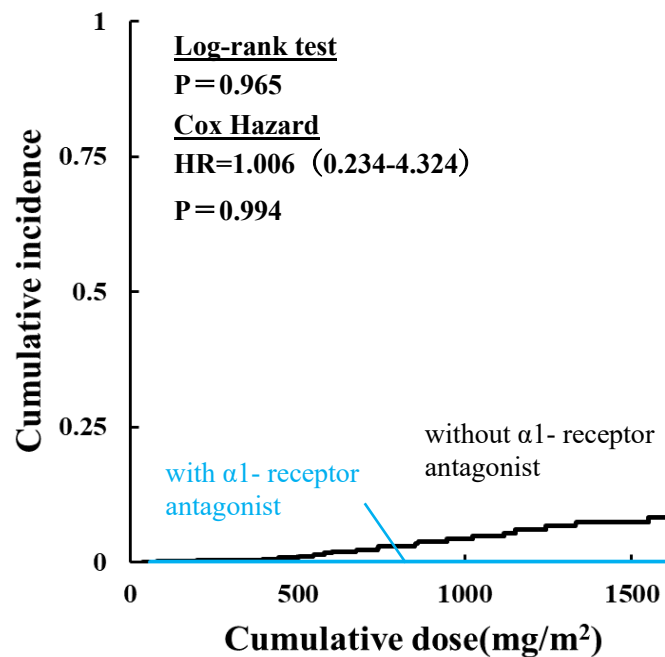
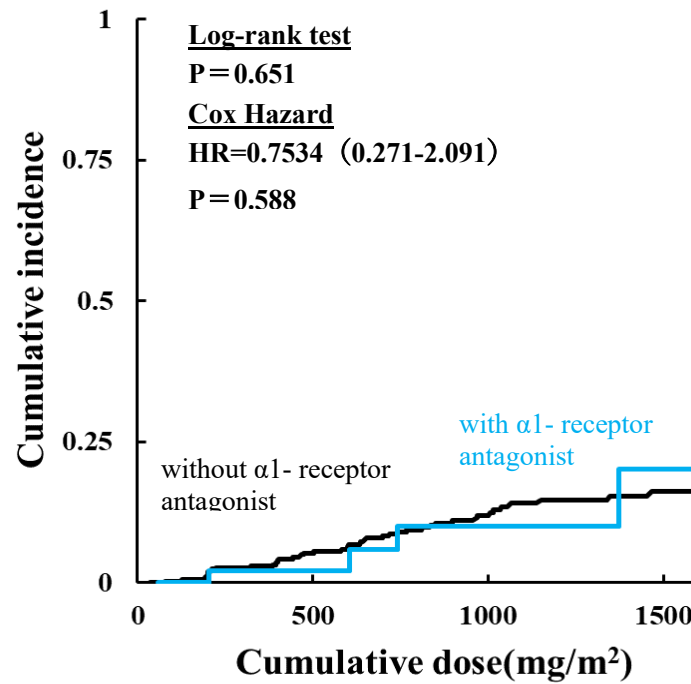


Fig. 1-6. Cumulative incidence of any grade paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIPN) (A) and paclitaxel (PTX) discontinuation due to PIPN (B). Kaplan-Meier curves of cumulative incidence were generated for the $\alpha 1$ -receptor antagonist group and no $\alpha 1$ -receptor antagonist groups. Cox proportional hazards analysis was performed incorporation age, regimen and complications of diabetes mellitus as covariates.

3-6-2b 副次的評価項目の解析

パクリタキセルの累積投与量 500 mg/m²、1,000 mg/m²、1,500 mg/m²における PIPN (≧ grade2) の累積発現率は、α1 遮断薬非併用群と併用群で、それぞれ 5.2%対 2.1%、11.9%対 10.0%、16.1%対 20.0%であったが、2 群間に有意な差は見られなかった (Fig. 1-7A、HR [95%CI] = 0.753 [0.271-2.091]、P=0.587)。また、パクリタキセルの累積投与量 500 mg/m²、1,000 mg/m²、1,500 mg/m²における PIPN (≧ grade3) の累積発現率は、α1 遮断薬非併用群と併用群で、それぞれ 0.5%対 0.0%、2.7%対 0.0%、4.7%対 0.0%であったが、2 群間に有意な差は見られなかった (Fig. 1-7B)。

(A) Occurrence of PIPN ($\geq$ grade2) / any α 1-receptor antagonist



(B) Occurrence of PIPN ($\geq$ grade3) / any α 1-receptor antagonist

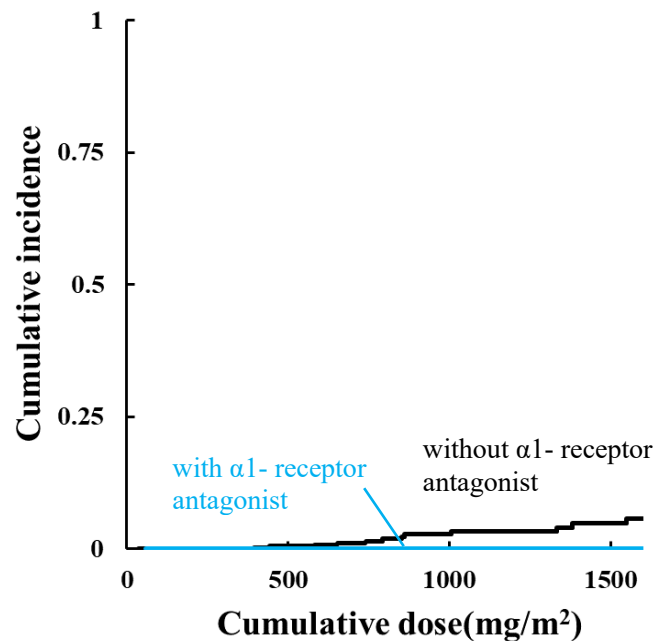


Fig. 1-7. Cumulative incidence of $\geq$ grade 2 paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIPN) (A), $\geq$ grade 3 PIPN (B). Kaplan-Meier curves of cumulative incidence were generated for the α 1-receptor antagonist group and no α 1-receptor antagonist group. Cox proportional hazards analysis was performed incorporating age, regimen and complications of diabetes mellitus as covariates.

4 考察

動物モデルを用いた検討において、使用したパクリタキセルの投与量（6 mg/kg）をヒトにおける臨床用量に換算すると 211 mg/m² 程度となる。臨床で使用されるパクリタキセルの投与量は 210 mg/m² であり、概ね妥当な用量であると考えられる。パクリタキセルの反復投与による機械的アロディニアの発現と、PIP₂N 抑制候補薬の効果を行動学的に評価した報告においても [23,30]、同程度の用量でパクリタキセルが投与されており、本検討で用いたパクリタキセルの投与量は PIP₂N の検討を行ううえで妥当であると考えられる。また、PIP₂N による痛みを von Frey 試験で評価した報告において、雌雄差はないことが示されており [42-44]、2018 年から 2022 年に PubMed に掲載されている報告で PIP₂N のモデル作成に関してオスの SD 系ラットの使用数が多かった [45]。これらのことから鑑みると、本研究に用いたオスの PIP₂N ラットモデルは適切であったと考えられる。

本研究で用いた PIP₂N モデルラットにおいて、タムスロシンまたはドキサゾシンの反復経口投与はパクリタキセルによる機械的アロディニアを有意に抑制した (Fig. 1-2A)。パクリタキセルによる機械的アロディニアの発症に神経軸索障害が直接関連していることが報告されているため [46]、坐骨神経組織の染色画像を用いて神経組織学的評価を行った。その結果、軸索障害および髄鞘障害が有意に抑制された (Fig. 1-3)。また、プロスタグランジン E₁ 製剤であるリマプロストは末梢血流を改善することでパクリタキセルによる痛みを一過性に緩和できることが報告されている [47]。 α ₁ 遮断薬は血管の α ₁ 受容体に作用し血管を拡張することで血流を改善するため、 α ₁ 遮断薬の鎮痛効果について検討した。PIP₂N モデルラットに対してドキサゾシンまたはタムスロシンを単回経口投与した結果、パクリタキセルによる機械的アロディニアに対して抑制効果を示さなかった (Fig. 1-4)。これらの結果から、 α ₁ 遮断薬による PIP₂N 抑制作用は、血流改善に伴う一過性の鎮痛効果ではなく、神経組織障害、特に軸索障害と髄鞘障害の抑制に起因することが示唆された。つまり、末梢神経障害の根本から予防ができる可能性が考えられる。

また、ラットモデルにおいて、ナフトピジルおよびシロドシンの反復投与も同様に、パクリタキセルによる機械的アロディニアを有意に抑制した (Fig. 1-2B)。ドキサゾシンなど 4 種の α ₁ 遮断薬において、パクリタキセルによる痛みの発現を有意に抑制することが示されたことから、PIP₂N 抑制効果は α ₁ 遮断薬のクラスエフェクトである可能性が高いことが示唆された。女性に対するタムスロシン、ナフトピジル、シロドシンの安全性は確立していないが、女性ではタムスロシン、ナフトピジル、シロドシン以外の α ₁ 遮断薬の検討が可能である。

パクリタキセルが神経組織障害を誘発するメカニズムは基礎研究によって一部明らかになってきている。パクリタキセルは微小管の脱重合を阻害することにより軸索障害と髄鞘形成不全を引き起こすため [26,34]、PIP₂N モデルラットでは神経線維の変形がみられる。本検討によって、タムスロシンおよびドキサゾシンがパクリタキセルによる神経線維の形態学的変化と痛みの発現を有意に抑制することが示唆された。また、パクリタキセルによ

る神経組織障害には、神経炎症が関与していることが報告されている [24]。神経炎症が誘導される詳細なメカニズムとして、パクリタキセルが DRG に発現している Toll-like 受容体 4 (TLR4) に作用し、その下流のシグナルである NF- κ B の活性化と単球走化性因子 (MCP-1) の発現亢進を引き起こすことがすでに知られている [48,49]。その結果、マクロファージなどの免疫細胞が DRG に浸潤し、IL-6 などの炎症性サイトカインが分泌されることによって、神経炎症が誘導されることが報告されている [24]。さらに、マクロファージや単球などの免疫細胞において、TLR4 を介するシグナル伝達は、 α 1 受容体の活性化によって正に調節されること、 α 1 遮断薬の処置により炎症性サイトカインの産生が抑制されることが報告されている [50]。また、マクロファージ細胞株を用いた検討で、選択的 α 1A および α 1B 遮断薬の曝露によって炎症性サイトカインの産生が有意に抑制されたことが報告されている [51]。タムスロシンは α 1A、 α 1D 選択的遮断薬であることを踏まえると、 α 1 遮断薬の作用点はマクロファージ上の α 1A であると考ええる。以上の報告内容を踏まえ、 α 1 遮断薬がマクロファージ上の α 1A 受容体を遮断し、炎症性サイトカインの産生を抑制することで、PIP_N の発現を抑制した可能性が考えられるが、詳細な機序を明らかにするためにはさらなる検討が必要である。

さらにドキサゾシンは投与後すぐにラットの中樞神経系を含む全身に分布することが報告されている [52]。したがって、 α 1 遮断薬は末梢神経の神経保護にも直接関与していると考ええる。

基礎研究のみならず、臨床応用に向けた更なるエビデンスを確立させるため、 α 1 遮断薬の有効性を大規模副作用データベース FAERS の解析と九州大学病院のカルテデータを用いた過去起点コホート研究により検討した。FAERS の解析において、パクリタキセルを使用した患者レポートでは、タムスロシンやいずれの α 1 遮断薬を併用している症例において末梢神経障害の報告が少ないことが明らかとなった。さらに、臨床過去起点コホート研究においても、 α 1 遮断薬併用群では非併用群に比較して PIP_N (any grade) の発症率が有意に低いことが明らかとなった。これらの結果は、動物モデルを用いた有効性の検討結果と一致しており、 α 1 遮断薬の PIP_N に対する新規予防薬としての可能性が基礎研究、大規模医療情報データベース解析研究、臨床研究いずれにおいても一貫して証明された。

一方で、本臨床研究において、 α 1 遮断薬併用群と非併用群で PIP_N (any grade) の発症率に有意差が見られたものの、PIP_N によるパクリタキセル治療中止率に有意差は見られなかった。本検討において、パクリタキセルの減量や中止の対象となる grade3 以上の PIP_N の発症割合は 7.9%であり、これは過去の報告の発症割合 (8.5%) と概ね一致している [53]。また、grade2 以上の PIP_N の発症率においても有意差は見られなかった。これらはおそらく、本検討が単一施設での研究であり、grade2 以上の PIP_N の発症および PIP_N による治療中止の症例数が少なかったためであると考えられる。より大規模な研究であれば、grade2 以上の PIP_N の発症および PIP_N による治療中止に対する α 1 遮断薬の効果をより詳細に検討できると考える。

また、本臨床研究では対象患者を男性患者に限定した。その理由としては、女性では白金系抗がん剤を併用する TC 療法による治療を受けた症例数が多かったこと、 $\alpha 1$ 遮断薬は男性特有の疾患である前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して適応がある医薬品が多いことなどが挙げられる。 $\alpha 1$ 遮断薬併用群と非併用群で患者背景が大きく異なると抑制候補薬の有効性の評価が困難となるため、本研究における患者選択は妥当であったと考える。しかしながら、パクリタキセルは女性患者に対しても幅広く使用される抗がん薬であり、PIP_N は男性患者だけではなく女性患者においても解決すべき重要な課題である。女性患者に対する $\alpha 1$ 遮断薬の影響を検討し、エビデンスを整備・拡充する必要がある。

患者背景については、 $\alpha 1$ 遮断薬併用群で年齢が有意に高かった。タキサンを含む化学療法を受けた患者を対象とした 23 の臨床研究を統合した解析では、高年齢が末梢神経障害のリスク因子として同定された [54]。それにもかかわらず、本研究で高齢であった $\alpha 1$ 遮断薬併用群で PIP_N の発症率が有意に少なかったことは、 $\alpha 1$ 遮断薬の有益性を支持するものである。

本検討にはいくつかの限界があげられる。1 つ目に薬物間相互作用の有無について否定できない点があげられる。 $\alpha 1$ 遮断薬（特にドキサゾシン、タムスロシン）、パクリタキセルは主に CYP3A4 により代謝され [55,56]、薬物代謝酵素の競合阻害による体内動態への影響が懸念される。したがって、パクリタキセルの骨髄抑制といった副作用や抗腫瘍効果に対する $\alpha 1$ 遮断薬の影響について今後検討する必要がある。2 つ目に、PIP_N のグレード評価を CTCAE に基づき判断したが、この評価方法は患者や医師等による主観的な評価に依存する。したがって、本検討の結果の信頼性・妥当性を確保するためには、客観的な指標として、神経伝導速度の測定 [57] や血清バイオマーカーの測定（神経フィラメント軽鎖、脳由来神経栄養因子、ガレクチン 3 など） [58,59] といった方法との組み合わせにより判断することも必要である。3 つ目に、 $\alpha 1$ 遮断薬を併用していた女性患者の症例が少なかったことがあげられる。他施設共同研究によるカルテデータの利用が可能となれば $\alpha 1$ 遮断薬を併用していた女性患者の症例数の拡大により、男性患者だけではなく女性患者においても $\alpha 1$ 遮断薬の効果についてより詳細な解析が可能になると考えられる。

このようなリミテーションはあるものの、本研究における基礎、大規模医療情報データベース解析、臨床いずれの検討においても一貫して、 $\alpha 1$ 遮断薬が PIP_N に対する新規予防薬となる可能性が示された。今後、多施設共同後方視的研究や前向き介入研究などの実施が必要である。将来的には、がん化学療法誘発末梢神経障害の対策ガイドラインを策定することを目標に、 $\alpha 1$ 遮断薬がパクリタキセルによる治療を受けるがん患者にとって有用な支持療法として確立され、QOL およびがん化学療法による治療成績の向上に繋がることを期待する。

第2章 パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する新たな予防薬の探索

1 背景

第1章では、 $\alpha 1$ 遮断薬が男性患者においてパクリタキセル誘発末梢神経障害に対して有効な新規予防オプションになる可能性を示した。しかしながら、パクリタキセルは女性患者に対しても幅広く使用される抗がん薬であり、PIP_N は男性患者だけではなく女性患者においても解決すべき重要な課題である。そこで、本章ではパクリタキセル誘発末梢神経障害に対する新たな抑制候補薬を探索することとした。

新薬を開発するプロセスには、莫大な研究開発費用と長い歳月を要するため、その成果を現在進行形で苦しんでいる患者に還元することは困難である。医薬品開発にかかるプロセスを削減する代替アプローチとして、既承認医薬品を本来の適応とは異なる疾患の治療薬として利活用するドラッグリポジショニング研究が注目されている。安全性が確認され、副作用情報が整っている既承認医薬品の新たな薬効の発見と適応の拡大は、新規医薬品の開発にかかる時間とコストの削減に寄与する [60,61]。

医療ビッグデータの解析は、近年では医薬品の安全性評価や創薬・育薬研究にも利用されている [60-63]。そこで、本章においては候補薬の探索のために FAERS を解析することにより、男性・女性ともに使用されている医薬品の中から、パクリタキセルによる末梢神経障害の報告率が少ない薬剤を候補薬として抽出した。また、得られた所見を基に細胞モデル・動物モデルを用いて、抽出した候補薬の有効性を検証することとした。さらに、九州大学病院の診療録データを用いた過去起点コホート研究により、候補薬の併用が PIP_N の発症率および PIP_N によるパクリタキセルの中止率に及ぼす影響を検討した。

2 方法

2-1 大規模有害事象データベース FAERS を用いた PIPN 抑制候補薬の探索

2-1-1 データの抽出と解析

PIPIN に対する抑制候補薬の探索のため、2004 年から 2020 年の期間内の FAERS の報告データを対象に、CzeekV Pro (Version 5.0.32、株式会社インテージヘルスケア) を用いてデータを抽出した。対象期間内に登録されていた有害事象レポート 13,829,818 件のうち、パクリタキセルを使用していた有害事象レポート 71,351 件を調査対象とした。そして、すべての併用薬を対象に、それぞれの薬剤を併用している場合と併用していない場合における PIPN の報告数、報告率、ROR を算出した。そして、有意に PIPN の発症を減少させた (ROR とその 95%CI の上限がいずれも 1 未満およびカイ二乗検定の P 値が 0.05 未満の両方を満たす) 薬剤を抑制候補薬として抽出した。ただし、パクリタキセルの使用症例において末梢性ニューロパチー (peripheral neuropathy)、末梢性感覚ニューロパチー (peripheral sensory neuropathy)、末梢性感覚運動ニューロパチー (peripheral sensorimotor neuropathy) のいずれかが報告されているものを PIPN の報告があると定義した。ROR と 95%CI は以下の式より算出した。

$$ROR = \frac{n_{11}/n_{21}}{n_{12}/n_{22}} \quad (1)$$

$$95\%CI = \exp \left[\log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}} \right] \quad (2)$$

なお、上記式において n_{11} は併用薬を使用して PIPN の報告があったレポート数、 n_{12} は併用薬を使用して PIPN の報告がなかったレポート数、 n_{21} は併用薬を使用せず PIPN の報告があったレポート数、 n_{22} は併用薬を使用せず PIPN の報告がなかったレポート数を表す。

2-1-2 統計処理

第 1 章 (2-4-2 統計処理) と同様である。

2-2 細胞モデルを用いたパクリタキセルによる神経線維障害に対する抑制候補薬の影響検討

2-2-1 細胞培養

第 1 章 (2-1-1 細胞培養) と同様である。

2-2-2 細胞への使用薬物

パクリタキセルはパクリタキセル注射液 100 mg (沢井製薬株式会社) を用いた。シタグリプチン塩酸塩 (東京化成工業株式会社)、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、ビスプロロールフマル酸塩 (いずれもフナコシ株式会社、東京)、

アテノロール（富士フィルム和光純薬株式会社）、メトプロロール（Sigma-Aldrich Inc., MO, USA）を用い、DMEM 培地（Thermo Fisher Scientific Inc.）で溶解した。

2-2-3 細胞への薬物処置

F11 細胞は 24 ウェルプレート（Thermo Fisher Scientific Inc.）に 2.0×10^4 個/well で播種し、100 nM NGF（富士フィルム和光純薬株式会社）を 96 時間添加することで神経様突起を伸長させた。その後 60 nM パクリタキセルおよび DPP-4 阻害薬（シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン）および $\beta 1$ 遮断薬（アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール）をそれぞれ 0.5～500 μM および 30～300 μM 処置した。

2-2-4 神経様突起長の測定

第 1 章（2-1-3 神経様突起長の測定）と同様である。

2-3 動物モデルを用いた抑制候補薬の反復投与による PIPN の発症に対する影響検討

2-3-1 実験動物

第 1 章（2-2-1 実験動物）と同様である。

2-3-2 動物への使用薬物

パクリタキセルはパクリタキセル注射液 100 mg（沢井製薬株式会社）を用いた。シタグリプチンはシタグリプチン塩酸塩（東京化成工業株式会社）、アテノロールはアテノロール（富士フィルム和光純薬株式会社）を用い、0.5%メチルセルロース水溶液で懸濁した。

2-3-3 薬剤投与と動物実験スケジュール

パクリタキセル（6 mg/kg）を週に 1 回、4 週間連続で腹腔内投与を実施した。シタグリプチン（10 mg/kg）およびアテノロール（20 mg/kg）は 0.5%メチルセルロース水溶液で懸濁し、週に 5 回経口投与を実施した。各週に体重測定を行い、von Frey test で行動学的検討を行った。

2-3-4 von Frey test

第 1 章（2-2-4 von Frey test）と同様である。

2-3-5 統計処理

第 1 章（2-1-4 統計処理）と同様である。

2-4 PIPN に対する候補薬の有効性に関する臨床研究

2-4-1 研究デザインと母集団

本過去起点コホート研究では、候補薬（非選択的 DPP-4 阻害薬、 $\beta 1$ 遮断薬）が PIPN の発症および PIPN によるパクリタキセルの投与中止に及ぼす影響を検討した。患者データは、2016 年 10 月 28 日から 2019 年 12 月 31 日までに九州大学病院でパクリタキセルを含むレジメンによる治療を開始した 18 歳以上の患者 1,000 名の診療録から得た。なお本検討は、

日本における「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」を遵守し、九州大学病院・医療機関の倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：22007-00、2022年4月12日）。

2-4-2 患者の分類

患者はパクリタキセル治療開始時に非選択的 DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン、ビルダグリプチンを常用内服薬として服用していたかどうかで分類した。また、 $\beta 1$ 遮断薬については、パクリタキセル治療開始時にビソプロロール、メトプロロール、アテノロールおよびベタキソロールを常用内服薬として服用していたかどうかで分類した。非選択的 β 遮断薬または $\alpha\beta$ 遮断薬の使用者は、 $\beta 1$ 遮断薬の使用者と定義しなかった。

2-4-3 患者の背景的特徴

第1章（2-5-3 患者背景）と同様である。ただし、本検討においては、患者背景を揃えるために傾向スコアマッチングを行った。傾向スコアは年齢、BSA、BMI、CCr、ALT、AST、がん種、化学療法レジメン、糖尿病の既往歴の有無を使用してロジスティック回帰分析により算出した。マッチングは最近傍法を用いて、候補薬併用群と非併用群の比率を1:1、キャリパーを0.2に設定して行った。

2-4-4 評価項目の解析

主要評価項目は、PIPN の発症（any grade）および PIPN によるパクリタキセル治療中止とした。副次的評価項目は、PIPN の発症（grade2 以上および grade3 以上）とした。これらのイベントの有無はカルテから調査し、発生時のパクリタキセルの累積投与量を合わせて調査した。神経障害のグレードは、カルテに医師または薬剤師によるグレード評価があればその評価を用い、グレード評価がない場合はカルテの記載から CTCAE（有害事象に関する共通用語基準）ver. 4 に基づいて評価した。調査対象期間中に転院により追跡不能となった患者、またはその他の理由でパクリタキセルを中止した患者は打ち切り例とし、打ち切り時の累積投与量を調査した。これらの情報から Kaplan-Meier 曲線（X 軸：パクリタキセルの累積投与量、Y 軸：これらの事象の累積発生率）を作成し、候補薬併用群と非併用群でログランク検定により比較を行った。また、Cox 比例ハザード解析を行い、ハザード比を算出した。Cox 比例ハザード解析では、PIPN に影響を及ぼすと報告されている因子（性別、年齢、レジメン、糖尿病の既往歴）を共変量として組み込んだ [37-39]。年齢は 65 歳以上を高齡、65 歳未満を若年に分類した。また、レジメンは神経障害の発症に影響を及ぼす白金系抗がん薬を併用する TC 療法（パクリタキセル＋カルボプラチンの併用療法）とその他のレジメンに分類した [38]。副次的評価項目である PIPN の発症（grade2 以上および grade3 以上）も同様の方法で解析を行った。

2-4-5 統計処理

第1章（2-5-5 統計処理）と同様である。

3 結果

3-1 大規模有害事象データベースを用いた PIPN 抑制候補薬の探索および有効性の検討

3-1-1 FAERS による PIPN 抑制候補薬の探索

FAERS データベースに登録されたパクリタキセル使用患者の有害事象報告 71,351 件のうち、3,268 件 (4.58%) に PIPN の報告が含まれていた。すべての薬剤を対象に併用の有無による PIPN の報告率と報告オッズ比 (ROR) を解析した結果、PIPN の報告率が有意に少なかった (ROR とその 95%CI の上限がいずれも 1 未満およびカイ二乗検定の P 値が 0.05 未満の両方を満たす) 薬剤は ROR の低いものから順にベタメタゾン、タムスロシン、クロロフェニラミン、クレマスチン、トラセミド、シタグリプチン、ゾピクロン、カルベジロール、ゲフィチニブ、カンデサルタン、ロサルタン、エナラプリル、プレドニゾロン、ラクツロース、アテノロール、センノシド、ロキソプロフェン、ラニチジン、メトホルミン、メトプロロール、プロクロルペラジン、デキサメタゾンの 22 薬剤であった (Table 2-1)。

3-1-2 非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の有効性に関する FAERS 解析

臨床応用を踏まえ、安全性等の観点から本検討では候補薬としてシタグリプチン、アテノロールおよびメトプロロールに着目した。候補薬として着目したシタグリプチン、アテノロールおよびメトプロロールに関連して、他の DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の有効性について、追加で FAERS 解析を行った結果を Table 2-2 および Table 2-3 に示す。PIPN の報告率はシタグリプチンを併用した場合、有意に少なかった。PIPN の ROR [95%CI] は、シタグリプチンを併用した場合、0.34 [0.14-0.81] , $P=0.011$ 、ビルダグリプチンを併用した場合、0.77 [0.19-3.77] , $P=0.718$ であった。さらに、いずれの非選択的 DPP-4 阻害薬を併用している患者では、PIPN の報告率が有意に少なかった (ROR [95%CI] = 0.40 [0.19-0.85] , $P<0.05$)。一方で、リナグリプチンを併用した場合、ROR [95%CI] = 2.14 [0.76-5.99, $P=0.138$]、テネリグリプチンを併用した場合、ROR [95%CI] = 3.57 [0.42-28.86] , $P=0.219$ であった。また、PIPN の ROR [95%CI] は、アテノロールを併用した場合、0.55 [0.34-0.91] , $P=0.018$ 、メトプロロールを併用した場合、0.71 [0.53-0.94] , $P=0.015$ であった。さらに、いずれの $\beta 1$ 遮断薬を併用している患者では、PIPN の報告率が少ない傾向にあった (ROR [95%CI] = 0.84 [0.70-1.00] , $P=0.052$)。

Table 2-1. Drugs with significantly lower rates of PIPN reporting in FAERS

Drug	Drug+		Drug-		PIPn reporting rate		ROR (95%CI)	P value
	PIPn+	PIPn-	PIPn+	PIPn-	Drug + group	Drug- group		
Betamethasone	3	381	3,265	67,702	0.78%	4.60%	0.16 (0.05-0.51)	<0.001
Tamsulosin	4	394	3,264	67,689	1.01%	4.60%	0.21 (0.08-0.56)	0.001
Chlorpheniramine	13	1,156	3,255	66,927	1.11%	4.64%	0.23 (0.13-0.40)	<0.001
Clemastine	9	542	3,259	67,541	1.63%	4.60%	0.34 (0.18-0.67)	0.001
Torasemide	6	363	3,262	67,720	1.63%	4.60%	0.34 (0.15-0.77)	0.006
Sitagliptin	5	310	3,263	67,773	1.59%	4.59%	0.34 (0.14-0.81)	0.011
Zopiclone	9	470	3,259	67,613	1.88%	4.60%	0.40 (0.21-0.77)	0.005
Carvedilol	7	357	3,261	67,726	1.92%	4.59%	0.41 (0.19-0.86)	0.015
Gefitinib	7	348	3,261	67,735	1.97%	4.59%	0.42 (0.20-0.88)	0.018
Candesartan	8	380	3,260	67,703	2.06%	4.59%	0.44 (0.22-0.88)	0.017
Losartan	12	551	3,256	67,532	2.13%	4.60%	0.45 (0.25-0.80)	0.005

Drug+” and ‘Drug-’ indicate the presence or absence of concomitant medications, and ‘PIPn+’ and ‘PIPn-’ indicate whether paclitaxel-induced peripheral neuropathy has been reported.

Table 2-1. Drugs with significantly lower rates of PIPN reporting in FAERS

Drug	Drug+		Drug-		PIPN reporting rate		ROR (95%CI)	P value
	PIPN+	PIPN-	PIPN+	PIPN-	Drug + group	Drug- group		
Enalapril	9	400	3,259	67,683	2.20%	4.59%	0.47 (0.24-0.91)	0.021
Prednisolone	50	2,115	3,218	65,968	2.31%	4.65%	0.48 (0.37-0.64)	<0.001
Lactulose	11	438	3,257	67,645	2.45%	4.59%	0.52 (0.29-0.95)	0.030
Atenolol	16	600	3,252	67,483	2.60%	4.60%	0.55 (0.34-0.91)	0.018
Sennoside	20	738	3,248	67,345	2.64%	4.60%	0.56 (0.36-0.88)	0.010
Loxoprofen	17	598	3,251	67,485	2.76%	4.60%	0.59 (0.36-0.96)	0.031
Ranitidine	146	4,571	3,122	63,512	3.10%	4.69%	0.65 (0.55-0.77)	<0.001
Metformin	54	1,627	3,214	66,456	3.21%	4.61%	0.69 (0.52-0.90)	0.007
Metoprolol	51	1,495	3,217	66,588	3.30%	4.61%	0.71 (0.53-0.94)	0.015
Prochlorperazine	73	2,001	3,195	66,082	3.52%	4.61%	0.75 (0.60-0.96)	0.019
Dexamethasone	339	8,881	2,929	59,202	3.68%	4.71%	0.77 (0.69-0.87)	<0.001

Drug+” and ‘Drug-’ indicate the presence or absence of concomitant medications, and ‘PIPN+’ and ‘PIPN-’ indicate whether paclitaxel-induced peripheral neuropathy has been reported.

Table 2-2. PIPN reporting rate and ROR (non-selective DPP-4 inhibitor) in FAERS

Drug	Drug+		Drug-		PIPn reporting rate		ROR (95%CI)	P value
	PIPn+	PIPn-	PIPn+	PIPn-	Drug + group	Drug- group		
Sitagliptin	5	310	3,263	67,773	1.59%	4.59%	0.34 (0.14-0.81)	0.011
Vildagliptin	2	54	3,266	68,029	3.57%	4.58%	0.77 (0.19-3.77)	0.718
Any non-selective DPP-4 inhibitor	7	363	3,261	67,720	2.17%	4.59%	0.40 (0.19-0.85)	0.013
Linagliptin	4	39	3,264	68,044	9.30%	4.58%	2.14 (0.76-5.99)	0.138
Saxagliptin	0	21	3,268	68,062	0.00%	4.58%	N.A.	0.315
Alogliptin	1	20	3,267	68,063	5.00%	4.58%	N.A.	0.928
Tenerigliptin	1	6	3,267	68,077	14.29%	4.58%	3.57(0.42-28.86)	0.219
Anagliptin	0	1	3,268	68,072	0.00%	4.58%	N.A.	0.827
Any selective DPP-4 inhibitor	6	86	3,262	67,997	6.52%	4.58%	1.45 (0.64-3.33)	0.373

Drug+” and ‘Drug-’ indicate the presence or absence of concomitant medications, and ‘PIPn+’ and ‘PIPn-’ indicate whether paclitaxel-induced peripheral neuropathy has been reported.

Table 2-3. PIPN reporting rate and ROR (selective β 1 antagonist) in FAERS

Drug	Drug+		Drug-		PIP reporting rate		ROR (95%CI)	P value
	PIP+	PIP-	PIP+	PIP-	Drug + group	Drug- group		
Metoprolol	51	1,495	3,217	66,588	3.30%	4.59%	0.71 (0.53-0.94)	0.015
Bisoprolol	58	983	3,210	67,100	5.57%	4.58%	1.23 (0.94-1.61)	0.123
Atenolol	16	600	3,252	67,483	2.60%	4.58%	0.55 (0.34-0.91)	0.018
Betaxolol	0	19	3,268	68,064	0.00%	4.58%	N.A.	0.827
Any selective β 1 antagonist	134	3,299	3,134	64,784	3.90%	4.61%	0.84 (0.70-1.00)	0.052

Drug+” and ‘Drug-’ indicate the presence or absence of concomitant medications, and ‘PIP+’ and ‘PIP-’ indicate whether paclitaxel-induced peripheral neuropathy has been reported.

3-2 パクリタキセルによる神経線維障害に対する DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬の効果

副作用データベース解析の結果が正しいか否か明らかにするため F11 細胞を用いてパクリタキセルによる神経線維障害に対して DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬の有効性を評価した。F11 細胞において、NGF による神経様突起長は、パクリタキセルの 24 時間処置により短縮した (Fig. 2-1E, Fig. 2-2E, Fig.2-3 F)。また、シタグリプチンおよびビルダグリプチン処置において、パクリタキセルによる神経突起長の短縮が改善する可能性が示された (Fig. 2-1A)。一方で、アログリプチンおよびリナグリプチンの共処置では、パクリタキセルによる神経突起長の短縮が改善しない可能性が示された (Fig. 2-1E, Fig.2-2E)。 β 1 遮断薬に関しては、アテノロール、メトプロロールのいずれの薬剤においてもパクリタキセルによる神経突起長の短縮が改善する可能性が示された (Fig. 2-3F)。

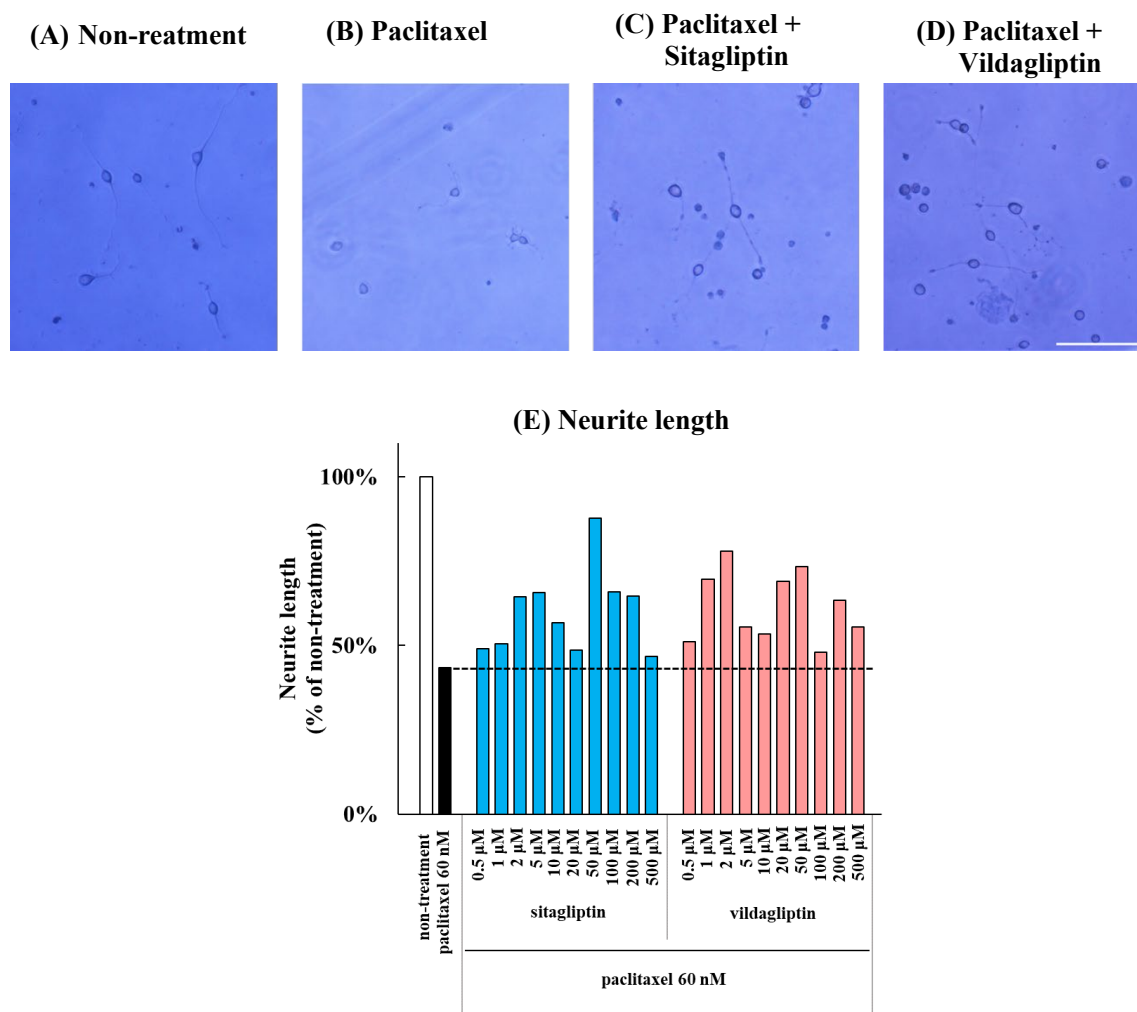


Fig. 2-1. Effects of non-selective DPP-4 inhibitors on neurite degeneration induced by paclitaxel in F11 cell (n=1). Images (A-D) were magnified 40x (bar = 25 μm). F11 cells were exposed to NGF for 96 hours to fully elongate neuro-like processes, then treated with paclitaxel (60 nM) and candidate drugs for 24 hours. The ratio of length to projection elongation in the drug untreated group was used for evaluation.

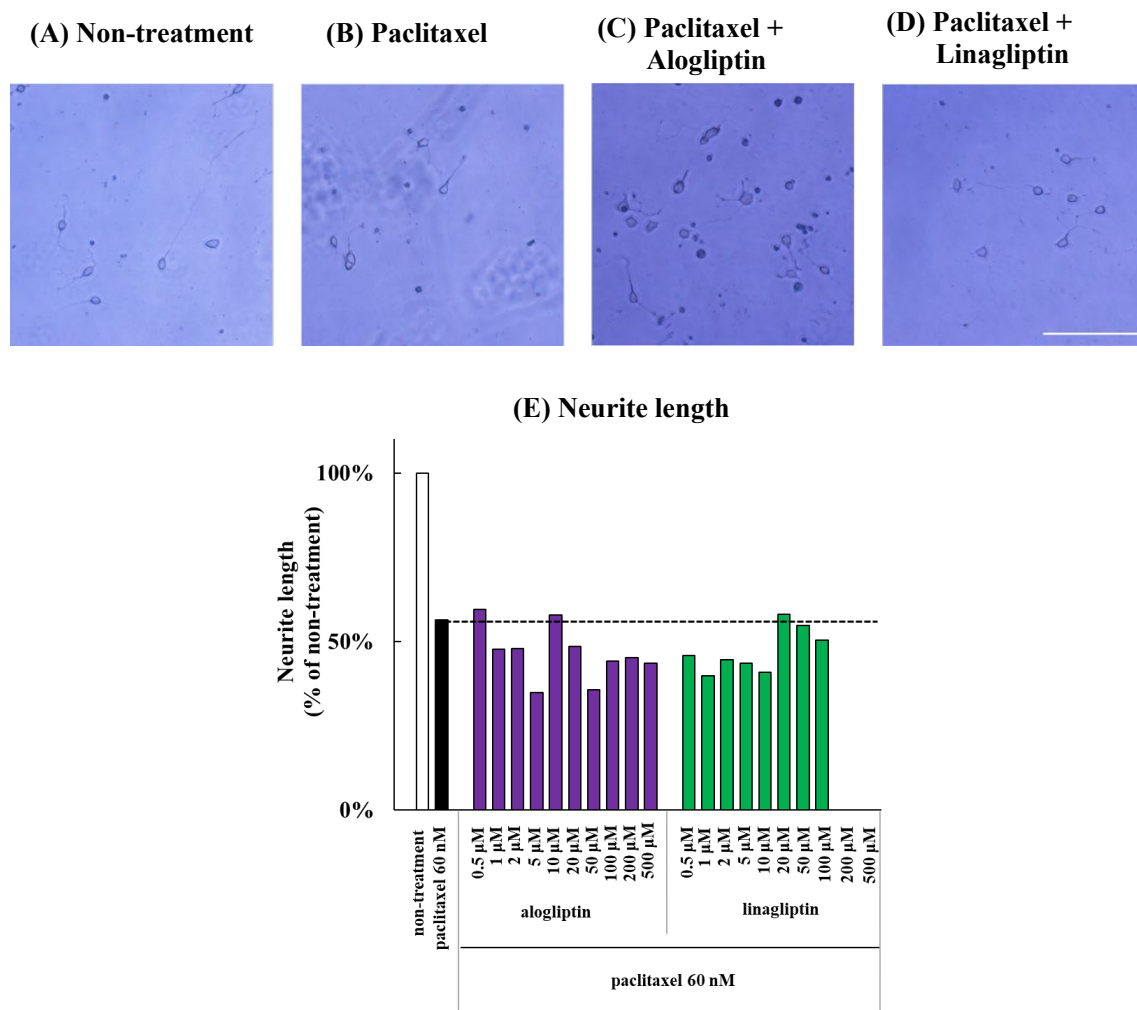


Fig. 2-2. Effects of selective DPP-4 inhibitors on neurite degeneration induced by paclitaxel in F11 cell (n=1). Images (A-D) were magnified 40x (bar = 25 μ m). F11 cells were exposed to NGF for 96 hours to fully elongate neuro-like processes, then treated with paclitaxel (60 nM) and candidate drugs for 24 hours. The ratio of length to projection elongation in the drug untreated group was used for evaluation.

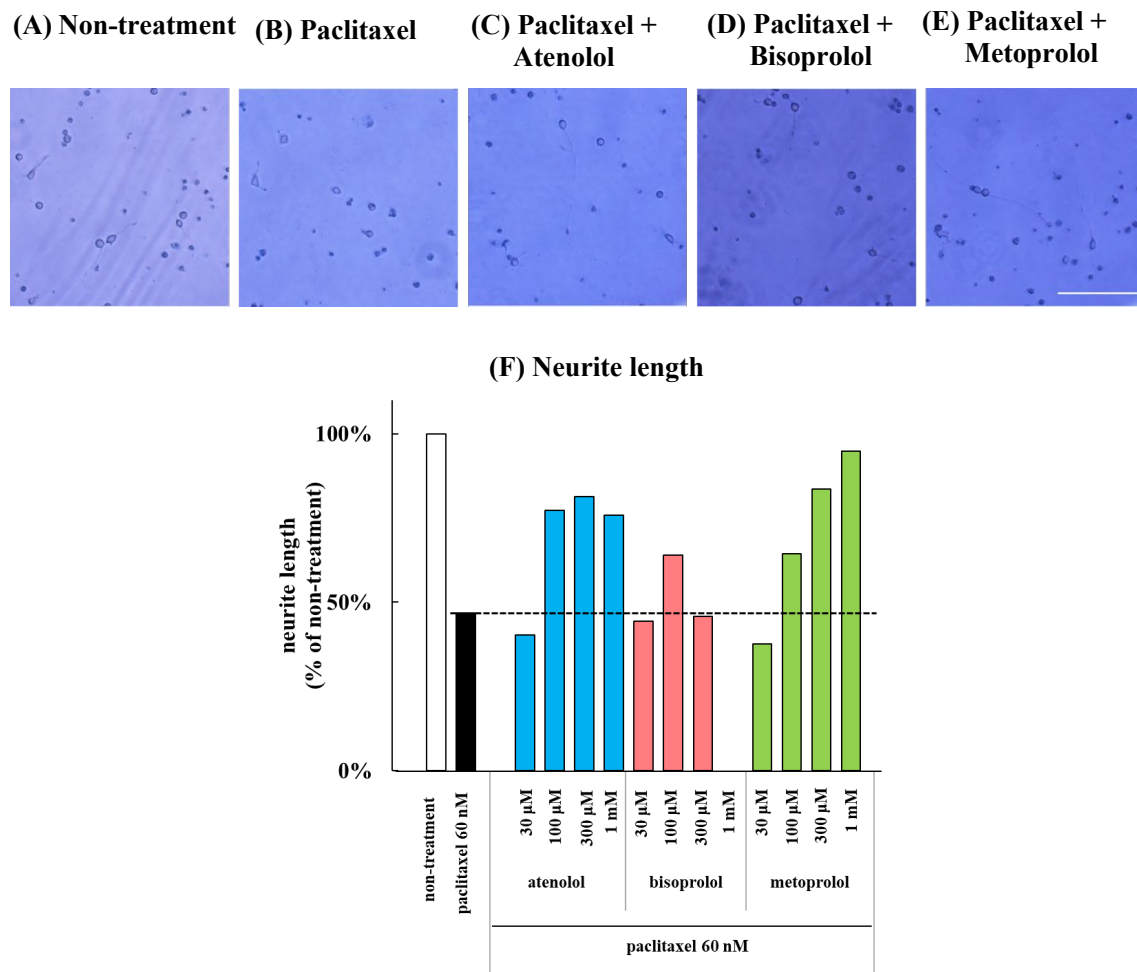


Fig. 2-3. Effects of β 1 antagonists (C) on neurite degeneration induced by paclitaxel in F11 cell (n=1). Images (A-E) were magnified 40x (bar = 25 μ m). F11 cells were exposed to NGF for 96 hours to fully elongate neuro-like processes, then treated with paclitaxel (60 nM) and candidate drugs for 24 hours. The ratio of length to projection elongation in the drug untreated group was used for evaluation.

3-3 PIPN に対する非選択的 DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬反復投与の影響検討

パクリタキセル (6 mg/kg) の反復投与は投与開始 4 週目で反応閾値の有意な低下を引き起こした (Fig. 2-4; week4, $P < 0.05$)。また、シタグリプチン (10 mg/kg) およびアテノロール (20 mg/kg) の反復投与はパクリタキセルによる反応閾値の低下を有意に抑制した (Fig. 2-4; week4, $P < 0.05$)。

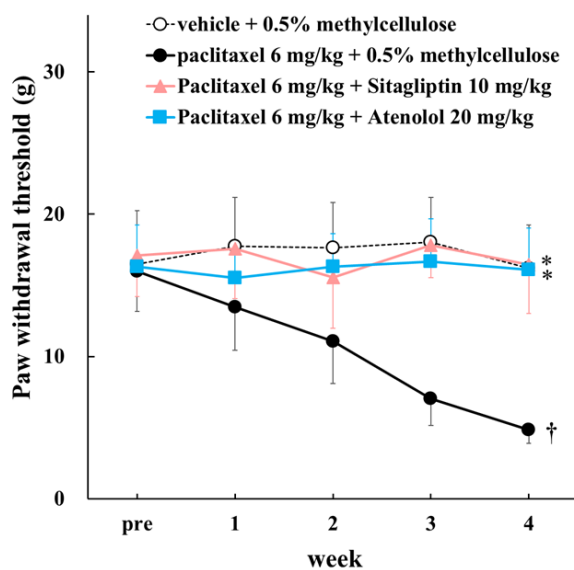


Fig. 2-4. Effect of sitagliptin and atenolol on mechanical allodynia induced by paclitaxel in SD rats. Paclitaxel (6 mg/kg) was administered intraperitoneally once weekly for 4 weeks. Sitagliptin (10 mg/kg) and atenolol (20 mg/kg) were administered orally 5 times a week for 4 weeks. von Frey test was performed before the first drug administration (pre) and once a week. Threshold values were mean $\pm$ S.E.M. ($n=7-9$), $\dagger P < 0.05$ vs vehicle + 0.5% methylcellulose, $*P < 0.05$ vs paclitaxel + 0.5% methylcellulose, One-way ANOVA followed by Tukey- Kramer test.

3-4 PIPN に対する非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の有効性に関する臨床研究

3-4-1 患者の背景的特徴

本研究のコンソート図を Fig. 2-5 に示す。2016 年 10 月 28 日から 2019 年 12 月 31 日までにアルブミン懸濁型パクリタキセルを含むパクリタキセル製剤による化学療法を受けた 1,000 人の患者のうち、76 人が非選択的 DPP-4 阻害薬を併用し、53 人が $\beta 1$ 遮断薬を併用していた。患者背景を揃えるために、候補薬併用群と非併用群において傾向スコアマッチングを行った結果、非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬では、それぞれ 64 および 53 の症例がマッチングされた。

患者の背景的特徴を、非選択的 DPP-4 阻害薬非併用群と併用群に関しては Table 2-4 に、 $\beta 1$ 遮断薬非併用群と併用群に関しては Table 2-5 に示す。マッチング後の患者背景に有意差は見られなかった。マッチングされた患者の多くは膵がんであり、非小細胞肺癌などの他のがん患者は少数であった。レジメンに関しては、TC 療法 $\pm$ Bev 療法や GEM + nabPTX 療法による治療を受けた患者が多く、wPTX 療法、wPTX + RAM 療法や PTX + Cmam 療法による治療を受けた患者は少なかった。DPP-4 阻害薬併用群では、シタグリプチンの使用頻度が高かった (Table 2-6)。

一方で、 $\beta 1$ 遮断薬非併用群と併用群の比較検討では、マッチングされた患者の多くは膵がん、非小細胞肺癌であり、食道がんなどの他のがん患者は少数であった。レジメンに関しては、wPTX 療法、TC 療法 $\pm$ Bev 療法、GEM + nabPTX 療法による治療を受けた患者が多く、PTX + Cmam 療法による治療を受けた患者は少なかった。 $\beta 1$ 遮断薬併用群では、ビソプロロールの使用頻度が最も高かった (Table 2-7)。

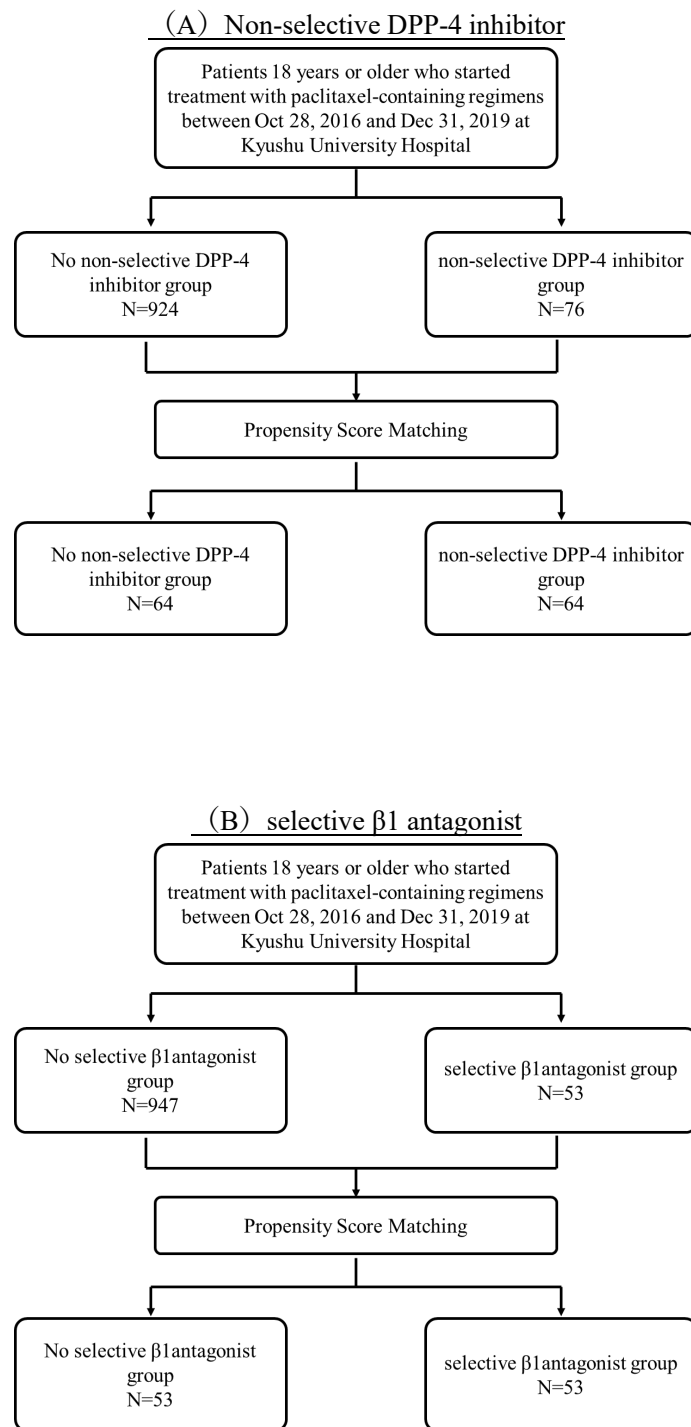


Fig. 2-5. Consort diagram of this study. Non-selective DPP-4 inhibitor (A) and selective β 1 antagonist (B)

Table 2-4. Clinical and demographic characteristics of patients with and without non-selective DPP-4 inhibitor administration

Characteristics	Without non-selective DPP-4 inhibitor N=64	With non-selective DPP-4 inhibitor N=64	<i>P</i> value
Sex: men/women (%)	36/28 (56.3%/43.8%)	41/23 (64.1%/35.9%)	0.366 ^a
Age : median (min - max)	66 (42 - 82)	70 (44 - 82)	0.051 ^b
BMI(kg/m ²) : median (min - max)	21.47 (14.32 - 34.57)	22.20 (15.78 - 34.76)	0.472 ^b
BSA (m ²) : median (min - max)	1.57 (1.22 - 1.85)	1.57 (1.34 - 1.95)	0.370 ^b
CCr (mL/min) : median (min - max)	80.3 (6.50 - 201.2)	74.8 (36.3 - 209.4)	0.301 ^b
ALT (IU/L) : median (min - max)	17 (4 - 343)	15 (5 - 122)	0.532 ^b
AST (IU/L) : median (min - max)	20 (12 - 157)	19 (9 - 65)	0.106 ^b
Diabetes mellitus : N (%)	64 (100%)	64 (100%)	>0.999 ^a
Cancer type : N (%)			0.955 ^a
Pancreatic	32 (50.0%)	36 (56.3%)	
Non-small cell lung	7 (10.9%)	8 (12.5%)	
Uterine	6 (9.4%)	7 (10.9%)	
Ovarian	5 (7.8%)	3 (4.7%)	
Stomach	5 (7.8%)	5 (7.8%)	
Breast	3 (4.7%)	2 (3.1%)	
Esophageal	2 (3.1%)	1 (1.6%)	
Others	4 (6.3%)	2 (3.1%)	
Chemotherapy regimen : N(%)			0.784 ^a
TC or TC + Bev	32 (50.0%)	36 (56.3%)	
GEM + nabPTX	20 (31.3%)	16 (25.0%)	
wPTX	9 (14.1%)	8 (12.5%)	
wPTX + RAM	3 (4.7%)	3 (4.7%)	
PTX + Cmab	0 (0.0%)	1 (1.6%)	

^a χ^2 test, ^b Mann-Whitney's U test, BSA, body surface area; CCr, creatinine clearance; ALT, alanine aminotransferase ; AST, aspartate aminotransferase; wPTX, weekly paclitaxel; GEM + nabPTX, gemcitabine + albumin bound paclitaxel; TC, paclitaxel + carboplatin; Bev, bevacizumab; RAM, ramucirumab; Cmab, cetuximab.

Table 2-5. Clinical and demographic characteristics of patients with and without selective β 1 antagonist administration

Characteristics	Without selective β 1 antagonist N=53	With selective β 1 antagonist N=53	<i>P</i> value
Sex: men/women (%)	38/15 (59.4%/40.6%)	33/20 (51.6%/48.4%)	0.301 ^a
Age : median (min - max)	69 (40 - 86)	70 (27 - 81)	0.875 ^b
BMI(kg/m ²) : median (min - max)	20.59 (15.25 - 33.86)	22.20 (15.25 - 30.57)	0.229 ^b
BSA (m ²) : median (min - max)	1.60 (1.26 - 2.00)	1.59 (1.23 - 2.14)	0.932 ^b
CCr (mL/min) : median (min - max)	73.9 (6.50 - 196.4)	71.9 (26.9 - 209.4)	0.813 ^b
ALT (IU/L) : median (min - max)	15 (4 - 160)	17 (6 - 121)	0.448 ^b
AST (IU/L) : median (min - max)	20 (10 - 146)	23 (13 - 146)	0.263 ^b
Diabetes mellitus : N (%)	20 (37.7%)	21 (39.6%)	>0.999 ^a
Cancer type : N (%)			0.986 ^a
Pancreatic	12 (22.6%)	10 (18.9%)	
Non-small cell lung	12 (22.6%)	10 (18.9%)	
Stomach	8 (15.1%)	7 (13.2%)	
Breast	6 (11.3%)	7 (13.2%)	
Cervical	3 (5.7%)	5 (9.4%)	
Ovarian	2 (3.8%)	2 (3.8%)	
Uterine	1 (1.9%)	2 (3.8%)	
Others	9 (17.0%)	10 (18.9%)	
Chemotherapy regimen : N(%)			0.911 ^a
TC or TC + Bev	17 (32.1%)	21 (39.6%)	
wPTX	16 (30.2%)	14 (26.4%)	
GEM + nabPTX	12 (22.6%)	10 (18.9%)	
PTX + Cmab	5 (9.4%)	4 (7.5%)	
wPTX + RAM	3 (5.7%)	4 (7.5%)	

^a χ^2 test, ^b Mann-Whitney's U test, BSA, body surface area; CCr, creatinine clearance; ALT, alanine aminotransferase ; AST, aspartate aminotransferase; wPTX, weekly paclitaxel; GEM + nabPTX, gemcitabine + albumin bound paclitaxel; TC, paclitaxel + carboplatin; Bev, bevacizumab; RAM, ramucirumab; Cmab, cetuximab.

Table 2-6. Various non-selective DPP-4 inhibitor used

Non-selective DPP-4 inhibitor	With non-selective DPP-4 inhibitor N=64
Sitagliptin	49 (76.5%)
Vildagliptin	15 (23.4%)

Table 2-7. Various β 1 antagonist used

Selective β1 antagonist	With selective β1 antagonist N=53
Bisoprolol	37 (69.8%)
Atenolol	11 (20.8%)
Metoprolol	5 (9.4%)
Betaxolol	0 (0.0%)

3-4-2 非選択的 DPP-4 阻害薬および β 1 遮断薬の有効性

3-4-2a 主要評価項目の解析

全調査期間中に PIPN (any grade) が発現した患者の割合は、非選択的 DPP-4 阻害薬非併用群で 53.1% (34/64 例)、非選択的 DPP-4 阻害薬併用群で 48.4% (31/64 例) であった (Table 2-8、 $P=0.660$ 、カイ二乗検定)。 β 1 遮断薬非併用群で 41.5% (22/53 例)、 β 1 遮断薬併用群で 52.8% (28/53 例) であった (Table 2-9、 $P=0.243$ 、カイ二乗検定)。パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN (any grade) の累積発現率は、非選択的 DPP-4 阻害薬非併用群と併用群では、それぞれ 55.7%対 59.6%、76.3%対 86.7%であり、有意差は見られなかった。(Fig. 2-4A、 $P=0.381$ 、ログランク検定)。性別、年齢およびレジメンを共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析では、PIPN (any grade) の累積発現率が非選択的 DPP-4 阻害薬併用群で有意に高いことが示された。(Fig. 2-6A、HR [95%CI] =1.722 [1.008-2.942]、 $P=0.047$)。一方で、 β 1 遮断薬非併用群と併用群の比較では、パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN (any grade) の累積発現率はそれぞれ 55.3%対 67.7%、66.4%対 92.8%であり、有意差は見られなかった。(Fig. 2-7A、 $P=0.1877$ 、ログランク検定)。性別、年齢、レジメンおよび糖尿病の既往歴を共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析では、PIPN (any grade) の累積発現率に有意差は見られなかった。(Fig. 2-7A、HR [95%CI] =1.308 [0.737-2.324]、 $P=0.358$)。

また、パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN によるパクリタキセル治療中止の累積発現率は、非選択的 DPP-4 阻害薬非併用群と併用群では、それぞれ 6.0%対 2.4%、14.4%対 2.4%であり、有意差は見られなかった。(Fig. 2-6B、 $P=0.180$ 、ログランク検定)。性別、年齢およびレジメンを共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析では、PIPN によるパクリタキセル治療中止の累積発現率に有意差は見られなかった。(Fig. 2-7B、HR [95%CI] =0.362 [0.070-1.864]、 $P=0.224$)。一方で、パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN によるパクリタキセル治療中止の累積発現率は、 β 1 遮断薬非併用群と併用群では、それぞれ 0.0%対 2.7%、0.0%対 10.8%であった。

Table 2-8. PIPN occurrence (any grade) during the entire study period

Without non-selective DPP-4 inhibitor N=64	With non-selective DPP-4 inhibitor N=64	<i>P</i> value
31 (48.4%)	34 (53.1%)	0.660

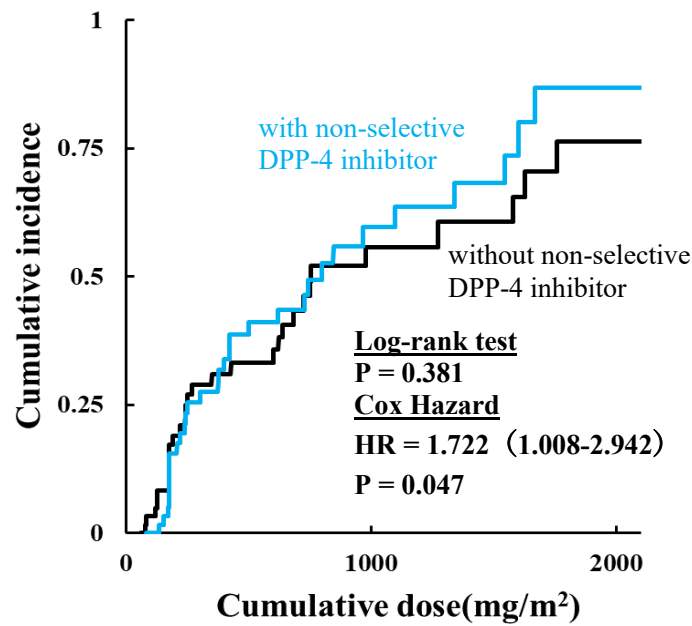
χ^2 test.

Table 2-9. PIPN occurrence (any grade) during the entire study period

Without β1 antagonist N=53	With β1 antagonist N=53	<i>P</i> value
22 (41.5%)	28 (52.8%)	0.243

χ^2 test.

(A) Occurrence of PIPN (any grade) / any non-selective DPP-4 inhibitor



(B) PTX discontinued due to PIPN / any non-selective DPP-4 inhibitor

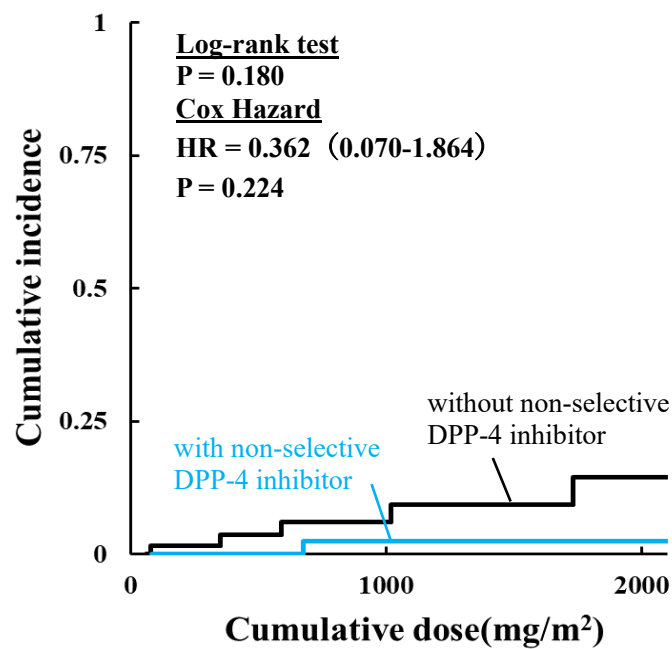
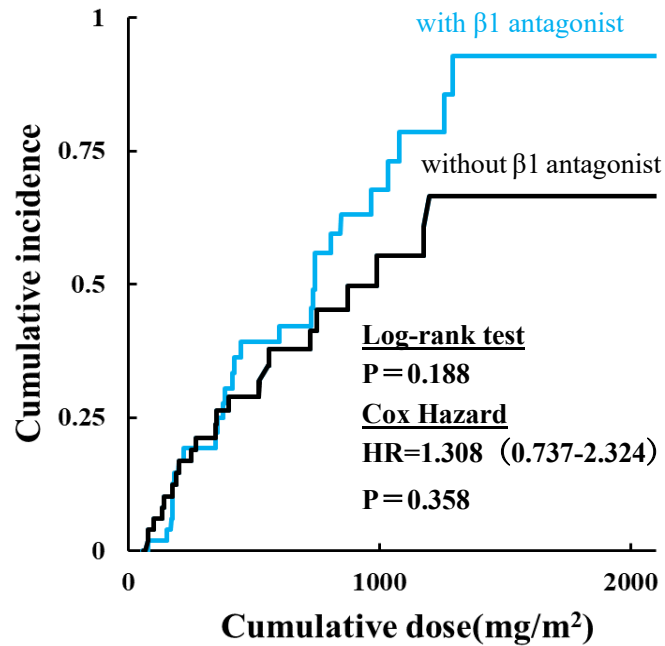


Fig. 2-6. Cumulative incidence of any grade paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIPN) (A) and paclitaxel (PTX) discontinuation due to PIPN (B). Kaplan-Meier curves of cumulative incidence were generated for the non-selective DPP-4 inhibitor group and no non-selective DPP-4 inhibitor group. Cox proportional hazards analysis was performed incorporation age, regimen and complications of diabetes mellitus as covariates.

(A) Occurrence of PIPN (any grade) / any $\beta 1$ antagonist



(B) PTX discontinued due to PIPN / any $\beta 1$ antagonist

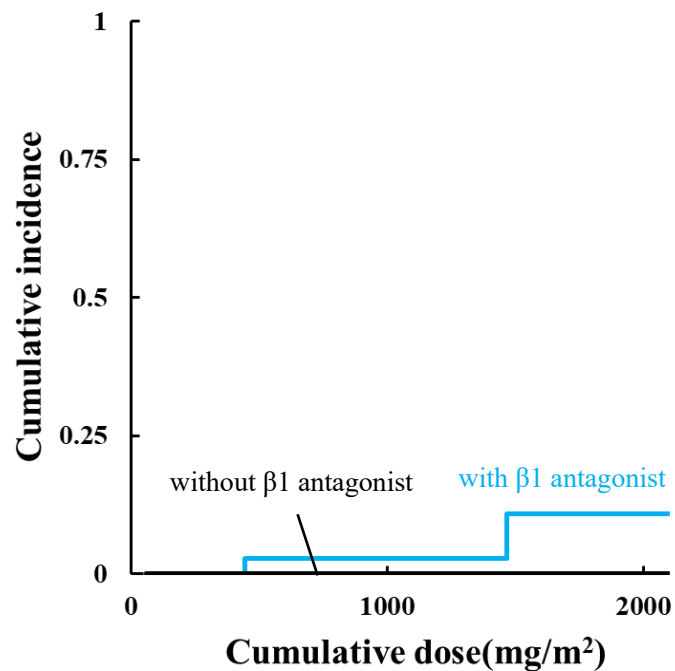


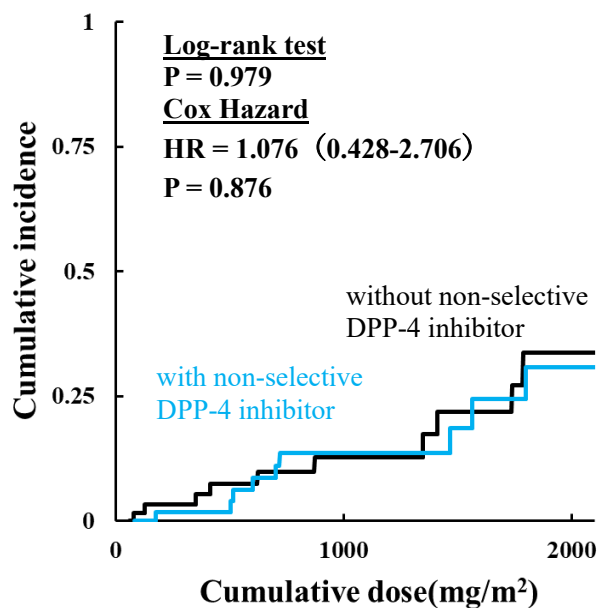
Fig. 2-7. Cumulative incidence of any grade paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIPN) (A) and paclitaxel (PTX) discontinuation due to PIPN (B). Kaplan-Meier curves of cumulative incidence were generated for the $\beta 1$ antagonist group and no $\beta 1$ antagonist group. Cox proportional hazards analysis was performed incorporation age, regimen and complications of diabetes mellitus as covariates.

3-4-2b 副次的評価項目の解析

パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN (≥grade2) の累積発現率は、非選択的 DPP-4 阻害薬非併用群と併用群では、それぞれ 12.7%対 13.6%、33.7%対 30.7%であり、有意差は見られなかった (Fig. 2-8A、P=0.979、ログランク検定)。性別、年齢およびレジメンを共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析でも、PIP N (≥grade2) の累積発現率に有意差は見られなかった (Fig. 2-8A、HR [95%CI] =1.076 [0.428-2.706]、P=0.876)。一方で、パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN (≥grade2) の累積発現率は、β1 遮断薬非併用群と併用群では、それぞれ 3.2%対 10.4%、3.2%対 17.8%であり、有意差は見られなかった (Fig. 2-9A、P=0.1174、ログランク検定)。性別、年齢およびレジメンを共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析でも、PIP N (≥grade2) の累積発現率に有意差は見られなかった。(Fig. 2-9A、HR [95%CI] =1.308 [0.737-2.324]、P=0.358)。

また、パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN (≥grade3) の累積発現率は、非選択的 DPP-4 阻害薬非併用群と併用群では、それぞれ 2.9%対 2.8%、15.0%対 7.7%であり、有意差は見られなかった (Fig. 2-8B、P=0.4345、ログランク検定)。性別、年齢およびレジメンを共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析でも、PIP N (≥grade3) の累積発現率に有意差は見られなかった (Fig. 2-8B、HR [95%CI] =0.493 [0.086-2.821]、P=0.427)。パクリタキセルの累積投与量 1,000 mg/m²、2,000 mg/m²における PIPN (≥grade3) の累積発現率は、β1 遮断薬非併用群と併用群では、それぞれ 3.2%対 2.7%、3.2%対 2.7%であったが、両群間に有意差は見られなかった (Fig. 2-9B、P=0.992、ログランク検定)。性別、年齢およびレジメンを共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析でも、PIP N (≥grade3) の累積発現率に有意差は見られなかった (Fig. 2-9B、HR [95%CI] =2.136 [0.123-37.048]、P=0.602)。

(A) Occurrence of PIPN ($\geq$ grade2) / any non-selective DPP-4 inhibitor



(B) Occurrence of PIPN ($\geq$ grade3) / any non-selective DPP-4 inhibitor

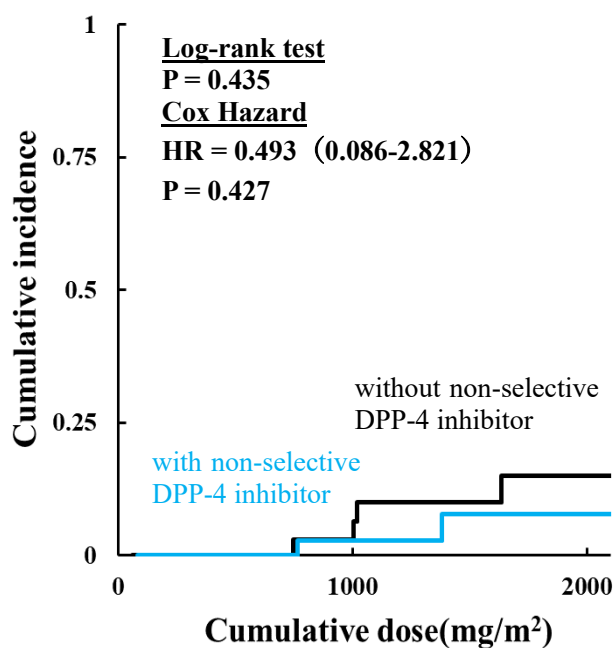
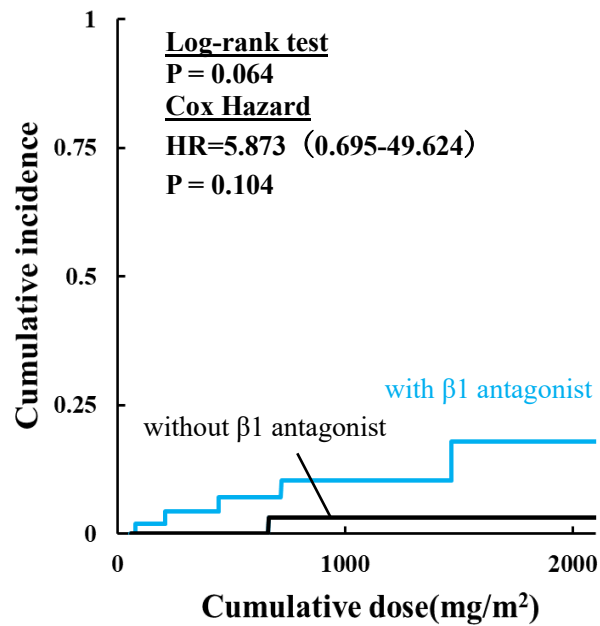


Fig. 2-8. Cumulative incidence of $\geq$ grade 2 paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIPN) (A), $\geq$ grade 3 PIPN (B). Kaplan–Meier curves of cumulative incidence were generated for the non-selective DPP-4 inhibitor group and no non-selective DPP-4 inhibitor group. Cox proportional hazards analysis was performed incorporating age, regimen and complications of diabetes mellitus as covariates.

(A) Occurrence of PIPN ($\geq$ grade2) / any β 1 antagonist



(B) Occurrence of PIPN ($\geq$ grade3) / any β 1 antagonist

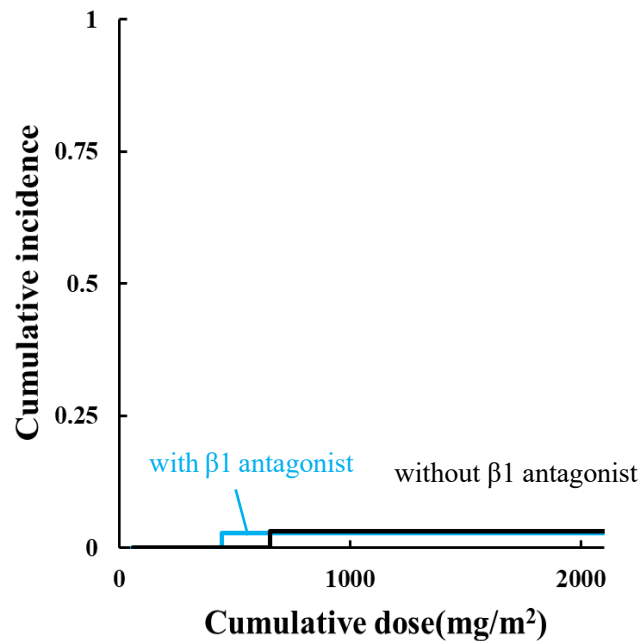


Fig. 2-9. Cumulative incidence of $\geq$ grade 2 paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIPN) (A), $\geq$ grade 3 PIPN (B). Kaplan-Meier curves of cumulative incidence were generated for the β 1 antagonist group and no β 1 antagonist group. Cox proportional hazards analysis was performed incorporating age, regimen and complications of diabetes mellitus as covariates.

4 考察

本研究における FAERS を用いた解析では、2004 年から 2020 年の期間中にパクリタキセルを使用した患者の有害事象報告レポート 71,351 件を対象に、すべての薬剤の併用の有無による PIPN 報告率の違いおよび報告オッズ比 (ROR) を算出した。その結果、PIPN の報告率が有意に少なかった (ROR とその 95%CI の上限がともに 1 未満かつ、カイ二乗検定の P 値が 0.05 未満を満たす) 薬剤は Table 2-1 に示す 22 薬剤であった。これらの薬剤のうち、副作用が大きく PIPN の予防的使用に適さないと考えられる抗悪性腫瘍薬 (ゲフィチニブ)、睡眠薬 (ゾピクロン)、抗がん薬による末梢神経障害に関してガイドライン上で有効性のエビデンスが乏しいとされている NSAIDs (ロキソプロフェン) は以降の検討を行う上で候補薬から除外した。また、抗がん薬治療に伴う副作用対策として用いられる薬剤、もしくはがんの随伴症状の緩和に用いられる薬剤とそれらの副作用対策で使用される薬剤 (ベタメタゾン、プロクロルペラジン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、クロルフェニラミン、クレマスチン、ラニチジン、ラクツロース、センノシド) は、末梢神経障害以外の副作用報告が増加することが予測され末梢神経障害の報告率が相対的に少なくなったと考えられるため、候補薬から除外した [66,67]。また、2004 年から 2020 年の期間内の FAERS の報告データを対象にトラセミド以外も含めて利尿薬を併用した場合の ROR も算出した (データ未記載)。その結果、いずれの利尿薬を併用した場合、PIPN の ROR [95%CI] は 1.18 [1.03-1.36] , P=0.018 であり、PIPN の報告率が有意に多かったため、トラセミドを候補薬から除外した。これまでに PIPN に対して有効性が報告されている薬剤 (バルサルタン、カンデサルタン、メトホルミン) [68,69]、および第 1 章で検討した $\alpha 1$ 遮断薬についても候補薬から除外した。これらの除外基準によって、22 薬剤から 4 薬剤が残った。残った薬剤は $\alpha\beta$ 遮断薬であるカルベジロール、 $\beta 1$ 遮断薬であるアテノロール、メトプロロール、糖尿病治療薬であるシタグリブチンであった (Table 2-1)。

PIPN の発現メカニズムとして、神経炎症が関与していることが報告されている [24]。上記の薬剤において、いずれの薬剤も抗炎症作用の報告があるため [70-73]、PIPN に対して有効性を示す可能性がある。しかし、カルベジロールは P-糖タンパク質の阻害薬であり、P-糖タンパク質の基質であるパクリタキセルの薬物動態に影響を与え、副作用の増悪が懸念される [74]。シタグリブチンも P 糖タンパク質 (MDR1) の基質であるが、MDR1 を強制発現させたブタ由来腎近位尿細管細胞 (LLC-PK1) を用いた *in vitro* での検討で、シタグリブチンは 0.3~500 μM の濃度において MDR1 の基質であるジゴキシン、ビンブラスチン、キニジン、ベラパミル、リトナビルの輸送を阻害しなかった [75]。ヒトにおいて添付文書上の 1 日あたり最大量とされる 100 mg のシタグリブチンを 10 日間反復投与した際の最高血中濃度は約 1 μM であり [76]、実臨床で使用される用量では PIPN 発症へ及ぼす影響は低いと推察される。さらに、健常者を対象とした臨床試験において、シタグリブチンの併用は MDR1 の基質であるジゴキシンの AUC と尿中排泄率を変化させたが、その変化は軽微なものであり臨床上大きな影響を与えるものではなかった [77]。つまり、シタグリブ

チンが P 糖タンパク質 (MDR1) 阻害を介した相互作用によりパクリタキセルの副作用発現を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、シタグリプチンおよび $\beta 1$ 遮断薬は、長期投与した場合も忍容性が高いことが報告されている [78,79]。したがって上記の PIPN 抑制候補薬のうち、適応拡大に伴う安全性の観点からシタグリプチン等の DPP-4 阻害薬およびアテノロール、メトプロロール等の $\beta 1$ 遮断薬に着目した。シタグリプチン以外の DPP-4 阻害薬についても FAERS での解析を行ったところ、いずれの非選択的 DPP-4 阻害薬において PIPN の報告率が有意に少なかった (Table 2-2)。ビルダグリプチンについては、症例数が少なく有意差は見られなかった。また、アテノロール、メトプロロール以外の $\beta 1$ 遮断薬も含めてデータベース解析を行ったところ、いずれの $\beta 1$ 遮断薬において PIPN の報告率が少ない傾向にあった (Table 2-3)。

医療ビッグデータは膨大な情報を基にした解析を可能にする一方で、低品質で信頼性の低いデータを含む可能性があるため [80]、ビッグデータ解析で得られた結果の妥当性を基礎研究によって補完することが重要となる。そこで本研究においては、培養 F11 細胞やラットを用いて PIPN への抑制効果の普遍性について検討することとした。一般的に、パクリタキセルは末梢神経の軸索において微小管の脱重合を阻害することにより神経線維障害を誘発する [33] とされている。そのため、まずは培養 F11 細胞における神経線維障害に着目して DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の PIPN に対する有効性を検討した。その結果、 $\beta 1$ 遮断薬であるアテノロールおよびメトプロロールの共処置はパクリタキセルによる神経線維障害を抑制する可能性を示した (Fig. 2-3F)。また、非選択的 DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンまたはビルダグリプチンの共処置はパクリタキセルによる神経線維障害を抑制した (Fig. 2-1E)。一方で、選択的 DPP-4 阻害薬であるアログリプチンおよびリナグリプチンの共処置はパクリタキセルによる神経線維障害を抑制しない可能性が示された (Fig. 2-1B)。DPP には糖尿病の治療ターゲットとなる DPP-4 の他に DPP-2、6、8、9、10 など多くのアイソザイムが存在しており [81]、シタグリプチンなどの非選択的 DPP-4 阻害薬は DPP-4 および DPP-8、9 を阻害する [82]。マウスマクロファージ細胞株 J744 を用いた検討において、DPP-9 の阻害が炎症反応を抑制することが明らかとなっており [83]、DPP に対する非選択的な阻害効果が PIPN の抑制につながった可能性がある。しかしながら、DPP の生体内での作用については未だ不明な点も多く、さらなる検討が必要である。また、アテノロールにおいても抗炎症作用の報告があり [72]、パクリタキセルによる神経炎症を抑制することで、PIPN の発現を抑制した可能性が考えられる。

さらに動物モデルを用いて、非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の PIPN に対する有効性を行動学的に評価した。本検討の結果、シタグリプチンまたはアテノロールの反復投与はパクリタキセルによる機械的アロディニアを有意に抑制した (Fig. 2-4)。以前の報告では、機械的アロディニアと神経線維障害との関連性が示されている [46]。F11 細胞を用いた細胞モデルでの検討結果を踏まえると、シタグリプチンおよびアテノロールはパクリタキセルによる神経線維障害を抑制することで、PIPN の発現を抑制した可能性も示唆される。

さらに臨床でのエビデンスを確立するため、非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の有効性を、九州大学病院のカルテデータを用いた過去起点コホート研究により検討した。しかしながら、性別、年齢、レジメンおよび糖尿病の既往歴を共変量として組み込んだ Cox 比例ハザード解析において、非選択的 DPP-4 阻害薬併用群では PIPN (any grade) の累積発現率が有意に高いことが示された (Fig. 2-6A、HR [95%CI] =1.722 [1.008-2.942]、 $P=0.0465$)。一方で、 $\beta 1$ 遮断薬では有意差は見られなかった (Fig. 2-7A、HR [95%CI] = 0.905 [0.275-2.983]、 $P=0.8702$)。その他の評価項目においては、両薬剤ともに有意差は見られなかった。有効性が示された細胞・動物モデルを用いた検討およびデータベース解析とは異なり、臨床研究において非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の PIPN に対する有効性は示されなかった。その理由として、DPP の機能に種差が存在する可能性が考えられる。前述した通り、マウス由来のマクロファージでは DPP-9 の阻害が炎症反応を抑制することが報告されている [83]、一方ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) においては、DPP-9 が炎症を促進するインフラマソームの活性化を抑制することが明らかとなっている [84]。つまり、種差によって DPP の機能が異なることが、基礎研究と臨床研究の結果の乖離につながった可能性がある。しかしながら、DPP-9 をはじめ、その他の DPP についても詳細な機能が明らかにされていないことから、さらなる研究が望まれる。一方、 β 受容体の発現にも種差が認められている。ラット海馬では $\beta 1$ 受容体が多く発現し、ヒト海馬では $\beta 2$ 受容体が多く発現していることが報告されている [85]。この発現の違いにより $\beta 1$ 遮断薬の薬理作用による影響がヒトとラットで異なり、基礎研究と臨床研究での異なる結果につながった可能性が考えられる。また、第 1 章でも先述したように本検討では PIPN のグレード評価を CTCAE に基づき判断したが、この評価方法は患者や医師等による主観的な判断に依存する。 $\beta 1$ 遮断薬は副作用として、末梢の血流が悪くなることで、手足にしびれや痛みが生じるレイノー現象を引き起こす [86]。パクリタキセルによる治療を実施している患者に、レイノー現象によるしびれ等が生じた結果、症状の誤認が起きた可能性は否定できない。さらに、サンプルサイズが小さいことも原因としてあげられる。他施設共同研究によるカルテデータの利用が可能となれば、症例数の増加により、候補薬の効果についてより詳細な解析が可能になると考えられる。 $\beta 1$ 遮断薬および非選択的 DPP-4 阻害薬の検討における PIPN による治療の中止に関して、PIPN 発現割合が本研究の母集団と同様であると仮定し、一般的に汎用される P 値 (α エラー) を 0.05、検出力 ($1-\beta$ エラー) を 0.8 に設定した場合、必要と推定されたサンプルサイズは $\beta 1$ 遮断薬では 260 例/群、非選択的 DPP-4 阻害薬では 685 例/群であった。これらは本研究の 5~10 倍程度のサンプルサイズであり、本研究より長期間での調査や多施設共同研究の実施によっては、末梢神経障害による中止に対する有意な抑制効果がみられる可能性がある。

本章では FAERS を活用した解析により PIPN 抑制候補薬を探索し、基礎研究により非選択的 DPP-4 阻害薬および選択的 $\beta 1$ 遮断薬が有効である可能性を見出した。しかしながら、九州大学病院の患者を対象とした臨床研究では両薬剤の併用による PIPN 予防効果がみられない結果となった。大規模データベースを用いた検討ではデータの質が PIPN 抑制候補薬を

探索する際の解析結果に影響を与えた可能性があり、FAERS と比較してより高精度な九州大学病院の診療録データを解析することにより、今回対象とならなかった新たな PIPN 抑制候補薬を明らかにできる可能性がある。PIPN に対する新規予防薬探索のため、さらなる検討が必要である。

総括

白金系（オキサリプラチン、シスプラチン）、タキサン系（パクリタキセル、ドセタキセル）、ビンカアルカロイド系（ビンクリスチン）、プロテアソーム阻害薬（ボルテゾミブ）などの抗がん薬は、副作用として末梢神経障害を頻発させる。その中でも、パクリタキセルは現在、卵巣がん・乳がん・非小細胞肺癌・胃がん・子宮体がん・膵がんといった幅広いがん種に対して使用されている一方で、副作用として末梢神経障害の発症率が高く、その発症率は約 6 割であることが報告されている。末梢神経障害の症状としては、手足のしびれ・感覚異常・疼痛などがあげられ、重篤化した場合はがん治療の中断や薬剤の変更などを行う必要があるため、臨床上大きな問題となっている。しかし、現在のところ、有効な予防法・治療法は確立されていない。そこで、本研究では大規模有害事象データベース、細胞・動物モデルを用いて、パクリタキセル誘発末梢神経障害（PIP-N）の対策を確立することを目的に研究を行った。

第 1 章では、候補薬として $\alpha 1$ 遮断薬に着目し、F11 細胞を用いた細胞モデルやラットモデル、FAERS データベースを用いて PIPN に対する抑制効果について検討を行った。さらに、九州大学病院の診療録データを用いた過去起点コホート研究により、 $\alpha 1$ 遮断薬の併用が PIPN の発症率および PIPN によるパクリタキセルの中止率に及ぼす影響を検討した。F11 細胞を用いた細胞モデルおよびラットモデル、FAERS データベースを用いたいずれの検討においても $\alpha 1$ 遮断薬の PIPN に対する有効性が示された。さらに臨床研究では、 $\alpha 1$ 遮断薬を併用している男性患者では PIPN 発現率が低下していたことが明らかとなった。以上の結果より、男性患者におけるパクリタキセル誘発末梢神経障害の新規予防薬として $\alpha 1$ 遮断薬が有効である可能性が示唆された。

第 2 章においては、男性患者だけではなく女性患者も含めた PIPN に対する新たな予防薬の探索を行った。まず FAERS を用いて、候補薬として非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬を抽出した。F11 細胞を用いた細胞モデルおよびラットモデルを用いた、いずれの検討においても非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬は PIPN に対して有効である可能性が示された。一方で、臨床研究においては非選択的 DPP-4 阻害薬および $\beta 1$ 遮断薬の併用群で PIPN 発現率が低下しなかったことから、両薬剤が PIPN の新規予防薬として有効である可能性は低いことが示唆された。

本研究によって、男性患者においては $\alpha 1$ 遮断薬が PIPN に対する新規予防薬として有効である可能性が示された。 $\alpha 1$ 遮断薬は安全性が担保された既承認医薬品であるため、比較的少ない障壁で臨床応用を実現することができると思う。今後、前向き研究等を行うことにより、臨床応用に向けた更なるエビデンスの確立が必要である。

参考文献

1. Brianna, Lee SH. Chemotherapy: how to reduce its adverse effects while maintaining the potency?. *Med Oncol* 40(3): 88 (2023).
2. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Pearson DC, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. th Cisplatin and Paclitaxel in Patients with Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 21: 3194-3200 (2003).
3. Bois AD, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1320-1329 (2003).
4. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge Jr GW, Wood AC, Davidson NE. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 358: 1663-1671 (2008).
5. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, Gipson G, Burstein H, Lake D, Shapiro CL, Ungaro P, Norton L, Winer E, Hudis C. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared with Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol. *J. Clin. Oncol* 26: 1642-1649 (2008).
6. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared with Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women with Breast Cancer. *J. Clin. Oncol* 23: 7794-7803 (2005).
7. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann. Oncol* 18: 317-323 (2006).
8. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Weekly nab-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 30: 2055-2062 (2012).
9. Wilke H, Muro K, Cutsem EV, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1224-1235 (2014).
10. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N, Hironaka S, Nishikawa K, Makari Y, Amagai K, Ueda S, Yoshida K, Shimodaira H, Nishina T, Tsuda M, Kurokawa Y,

- Tamura T, Sasaki Y, Morita S, Koizumi W. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): An open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 2: 277-287 (2017).
11. Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1365-1367 (2005).
 12. Hoff DDV, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Cutsem EV, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 369: 1691-1703 (2013).
 13. Staff NP, Fehrenbacher CJ, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Exp Neurol* 324: 113121 (2020).
 14. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider, Smith EML, Smith ML, Smith TJ, Johnston NW, Hershman DL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 38(28): 3325-3348 (2020).
 15. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Johnston NW, Bak K, Loprinzi CL. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 32(18): 1941-1967 (2014).
 16. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Lindqwister NL, Gilman PB, Shapiro CL. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 309(13): 1359-1367 (2013).
 17. Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther* 90(3): 377-387 (2011).
 18. Drummond ES, Dawson LF, Finch PM, Bennett GJ, Drummond PD. Increased expression of cutaneous α 1-adrenoceptors after chronic constriction injury in rats. *J Pain*. 15(2): 188-196 (2014).
 19. Li T, Yang S, She X, Yan Q, Zhang P, Zhu H, Wang F, Luo X, Sun X. Modulation of α -adrenoceptor signalling protects photoreceptors after retinal detachment by inhibiting oxidative stress and inflammation. *Br J Pharmacol* 176(6): 801-813 (2019).
 20. Gros P, Wang X, Guan J, Lang AE, Austin PC, Welk B, Visanji NP, Marras C. Exposure to Phosphoglycerate Kinase 1 Activators and Incidence of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 36(10): 2419-2425 (2021).
 21. Tung D, Ciallella J, Cheung PH, Saha S. Novel anti-inflammatory effects of doxazosin in rodent models of inflammation. *Pharmacology* 91(1-2): 29-34 (2013).
 22. Sun L, Sun C, Zhou S, Zhang L, Hu W. Tamsulosin attenuates high glucose- induced injury in glomerular endothelial cells. *Bioengineered* 12(1): 5184-5194 (2021).

23. Kawashiri T, Egashira N, Itoh Y, Shimazoe T, Ikegami Y, Yano T, Yoshimura M, Oishi R. Neurotrophin reverses paclitaxel-induced neuropathy without affecting anti-tumour efficacy. *Eur J Cancer* 45(1): 154-163 (2009).
24. Zhang H, Li Y, de Carvalho-Barbosa M, Kavelaars A, Heijnen CJ, Albrecht PJ, Dougherty PM. Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *J Pain* 17(7): 775-786 (2016).
25. 荒川和彦, 鳥越一宏, 葛巻直子. 抗がん剤による末梢神経障害とその作用機序. *日本緩和医療薬学雑誌* 4: 1-13 (2011)
26. Starobova H, Monteleone M, Adolphe C, Batoon L, Sandrock CJ, Tay B, Deuis JR, Smith AV, Mueller A, Nadar EI, Lawrence GP, Mayor A, Tolson E, Levesque JP, Pettit AR, Wainwright BJ, Schroder K, Vetter I. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release. *J Exp Med*; 218(5): e20201452 (2021).
27. Bujalska M, Arażna M, Nowak HM, Gumułka SW. Alpha(1) and alpha(2)-adrenoreceptor antagonists in streptozotocin- and vincristine-induced hyperalgesia. *Pharmacol Rep*; 60(4): 499-507 (2008).
28. Kawashiri T, Inoue M, Mori K, Kobayashi D, Mine K, Ushio S, Kudamatsu H, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T. Preclinical and clinical evidence of therapeutic agents for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*; 22(16): 8733 (2021).
29. Melli G, Jack C, Lambrinos GL, Ringkamp M, Höke A. Erythropoietin protects sensory axons against paclitaxel-induced distal degeneration. *Neurobiol Dis* 24(3): 525-530 (2006).
30. Tatsushima Y, Egashira N, Kawashiri T, Mihara Y, Yano T, Mishima K, Oishi R. Involvement of substance P in peripheral neuropathy induced by paclitaxel but not oxaliplatin. *J Pharmacol Exp Ther* 337(1): 226-235 (2011).
31. Johnstone AD, Hallett RM, de Léon A, Carturan B, Gibon J, Barker PA. A novel method for quantifying axon degeneration. *PLoS One* 18; 13(7): e0199570 (2018).
32. Elizalde MT, Chen H, Malboubi M, Ye H, Jerusalem A. Action potential alterations induced by single F11 neuronal cell loading. *Prog Biophys Mol Biol* : 162: 141-153 (2021).
33. Höke A, Ray M. Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *ILAR J*; 54(3): 273-281 (2014).
34. Cavaletti G, Tredici G, Braga M, Tazzari S. Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Exp Neurol* 133(1): 64-72 (1995).
35. Shigematsu N, Kawashiri T, Kobayashi D, Shimizu S, Mine K, Hiromoto S, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T. Neuroprotective effect of alogliptin on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in vivo and in vitro. *Sci Rep* 10(1): 6734 (2020).
36. Wu Y, Li J, Zhou J, Feng Y. Dynamic long-term microstructural and ultrastructural alterations in sensory nerves of rats of paclitaxel-induced neuropathic pain. *Chin Med J* 127(16): 2945-2952 (2014).
37. Mizrahi D, Park SB, Li T, Timmins HC, Trinh T, Au K, Battaglini E, Wyld D, Henderson RD, Grimison P, Ke H, Geelan-Small P, Marker J, Wall B, Goldstein D. Hemoglobin, Body Mass Index,

- and Age as Risk Factors for Paclitaxel- and Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA Netw Open* 4: e2036695 (2021).
38. Jong DC, Herder GJM, van Haarlem SWA, van der Meer FS, van Lindert ASR, Ten Heuvel A, Brouwer J, Egberts TCG, Deneer VHM. Association between Genetic Variants and Peripheral Neuropathy in Patients with NSCLC Treated with First-Line Platinum-Based Therapy. *Genes (Basel)* 14: 170 (2023).
 39. de la Barrio PM, Conesa MÁ, González-Billalabeitia E, Urrego E, García-Garre E, García-Martínez E, Poves MZ, Vicente V, de la Peña FA. Delayed recovery and increased severity of Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with diabetes. *J Natl Compr Canc Netw* 13: 417-423 (2015).
 40. Saito Y, Takekuma Y, Shinagawa N, Sugawara M. Evaluation of risk factors associated with carboplatin and nab-paclitaxel treatment suspension in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 30: 4081-4088 (2022).
 41. Ghoreishi Z, Keshavarz S, Jafarabadi MA, Fathifar Z, Goodman KA, Esfahani A. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *BMC Cancer* 18(1): 958 (2018).
 42. Adamek P, Heles M, Bhattacharyya A, Pontearso M, Slepicka J, Palecek J. Dual PI3K δ/γ Inhibitor Duvelisib Prevents Development of Neuropathic Pain in Model of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *J Neurosci* 42(9): 1864-1881 (2022).
 43. Hwang BY, Kim ES, Kim CH, Kwon JY, Kim HK. Gender differences in paclitaxel-induced neuropathic pain behavior and analgesic response in rats. *Korean J Anesthesiol* 62(1): 66-72 (2012).
 44. Brewer AL, Shirachi DY, Quock RM, Craft RM. Effect of hyperbaric oxygen on chemotherapy-induced neuropathy in male and female rats. *Behav Pharmacol* 31(1): 61-72 (2020).
 45. Bacalhau C, Pereira JTC, Tavares I. Preclinical research in paclitaxel-induced neuropathic pain: a systematic review. *Front Vet Sci* 10: 1264668 (2023).
 46. Chine VB, Au NPB, Kumar G, Ma CHE. Targeting Axon Integrity to Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Mol Neurobiol* 56(5): 3244-3259 (2019).
 47. Gauchan P, Andoh T, Kato A, Sasaki A, Kuraishi Y. Effects of the prostaglandin E1 analog limaprost on mechanical allodynia caused by chemotherapeutic agents in mice. *J Pharmacol Sci* 109(3): 469-472 (2009).
 48. Li Y, Zhang H, Zhang H, Kosturakis A, Jawad AB, Dougherty PM. Toll-like receptor 4 signaling contributes to Paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Pain* 15(7): 712-725 (2014).
 49. Li Y, Zhang H, Kosturakis AK, Cassidy RM, Zhang H, Chapman RMK, Jawad AB, Colomand CM, Harrison DS, Dougherty PM. MAPK signaling downstream to TLR4 contributes to paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Brain Behav Immun* 49: 255-266 (2015).
 50. Grisanti LA, Woster AP, Dahlman J, Sauter ER, Combs CK, Porter JE. α 1-adrenergic receptors positively regulate Toll-like receptor cytokine production from human monocytes and macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 338(2): 648-657 (2011).
 51. Beatriz Marton Freire, Filipe Menegatti de Melo, Alexandre S Basso. Adrenergic signaling

- regulation of macrophage function: do we understand it yet? *Immunother Adv.* 2022; 2(1): Itac010.
52. Ohkura T, Yamada S, Deguchi Y, Kimura R. Comparative study on pharmacokinetics and in vivo α 1-adrenoceptor binding of [3H]tamsulosin and [3H]prazosin in rats. *Biol Pharm Bull* 22(4): 412-7 (1999).
 53. Kang YK, Ryu MH, Park SH, Kim JG, Kim JW, Cho SH, Park YI, Park SR, Rha SY, Kang MJ, Cho JY, Kang SY, Roh SY, Ryoo BY, Nam BH, Jo YW, Yoon KE, Oh SC. Efficacy and safety findings from DREAM: a phase III study of DHP107 (oral paclitaxel) versus i.v. paclitaxel in patients with advanced gastric cancer after failure of first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 29(5): 1220-1226 (2018).
 54. Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, Minasian LM, Unger J. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 34: 3014-3022 (2016).
 55. Hammond KP, Nielsen C, Linnebur SA, Langness JA, Ray G, Maroni P, Kiser JJ. Priapism induced by boceprevir-CYP3A4 inhibition and α -adrenergic blockade: case report. *Clin Infect Dis* 58(1): e35-38 (2014).
 56. Yue D, Hirao H. Mechanism of Selective Aromatic Hydroxylation in the Metabolic Transformation of Paclitaxel Catalyzed by Human CYP3A4. *J Chem Inf Mode* 63(24): 7826-7836 (2023).
 57. Horeishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, Hashemzade S, Jafarabadi MA, Montazeri V, Keshavarz SA, Darabi M. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer* 12: 355 (2012).
 58. Kim SH, Kim KH, Hyun JW, Kim JH, Seo SS, Kim HJ, Park SY, Lim MC. Blood neurofilament light chain as a biomarker for monitoring and predicting paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with gynecological cancers. *Front Oncol* 12: 942960 (2022).
 59. Koyanagi M, Imai S, Nakagawa T, Matsubara K. Identification of biomarkers and new therapies for taxane-induced peripheral neuropathy. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 154(5): 241-244 (2019).
 60. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 3(8): 673-683 (2004).
 61. Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, Rosa TFD, Hörner A, Hörner R. Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 55(6): 105969 (2020).
 62. Nawa H, Niimura T, Hamano H, Yagi K, Goda M, Zamami Y, Ishizawa K. Evaluation of Potential Complications of Interstitial Lung Disease Associated With Antiandrogens Using Data From Databases Reporting Spontaneous Adverse Effects. *Front Pharmacol* 12: 655605 (2021).
 63. Kawashiri T, Kobayashi D, Uchida M, Hiromoto S, Inoue M, Ikeda H, Inoue M, Shimazoe T. Analysis of Secondary Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Chemotherapy for Solid Organ Tumors Using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Pharm Pharm Sci* 24: 499-508 (2021).
 64. Hiromoto S, Kawashiri T, Yamanaka N, Kobayashi D, Mine K, Inoue M, Uchida M, Shimazoe T. Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced

- hand-foot syndrome. *Sci Rep* 11(1): 8964 (2021).
65. Shimada K, Hasegawa S, Nakao S, Mukai R, Sasaoka S, Ueda N, Kato Y, Abe J, Mori T, Yoshimura T, Kinoshita Y, Nakamura M. Adverse reaction profiles of hemorrhagic adverse reactions caused by direct oral anticoagulants analyzed using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Int J Med Sci* 16(9): 1295-1303 (2019).
 66. Quock J, Dea G, Tanaka M, Gandara D, Lara P, Lau D. Premedication strategy for weekly paclitaxel. *Cancer Invest* 20(5-6): 666-672(2002).
 67. Lissner SM, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Med* 18(10): 1837-1863 (2017).
 68. Ihara Y, Sawa K, Imai T, Kimura T, Otani M, Kawai R, Takatori S, Shintani A. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors are associated with improved paclitaxel-induced peripheral neuropathy in lung cancer: a study using administrative claims data. *Support Care Cancer* 31(12): 730 (2023).
 69. Morais MI, Braga AV, Silva RRL, Barbosa BCM, Costa SOAM, Rodrigues FF, Melo ISF, Matos RC, Carobin NV, Sabino AP, Coelho MM, Machado RR. Metformin inhibits paclitaxel-induced mechanical allodynia by activating opioidergic pathways and reducing cytokines production in the dorsal root ganglia and thalamus. *Cytokine* 174: 156468 (2024).
 70. Hassan ML, Ali FE, Shalkami AGS. Role of TLR-4/IL-6/TNF- α , COX-II and eNOS/iNOS pathways in the impact of carvedilol against hepatic ischemia reperfusion injury. *Hum Exp Toxicol* 40(8): 1362-1373 (2021).
 71. Gok HB, Solaroglu I, Okutan O, Cimen B, Kaptanoglu E, Palaoglu S. Metoprolol treatment decreases tissue myeloperoxidase activity after spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci* 14(2): 138-142 (2007).
 72. Zhang C, Xie HH, Lu ZA, Zhu MJ, Su DF. Inhibition of inflammation contributes to organ protection of atenolol in sinoaortic-denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 43(5): 663-668 (2004).
 73. Ali EA, Tayel SG, Abbas MA. Sitagliptin ameliorates busulfan-induced pulmonary and testicular injury in rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic, and antiapoptotic effects. *Sci Rep* 13(1): 9794 (2023).
 74. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 61(25): 2495-2502 (2013).
 75. Chu XY, Bleasby K, Yabut J, Cai X, Chan GH, Hafey MJ, Xu S, Bergman AJ, Braun MP, Dean DC, Evers R. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 321(2): 673-683 (2007).
 76. Bergman AJ, Stevens C, Zhou YY, Yi B, Laethem M, Smet MD, Snyder K, Hilliard D, Tanaka W, Zeng W, Tanen M, Wang AQ, Chen L, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Wagner JA, Herman GA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 28(1): 55-72 (2006).

77. Miller J, Migoya E, Talaty J, Bergman AJ, Xu Y, Zheng W, Guitierrez M, Wagner J, and Herman GA. The effect of MK-0431 on the pharmacokinetics of digoxin after concomitant administration for 10 days in healthy subjects: results of a multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics 107th Annual Meeting (ASCPT)*, 2006, abstract PI-65.
78. Scott LJ. Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 77(2): 209-224 (2017).
79. Bengtsson C. Seven years on a selective beta-blocker - metoprolol. A long-term study of women with arterial hypertension. *Ann Clin Res* 13 Suppl 30:7-15 (1981).
80. Alsuliman T, Humaidan D, Sliman L, Duléry R. Introduction to medical data and big data exploitation in research: Errors, solutions and trends. *Curr Res Transl Med* 69(4): 103310 (2021).
81. Qi SY, Riviere PJ, Trojnar J, Junien JL, Akinsanya KO. Cloning and characterization of dipeptidyl peptidase 10, a new member of an emerging subgroup of serine proteases. *Biochem J* 373(Pt 1): 179-189 (2003).
82. 株式会社三和化学研究所 スイニー錠 100 mg 医薬品インタビューフォーム 第 14 版 (2024)
83. Waumans Y, Vliegen G, Maes L, Rombouts M, Declerck K, Veken PVD, Berghe WV, Meyer GRYD, Schrijvers D, Meester ID. The Dipeptidyl Peptidases 4, 8, and 9 in Mouse Monocytes and Macrophages: DPP8/9 Inhibition Attenuates M1 Macrophage Activation in Mice. *Inflammation* 39(1): 413-424 (2016).
84. Zhong FL, Robinson K, Teo DET, Tan KY, Lim C, Harapas CR, Yu CH, Xie WH, Sobota RM, Au VB, Hopkins R, D'Oswaldo A, Reed JC, Connolly JE, Masters SL, Reversade B. Human DPP9 represses NLRP1 inflammasome and protects against autoinflammatory diseases via both peptidase activity and FIIND domain binding. *J Biol Chem* 293(49): 18864-18878 (2018).
85. Duncan GE, Little KY, Koplas PA, Kirkman JA, Breese GR, Stumpf WE. Beta-adrenergic receptor distribution in human and rat hippocampal formation: marked species differences. *Brain Res* 561(1): 84-92 (1991).
86. Khouri C, Jouve T, Blaise S, Carpentier P, Cracowski JL, Roustit M. Peripheral vasoconstriction induced by β -adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 82(2): 549-560 (2016).

研究業績

本論文内容に関する論文発表

1. Mori K, Kawashiri T, Mine K, Inoue M, Kudamatsu H, Uchida M, Egashira N, Kobayashi D, Shimazoe T. Inhibitory effect of $\alpha 1$ receptor antagonists on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in a rodent model and clinical database. *Toxics* 10(11): 669 (2022).
2. Mori K, Kawashiri T, Mine K, Ishida H, Mori Y, Ueda M, Koura Y, Fujita S, Tsuruta A, Egashira N, Ieiri I, Koyanagi S, Shimazoe T, Kobayashi D. Possible prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy by concomitant use of $\alpha 1$ -receptor antagonist based on a retrospective study. *Supportive Care in Cancer* に投稿の上 revise 対応中

学会発表

1. 森皓平、川尻雄大、峯圭佑、井上瑞季、久田松韻生、小林大介、島添隆雄
パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する $\alpha 1$ 受容体拮抗薬の抑制効果
日本薬学会第 142 年会, 2022.03.25-28, 名古屋, オンライン発表
2. 森皓平、川尻雄大、小林大介、峯圭佑、石田晴多、森裕介、江頭伸昭、家入一郎、島添隆雄
パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する抑制薬探索
日本薬学会第 144 年会, 2024.03.28-31, 横浜, 大学院生・学部生シンポジウム

本論文以外の内容での発表

1. Kawashiri T, Inoue M, Mori K, Kobayashi D, Mine K, Ushio S, Kudamatsu H, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T. Preclinical and clinical evidence of therapeutic agents for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 22(16): 8733 (2021).
2. Mine K, Kawashiri T, Inoue M, Kobayashi D, Mori K, Hiromoto S, Kudamatsu H, Uchida M, Egashira N, Koyanagi S, Ohdo S, Shimazoe T. Omeprazole suppresses oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in a rodent model and clinical database. *Int J Mol Sci* 23(16): 8859 (2022).
3. Kudamatsu H, Kawashiri T, Mine K, Mori K, Inoue M, Ishida H, Uchida M, Tsuchiya T, Kobayashi D, Shimazoe T. Ameliorating effects of cystine and theanine in a cancer cachexia mouse model. *J Pharmacol Sci* 152(3): 163-166 (2023).
4. Kawashiri T, Mori K, Ishida H, Ueda M, Yao K, Nagahama F, Mine K, Mori Y, Koura Y, Fujita S, Shimazoe T, Kobayashi D. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in male rats attenuated by calmagufodipir, a superoxide dismutase mimetic. *J Pharmacol Sci* (in press).

学会発表

1. 峯圭佑、川尻雄大、井上瑞季、小林大介、森皓平、久田松韻生、内田まやこ、江頭伸昭、小柳悟、大戸茂弘、島添隆雄
オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するオメプラゾールの抑制効果
第 15 回日本緩和医療薬学会年会 2022.5.13-15, 熊本, 口頭

2. 久田松韻生、川尻雄大、峯圭佑、森皓平、石田晴多、内田まやこ、土屋誉、小林大介、島添隆雄
がん悪液質マウスモデルにおけるシスチン・テアニンの抑制効果
第 6 回日本医療薬学会フレッシュ・カンファランス 2023.6.12, 京都, 口頭
3. 峯圭佑、川尻雄大、小林大介、森皓平、江頭伸昭、小柳悟、大戸茂弘、家入一郎、島添隆雄
プロトンポンプ阻害薬併用によるオキサリプラチン誘発末梢神経障害予防効果に関する後方視的臨床研究
第 33 回日本医療薬学会年会 2023.11.03-05, 宮城, 口頭
4. 一木裕子、川尻雄大、峯圭佑、森皓平、小林大介、島添隆雄、西村信弘
新型コロナウイルスワクチンと他のワクチンとの副反応の比較：FDA 有害事象報告システム(FAERS)と日本の有害事象報告データベース(JADER)の解析
日本薬学会第 144 年会 2024.3.28-31, 横浜, 口頭
5. 川尻雄大、峯圭佑、小林大介、森皓平、石田晴多、森裕介、山田孝明、江頭伸昭、家入一郎、小柳悟、大戸茂弘、島添隆雄
オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するプロトンポンプ阻害薬の予防効果に関する基礎・臨床・データベース融合型研究
第 9 回日本がんサポーターズケア学会年会 2024.5.18-19, 埼玉, 口頭
6. 川尻雄大、森皓平、石田晴多、上田真実、矢尾幸三、永濱文子、峯圭佑、森裕介、河良優介、藤田隼輔、島添隆雄、小林大介
パクリタキセル誘発末梢神経障害ラットモデルにおける calmangafodipir の抑制効果
第 34 回日本医療薬学会年会 2024.11.02-04, 千葉, ポスター発表
7. 川尻雄大、峯圭佑、森皓平、藤田隼輔、小林大介
がん化学療法に伴う末梢神経障害の回避に向けた基礎・臨床橋渡し研究
第 34 回日本医療薬学会年会 2024.11.02-04, 千葉, シンポジウム
8. 石田晴多、川尻雄大、森皓平、峯圭佑、森裕介、上田真実、河良優介、藤田隼輔、小林大介
パクリタキセル誘発末梢神経障害における Tau および GSK-3 β の関与
第 41 回日本薬学会九州山口支部大会 2024.11.23-24, 熊本, 口頭

謝辞

本研究を進めるに際し、数々の御指導、御助言を賜りました九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野教授 小柳悟 先生、助教 鶴田朗人 先生に謹んで感謝申し上げます。

本研究の機会を与えて下さり、終始御懇意なる御指導、御鞭撻を賜りました九州大学大学院薬学研究院臨床育薬学分野講師 小林大介 先生、講師 川尻雄大 先生、助教 藤田隼輔 先生に謹んで感謝の意を表します。

長きにわたる学生生活において、絶え間ない精神的、経済的援助を賜り、温かく見守ってくださった家族に深く感謝致します。

最後に、本研究を遂行するに当たり、数多くの尊い命を捧げてくれた動物たちに深く感謝するとともに、ご冥福をお祈り致します。