



2022年10月25日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

治療開始前の赤血球パラメータおよび遺伝子 *BRCA1/2* 変異の測定で がんの標準治療オラパリブ療法による重篤な貧血を予測可能に －「高リスク患者」の早期発見とその治療マネジメントに期待－

慶應義塾大学、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院および国立国際医療研究センター病院の研究グループは、治療開始前の赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリットあるいはヘモグロビン）および *BRCA1/2* 変異（注1）がオラパリブ療法（注2）による重篤な貧血発症を事前に察知できることを発見しました。本研究は慶應義塾大学大学院薬学研究科博士課程3年の田代亮太（たしろ りょうた）、同薬学部の河添仁（かわぞえ ひとし）准教授、中村智徳（なかむら ともり）教授、我が国のがん治療を先導する国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院および国立国際医療研究センター病院の3施設による多施設共同研究グループの成果です。

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する時代となりました。中でも乳がんは日本人女性9人に1人が罹患します。オラパリブ療法は乳がん、卵巣がんを始めとするさまざまながんにおける標準治療です。オラパリブ療法の頻度の高い副作用の一つに貧血がありますが、どんな患者に起こりやすいのかということがわかっていません。そのため、「高リスク患者」の早期発見とその治療マネジメントが非常に重要になります。本研究成果はこの「高リスク患者」の早期発見とその治療マネジメントに繋がることが期待されます。

本研究成果は、2022年10月4日に国際学術誌『Frontiers in Oncology』（電子版）に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ▶ オラパリブ療法による重篤な貧血の発症率は3人に1人（32.7%）であった。
- ▶ オラパリブ療法開始前の赤血球パラメータおよび *BRCA1/2* 変異陽性が、オラパリブ療法による重篤な貧血発症と相関した。

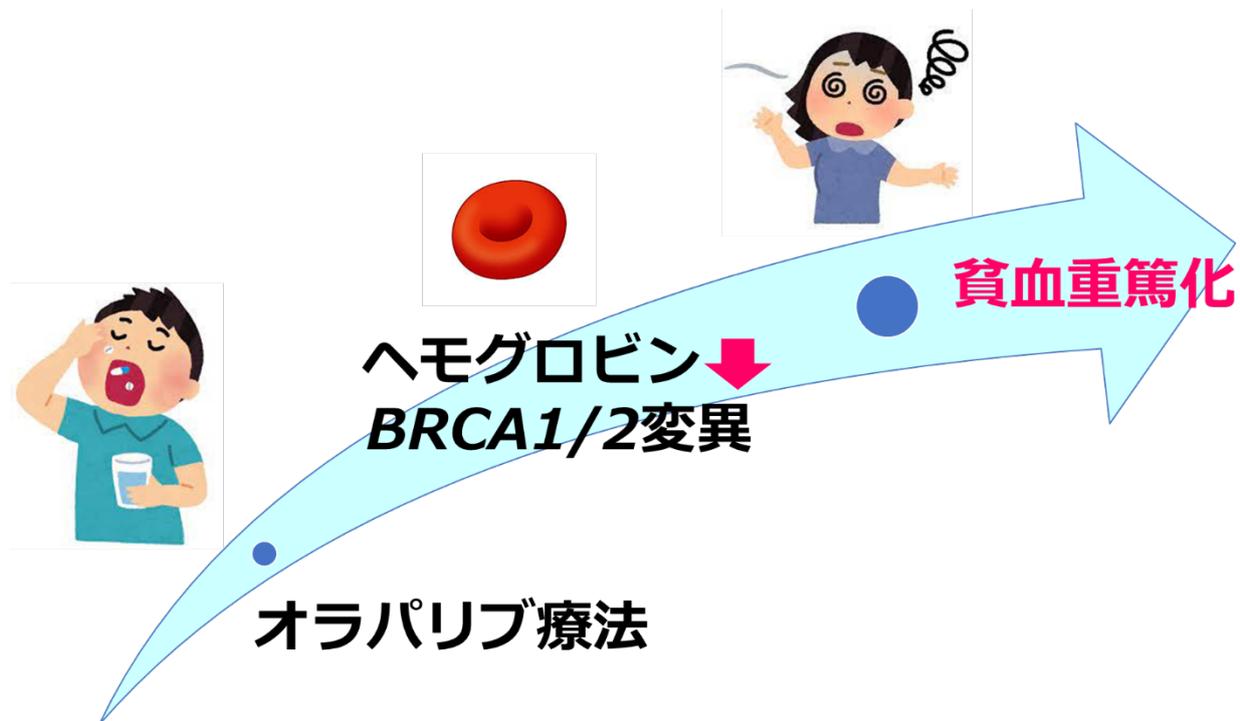


図. 本研究の概念図

オラパリブ療法の頻度の高い副作用の一つに貧血があります。オラパリブ療法開始前の赤血球パラメータ（赤血球、ヘマトクリットあるいはヘモグロビンなどの値）が低い人や、がん抑制遺伝子の一種である *BRCA1/2* 遺伝子に変異がある人（*BRCA1/2* 変異陽性）は、オラパリブ療法開始後、赤血球が作られにくくなる可能性が考えられます。その結果、重篤な貧血が発症します。

2. 研究の背景

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する時代となりました。中でも乳がんは日本人女性9人に1人が罹患します。近年、非常に優れた抗がん薬が次々に開発されていますが、副作用のない抗がん薬はいまだ存在しません。一般的に、がん化学療法のリスクとベネフィット（治療効果と副作用など）のバランスが重要です。副作用を可能な限り軽減し、治療効果を高めることにより、がん化学療法を受ける患者の得られるベネフィットはより増大します。オラパリブ療法は乳がん、卵巣がんを始めとした様々ながんにおける標準治療です。オラパリブ療法による副作用の一つに貧血がありますが、貧血の発症率および重症率は高く、どんな患者に起こりやすいのかということがわかっていません。そのため、「高リスク患者」の早期発見ができれば、治療にあたって非常に重要な知見となります。

本研究では、オラパリブによる重篤な貧血発症と、オラパリブ療法開始前の赤血球パラメータおよび *BRCA1/2* 変異が相関するのではないかという仮説を検証しました。

3. 研究の内容・結果

試験デザインは、多施設共同後方視的観察研究です。2018年4月～2020年12月の期間に、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院および国立国際医療研究センター病院の3施設において、乳がんおよび卵巣がん治療として、オラパリブ単剤療法を1回以上行った患者を対象に診療録を後ろ向きに調査しました。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認を得て、実施しました（研究課題番号：2021-052、NCGM-G-004274-00）。

対象患者 113 名のうち、37 名 (32.7%) が Grade3 以上の重篤な貧血を発症しました。次に、重篤な貧血発症とオラパリブ療法開始前の赤血球パラメータの関連性を検証しました。受信者動作特性曲線 (注 3) により、オラパリブ療法開始前の赤血球数、ヘマトクリットおよびヘモグロビンのカットオフ値はそれぞれ 3.3×10^6 個/ μL 、35%および 11.6 g/dL となりました。

そこで次に、ロジスティック回帰分析 (注 4) を行った結果、オラパリブ療法開始前の赤血球数 3.3×10^6 個/ μL 未満、ヘマトクリット 35%未満あるいはヘモグロビン 11.6 g/dL 未満は重篤な貧血発症と有意に相関しました (表)。また、*BRCA1/2* 変異陽性も重篤な貧血発症と有意に相関しました (表)。

表. ロジスティック回帰分析を用いたオッズ比 (注 5) の算出

変数	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
赤血球数 (<3.3×10^6 個/μL)	3.39	1.28–9.62	0.017
年齢 (<65歳)	1.57	0.57–4.46	0.385
BMI (< 23 kg/m ²)	2.69	0.93–8.75	0.080
<i>BRCA1/2</i>変異 (陽性)	4.09	1.55–11.6	0.006

変数	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
ヘマトクリット (<35%)	3.63	1.28–11.64	0.021
年齢 (<65歳)	1.70	0.62–4.87	0.309
BMI (< 23 kg/m ²)	2.60	0.90–8.30	0.089
<i>BRCA1/2</i>変異 (陽性)	4.19	1.58–11.9	0.005

変数	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
ヘモグロビン (<11.6 g/dL)	3.89	1.39–12.21	0.014
年齢 (<65歳)	1.87	0.68–5.44	0.236
BMI (< 23 kg/m ²)	2.70	0.94–8.68	0.076
<i>BRCA1/2</i>変異 (陽性)	4.30	1.62–12.38	0.005

BMI: 肥満度を表す体格指数

4. 結論

オラパリブ開始前の赤血球パラメータおよび *BRCA1/2* 変異陽性が重篤な貧血発症と相関することがわかりました。私たちが立てた仮説が支持され、オラパリブ開始前の赤血球パラメータおよび *BRCA1/2* 変異陽性がオラパリブによる重篤な貧血発症を予測できることが示唆されました。本研究成果は、オラパリブ療法による重篤な貧血を事前に察知できる可能性を示唆するものであり、「高リスク患者」の早期発見とその治療マネジメントに繋がるものと考えております。

5. 論文情報

〈タイトル〉 Patient-associated risk factors for severe anemia in patients with advanced ovarian or breast cancer receiving olaparib monotherapy: A multicenter retrospective study

〈著者名〉 Ryota Tashiro, Hitoshi Kawazoe*, Kanako Mamishin, Keisuke Seto, Ryoko Udagawa, Yoshimasa Saito, Hironobu Hashimoto, Tatsunori Shimoi, Kan Yonemori, Masahito Yonemura, Hiroyuki Terakado, Toshikatsu Kawasaki, Tetsuya Furukawa, Tomonori Nakamura (*責任著者)
〈雑誌〉 Frontiers in Oncology
〈DOI〉 10.3389/fonc.2022.898150

<用語説明>

- (注1) *BRCA1/2* 変異: *BRCA* はデオキシリボ核酸 (DNA) に生じた変異を修復するタンパク質。*BRCA* タンパク質を作り出す遺伝子 *BRCA1* または *BRCA2* (*BRCA1/2*) に変異が起こると、異常のある *BRCA* タンパク質がつけられ、DNA に生じた変異をうまく修復できなくなり、がんが発生しやすくなると考えられている。
- (注2) オラパリブ療法: DNA の修復の仕組み2つのうち、1つを働かないようにするがん薬物療法。正常な細胞では、修復の仕組みが片方残るため細胞は生存できる。元々片方しか修復の仕組みが働いていないがん細胞に作用した場合、修復の仕組みが両方とも働かなくなるため、DNA の傷は修復されずがん細胞は死に至る。
- (注3) 受信者動作特性曲線: 連続変数である説明変数と2値変数である目的変数との関係の強さを評価する統計手法で、今回は重篤な貧血あり・なしを識別する赤血球パラメータの境界値 (カットオフ値) を算出するために利用。
- (注4) ロジスティック回帰分析: いくつかの要因である「説明変数」から2値の結果である「目的変数」が起こる確率を予測する統計手法の一つで、今回は重篤な貧血あり・なしを予測する分析に利用。
- (注5) オッズ比: ある事象の起こりやすさを2つの群で比較して示す統計学的な尺度で、オッズ比が1より大きいことは、重篤な貧血が発症しやすいことを意味する。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門

准教授 河添 仁 (かわぞえ ひとし)

TEL : 03-5400-2639

E-mail : kawazoe-ht@keio.jp

本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾広報室 (山中)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>