

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

研究の背景と目的

がん化学療法に伴う悪心・嘔吐 (**Chemotherapy-induced nausea and vomiting : CINV**) は、かつては患者が最も苦痛を感じる副作用だった。その後、がん化学療法時の制吐対策ガイドラインが種々の学会から発表され、**CINV** は患者が苦痛を感じる副作用の上位項目から外れたが、完全に制御可能となったわけではない。重度の場合には経口摂取が不能となり脱水や栄養不良などの身体面の健康障害を招き、抗がん剤の有効性を担保するための投与間隔が保てなかったり、合併症を招くばかりでなく、患者の治療意欲を減退させ、その後の治療継続が困難になることもある。そのため、**CINV** に関しては現在でも「予防」が大切とされている。

CINV の持続期間および推奨される予防的制吐療法は、ガイドラインに示されている。がん治療学会のガイドラインによると、**CINV** のリスクが最も高いがん化学療法施行時の **CINV** 持続期間は 4 日間とされ、予防的制吐療法もこの期間の **CINV** への対策として示されている。**CINV** に関する報告も、ほとんどががん化学療法開始後 120 時間 (5 日間) までを観察しており、それ以降についての知見はほとんど得られていない。臨床現場では、5 日を超えて **CINV** に苦しむ患者にしばしば遭遇するが、これに対する明確な指針は示されていない。

ニューロキニン 1 受容体拮抗薬である **aprepitant** は、急性 **CINV** および遅発性 **CINV** 双方に効果があるとされ、主に遅発性 **CINV** に対する制吐効果が期待される。制吐効果を発揮するために必要な受容体占有率は 90% と推測され、受容体占有率と血中濃度には相関関係があることも報告されている。日本人においては、90% の受容体占有率を得るための血中 **aprepitant** 濃度は 331.1ng/mL とされ、承認用量である初日 125mg、2 日目以降 80mg の投与において、血漿中濃度のトラフ値は 331.1ng/mL を超えるとされているが、血中 **aprepitant** 濃度と制吐効果を直接比較した報告は見当たらない。

本研究はこれらの背景を踏まえ、**CINV** を予防するために更なる薬学的ケアを提案することを目標としたものである。そのために、白金系抗悪性腫瘍薬の一つである **cisplatin** を投与された患者における **CINV** の出現頻度および **CINV** の出現期間を調査することを第一の目的とした。また、**CINV** を予防しきれない原因の一つが制吐薬 **aprepitant** の血中濃度不足ではないかと仮定し、検証を行うことを第二の目的とした。

抗がん剤による悪心・嘔吐持続期間の検討

【方法】

cisplatin 投与患者における **CINV** 発現頻度および発現期間に関して、**aprepitant**、**palonosetron** が承認される前後で違いが見られるかをカルテ上でレトロスペクティブに調査した。なお本調査は、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会で承認を受け開始した。

東邦大学医療センター大森病院で 2010 年 7 月から 2012 年 6 月までに治療を受けた食道がん、胃がん患者のうち、以下に該当する患者を調査対象とした（3 剤併用群）。

- 1) 20 歳以上の患者
- 2) 50 mg/m² 以上の cisplatin を使用した患者
- 3) 過去にがん化学療法の経験がない患者
- 4) cisplatin 投与前の 24 時間に嘔気・嘔吐エピソードがない患者
- 5) 脳転移がない患者
- 6) 消化管通過障害がない患者

ヒストリカルコントロールとして、aprepitant、palonosetron 承認前の 2009 年 1 月から 2010 年 6 月に治療を受けた患者を同様に調査した（従来治療群）。

観察期間は cisplatin 投与後 21 日間とし、cisplatin 投与日を day 1 とした。day 1 を急性期、day 2～5 を遅発性期、day 6～21 を超遅発性期とした。CTCAE v4 に則り、grade 1 以上の嘔吐あるいは grade 2 以上の嘔気を認めた場合に「CINV あり」とした。

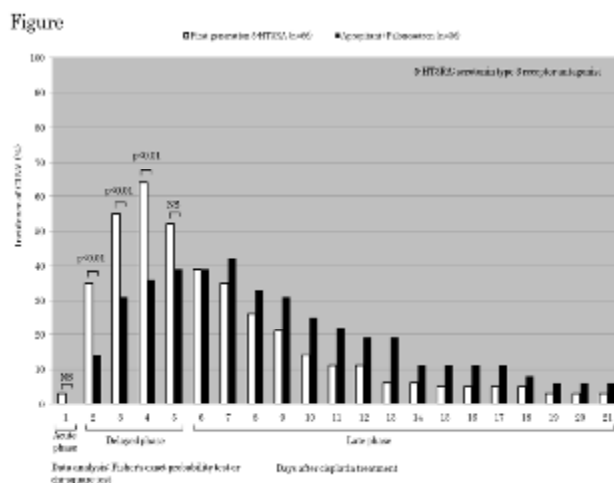
【結果】

超遅発性 CINV は、両群いずれにおいても見られた。

3 剤併用群では day 6 から day 10 の期間で 25～42% に CINV が記録され、最も高頻度 (42%) が記録されたのは day 7 だった。3 剤併用群の CINV 発現頻度は day 8 以降徐々に減少したが、day 14 に至ってもなお 10% 程度の患者に CINV が記録されていた。

従来治療群では、CINV が最も高頻度 (63%) で記録されたのは day 4 だった。従来治療群の CINV 発現頻度は day 5 以降徐々に減少したが、超遅発性期に入る day 6 においてもなお 39% の患者で CINV が記録されていた。(図)

急性期 (day 1) においては、CINV 発現頻度は両群間で有意差を認めなかった。遅発性期 (day 2 から day 5) においては、day 5 を除いて 3 剤併用群の CINV 発現頻度が有意に低値だった。超遅発性期 (day 6 から day 21) においては、CINV 発現頻度は両群間で有意差を認めなかった。



【考察】

本研究により、cisplatin を投与された食道がん患者および胃がん患者において、cisplatin 投与後 6 日目以降にも残存する超遅発性 CINV が存在することが示された。この結果から、高度催吐性リスクの抗がん剤に対して推奨されている制吐療法は、超遅発性 CINV に対する効果が十分とは言えないことが示唆された。

血中 aprepitant 濃度と制吐効果に関する検討

【方法】

患者の血中 aprepitant 濃度を LC-MS にて測定し、331.1ng/mL を超える群と超えない群で制吐効果に差がみられるかをプロスペクティブに調査した。なお本研究は、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会にて承認を受けて開始した。

2012 年 1 月から 2013 年 4 月の間に東邦大学医療センター大森病院で、初めて cisplatin ベースのがん化学療法を受ける胃がんまたは食道がんの患者を対象とした。

登録基準は 20 歳以上の入院患者で、50mg/m²以上の cisplatin を投与される患者とした。

以下の条件に 1 つでも当てはまる場合は除外した。

- ・オピオイド使用中の患者
- ・制吐作用のある薬剤を使用中の患者
- ・cisplatin 投与前の 24 時間以内に嘔気または嘔吐を訴えた患者
- ・その他、医師が適当でないと判断した患者

観察期間は cisplatin 投与後 7 日間とした。cisplatin 投与日を day 1 とした。

LC-MS 分析モードは Electrospray ionization (ESI) 法で行った。移動相は 0.2%酢酸 (pH 3) を含むアセトニトリル: Distilled Water (2:3) を用い、流速は 0.5mL/min で行った。

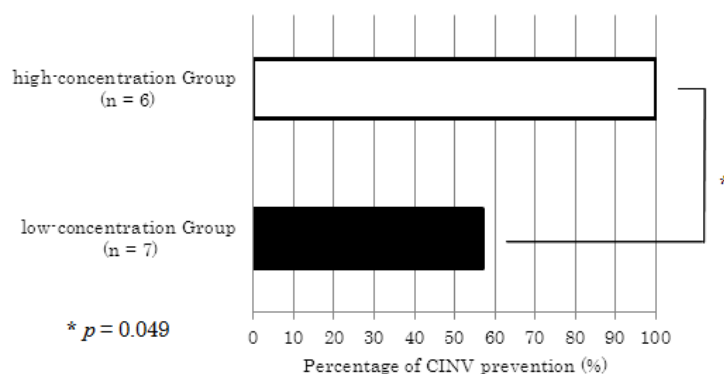
MASCC Antiemesis Tool (MAT) スコア ≥ 3 の時に「CINV あり」と判断した。

【結果】

解析対象患者は 33 名だった。

33 名中 18 名の患者は、7 日間の観察期間中に全く CINV を訴えなかった (MAT = 0)。高濃度群では、aprepitant 服用期間 (day 1 から day 3) に CINV を訴えた患者はいなかった。しかし低濃度群では、aprepitant 服用期間 (day 1

から day 3) に 4 名の患者が CINV を訴えた。急性期 (day 1) と遅発性期 (day 2 から day 7) で分けると、CINV 発現率は両群間で差が認められなかった。しかし、CINV (MAT スコア 3 以上) を訴えた 13 名の患者のみで見ると、aprepitant 服用期間中においては高濃度群で有



意に CINV が制御されていた (図)。

【考察】

血中 **aprepitant** 濃度が上昇・維持されていることが見込める day 1～day 3 において、CINV を訴えたのは低濃度群の患者のみであった。これにより、**aprepitant** の制吐効果が血中濃度と関連があることが示唆された。

結語

本研究により、以下の知見が得られた。

- ・ **cisplatin** を投与された食道がん患者、および胃がん患者において、ガイドラインに示された予防的制吐療法の投与が終了する **day 6** 以降にも、**40%**程度の患者に **CINV** が見られ、何らかの対応が必要と考えられた。
- ・ ガイドラインに従い予防的制吐療法を施行された患者では、**CINV** 出現頻度のピークが **day 7** と考えられた。少なくとも **day 7** までを見据えた嘔気対策をとる必要性が示唆された。
- ・ 同一内容の予防的制吐療法を施行された患者でも、**CINV** が発現する患者と発現しない患者に分かれた。両群の血中 **aprepitant** 濃度を測定し比較したところ、**CINV** が発現した患者での血中濃度がより低値だった。これより、血中 **aprepitant** 濃度が低いことが制吐効果不足の一因である可能性が示唆された。

これらの知見より、**CINV** の予防効果をさらに高めるために **aprepitant** 投与期間の延長あるいは **aprepitant** 投与量の増量が有効である可能性が示唆された。

対象論文

Kosuke Nishizawa et al : Late chemotherapy-induced nausea and vomiting after cisplatin treatment for patients with esophageal or gastric cancer. J Med Soc Toho 61 (5) : 218-223, 2014

Kosuke Nishizawa et al : The correlation between plasma aprepitant concentration and antiemetic effect in Japanese gastric or esophageal cancer patients. Int J Clin Oncol 2014 Sep 12 [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s10147-014-0747-6

西澤広介氏の学位論文について

題名 高度催吐性リスクのがん化学療法施行時における予防的制吐療法に関する研究

がん化学療法に伴う悪心・嘔吐 (**Chemotherapy-induced nausea and vomiting : CINV**) は、かつては患者が最も苦痛を感じる副作用だった。その後、がん化学療法時の制吐対策ガイドラインが様々な学会から発表され、**CINV** は患者が苦痛を感じる副作用の上位項目から外れたが、完全に制御可能となったわけではない。重度の場合には経口摂取が不能となり脱水や栄養不良などの身体面の健康障害を招き、抗がん剤の有効性を担保するための投与間隔が保てない、合併症を招くばかりでなく、患者の治療意欲を減退させ、その後の治療継続が困難になることもある。そのため、**CINV** に関しては現在でも「予防」が大切とされている。

がん治療学会のガイドラインによると、**CINV** のリスクが最も高いがん化学療法施行時の**CINV** 持続期間は4日間とされ、予防的制吐療法もこの期間の**CINV** への対策として示されている。**CINV** に関する報告も、ほとんどががん化学療法開始後120時間(5日間)までを観察しており、それ以降についての知見はほとんど得られていない。臨床現場では、5日を超えて**CINV** に苦しむ患者にしばしば遭遇するが、これに対する明確な指針は示されていない。

ニューロキニン1受容体拮抗薬である **aprepitant** は、急性**CINV** および遅発性**CINV** 双方に効果があるとされ、主に遅発性**CINV** に対する制吐効果が期待される。制吐効果を発揮するために必要な受容体占有率は90%と推測され、受容体占有率と血中濃度には相関関係があることも報告されている。日本人においては、90%の受容体占有率を得るための血中**aprepitant** 濃度は331.1ng/mLとされ、承認用量である初日125mg、2日目以降80mgの投与において、血漿中濃度のトラフ値は331.1ng/mLを超えるとされているが、血中**aprepitant** 濃度と制吐効果を直接比較した報告は見当たらない。

本研究はこれらの背景を踏まえ、**CINV** を予防するために更なる薬学的ケアを提案することを目的としたものである。そこで、高度催吐性リスクの抗がん剤である **cisplatin** を投与された患者における**CINV** の出現頻度および**CINV** の出現期間を調査した結果を第一章に、第二章では**CINV** を完全には予防しきれない原因の一つを制吐薬 **aprepitant** の血中濃度と関連付けようとした。

第一章では、**cisplatin** 投与による**CINV** の発現頻度および発現期間を **aprepitant** が承認される前後で比較検討している。東邦大学医療センター大森病院で2010年7月から2012年6月までに治療を受けた食道がん、胃がん患者を対象とした(**aprepitant** を含む3剤併用群)。対照には、2009年1月～2010年6月までに治療を受けた患者とした(従来治療群)。観察期間は**cisplatin** 投与後21日間とし、**cisplatin** 投与日をday 1とした。day 1を急性期、day 2～5を遅発性期、day 6～21を超遅発性期とした。その結果、超遅発性**CINV** は、両群いずれにおいても見られたが、3剤併用群ではday 6からday 10の期間で25～42%に**CINV**

が見られ、最も高頻度（42%）が記録されたのは day 7 だった。3 剤併用群の CINV 発現頻度は day 8 以降徐々に減少したが、day 14 に至ってもなお 10% 程度の患者に CINV が発現した。従来治療群では、CINV が最も高頻度（63%）で記録されたのは day 4 だった。従来治療群の CINV 発現頻度は day 5 以降徐々に減少したが、超遅発性期に入る day 6 においてもなお 39% の患者で CINV が記録されていた。急性期（day 1）においては、CINV 発現頻度は両群間で有意な差を認めなかった。遅発性期（day 2 から day 5）においては、day 5 を除いて 3 剤併用群の CINV 発現頻度が有意に低値だった。超遅発性期（day 6 から day 21）においては、CINV 発現頻度は両群間で有意差を認めなかった。このことから、cisplatin を投与された食道がん患者および胃がん患者では、cisplatin 投与後 6 日目以降にも残存する超遅発性 CINV が存在し、高度催吐性リスクの抗がん剤に対して推奨されている制吐療法は、超遅発性 CINV に対する効果が十分とは言えないと結論付けている。

第二章では、血中 **aprepitant** 濃度と制吐効果の関連について検討している。つまり、**aprepitant** が投与されるのは **cisplatin** が投与開始後 5 日間で、その後投与されないため血中濃度が低く、効果が現れないのではと考えた。そこで 2012 年 1 月から 2013 年 4 月の間に東邦大学医療センター大森病院で、初めて **cisplatin** ベースのがん化学療法を受ける 33 名の胃がんまたは食道がんの患者を対象とし、**cisplatin** 投与後 7 日間の観察期間と 5 日目の **aprepitant** 投与前の濃度を LC-MS にて測定した。その結果、33 名中 18 名の患者は、7 日間の観察期間中に全く CINV を訴えなかった（MAT = 0）。高濃度群（331.1ng/mL を超える群）では、**aprepitant** 服用期間（day 1 から day 3）に CINV を訴えた患者はいなかった。しかし低濃度群では、**aprepitant** 服用期間（day 1 から day 3）に 4 名の患者が CINV を訴えた。急性期（day 1）と遅発性期（day 2 から day 7）で分けると、CINV 発現率は両群間で差が認められなかった。しかし、CINV（MAT スコア 3 以上）を訴えた 13 名の患者のみで見ると、**aprepitant** 服用期間中においては高濃度群で有意に CINV が制御されていた。このことから、血中 **aprepitant** 濃度が高く維持されていることが見込める day 1～day 3 において、CINV を訴えたのは低濃度群の患者のみであった。これにより、**aprepitant** の制吐効果が血中濃度と関連があることが示唆されたとしている。

本研究により、CINV の予防効果をさらに高めるために **aprepitant** 投与期間の延長あるいは **aprepitant** 投与量の増量が有効である可能性があることが明らかとなった。筆者は、これらの結果と考察を英文 2 報にまとめて報告している。臨床研究、特に薬剤師が行う臨床研究はレトロスペクティブな研究が多く、なかなかプロスペクティブに研究することは少ない。筆者が CINV の発現を詳細に検討し、その原因のひとつに **aprepitant** の投与期間、投与量ではないかと考え、真摯に医師と討議し、医師等の協力を得てプロスペクティブに研究が進められたと考えられる。この結果が、CINV に苦しむ患者にとって有用で、今後の進展を期待したい。本論文は、CINV の予防並びに **aprepitant** の適正使用に有用な知見を与

えたものと思われる。本論文の内容は本学博士（薬学）の学位論文として、十分に価値あるものと認められる。

平成 27 年 2 月 25 日

東邦大学薬学部教授 薬学博士 大林雅彦

