

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	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
作成者（著者）	西澤, 広介
公開者	東邦大学
発行日	2015.03
掲載情報	東邦大学大学院薬学研究科 博士論文. 44.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 大林 雅彦 /
著者版フラグ	ETD
報告番号	32661甲第774号
学位授与年月日	2015.03.18
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD60596109

東邦大学審査学位論文（博士）

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

2014年

西澤 広介

指導教授 大林 雅彦 教授

目次

序章		1
第1章	抗がん剤による悪心・嘔吐持続期間の検討	
1-1	序	10
1-2	方法	11
1-3	結果	12
1-4	考察	13
第2章	血中 aprepitant 濃度と制吐効果に関する検討	
2-1	序	18
2-2	方法	18
2-3	結果	20
2-4	考察	20
総括		29
引用文献		30
謝辞		35

原著論文

第 1 章

Nishizawa K., Shimada H., Ito M., Oshima Y., Yajima S., Sumino Y., Kaneko H.,
Nishizawa K., Obayashi M. : 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.

第 2 章

Nishizawa K., Shimada H., Ito M., Oshima Y., Yajima S., Kikuchi Y., Sumino Y., Kaneko
H., Nishizawa K., Obayashi M. : The correlation between plasma aprepitant
concentration and antiemetic effect in Japanese gastric or esophageal cancer patients.,
Int. J. Clin. Oncol. (Epub ahead of print).

略号一覧

5-HT ₃	5-hydroxytryptamin 3
AC	Doxorubicin-Cyclophosphamide
CINV	chemotherapy-induced nausea and vomiting
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CYP	cytochrome P450
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
FLIE	functional living index-emesis
HPLC	high-pressure liquid chromatography
INVR	index of nausea, vomiting and retching
LC-MS	liquid chromatography mass spectrometry
MANE	morrow assessment of nausea and emesis
MAT	MASCC antiemesis tool
NRS	numerical rating scale
TPN	total parenteral nutrition
VAS	visual analog scale
VRS	verbal rating scale

序章

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[1]。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 (米国臨床腫瘍学会[2]、国際癌サポートケア学会[3]、米国総合がんネットワーク[4]) 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[5]。がん化学療法時にガイドラインに準じた制吐対策を実施することで、CINV はある程度制御可能となった。しかし、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。

抗がん剤は、CINV の起こしやすさで4段階に分類されている[6-8](Table 1,2,3,4)。制吐剤を使用しない場合、抗がん剤投与後24時間以内に90%以上の患者が嘔吐を経験する薬剤を高度催吐性リスク、30~90%が中等度催吐性リスク、10~30%が軽度催吐性リスク、それ以下を最小度催吐性リスクとしている。CINV は、1980年代に分類され、抗がん剤投与後24時間以内に起きるものを急性CINV、24時間から120時間に起きるものを遅発性CINVと名付けられた[9]。さらに、予防を十分に行った後に生じる悪心・嘔吐は突出性CINVと呼び、一度CINVを経験した患者が次のがん化学療法を受ける前に訴える悪心・嘔吐を予期性CINVと呼ぶ。予期性CINVは、「条件づけ」の機序が作用して発生する[10-12]とされており、予期性CINVに対する最大の対策は一度もCINVを生じさせないことになる。CINVのリスクには患者関連因子も知られており、女性[13]、若年[14,15]、過去のCINV経験はリスクを上昇させ、飲酒習慣はリスクを低下させる[16]。遅発性CINVは、急性期の嘔吐を経験することもリスク因子の一つとされ、初回から適切な制吐療法を導入しCINVを予防することが重要である。

一度発現したCINVが、どの程度持続するかは明確な解答がされていない。制吐療法に関する海外のガイドラインでは、「抗がん剤投与後、少なくとも5日間は持続」としており、消失までの目安は示していない。日本のガイドラインでは、悪心・嘔吐が発症・持続する可能性のある期間は、高度催吐性リスクの抗がん剤で「4日間」としているが、その根拠は示されていない。過去の報告では、観察期間を120時間(5日間)としたものがほとんどであり、抗がん剤投与後5日間が研究者に注目されていたことが窺える。

CINVには複数の反射経路が関与していることが判明している。先駆的研究はWangらにより1950年に報告されている[17]。急性CINVに関わる経路の一つは、消化管に多数存在する5-hydroxytryptamin 3 (5-HT₃) 受容体で、抗がん剤の投与により消化管からのセロトニン分泌が亢進することで活性化される。5-HT₃受容体からの信号は、直接あるいはニ

ニューロキニン 1 受容体を介して延髄の嘔吐中枢に作用する。また、中枢神経系においては抗がん剤投与によりサブスタンス P の分泌が亢進することで嘔吐中枢に作用する経路も判明している[18]。高度催吐性リスクの抗がん剤投与時の血中サブスタンス P 動態を解析した報告があり、遅発性 CINV を呈した群では、投与 2 日目以降の血中サブスタンス P 濃度が有意に高いとされている[19]。

1970 年代からがん化学療法に使用されていた **cisplatin** は、高度催吐性抗がん剤の代表である。1980～1990 年代の制吐剤の臨床試験は、ほとんどが **cisplatin** に関するものであり、1981 年には CINV に対するステロイドの有効性が報告されている[20]。1980 年代にはステロイドに加えて **metoclopramide** が使用されていたが、効果を発揮するためには大量投与が必要となり、そのために錐体外路症状のような副作用が問題となった。1980 年代の後半に登場した第一世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬は、1990 年代の臨床試験の結果、CINV 制御率を大幅に改善することができた。ステロイドは、作用機序が未解明であるが、5-HT₃ 受容体拮抗薬と併用することで急性 CINV の制御率を改善し、かつ遅発性 CINV に対しても有効とする報告がある[20,21]。しかし、急性 CINV 制御率は 50%以上に達したのに対し、遅発性 CINV は 50%以上に制御できていなかった。

2003 年にニューロキニン 1 受容体拮抗薬の **aprepitant** (Fig 1)と第二世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬である **palonosetron** が米国食品医薬品局に承認された。**aprepitant** は、2004 年には国際ガイドラインで高度催吐性リスク抗がん剤投与時の嘔吐予防薬として推奨されていたが、日本では 5 年間のタイムラグを経て 2009 年に使用可能となった。2010 年には **palonosetron** も日本で使用可能となり、2010 年 5 月に日本癌治療学会から「制吐薬適正使用ガイドライン」が出版された[6]。これにより、日本でも世界標準の制吐療法が可能となった。

急性 CINV と遅発性 CINV に対する予防効果は、薬剤により差がある。5-HT₃ 受容体拮抗薬は急性 CINV に有効だが[22]、遅発性 CINV には効果が低いとされている[23]。一方、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬とステロイドの一つである **dexamethasone** は急性・遅発性いずれの CINV にも有効とされ[24,25]、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬は特に遅発性 CINV に有効とされている[26]。海外の第 III 相臨床試験では、**aprepitant** を第一世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と **dexamethasone** に加えて 3 剤併用とすることで、高度催吐リスクのがん化学療法 (**cisplatin** 70mg/m² 以上投与) 時の CINV を急性、遅発性のいずれも有意に改善できると報告されている[27-29]。また、国内第 II 相試験では、5-HT₃ 受容体拮抗薬 + **dexamethasone** 併用時の嘔吐完全制御率 (CR 率) が 50%であったのに対し、**aprepitant** を加えて 3 剤併用とした場合の CR 率は 71%に上昇したと報告されている[30]。しかし、いずれの試験においても **cisplatin** 70mg/m² 未満投与での **aprepitant** の有効性は明らかにされていない。**aprepitant** の効果は、他のがん化学療法 (当時中等度催吐リスクの位置付けだったドキシソルビシン+シクロホスファミド併用療法 : AC 療法) に対しても検討され、第一世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と **dexamethasone** に **aprepitant** を併用することで CINV

制御率を改善できると報告されている[31]。

第二世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬である palonosetron についても、日本で臨床試験が実施されている。cisplatin あるいは AC 療法を使用する 1143 人を対象とし、dexamethasone 併用下で palonosetron と第一世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬である granisetron の効果を比較したところ、palonosetron 群で遅発性 CINV の制御率が有意に優れ、急性 CINV の制御率も劣らないと報告されている (PROTECT 試験) [32]。日本で行われた臨床試験である PROTECT 試験には、いくつかの問題点が指摘される。対象患者が使用した granisetron の用量は、国内承認用量である 0.04mg/kg であり、海外で通常使用される 0.01mg/kg よりも多い。また、palonosetron の用量は国内第 II 相試験の結果より 0.75mg と設定されていたが、海外のガイドラインで推奨されていた 0.25mg よりも多い。一方、dexamethasone の用量は初日 16mg、2~3 日目は cisplatin 投与症例で 8mg、AC 療法症例で 4mg と設定されたが、これは海外のガイドラインで推奨されている 20mg よりも少ない。これら用量の問題点は、国内承認を得るため、第 I 相試験や第 II 相試験の追試験を要求されていたことが影響していると思われる。PROTECT 試験における国内・国外の用量差はあるものの、それぞれの用量での有効性はほぼ互角という報告があり [33,34]、受容可能と考えられる。また、PROTECT 試験では aprepitant を併用していないことも問題点に挙げられるが、当時は日本で aprepitant が承認されていなかったためと考えられる。

aprepitant、palonosetron、dexamethasone の 3 剤併用による制吐効果については、小規模な第 II 相試験が報告されているが [35]、特に良好な結果は出ていない。そのため、より大規模な試験が望まれていたが、その後日本で第 III 相試験 (TRIPLE 試験) が行われ、一部が米国臨床腫瘍学会で報告された [36]。TRIPLE 試験は cisplatin を含む高度催吐性化学療法を受ける固形癌患者 842 例を palonosetron+dexamethasone+aprepitant または granisetron+dexamethasone+aprepitant のいずれかを投与する群にランダム化割り付けし、有効性と安全性を評価している。主要評価項目である全期間の嘔吐完全抑制率では両群間に有意差は見られていないが、遅発期の嘔吐完全抑制率および全期間の悪心嘔吐総制御率は palonosetron 使用群で有意に高かった。この結果より、高度催吐性リスクのがん化学療法施行時における、palonosetron を含む 3 剤併用制吐レジメンの臨床的有用性が示唆される。

近年、患者が苦痛を感じる事象は嘔吐から悪心に移行してきている。嘔吐と比して悪心は客観的な評価が難しく、どのような尺度を用いて評価するかが問題になる。一般的には有害事象共通用語基準 (common terminology criteria for adverse events: CTCAE) を用いて評価されているが、これは医療従事者側の客観的指標に基づく評価であり、患者自身の主観を反映できない。患者側の主観的な症状を評価する方法としては、疼痛スケールである numerical rating scale (NRS)、visual analog scale (VAS)、verbal rating scale (VRS)、Wong-Baker face rating scale なども考えられる。また、悪心の経時的変化や生活に与える影響などを評価するツールとして index of nausea, vomiting, and retching (INVR) [37]や

Morrow assessment of nausea and emesis (MANE) [38]、functional living index-emesis (FLIE) score [39]、MASCC antiemesis tool (MAT) [40]が提唱されている。それぞれの方法には長所・短所があり、医療従事者が評価の必要性やその理由により評価方法を検討する必要がある。

受容体をはじめとする標的タンパクにリガンドが結合して生理作用を発現する場合の生理活性は、標的へのリガンド占有率に依存するとされ、受容体遮断薬が効果を発現するための占有率は一般的に 60~90%必要とされている[41]。第一世代 5-HT₃受容体拮抗薬の受容体占有率を推測した報告があり[42]、これによると ondansetron の 5-HT₃受容体占有率は、投与 24 時間後で注射薬が 20%、内服薬では 10%といずれも低く、日本の推奨用量では十分な制吐効果が期待できない可能性がある。一方、granisetron の 5-HT₃受容体占有率は投与 24 時間後で注射薬、内服薬ともに 60%以上と考えられ、制吐効果が期待できる。また、azasetron の 5-HT₃受容体占有率は投与 24 時間後で注射薬、内服薬ともに 80%以上と報告されている。5-HT₃受容体占有率と制吐効果の関係には強い相関関係があり、80%の制吐効果を発揮するために必要な 5-HT₃受容体占有率は 70~90%と推測されている[42]。

ニューロキニン 1 受容体拮抗薬である aprepitant についても同様の報告があり、制吐効果を発揮するために必要な受容体占有率は 90%と推測されている[43]。さらに、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おり[43]、日本人において 90%の受容体占有率を得るための血中 aprepitant 濃度は 331.1ng/mL とされている[44]。aprepitant の血中濃度には大きな個人差があることも知られているが、血中 aprepitant 濃度と制吐効果を比較検討した報告は見当たらない。

そこで、本研究では、がん化学療法に伴う CINV を予防するための薬学的ケアを提案することを目的に、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 の出現頻度及び出現期間を調査し、現在推奨されている制吐薬の効果を検証し、aprepitant の血中濃度と制吐効果の関係について検討した。

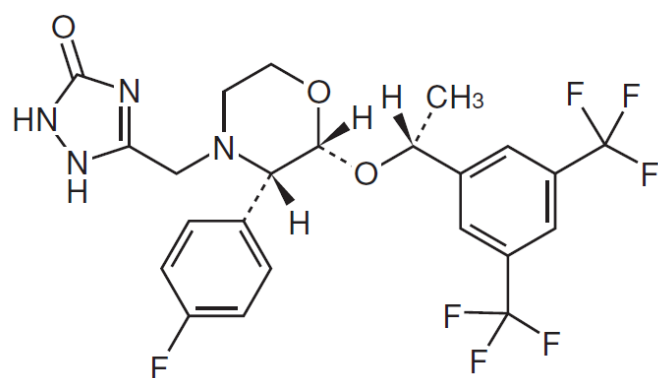


Fig. 1 Structure of aprepitant.

Table 1 日本癌治療学会による注射用抗がん剤の催吐リスク分類（高度・中等度）

分類	薬剤・レジメン
高度催吐性リスク	AC 療法：ドキシソルビシン＋シクロホスファミド EC 療法：エピルビシン＋シクロホスファミド シクロホスファミド（1500mg/m ² 以上） シスプラチン ダカルバジン
中等度催吐性リスク	アクチノマイシン D アザシチジン 亜ヒ酸 アムルビシン イダルビシン イホスファミド イリノテカン インターフェロン α （10 million IU/m ² 以上） エノシタビン エピルビシン オキサリプラチン カルボプラチン クロファラビン シクロホスファミド（1500mg/m ² 未満） シタラビン（200mg/m ² 未満） ダウノルビシン テモゾロミド ドキシソルビシン ネダプラチン ビラルビシン ブスルファン ベンダムスチン メトトレキサート（250mg/m ² ） メルファラン（50mg/m ² 以上）

Table 2 日本癌治療学会による注射用抗がん剤の催吐リスク分類（軽度）

分類	薬剤・レジメン
軽度催吐性リスク	インターフェロン α (5~10 million IU/m ²) インターロイキン2 (12 million IU/m ² 以下) エトポシド エリブリン ゲムシタビン シタラビン (100~200mg/m ²) チオテパ ドキソルビシンリポソーム ドセタキセル トラスツズマブ エムタンシン ニムスチン ノギテカン パクリタキセル パクリタキセルアルブミン懸濁型 フルオロウラシル ペメトレキセド ペントスタチン マイトマイシンC ミトキサントロン メトトレキサート (50~250mg/m ²) ラニムスチン

Table 3 日本癌治療学会による注射用抗がん剤の催吐リスク分類（最小度）

分類	薬剤・レジメン
最小度催吐性リスク	L-アスパラギナーゼ インターフェロン α (5 million IU/ m ² 以下) オファツムマブ クラドリビン ゲムツズマブオゾガマイシン シタラビン (100mg/m ² 未満) セツキシマブ テムシロリムス トラスツズマブ ネララビン パニツムマブ ビノレルビン ビンクリスチン ビンデシン ビンブラスチン フルダラビン ブレオマイシン ベバシズマブ ペプロマイシン ペルツズマブ ボルテゾミブ メトトレキサート (50mg/m ² 未満) リツキシマブ

Table 4 日本癌治療学会による経口抗がん剤の催吐リスク分類

分類	薬剤・レジメン
高度催吐性リスク	プロカルバジン
中等度催吐性リスク	シクロホスファミド エトポシド テモゾロミド イマチニブ ビノレルビン
軽度催吐性リスク	カペシタビン ニロチニブ テガフル・ウラシル (UFT) ドキシフルリジン S-1 メルカプトプリン (6-MP) ソブゾキサソ
最少度催吐性リスク	ダサチニブ エルロチニブ フルダラビン ゲフィチニブ ヒドロキシウレア ラパチニブ メルファラン メトトレキサート ソラフェニブ スニチニブ サリドマイド トレチノイン (ATRA) タミバロテン

第1章 抗がん剤による悪心・嘔吐持続期間の検討

1.1 序

制吐療法の実施期間を検討するうえで、CINVの持続期間に関する知見は重要と考えられるが、この点についてガイドラインに明確な根拠は示されていない。しかし、抗がん剤投与時に制吐療法を実施する期間はガイドラインに示されており、高度催吐性リスクの抗がん剤を投与する場合で4日間あるいは5日間とされている[6]。制吐療法に関する多くの報告で観察期間は120時間とされているが、これらの報告での観察期間終了時にCINVは消失しておらず、症例によっては120時間以降も持続するCINV（以下「超遅発性」CINV）が存在することが予想される。実際にベッドサイドで患者指導を行うと、120時間経過後も持続するCINVにしばしば遭遇する。

抗がん剤の催吐リスクが4段階に分類されることは序章で述べたが、このうち高度催吐性リスクに分類される薬剤の代表がcisplatinである。cisplatinは食道がんや胃がんといった上部消化管腫瘍に対してよく用いられる。たとえば、日本臨床腫瘍研究グループは、食道がん患者に対する術前化学療法としてcisplatin+5-fluorouracilの使用を標準治療と位置付けている[45]。また、進行胃がん患者に対する第3相試験では、cisplatinとS-1（テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム配合剤）の併用が標準治療と位置付けられている[46]。

高度催吐性リスクのがん化学療法施行時に推奨される制吐薬は、aprepitant+5-HT₃受容体拮抗薬+dexamethasoneの3剤併用療法とされている。この3剤併用療法は、がん化学療法開始後120時間までのCINV予防効果が高いことが示されている。しかし、120時間経過後のCINVに対する予防効果に関してはほとんど報告されていない。

悪心・嘔吐の評価にはさまざまなものがあるが、CTCAEを用いる方法もその一つである[47]。CTCAEによると悪心と嘔吐は明確に区別され、重篤度で分類されている。悪心の場合は摂食習慣に影響のない食欲低下がgrade 1、顕著な体重減少・脱水・栄養失調を伴わない経口摂取量の減少をgrade 2、経管栄養療法・中心静脈栄養療法・入院を必要とした場合をgrade 3としている。嘔吐の場合は24時間以内の嘔吐エピソード数が1回～2回がgrade 1、3回～5回がgrade 2、6回以上もしくは中心静脈栄養療法や入院を必要とした場合をgrade 3、緊急処置が必要な場合をgrade 4、死亡した場合をgrade 5としている（Table 5）。

患者の悪心・嘔吐エピソードは、多くの場合診療録に記録され、保管される。診療録は外来・入院に大別される。入院患者の場合、担当医師による診療記録が記載されることに加え、担当看護師による看護記録が日々記載されており、このなかに食事摂取量、悪心・嘔吐の有無が記載されることが多い。よって、過去の診療記録および看護記録によってCINVの発現頻度と発現期間を調査することができる。

本章では、著者が担当していた消化器センター専門病棟において、初めてがん化学療法を施行された入院患者のうち、使用レジメンに cisplatin (50mg/m²以上) が含まれていた患者を抽出し、CINV の発現頻度と発現期間、aprepitant、palonosetron および dexamethasone 3 剤併用療法の効果を調査した。

1.2 方法

1.2.1 概要

cisplatin 投与患者における CINV 発現頻度および発現期間について、aprepitant、palonosetron が承認される前後での差異をレトロスペクティブに調査した。

1.2.2 調査対象患者

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)。

本調査のプロトコールは東邦大学医療センター大森病院倫理委員会にて審査を受け、承認された後に実施した (承認番号 23-2)。

1.2.3 がん化学療法

食道がん患者は、化学療法開始日に 80 mg/m² の cisplatin を 2 時間で点滴静注された (day 1)。また day 1 から day 5 にかけて 800 mg/m² の 5-fluorouracil を持続静注された。

胃がん患者は、S-1 を day -7 から day 14 にかけて連日経口投与され、day 1 に 60 mg/m² の cisplatin を 2 時間で点滴静注された。S-1 の投与量は体表面積により決定された。すなわち、体表面積 1.25m² 未満の場合は 1 回 40 mg、1.25 m² 以上かつ 1.5 m² 未満の場合は 1 回 50 mg、1.5 m² を超える場合は 1 回 60 mg とされた。

食道がん患者の抗がん剤投与レジメン

薬剤名	用量	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5
シスプラチン	80mg/m ²	→				
5-FU	800mg/m ²	→				

胃がん患者の抗がん剤投与レジメン

薬剤名	用量	Day -7	・・・	day -1	day 1	・・・	day 14
シスプラチン	60mg/m ²				→		
S-1	40~60mg/m ²	→					

1.2.4 予防的制吐療法

従来治療群では、第一世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (granisetron 3 mg, ramosetron 0.3 mg, azasetron 10 mg のいずれか) と dexamethasone 静注 9.9 mg が、cisplatin 投与の約 30 分前に使用された。

3 剤併用群では、aprepitant 125 mg 経口、palonosetron 0.75 mg 静注、dexamethasone 9.9 mg 静注が、cisplatin 投与前に使用された。aprepitant は続く 2 日間も 80 mg が経口投与された。dexamethasone は続く 3 日間も 8mg が経口投与された。

3 剤併用群の予防的制吐療法

薬剤名	用量	投与経路	day 1	day 2	day 3	day 4
aprepitant	125mg	経口	→			
aprepitant	80mg	経口		→		
palonosetron	0.75mg	静注	→			
dexamethasone	9.9mg	静注	→			
dexamethasone	8mg	経口		→		

1.2.5 観察期間と CINV 判定法

観察期間は cisplatin 投与後 21 日間とした。cisplatin 投与日を day 1 とした。day 1 を急性期、day 2 から day 5 を遅発性期、day 6 から day 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。

1.2.6 統計解析

患者背景の比較にはカイ二乗検定あるいは Mann-Whitney の U 検定を用いた。CINV 発現頻度の比較には Fisher の直接確率検定あるいはカイ二乗検定を用いた。p 値が 0.05 未満

のときに「有意差あり」とした。これらの解析は SPSS Ver.16.0J (エス・ピー・エス・エス (株)、東京) を用いた。

1.3 結果

1.3.1 患者背景

患者背景を Table 6 に示す。対象患者は、3 剤併用群 36 名、従来治療群 66 名であり、3 剤併用群は従来治療群に比べて食道がん患者の割合が高かった。また、3 剤併用群では従来治療群に比べて cisplatin 使用量が多かった。

1.3.2 CINV 発現頻度

超遅発性 CINV は、両群いずれにも見られた (Fig. 2)。

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。

急性期 (day 1) では、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) では、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な差を認めなかった。

1.4 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。

本研究においては、3 剤併用群の cisplatin 投与量が従来治療群の cisplatin 投与量より多かった。にもかかわらず、3 剤併用群では急性 CINV および遅発性 CINV がともに効果的に予防されていた。このことは、推奨されている制吐薬 3 剤併用療法の予防的制吐効果が従来治療より優れていることを示唆する。

aprepitant を 3 日間服用した場合、その効果は 5 日目まで持続することが報告されている。しかし、6 日目以降の効果は報告がなく、薬効が消失する可能性が高い。従来治療群でも同様に、6 日目以降の制吐効果は消失している可能性が高い。両群ともに薬効が消失しているのであれば、CINV 出現頻度は同程度となるはずである。しかし、超遅発性期において

は、有意な差こそないものの、3剤併用群の患者で従来治療群より強いCINVが現れる傾向があった。従来治療群で6日目以降まで持続する制吐効果が得られた可能性も考えられるが、3剤併用群にも従来治療群と同様の5-HT₃受容体拮抗薬およびdexamethasoneが含まれていることから、その可能性は低いと思われる。

さらにもう一つの要因として、3剤併用群では急性CINVおよび遅発性CINVが強力に抑制された結果、6日目以降に現れたCINVに対して患者がより敏感に反応した可能性がある。6日目以降に制吐効果が消失しているのであれば、制吐効果を持続させることで超遅発性CINVの予防が可能かもしれない。Herringtonらは、aprepitantの投与期間が1日目のみの患者と3日間連続投与の患者を比較し、cisplatin投与後4~5日目についてはaprepitantを3日間連続投与した場合の有効性が高い傾向があると報告している[48]。この報告によれば、aprepitantを4日間以上投与することによりさらに有効性を持続させることができる可能性が高く、超遅発性CINV予防効果を得られる可能性が示唆される。

aprepitantの投与期間を延長する方法以外に、新たな制吐薬を導入することも考えられる。近年、その制吐効果が注目されている薬剤の一つにolanzapineがある。olanzapineは抗精神病薬として使用される薬剤であり、2014年9月時点で制吐薬としての適応を持っていないが、オピオイド投与時に生じる嘔気に対して用いられることも多い。olanzapine+palonosetron+dexamethasoneの併用療法が急性CINVおよび遅発性CINVの制御に有効とする報告もある[49]。また、別の第III相試験では、突出性のCINVに対する治療効果をolanzapine対metoclopramideで比較しており、olanzapine投与群で有意に効果が高かったと報告されている[50]。

我が国でのaprepitantは、現在5日間を超える投与が想定されておらず、有効性と安全性が確認されていない。olanzapineは連日投与が可能な薬剤であるが、制吐薬としての適応を持っていない。いずれかの薬剤を、抗がん剤投与後5日間を超えて継続服用させることが今後の検討課題である。

Table 5 CTCAE ver.4 における悪心・嘔吐の重篤度分類

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分； 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
嘔吐	24 時間に 1-2 エピソードの嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24 時間に 3-5 エピソードの嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐(5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)；TPN または入院を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

Table 6 Patient characteristics

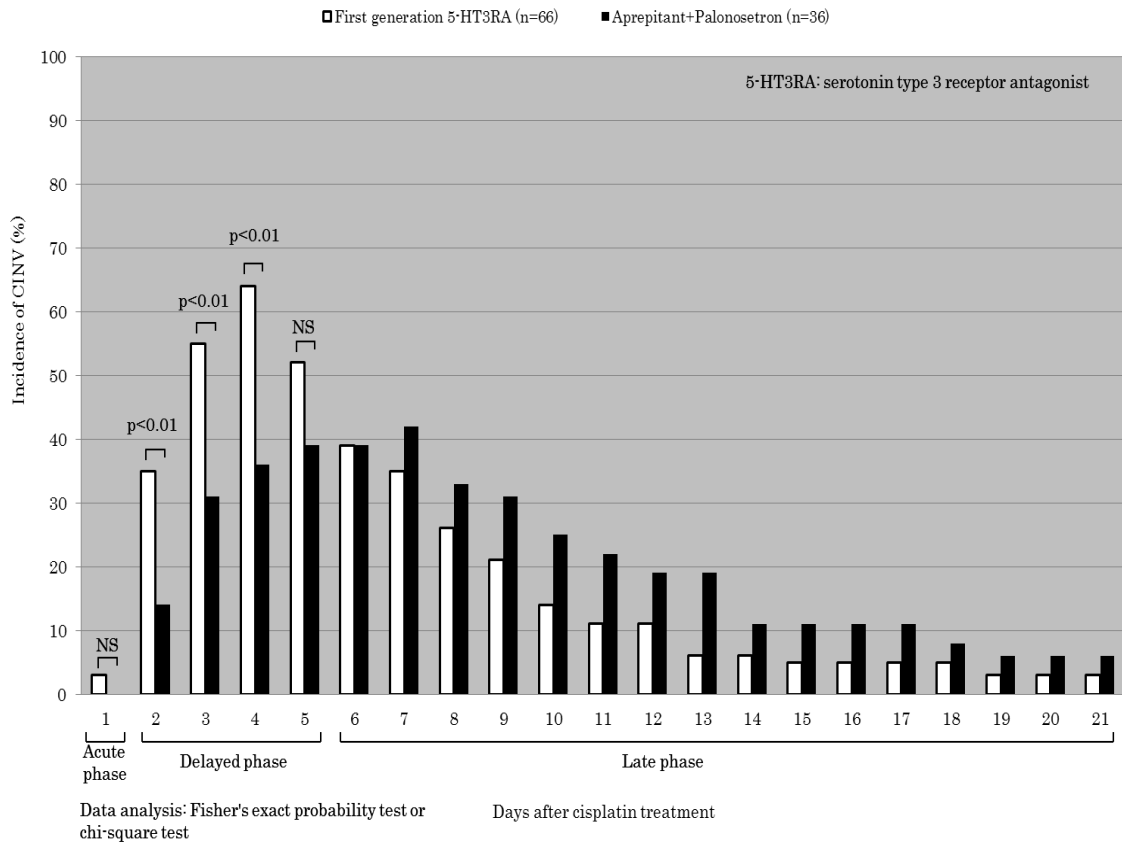
Antiemetic therapy regimen			
	First-generation		
	5-HT₃RA	Aprepitant plus palonosetron	p value
No. of patients	66	36	
Duration of data collection (months)	18	24	
Age (years), median (range)	62 (31–84)	67 (46–77)	p = 0.06§
Sex (M/F)	58/8	29/7	p = 0.32†
Cisplatin dose (mg/m ²), median (range)	60 (56–80)	70 (60–80)	p = 0.01§
Primary cancer diagnosis			
Esophagus/Stomach	32/34	28/8	p < 0.01†

§Mann–Whitney *U* test

†Chi-square test

5-HT₃RA: serotonin type 3 receptor antagonist

Fig. 2



CINV incidence. CINV was defined as grade 1 or higher vomiting or grade 2 or higher nausea. The first day after cisplatin infusion was set as day 1. Each patient was evaluated on day 1 (acute phase), days 2 through 5 (delayed phase), and days 6 through 21 (late phase). Group differences were analyzed using Fisher's exact probability test or the chi-square test.

第2章 aprepitant 血中濃度と制吐効果に関する検討

2.1 序

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[43]。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[44]、承認用量である初日 125mg、2日目以降 80mg の投与で、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。

この章では血中 aprepitant 濃度と制吐効果の相関関係について報告する。

2.2 方法

2.2.1 概要

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。

2.2.2 被験者

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
- ・化学療法開始前より制吐作用のある薬剤を常用している患者
- ・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

2.2.3 臨床試験

3日目の aprepitant 投与直前に採血し、血漿中濃度を測定した。測定結果に基づき、高濃度群（血漿中濃度 331.1ng/mL 超）と低濃度群（血漿中濃度 331.1ng/mL 以下）に振り分けた。

本試験のプロトコールは、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会にて審査を受け、承認された後に実施した（承認番号 23-104）。また、実施に先立ち大学病院医療情報ネットワーク（University hospital Medical Information Network : UMIN）に登録した

(UMIN000007048)。患者に対しては事前に試験の内容を文書で説明し、同意する意志を確認し署名を得た。

2.2.4 測定機器・試薬

測定装置は LCMS-2010EV (島津製作所)、データ解析ソフトは LCMS solution (島津製作所) を用いた。分析用カラムは Synergi Hydro-RP100A ODS 2.5 μ m 2.0 \times 50mm (Phenomenex, USA) を用いた。

aprepitant は、US Pharmacopenea (Rockville MD, Lot. F0K081) から購入した。HPLC グレードの acetonitrile および HPLC グレードの Distilled Water は、和光純薬工業から購入した。その他の試薬類は特級品を和光純薬工業から購入した。

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。

2.2.5 検体の処理方法

aprepitant 測定に際し、サンプルは高橋ら[19]の方法に変法を加え調製した。

2 回目の aprepitant 投与の 24 時間後 (3 回目の aprepitant 内服直前) に、EDTA-Na 入り採血管を用いて 10mL 採血した。血液は室温条件下、3000rpm で 10 分間遠心後、血漿を分離してマイナス 20°C で保存した。血漿 500 μ L にジエチルエーテル 3.5mL と内標準物質を加え、3000rpm で 5 分間遠心分離後に上清を分取し、50°C の温浴上で、窒素ガス気流下で蒸発乾固した。残渣を移動相 500 μ L で溶解し、0.22 μ m のフィルターを通した後に測定用サンプルとした。

2.2.6 測定精度

測定精度は 5 種類の濃度 (0.05、0.1、0.5、2、4 μ g/mL) を設定し、日内に連続的に 5 回 aprepitant 濃度を測定した場合の変動係数 (coefficient of variation : CV%)、および異なる 5 日間に測定した場合の CV% を、それぞれ日内再現性 (Within-day variation)、日間再現性 (Between-day variation) として評価した。

2.2.7 測定法 (嘔気)

嘔気の測定には、MASCC antiemesis tool (MAT) を使用した。MAT スコア \geq 3 の時に「CINV あり」と判断した。

2.2.8 統計解析

患者背景の比較には Mann-Whitney の U 検定および Fisher の直接確率検定あるいはカイ二乗検定を用いた。両群間の CINV 発現率の比較にはカイ二乗検定を用いた。p < 0.05 を有意差ありとした。これらの解析は SPSS Ver.16.0J (エス・ピー・エス・エス (株)、東京)

を用いた。

2.3 結果

2.3.1 血中 **aprepitant** 濃度測定法の正確性

精度管理用血清をマトリックスとして使用し、50～4000 ng/mL の濃度範囲において検量線を作成した。決定係数は $R^2=0.9996$ であり、良好な直線性が得られた (Fig. 3)。

日内変動は、すべての試料において CV% は 3.8% 以下だった。日間変動は、すべての試料において CV% は 7.5% 以下だった (Table 7)。

2.3.2 患者背景

患者背景を Table 8 に示す。年齢の中央値は、高濃度群が有意に高かった。脳転移を指摘された患者はいなかった。また、CYP3A4 誘導薬 (phenytoin、carbamazepine、rifampicin など) や、CYP3A4 阻害薬 (itraconazole、clarithromycin など) とされている薬剤を服用している患者はいなかった。胃切除術後の患者はいなかった。

2.3.3 臨床成績

MAT スコアを Fig. 4 および Fig. 5 に示す。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 (6 名) 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 (9 名) 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、CINV 発現率は高濃度群と低濃度群で差は認められなかった (Fig. 6)。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** 服用期間中に高濃度群で有意に CINV が制御されていた (Fig. 7)。

2.4 考察

第 2 章では、血中 **aprepitant** 濃度と臨床的な制吐効果の関係を検討した。著者の知り得る限り、血中 **aprepitant** 濃度と臨床効果を直接比較した初の報告となる。

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 で、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。しかし、**aprepitant** の血中濃度には大きな個人差があった。個人差が生じる原因については明確にされていないが、**aprepitant** が主として CYP3A4 により代謝されることから [16]、遺伝要因あるいは環境要因に基づく CYP3A4 活性が影響している可能性がある。また、CINV のリスク因子として性別、年齢、cisplatin 投与量などが知られており、過去の報告では高齢者は若年者に比べて CINV 制御率が高いとされて

いる。本研究での患者背景において、高濃度群は低濃度群に比べて高齢の患者が多かった。Nakade らは、年齢が **aprepitant** のクリアランスに与える影響を報告しており、高齢になると **aprepitant** のクリアランスが低下するとしている[51]。このことは、高濃度群の年齢が有意に高くなるという事象を説明する理由と考えられる。

本研究では、**aprepitant** 服薬期間 (day 1 ~day 3) に着目して血中 **aprepitant** 濃度と制吐効果の関係を検討したが、day 4 以降については血中 **aprepitant** 濃度を調査しなかった。採血自体が侵襲的な処置であるため、むやみに採血点を増やせなかったが、**aprepitant** の半減期を考慮することで day 4 以降の血中 **aprepitant** 濃度測定の必要性について考察することができる。すなわち、Majumdar らは、**aprepitant** を 3 日間投与した後の半減期を 8.6 時間と報告している[52]。この値が日本人にも適用できるとすれば、最終服用から 24 時間以上が経過している day 4 以降の血中 **aprepitant** 濃度が 331.1 ng/mL を上回っているとは考えにくく、少なくとも day 5 以降には全ての患者で同濃度を下回っていたと考えられる。**aprepitant** の制吐効果が血中濃度に依存するのであれば、ガイドラインで示されている投与期間である 3 日間を延長するか、あるいは 1 回投与量を増量することで、制吐効果が得られる可能性がある。

がん化学療法時の制吐療法は、主に予防的投与について検討されており、治療的投与については知見が乏しい。**aprepitant** を突出性 CINV に対して治療的に投与することが可能か否か検討するためには、**aprepitant** とニューロキニン 1 受容体の結合親和性についても確認が必要である。高度催吐性リスク抗癌剤投与時には、嘔吐中枢に作用するサブスタンス P の血中濃度が高い群で遅発性 CINV を呈することが報告されている[19]。今後、**aprepitant** とサブスタンス P それぞれについてニューロキニン 1 受容体との結合親和性を比較することができれば、**aprepitant** を突出性 CINV の治療に用いるという選択肢につながる可能性が考えられる。

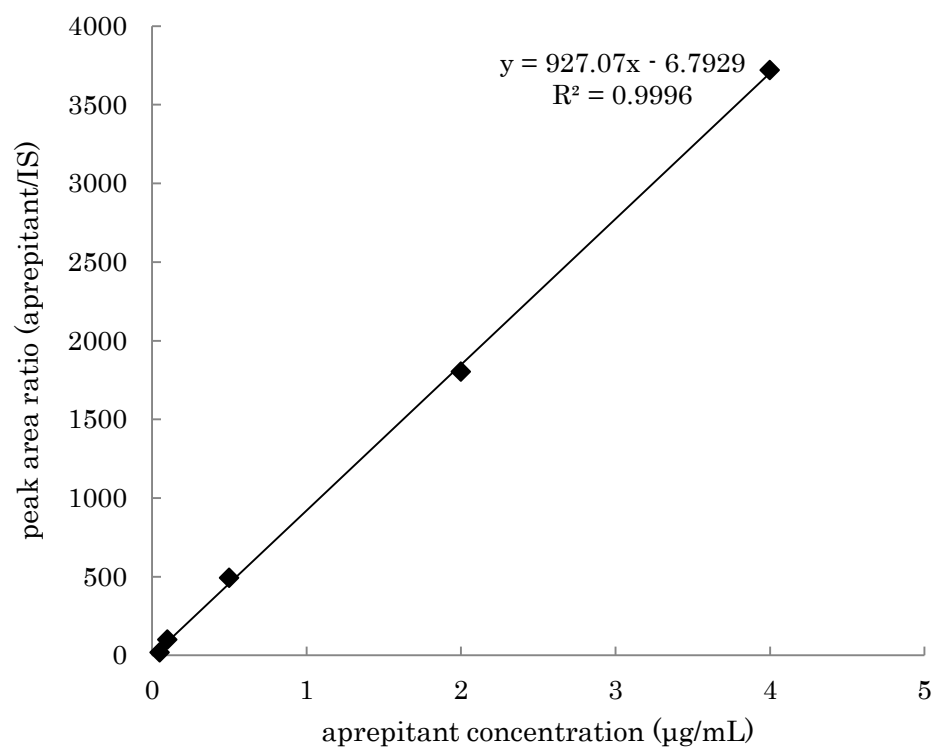


Fig. 3 The calibration curve of aprepitant

Table 7 Results of quality control samples obtained during within-day and between-day validation

Nominal concentration ($\mu\text{g/mL}$)	0.05	0.1	0.5	2	4
Within-day					
Mean \pm SD ($\mu\text{g/mL}$)	0.048 \pm 0.002	0.107 \pm 0.003	0.555 \pm 0.017	2.010 \pm 0.017	4.141 \pm 0.127
Precision (CV%)	3.8	2.4	3.1	0.9	3.1
Accuracy (%)	4.1	6.8	10.9	0.5	3.5
Between-day					
Mean \pm SD ($\mu\text{g/mL}$)	0.049 \pm 0.001	0.104 \pm 0.004	0.520 \pm 0.039	2.099 \pm 0.133	3.925 \pm 0.258
Precision (CV%)	2.7	3.6	7.5	6.3	6.6
Accuracy (%)	2.8	4.1	4.1	4.9	1.9

Table 8 Patient characteristics

Characteristic	Low concentration group	High concentration group	<i>p</i>
n	21	12	
Age (years)	62 (54.0–68.0)	70 (68.0–73.5)	0.01§
Gender (male/female)	16/5	7/5	0.28†
Primary cancer site			
(esophagus/stomach)	15/6	5/7	0.09†
Cisplatin dose (mg)	100 (90–120)	95 (80–100)	0.07§
Body weight (kg)	54.4 (48.6–62.0)	54.8 (47.0–62.2)	0.97§
Body mass index (kg/m ²)	20.7 (19.0–23.4)	21.4 (20.8–22.8)	0.34§
Aprepitant (ng/mL)	198.2 (142.4–259.5)	653.8 (516.2–796.9)	

Data are expressed as median and interquartile range unless otherwise stated.

§The Mann–Whitney *U* test

† Fisher’s exact probability test or the chi-square test

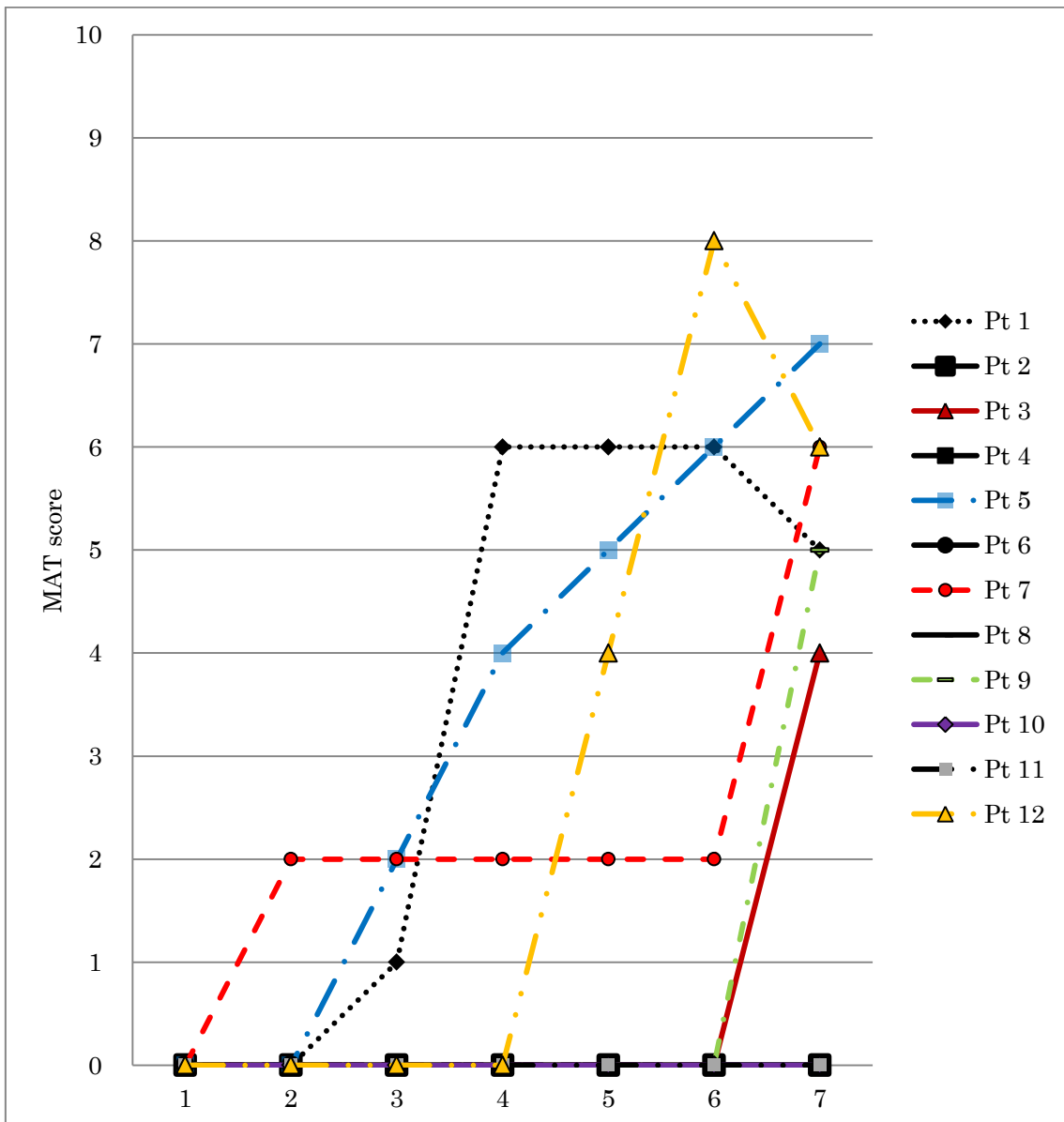


Fig. 4 Severity of post-cisplatin nausea and vomiting assessed by MAT scores in the high-concentration group. For all scales 0 is the best and 10 the worst

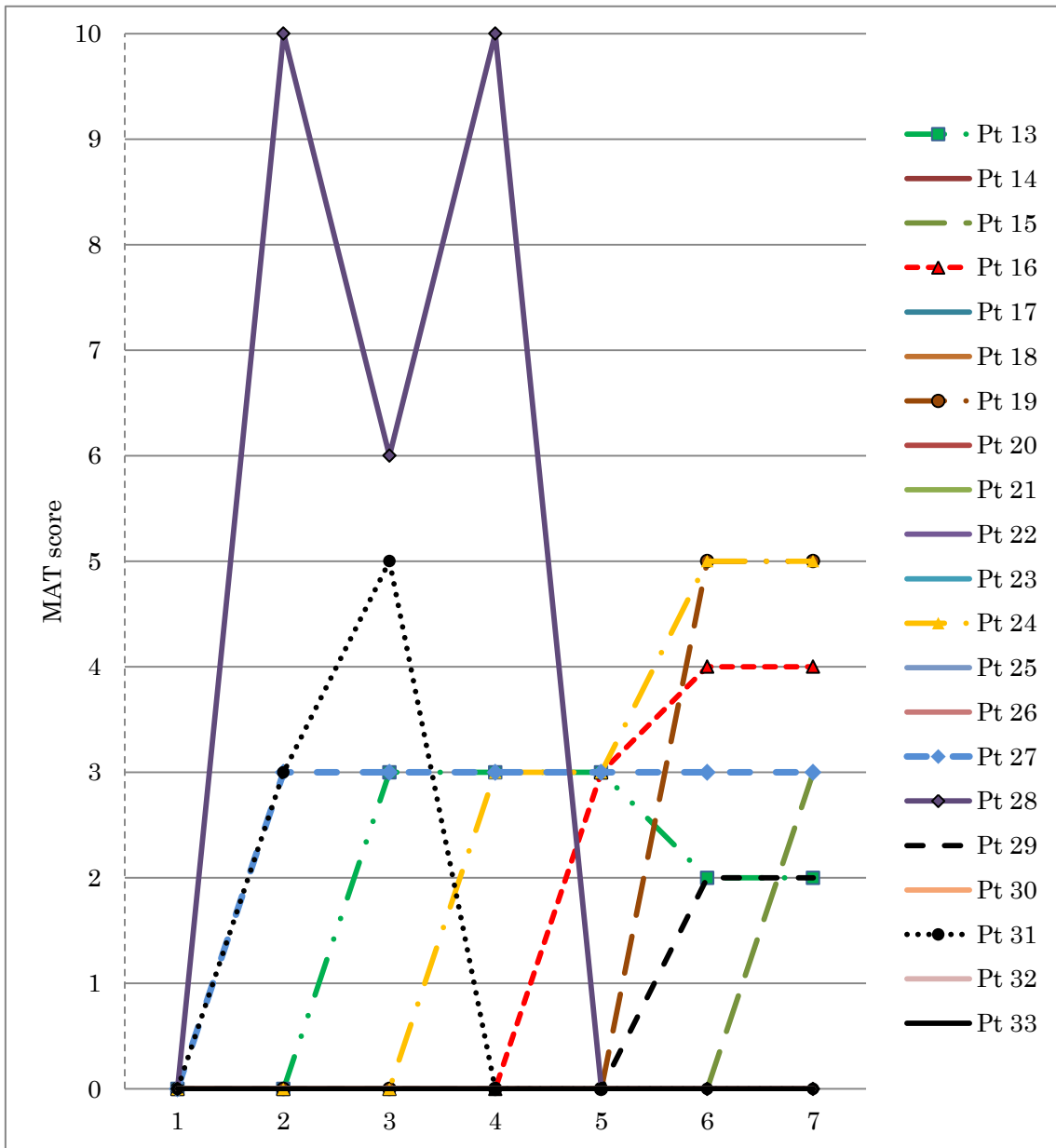


Fig.5 Severity of post-cisplatin nausea and vomiting assessed by MAT scores in the low-concentration group. For all scales 0 is the best and 10 the worst

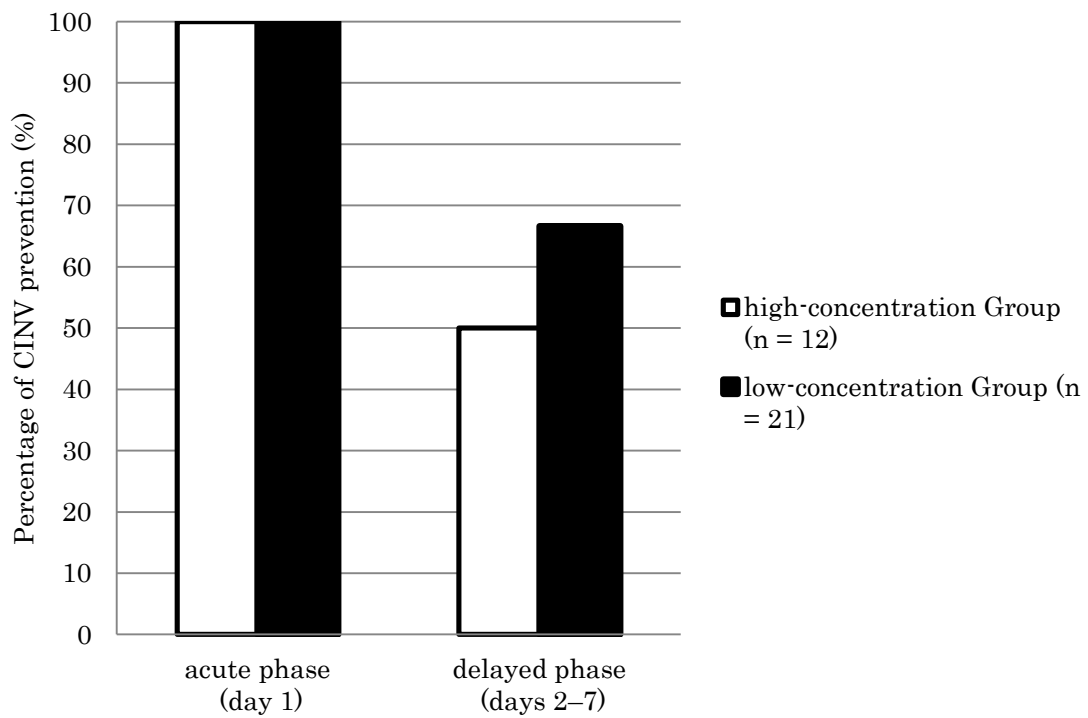


Fig.6 Percentage of CINV prevention. MAT score of >3 is considered to represent CINV. The observation period was divided into two distinct phases: acute phase, day 1; delayed phase, days 2-7 after cisplatin administration

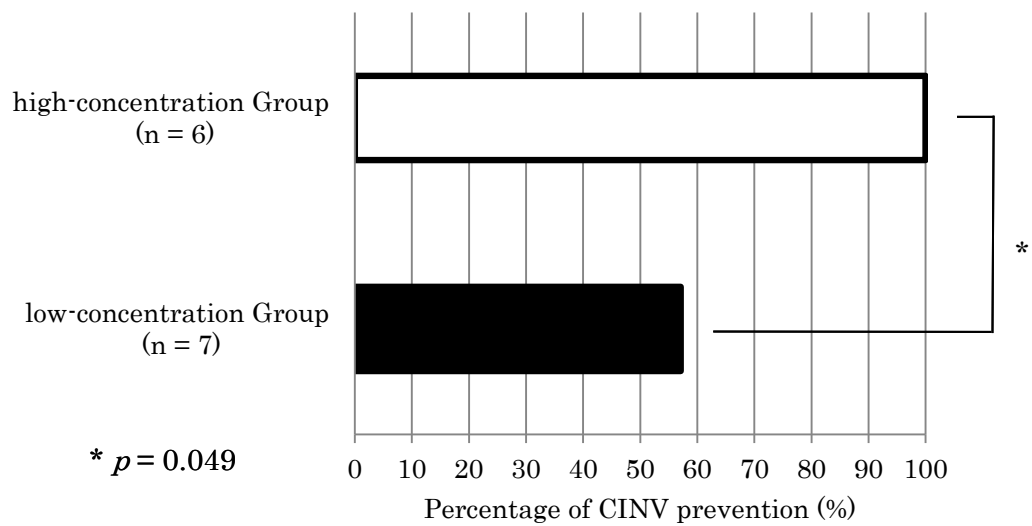


Fig.7 Percentage of CINV prevention during aprepitant administration term (days 1–3) at 13 patients who experienced CINV during overall term (days 1–7)

総括

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を示さない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。

引用文献

- 1) de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, et al : Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy : the influence of 5HT₃ antagonists. Br J Cancer 76 : 1055-1061, 1997.
- 2) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al : Antiemetics : American society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 29 : 4189-4198, 2011.
- 3) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al : ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting : results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 21 (Suppl 5) : v232-243, 2010.
- 4) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis version 1.2013 : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (2015年1月8日 閲覧)
- 5) Carelle N, Piotto E, Bellanger A, et al : Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. Cancer 95 : 155-163, 2002.
- 6) 一般社団法人 日本癌治療学会編: 制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月(第1版). 金原出版, 東京. 2010.
- 7) Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al : Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 15 (1) : 103-109, 1997.
- 8) Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al : Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. Support Care Cancer 13 (2) : 80-84, 2005.
- 9) Tavorath R, Hesketh PJ : Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. Drugs 52 (5) : 639-648, 1996.
- 10) Morrow GR, Morrel C : Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. N Engl J Med 307 : 1476-1480, 1982.
- 11) Morrow GR, Lindke J, Black PM : Predicting development of anticipatory nausea in cancer patients : Prospective examination of eight clinical characteristics. J Pain Symptom Manage 6 : 215-223, 1991.
- 12) Andrykowski MA, Jacobsen PB, Marks E, et al : Prevalence, predictors, and course of anticipatory nausea in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. Cancer 62 : 2607-2613, 1988.
- 13) Tonato M, Roila F, Del Favero A : Methodology of antiemetic trials. Ann Oncol 2 : 107-114, 1991.

- 14) Roila F, Tonato M, Basurto C, et al : Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients : a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 5 : 141-149, 1987.
- 15) Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R : Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *N Engl J Med* 309 : 796, 1983.
- 16) Sanchez RI, Wang RW, Neuton DJ, et al : Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. *Drug Metab Dispos* 32 (11) : 1287-1292, 2004.
- 17) Wang SC, Borison HL : The vomiting center: a critical experimental analysis. *Arch Neurol Psychiatry* 63 : 928-941, 1950.
- 18) Feyer, P, Jordan K. : Update and new trends in antiemetic therapy : the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol* 22 (1) : 30-38, 2011.
- 19) Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, et al : Pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone after administration of chemotherapeutic agents and effects of plasma substance P concentration on chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 68 (3) : 653-659, 2011.
- 20) Aapro MS, Alberts DS : High-dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 7 (1) : 11-14, 1981.
- 21) Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J : Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 18 (19) : 3409-3422, 2000.
- 22) Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT : An overview of randomized studies comparing 5-HT₃ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer* 33 (1) : 66-74, 1997.
- 23) Huang JQ, Zheng GF, Chan GCF, et al : Efficacy of current antiemetic treatments for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Regul Aff* 21 : 191-212, 2004.
- 24) Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J : Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 18 (19) : 3409-3422, 2000.
- 25) dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, et al : Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting : a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 104 (17) : 1280-1292, 2012.
- 26) Hargreaves R, Ferreira JC, Hughes D, et al : Development of aprepitant, the first

- neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann N Y Acad Sci* 1222 : 40-48, 2011.
- 27) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al : The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 21 (22) : 4112-4119, 2003.
 - 28) Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al : Addition of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy induced nausea and vomiting : results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97 (12) : 3090-3098, 2003.
 - 29) Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al : Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 17 : 1000-1006, 2006.
 - 30) Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, et al : Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer Sci* 101 : 2455-2461, 2010.
 - 31) Warr D, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al : Efficacy and tolerability of aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 23 (12) : 2822-2830, 2005.
 - 32) Saito M, Aogi K, Sekine I, et al : Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy : a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 10 (2) : 115-124, 2009.
 - 33) Segawa Y, Aogi K, Inoue K, et al : A phase II dose-ranging study of palonosetron in Japanese patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, including anthracycline and cyclophosphamide-based chemotherapy. *Ann Oncol* 20 (11) : 1874-1880, 2009.
 - 34) Saito M, Tsukuda M : Review of Palonosetron : Emerging data distinguishing it as a novel 5-HT₃ receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 11 (6) : 1003-1014, 2010.
 - 35) Hesketh PJ, Sanz-Altamira P : Aprepitant, dexamethasone, and palonosetron in the prevention of doxorubicin/cyclophosphamide-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 20 (3) : 653-656, 2012.

- 36) Hashimoto H, et al : Palonosetron (PALO) versus granisetron (GRA) in the tripret regimen with dexamethasone (DEX) and aprepitant (APR) for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients (pts) receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) with cisplatin (CDDP) : A randomized, double-blind, phase III trial (TRIPLE). ASCO 2013.
- 37) Rhodes VA, McDaniel RW : The Index of Nausea, Vomiting, and Retching : a new format of the index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum* 26 : 889-894, 1999.
- 38) Morrow GR : A patient report measure for the quantification of chemotherapy induced nausea and emesis : psychometric properties of the Morrow assessment of nausea and emesis (MANE). *Br J Cancer* 66 : 72-74, 1992.
- 39) Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, et al : Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res* 1 : 331-340, 1992.
- 40) Molassiotis A, Coventry PA, Stricher CT, et al : Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting : the MASCC antiemesis tool. *J Pain Symptom Manage* 34 : 148-159, 2007.
- 41) Grimwood S, Hartig PR : Target site occupancy : Emerging generalizations from clinical and preclinical studies. *Pharmacol Ther* 122 : 281-301, 2009.
- 42) Endo J, Iihara H, Yamada M, et al : A randomized controlled noninferiority study comparing antiemetic effect between intravenous granisetron and oral azasetron based on estimated 5-HT₃ receptor occupancy. *Anticancer Res* 32 : 3939-3948, 2012.
- 43) Bergström M, Hargreaves RJ, Burns HD, et al : Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant. *Biol Psychiatry* 55 : 1007-1012, 2004.
- 44) 小野薬品 イメンド®カプセル インタビューフォーム, 2014.
- 45) Ando N, Kato H, Igaki H, et al. : A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19 : 68-74, 2012.
- 46) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9 : 215-221, 2008.
- 47) http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20140920_version.pdf (2014年12月31日閲覧)
- 48) Herrington JD, Jaskiewicz AD, Song J: Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting.

- Cancer 112 : 2080-2087, 2008.
- 49) Navari RM, Gray SE, Kerr AC: Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial. *J Support Oncol* 9 : 188-195, 2011.
 - 50) Navari RM, Nagy CK, Gray SE : The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 21 : 1655-1663, 2013.
 - 51) Nakade S, Ohno T, Kitagawa J, et al : Population pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 63 : 75-83, 2008.
 - 52) Majumdar AK, Howard L, Goldberg MR, et al : Pharmacokinetics of aprepitant after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 46 : 291-300, 2006.

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導、ご高配を賜りました東邦大学薬学部教授 大林雅彦博士に心より謝意を表します。また、有益なご助言とご指導を賜りました東邦大学薬学部教授 田中芳夫博士および東邦大学薬学部教授 石井敏浩博士に心からお礼申し上げます。

本研究は、東邦大学医療センター大森病院において行われたものであり、研究の機会を与えていただいた薬剤部長 西澤健司博士、消化器外科主任教授 金子弘真博士、消化器内科主任教授 住野泰清博士に感謝いたします。同時に、研究の立案から投稿論文作成に至るまで、懇切丁寧にご指導いただいた消化器外科教授 島田英昭博士に心よりお礼申し上げます。

また、実験器具の選定および操作方法についてご指導、ご助言いただいた大森病院薬剤部 木村伊都紀修士、横尾卓也修士、花井雄貴修士にお礼申し上げます。

さらに、患者登録にあたり多大なご協力をいただいた大森病院消化器外科 谷島聡博士、伊藤正朗博士に感謝いたします。

最後に、いつもあたたかく支えてくれた妻、息子、娘に感謝します。