

ORIGINAL ARTICLE

カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法における
アプレピタントの有用性の検討杉山智英¹・笠井 尚¹・神山由香理¹・森 清志²The Antiemetic Efficacy of Aprepitant in Patients with Advanced
Non-small-cell Lung Cancer Who Are Treated
with Pemetrexed and CarboplatinTomohide Sugiyama¹; Takashi Kasai¹; Yukari Kamiyama¹; Kiyoshi Mori²¹Department of Medical Oncology, Division of Thoracic Oncology, Tochigi Cancer Center, Japan; ²Department of Thoracic Diseases, Division of Thoracic Oncology, Tsuboi Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The aim of this study was to prove the antiemetic efficacy of aprepitant in patients treated with a combined regimen of pemetrexed and carboplatin. **Methods.** A phase II trial of a combined regimen of carboplatin (AUC 6) and pemetrexed (500 mg/m²) was conducted. The two drugs were administered on day 1 and every 3 weeks thereafter. Aprepitant was not administered during the first course but was given as an additional treatment from the second course to 14 patients who experienced grade ≥ 2 nausea in the first course, in order to investigate its antiemetic efficacy. **Results.** There were 11 male and 3 female patients, with a median age of 62 years. Four patients had a performance status (PS) of 0, and 10 had a PS of 1. All of the cases were of adenocarcinoma. During the first course, grade 2 and 3 nausea occurred in 12 and 2 patients; grade 0, 1, and 2 vomiting, in 7, 6, and 1 patients; and grade 1, 2, and 3 anorexia, in 6, 6, and 2 patients, respectively. All of the cases corresponded to the delayed phase. During the second course, grade 0, 1, and 2 nausea occurred in 8, 2, and 4 patients; grade 0 and 1 vomiting, in 13 and 1 patients; and grade 0, 1, and 2 anorexia, in 7, 3, and 4 patients, respectively; which indicated a significant improvement. The severity of nausea, vomiting and anorexia decreased in 11 (78.5%), 13 (92.8%); and 8 (57.1%) patients, respectively. **Conclusion.** Aprepitant was an effective antiemetic in patients who were treated with pemetrexed/carboplatin and could be useful in the delayed phase.

(JLCC. 2015;55:1065-1069)

KEY WORDS — Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV), Antiemetics, Aprepitant, Carboplatin, Pemetrexed

Reprints: Tomohide Sugiyama, Department of Medical Oncology, Division of Thoracic Oncology, Tochigi Cancer Center, 4-9-13 Yohnan, Utsunomiya City, Tochigi 320-0834, Japan (e-mail: tomsugiy@tcc.pref.tochigi.lg.jp).

Received August 27, 2015; accepted October 5, 2015.

要旨 — **目的.** カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法におけるアプレピタントの有用性を明らかにする. **方法.** カルボプラチン (AUC 6), ペメトレキセド (500 mg/m²) を 1 日目に投与し, 3 週毎に投与した. 1 コース目ではアプレピタントを投与せず, 悪心が Grade 2 以上であった 14 症例に対し, 2 コース目よりアプレピタントを追加併用し, 制吐作用について検討した. **結果.** 男性/女性: 11/3 例, 年齢中央値 62 歳. PS は 0/1 : 4/10 例,

全例腺癌であった. 1 コース目の悪心は Grade 2/3 : 12/2 例, 嘔吐は Grade 0/1/2 : 7/6/1 例, 食欲不振は Grade 1/2/3 : 6/6/2 例ですべて遅発性であった. 2 コース目の悪心は Grade 0/1/2 : 8/2/4 例, 嘔吐は Grade 0/1 : 13/1 例, 食欲不振は Grade 0/1/2 : 7/3/4 例と有意に改善した. 悪心は 11 例 (78.5%), 嘔吐は 13 例 (92.8%), 食欲不振は 8 例 (57.1%) で Grade の改善を認めた. **結論.** カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法でもアプレピタ

¹栃木県立がんセンター呼吸器内科; ²坪井病院呼吸器内科.

別刷請求先: 杉山智英, 栃木県立がんセンター呼吸器内科,
〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南 4-9-13 (e-mail: tomsugiy@tcc.

pref.tochigi.lg.jp).

受付日: 2015 年 8 月 27 日, 採択日: 2015 年 10 月 5 日.

ントの制吐作用が認められ、遅発期で有用であると考えられた。

はじめに

がん化学療法による悪心・嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting : CINV) は、患者の quality of life (QOL) を低下させる副作用の一つであり、CINV によりがん化学療法の治療継続が困難になる場合もある。CINV を適切にコントロールすることはがん化学療法の強度の維持に必要である。CINV が持続すると脱水、電解質異常、低栄養を引き起こす。QOL 維持・治療継続のためには CINV の適切なコントロールが必須である。

ASCO¹ や NCCN² で制吐療法ガイドラインが作成され、2010 年には日本癌治療学会より、制吐剤適正使用ガイドラインが発刊された。³ これらのガイドラインでは抗悪性腫瘍薬の種類に応じて催吐性リスク分類を行っており、予防的に制吐剤を投与することを推奨している。主たる薬剤として、5-HT₃ 受容体拮抗剤やデキサメサゾン、NK1 受容体拮抗剤が挙げられている。なかでも NK1 受容体拮抗剤であるアプレピタントは、シスプラチンを中心とした高度催吐性リスク群の抗がん剤治療に対して標準的に使用することが推奨されており、急性期及び遅発期の悪心・嘔吐を有意に減少させることが報告されている。

カルボプラチンは、シスプラチンによる嘔気・嘔吐、腎毒性を軽減した薬剤である。シスプラチンに比べ大量補液を行わずに済むということ、外来化学療法でも簡便に使用できることから、肺癌化学療法におけるプラチナ製剤の一つとして頻用されている。カルボプラチンは制吐剤適正ガイドラインにおいて中等度催吐性リスクに位置しているが、NCCN のガイドラインでは一部の患者では高度催吐性リスクに入るということも指摘されている。⁴ そのためこれらのガイドラインではカルボプラチンを含む中等度催吐性リスクの薬剤に対し、アプレピタントの使用を推奨している。

肺癌化学療法においてシスプラチン併用レジメンでのアプレピタントの有用性は十分に証明されているが、カルボプラチン併用レジメンでのアプレピタントの有用性の報告は散見されるものの、未だ十分とはいえない。またこれら過去のカルボプラチン併用レジメンでの報告では、カルボプラチンの投与量や併用薬剤が統一されていないことが問題点の一つである。

そこで今回我々は、非小細胞非扁平上皮肺癌に対し現在実臨床にて頻用されているカルボプラチンとペメトレ

キセド併用療法⁵に対するアプレピタントの制吐効果について、検討を行った。

対象と方法

2009 年 11 月から 2012 年 8 月まで化学療法の既往のない非小細胞非扁平上皮肺癌 IIIB/IV 期 39 症例に対し、当院にてカルボプラチン/ペメトレキセド併用第 II 相試験を行った。カルボプラチン (area under the concentration-time curve (AUC)₀₋₆)、ペメトレキセド (500 mg/m²) をそれぞれ 1 日目に投与し、3 週毎投与にて治療を行った。制吐剤としてグラニセトロン 1 mg、デキサメサゾン 6.6 mg を抗がん剤投与前に投与した。1 コース目ではアプレピタントを投与せず、1 コース目で悪心が Grade 2 以上であった 14 症例に対し、2 コース目よりアプレピタントを追加併用した。アプレピタントを併用した症例と併用しなかった症例に関して、患者背景に差はなかった。アプレピタントは化学療法 1 日目に 125 mg、2、3 日目に 80 mg の内服を行った。なお、デキサメサゾンはペメトレキセドによる皮疹予防目的もあり、アプレピタントとの相互作用を考慮した減量は行わず、すべての症例において 1 コース目と同量を投与した。またカルボプラチン、ペメトレキセドも減量は行わず、全例 1 コース目と同量で 2 コース目を投与した。

有害事象の評価に関しては Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v4.0) を用いた。救済治療は主治医判断により、5-HT₃ 受容体拮抗剤、ドパミン拮抗剤、コルチコステロイドを単独または重複使用した。

統計解析は Wilcoxon 符号付順位和検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

1. 患者背景

Table 1 に患者背景を示す。男性 11 例、女性 3 例であった。年齢中央値は 62 歳、performance status (PS) は 0 が 4 例、1 が 10 例であった。臨床病期は IIIB 期が 1 例、IV 期は 13 例であった。全例腺癌であり、EGFR 遺伝子変異を認めなかった。肝腎機能障害を有した症例はいなかった。

2. 悪心、嘔吐、食欲不振の Grade の推移

Table 2 に 1 コース目での悪心、嘔吐、食欲不振の Grade を示す。悪心は Grade 2 が 12 例、3 が 2 例であっ

Table 1. Patient Characteristics

Total number of patients		14
Age in years (range)		62 (46-74)
Gender	Male/Female	11/3
PS	0/1	4/10
Histology	Adenocarcinoma	14
Stage	IIIB/IV	1/13

PS: Performance status.

Table 2. Nausea, Vomiting and Anorexia in the First Course

First course		No. of patients
Nausea	Grade 0/1/2/3	0/0/12/2
	Acute phase	0
	Delayed phase	14
Vomiting	Grade 0/1/2/3/4	7/6/1/0/0
	Acute phase	0
	Delayed phase	6
Anorexia	Grade 0/1/2/3/4	0/6/6/2/0
	Acute phase	0
	Delayed phase	14

Table 3. Nausea in the First and Second Courses

		No. of patients		
		Second course		
		Grade		
		0	1	2
First course	Grade	2	7	2
		3	1	0
		3	1	0
		1	3	1

*p=0.002

た。嘔吐は Grade 0 が 7 例，1 が 6 例であった。Grade 3 以上の嘔吐は認めなかった。食欲不振は Grade 1 が 6 例，2 が 6 例，3 が 2 例であった。いずれも投与後 24 時間以降の遅発期に生じており，急性期の症例は認めなかった。消化器症状が出現した時期の中央値も化学療法開始時から 3 日目前後であった。また 1 コース目は全例入院にて化学療法を施行，2 コース目から全例外来化学療法に変更しているが，緊急入院や救急外来などの予定外受診を要した症例はなかった。

悪心は 11 例 (78.5%)，嘔吐は 13 例 (92.8%)，食欲不振は 8 例 (57.1%) で Grade の改善を認めた。悪心及び嘔吐，食欲不振のすべてにおいて 1 コース目と 2 コース目を比較して，有意な改善を認めた (Table 3~5)。

3. アプレピタント併用の安全性

アプレピタントを追加することによって，新たな有害

Table 4. Vomiting in the First and Second Courses

		No. of patients		
		Second course		
		Grade		
		0	1	
First course	Grade	0	7	0
		1	5	1
		2	1	0

*p=0.019

Table 5. Anorexia in the First and Second Courses

		No. of patients			
		Second course			
		Grade			
		0	1	2	
First course	Grade	1	3	3	0
		2	3	0	3
		3	1	0	1

*p=0.010

事象が発生または増悪した症例は見られなかった。また有害事象によって，化学療法の中止または減量，スケジュールの延期を必要としなかった。

考 察

カルボプラチン併用レジメンでのアプレピタントの制吐効果についての報告は散見されているが，^{6,7} いずれもカルボプラチンの投与量が一定でなく，また併用薬が統一されていないなどの問題点がある。今回我々は，未治療非小細胞非扁平上皮肺癌に対するカルボプラチンとペメトレキセドによる第 II 相試験を行った。これらの症例群を対象とすることにより，今までの報告に比べ，抗がん剤の投与量や，5-HT₃受容体拮抗剤やステロイドの投与量も症例毎のばらつきがない条件下での検討が可能であった。そのため実臨床にて頻用されているカルボプラチンとペメトレキセド併用療法に対するアプレピタントの制吐効果について，1 コース目と同様の治療を行うことによって，同一症例ではあるが均一な状態でアプレピタントの評価を行うことができた。症例や併用薬を統一した化学療法におけるアプレピタントの制吐作用のデータは少なく，本報告は重要であると考えられる。

今回急性期に悪心・嘔吐などの症状を呈した症例を認めなかったのは，光家らが報告しているように，⁸ カルボプラチン併用レジメンでは急性期の CINV に対して，標準治療である 5-HT₃受容体拮抗剤とデキサメサゾンが

十分有効であったためと考える。アプレピタントを追加することにより遅発期の Grade の改善を認めたことから、カルボプラチンとペメトレキセド併用療法において、アプレピタントは遅発期により有効であると考えられる。Bloechl-Daum ら⁹は、遅発期の悪心が患者の QOL を大きく損なう原因となっており、今後の大きな課題の一つであると報告している。カルボプラチンとペメトレキセド併用療法において、アプレピタントを追加投与することは、化学療法施行時の患者 QOL を維持するうえで大きな役割を果たしているものといえる。化学療法のスケジュールの延長を認めた症例がなかったことから、化学療法の強度を十分保つことができたと考えられる。

アプレピタントを併用することによって、全例に悪心、嘔吐、食欲不振のいずれかの改善を認めた。しかしながら、CINV 発症には様々なメディエーターが関与しており、アプレピタントでも制御し得ない悪心発症のメカニズムがあると考えられ、今後のさらなる検討が必要である。遅発期の悪心・嘔吐予防効果が認められているパロノセトロン¹⁰やオランザピン¹¹の使用も、考慮する必要がある。特にパロノセトロンは今回使用した 5-HT₃ 受容体拮抗剤であるグラニセトロンよりも半減期が長く、遅発性の悪心・嘔吐制御の成績が向上する可能性もある。アプレピタントは薬剤相互作用のある薬剤でもあり、アプレピタントが使用できない場合、遅発期に有用とされるパロノセトロンの使用を考慮する必要がある。

今回の検討では、カルボプラチンとペメトレキセド併用療法の第 II 相臨床試験に参加した 39 例中 25 例はアプレピタントを併用しなくても Grade 2 以上の悪心を認めなかった。カルボプラチンとペメトレキセド併用療法に対して、医療費抑制という観点からも全例にアプレピタントを併用することは疑問である。

アプレピタント、5-HT₃ 受容体拮抗剤、デキサメサゾン は、ABCB1 トランスポーターの基質薬物であり、血液脳関門に発現する ABCB1 トランスポーターの遺伝子多型によりトランスポーターの活性が変化し、制吐療法の効果に影響を及ぼす可能性が示唆されている。¹²⁻¹⁴ 辻ら¹⁵は高度催吐性化学療法において、急性期においては年齢、性別、ABCB1 1236C>T、ABCG2 421C>A が CINV のリスク因子であると報告している。本報告では遺伝子多型の検討は行っていないが、今後化学療法開始前に制吐剤の応答性を判別できるようになれば、CINV 発現の軽減や QOL の改善につながると考える。また、カルボプラチン併用レジメンのような中等度催吐性リスクの化学療法に対して、真にアプレピタントの併用が有用である症例を選択できると考えられる。

以上より、実臨床にて頻用されているカルボプラチンとペメトレキセド併用療法に対するアプレピタントの制

吐効果が示唆された。特に遅発期の CINV の予防においてアプレピタントの併用は有用であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*. 2006;24:2932-2947.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemetics, v 4. 2009.
3. 制吐剤適正使用ガイドライン. 日本癌治療学会, 編集. 第 1 版. 東京: 金原出版; 2010:1-85.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Antiemesis. ver1. 2013.
5. Okamoto I, Takeda K, Daga H, Miyazaki M, Yonesaka K, Kiyota H, et al. Dose-escalation study of pemetrexed in combination with carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;70:168-173.
6. 長田周也, 矢寺和博, 徳山 晋, 山崎 啓, 西田千夏, 川波由紀子, 他. Functional Living Index-Emesis (FLIE) 調査票を用いた Carboplatin 併用肺癌化学療法における Aprepitant の制吐効果の検討. *癌と化学療法*. 2014;41:335-339.
7. 初山多恵, 梅原健吾, 若本あずさ, 佐藤秀紀. 肺がん患者におけるカルボプラチンを含む化学療法に対するアプレピタント使用前後の制吐効果の検討. *癌と化学療法*. 2015;42:725-729.
8. 光家 勉, 富田国男, 樹下成徳, 山中 晃. カルボプラチンをベースとした肺がん化学療法に対するアプレピタントの制吐効果. *医療薬学*. 2012;38:196-203.
9. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24:4472-4478.
10. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagitani Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:115-124.
11. Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:131.
12. Tsuji D, Kim YI, Nakamichi H, Daimon T, Suwa K, Iwabe Y, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with the antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone in breast cancer patients. *Drug Metab Pharmacokin*. 2013;28:299-304.
13. Babaoğlu MO, Bayar B, Aynacıoğlu AS, Kerb R, Abali H, Celik I, et al. Association of the ABCB1 3435C>T polymorphism with antiemetic efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists. *Clin Pharmacol*

- Ther.* 2005;78:619-626.
14. Choi EM, Lee MG, Lee SH, Choi KW, Choi SH. Association of ABCB1 polymorphisms with the efficacy of ondansetron for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2010;65:996-1000.
 15. 辻 大樹, 金 容壺, 大門貴志, 幕田 龍, 中道秀徳, 林秀樹, 他. 制吐療法における臨床薬理遺伝学研究. *臨床薬理の進歩*. 2014;35:11-18.