

アプレピタント

がん化学療法において、「患者の嘔吐がひどい、和らげてあげたいのだが何か手立ては無いだろうか」との相談を受ける。当然のことながら、セロトニン(5-HT₃)受容体拮抗剤、デキサメサゾン、抗不安剤は投与されており、投与方法、投与量など若干のレコメンドは行うものの、お互い限界であることを受け入れることとなる。しかし、ここにアプレピタントをオンできれば、状況は変わるものと考ええる。アプレピタントは、ニューロキニン-1(NK-1)受容体拮抗薬であり、2003年に米国FDAにおいて既に承認されており、NCCNおよびASCOのガイドラインにおいて悪心・嘔吐対策として使用を推奨されている薬物である。そのため、アプレピタントが日本において使用可能となった際には、躊躇することなく速やかに使用できるよう、理解を深めておきたい薬物でもある。

そこで、今回のTOPICSではアプレピタントにフォーカスを当て、その作用機序、効果、副作用、相互作用などについて述べる。

【作用機序】

嘔吐を誘発するいくつかの機序のうち、アプレピタントが作用を示すと考えられている機序は、NK-1受容体を介するものである。現在明らかにされているニューロキニン受容体NK-1、NK-2、NK-3のうち、NK-1は末梢神経、中枢神経に分布している。一方、サブスタンスPは11個のアミノ酸からなるポリペプチドで、タキキニンと呼ばれる神経伝達物質のひとつであり、腸管および脳に存在する。サブスタンスPはNK-1に親和性が高く、サブスタンスPがNK-1へ結合することが嘔吐を誘発する機序のひとつであると考えられている。アプレピタントは、中枢神経系のNK-1受容体とサブスタンスPの結合を選択的に遮断することにより、嘔吐を抑制する。このようにアプレピタントの作用点は、これまで使用されてきた制吐剤とは全く異なるため、他の制吐剤と併用することにより、相乗効果をもたらす。

【効果と副作用】

David氏は、乳癌患者を対象とした、中等度催吐性抗癌剤(アンスラサイクリン系薬剤とシクロホスファミドの両剤)による嘔気と嘔吐に対するアプレピタントの抑制作用について報告している。その投与スケジュールを表1に示す。

| Regimen and Study Medication | Dose | | |
|------------------------------|--|----------------|----------------|
| | Day 1 | Day 2 | Day 3 |
| Aprepitant (n = 438) | | | |
| Aprepitant | 125 mg po 1 hour before chemotherapy | 80 mg po | 80 mg po |
| Ondansetron | 8 mg po 30 to 60 minutes before chemotherapy; 8 mg po 8 hours after first dose | Placebo po bid | Placebo po bid |
| Dexamethasone | 12 mg po 30 minutes before chemotherapy | | |
| Control (n = 428) | | | |
| Aprepitant | Placebo po | Placebo po | Placebo po |
| Ondansetron | 8 mg po 30 to 60 minutes before chemotherapy; 8 mg po 8 hours after first dose | 8 mg po bid | 8 mg po bid |
| Dexamethasone | 20 mg po 30 minutes before chemotherapy | | |

表1 投与スケジュール

| | アプレピタント群 | コントロール群 | 有意差 |
|-------------------|----------|---------|--------|
| 急性 CR (~ 24h) | | | |
| 嘔吐なし | 88% | 77% | < 0.01 |
| 追加投与なし | 83% | 80% | NS |
| CR | 76% | 69% | 0.034 |
| 遅延性(24h ~ 120h) | | | |
| 嘔吐なし | 81% | 69% | < 0.01 |
| 追加投与なし | 63% | 60% | NS |
| CR | 55% | 49% | 0.064 |
| 5日間嘔吐なし | 76% | 59% | < 0.01 |
| 5日間追加投与なし | 59% | 56% | NS |
| 5日間 CR | 51% | 42% | 0.015 |
| FLIE score > 6 嘔吐 | 85.7% | 71.8% | < 0.01 |
| FLIE score > 6 嘔気 | 53.5% | 50.5% | NS |
| 全体の score > 6 | 63.5% | 55.6% | 0.019 |

CR:complete response, NS:not significant

表 2 嘔吐・追加投与の評価

CR (complete response) は、嘔吐がなく、且つ嘔気に対する追加投与を行う必要がなかった場合と定義されている。表 2 に示すように、アプレピタント群において有意差をもって急性嘔吐、遅発性嘔吐が抑制され、5 日間を通してみても十分に抑制されている。しかし、嘔気に対する追加投与をしなかった割合に関しては、急性、遅発性ともにアプレピタント群のほうが若干高いものの有意差はなく、また 5 日間を通しての評価も同様であった。本試験ではさらに、FLIE score に関する評価も行っている。FLIE (Functional Living Index-Emesis) とは、抗癌剤投与後、通常と変わらない休養をするにあたり、支障のある嘔吐や嘔気など日常生活への影響を評価するものである。実際には、10cm の線を 6 等分し 1 から 7 の目盛りを付けて Visual analogue scale (VAS) とし、強度な支障がある場合を 1 点、全く支障がない場合を 7 点として 6 つの領域のうちいずれかに印をつけ、患者自身がスコア化する手法であり、平均値が 6 より大きい値であった患者の割合により評価されている。この FLIE score に関して、嘔気についてはアプレピタント群が若干高いものの有意差はなかったが、嘔吐についてはアプレピタント群が有意であり、全体の score として、アプレピタント群とコントロール群との差は顕著であった。

実際に制吐剤に求められる要件として、嘔吐や嘔気の回数が減じるというのは当然であるが、患者自身が嘔吐・嘔気による苦痛を感じないことが大切であり、アプレピタントは FLIE score による評価から、この点においても有意にコントロール群に優っていた。副作用に関しては、アプレピタント群とコントロール群において便秘が 18.0%対 12.3%、および消化不良が 8.4%対 4.9%などアプレピタント群のほうが高いものもあったが、その程度は許容範囲であったとされている。

また、Campson 氏らは、70mg/m²以上のシスプラチンを投与した際のアプレピタントの作用について、351 名の患者の 2 重盲検法による比較試験を行っている。その結果によると、アプレピタントは遅発性嘔吐を抑制したが、急性嘔吐に関してはデキサメサゾンの併用試験において、グラニセトロンに対し、有意差はなかったとしている。但し、グラニセトロンとデキサメサゾンにアプレピタントを追加し 3 剤を併用すると、急性嘔吐においても有意差をもってアプレピタント以外の 2 剤併用より勝っていると報告している。

さらに、de Wit 氏らが行った 202 名の患者における比較試験では、Campson 氏らによる比較試験と同様、70mg/m²以上のシスプラチンを投与しているが、化学療法 1 サイクルだけでなく 6 サイクル間において評価が行われている。この試験では、オンダンセトロンとデキサメサゾン併用を標準療法とし、この療法にさらにアプレピタントを追加した療法をアプレピタント群として評価している。アプレピタント群は 1 サイクル目から 6 サイクルまでを通してコントロール群より嘔吐を抑制し、特に 5 サイクル、6 サイクルにおいては、標準療法群において効果が現れにくくなっているのに対し、アプレピタント群においては、1 サイクル時とほぼ同等の効果を示したことが報告されている(図 1)。その際の副作用は各サイクルにおいて同様であり、重篤な好中球減少症と感染関連の副作用がアプレピタント群において多かったことが示されている。この理由は、相互作用の項で述べるが、CYP3A4 阻害作用による抗癌剤の作用であることが確認されている。

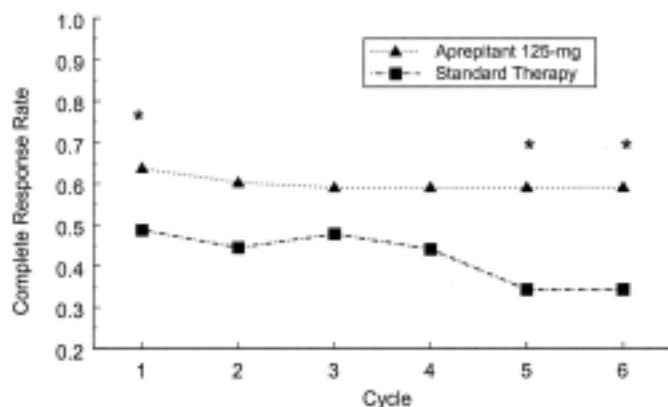


図1 . 総合的アプレピタントの効果

【相互作用】

アプレピタントは、CYP1A2およびCYP2C19によってもわずかに代謝されるものの、主にCYP3A4により代謝を受ける。また、アプレピタントはCYP3A4の中等度の阻害剤であり中等度の誘導剤でもある。従って、CYP3A4により代謝される抗癌剤との相互作用が問題となる。CYP3A4により代謝される抗癌剤は、ドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、イリノテカン、イホスファミド、イマチニブ、ピノレルビン、ピンブラスチン、ピンクリスチンなどが知られている。Herrstedt氏は、ドセタキセルにおいてアプレピタント群とコントロール群間に薬物動態学的差は認めないが、シスプラチンを含むレジメンにおいて、CYP3A4が関わらない抗癌剤を併用する群より、CYP3A4により代謝される抗癌剤を併用するほうが、全体的に副作用が多かったとしている。さらに、感染症の発症は、明らかにCYP3A4により代謝される抗癌剤を併用した群の方が多かった(15.4% vs 10.0%)と報告している。

また、アプレピタントは、CYP2C9を誘導し、ワルファリン療法を行っている患者に投与するとINRを低下させるとされている。このINRの低下はアプレピタント投与後7日~10日に顕著であるため、INRのモニタリング間隔は2週間が妥当である。さらに、アプレピタントはデキサメサゾンとの連続併用時、デキサメサゾンのAUCを2.2倍に増加させるため、併用時はデキサメサゾンの約50%減量が推奨されている。同様に、メチルプレドニゾロンも静脈注射の場合25%、経口投与の場合50%の減量が必要である。しかし、このようなステロイドが化学療法レジメンの治療の一環として使用される場合、抗腫瘍効果を得るために減量の程度には十分な考慮が必要である。

一方、アプレピタントのAUCに影響を与える可能性がある薬物との併用も問題となる。これらの薬物にはCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスリマイシンなどがあり、アプレピタントのAUCを増加させ、作用を増強する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤であるカルバマゼピン、リファンピシン、フェニトインなどは作用を減弱させる可能性がある。

以上、日本では未承認のアプレピタントについて解説したが、このアプレピタントは、まだ歴史の浅い薬物であるため、今回紹介した6サイクルまでのデータは報告されているが、さらに長期間投与した際の有効性および安全性に関するデータはまだ不十分であるのが現状である。従って、高度催吐性抗癌剤および中等度催吐性抗癌剤を使用する際、NCCNのガイドラインやASCOにおいて併用が推奨されているとはいえ、他の薬物と同様、リスク&ベネフィットに関して、使用する医療者が充分理解しておくことは当然であり、患者へも充分な説明の後に使用すべきである。また、確かにアプレピタントは既存の薬物単独より効果が期待できる薬物ではあるが、アプレピタントを追加してもなお、嘔吐が抑制されない患者が存在することも考えておかなければならない。

また、アプレピタントは、単独使用で外科手術後の悪心・嘔吐の予防を目的として、麻酔誘導前3時間以内に40mgの経口投与が有効であり、癌化学療法による悪心・嘔吐以外の応用も期待されている薬物である。

アプレピタントを上手く使うことにより、冒頭のように患者が嘔吐に悩まされることなく、がん化学療法に積極的に望めるようになることを期待したい。

なお、催吐リスク分類によるアプレピタントおよび併用薬の具体的投与法は、薬物療法 TOPICS No.44 において述べているので参考にされたい。

【参考文献】

- David G, et al. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:2822-2830
- de Wit R, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21:4105-4111.
- Martin A. R, et al. Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer.* 2003 ;39:1395-1401
- Paul J, 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.* 2003;21:4112-4119.
- Campos D, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol.* 2001;19:1759-1767.
- Herrstedt J, et al. Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101(3):143-50
- Diemunsch P, et al. Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2007;99(2):202-11. .
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. v.1.2007
- http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf