

[原著論文]

高度および中等度催吐性プラチナ製剤誘発性消化器症状における
アプレピタントの有効性

竹内 美緒^{*1, †} 後藤 綾^{*1, †} 椿井 朋^{*1} 肥田 裕丈^{*1}
 向山 直樹^{*1} 大塚 光穂^{*2} 小森由美子^{*2} 加藤 博史^{*3}
 宮崎 典子^{*3} 宮崎 雅之^{*3} 山田 清文^{*3} 野田 幸裕^{*1}

^{*1} 名城大学薬学部病態解析学 I

^{*2} 同 微生物学研究室

^{*3} 名古屋大学医学部附属病院薬剤部

(2014年6月14日受付)

【要旨】 本研究では、高度および中等度催吐性抗がん剤であるシスプラチンおよびカルボプラチン施行患者における悪心・嘔吐に対するアプレピタントを加えた3剤併用療法の有効性について調査した。シスプラチン施行患者において、アプレピタント非投与群における悪心および嘔吐の程度は、アプレピタント投与群のそれらに比べ、有意に改善されていた。カルボプラチン施行患者においては、アプレピタント追加投与群において、悪心および嘔吐の発現程度の改善が認められた。以上の結果から、シスプラチンやカルボプラチンを用いた化学療法施行時に、アプレピタントを積極的に使用することは、患者の quality of life (QOL) の向上や円滑な治療進行につながるものと示唆される。したがって、高度だけでなく、中等度催吐性化学療法を施行する患者においても、アプレピタントの導入を積極的に推奨すべきである。

キーワード：がん化学療法誘発性の悪心・嘔吐 (CINV), アプレピタント, 併用療法

緒 言

がん化学療法誘発性の悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は、抗がん剤投与後24時間以内に発現する急性CINV、投与後24時間以降に発現し3～5日持続する遅発性CINVおよび治療への不安感や過去のCINVのエピソードにより投与前から発現する予測性CINVに分類されている。CINVの発現により、患者の quality of life (QOL) や治療意欲の低下、治療の中止・延期などにつながる恐れがあるため、CINV対策は非常に重要である^{1, 2)}。

CINVの発現機序として、抗がん剤が、第四脳室最後野にある化学受容体引金帯のドパミン受容体とセロトニン5-HT₃受容体を直接刺激する経路と、消化管粘膜に存在する腸クロム親和性細胞が刺激されることにより産生されるセロトニンがセロトニン受容体と求心性迷走神経を経て、延髄の嘔吐中枢を刺激する経路がある。後者の経路においては、痛みの神経伝達物質であるサブスタンスPが迷走神経のニューロキニン-1受容体に結合することにより嘔吐を誘発することが明らかとなっている³⁾。なかでも、シ

スプラチンやカルボプラチンをはじめとするプラチナ製剤は、CINVの発現頻度が高いことが知られている。セロトニン受容体拮抗薬およびステロイド薬の前投薬を行わずにシスプラチンを投与した場合、実施患者の90%以上にCINVが発現し、カルボプラチンでは30～90%であると報告されている^{4, 5)}。したがって、海外や国内の種々のガイドラインにおいて、シスプラチンは高度催吐性抗がん剤として、カルボプラチンは中等度催吐性抗がん剤として分類されている⁴⁻⁶⁾。

シスプラチンおよびカルボプラチンを用いた化学療法は、婦人科領域のさまざまな疾患において実施されている。これらの薬物により誘発されるCINVの対策としては、セロトニン受容体拮抗薬とステロイド薬との併用療法が行われている。海外のガイドラインおよび国内の制吐剤適正使用ガイドラインでは、両制吐剤に加えて、ニューロキニン-1受容体拮抗薬であるアプレピタントを併用することが推奨されている。本邦において、アプレピタントは2009年に承認された。名古屋大学医学部附属病院婦人科病棟では、プラチナ製剤を用いた化学療法を施行する患者には、病棟薬剤師が、セロトニン受容体拮抗薬、ステロイド薬およびアプレピタントの3剤併用療法を積極的に推奨している。制吐剤適正使用ガイドラインにおいては、シスプラチンをはじめとする高度催吐性化学療法に対して、アプレピタントを併用することとなっている。しかし、カ

問合せ先：野田幸裕 〒468-8503 名古屋市天白区八事山150

名城大学薬学部病態解析学 I

E-mail: ynoda@meijo-u.ac.jp

† 本論文作成に同等に貢献した。

ルボプラチンをはじめとする中等度催吐性化学療法に対しては、アプレピタントは必要に応じて併用することとなっている。そのため、実際にアプレピタントを併用している中等度催吐性化学療法施行例は少ないが、カルボプラチンはシスプラチンと同様のプラチナ製剤であることから、重篤なCINVを発現する例が少なくない。アプレピタント非使用と使用した場合の有効性についての報告⁷⁻⁹⁾、消化器症状が発現した患者にアプレピタントを追加投与した場合の有効性について調べられた報告^{10, 11)}は少なく、シスプラチンと同時にそのような調査をした報告はほとんどない。

本研究では、シスプラチンおよびカルボプラチンによって惹起される食欲不振、悪心および嘔吐に対し、「アプレピタント非投与群」「アプレピタント投与群」および「アプレピタント追加投与群（同レジメンでの化学療法次コース以降にアプレピタント導入）」の3群に分け、電子カルテを用いてレトロスペクティブに調査し、シスプラチンおよびカルボプラチンによる消化器症状に対するアプレピタントの有効性を比較検討した。

方 法

1. 調査期間および対象患者

2006年2月から2011年7月における、名古屋大学医学部附属病院婦人科病棟入院患者のうち、シスプラチンおよびカルボプラチンを用いた各種レジメンでの化学療法を施行した患者を対象とした。対象患者は、各種レジメンでの化学療法施行時にアプレピタントを全く使用しなかった「アプレピタント非投与群」および各種レジメンでの化学療法初回施行時よりアプレピタントを使用していた「アプレピタント投与群」に分類した。さらに、「アプレピタント非投与群」のうち、同レジメンでの化学療法次コース以降にアプレピタントを導入した「アプレピタント追加投与群」についても解析を加えることにより、重篤な消化器症状が発現した患者に対する、次コース以降の対応の有効性について検討した。

2. 調査・評価項目

シスプラチンおよびカルボプラチンを用いた化学療法を施行した全対象患者の各抗がん剤投与開始日から5日間における消化器症状（食欲不振、悪心、嘔吐）の程度について、電子カルテを用いてレトロスペクティブに調査した。消化器症状の程度は有害事象共通用語規準 v4.0 (common terminology criteria for adverse events v4.0: CTCAE v4.0) を用いて評価し、食欲不振および悪心は Grade 2 以上、嘔吐は Grade 1 以上の場合を重篤な症状と判定した¹²⁾。これにもとづいて、シスプラチンおよびカルボプラチンを用いた化学療法施行患者において、重篤な消化器症状が発現した割合を算出した。算出した発現頻度

について、アプレピタント非投与群および投与群で比較し、消化器症状に対するアプレピタントの有用性について検討した。さらに、アプレピタントの追加投与による消化器症状の改善効果を検討するため、アプレピタント追加投与群をアプレピタントの導入前と導入後に分けて消化器症状（食欲不振、悪心および嘔吐）の発現頻度を比較し、消化器症状に対するアプレピタントの追加投与の有用性について検討した。

3. 統計学的解析

対象患者の背景に関する結果に対して、一元配置分散分析法あるいは χ^2 検定を用いた。がん化学療法誘発性消化器症状の発現頻度・程度に対するアプレピタントの抑制効果に関する結果、がん化学療法誘発性消化器症状の発現頻度・程度に対するアプレピタントの改善効果に関する結果に対して、 χ^2 検定を用いた。危険率5%未満の場合 ($p < 0.05$) を有意差ありと判定し、統計解析ソフトはエクセル統計を用いた。

4. 倫理的配慮

本調査研究は、名古屋大学医学部の倫理委員会からの承認を得た手順にしたがって、患者情報は患者ごとにデータ収集・集計者が番号によって符号化し、他者が個人を特定できないようにした。

結 果

1. 対象患者の背景

表1に示したように、対象患者はのべ189名〔実対象患者数：女性170名(100%)〕、評価対象コースは847コースであった。群を重複する患者（例えば、アプレピタント非投与患者が次コースでアプレピタント追加投与となった場合など）は、実対象患者170名中18名存在し、そのうち1名は3群に重複していた。対象患者の化学療法施行時において、アプレピタント非投与群、アプレピタント投与群およびアプレピタント追加投与群ののべ人数（のべ人数の割合、コース数の割合）は、それぞれ114名(114/189名：60.3%、541/847コース：63.9%)、45名(45/189名：23.8%、155/847コース：18.3%)、および30名(30/189名：15.9%、151/847コース：17.8%)であった。各群の年齢の中央値は、それぞれ56、62、および54歳であり、アプレピタント投与群は有意に高かった ($p < 0.01$ ：一元配置分散分析法) が、がん種およびレジメンには差は認められなかった (表1)。

2. シスプラチンおよびカルボプラチン施行患者におけるアプレピタント非投与群および投与群における重篤な消化器症状の発現頻度

2-1. シスプラチン投与後のアプレピタント非投与群および投与群における比較

シスプラチン施行患者において、Grade 2以上の食欲不

表1 対象患者の背景

		アプレピタント 非投与群	アプレピタント 投与群	アプレピタント 追加投与群	p 値	
人数 (のべ人数)		114 名	45 名	30 名		
評価対象コース		541 コース	155 コース	151 コース		
年齢		22 ~ 75 歳 (中央値: 56 歳)	27 ~ 82 歳 (中央値: 62 歳)	34 ~ 74 歳 (中央値: 54 歳)	< 0.01	
がん種 (のべ人数)	卵巣がん	54 名	11 名	9 名	0.42	
	子宮頸がん	18 名	32 名	16 名		
	子宮体がん	39 名	2 名	3 名		
	子宮肉腫	2 名	0 名	0 名		
	陰がん	0 名	0 名	2 名		
	原発不明がん	1 名	0 名	0 名		
レジメン	シスプラチン	PF 療法	43 コース	107 コース	63 コース	0.22
		CmP 療法	6 コース	27 コース	9 コース	
		DP 療法	1 コース	9 コース	5 コース	
		AP 療法	3 コース	0 コース	0 コース	
		CDDP 療法	8 コース	0 コース	20 コース	
		CAP 療法	1 コース	0 コース	0 コース	
	カルボプラチン	TC 療法	460 コース	7 コース	49 コース	0.33
		DC 療法	19 コース	5 コース	5 コース	

PF 療法: シスプラチン+フルオロウラシル, CmP 療法: イリノテカン+シスプラチン, DP 療法: ドセタキセル+シスプラチン, AP 療法: アドリアマイシン+シスプラチン, CDDP 療法: シスプラチン単剤, CAP 療法: シクロホスファミド+アドリアマイシン+シスプラチン, TC 療法: パクリタキセル+カルボプラチン, DC 療法: ドセタキセル+カルボプラチン. 年齢: 一元配置分散分析法, がん種・レジメン: χ^2 検定 ($m \times n$ 分割表).

振が発現した割合は、アプレピタント非投与群 (62 コース) および投与群 (143 コース) ではそれぞれ 45.2% (28/62 コース) および 49.7% (71/143 コース) であり、有意な差は認められなかった。一方、Grade 2 以上の悪心が発現した割合は、それぞれ 59.7% (37/62 コース) および 20.3% (29/143 コース), Grade 1 以上の嘔吐が発現した割合は、それぞれ 38.7% (24/62 コース) および 5.6% (8/143 コース) であった。悪心および嘔吐のいずれにおいても、アプレピタント投与群における発現頻度は非投与群と比較して有意に低く、アプレピタントは有意に悪心および嘔吐の発現を緩解した (悪心および嘔吐の発現頻度 $p < 0.01$: χ^2 検定) (図 1)。

2-2. カルボプラチン投与後のアプレピタント非投与群および投与群における比較

カルボプラチン施行患者において、Grade 2 以上の食欲不振が発現した割合は、アプレピタント非投与群 (479 コース) および投与群 (12 コース) ではそれぞれ 29.2% (140/479 コース) および 16.7% (2/12 コース), Grade 2 以上の悪心が発現した割合はそれぞれ 14.4% (69/479 コース) および 25.0% (3/12 コース), Grade 1 以上の嘔吐が発現した割合はそれぞれ 15.7% (75/479 コース) および 16.7% (2/12 コース) であり、いずれにおいても有意な差は認められなかった (図 2)。

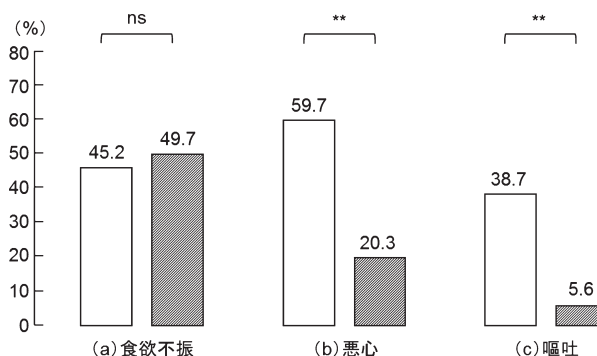


図 1 シスプラチン投与後のアプレピタント非投与群および投与群における重篤な消化器症状の発現頻度. シスプラチン投与後 5 日間に発現した (a) 食欲不振, (b) 悪心, (c) 嘔吐のうち、重篤な場合 (Grade 1 以上の嘔吐, Grade 2 以上の食欲不振および悪心) が発現した割合をアプレピタント非投与群 ($n = 62$ コース: □) およびアプレピタント投与群 ($n = 143$ コース: ■) において比較した結果を示した. ** $p < 0.01$ vs. 対応するアプレピタント非投与群. ns: 有意差なし.

3. シスプラチンおよびカルボプラチン投与後のアプレピタント導入前後における重篤な消化器症状の発現頻度

3-1. シスプラチン投与後のアプレピタント導入前後における比較

シスプラチン施行患者 (97 コース) において、Grade 2 以上の食欲不振が発現した割合は、アプレピタント導入前 (42 コース) および導入後 (55 コース) ではそれぞれ 59.5% (25/42 コース) および 43.6% (24/55 コース),

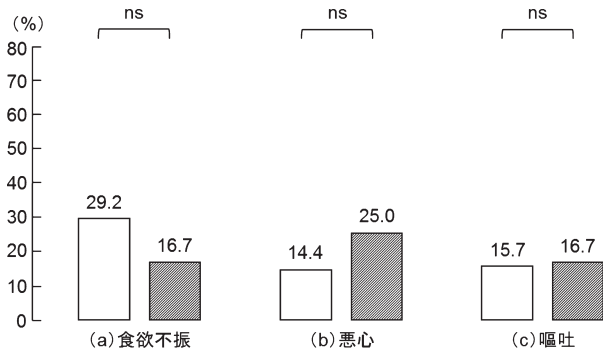


図2 カルボプラチン投与後のアプレピタント非投与群および投与群における重篤な消化器症状の発現頻度。カルボプラチン投与後5日間に発現した(a)食欲不振, (b)悪心, (c)嘔吐のうち, 重篤な場合(Grade 1以上の嘔吐, Grade 2以上の食欲不振および悪心)が発現した割合をアプレピタント非投与群($n = 479$ コース: □)およびアプレピタント投与群($n = 12$ コース: ■)において比較した結果を示した。ns: 有意差なし。

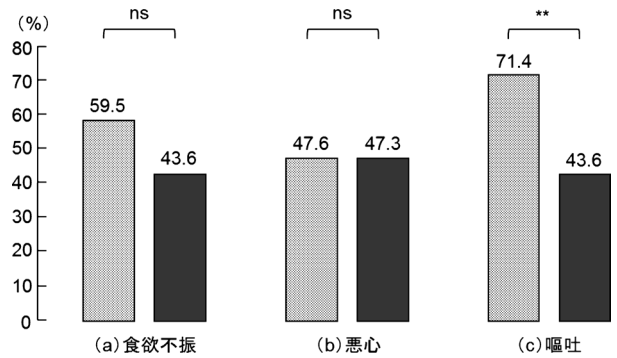


図3 シスプラチン投与後のアプレピタント導入前後における重篤な消化器症状の発現頻度。シスプラチン投与後5日間に発現した(a)食欲不振, (b)悪心, (c)嘔吐のうち, 重篤な場合(Grade 1以上の嘔吐, Grade 2以上の食欲不振および悪心)が発現した割合をアプレピタント追加投与群においてアプレピタント導入前($n = 42$ コース: □)と導入後($n = 55$ コース: ■)において比較した結果を示した。* $p < 0.01$ vs. 対応するアプレピタント非投与群。ns: 有意差なし。

Grade 2以上の悪心が発現した割合はそれぞれ47.6% (20/42コース) および47.3% (26/55コース)であり, いずれにおいても有意な差は認められなかった。一方, Grade 1以上の嘔吐が発現した割合は, それぞれ71.4% (30/42コース) および43.6% (24/55コース)であった。嘔吐においては, アプレピタント導入後の発現頻度は導入前のそれより有意に低く, アプレピタントは嘔吐を有意に改善した(嘔吐の発現頻度 $p < 0.01$: χ^2 検定)(図3)。

3-2. カルボプラチン投与後のアプレピタント導入前後における比較

カルボプラチン施行患者(54コース)において, Grade 2以上の食欲不振が発現した割合は, アプレピタント導入前(28コース)および導入後(26コース)ではそれぞれ50.0% (14/28コース) および30.8% (8/26コース)であり, 有意な差は認められなかった。一方, Grade 2以上の悪心が発現した割合は, それぞれ57.1% (16/28コース) および19.2% (5/26コース), Grade 1以上の嘔吐が発現した割合は, それぞれ53.6% (15/28コース) および19.2% (5/26コース)であった。悪心および嘔吐のいずれにおいても, アプレピタント導入後の発現頻度は導入前のそれより有意に低く, アプレピタントは悪心および嘔吐を有意に改善した(悪心, 嘔吐の発現頻度 $p < 0.01$: χ^2 検定)(図4)。

考 察

CINVは多くの化学療法施行患者にとって最も苦痛な副作用であり, QOLを低下させるだけでなく, 化学療法の継続にも影響を与える¹³⁾。CINV発現のリスク因子として「女性」が報告されている¹⁴⁾が, 婦人科腫瘍において高度催吐性のシスプラチンおよび中等度催吐性のカルボプラチ

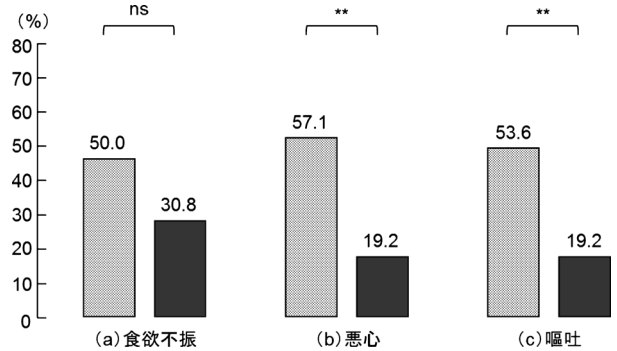


図4 カルボプラチン投与後のアプレピタント導入前後における重篤な消化器症状の発現頻度。カルボプラチン投与後5日間に発現した(a)食欲不振, (b)悪心, (c)嘔吐のうち, 重篤な場合(Grade 1以上の嘔吐, Grade 2以上の食欲不振および悪心)が発現した割合をアプレピタント追加投与群においてアプレピタント導入前($n = 28$ コース: □)と導入後($n = 26$ コース: ■)において比較した結果を示した。* $p < 0.01$ vs. アプレピタント導入前。ns: 有意差なし。

ンによって発現される消化器症状について, アプレピタント非投与, (初回での)投与および追加投与の3群間で比較検討した報告は見あたらない。そこで, 催吐性リスクの異なるシスプラチンとカルボプラチンによる化学療法施行患者において, アプレピタント投与の有無および追加投与前後における消化器症状発現について比較検討したところ, シスプラチンを用いた化学療法施行患者において, アプレピタント投与群では非投与群と比較して悪心および嘔吐の発現頻度が低下し, アプレピタントの悪心および嘔吐に対する有意な抑制効果が認められた。アプレピタント追加投与群においては, アプレピタント導入前から導入後の悪心に対する有意な改善効果は認められなかったが, 嘔吐の発現頻度の低下が認められた。既報^{10, 11)}では, 嘔吐に

加えて悪心の発現頻度の低下が認められているが、本研究においては認められなかった。これは、悪心の評価が主観的判断で行われるために、個々にばらつきが出たためと考えられる。したがって、シスプラチンを用いた高度催吐性化学療法には、初回からアプレピタントを使用するほうがより有効性が高いものと示唆される。一方、カルボプラチンを用いた中等度催吐性化学療法においては、アプレピタント初回投与による食欲不振、悪心および嘔吐に対する有意な抑制効果は認められなかった。本研究では、婦人科腫瘍での70歳以上を含むカルボプラチン治療患者を対象としているが、70歳未満の限定された婦人科腫瘍患者を対象とした研究¹⁵⁾においても本結果と同様に、アプレピタントはカルボプラチンを用いた化学療法による悪心および嘔吐の発現頻度を有意に減少させなかったことが報告されている。したがって、アプレピタント初回投与による悪心および嘔吐に対する抑制効果は、シスプラチンの場合とは異なり、カルボプラチンでは認められない可能性が示唆される。アプレピタントを初回から投与した場合、アプレピタント投与群における悪心の発現頻度が非投与群と比較して、有意ではないが増加していた。本研究では、オピオイドの併用やイレウス等、他の悪心の原因との関連について調査していないこと、両群の解析数が異なる（非投与群69/479コース：14.5% vs. 投与群3/12コース：27.2%）ことが影響している可能性がある。今後、これらを考慮した検討が必要である。アプレピタント追加投与群において、アプレピタント導入後では、導入前と比較して悪心および嘔吐の発現頻度が有意に低下していた。現在、制吐薬適正使用ガイドラインでは、中等度催吐性薬剤であるカルボプラチン投与時において、アプレピタントの併用がオプションとして推奨されている。本研究では、アプレピタント追加投与群についても解析を行ったところ、シスプラチンと同様に¹¹⁾カルボプラチンでも、有用性が以前の報告^{8, 10, 16)}と一致して検証することができた。したがって、シスプラチンと同様に、カルボプラチンにより重篤な消化器症状が発現した患者に対し、次回化学療法施行時よりアプレピタントを導入するサルベージ治療として期待できることが示唆された。

本研究において、シスプラチンおよびカルボプラチンによる食欲不振に対するアプレピタントの改善効果は認められなかった。食欲不振に対しては、支持療法の強化や食事療法の再考・工夫が必要であるかもしれない。しかし、消化器症状は患者のQOLを低下させること、初回投与時から消化器症状が発現することから、初回投与時からアプレピタントを導入する必要もある。以上のように、高度および中等度催吐性抗がん剤による消化器症状に対してアプレピタントを積極的に使用することは、次回化学療法施行時の消化器症状の発現頻度の軽減や予測性CINVの軽減に

つながるものと示唆される。特に、中等度催吐性リスクの化学療法では、CINVが重要視されない場合もあることから、積極的な薬剤師の介入が不可欠である。こうした介入は、予測性CINVを含む重篤な消化器症状の発現を抑制し、入院期間の延長や他の制吐剤の追加投与に伴う費用増大を防ぎ、費用対効果が期待できる。

本研究は、シスプラチンを用いた高度催吐性化学療法およびカルボプラチンを用いた中等度催吐性化学療法を施行する患者を対象として同時に、「アプレピタント非投与群」「アプレピタント投与群」および「アプレピタント追加投与群」を比較したはじめての研究調査であり、これらの化学療法による消化器症状に対して薬剤師がアプレピタントの導入を推奨することで、患者のQOLの向上や円滑な治療進行につながると思われる。今回の調査では、対象が婦人科病棟であったために女性のみでの解析結果であるが、他のがん種においてもアプレピタントの有用性が報告^{7, 17)}されているため、本結果は、他のがん種での治療にも適応することが可能であると推察される。今後、症例数や性差、年齢、アプレピタント追加開始時期などのリスク関連因子について、がん種を拡大してさらに検討していき、中等度催吐性化学療法における消化器症状（悪心・嘔吐）へのサルベージ治療としての有用性を確立していく必要がある。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) Richard H, Juan F, David H, et al. Development of aprepitant, the first neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1222: 40-48.
- 2) Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2482-2494.
- 3) 山田清美. がん化学療法と症状管理 ③ 悪心・嘔吐. [シリーズ] がんの化学療法と看護 No.6. 有吉 寛, 佐藤禮子 (監修). 2003. 協和企画. 東京.
- 4) Ettinger DS, Armstrong DK, Barbour S, et al. Antiemesis. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012; 10: 456-485.
- 5) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4189-4198.
- 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 (第1版) 2010. 2010. 金原出版. 東京.
- 7) 山田千代子, 米澤美和, 虎瀬和子, 他. 抗がん薬投与後に誘発される遅発性悪心の予防に対するNK1受容体拮抗薬アプレピタント併用制吐薬法の標準化と評価. *日病薬師会誌* 2011; 47: 549-552.
- 8) 光家 勉, 富田国男, 樹下成徳, 他. 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* 2012; 38: 196-203.
- 9) 中島 誠, 野村美枝, 後藤拓也, 他. 非小細胞肺癌に対する3weeks-カルボプラチン/パクリタキセル併用療法におけるアプレピタントの有用性および薬剤費に関する研究. *医療薬* 2013; 9: 294-303.
- 10) 古川直人, 重光愛子, 川口龍二, 他. 抗がん剤治療に対す

- る制吐療法の検討—アプレピタント併用の効果について— 産と婦 2010; 12: 1497-1500.
- 11) 長田周也, 矢寺和博, 徳山 晋, 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. 癌と化療 2014; 41: 335-339.
 - 12) National Cancer Institute 編 / 国立がんセンター中央病院レジデント有志誌. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版. 2013, Japan Oncology Group, p. 12-33.
 - 13) Oo TH and Hesketh PJ. Drug insight: New antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Nat. Clin. Pract. Oncol. 2005; 2: 196-201.
 - 14) Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--Two new agents. J. Support. Oncol. 2003; 1: 89-103.
 - 15) Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. Br. J. Cancer 2013; 109: 859-865.
 - 16) 深澤一昭, 中澤綾乃, 松浦雅人, 他. 大腸癌化学療法に伴う急性期および遅発期の悪心・嘔吐に対する経口 NK1 受容体拮抗薬 Aprepitant による予防効果の検討. 癌と化療 2011; 38: 399-404.
 - 17) 持永早希子, 角真太郎, 矢ヶ部知美, 他. 中等度催吐性がん化学療法を施行した外来患者におけるアプレピタントの制吐効果および QOL への影響. Jpn. J. Chemother. 2012; 39: 933-937.

The Effectiveness of Aprepitant for Gastrointestinal Symptoms Induced by Highly and Moderately Emetogenic Platinum-containing Drugs

Mio TAKEUCHI^{*1, †}, Aya GOTO^{*1, †}, Tomomi TSUBAI^{*1}, Hirotake HIDA^{*1}, Naoki MUKOYAMA^{*1}, Mitsuho OTSUKA^{*2}, Yumiko KOMORI^{*2}, Hiroshi KATO^{*1, *3}, Noriko MIYAZAKI^{*3}, Masayuki MIYAZAKI^{*1, *3}, Kiyofumi YAMADA^{*3}, and Yukihiko NODA^{*1}

^{*1} Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150, Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

^{*2} Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150, Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

^{*3} Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Graduate School of Medicine, Nagoya University, 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

[†] These authors contributed equally to this work.

Abstract: For the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), three-drug combination therapy has been recommended in guidelines set forth in Japan and other countries. It consists of a serotonin 5-HT₃ receptor antagonist and a steroidal drug with the addition of an aprepitant, a neurokinin receptor antagonist. Although a moderately emetogenic carboplatin, a platinum-containing anti-cancer drug, has been known to be frequently associated with gastrointestinal symptoms, the effectiveness of this measure has not been examined in detail. In this study, we conducted a retrospective analysis of electronic clinical records to address the actual effectiveness of the aprepitant-containing three-drug combination therapy for CINV caused by cisplatin and carboplatin. As a result, a significant suppressive effect on nausea and vomiting attributable to the aprepitant was noted in patients on cisplatin, and the added aprepitant was found to reduce incidence of nausea and vomiting in patients on carboplatin. These results suggest that the proactive use of aprepitant can alleviate gastrointestinal symptoms in patients undergoing chemotherapy with not only highly but also a moderately emetogenic platinum-containing drug, carboplatin, and can help improve patients' quality of life (QOL) and implement therapy. In addition, it can also help prevent the cost increase due to extended hospital stays and additional administration of other antiemetic drugs, thus resulting in improved cost management.

Key words: chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), aprepitant, combination therapy