

[原著論文]

イリノテカン・5-FU 併用療法におけるアプレピタント併用下での
パロノセトロン の有用性評価

橋詰 淳哉^{*1} 黄 智剛^{*1} 岩永真理恵^{*2} 樋口 則英^{*3}
 神田 紘介^{*1} 兒玉 幸修^{*1} 中村 忠博^{*1} 北原 隆志^{*4}
 佐々木 均^{*1} 室 高広^{*1}

^{*1}長崎大学病院薬剤部

^{*2}長崎国際大学薬学部薬学科医療情報学研究室

^{*3}長崎みなとメディカルセンター薬剤部

^{*4}山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座

(2019年7月9日受理)

[要旨] イリノテカン・5-FU 併用療法の悪心予防には5-HT₃受容体拮抗薬 (5-HT₃RA), デキサメタゾン (DEX), アプレピタント (Apr) の併用が推奨されるが, 5-HT₃RA は第一世代と第二世代のどちらを選択するかは結論が出ていない。長崎大学病院で2010年7月1日から2017年6月30日にDEX, Aprに加え, グラニセトロン (GRA: 第一世代5-HT₃RA) あるいはパロノセトロン (PAL: 第二世代5-HT₃RA) を使用したイリノテカン・5-FU 併用療法施行患者の悪心の発現状況を調査した。対象患者はGRA群16名, PAL群43名であり, 遅発期のTotal control率はGRA群31.3%, PAL群72.1%であった ($p = 0.007$)。また, PAL使用は遅発期の悪心発現と有意に関連した (オッズ比0.22, 95%信頼区間0.05~0.82, $p = 0.024$)。PALは遅発期の悪心抑制に有用であることが示された。

キーワード: パロノセトロン, アプレピタント, イリノテカン, 5-フルオロウラシル, がん化学療法誘発性悪心・嘔吐

緒 言

がん化学療法誘発性悪心・嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV) はがん患者が最も辛いと感じる副作用の一つであり, 身体的および精神的な負担から治療継続が困難となるケースも少なくない^{1, 2)}。制吐薬適正使用ガイドライン第2版 Ver 2.2 (以下, 制吐薬ガイドライン) では, 各抗がん薬ごとにCINVの危険性を最小度, 軽度, 中等度, 高度に分類し, それぞれの危険性に応じて用いる制吐薬を変更することを推奨している。

中等度催吐性の抗がん薬に対する悪心対策としては, 5-hydroxytryptamine 3受容体拮抗薬 (以下, 5-HT₃RA), デキサメタゾン (以下, DEX) を併用することが基本とされているが, イリノテカン, オキサリプラチン, イホスファミド, メトトレキサートなどを併用する場合は, それぞれの患者の状態に応じて5-HT₃RA, DEXに加えてアプレピタント (以下, Apr) の併用を推奨している。

5-HT₃RAは第一世代と第二世代に大別される。第二世代の5-HT₃RAであるパロノセトロン (以下, PAL) は,

第一世代の5-HT₃RAと比較して半減期が長く, 特に遅発性悪心の抑制において有用であることが知られている³⁾。イリノテカンを含む中等度催吐性リスクレジメンにおいて, Apr非併用下ではPALは第一世代5-HT₃RAのグラニセトロン (以下, GRA) と比較して有意に遅発性悪心を抑制したことが報告されている⁴⁾。一方, Aprもまた遅発性悪心に対して有用であり, 中等度催吐性リスクレジメンにおいて第一世代の5-HT₃RA, DEXに加えてAprを併用することによって遅発性悪心の発現率が低下することが示されている⁵⁻⁷⁾。しかしながら, 中等度催吐性リスクレジメンにおいて, Apr, DEX併用下での第2世代のPALの有用性を示す報告はほとんどないのが現状である。

イリノテカン・5-FU (5-フルオロウラシル) 併用療法は, 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに対する標準療法の一つである。本邦の制吐薬適正使用ガイドライン ver 2.2では, 抗がん薬を併用する場合は, 原則として最大の催吐性リスクに対する制吐薬を推奨することが記載されている。イリノテカンは中等度催吐性リスク, 5-FUは軽度催吐性リスクに分類される抗がん薬であり, イリノテカン・5-FU併用療法では中等度の制吐薬投与が推奨される。本調査ではこのイリノテカン・5-FU併用療法に着目し, AprとDEXとを併用した条件下でGRAとPAL

との間で制吐効果に差があるか否かを調査した。

方 法

1. 調査対象

2010年7月1日～2017年6月30日の期間に、長崎大学病院（以下、当院）でイリノテカン・5-FU併用療法による初回治療を行った入院患者のうち、制吐剤としてDEX, AprとGRAあるいはPALの3剤を使用している場合を対象とした。

2. 除外基準

CINVの正確な評価に影響を与えうると考えられる以下の患者を除外した。

- ①脳転移のある患者
- ②調査期間内にオピオイドが開始された、もしくは増量となった患者
- ③制吐以外の目的でステロイドが使用された患者
- ④イリノテカン・5-FU併用療法施行前よりドパミン遮断薬（メトクロプラミド、ドンペリドン）、抗不安薬（アルプラゾラム、ロラゼパム）および抗精神病薬（オランザピン）の併用があった患者

なお、分子標的薬（ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ラムシルマブ）はいずれも催吐性リスクが最小度であり、併用によりCINVの発現率が上昇したとする報告は見当たらないため、本調査では除外しなかった。

3. 治療内容

予防的な制吐薬としてApr, 5-HT₃RA (GRAあるいはPAL), DEXを投与されたのちに、レボホリナート200mg/m²と同時にイリノテカン150mg/m²が90分かけて投与された。レボホリナートとイリノテカンの投与終了

後、5-FUのbolus（急速静注）投与400mg/m²、5-FUのinfusion（46時間持続点滴）投与2,400mg/m²が順次行われた。なお、分子標的治療薬を併用する場合、分子標的治療薬はレボホリナート投与前に実施された。ただし一部の患者においては、主治医の判断により抗がん薬の減量が行われており、また5-FUのbolus（急速静注）投与が行われなかった患者も存在した（表1）。

4. 調査項目

すべての調査項目は電子カルテを用いて、後方視的に調査した。患者背景として性別、年齢、喫煙歴の有無、飲酒習慣、CINVの発現歴、予防的な頓用制吐薬の処方、抗がん薬併用の有無と抗がん薬の名称、5-HT₃RAの種類、投与量および投与日数、AprおよびDEXの投与量と投与日数、イリノテカンの投与量、5-FUの投与量、肝機能（AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ）を抽出した。また、FOLFORI療法施行後の遅発期（投与後24時間から120時間）のTotal Control (TC)率（全対象患者数に対する嘔吐なし、悪心なしの患者数の割合）を主要評価項目とした。副次的評価項目として、急性期（投与直後から24時間）のTC率、急性期および遅発期のComplete Response (CR)率（全対象患者数に対する嘔吐なし、制吐薬の追加投与なしの患者数の割合）を設定した。悪心・嘔吐は医師もしくは看護師の電子カルテ記事において悪心・嘔吐の記載があった場合をありとした。また、追加の制吐薬についても、処方薬を投与した記載がある場合を追加投与ありとした。飲酒習慣については、電子カルテの患者基本情報に飲酒歴ありと記載されている患者を飲酒習慣ありと定義とした。ただし、入院時点で禁酒していること

表1 調査対象としたイリノテカン・5-FU併用療法の投与方法

薬 剤	投与量	day1	day2	day3	day4	day5
Apr	経口投与	125 mg	80 mg	80 mg		
5-HT ₃ RA (GRA or PAL)	15分 点滴静注	○				
DEX	経口投与 もしくは 15分 点滴静注	○*	(○)	(○)	(○)	(○)
分子標的治療薬	点滴静注	(○)				
レボホリナート	200mg/m ² 120分 点滴静注	○				
イリノテカン	150mg/m ² 90分 点滴静注	○				
5-FU	400mg/m ² 急速静注	(○)				
5-FU	2,400mg/m ² 持続点滴 46時間	○				

○の表記は全例に投与したことを、(○)の表記は投与した患者と投与しなかった患者が存在することを示す。GRA, PAL, DEXの投与量は表2の患者背景を参照。分子標的治療薬の投与は、投与量と投与速度ともに各薬剤の添付文書に従い実施された。*Day1のDEXは5-HT₃RAと混注し点滴投与された。Apr:アプレピタント、5-HT₃RA:5-hydroxytryptamine₃受容体拮抗薬、GRA:グラニセトロン、PAL:パロノセトロン、DEX:デキサメタゾン、5-FU:5-フルオロウラシル。

が明らかな患者や、機会飲酒である患者は飲酒習慣なしとした。予防的な頓用制吐薬の処方、悪心が生じる前より処方されている制吐薬とした。

5. 解析方法

統計解析には、JMP[®] Pro 14 (SAS Institute Japan 社) を用いた。危険率5%を有意水準とした。

5-1. 患者背景の比較

連続尺度データについては Wilcoxon の順位和検定を、名義尺度データは Fisher の正確確率検定を行った。

5-2. イリノテカン・5-FU 併用療法施行後の CINV の発現状況

5-HT₃RA として GRA を使用した群 (GRA 群)、PAL を使用した群 (PAL 群) に分け、急性期および遅発期の TC 率および CR 率について、それぞれ Fisher の正確確率検定を用いて比較した。

5-3. CINV の発現に対するロジスティック回帰分析

イリノテカン・5-FU 併用療法施行後に CINV が発現した群と発現しなかった群において、背景因子に差があるか否かを、単変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した。また、CINV の発現に対して PAL の使用が有意に関連する因子となりうるかどうかを検証するため、GRA 群と PAL 群の間で差が見られた因子と PAL の使用とを説明変数として選択し、多変量ロジスティック回帰解析を行った。

6. 倫理的配慮

本調査は当院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 17101617)。

結 果

1. 患者背景

調査の結果、GRA 群は 16 名、APL 群は 43 名が解析の対象となった。予防的な頓用制吐薬の処方、bolus (急速静注) 投与における 5-FU の投与量の中央値は GRA 群 238 mg/m²、PAL 群 372 mg/m² と有意に PAL 群で多かった ($p = 0.003$)。その他の項目においては、いずれも有意差は見られなかった (表 2)。GRA の投与量は 1 mg が 14 名、3 mg が 2 名であった。PAL の投与量は 43 名すべて 0.75 mg が投与されていた。GRA あるいは PAL はいずれも day1 のみに投与されていた。DEX は day1 に全例投与され、day2 以降は投与された患者とされなかった患者が存在した。Apr は全例において 3 日間投与されており、day1 に 125 mg、day2 および day3 は 80 mg であった (表 1)。

2. GRA 群と PAL 群における CINV の比較

急性期の TC 率は GRA 群 56.3% (9 人/16 人)、PAL 群 72.1% (31 人/43 人) と有意差は見られなかった ($p =$

0.348) が、遅発期の TC 率は GRA 群 31.3% (5 人/16 人)、PAL 群 72.1% (31 人/43 人) と PAL 群で良好な成績であった ($p = 0.007$)。一方、CR 率は急性期、遅発期ともに GRA 群、PAL 群間に有意差を認めなかった (表 3)。

3. CINV の発現に対する危険因子の解析

イリノテカン・5-FU 併用療法後に CINV を発現した患者 (TC が得られなかった患者) は急性期 19 名、遅発期 23 名であった。急性期の CINV を発現した患者と発現しなかった患者の背景を比較した結果、有意差が見られた項目はなかった (表 4A)。一方、遅発期においては、女性において CINV の発現が有意に多かった ($p = 0.031$)。また、PAL を使用した場合は遅発期 CINV 発現が有意に少なかった ($p = 0.007$) (表 4B)。次に、イリノテカン・5-FU 併用療法施行後の急性期および遅発期における CINV 発現に関連する因子を単変量ロジスティック回帰分析で解析した。その結果、急性期の CINV 発現に対して有意に関連した因子はなかった (表 5A)。一方、遅発期の CINV 発現に対しては、女性 (オッズ比 (OR) 3.54, 95% 信頼区間 (95% CI) 1.20 ~ 10.98, $p = 0.021$)、CINV 歴あり (OR 3.20, 95% CI 1.08 ~ 10.17, $p = 0.035$) において正の関連が、PAL の投与 (OR 0.18, 95% CI 0.05 ~ 0.59, $p = 0.004$) の負の関連が認められた (表 5B)。また、GRA 群と PAL 群の患者背景で有意差が見られた予防的な頓用制吐薬の処方、bolus (急速静注) 投与における 5-FU の投与量と PAL の使用を説明変数として多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、急性期の CINV と有意に関連した因子はなかった (表 5A)。一方、PAL の投与が遅発期の CINV の発現と有意に関連した (OR 0.22, 95% CI 0.05 ~ 0.82, $p = 0.024$) (表 5B)。

考 察

本調査の結果より、中等度催吐性リスクレジメンであるイリノテカン・5-FU 併用療法を施行された患者において、Apr, DEX 併用下で PAL 群は GRA 群よりも遅発期の TC 率が有意に高いことが示された (表 3)。今回の調査対象となった PAL 群は、GRA 群よりも予防的な頓用制吐薬の処方、および 5-FU bolus (急速投与) の投与量が多かったため、これらの因子を調整するため遅発期の悪心に対する多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、PAL の使用は遅発期の悪心のリスクを有意に低下させる因子である可能性が示唆された (表 5B)。これより、Apr および DEX 併用下において、PAL は GRA と比較して遅発期 CINV を抑制する効果が優れていると考えられる。これまでに、高度催吐性リスクレジメンにおいて PAL, Apr, DEX 併用群と、GRA, Apr, DEX 併用群の制吐効果の比較を行った第Ⅲ相ランダム化比較試験 (TRIPLE 試験) が報告され、PAL, Apr, DEX 併用群

表2 GLA 群と PAL 群の患者背景の比較

	GRA 群 (n = 16)	PAL 群 (n = 43)	p 値
性別 女性	7 (43.8%)	18 (41.8%)	1.000
年齢 (歳)	62.5 (57 ~ 69.3) ^{a)}	63.0 (54 ~ 69) ^{a)}	0.533 ^{b)}
喫煙歴 あり	4 (25.0%)	10 (23.3%)	1.000
飲酒習慣 あり	2 (12.5%)	17 (39.5%)	0.663
CINV 歴 あり	11 (68.8%)	20 (46.5%)	0.153
予防的な頓用制吐薬の処方 あり	2 (12.5%)	20 (46.5%)	0.018
5-HT ₃ RA の投与量			
PAL 0.75 mg	—	43 (100%)	
GRA 1 mg	14 (87.5%)	—	
GRA 3 mg	2 (12.5%)	—	
Day1 のデキサメタゾンの投与量			
9.9 mg	7 (43.8%)	24 (55.8%)	0.559
6.6 mg	1 (6.3%)	0 (0%)	0.271
4.95 mg	7 (43.8%)	19 (44.2%)	1.000
3.3 mg	1 (6.3%)	0 (0%)	0.271
Day2 以降のデキサメタゾンの投与量			
8 mg	1 (6.3%)	2 (4.7%)	1.000
4 mg	9 (56.3%)	23 (53.5%)	1.000
投与なし	6 (37.5%)	18 (41.9%)	1.000
デキサメタゾンの投与期間			
day1 のみ	6 (37.5%)	18 (41.9%)	1.000
day1 ~ 3	7 (43.8%)	17 (39.5%)	0.775
day1 ~ 4	1 (6.3%)	1 (2.3%)	0.472
day1 ~ 5	2 (12.5%)	7 (16.3%)	1.000
抗がん薬の投与量			
イリノテカン (mg/m ²)	141.1 (115.8 ~ 148.1) ^{a)}	147.0 (141.9 ~ 149.9) ^{a)}	0.093 ^{b)}
bolus 5-FU (mg/m ²)	238 (0 ~ 347) ^{a)}	372 (282 ~ 394) ^{a)}	0.003 ^{b)}
infusion 5-FU (mg/m ²)	2,274 (2,261 ~ 2,415) ^{a)}	2,361 (2,261 ~ 2,386) ^{a)}	0.175 ^{b)}
分子標的治療薬併用 あり	13 (81.3%)	34 (79.1%)	1.000
ベバシズマブ	13	23	
セツキシマブ	0	3	
パニツムマブ	0	3	
ラムシルマブ	0	5	
血清 AST 値 (IU/L)	26.5 (19 ~ 35) ^{a)}	24 (17 ~ 32) ^{a)}	0.484 ^{b)}
血清 ALT 値 (IU/L)	21 (12 ~ 30) ^{a)}	19 (15 ~ 29) ^{a)}	0.932 ^{b)}

a) 中央値 (四分位範囲) a) の項目以外は人数 (%) で示した。

b) Wilcoxon の順位和検定 b) の項目以外の解析は Fisher の正確確率検定。

アプレビタントは全例において day1 125 mg, day2 ~ 3 80 mg が投与されていた。CINV: 化学療法誘発性悪心・嘔吐, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, GRA: グラニセトロン, PAL: パロノセトロン, 5-FU: 5-フルオロウラシル, bolus: 急速静注, infusion: 持続点滴。

表3 GLA 群と PAL 群における Total Control 率および Complete Response 率の比較

(A) Total Control 率				
	全症例 (n = 59)	GRA 群 (n = 16)	PAL 群 (n = 43)	p 値
急性期	40 人 (67.8%)	9 人 (56.3%)	31 人 (72.1%)	0.348
遅発期	36 人 (61.0%)	5 人 (31.3%)	31 人 (72.1%)	0.007
(B) Complete Response 率				
	全症例 (n = 59)	GRA 群 (n = 16)	PAL 群 (n = 43)	p 値
急性期	51 人 (86.4%)	13 人 (81.3%)	38 人 (88.4%)	0.670
遅発期	50 人 (84.6%)	13 人 (81.3%)	37 人 (86.1%)	0.692

GRA: グラニセトロン, PAL: パロノセトロン。

が遅発期において有意に CINV を抑制したことが示されている⁸⁾。今回の結果より、中等度催吐性リスクレジメンであるイリノテカン・5-FU 併用療法においても同様に Apr 併用下において遅発期 CINV に対する PAL の有用性を示すことができたと考える。なお、GRA 群 16 名のうち、14 名が GRA 1 mg, 2 名が GRA 3 mg と異なる量を投与されていたが、GRA 1 mg と GRA 3 mg は制吐効果に有意な差は見られないことが報告されている⁹⁻¹¹⁾。また、制吐薬ガイドラインにおいて、第 1 世代の 5-HT₃RA は用量や投与回数の影響を受けないことが記載されている。これより、GRA の用量が、今回の結果に影響した可能性は低いと推察される。ただし、GRA 3 mg が投与された患者は、遅発期の CINV 発現 1 名、非発現 1 名と解析症例数が少ないため (表 4B)、症例数を増やした検証が必要である。

表 4 CINV 発現群と非発現群の患者背景の比較

(A) 急性期			
	CINV 発現群 (n = 19)	CINV 非発現群 (n = 40)	p 値
性別 女性	10 (52.6%)	15 (37.5%)	0.398
年齢 (歳)	59 (54 ~ 67) ^{a)}	63.5 (54 ~ 70) ^{a)}	0.632 ^{b)}
喫煙歴 あり	5 (26.3%)	9 (22.5%)	0.753
飲酒習慣 あり	6 (31.6%)	13 (32.5%)	1.000
CINV 歴 あり	12 (63.2%)	19 (47.5%)	0.282
予防的な頓用制吐薬の処方 あり	7 (36.8%)	15 (37.5%)	1.000
5-HT ₃ 受容体拮抗薬			
PAL 0.75 mg	12 (63.2%)	31 (77.5%)	0.348
GRA 1 mg	6 (31.6%)	8 (20.0%)	0.345
GRA 3 mg	1 (5.2%)	1 (2.5%)	0.544
Day1 のデキサメタゾンの投与量			
9.9 mg	9 (47.4%)	22 (55.0%)	0.781
6.6 mg	0 (0%)	1 (2.5%)	1.000
4.95 mg	10 (52.6%)	16 (40.0%)	0.410
3.3 mg	0 (0%)	1 (2.5%)	1.000
抗がん薬の投与量			
イリノテカン (mg/m ²)	144.9 (119.5 ~ 148.2) ^{a)}	146.9 (134.7 ~ 149.1) ^{a)}	0.386 ^{b)}
bolus 5-FU (mg/m ²)	306 (266 ~ 373) ^{a)}	368 (218 ~ 388) ^{a)}	0.329 ^{b)}
infusion 5-FU (mg/m ²)	2,323 (2,084 ~ 2,391) ^{a)}	2,324 (1,891 ~ 2,386) ^{a)}	0.390 ^{b)}
分子標的治療薬併用 あり	13 (68.4%)	34 (85.0%)	0.174
血清 AST 値 (IU/L)	24 (19 ~ 31) ^{a)}	24.5 (16 ~ 37) ^{a)}	0.981 ^{b)}
血清 ALT 値 (IU/L)	17 (12 ~ 28) ^{a)}	20 (17 ~ 29) ^{a)}	0.355 ^{b)}
(B) 遅発期			
	CINV 発現群 (n = 23)	CINV 非発現群 (n = 36)	p 値
性別 女性	14 (60.9%)	11 (30.6%)	0.031
年齢 (歳)	60 (55 ~ 66) ^{a)}	64.5 (53.3 ~ 70) ^{a)}	0.523 ^{b)}
喫煙歴 あり	4 (17.4%)	10 (27.8%)	0.532
飲酒習慣 あり	7 (30.4%)	12 (33.3%)	1.000
CINV 歴 あり	16 (69.6%)	15 (41.7%)	0.061
予防的な頓用制吐薬の処方 あり	6 (26.1%)	16 (44.4%)	0.179
5-HT ₃ 受容体拮抗薬			
PAL 0.75 mg	12 (52.2%)	31 (86.1%)	0.007
GRA 1 mg	10 (43.5%)	4 (11.1%)	0.010
GRA 3 mg	1 (4.3%)	1 (2.8%)	1.000
Day2 以降のデキサメタゾンの投与量			
8 mg	1 (4.4%)	2 (5.5%)	1.000
4 mg	13 (56.5%)	19 (52.8%)	0.796
投与なし	9 (39.1%)	15 (41.7%)	1.000
デキサメタゾンの投与期間			
day1 のみ	9 (39.1%)	15 (41.7%)	1.000
day1 ~ 3	8 (34.8%)	16 (44.4%)	0.589
day1 ~ 4	2 (8.7%)	0 (0%)	0.148
day1 ~ 5	4 (17.4%)	5 (13.9%)	0.726
抗がん薬の投与量			
イリノテカン (mg/m ²)	146.3 (120.3 ~ 148.3) ^{a)}	146.7 (134.7 ~ 149.1) ^{a)}	0.581 ^{b)}
bolus 5-FU (mg/m ²)	303 (0 ~ 386) ^{a)}	370 (272 ~ 385) ^{a)}	0.141 ^{b)}
infusion 5-FU (mg/m ²)	2,325 (1,898 ~ 2,391) ^{a)}	2,315 (2,003 ~ 2,377) ^{a)}	0.786 ^{b)}
分子標的治療薬併用 あり	17 (73.9%)	30 (83.3%)	0.510
血清 AST 値 (IU/L)	25 (19 ~ 31) ^{a)}	24 (16 ~ 37) ^{a)}	0.975 ^{b)}
血清 ALT 値 (IU/L)	20 (12 ~ 29) ^{a)}	19.5 (16 ~ 29) ^{a)}	0.581 ^{b)}

a) 中央値 (四分位範囲) a) の項目以外は人数 (%) で示した。

b) Wilcoxon の順位和検定 b) の項目以外の解析は Fisher の正確確率検定。

アプレピタントは全例において day1 125 mg, day2 ~ 3 80 mg が投与されていた。CINV: 化学療法誘発性悪心・嘔吐, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, GRA: グラニセトロン, PAL: パロノセトロン, 5-FU: 5-フルオロウラシル, bolus: 急速静注, infusion: 持続点滴。

きに手元に制吐薬を持っている患者の割合が高いため、追加の制吐薬の使用頻度が高くなったのかもしれない。

本研究の限界として、悪心・嘔吐の評価が医師または看護師のカルテ記事によるものであることが挙げられる。悪心・嘔吐に対する医療者と患者の認識には違いがあるとされている¹⁴⁾が、本調査では患者の主観的評価を調査することができなかった。また、TRIPLE 試験を参考として、 α エラー 0.05、検出力 0.8 とした場合の遅発期の TC 率の解析に必要な症例数は 1,506 例であり、今回の解析症例数は不足している可能性がある。したがって、今後は患者の主観的症候を Numerical Rating Scale (NRS)¹⁵⁾ や Visual Analogue Scale (VAS)¹⁵⁾ などを用いて、多施設において十分な症例数を確保して評価する必要がある。

本研究の結果より、PAL は GRA と比較して、Apr, DEX 併用下におけるイリノテカン・5-FU 併用施行患者の遅発期 CINV を抑制できる可能性が示された。単変量ロジスティック回帰分析の結果より、女性および CINV 歴は遅発期 CINV と有意に関連したが、今回は症例数が不足しており多変量解析を行うことができなかった。予防的な頓用制吐薬の処方、PAL の使用、bolus 5-FU の投与量に加え、性別、CINV 歴を説明変数として多変量解析を行う場合、CINV 発現群が 50 例以上必要と考えられる。今後は症例数を増やした前向きな調査が望まれる。また、PAL は GRA より経済的負担が大きいいため、PAL 使用時には経済的側面も念頭に置く必要がある。どのような症例に対して PAL, Apr, DEX の 3 剤を併用すべきかについても今後の検討課題である。

利益相反：本稿において、開示すべき利益相反はない。

謝 辞

本研究は JSPS 科研費 JP16H00579 の助成を受けて実施いたしました。

文 献

- 1) Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. 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.
- 2) Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics: Perception versus reality. *Cancer* 2004; 100: 2261-2268.
- 3) Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic, cisplatin-based chemotherapy: A dose-

- 4) Murakami M, Hashimoto H, Yamaguchi K, et al. Effectiveness of palonosetron for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *Support. Care Cancer* 2014; 22: 905-909.
- 5) Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: A randomized, double-blind study. *Support. Care Cancer* 2010; 18: 423-431.
- 6) Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 1274-1282.
- 7) Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: Results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 172-178.
- 8) Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 1601-1606.
- 9) Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support. Care Cancer* 2007; 15: 1023-1033.
- 10) 本多伸二, 宮原裕子, 吉村光弘, 他. 中等度催吐性リスクレジメンにおけるグラニセトロン の用量比較試験. *日病薬師会誌* 2012; 48: 169-172.
- 11) Motohashi S, Hori K, Ono T, et al. Comparison of 1 mg/body and 3 mg/body of intravenous granisetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and adverse events in hematological malignancy patients. *Yakugaku Zasshi* 2012; 132: 675-681.
- 12) Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: A randomized double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 101-106.
- 13) Komatsu Y, Okita K, Yuki S, et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. *Cancer Sci.* 2015; 106: 891-895.
- 14) Vidall C, Fernández-Ortega P, Cortinovis D, et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: A cross-sectional multinational survey. *Support. Care Cancer* 2015; 23: 3297-3305.
- 15) Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S240-252.

Efficiency Evaluation of Palonosetron with Aprepitant to Prevent Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Patients Who Received Irinotecan and 5-Fluoreuracil Therapy

Junya HASHIZUME^{*1}, Tomotaka KO^{*1}, Marie IWANAGA^{*2},
Norihide HIGUCHI^{*3}, Kosuke KANDA^{*1}, Yukinobu KODAMA^{*1},
Tadahiro NAKAMURA^{*1}, Takashi KITAHARA^{*4}, Hitoshi SASAKI^{*1},
and Takahiro MURO^{*1}

^{*1} Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital,
1-7-1, Nagasaki, 852-8521, Japan

^{*2} Department of Medical Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Nagasaki International University,
2825-7, Huis Ten Bosch Machi, Sasebo 859-3298, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Nagasaki Harbor Medical Center,
6-39, Shinchichi-machi, Nagasaki 850-8555, Japan

^{*4} Clinical Pharmacology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University
1-1-1, Minamikogushi, Ube 755-8505, Japan

Abstract: Antiemetic prophylaxis with aprepitant, a 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonist (5-HT₃RA), and dexamethasone are recommended for patients receiving moderately emetogenic chemotherapy including irinotecan. No clinical evidence exists for choosing between palonosetron (PAL) or the first-generation 5-HT₃RA in combination with dexamethasone and aprepitant. We conducted a retrospective study of antiemetic prophylaxis protection against chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in irinotecan and 5-fluoreuracil therapy at Nagasaki University Hospital. CR rates for the granisetron (GRA : first-generation 5-HT₃RA) group and the PAL group were 31.3% vs. 72.1% in the delayed phase (24-120 h). The results of the multivariate analysis showed that administration of PAL was significantly correlated with incidence of delayed CINV (Odds ratio 0.22, 95% confidence interval 0.05-0.82, $p = 0.024$). Our study demonstrated that PAL was superior to GRA for controlling delayed CINV of irinotecan and 5-fluoreuracil therapy in combination with dexamethasone and aprepitant.

Key words: palonosetron, aprepitant, irinotecan, 5-fluoreuracil, chemotherapy-induced nausea and vomiting