

[原著論文]

精巣胚細胞腫瘍に対する低用量シスプラチン分割投与における
アプレピタントの制吐効果

中村真理子^{*1} 蛭江 裕美^{*1} 吉見 陽^{*1,*2,*3} 肥田 裕丈^{*1,*3}
田中 理子^{*3} 宮崎 雅之^{*1,*3} 山田 清文^{*3} 野田 幸裕^{*1,*2,*3}

^{*1}名城大学薬学部・大学院薬学研究科病態解析学 I

^{*2}名城大学総合研究所 クリニカルオミクスを基盤とする
トランスレーショナルリサーチセンター

^{*3}名古屋大学医学部附属病院薬剤部

(2021年11月12日受理)

【要旨】 精巣胚細胞腫瘍に対する標準治療として、低用量シスプラチン分割投与を含むがん化学療法が用いられる。低用量シスプラチンは、高用量シスプラチン単回投与と比較して催吐性が低いことが知られているが、アプレピタントを含む3剤併用制吐療法の有効性を調査した報告は少ない。そこで、精巣胚細胞腫瘍に対して低用量シスプラチン分割投与を行うがん化学療法でのアプレピタントの有効性について、後方視的に調査した。低用量シスプラチン投与後の急性期におけるアプレピタント投与群の悪心・嘔吐の発現率は、非投与群の発現率と比較して有意な差は認められなかったが、遅発期以降では、非投与群の発現率と比較して有意に低かった。したがって、精巣胚細胞腫瘍に対する低用量シスプラチン分割投与におけるアプレピタントの併用使用は、遅発期の悪心・嘔吐の軽減に有用であることが示唆された。

キーワード： がん化学療法に伴う悪心・嘔吐、制吐療法、アプレピタント、シスプラチン分割投与、精巣胚細胞腫瘍

緒 言

白金製剤であるシスプラチンは¹⁾、多くの悪性腫瘍に有効性が示されている抗がん剤である。泌尿器科領域では、精巣胚細胞腫瘍に対して低用量 (20 mg/m²)²⁻⁴⁾ シスプラチン分割投与を行う BEP 療法 (プレオマイシン, エトポシド, シスプラチン) が標準治療として用いられている³⁾。低用量シスプラチンは催吐性が低いことが知られているが^{5, 6)}、アメリカ臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) ガイドライン 2017 においては、用量に関係なく高度催吐性リスクに分類されている⁷⁾。がん化学療法に伴う悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は、食欲不振や体力低下を引き起こし、患者が最も苦痛に感じる自覚症状の一つである^{8, 9)}。その発現時期により急性期 (投与後 1 日以内) と遅発期 (投与後 2 ~ 5 日) に分類され、特に遅発期の CINV は患者の生活の質 (quality of life: QOL) を著しく低下させるだけでなく、原疾患の治療継続にも悪影響を与える可能性がある^{9, 10)}。したがって、がん化学療法を効果

的かつ安全に施行するための対策は極めて重要である¹¹⁾。

日本癌治療学会、ASCO、国際がんサポーターティブケア学会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer: MASCC)、および欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO) から公表されている制吐薬の適正使用に関するガイドラインでは、シスプラチンをはじめとする高度催吐性リスクの抗がん剤に対する制吐療法として、セロトニン 5-HT₃ 受容体 (5-HT₃R) 拮抗薬、ニューロキニン (neurokinin: NK) 1 受容体 (NK1R) 拮抗薬および副腎皮質ステロイドの 3 剤併用制吐療法が推奨されている¹²⁻¹⁵⁾。

名古屋大学医学部附属病院 (以下、当院) 泌尿器科病棟では、精巣胚細胞腫瘍に適用する標準治療として BEP 療法が用いられ、プレオマイシンの使用が困難な患者に対しては、EP 療法 (エトポシド, シスプラチン) が行われる。完全寛解に至らない患者に対しては、TIP 療法 (パクリタキセル, イホスファミド, シスプラチン) や VeIP 療法 (ビンブラステチン, イホスファミド, シスプラチン) による救済化学療法が行われる^{4, 16)}。これらのレジメンでは、シスプラチンがいずれも低用量である。がん診療ガイドライン¹⁷⁾ では、NK1R 拮抗薬であるアプレピタントを含む 3 剤併用制吐療法の高用量 (70 mg/m² 以上)^{18, 19)} シスプラチン単回投与における有効性に関するエビデンスは多数あるが、低用量シスプラチン分割投与に関しては報告が限られ

問合せ先：野田幸裕 〒468-8503 愛知県名古屋市天白区八事山 150 名城大学薬学部・大学院薬学研究科病態解析学 I, 名城大学総合研究所 クリニカルオミクスを基盤とするトランスレーショナルリサーチセンター

E-mail : y-noda@med.nagoya-u.ac.jp

ており¹⁸⁾、エビデンスの蓄積が必要である。

本調査では、精巣胚細胞腫瘍に対する標準治療である低用量シスプラチン分割投与を行う化学療法において、高用量シスプラチン単回投与と同様にアプレピタントを含む3剤併用制吐療法を実施することに意義があるかどうかを明らかにするために、アプレピタントの投与有無における悪心・嘔吐の発現状況、および制吐薬の使用状況について調査した。

方 法

1. 対象および期間

対象は、2006年4月～2017年3月の間に当院泌尿器科病棟において、(1) BEP療法、(2) EP療法、(3) TIP療法、および(4) VeIP療法を施行した患者とした。なお、各療法において、以下については解析から除外した：検査値の異常（白血球減少、CRP上昇、腎機能障害など）や治療効果不十分などの原因で化学療法を完遂できなかった患者、各療法においてシスプラチンを減量・休薬や中止したコース、悪心・嘔吐の発現状況が把握できなかったコース、および化学療法施行と同時期にオピオイド鎮痛薬が導入・増量されて悪心・嘔吐が発現したコース。

(1) BEP療法²⁰⁾

BEP療法では、治療第1～5日目にエトポシド (100 mg/m^2)、シスプラチン (20 mg/m^2)、治療第2、9および16日目にプレオマイシン (30 mg/body) の静脈内注射による点滴を行い、5日間休薬する21日 (3週間) を1コースとして、同スケジュールを複数回実施する (図1A)。抗がん剤投与日には、制吐薬として5-HT₃R拮抗薬 (ラモセトロン、グラニセトロン、パロノセトロン)、NK1R拮抗薬 (アプレピタント)、および副腎皮質ステロイド薬 (デキサメタゾン) が前投与される。アプレピタントは、治療第1日目のシスプラチン投与前に125 mg、治療第2～5日目に80 mgが投与される。なお、化学療法施行時にアプレピタントが投与されなかった患者は、アプレピタントの販売が開始された2009年12月以前に化学療法が施行されていた (以下、同様)。

(2) EP療法²¹⁾

EP療法では、治療第1～5日目にエトポシド (100 mg/m^2)、シスプラチン (20 mg/m^2) の静脈内注射による点滴を行い、16日間休薬する21日 (3週間) を1コースとして、同スケジュールを複数回実施する (図1B)。抗がん剤投与日には、制吐薬として5-HT₃R拮抗薬、NK1R拮抗薬、および副腎皮質ステロイド薬が前投与される。アプレピタントは、治療第1日目のシスプラチン投与前に125 mg、治療第2～5日目に80 mgが投与される。

(3) TIP療法²²⁾

TIP療法では、治療第1日目にパクリタキセル (175 mg/

m^2)、治療第2～6日目にイホスファミド (1.2 g/m^2)、シスプラチン (20 mg/m^2) の静脈内注射による点滴を行い、15日間休薬する21日 (3週間) を1コースとして、同スケジュールを複数回実施する (図1C)。抗がん剤投与日には、制吐薬として5-HT₃R拮抗薬、NK1R拮抗薬、および副腎皮質ステロイド薬が前投与される。アプレピタントは、治療第2日目のシスプラチン投与前に125 mg、治療第3～6日目に80 mgが投与される。

(4) VeIP療法²³⁾

VeIP療法では、治療第1、2日目にビンブラスチン (0.11 mg/kg)、治療第1～5日目にシスプラチン (20 mg/m^2)、イホスファミド (1.2 g/m^2) の静脈内注射による点滴を行い、16日間休薬する21日 (3週間) を1コースとして、同スケジュールを複数回実施する (図1D)。抗がん剤投与日には、制吐薬として5-HT₃R拮抗薬、NK1R拮抗薬、および副腎皮質ステロイド薬が前投与される。アプレピタントは、治療第1日目のシスプラチン投与前に125 mg、治療第2～5日目に80 mgが投与される。

2. 調査項目

BEP療法、EP療法、TIP療法、およびVeIP療法の各コースにおけるシスプラチン投与日から10日間 (観察第1～10日目) を観察期間として、後方視的に電子カルテから以下について調査した：性別、年齢、飲酒歴、治療開始前および治療中の化学療法に対する不安の有無、前投与された5-HT₃R拮抗薬および副腎皮質ステロイド薬、追加制吐薬 (図1A～Dに記載のない制吐薬：5-HT₃R拮抗薬、ドパミンD₂受容体拮抗薬)、観察期間における悪心・嘔吐の発現状況。

3. 評価方法

化学療法施行時にアプレピタントを投与しなかった「アプレピタント非投与群」および投与した「アプレピタント投与群」に分類した。電子カルテから調査した情報から、各療法における5-HT₃R拮抗薬および副腎皮質ステロイド薬の使用割合、追加制吐薬使用率、および悪心・嘔吐の発現状況について比較した。

悪心・嘔吐の発現状況の評価において、悪心は嘔気のみではなく胃部不快感なども含め、嘔吐事象は嘔吐あるいは空嘔吐とした。「嘔吐・空嘔吐なし、かつ追加制吐薬の投与なし」を悪心・嘔吐の完全制御 (complete response: CR) と定義した。

シスプラチン投与後、観察第1日目を急性期、観察第2～5日目を遅発期、それ以降を観察第6～10日目、観察第1～10日目を観察全期間と定義し、それぞれの悪心・嘔吐の発現率を算出した。また、各観察日における悪心・嘔吐の発現率、および観察全期間における悪心・嘔吐のCR率について算出した。有害事象のGrade評価は、common terminology criteria for adverse events version 5.0

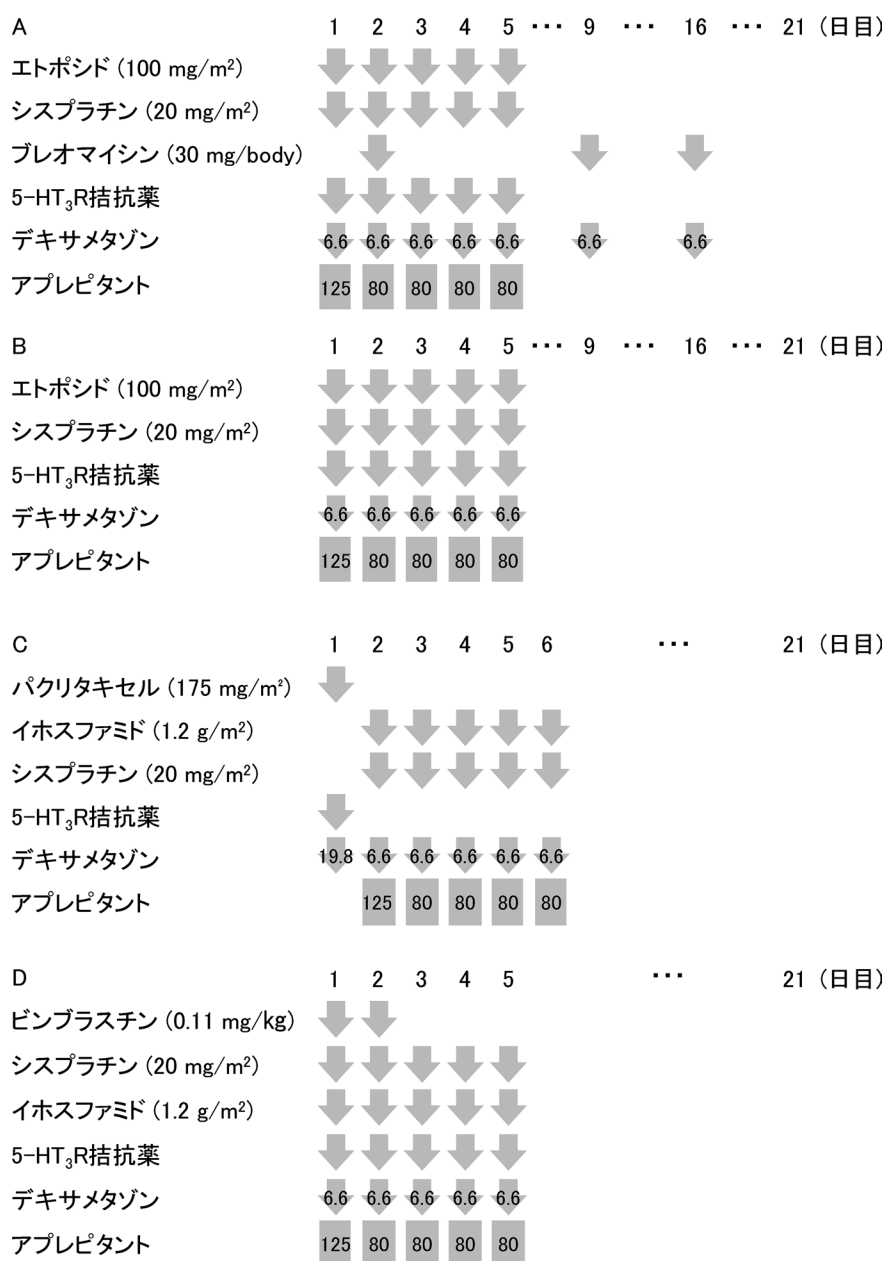


図1 BEP療法, EP療法, TIP療法, VeIP療法の投与スケジュール(当院レジメン). 当院における(A)BEP療法, (B)EP療法, (C)TIP療法, および(D)VeIP療法の各レジメンを示す. 矢印(▼: 静脈内投与)および長方形(■: 経口投与)内の数値は投与量(mg/body)を示す. BEP: プレオマイシン, エトポシド, シスプラチン. EP: エトポシド, シスプラチン. TIP: パクリタキセル, イホスファミド, シスプラチン. VeIP: ビンブラスチン, イホスファミド, シスプラチン. 5-HT₃R: セロトニン 5-HT₃受容体.

(CTCAE ver 5.0 日本語訳 JCOG 版) に準じて行い, Grade 0 を悪心・嘔吐が発現しなかった「症状なし」, Grade 1 から Grade 4 までの悪心・嘔吐が発現した「全 Grade」, Grade 2 以上の高度の悪心・嘔吐がした「Grade 2 以上」に分類した.

4. 統計学的解析

対象患者の年齢, 飲酒歴, 治療開始前および治療中の化学療法に対する不安の有無および化学療法の平均実施コース数には Student's *t*-test を用いた. 各 5-HT₃R 拮抗薬の

使用割合, 追加制吐薬の使用率, 悪心・嘔吐の発現率, および悪心・嘔吐の CR 率には Chi-squared test 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た. 統計解析ソフトはエクセル統計第 2 版 (Statcel 2) および Statistical package for social science (SPSS) バージョン 28 (International Business Machines Corporation: IBM, Illinois, Chicago, USA) を用いた.

5. 倫理的配慮

本調査は, 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(文部科学省および厚生労働省, 平成 26 年 12 月 22 日; 平成 29 年 2 月 28 日一部改正) を遵守し, 名古屋大学大学院医学系研究科および医学部附属病院生命倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 2016-0539-2).

結 果

1. 調査対象患者の背景

調査対象患者は精巣胚細胞腫瘍の男性 56 名であり, アプレピタント非投与群は 21 名, アプレピタント投与群は 35 名であった (表 1). アプレピタント非投与群および投与群における年齢, 平均実施コース数には有意な差は認められなかった. アプレピタント非投与群において, 飲酒歴, 治療開始前および治療中の化学療法に対する不安がある患者の割合が有意に高かった (飲酒歴: $p < 0.05$, 治療開始前および治療中の化学療法に対する不安: $p < 0.01$; 表 1).

2. 調査対象患者の化学療法実施・制吐薬使用状況

全コースでは, 5-HT₃R 拮抗薬であるグラニセトロンの使用割合は, アプレピタント投与群の使用割合と比較して非投与群のほうが有意に高かった ($p < 0.01$; 表 2). パロセトロン使用割合は, アプレピタント非投与群の使用割合と比較して, 投与群のほうが有意に高かった ($p < 0.01$; 表 2). BEP 療法が適用されたコースでは, グラニセトロン使用割合はアプレピタント投与群の使用割合と比較して, 非投与群のほうが有意に高かった ($p < 0.05$; 表 2). アプレピタント投与群と非投与群の比較において, 追加制吐薬については有意な差は認められなかった (表 2).

3. アプレピタント非投与群および投与群における悪心・嘔吐の発現率

アプレピタント非投与群および投与群における悪心の発現率について, 急性期では両群間に有意な差は認められなかった (表 3). 遅発期, 観察第 6~10 日目, および観察全期間では, アプレピタント非投与群と比較して投与群において全 Grade および Grade 2 以上の悪心の発現率が有

意に低かった (全 Grade: $p < 0.01$, Grade 2 以上: $p < 0.01$; 表 3A). アプレピタント非投与群および投与群における嘔吐の発現率について, 急性期では嘔吐が発現したコースは認められなかった. 遅発期, 観察第 6~10 日目, および観察全期間では, アプレピタント非投与群と比較して投与群において全 Grade の嘔吐の発現率が有意に低かった (全 Grade: $p < 0.01$; 表 3B).

4. 1 コースあたりの悪心・嘔吐発現日数

アプレピタント非投与群および投与群における 1 コースあたりの悪心発現日数の中央値 (四分位範囲) は, それぞれ 4 (3~6) 日および 3 (1~6) 日であり, 両群に有意な差は認められなかった (図 2A).

アプレピタント非投与群および投与群における 1 コースあたりの嘔吐発現日数の中央値 (四分位範囲) は, それぞれ 0 (0~1) 日および 0 (0) 日であったが, 統計学的にはアプレピタント投与群のほうが有意に少なかった ($*p < 0.05$; 図 2B).

5. 観察全期間における悪心・嘔吐の CR 率

観察全期間における悪心・嘔吐の CR 率は, アプレピタント非投与群 12/55 コース (21.8%), アプレピタント投与群 34/94 コース (36.2%) であり, 両群に有意な差は認められなかった ($p = 0.07$).

考 察

本調査では, 精巣胚細胞腫瘍患者に対して施行された低用量²⁻⁴⁾ シスプラチン分割投与を行うがん化学療法において, 高用量^{18, 19)} シスプラチン単回投与と同様に NK1R 拮抗薬であるアプレピタントを含む 3 剤併用制吐療法を実施することに意義があるかどうかを調査した. その結果, 観察全期間における悪心・嘔吐の発現率は, アプレピタント非投与群と比較して投与群のほうが有意に低かった. アプレピタントを含む 3 剤併用制吐療法は, 低用量シスプラチン分割投与を行うがん化学療法において, 悪心・嘔吐の発現を軽減すると考えられる. 本邦では低用量シスプラチン分割投与や高用量シスプラチン単回投与におけるがん

表 1 調査対象患者の背景

	アプレピタント 非投与群	アプレピタント 投与群	<i>p</i>
性別, <i>n</i> (%)			
男性	21 (100)	35 (100)	—
年齢			
中央値 (範囲)	36 (19-59)	33 (15-62)	0.23 ^{a)}
飲酒歴, <i>n</i> (%)			
あり	9 (42.9)	6 (17.1)	< 0.05 ^{b)}
治療開始前および治療中の化学療法に対する不安, <i>n</i> (%)			
あり	12 (57.1)	6 (17.1)	< 0.01 ^{b)}
平均実施コース数			
中央値 (範囲)	3 (1-6)	3 (1-4)	0.84 ^{a)}

a) Student's *t*-test, b) Chi-squared test.

表2 調査対象患者の化学療法実施・制吐薬使用状況

	アプレピタント 非投与群	アプレピタント 投与群	<i>p</i>
対象コース, <i>n</i> (%)	55 コース	94 コース	
内訳 BEP 療法	37 (67.4)	62 (66)	0.10 ^{b)}
EP 療法	8 (14.5)	16 (17)	
TIP 療法	2 (3.6)	11 (11.7)	
VeIP 療法	8 (14.5)	5 (5.3)	
制吐薬			
全コース, <i>n</i> (%)			
内訳 ラモセトロン	41 (74.6)	73 (77.7)	n.s.
グラニセトロン	13 (23.6)	8 (8.5)	< 0.01 ^{b)}
パロノセトロン	1 (1.8)	13 (13.8)	< 0.01 ^{b)}
デキサメタゾン	55 (100)	94 (100)	—
BEP 療法, <i>n</i> (%)			
内訳 ラモセトロン	27 (73.0)	52 (83.9)	n.s.
グラニセトロン	9 (24.3)	4 (6.4)	< 0.05 ^{b)}
パロノセトロン	1 (2.7)	6 (9.7)	n.s.
デキサメタゾン	37 (100)	62 (100)	—
EP 療法, <i>n</i> (%)			
内訳 ラモセトロン	6 (75.0)	14 (87.5)	0.39 ^{b)}
グラニセトロン	2 (25.0)	2 (12.5)	
デキサメタゾン	8 (100)	16 (100)	
TIP 療法, <i>n</i> (%)			
内訳 ラモセトロン	2 (100)	4 (36.4)	0.09 ^{b)}
パロノセトロン	0 (0)	7 (63.6)	
デキサメタゾン	2 (100)	11 (100)	
VeIP 療法, <i>n</i> (%)			
内訳 ラモセトロン	6 (75.0)	3 (60.0)	0.56 ^{b)}
グラニセトロン	2 (25.0)	2 (40.0)	
デキサメタゾン	8 (100)	5 (100)	
追加制吐薬使用率, <i>n</i> (%)	33 (60.0)	60 (63.8)	0.64 ^{b)}
内訳 5-HT ₃ R 拮抗薬	1 (3)	0 (0)	0.09 ^{b)}
D ₂ R 拮抗薬	29 (88)	59 (98)	
5-HT ₃ R 拮抗薬およびドパミン D ₂ R 拮抗薬	3 (9)	1 (2)	

b) Chi-squared test. アプレピタント非投与群 vs 投与群. BEP 療法: プレオマイシン, エトポシド, シスプラチン療法, EP 療法: エトポシド, シスプラチン療法, TIP 療法: パクリタキセル, イホスファミド, シスプラチン療法, VeIP 療法: ビンブラスチン, イホスファミド, シスプラチン療法. 5-HT₃R: セロトニン 5-HT₃ 受容体, D₂R: ドパミン D₂ 受容体.

表3 アプレピタント非投与群および投与群における悪心・嘔吐発現率

	アプレピタント 非投与群 (<i>n</i> = 55)	アプレピタント 投与群 (<i>n</i> = 94)	<i>p</i>	アプレピタント 非投与群 (<i>n</i> = 55)	アプレピタント 投与群 (<i>n</i> = 94)	<i>p</i>
A. 悪心, <i>n</i> (%)				B. 嘔吐, <i>n</i> (%)		
急性期				急性期		
症状なし	53 (96.4)	84 (89.4)	0.13 ^{a)}	55 (100)	94 (100)	— ^{a)}
全 Grade	2 (3.6)	10 (10.6)		0 (0)	0 (0)	
Grade 2 以上	0 (0)	0 (0)	— ^{b)}	0 (0)	0 (0)	— ^{b)}
遅発期				遅発期		
症状なし	8 (14.5)	42 (44.7)	< 0.01 ^{a)}	41 (74.5)	91 (96.8)	< 0.01 ^{a)}
全 Grade	47 (85.5)	52 (55.3)		14 (25.5)	3 (3.2)	
Grade 2 以上	22 (40.0)	1 (1.0)	< 0.01 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	— ^{b)}
観察第 6 ~ 10 日目				観察第 6 ~ 10 日目		
症状なし	2 (3.6)	25 (26.6)	< 0.01 ^{a)}	39 (70.9)	86 (91.5)	< 0.01 ^{a)}
全 Grade	53 (96.4)	69 (73.4)		16 (29.1)	8 (8.5)	
Grade 2 以上	23 (41.8)	3 (3.2)	< 0.01 ^{b)}	1 (1.8)	0 (0)	0.19 ^{b)}
観察全期間				観察全期間		
症状なし	0 (0)	19 (20.2)	< 0.01 ^{a)}	34 (61.8)	85 (90.4)	< 0.01 ^{a)}
全 Grade	55 (100)	75 (79.8)		21 (38.2)	9 (9.6)	
Grade 2 以上	38 (69.1)	4 (4.3)	< 0.01 ^{b)}	1 (1.8)	0 (0)	0.19 ^{b)}

Chi-squared test. a) 症状なし vs 全 Grade, b) Grade 2 未満 vs Grade 2 以上.

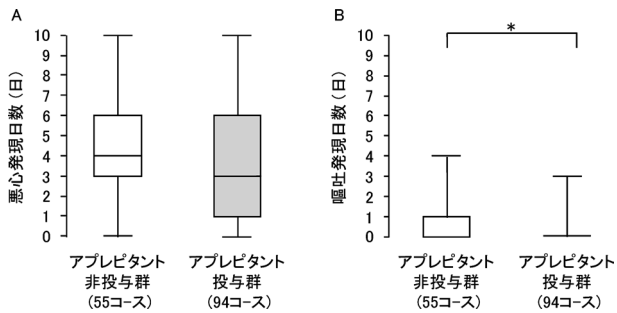


図2 アプレピタント非投与群および投与群における1コースあたりの悪心・嘔吐発現日数。アプレピタント非投与群(□:55コース)および投与群(■:94コース)における1コースあたりの(A)悪心や(B)嘔吐が発現した1コースあたりの日数(日)を箱ひげ図で示した。* $p < 0.05$ vs 非投与群(Mann-Whitney U -test)。

化学療法に対するアプレピタントを含む3剤併用制吐療法の有用性や安全性に関する報告はいくつかある²⁴⁻²⁸⁾が、本邦では精巣胚細胞腫瘍の発生率が低いことから^{26, 27)}、本調査のようにアプレピタントの投与と非投与した場合の有用性や安全性を比較した報告はない。唯一、Albanyらは²⁸⁾、胚細胞腫瘍に対するシスプラチン分割投与によるがん化学療法において、アプレピタントの投与と非投与した場合の急性期および遅発期の悪心・嘔吐の発現率について報告している。しかし、高用量シスプラチン投与患者を対象としていること、アプレピタントの投与日やデキサメタゾンの投与日数が本邦のがん診療ガイドラインにおける高度催吐性リスクに対する制吐療法²⁹⁾とは相違があることから、本調査の結果とは異なる。したがって我々は、低用量シスプラチン分割投与によるがん化学療法において、アプレピタントの投与と非投与した場合の有用性や安全性を最初に報告した。これは精巣胚細胞腫瘍に関する貴重な報告であると思われる。

急性期(観察第1日目)の悪心・嘔吐は、アプレピタント投与の有無にかかわらず多くの症例で良好にコントロールされていたが、遅発期(観察第2～5日目)の悪心・嘔吐の発現率は、アプレピタント投与の有無にかかわらず、急性期よりも高かった。しかし、遅発期、観察第6～10日目、および観察全期間では、アプレピタント投与群の全GradeおよびGrade2以上の悪心の発現率が有意に低かった。また、遅発期、観察第6～10日目、および観察全期間では、アプレピタント投与群の全Gradeの嘔吐の発現率が有意に低かった。観察全期間における悪心・嘔吐のCR率については、アプレピタント非投与群と投与群との間に有意な差は認められなかったが、アプレピタント投与群では悪心・嘔吐のCR率が高い傾向にあった。これらの結果から、低用量シスプラチン分割投与を行うがん化学療法では、アプレピタントを含む3剤併用制吐療法

により悪心・嘔吐の発現頻度が低下し、特に遅発期以降のCINVが軽減される可能性が示唆された。一方、アプレピタント投与群では、非投与群と比較してパロノセトロン使用者の割合が有意に高かった。パロノセトロンは消失半減期が約40時間と長く³⁰⁾、グラニセトロンを対照とした第II相盲検化比較試験³¹⁾において遅発期のCINVに対する優越性が認められていることから、本調査における遅発期のCINVに対する影響を考慮する必要がある。

本調査において、検査値異常や治療効果不十分により化学療法を完遂できなかった患者(脱落者)は除外したため、完遂率は不明である。今後は、脱落者を含めた完遂率についても検討する必要がある。調査は後方視的なものであり、調査対象患者の状態像や検査値などの情報を詳細に把握し、患者背景を調整した評価が困難であった。アプレピタント非投与群においては、CINV発現のリスク因子である飲酒歴および化学療法に対する不安がある患者が多く、患者背景を統制して悪心・嘔吐の発現率を比較検討する必要があると考えられる。また、アプレピタントの制吐作用の発現には、パロノセトロンを含む5-HT₃R拮抗薬や他の制吐薬などの併用薬による影響を受けることが想定されるため、結果の解釈には注意が必要である。今後の課題として、CINVの評価においては、医療者による過小評価の可能性があり、患者自身の主観的評価(patient-reported outcome: PRO)によるPRO-CTCAEの導入や前向きな調査を行う必要がある。

本調査では、精巣胚細胞腫瘍に対する低用量シスプラチン分割投与における悪心・嘔吐を軽減させる制吐療法として、アプレピタントを含む3剤併用制吐療法の有効性が示唆された。特に、抗がん剤投与後2～5日目に発現する遅発期のCINVを軽減できる可能性が示唆された。低用量シスプラチン分割投与においても、現にCINVを発現している、あるいは発現リスクの高い患者に対してアプレピタントの使用を推奨することは、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¹¹⁾。薬剤師によるエビデンスの発信とエビデンスに基づく適切な治療提案により、有効かつ安全な化学療法の提供が可能となり、患者のQOL向上に繋がるものと考えられる。

利益相反： 報告すべき利益相反はない。

謝 辞

本調査の実施にあたり、ご協力、ご支援いただきました名古屋大学医学部附属病院薬剤部の皆様、および名城大学薬学部・大学院薬学研究科 病態解析学Iの皆様に厚く御礼申し上げます。また、本研究は令和3年度 学術研究奨励助成制度・研究センター推進事業費の援助を受けて実施されました。ここに謝意を表します。

文 献

- 1) Dasari S and Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 740: 364-378.
- 2) Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpour N, et al. Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer* 1983; 51: 1803-1807.
- 3) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1435-1440.
- 4) Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage chemotherapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1990; 66: 2476-2481.
- 5) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: A comparative multicentre study in Japan. *Br. J. Cancer* 2010; 103: 469-474.
- 6) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1273-1281.
- 7) Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: A comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support. Care Cancer* 2019; 27: 87-95.
- 8) de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: The influence of 5-HT₃ antagonists. *Br. J. Cancer* 1997; 76: 1055-1061.
- 9) 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.
- 10) 土谷順彦. 抗癌剤の副作用 2—消化器症状とその対策. *臨牀*. 2010; 64: 467-473.
- 11) Takeuchi M, Goto A, Tsubai T, et al. The effectiveness of aprepitant for gastrointestinal symptoms induced by highly and moderately emetogenic platinum-containing drugs. *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.* 2014; 7: 105-110.
- 12) 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.* 2003; 21: 4112-4119.
- 13) 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.* 2010; 101: 2455-2461.
- 14) 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.
- 15) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2932-2947.
- 16) Loehrer PJ, Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2500-2504.
- 17) 日本癌治療学会. がん診療ガイドライン. <http://www.jscocpg.jp/item/29/index.html> (2019年5月3日参照).
- 18) 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* 2003; 97: 3090-3098.
- 19) Burns CV, Edwin SB, Szpunar S, et al. Cisplatin-induced nephrotoxicity in an outpatient setting. *Pharmacotherapy* 2021; 41: 184-190.
- 20) Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: A randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001; 357: 739-745.
- 21) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がんガイドライン 2015年版. <http://jsgo.or.jp/guideline/ransou2015.html> (2021年8月8日参照).
- 22) Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with Relapsed testicular germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6549-6555.
- 23) McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2559-2563.
- 24) Olver IN, Grimison P, Chatfield M, et al. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. *Support. Care Cancer* 2013; 21: 1561-1568.
- 25) Gralla RJ. Palliative care: Aprepitant and control of emesis induced by 5-day chemotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9: 614-616.
- 26) Hamada S, Hinotsu S, Kawai K, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant, and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Support. Care Cancer* 2014; 22: 2161-2166.
- 27) Irooi T, Furukawa J, Kume M, et al. Phase II study of palonosetron, aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by multiple-day emetogenic chemotherapy. *Support. Care Cancer* 2018; 26: 1419-1423.
- 28) Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT₃ receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: A hoosier oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3998-4003.
- 29) 日本癌治療学会. がん診療ガイドライン. <http://jscocpg.jp/item/29/diagram.html> (2021年8月2日参照).
- 30) Maemondo M, Masuda N, Sekine I, et al. A phase II study of palonosetron combined with dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2009; 11: 1860-1866.
- 31) 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, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 115-124.

Antiemetic Effectiveness of Aprepitant in Patients with Testicular Germ Cell Tumors, Receiving Low- and Split-Dose Cisplatin

Mariko NAKAMURA,^{*1} Hiromi EBIE,^{*1} Akira YOSHIMI,^{*1, *2, *3}
Hirotake HIDA,^{*1, *3} Noriko TANAKA,^{*3} Masayuki MIYAZAKI,^{*1, *3}
Kiyofumi YAMADA,^{*3} and Yukihiro NODA^{*1, *2, *3}

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

^{*2} Clinical OMICs and Translation Research Center, Scientific Research, Promoted Research Center Subsidy by Meijo University Research Institute,
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

Abstract: Standard therapy for testicular germ cell tumors includes a low-dose cisplatin-based combination chemotherapy. Although low-dose cisplatin is known to have relatively lower emetogenic property than single high-dose cisplatin, only a few studies have investigated the effectiveness of antiemetic therapy with aprepitant (APR) against a low-dose cisplatin-based chemotherapy. We conducted a retrospective cohort study to investigate the antiemetic effectiveness of APR for patients with testicular germ cell tumors, receiving low- and split-dose cisplatin. The frequencies of nausea and vomiting in the APR group were lower than those in the non-APR group in the delayed phase, observation 6th to 10th day, and observation 1st to 10th day. However, no significant differences in the frequencies of nausea and vomiting were observed during the acute phase (within 1st day), between the APR and non-APR groups. The APR group showed superiority over the non-APR group in alleviating gastrointestinal symptoms related to a low-dose cisplatin-based combination chemotherapy, in the delayed phase, in patients with testicular germ cell tumors. These results suggest that antiemetic therapy with APR alleviates gastrointestinal symptoms, in the delayed phase, in patients with testicular germ cell tumors, receiving low- and split-dose cisplatin.

Key words: chemotherapy-induced nausea and vomiting, antiemetic therapy, aprepitant, split-dose cisplatin, testicular germ cell tumors