

## [原著論文]

シスプラチン分割投与レジメンにおける  
制吐薬変更前後の制吐効果の比較検討

小山 直子<sup>\*1</sup> 橋詰 淳哉<sup>\*1</sup> 伊藤 直子<sup>\*1</sup> 原澤 仁美<sup>\*1</sup>  
 中川 博雄<sup>\*1</sup> 中村 忠博<sup>\*1</sup> 大野 純希<sup>\*2</sup> 児玉 幸修<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>長崎大学病院薬剤部

<sup>\*2</sup>長崎大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

(2021年11月16日受理)

【要旨】 長崎大学病院 (以下, 当院) では頭頸部癌に対する化学療法として, シスプラチン (以下, CDDP) 20 mg/m<sup>2</sup> を days 1-4 に投与する CDDP 分割投与レジメンを登録している. 本レジメンに対する予防的制吐薬としてアプレピタント, グラニセトロン, デキサメタゾンの併用を行っていたが, 嚥下困難な患者にも対応可能とするため, 2017年4月以降, 予防的制吐薬をホスアプレピタント (以下, FosAPR), パロノセトロン (以下, PAL), デキサメタゾン (以下, DEX) へ変更した. 制吐薬の変更前後の CR 率 (全患者に対する嘔吐なしおよび追加制吐治療なしの患者の割合) を調査した. 変更前群 31 名, 変更後群 30 名が評価対象となり, days 1-9 の期間において, 2 群間で CR 率の有意な差は認められなかった. 本調査より, FosAPR, PAL, DEX による制吐療法は, 内服困難な患者に対して CDDP を連日投与する場合の選択肢の一つ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, 制吐療法, 化学療法誘発性悪心・嘔吐

## 緒 言

シスプラチン (以下, CDDP) は様々な癌種において汎用される抗がん剤の一つである. CDDP は単回投与を基本とするが, 頭頸部癌や精巣腫瘍等では, 分割し連日投与することがある<sup>1,2)</sup>. CDDP の有害事象としては悪心・嘔吐 (Chemotherapy-induced nausea and vomiting : CINV) の発現頻度が高く, 患者 QOL の低下に繋がっている. 本邦の制吐薬適正使用ガイドライン<sup>3)</sup>において, CDDP は高度催吐性リスクの抗がん剤に分類され, ニューロキニン-1 (NK1) 受容体拮抗薬であるアプレピタント (以下, APR), 5-ヒドロキシトリプタミン 3 (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬, デキサメタゾン (DEX) の 3 剤併用が推奨されている. 長崎大学病院 (以下, 当院) では, 頭頸部癌に対する化学療法として, CDDP 20 mg/m<sup>2</sup> を days 1-4 に投与する CDDP 分割投与レジメン (以下, CDDP 分割レジメン) を登録している. 本レジメンに対する予防的制吐薬として, 2017年3月までは APR を経口で days 1-5 に, グラニセトロン (以下, GRA) を点滴で days 1-4 に, DEX を days 1-4 に点滴, days 5-7 に経口でそれぞれ投与していたが, 嚥下困難な患者にも対応可能とするため, 2017年4月よりすべての制吐薬を点滴製剤へ変更した.

ホスアプレピタント (以下, FosAPR) は APR の水溶

性を向上させるためにリン酸化したプロドラッグであり, 静脈内投与後, 速やかに APR に代謝されて制吐効果を発揮する. 嚥下困難な症例にも使用可能であり, FosAPR の単回投与は APR 3 日間投与に対して非劣性が証明されている<sup>4)</sup>. APR を 5 日間投与した場合の非劣性試験は見当たらなかったが, FosAPR の保険適応は抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回点滴静注とされていることから, 我々は days 1-5 の APR を day 1 の FosAPR へ変更した. また, APR は cytochrome P450 (CYP) 3A4 を阻害し, DEX の area under the curve (AUC) を上昇させることが知られている. APR のインタビューフォームにおいて, APR を 5 日間経口投与した場合, DEX の AUC<sub>0-24</sub> は, APR 非併用群に比べて 1 日目に 2.17 倍, 5 日目に 2.20 倍に上昇したことが示されている. 一方, FosAPR のインタビューフォームにおいては, FosAPR を単回投与した場合, DEX の AUC<sub>0-24</sub> は, 非併用群に比べて 1 日目に 2.01 倍, 2 日目に 1.86 倍に上昇し, 3 日目に 1.18 倍であったことが示されている. Grunberg らは, APR 群と FosAPR 群との比較において, FosAPR 群では投与 3, 4 日目の DEX 投与量を APR 群の倍量とした試験を行った. その結果, 主要評価項目である全期間での完全嘔吐抑制率について, FosAPR 群は APR 群に対して非劣性であったことを報告している<sup>4)</sup>. しかしながら, 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬としてパロノセトロン (以下, PAL) を併用した場合においては, day 3 以降の DEX を倍量とせず制吐効果を担保できたとする報告もあり<sup>5)</sup>, FosAPR 使用時の DEX

投与量設定については一定の結論が得られていない。副腎皮質ステロイドは不眠症、興奮、糖尿病、易感染性、骨粗鬆症など潜在的なリスクがあることが知られていることから<sup>6,7)</sup>、我々はPALを選択したうえでDEXの増量をせずに投与することとした(図1)。

我々は、制吐薬をすべて点滴製剤へ変更した後も、変更前と同等の制吐効果が維持されることを期待した。一方で、Aprの3日間投与は、FosAPRの単回投与よりも制吐効果があった報告とする報告もあり、その理由として、患者が制吐薬を服用することに対して安心感を得られる可能性が挙げられている<sup>8)</sup>。そのため、制吐薬をすべて注射薬に変更した場合の有用性および安全性を調査することは、実臨床において有益な情報になりうると考えた。

## 方 法

### 1. 調査対象

調査期間は、制吐薬変更前後2年間と設定し、2015年4月1日～2019年3月31日の間に当院にてCDDP分割レジメンが施行された頭頸部癌患者の初回投与時を対象とした。

### 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 登録したレジメン以外の制吐療法がおこなわれた患者。
- ③ CDDP以外の抗がん薬を併用した患者。
- ④ CDDP分割レジメン施行前より、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、ドンペリドン、メトクロプラミド、スコポラミン臭化水素

酸塩、プチルスコポラミン臭化物、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、レボメプロマジン、ハロペリドール、*m*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ヒドロキシジン、プロメタジン、オランザピン、ペロスピロン、リスベリドン、ミルタザピン、アルプラゾラムの併用があった患者。なお、デキサメタゾンについては、登録レジメン以外で定期服用していた場合を除外した。

### 3. 治療内容

予防的な制吐薬を投与したのちに、CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>を4日間静脈内投与した。予防的な制吐薬として、レジメン変更前は(以下、変更前群)、APRをdays 1-5(day 1のみ125 mg, その後80 mg)、GRA 1 mgをdays 1-4、DEXをdays 1-7(days 1-4は点滴9.9 mg, days 5-7は経口8 mg)投与した。レジメン変更後(以下、変更後群)はFosAPRをday 1、PAL 0.75 mgをday 1、DEXをdays 1-6(days 1-4は点滴9.9 mg, day 5, 6は6.6 mg)投与した。

### 4. 調査項目

すべての調査項目は、診療録を用いて後方視的に調査した。調査項目は年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、病変の部位、病期(Stage分類)、化学療法歴の有無、および有の場合はCINVの有無、投与直前の生化学的検査値(血清アルブミン値、血清ナトリウム値、血清カリウム値、血清クレアチニン値)、放射線照射の有無、便秘の有無、吃逆の有無、血管痛の有無、Complete Response(以下、CR)率(全患者に対する嘔吐なし、および追加制吐治療なしの患者の割合)を調査した。CR率は1日ごと、およびdays 1-9の全期間についてそれぞれ算出した。

薬剤名	Day 1	2	3	4	5	6	7
シスプラチン 20 mg/m <sup>2</sup>	○	○	○	○			

#### 変更前群

アプレピタント(経口)	125mg	80mg	80mg	80mg	80mg		
グラニセトロン注1mg	○	○	○	○			
デキサメタゾン	点滴	9.9mg	9.9mg	9.9mg	9.9mg		
	経口					8mg	8mg

#### 変更後群

ホスアプレピタント 150mg(点滴)	○						
パロノセトロン 0.75mg(点滴)	○						
デキサメタゾン(点滴)	9.9mg	9.9mg	9.9mg	9.9mg	6.6mg	6.6mg	

図1 調査対象としたCDDP分割療法の投与方法

## 5. 解析方法

統計解析には、JMP<sup>®</sup> Pro 15 (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 の正確確率検定をおこなった。

### 5-2. CDDP 分割レジメン施行後の CINV の発現状況

制吐薬の変更前群と変更後群において、days 1-9 全体とそれぞれ 1 日ずつの CR 率を、Fisher の正確確率検定を用いて評価した。

### 5-3. 副作用の評価

制吐薬の変更前群と変更後群において、days 1-9 の便秘、吃逆、血管痛の発現頻度を、Fisher の正確確率検定を用いてそれぞれ評価した。

## 6. 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」に則って実施した。また、当院臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した（許可番号：19090911）。

## 結 果

### 1. 患者背景

調査の結果、変更前群は 31 名、変更後群は 30 名が解析の対象となった。変更前群と比較して、変更後群では女性の割合が多い傾向にあったが、有意な差は認められなかった（表 1）。また、変更後群において中咽頭部癌患者が有意に多かったが、そのほかの項目においては、いずれも有意差はみられなかった（表 1）。

### 2. 変更前群と変更後群における CINV の比較

CR 率は days 1-9 のすべての期間において、変更前群と変更後群に CR 率の有意な差は認められなかった（図 2）。

### 3. 変更前群と変更後群における有害事象の比較

制吐療法による有害事象として、血管痛、便秘、吃逆について調査した。いずれの項目においても有意差はみられなかったが、血管痛については変更前群で 0%、変更後群で 3.3% と変更後群にのみ有意差が認められた（表 2）。

## 考 察

当院では、頭頸部癌に対する CDDP 分割レジメンに対

表 1 変更前群と変更後群の患者背景の比較

	変更前 (n = 31)		変更後 (n = 30)		p 値
性別 女性	0	0%	4	13.3%	0.053
年齢	66	(60-68)	66	(62-69) <sup>a)</sup>	0.675
飲酒歴 あり	26	83.9%	25	83.3%	1.000
喫煙歴 あり	25	80.7%	27	90.0%	0.473
前治療歴 あり	7	22.6%	7	23.3%	1.000
CINV 歴 あり	3	9.7%	2	6.7%	1.000
オピオイド併用 あり	3	9.7%	4	13.3%	0.707
CDDP 1 日投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	19.85	(18.15-20.48)	18.92	(17.58-19.91)	0.162
放射線治療併用	26	83.9%	30	100%	0.112
血清ナトリウム値 (mmol/L)	140	(140-142)	140	(139-141)	0.478
血清カリウム値 (mmol/L)	4.1	(3.8-4.4)	4.1	(3.88-4.4)	0.628
血清アルブミン値 (g/dL)	3.9	(3.5-4.1)	3.7	(3.375-4.1)	0.426
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.75	(0.73-0.84)	0.815	(0.67-0.91)	0.410
部位					
口腔	3	9.7%	3	10.0%	1.000
喉頭	5	16.1%	5	16.7%	1.000
上顎洞	4	12.9%	1	3.3%	0.354
上咽頭	1	3.2%	0	0%	1.000
中咽頭	4	12.9%	12	40.0%	0.021
下咽頭	10	32.3%	7	23.3%	0.570
唾液腺	0	0%	1	3.3%	0.492
その他	4	12.9%	1	3.3%	0.354
病期分類 <sup>b)</sup>					
II	4	12.9%	4	13.3%	1.000
III	6	19.3%	4	13.3%	0.732
IVa	14	45.2%	16	53.3%	0.612
IVb	2	6.5%	6	20.0%	0.147
不明	5	16.1%	0	0%	0.053

a) 中央値 (四分位範囲). a) の項目以外は人数 (%) で示した. b) 病期分類 Stage I, IVc は該当なし.

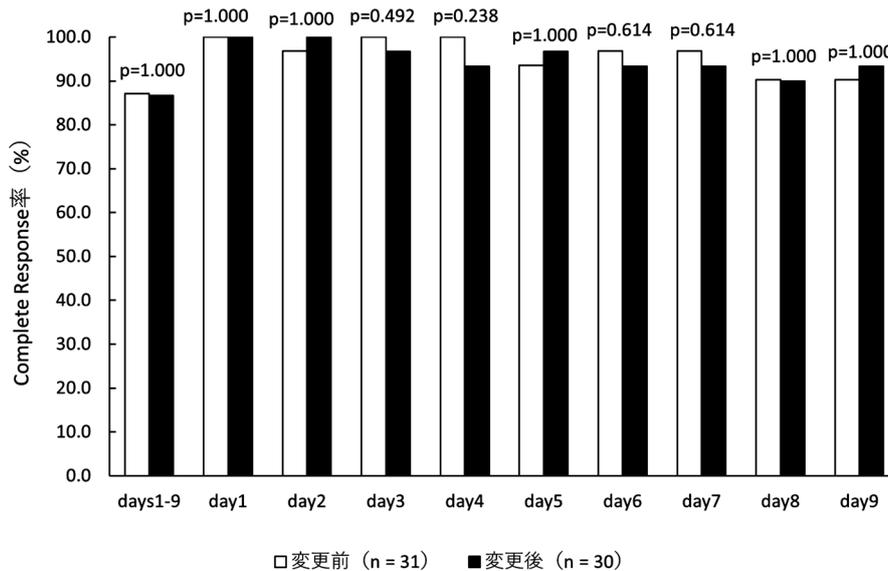


図2 変更前群と変更後群における、days 1-9のComplete Response率の比較

表2 変更前群と変更後群における、便秘、吃逆、血管痛発症率の比較

	全症例 (n = 61)	変更前 (n = 31)	変更後 (n = 30)	p 値
血管痛	1 (1.7%)	0% (0%)	1 (3.3%)	0.492
便秘	50 (82.0%)	27 (87.1%)	23 (76.7%)	0.335
吃逆	11 (18.0%)	5 (16.1%)	6 (20.0%)	0.749

し、内服薬を含んだ制吐療法を実施していたが、2017年4月より注射薬での制吐療法を開始した。変更前群はdays 1-5にAPR, days 1-4にGRA, days 1-6にDEXを、変更後群はday 1にFosAPR, PAL, days 1-6にDEXを投与した。

本調査の結果、days 1-9におけるCR率は変更前群で87.1%であった。過去の報告で、フルオロウラシル併用CDDP分割レジメンに対してAPR + GRA + DEX制吐療法を使用した場合、CR率が84.4%であったという報告があり<sup>9)</sup>、同様の結果となった。また、変更後群のdays 1-9におけるCR率は86.7%であり、変更前群と有意な差は認められなかった ( $p = 1.000$ )。さらに、1日ごとに詳細に解析をおこなったが、day 1からday 9までいずれにおいても有意差は認められなかった。NK-1受容体拮抗薬について、FosAPR 1回投与はAPR 3日間投与に対して非劣性が証明されているが、APR 5日間投与と効果の同等性を示す報告はなく、変更後群のほうにおいて、遅発期の制吐効果が減弱している可能性が考えられた。また、内山らの報告が示すように、制吐薬をすべて注射薬に変更し

たことそのものが制吐効果を減弱する可能性もあった<sup>8)</sup>。しかしながら、本調査の結果ではdays 4, 5を含め、レジメン変更前後における制吐効果には有意差を認めなかった(図2)ことから、我々が選択した制吐薬は、CDDP分割レジメンのdays 1-9のCINV予防に一定の効果を示したと考えている。Days 4, 5の制吐効果が減弱しなかった詳細な理由は不明であるが、Rojasらはラットを用いた検討により、サブスタンスPによる結節神経節のシグナルについて、GRAは抑制しないのに対し、PALは顕著に抑制することを報告している<sup>10)</sup>。また最近、CDDPの5日連続投与レジメンにおいて、第一世代5-HT<sub>3</sub>拮抗薬(GRAを含む)の5日間投与よりもPALの単回投与がCINVに対して有用であることが示されており<sup>11)</sup>、今回の制吐療法変更において懸念された制吐効果の減弱は、PALの使用によりカバーできた可能性が考えられた。なお、本研究においては、変更後群において中咽頭部癌患者の割合が有意に高かった(表1)。中咽頭部癌が他の頭頸部癌より催吐リスクが高くなるという報告は見当たらず、頭頸部癌の発症部位の違いが本研究結果のCR率に大きく影響する可能性は低いと考えている。

有害事象について、変更後群における血管痛の発現は3.3%(1例/30例)であった(表2)。FosAPRの刺入部位疼痛の発現頻度は4.6%であったことが報告されており<sup>12)</sup>、今回の結果と一致する。変更後の制吐レジメンは、変更前より血管痛が出る可能性を念頭に、副作用モニタリングを実施する必要があると考えられる。

頭頸部癌患者は病態の進行、手術、放射線療法により摂食・嚥下障害の発生率が高くなることが知られており<sup>13, 14)</sup>、治療を進めていくうちに内服困難となる可能性が

ある。FosAPR, PAL, DEX を使用する今回の変更後制吐療法は注射薬のみで構成されているため、内服困難な患者に対して使用可能である。嚥下機能低下等、患者状態が変化した際には、変更後制吐療法の使用が推奨されると考える。

今回の制吐療法の評価については、日常診療として一律に全患者に対して実施した。そのため、過去の診療録から抽出可能である CR 率で制吐効果を評価した。医療者側の評価は過小評価になりやすいことが指摘されている<sup>15)</sup> ため、患者自身による主観的評価を組み込んだ PRO-CTCAE 等を活用できなかったという点に限界はあるものの、CDDP 連日投与患者において FosAPR, PAL, DEX の 3 剤を用いた場合の有用性、および安全性が明らかになったことは有益な情報であると考えている。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 583-589.
- 2) Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: The Indian University experience. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 702-706.
- 3) 日本癌治療学会, 制吐薬適正使用ガイドライン (第 2 版) 一部改訂版 (ver.2.2), 2 版. 2018. 癌治療学会がん診療ガイドライン jsco-cpg.jp.
- 4) Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol—EASE. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1495-1501.
- 5) 萩野 茜, 青山 剛, 鈴木賢一, 他. 食道がん 5-FU/シスプラチン両方に対する制吐療法変更後の効果評価. *医療薬学* 2017; 43: 139-144.
- 6) Family L, Li Y, Chen LH, et al. A study of novel febrile neutropenia risk factors related to bone marrow or immune suppression, barrier function, and bacterial flora. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018; 16: 1201-1208.
- 7) Pemberton L, Kenrick Ng, McGovern U, et al. Febrile neutropenia (FN) rates in metastatic hormone sensitive prostate cancer: The role of antibiotics as primary prophylaxis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 24: 166-168.
- 8) 内山公男, 山田 学, 椎葉勇介, 他. 口腔がん患者に対する TPF 3 剤併用化学療法時における Aprepitant および Fosaprepitant の制吐効果に関する検討. *癌と化療* 2017; 44: 585-589.
- 9) Ishimaru K, Takano A, Katsura M, et al. Efficacy of aprepitant for nausea in patients with head and neck cancer receiving daily cisplatin therapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 9627-9630.
- 10) Rojas C, Li Y, Zhang J, et al. The antiemetic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 335: 362-368.
- 11) Saito H, Yoshizawa H, Yoshizawa K, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1067-1073.
- 12) Cunqueiro M, Schramm A, Leston J, et al. Speech and swallowing impairment after treatment for oral and oropharyngeal cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 134: 1299-1304.
- 13) Bjordal K, Elmqvist M, Hammerlid E, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* 2001; 111: 1440-1452.
- 14) Hamano H, Mitsuhashi C, Suzuki Y, et al. Effects of palonosetron on nausea and vomiting induced by multiple-day chemotherapy: A retrospective study. *Biol. Pharm. Bull.* 2021; 44: 478-484.
- 15) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Antiemesis—ver. 2, 2017. *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 3240-3261.

## Comparison of Antiemetic Effects before and after Change of Prophylactic Antiemetics in Regimens with Cisplatin Administered over Multiple Days

Naoko OYAMA,<sup>\*1</sup> Junya HASHIZUME,<sup>\*1</sup> Naoko ITO,<sup>\*1</sup> Hitomi HARASAWA,<sup>\*1</sup>  
Hiroo NAKAGAWA,<sup>\*1</sup> Tadahiro NAKAMURA,<sup>\*1</sup> Junki ONO,<sup>\*2</sup> and  
Yukinobu KODAMA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital,  
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki, Nagasaki 852-8501, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nagasaki University Hospital,  
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki, Nagasaki 852-8501, Japan

**Abstract:** Split doses of cisplatin therapy, administered at a dose of 20 mg/m<sup>2</sup> cisplatin on days 1-4, is approved for treatment of head and neck cancer at Nagasaki University Hospital. To prevent nausea in patients who can't take oral medication, we changed from antiemetic therapy with aprepitant (APR), granisetron (GRA), and dexamethasone to antiemetic therapy with fosaprepitant (FosAPR), palonosetron (PAL), and dexamethasone from April, 2017. In this study, we compared the previous prophylaxis with the modified prophylaxis in effectiveness events. There were no significant differences in Complete Response (CR) rates events between the previous prophylaxis group and the modified prophylaxis group in any phase. Our study demonstrated that FosAPR in combination with PAL and DEX was an alternative to the combination therapy of GRA, DEX and APR in cisplatin split therapy.

**Key words:** palonosetron, aprepitant, antiemetic therapy, chemotherapy-induced nausea and vomiting