

氏 名	島本 福太郎
(ふりがな)	(しまもと ふくたろう)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙博医第4号
学位審査年月日	令和3年7月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Pharmacokinetics of dexamethasone when administered with fosaprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting and differences in dose-dependent antiemetic effects (化学療法に伴う悪心・嘔吐に対するホスアプレピタント併用時のデキサメタゾンの薬物動態および用量依存性の制吐効果についての検討)
論文審査委員	(主) 教授 朝日 通雄 教授 田中 慶太郎 教授 中村 志郎

## 学位論文内容の要旨

### 《背景》

NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬であるホスアプレピタントは、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬のパロノセトロン、ステロイド薬のデキサメタゾンと併用することにより、高度催吐性リスクの抗がん剤 (highly emetogenic chemotherapy : HEC) に対する制吐薬として広く使用されている。シトクロム P450 3A4 (CYP3A4) の基質で、阻害作用を有するホスアプレピタントは、同じく CYP3A4 により代謝されるデキサメタゾンとの併用時には相互作用を考慮し投与量を調整する必要がある。健常人を対象としたホスアプレピタント併用時のデキサメタゾンの薬物動態研究では、2日間はデキサメタゾンの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が約2

倍に上昇するが、3日目にはほとんど相互作用がないことが示されている。このため、2日間はデキサメタゾンの減量が推奨されているが、3日目以降の至適用量は十分に検討されていない。そこで、ホスアプレピタント併用時の3日目のデキサメタゾンの至適用量を検討するため、デキサメタゾンの用量別の薬物動態を観察し、デキサメタゾンの血中濃度により制吐効果に差がみられるかを検討した。

#### 《対 象》

20歳以上、Performance Status (ECOG) 0-2、HECによる初回化学療法患者を対象とし、ピモジド投与中、重篤な肝・腎障害の合併、中等度催吐性リスクの抗がん剤による治療歴、化学療法開始前24時間以内に悪心・嘔吐のある患者は除外した。海外で行われた、健常人を対象としたNK<sub>1</sub>受容体拮抗薬併用時のデキサメタゾンの薬物動態研究は、11~12例でデータ集積されており、本研究もこれらを基に症例数を12例と設定した。

#### 《方 法》

本研究は、ランダム化非盲検クロスオーバー比較試験で、大阪医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。同意が得られた患者12例を2群にランダム化割り付けし、ホスアプレピタント150mg、パロノセトロン0.75mg投与下にデキサメタゾンを、A群では、1コース目の1、2、3日目にそれぞれ9.9、6.6、13.2mg静脈内投与し、2コース目にそれぞれ9.9、6.6、6.6mg静脈内投与した。一方、B群では、1コース目にそれぞれ9.9、6.6、6.6mg静脈内投与し、2コース目にそれぞれ9.9、6.6、13.2mg静脈内投与した。両群それぞれの1コース目、2コース目の3日目のデキサメタゾン投与前、1、4、8、12、24時間後に採血を行い、血中デキサメタゾン濃度を液体クロマトグラフィー質量分析法にて測定した。また、悪心・嘔吐、食欲低下、倦怠感の程度について患者日誌を用いて評価した。主要評価項目は、3日目のデキサメタゾンの用量別の薬物動態で、AUC<sub>0-24h</sub>、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)、最高血中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)、半減期(T<sub>1/2</sub>)を算出した。また、副次的評価項目として、デキサメタゾンの用量別の急性期および遅発期のCR率(「嘔吐、救済治療

なし」の割合)、悪心・嘔吐、食欲低下、倦怠感の程度を、患者日誌より CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) version 4.0 に則り評価した。

#### 《結 果》

デキサメタゾン 6.6 mg 投与時と 13.2 mg 投与時の血中濃度は、ほぼ同様の経時的变化を示し、2 群間で  $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$  に差はみられなかったが、 $AUC_{0-24h}$ 、 $C_{max}$  は投与量に比例し、約 2 倍に増加した。一方、デキサメタゾンの用量別の CR 率、嘔吐、倦怠感の程度は、急性期、遅発期ともに差がみられなかったが、遅発期の悪心、食欲低下の程度は、13.2 mg 投与時の方が低い傾向がみられた。

#### 《考 察》

ホスアプレピタントの海外第 III 相試験では、併用するデキサメタゾンは、1、2、3、4 日目にそれぞれ 12、8、16、16 mg が経口投与されており、ホスアプレピタント非併用時と比べて 2 日目までは相対的に減量されている。一方、国内第 III 相試験では、併用するデキサメタゾンは、1、2、3 日目にそれぞれ 10、4、8 mg が経口投与されており、同様に 2 日目までは相対的に減量されているが、投与量は海外に比べて少ない。対象の異なる試験間の比較になるが、デキサメタゾンの投与量の多い海外のデータの方が、遅発期の CR 率 (74.3% vs 64.7%)、 「悪心なし」の割合 (53.0% vs 30.6%) が高い傾向がみられており、デキサメタゾンの用量による制吐効果の差を検証する意義は十分にあると考えられ、本研究を計画した。本研究は、ホスアプレピタント併用時の 3 日目のデキサメタゾンに関する薬物動態研究であるが、デキサメタゾンの血中濃度に応じて遅発期の悪心、食欲低下の程度が軽減する傾向がみられたことは、抗がん剤治療に伴い併用される制吐剤のさらなる最適化の可能性を示した点で臨床的な意義は大きいと思われる。この結果を基に、今後症例数を増やした大規模な臨床試験の計画が必要と考えられる。

#### 《結 論》

HEC に対し、ホスアプレピタントによる制吐療法を実施する際には、3 日目のデキサメタゾンを増量する方が、制吐効果が高い可能性が示唆された。

(様式 乙7)

## 論文審査結果の要旨

高度催吐性リスクの抗がん剤に対する制吐療法として、ホスアプレピタントとデキサメタゾン併用時には、シトクロム P450 3A4 を介した薬物相互作用を考慮し、2 日間はデキサメタゾンの減量が推奨されているが、相互作用の影響の少ない 3 日目以降の至適用量についてはこれまで十分に検討されていなかった。

申請者は、この点を明らかにすべく、高度催吐性リスクの抗がん剤に対する制吐療法としてホスアプレピタントとデキサメタゾン併用時の 3 日目のデキサメタゾンの薬物動態を観察し、血中濃度の違いにより制吐効果に差がみられるかを探索的に検討した。様々なバイアスが存在する実臨床において、ホスアプレピタント併用時の 3 日目のデキサメタゾンの薬物動態は、単独投与時と同様の結果を示し、さらに用量依存性に悪心、食欲低下の程度が低い傾向がみられた。

本研究は、制吐効果を検証するにはサンプルサイズが小さく、さらなる検討が必要であるが、これまでホスアプレピタント併用時の 3 日目以降のデキサメタゾンの血中濃度と制吐効果を検討した研究は他になく貴重であると考えられる。本研究結果を基盤として、ホスアプレピタント併用時の 3 日目のデキサメタゾンの用量の違いによる制吐効果の違いを明らかにするランダム化第 II 相試験が既に進行中であり、より最適化された制吐療法の確立に寄与する可能性のある重要な研究である。

以上により、本論文は本学大学院学則第 14 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 22(3): 871-877, 2021 Mar

DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.3.871