

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号 : 13802

研究種目 : 奨励研究

研究期間 : 2019

課題番号 : 19H00379

研究課題名 : 代謝物血中濃度に着目したアプレピタント臨床効果予測マーカーの探索

研究代表者

鈴木 祐介 (SUZUKI, Yusuke)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額 (研究期間全体) (直接経費) : 540,000 円

研究成果の概要 :

がん化学療法による悪心・嘔吐に対して使用されるアプレピタント内服患者に対して、アプレピタントとその代謝物の血中濃度を測定し、制吐効果との関連について検討した。採血は day4 の朝とし、血中濃度は LC-MS/MS で測定した。制吐効果はアンケートを用いて確認した。結果、各血中濃度には大きな個人差が存在し、遅発性の吐き気が生じなかった患者では、吐き気が生じた患者に比べて代謝物である M2 の血中濃度が高い傾向 ($P = 0.068$) にあることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義 :

がん化学療法に伴う悪心・嘔吐は、患者が最も不快に感じる有害作用のひとつであり、生活の質を著しく低下させるだけでなく、治療の継続を困難にする場合もある。治療効果を最大限に発揮するためにも、これらをマネジメントすることは重要であり、治療の個別化が望まれている。今回の研究成果により、遅発性の悪心に代謝物の M2 が関わっていることが示唆された。今後この M2 の変動要因について検討していくことで、患者の生活の質の改善に寄与できるものと考えられる。

研究分野 : 薬物動態

キーワード : 薬物代謝 アプレピタント CINV 悪心 嘔吐 制吐剤

1. 研究の目的

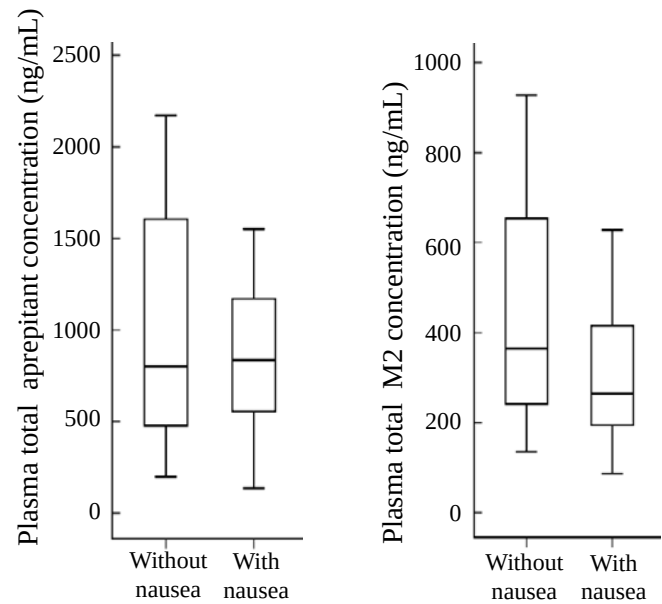
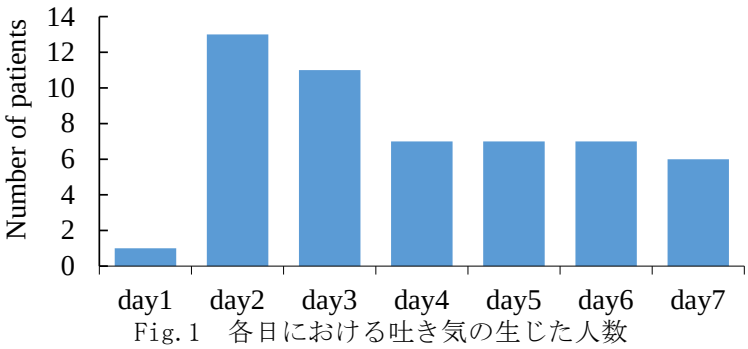
アプレピタントは、NK1 受容体を阻害することで効果を発揮する制吐剤である。アプレピタントは CYP3A4 により主代謝物である M2 となり、M2 はさらに酵素的にカルボニル化され M3 となる。これらの代謝物も NK1 受容体へ特異的に結合することが報告されている。代謝物もがん化学療法による悪心・嘔吐の予防に寄与していると考えられるが、これまでにアプレピタント内服患者における代謝物血中濃度を測定し、その寄与度や有用性について検討した報告は存在しない。そこで本研究では、アプレピタント内服患者における血中アプレピタント及び代謝物濃度を測定し、特に遅発期における制吐作用との関係を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

対象患者は書面により同意の得られた、当院においてシスプラチンベースの化学療法を施行し、アプレピタントを内服する日本人頭頸部がん患者 35 名とした。全ての患者はアプレピタントを day1 に 125 mg、day2-3 に 80 mg 内服し、デキサメタゾン注、パロノセトロン注が併用された。アプレピタント最終内服から 24 時間後の day4 の朝に採血を行い、アプレピタント及び活性を持つ代謝物である M2、M3 の血中濃度を測定した。測定は LC-MS/MS を用いて行った。アプレピタント、M2、M3 の血中濃度の中央値及び範囲はそれぞれ 659.0 (136.9-2169.7) ng/mL、

336.4 (104.0-928.1) ng/mL、47.7 (17.0-114.2) ng/mL であった。急性期（抗がん剤投与後 24 時間以内）と遅発期（24 時間以降）に悪心が生じた患者はそれぞれ 1 名と 15 名であり、遅発期の悪心は 24-72 時間に多く発生する傾向にあった（Fig. 1）。また観察期間中に嘔吐した患者はいなかった。

遅発性悪心の有無によりアプレピタント、M3 の血中濃度や各代謝比に差は見られなかった。一方で、M2 は悪心が生じた患者に比べて、悪心が生じなかった患者で血中濃度が高い傾向（ $P=0.068$ ）にあることが分かった（Fig. 2）。このことから M2 が遅発性期における制吐効果に関わっていることが示唆された。



3. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

4. 研究組織

研究協力者
研究協力者氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。