

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号： 1 3 8 0 2  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2020 ~ 2020  
課題番号： 2 0 H 0 1 0 1 8  
研究課題名 アプレピタントとその代謝物の血漿タンパク結合率に着目した制吐効果の個人差解明

## 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） 480,000 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総及び遊離型血中濃度を測定し、制吐効果との関連について検討した。採血はアプレピタントをday1に125mg、day2-3に80mg内服後の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NDAPの遊離型血中濃度が高い傾向（ $P = 0.017$ ）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、遅発性の悪心に遊離型の代謝物のNDAPが関わっていることが示唆された。今後この遊離型NDAP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： 薬物動態 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、サブスタンス P の脳内ニューロキニン 1 受容体 (NK1 受容体) への結合を阻害することで効果を発揮する制吐剤である。アプレピタントの血漿タンパク結合率は 99% と高く、血漿中遊離型分率の変動が薬効に影響することが考えられる。さらにアプレピタントが薬効を発揮するためには血液脳関門を通過する必要があり、実際には遊離型のアプレピタント及び活性代謝物である ND-AP が NK1 受容体に作用していると考えられる。しかしこれまでに、アプレピタント内服患者におけるアプレピタント及びその代謝物の遊離型の血漿中濃度を測定し、制吐作用との関係を調べた報告はない。

そこで本研究ではまず、アプレピタント及び代謝物の血漿中遊離型濃度の測定法を確立し、アプレピタント内服患者における血漿中総濃度及び遊離型濃度の測定を行った。その後、測定した血中濃度と制吐作用との関係性について明らかにするとともに、血漿中遊離型分率に影響する要因を見出すことで、アプレピタントの臨床効果の予測に役立てることを目的とした。

## 2. 研究成果

遊離型濃度の測定にあたり、LC-MS/MS を用いた測定法を確立した。検体には、遠心フィルターにより限外ろ過した血漿を用い、その他の処理は総濃度の測定と同様に行った。検量線範囲は、アプレピタントのタンパク結合率を考慮し、アプレピタント、ND-AP とともに 2-150 ng/mL とした。日内及び日間における、正確性はそれぞれ 93.5-107.7%、94.6-103.3%、不正確さはそれぞれ 2.1-7.5%、1.0-8.9% であり、いずれにおいても米国 FDA のガイドラインの基準を満たした。

次に、確立された測定法を用いて患者検体の測定を行った。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 53 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 ND-AP の総濃度及び遊離型濃度を測定した。アプレピタントの総及び遊離型濃度の範囲は、それぞれ 656 (四分位範囲、363-901) ng/mL per mg/kg、27.2 (20.3-35.9) ng/mL per mg/kg であり、ND-AP の総及び遊離型濃度の範囲は 208 (163-333) ng/mL per mg/kg、10.3 (7.1-21.1) ng/mL per mg/kg であった。また遊離型分率について、遊離型濃度を総濃度で除することで、計算により求めた。アプレピタント及び ND-AP の遊離型分率はそれぞれ 5.0% (四分位範囲、3.5-6.2%) 及び 4.9% (4.0-8.1%) であった。

続いて、アンケートを用いて化学療法誘発の悪心・嘔吐の有無の確認を行った。観察した day1-7 のうち一度でも悪心の生じた患者は 53 名中 31 名であり、58% の患者で化学療法誘発の悪心が生じていた。また急性期 (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 3 名と 30 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。また観察期間中に嘔吐した患者はいなかった。遅発性嘔気の有無で患者を分類した場合に、血中総及び遊離型アプレピタント濃度と総 ND-AP 濃度に差は認められなかった。しかし、遊離型 ND-AP において、遅発性嘔気を生じた患者群よりも、生じなかった患者群で有意に高い血中濃度を確認した (Fig.1)。以上のことから、アプレピタントによる制吐効果には、血中の遊離型 ND-AP 濃度が関係していることが示唆された。

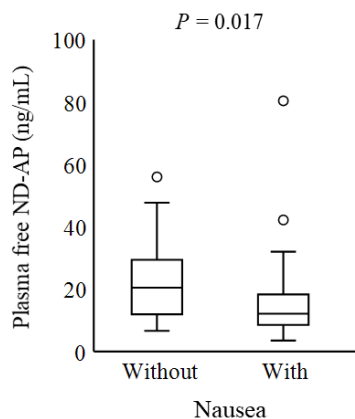


Fig.1 吐き気の有無と遊離型 ND-AP 血中濃度

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

|                                                                                                                                                                               |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1．著者名<br>Naito Takafumi、Suzuki Yusuke、Shibata Kaito、Kawakami Junichi                                                                                                          | 4．巻<br>Publish Ahead of Print |
| 2．論文標題<br>Simple Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Quantitation of Total and Free Aprepitant and its Active N-Dealkylated Metabolites in Human Plasma | 5．発行年<br>2020年                |
| 3．雑誌名<br>Therapeutic Drug Monitoring                                                                                                                                          | 6．最初と最後の頁<br>-                |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1097/FTD.0000000000000815                                                                                                                       | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                                                                                                                        | 国際共著<br>-                     |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

|    |        |
|----|--------|
| 氏名 | ローマ字氏名 |
|----|--------|