

令和 4 年 5 月 22 日現在

機関番号：13802

研究種目：奨励研究

研究期間：2021～2021

課題番号：21H04186

研究課題名 アプレピタントと主代謝物の血中動態及び臨床効果に及ぼすがん悪液質の影響

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） 470,000円

研究成果の概要：ニューロキニン1受容体の拮抗薬であるアプレピタントは、化学療法誘発悪心嘔吐の予防に対して使用されるが、がん化学療法におけるアプレピタントの制吐効果や副作用の個人差要因は明らかとなっていない。そこで本研究では、頭頸部がん患者における悪液質の進行、制吐効果および副作用に基づき、血漿中アプレピタントおよび代謝物（ND-AP）の特性を明らかにすることを目的とし、遅発性悪心の発生に血漿中の遊離体ND-AP濃度が関係している可能性があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、頭頸部がん患者における悪液質の進行、制吐効果および副作用に基づき、血漿中アプレピタントおよび代謝物（ND-AP）の特性を明らかにすることである。催吐性の高い化学療法を受けている患者におけるアプレピタントの臨床効果を決定する因子を明らかにすることは、制吐療法の個別化に貢献する可能性がある。

研究分野：薬物動態

キーワード：アプレピタント 悪液質 頭頸部がん 化学療法誘発悪心嘔吐

1. 研究の目的

ニューロキニン 1 (NK1) 受容体の拮抗薬であるアプレピタントは、化学療法誘発悪心嘔吐 (CINV) の予防に対して使用される。がん化学療法におけるアプレピタントの制吐効果や副作用の個人差要因は明らかとなっていない。

血漿中のアプレピタントと活性代謝物である N-脱トリアゾロンアプレピタント (ND-AP) は、制吐効果を得るために血液脳関門を通過する必要がある。アプレピタントは高い血漿蛋白結合率 (90% 以上) を有するが、ND-AP のタンパク結合特性に関する情報は得られていない。また、動物実験において、ND-AP はアプレピタントよりも脳内への移行性が高いことが分かっている。

進行がん患者は、がん由来の炎症と栄養障害により低アルブミン血症となる傾向がある。特に頭頸部がん患者では、咽頭がんの進行や口腔粘膜への放射線照射による食事摂取量の低下により、低アルブミン血症に傾向にある。さらに、がん悪液質が進行した患者では、全身性の炎症を示す。いくつかの臨床研究により、がんによる炎症状態が CYP 活性を低下させることが報告されている。しかし、血漿中のアプレピタントまたは ND-AP と悪液質の進行との関係は、がん患者において評価されていない。

催吐性の高い化学療法を受けている患者におけるアプレピタントの臨床効果を決定する因子を明らかにすることは、制吐療法の個別化に貢献する可能性がある。本研究の目的は、頭頸部がん患者における悪液質の進行、制吐効果および副作用に基づき、血漿中アプレピタントおよび ND-AP の特性を明らかにすることである。

2. 研究成果

患者背景

研究対象者は、男性 47 名、女性 6 名であり、血清総蛋白とアルブミンの中央値は、それぞれ 6.2 g/dL と 3.7 g/dL であった。患者は、咽頭がん (n = 27)、舌がん (n = 10)、上顎洞がん (n = 4)、口底がん (n = 4)、その他の頭頸部がん (n = 8) であった。いずれの患者もシスプラチン (> 80mg/m²) による治療を受けていた。

血漿中のアプレピタントと ND-AP

血漿中のアプレピタントの総濃度及び遊離濃度の中央値は、それぞれ 656 (IQR, 363-901) 及び 27.2 (IQR, 20.3-35.9) ng/mL per mg/kg であり、ND-AP の総濃度及び遊離濃度は 208 (163-333) 及び 10.3 (7.1-21.1) ng/mL per mg/kg であった。

血清アルブミン値および CRP との関係

血清アルブミン値は、アプレピタントの血漿中総濃度および遊離濃度と負の相関を示した ($r = -0.493$, $P = 0.002$ および $r = -0.472$, $P = 0.003$)。血清アルブミン値は、総 ND-AP および遊離 ND-AP の血漿中濃度とは相関が認められなかった。血清アルブミン値とアプレピタントおよび ND-AP の血漿遊離画割合には相関が認められなかった。血清アルブミン値は、アプレピタントの代謝比と正の相関があった ($r = 0.476$, $P = 0.003$)。血清 CRP 値はアプレピタントおよび ND-AP の血漿中曝露パラメータと相関を示さなかった。

悪液質進行度との関係

悪液質進行度による分類では、GPS 0、1、2 の患者はそれぞれ 37、10、6 名であった。GPS 1 または 2 の患者は、GPS 0 の患者よりも総アプレピタントおよび遊離アプレピタントの血漿中濃度が高かった ($P = 0.014$ および $P = 0.005$)。GPS 分類間の総 ND-AP および遊離 ND-AP の血漿中濃度に差は認められなかった ($P = 0.670$ および $P = 0.274$)。アプレピタントの代謝比は、GPS 0 と 1 または 2 の患者間で差は認められなかった ($P = 0.088$)。血漿中 IL-6 値は、GPS 1 または 2 の患者 (中央値、7.66; および IQR, 4.30-11.7 pg/mL) の方が、GPS 0 の患者 (3.58 および 2.53-5.16 pg/mL) よりも有意に高かった ($p = 0.023$)。

臨床効果に関連する薬物動態学的因子

遅延性悪心の有無で、総アプレピタント及び遊離アプレピタントの血漿中絶対濃度に差は認められなかった。また総 ND-AP の血漿中絶対濃度でも差は認められなかった。一方、遊離型 ND-AP の血漿中絶対濃度は、遅延性悪心のある患者よりもない患者の方が有意に高かった ($P = 0.017$)。ROC 解析では、遊離型 ND-AP の絶対値の曲線下面積は 0.751 (95% 信頼区間、0.591-0.911) であった。化学療法による悪心の発生を判定する血漿中の遊離型 ND-AP 濃度絶対値は 18.9ng/mL 以下であった (感度 0.733、特異度 0.783)。GPS 0 の患者、GPS 1 および 2 の患者で吐き気の発生率に差は認められなかった。

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〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------