

氏名	まえはら みやこ 前原 都		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1662 号		
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 21 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Clinical Efficacy of Aprepitant in Patients with Gynecological Cancer after Chemotherapy Using Paclitaxel and Carboplatin （婦人科がんの TC 治療に対する NK1 受容体拮抗薬アプレピタントの効果検討）		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	宮本 新吾
	（副 査） 福岡大学	教授	高松 泰
	福岡大学	教授	有馬 久富
	福岡大学	講師	青木 光希子

内 容 の 要 旨

【目的】

TC 療法（カルボプラチン＋パクリタキセル）は、卵巣癌をはじめ婦人科がんにおける代表的な標準治療である。一方で、癌化学療法には副作用として悪心・嘔吐を伴うケースが多く、TC 療法は中等度催吐性リスクに分類される癌化学療法である。そのため、通常は予防的に制吐治療を行うが、それでもなお悪心・嘔吐が発現し、がん患者の QOL を低下させることも少なくない。このような中等度催吐性リスクの癌化学療法に対し、国内の制吐薬適正使用ガイドラインでは、5HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの 2 剤併用療法がベースとして推奨されている。また、カルボプラチンやイホスファミド、イリノテカン、メトトレキサートなどの抗がん剤投与時はオプションとしてアプレピタントを併用することが推奨されている。NK1 受容体拮抗薬のアプレピタントは、新規作用機序を持つ制吐剤として国内に新たに承認された薬剤であり、他の制吐剤と併用することで急性（抗がん剤投与 24 時間以内）の悪心・嘔吐のみならず、これまでの制吐治療でコントロールが不十分であった遅発性（抗がん剤投与後 24 時間以降）の悪心・嘔吐に対しても有効性を示す薬剤として期待されている。アプレピタントの海外臨床試験では、高度および中等度催吐性リスクの癌化学療法においてその有用性は確認されているが、中等度催吐性リスクの癌化学療法に対して検討した試験成績はまだ不足しているのが現状である。そこで、本研究の目的は、中等度催吐性リスクでの癌化学療法である TC 療法に対するアプレピタントの効果検討について検討することである。

【対象と方法】

2010年11月～2012年10月までに当院の婦人科で初回TC療法を実施する20歳以上の癌患者で、本研究への参加同意が得られた症例を対象とした。試験デザインは非盲検ランダム化比較試験で行った。ランダムに2群にわけ、初回コースで2剤併用(A群)、3剤併用(B群)として制吐効果を確認し、Primary評価とした。初回治療で2剤併用のみであった群も2コース目以降は3剤併用としておこない、A群の1コース目と2コース目以降の制吐効果を検討してSecondary評価とした。悪心・嘔吐・救済治療の有無・食事摂取状況について、患者自身が症状日記に6日間記録した。投与スケジュールは、制吐薬適正使用ガイドラインに沿った形で使用した。パクリタキセルの過敏症予防で使用するデキサメタゾンについては、アプレピタント使用時での安全性評価が検討されていないため、減量は行わなかった。主要評価項目は1コース目の全期間におけるComplete Response(嘔吐なし、かつ救済治療なし)の患者率とし、全期間(抗がん剤投与後0-120時間)、急性期(抗がん剤投与後0-24時間)、遅発期(抗がん剤投与後24-120時間)で検討した。副次的評価項目は、2コース目以降の全期間におけるComplete Response率、全コースの急性期・遅発期における嘔吐抑制率およびCR率、悪心・嘔吐の頻度分布、食事摂取状況とした。統計学的解析は、A群とB群の2群間の比較はカイ二乗検定を用いて検定した。すべての評価項目において、各群内の1コース目と2コース目以降の比較はMcNemar検定を用いて検定した。P値0.05未満を有意差ありとした。

【結果】

登録された症例は26症例で、うち3例は初回コースでパクリタキセルのアレルギーが出現したため除外された。23例のうちアプレピタント併用群であるA群は12例、アプレピタント非併用群であるB群は11例であった。患者の割り付け因子として、年齢・過去の癌化学療法による嘔吐経験の有無、妊娠に関連した嘔吐の有無を調整因子としてランダムに2群にわけたが、2群間では疾患や病期分類、アルコールの有無、喫煙、乗り物酔いにおいても、有意差は認めなかった。

アプレピタント非併用群(A群)とアプレピタント併用群(B群)の1コース目の比較では、アプレピタント併用群で嘔吐は認めず、全期間において、有意に悪心は減少した。また、食事摂取は有意に良好であった。A群での1コース目と2コース目の比較では、アプレピタントを併用した2コース目のほうが有意差はないものの、嘔吐は減少した。また、全期間と遅発期において2剤併用の1コース目と比較して有意に悪心は減少した。有意差はないが、食事摂取は良好であった。全コース期間で、アプレピタント併用群では、嘔吐や悪心は減少したが、食事摂取は良好に保つことができなかった。

【結論】

中等度催吐性リスクの抗がん剤であるTC療法では、初回コースよりアプレピタントを併用することで悪心・嘔吐をコントロールすることが可能である。本研究では、アプレピタ

ントを併用しても、2 コース目以降の食事摂取を良好に維持することができなかったが、悪心・嘔吐以外の原因の追究や、他薬剤の併用をすることで、食事摂取も維持することができるかもしれない。

審査の結果の要旨

本論文は、婦人科がんの TC 療法に対する NK1 受容体拮抗薬アプレピタントの効果検討を行い、中等度催吐性リスクの癌化学療法に対して、アプレピタントの有用性を示したものである。TC 療法を初めて施行する癌患者を A 群(アプレピタント非併用群)と B 群(アプレピタント併用群)の 2 群にわけ、制吐効果を検討したところ、アプレピタントを併用することによって、悪心・嘔吐は有意に減少した。

中等度催吐性リスクの癌化学療法に対しては初回コースから積極的にアプレピタントを併用することが望ましいと示唆された。

本論文の斬新さ、重要性、表現の明確さは以下の通りである。

1. 斬新さ

中等度催吐性リスクの制吐療法に対して、海外のガイドラインでは、アプレピタントを併用して使用することが推奨されているが、国内のガイドラインでは、いまだ中等度催吐性リスクの癌化学療法に対するアプレピタントの有用性の報告が不足しているのが現状である。したがって、国内における中等度催吐性リスクの癌化学療法に対する適切な制吐療法を確立していく上で、TC 療法に対するアプレピタントの有用性を検討することの意義は非常に有用であると考え、この研究を開始した。

2. 重要性

TC 療法は、婦人科癌で最も一般的に使用される抗がん剤治療である。このため、TC 療法を継続して行うことが、婦人科癌の治療として重要なこととなる。しかし、実際には悪心・嘔吐の副作用による脱水や電解質異常、食欲不振による栄養不良で、治療継続が不可能となったり、減量せざるをえない症例があることも事実である。患者の QOL および全身状態を維持し、治療を継続するためには、悪心・嘔吐のコントロールが必須である。

3. 研究方法の正確性

最小化のばらつきをはかるために、前化学療法時の悪心・嘔吐の有無、つわり、年齢を割り付け因子として 2 群にランダムにわけた非盲検ランダム化試験である。

統計学処理には 2 群間の比較はカイ二乗検定、すべての評価項目において、各群内の

比較は Mc Nemar 検定が適切に用いられている。悪心・嘔吐の有無、救済治療の有無、食事摂取に関して、患者自身が症状日記に 6 日間記録し、医師が、診療録と患者からの問診をチェックしており、適切に行われている。

4. 表現の明確さ

まず、抗がん剤による悪心・嘔吐の特徴、現在の海外での中等度催吐性リスクの抗がん剤治療に対する制吐療法について提示した上で、国内での中等度催吐性リスクの癌化学療法に対する制吐療法の問題点から、本研究に至った経緯を明確に記載している。

研究方法も、投与スケジュールや、試験デザイン、評価項目を明確に記載しており、本研究の目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されている。

5. 主な質疑応答

(1) Q: 研究のデザインについて、デキサメタゾン減量は減量したのか？スライドではデキサメタゾンを減量したように記載してあるがどうか。

A: スライドでは減量したような記載になってしまったが、実際はパクリタキセルの過敏症予防で使用するデキサメタゾンについては、アプレピタント使用時の減量での安全性評価が検討されていないため、減量は行っていません。

(2) Q: TC 療法の実際スケジュールが入っていない。抗がん剤の量によって悪心・嘔吐が生じる率もかわってくると思うが、抗がん剤の量は実際に 2 群間で差はなかったのか？

A: 実際、本研究では、抗がん剤の量については評価をしていないが、大半が減量せずに行っていると考えている。

(3) Q: 2 コース目からアプレピタントを使用してもなぜ効果がなかったのか？抗がん剤投与前に悪心があったかを患者に確認しているのか？

A: 1 コース目の悪心・嘔吐の影響で予測性の悪心・嘔吐がでたため、2 コース目からアプレピタントを併用しても効果がなかったと考えられる。抗がん剤投与前に患者に副作用の有無は確認していたが、抗がん剤投与前に悪心があるかについては、聴取できていなかった。

(4) Q: 3 剤併用しても、食事量は減っていくのは何故か？

A: 食事摂取不良の原因としては、悪心・嘔吐の他に抗がん剤の副作用である味覚障害や嗅覚障害なども考えられる。これらに対しては栄養士による栄養指導の介入などが役立つかもしれない

(5) Q:パクリタキセルのアレルギーの頻度は多いのか？

A:アナフィラキシーショックなどの重症な副作用は頻度として少ない。

(6) Q:アプレピタントは、NK1 受容体へのどのくらいの時間結合しているのか？代謝経路はどうか？

A:48 時間以上は結合していると考えられる。最終投与 24 時間後の NK1 受容体の占有率は 93-4%である。肝臓で代謝されるため、肝機能異常を認めるものは、投与が不可である。

(7) Q:アプレピタントの副作用は何か？本研究ではどうであったか？

A:軽症の副作用としては、頭痛・便秘・しゃっくりなどがあり、重症なものでは、Stevens-Johnson 症候群などがある。本研究では、重症な副作用は認めず、数例に便秘の副作用を認めたが、通常の緩下剤で改善する程度であった。

(8) Q:割り付けはどのように行ったか？業者が作ったのか？

A:年齢、過去の抗がん剤の悪心・嘔吐、つわりの有無によりランダムに割り付けた。

(9) Q:アレルギーで除外になった 3 例というのは、割り付けのあとに除外になったのか？なんのアレルギーか？

A:割り付けのあとに除外となり、3 例ともアプレピタント非併用群であった。パクリタキセルのアレルギーです。

(10) Q:アプレピタントは遅発性に効果があるといわれていたが、急性期にも効果があったのか？

A:急性期だけでなく遅発性にも制吐効果のある薬剤です。

(11) Q:予測性の悪心・嘔吐はどのように見分けるか？

A:抗がん剤投与前に患者さんの問診を行い、見分けることとなる。

(12) Q:パロノセトロンという薬剤がでているが、パロニセトロンを併用するとどうか？

A:パロノセトロンは 5HT₃ 受容体拮抗薬の 2 世代の薬剤であり、持続時間が長いいため、急性期だけでなく、遅発性にも効果がある。他文献では、アプレピタントを併用しても制吐効果が不十分であるものには、5HT₃ 受容体拮抗薬を 2 世代のパロノセトロンに変更し、アプレピタントとパロノセトロンを併用したほうが、より効果があると報告されている。

以上、本内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑応答の結果を踏まえ、審査員での討議の結果、本論文は学位論文に値すると評価された。