

学位論文 (博士)

Evaluation of the Antiemetic Effect of Premedication Optimized
by Pharmaceutical Support Based on *in vitro* Experiments in
Cisplatin Regimens

(試験管内実験に基づく薬学的介入による前投薬処方適正
化後のシスプラチンレジメンに対する制吐効果の評価)

氏名 尾崎 正和

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 臨床薬理学講座

令和 2 年 10 月

目次

1. 要旨	1
2. 緒言	2
3. 方法	4
(1) 対象診療科および対象患者	4
(2) 調査対象期間	4
(3) 対象レジメン	5
(4) 評価および統計処理	7
(5) 倫理的配慮	10
4. 結果	10
5. 考察	17
6. 謝辞	21
7. 参考文献	22

1. 要旨

シスプラチンは高度催吐リスクに分類される抗がん剤であり、その制吐療法には 5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンに加えアプレピタントまたはホスアプレピタントの使用が推奨される。また、腎機能障害を予防するため補液法が設定されており、補液法にマグネシウムを添加することが提案されている。嚥下機能に障害のある患者においては、制吐療法に注射薬であるホスアプレピタントが用いられる。この際、補液法にマグネシウムが添加されることにより、これら 2 剤による配合変化が生じ制吐効果が減弱する可能性がある。我々は先行研究において、これら 2 剤が接触することによって配合変化を生じ、その結果ホスアプレピタントの力価が低下することを明らかにした。当院では、この力価の低下が明らかになる以前は、シスプラチンを含むレジメンに対してこれらの 2 剤が前投薬として同時投与 (旧レジメン) されていた。そこで、薬学的介入によってこれら 2 剤が接触しない条件 (改訂レジメン) に変更し、それにより制吐効果に有意な差が認められるか後方視的観察研究を実施した。観察対象期間は、旧レジメン群が 2015 年 10 月から 2017 年 9 月までの 2 年間 (n= 89)、改訂レジメン群が 2017 年 10 月から 2019 年 9 月までの 2 年間 (n= 177) とした。旧レジメン群と改訂レジメン群を比較した際、性差 ($P=0.012$)、抗がん剤投与量 ($P=0.006$)、前投薬投与条件の変更 ($P=0.043$) が改訂レジメンにより影響を受けた因子であった。患者の生活の質を落とさないために、前投薬レジメンを適正化したことは必要な薬学的介入であったと言える。

2. 緒言

シスプラチンは高度催吐リスクに分類される抗がん剤であり、その制吐療法には 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンに加えアプレピタントまたはホスアプレピタントの使用が推奨されている。また、シスプラチンは腎障害が問題となることから補液法が設定されている。シスプラチンによる標準的なレジメンでは、シスプラチン投与前および後に適当な輸液をそれぞれ 4 時間以上かけ投与し、さらにシスプラチン自体を 2 時間以上かけて投与する計 10 時間以上を要する治療となる。この点滴時間の短縮を目的に短時間の補液法 (ショートハイドレーション法) が開発された。ショートハイドレーション法が従来の補液法と同様に安全に実施できると報告されていることから^{1,2)}、今後さらに点滴時間の短縮に寄与するショートハイドレーション法が普及することが予想される。また、シスプラチンによる腎障害の予防を目的としたマグネシウム投与に関して以前より研究^{3,4)}が行われており、当院でもシスプラチン投与前の輸液にマグネシウムを添加したレジメンを採用している。本邦において、シスプラチンは非常に多くのがん腫に対して適応を有する薬剤であり、その中には食道がんや頭頸部がんのような経口摂取に障害をきたす疾患も含まれる。過去の研究結果として、ホスアプレピタントの単回注射投与はアプレピタントの 5 日間内服投与と比較して制吐効果は非劣性であると報告されている⁵⁾ことから、経口摂取困難な疾患における高度催吐リスクレジメンに対する制吐薬はホスアプレピタントが選択される。しかし、補液法にマグネシウムを添加したレジメンを採用している場合、ホスアプレピタントの選択により投与経路上でホスアプレピタントとマグネシウムが接触し 2 剤による化学反応が起きる可能性が生じる。ホスアプレピタントのインタビ

ユーフォーム (プロイメンド®点滴静注用 150 mg インタビューフォーム, 小野薬品工業株式会社, 2016 年 3 月改訂 (第 8 版), https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/180188_2391405D1020_1_009_1F.pdf, accessed 4 July 2020) には調製時の注意事項としてホスアプレピタントを 2 価陽イオンを含む溶液で希釈しないよう記載されているが、添付文書にはその記載はない。臨床においては、これら 2 剤が主管と側管を介した投与経路において接触する可能性があるものの接触に関する注意喚起までは行っていない。当院では、嚥下障害に関連するがん腫に対してシスプラチンレジメンを用いる際、ホスアプレピタントとマグネシウムを添加した補液が同時投与されていた期間があったが、これら 2 剤が接触した際に化学反応が起こる可能性は否定できなかった。そのため、我々は高速液体クロマトグラフィーを用いた実験を行い、短時間の接触であっても条件によってはホスアプレピタントの力価が約 40 % も低下することを報告した⁶⁾。この実験結果を基に薬学的介入を行い、当院では 2 剤が接触しないよう投与順序の変更ならびに 2 剤の間に生理食塩液 50 mL を流しルート内洗浄が行えるようにレジメンの改訂を行った。なお、当院で採用しているカテーテルはコヴィディエンジャパン株式会社から供給されているもの (Safe Access™ Infusion Set) であり、インラインフィルターを含めたカテーテルの充填容量は 18.9 mL とされていることから、ルート内洗浄を行うための用量として 50 mL は十分な量である⁶⁾。2017 年 10 月より改訂レジメンでの運用を開始した。ヒト neurokinin 1 (NK₁) 受容体に対するサブスタンス P の結合阻害作用は制吐支持療法において重要な位置付けがされており⁷⁾、制吐作用が正しく発揮されることは医療経済的な観点からも費用対効果の高い治療になると考えられる⁸⁾。しかし、試験管内での研究結果を基にしたこの度のレジメンの改訂が、臨床的に有意な

結果をもたらすかは不明である。そこで、同時投与されていた旧レジメンから薬学的介入によって改訂レジメンへ移行したことによる臨床的な有用性を評価した。

3. 方法

(1) 対象診療科および対象患者

本研究では、経口摂取が困難な患者が多くホスアプレピタントがアプレピタントよりも選択される機会が多いと考えられる食道がんおよび頭頸部がんを診療する当院の消化器外科および耳鼻咽喉科を対象診療科とした。また、連続的な診療記録が確認できる必要があるため入院患者を対象とした。対象となる入院患者は、シスプラチンを含む高度催吐リスクレジメンが施行された際に、補液法にマグネシウムが添加され、制吐前投薬にホスアプレピタントが含まれていたことを条件とした。なお、マグネシウムの用量および投与速度については、各診療科により決定された投与条件のうち最も施行件数が多かったものを対象とした。

(2) 調査対象期間

2017年10月より改訂レジメンの運用を開始していることから、2015年10月から2017年9月までの2年間を旧レジメンの調査対象期間とし、2017年10月から2019年9月までの2年間を改訂レジメンの調査対象期間として後方視的に調査を実施した。なお、調査対象の制吐剤使用に関する追跡期間については、抗がん剤起因性嘔気・嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting : CINV) 症

状の定義⁹⁾は抗がん剤投与後 24 時間以内に発現するものが急性 CINV、抗がん剤投与後 24 時間以降から出現し 2 日から 5 日程度続くものが遅発性 CINV とされていることから、抗がん剤による急性および遅発性 CINV を評価できる期間として抗がん剤投与開始から投与終了後 1 週間までの期間とした。

(3) 対象レジメン

消化器外科病棟における対象レジメンは、食道がんに対してシスプラチンを含む高度催吐リスクレジメンに該当するものとしてフルオロウラシル (fluorouracil : 5-FU) ・シスプラチン (cisplatin : CDDP) 併用療法 (FP 療法) および 5-FU・CDDP・放射線併用療法 (FP-rad 療法) とした。当院での FP 療法は、CDDP が 80 mg/m² で初日に投与され、5-FU は 800 mg/m² で初日から 5 日間投与されるレジメンである。さらに、FP-rad 療法は放射線治療期間中に CDDP が 70 mg/m² で初日に投与され、5-FU は 700 mg/m² で初日から 5 日間投与されるレジメンである。旧レジメンおよび改訂レジメン共に CDDP と 5-FU の投与順序、投与方法は同一である。FP 療法初日に投与されるマグネシウムとホスアプレピタントの投与 (図 1) について、旧レジメンではマグネシウムを添加した補液の側管からホスアプレピタントが投与されていたが、改訂レジメンではマグネシウムを添加した補液の投与終了後に生理食塩液 50 mL を流しルート内洗浄を行い、カテーテル内およびインラインフィルター内を生理食塩液で完全に置換した後にホスアプレピタントが投与された。なお、旧レジメンおよび改訂レジメン共にマグネシウムは硫酸マグネシウム 20 mEq/20 mL を生理食塩液 500 mL で希釈し 3.85 % (v/v) とし 3 時間かけて

点滴静注、ホスアプレピタントは150 mgを生理食塩液100 mLで希釈し最終濃度1.5 mg/mLとし30分かけて点滴静注された。

耳鼻咽喉科病棟における対象レジメンは、頭頸部がんに対してCDDPを含む高度催吐リスクレジメンに該当するものとしてCDDPを用いる化学放射線療法(chemoradiotherapy: CRT)とした。当院でのCRTは放射線治療期間中にCDDPを3週毎(初日、22日目、43日目)に100 mg/m²で合計3回施行するレジメンを採用している。旧レジメンおよび改訂レジメン共にCDDPの投与順序、投与方法は同一である。CDDP投与日である初日、22日目、43日目に投与されるマグネシウムとホスアプレピタントの投与(図2)について、旧レジメンではいくつかの投与条件があったため、そのうち最も症例数が多かった条件を対象とした。対象となった旧レジメンは、硫酸マグネシウム20 mEq/20 mLを生理食塩液1,000 mLで希釈し1.96% (v/v)とし4時間かけて点滴静注、その側管からホスアプレピタント150 mgを生理食塩液250 mLで希釈し最終濃度0.6 mg/mLで30分かけて点滴静注するものであった。一方、改訂レジメンではマグネシウムは旧レジメンと同様に1.96% (v/v)で4時間かけて点滴静注され、次に生理食塩液50 mLを流しルート内洗浄を行いカテーテル内およびインラインフィルター内を生理食塩液で完全に置換を行った。続いて、生理食塩液100 mLで希釈され最終濃度1.5 mg/mLとなったホスアプレピタント150 mgが30分かけて点滴静注された。

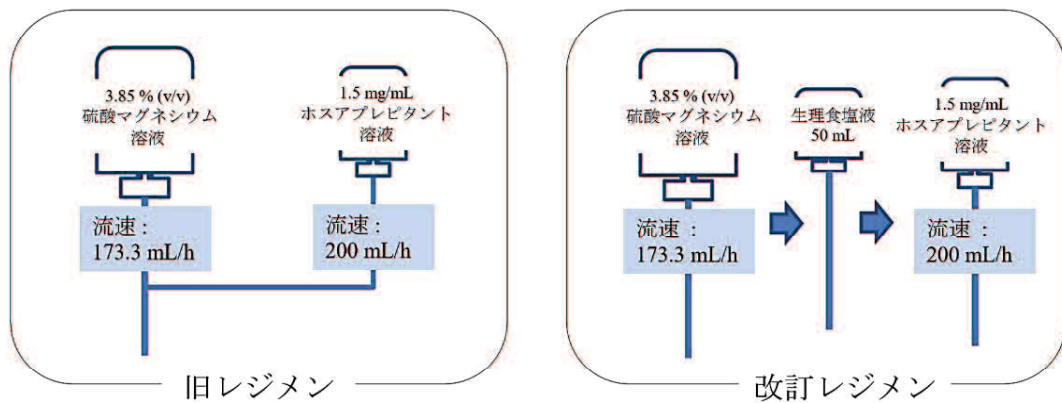


図 1 消化器外科におけるマグネシウムとホスアプレピタントの投与方法

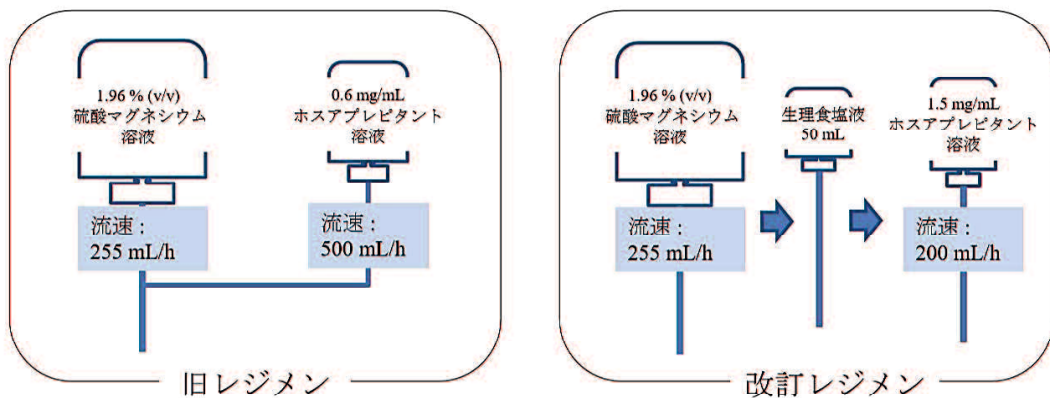


図 2 耳鼻咽喉科におけるマグネシウムとホスアプレピタントの投与方法

(4) 評価および統計処理

本研究の対象診療科である消化器外科および耳鼻咽喉科の入院病棟では、入院期間中に出現した嘔気および嘔吐に対する臨床パスとして、病棟に配置されているメトクロプラミド注射薬を用いる取り決めがされている。なお、当院で採用しているメトクロプラミド注射薬は、1 アンプル中にメ

トクロプラミドを 10 mg 含有するものである。本研究において、対象患者の中にはメトクロプラミドを投与できない禁忌疾患を抱える患者や副作用歴を有する患者などは含まれなかった。CINV の重症度および完全緩解率はこの度の後方視的研究において適した評価指標だと考えられるが、診療記録上には評価指標として扱える記録が十分ではなかったため、CINV の重症度および完全緩解率は評価指標として用いることはできなかった。そのため、各レジメン施行時に制吐効果が不十分の際に使用される制吐剤はメトクロプラミド注射薬となることから、急性 CINV および遅発性 CINV の対象期間となる抗がん剤投与開始から投与終了後 1 週間までの期間にメトクロプラミド注射薬が一度でも使用された症例数を調査し、旧レジメン群と改訂レジメン群における群間差について評価した。また、CINV が出現した際、その症状の程度の差を比較するためにメトクロプラミド注射薬が使用された患者に対するその使用本数についても調査した。患者背景に関しては、性別、年齢、パフォーマンスステータス (performance status : PS)、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR)、血清アルブミン値、血清ナトリウム値、白血球数、血小板数、ヘモグロビン値、レジメン実施件数、抗がん剤投与量、およびペグフィルグラスチム使用件数を調査した。なお、PS は eastern cooperative oncology group (ECOG) による分類 (<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>, accessed 3 May 2020)、eGFR は日本腎臓学会が編集したエビデンスに基づく CKD 診療ガイドラインによる eGFR 区分 (<https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf>, accessed 3 May 2020)、他の検体検査値は common terminology criteria for adverse events version 5.0 (CTCAE v5.0) (http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20190905_v22_1.pdf, accessed 3 May 2020) により分類を行った。消化器外科または耳鼻咽喉科におい

て、旧レジメン群と改訂レジメン群におけるメトクロプラミド注射薬の使用に関する群間差が認められた際は、サブグループ解析を行った。また、CINV の発生には抗がん剤治療の投与サイクル数が関係する可能性があることから、初回治療群と 2 サイクル目以降の治療群に分け遅発性 CINV を対象とした解析も行った。さらに、この度の研究において最も影響を与えたと考えられる対象群において、医療経済評価として 1 人当たりの CINV を抑制する費用効果比 (cost effectiveness ratio : CER) および必要に応じ増分費用効果比 (incremental cost effectiveness ratio : ICER) を算出した。なお、当院で採用している 5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、ホスアプレピタント、メトクロプラミド、および希釈液の薬価はそれぞれ必要投与量当たり Aloxi[®] 0.75 mg が 14,937 円 (2020 年 4 月以降)、Dexamethasone[®] 9.9 mg (1.5 バイアルで計算) が 234 円 (2020 年 4 月以降)、Proemend[®] 150 mg が 13,978 円 (2020 年 4 月以降)、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE 10mg が 57 円 (2020 年 4 月以降)、および大塚生食注 100 mL が 130 円 (2020 年 4 月以降) である。この度のレジメンの改訂により追加された大塚生食注 50 mL の薬価は 124 円 (2020 年 4 月以降) である。なお、看護師の処置に関する人件費については、前投薬の投与やメトクロプラミドの追加投与における 1 作業を行う際、その作業工程には指示簿確認、注射薬調製、およびナースコール対応等が含まれ、合計 15 分程度は要すると考えられることから、厚生労働省による 2019 年における賃金構造基本統計調査結果 (<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003084610>, accessed 14 October 2020) を参考にその費用を 500 円と仮定した。

統計処理を行うための解析ソフトは JMP[®]Pro14 を使用した。患者背景の解析には、Mann-Whitney U-test および Fisher's exact test を用いた。旧レジメン群と改訂レジメン群において、メトクロプラミド

注射薬の使用の有無により分類を行った解析には Fisher's exact test を用いた。また、メトクロプラミド注射薬の使用本数の群間差に関する解析には Mann-Whitney U-test を用いた。なお、メトクロプラミド注射薬の解析においては、抗がん剤投与量が CINV に影響を与える因子となる¹⁰⁾ことから、抗がん剤投与量を通常用量群と減量群に分類したうえで解析を行った。統計学上の有意水準はいずれの解析においても 5%未満とした。

(5) 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、山口大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認（承認番号 H2019-190）を得たものである。

4. 結果

消化器外科の患者背景を表 1 に示す。旧レジメン群と改訂レジメン群において、有意な差が認められたものは eGFR、血清アルブミン、抗がん剤投与量、およびペグフィルグラスチム使用件数 ($P=0.022$ 、 $P=0.009$ 、 $P=0.019$ 、および $P<0.001$) であった。消化器外科におけるメトクロプラミド注射薬の使用結果および抗がん剤投与量減量群の減量率を表 2 に示す。抗がん剤投与量通常用量群においては、メトクロプラミド注射薬を一度でも使用した割合が旧レジメン群において有意に高く ($P=0.043$)、その際の使用本数にも有意な差が見られた ($P=0.013$)。一方、減量群においてはメトクロプラミド注射薬の使用割合および使用本数のいずれにおいても有意な差は認められなかった ($P=0.687$ 、 $P=0.599$)。

旧レジメン群と改訂レジメン群のいずれにおいても、抗がん剤投与量減量群の減量率はおよそ 20 % であり、減量率に有意な差は認められなかった ($P=0.962$)。

耳鼻咽喉科の患者背景を表 3 に示す。旧レジメン群と改訂レジメン群において、有意な差が認められたものはペグフィルグラスチム使用件数 ($P=0.001$) のみであった。耳鼻咽喉科におけるメトクロプラミド注射薬の使用結果および抗がん剤投与量減量群の減量率を表 4 に示す。抗がん剤投与量通常用量群および減量群のいずれにおいても、メトクロプラミド注射薬の使用割合 ($P=1.000$ 、 $P=0.756$) および使用本数 ($P=0.847$ 、 $P=0.486$) に有意な差は見られなかった。また、旧レジメン群と改訂レジメン群のいずれにおいても、抗がん剤投与量減量群の減量率はおよそ 22 % であり、減量率に有意な差は認められなかった ($P=0.390$)。

次に、消化器外科の抗がん剤投与量通常用量群において群間差を認めたことから、この条件において患者背景の比較を行った。単変量解析で $P<0.05$ となった因子は性別 ($P=0.012$)、抗がん剤別レジメン実施件数 ($P=0.006$)、および前投薬別レジメン実施件数 ($P=0.043$) であった (表 5)。

消化器外科における治療サイクル別に分けた遅発性 CINV を対象としたメトクロプラミド注射薬の使用に関する結果を表 6 に示す。抗がん剤投与量通常用量群において、旧レジメン群では 2 サイクル目以降の治療においてメトクロプラミド注射薬の使用割合が有意に高く ($P=0.020$)、その際の使用本数にも有意な差が見られた ($P=0.021$)。一方、他の群ではメトクロプラミド注射薬の使用割合および使用本数のいずれにおいても有意な差は認められなかった。続いて、耳鼻咽喉科における治療サイクル別に分けた遅発性 CINV を対象としたメトクロプラミド注射薬の使用に関する結果を表 7 に示

す。表 4 で示した結果と同様に、いずれの群においてもメトクロプラミド注射薬の使用割合および使用本数に有意な差は認められなかった。

医療経済評価に関して、今回の改訂レジメンにより最も影響を受けた消化器外科通常用量群での 2 サイクル目以降の治療群では、1 レジメン当たりの制吐療法として前投薬レジメン合計薬価 (29,279 円)、看護師による前投薬投与時に発生する 1 作業分の人件費 (500 円)、メトクロプラミド注射薬の追加投与中央値である 6 施用分の薬価および人件費 (3,342 円) の合計となる 33,121 円により旧レジメン群では 9 人中 1 人 (11.1 %) が CINV を抑制できたのに対し、改訂レジメン群では 31 人中 19 人 (61.3 %) が大塚生食注 50 mL の追加 (624 円) によりメトクロプラミド注射薬の追加投与中央値も 3 施用分 (1,671 円) となり、合計 32,074 円により CINV を抑制できた。旧レジメン群の CER は 298,089 円/人、改訂レジメン群の CER は 52,331 円/人であった。一方、ICER については明らかな費用削減を示したことから算出しなかった。

表 1 消化器外科における患者背景

	旧レジメン群 (n = 26)	改訂レジメン群 (n = 80)	P 値
性別 (男/女)	22 / 4	60 / 20	0.422 ^{a)}
年齢 (歳)	66.5 (61.8-74.0)	73.5 (68.0-76.0)	0.072 ^{b)}
PS (0 / 1)	15 / 11	58 / 22	0.222 ^{a)}
eGFR (G1/G2/G3a/G3b)	0 / 16 / 7 / 3	4 / 65 / 10 / 1	0.022* ^{a)}
血清アルブミン値 (WNL/G1/G2)	4 / 22 / 0	33 / 42 / 5	0.009** ^{a)}
血清ナトリウム値 (WNL/G1/G2/G3)	21 / 5 / 0 / 0	66 / 13 / 0 / 1	0.825 ^{a)}
白血球数 (WNL/G1/G2)	25 / 1 / 0	69 / 5 / 6	0.554 ^{a)}
血小板数 (WNL/G1/G2)	20 / 6 / 0	69 / 10 / 1	0.409 ^{a)}
ヘモグロビン値 (WNL/G1/G2/G3)	1 / 20 / 5	18 / 50 / 12	0.079 ^{a)}
レジメン実施件数 (FP/FP-rad)	20 / 6	55 / 25	0.470 ^{a)}
抗がん剤投与量 (通常用量/減量)	14 / 12	64 / 16	0.019* ^{a)}
ペグフィルグラスチム使用件数 (あり/なし)	11 / 15	1 / 79	< 0.001*** ^{a)}

連続尺度は中央値 (四分位範囲) で表記。

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Abbreviations: PS, performance status; eGFR, estimated glomerular filtration rate; WNL, within normal limits; G, grade; FP, fluorouracil/cisplatin combination therapy; FP-rad, fluorouracil/cisplatin/radiation combination therapy.

表 2 消化器外科における抗がん剤投与量別のメクロプラミド注射薬の使用結果および抗がん剤投与量減量群の減量率

	旧レジメン群 (n = 26)	改訂レジメン群 (n = 80)	P 値
通常用量群			
メクロプラミド使用 (あり/なし)	10 / 4	26 / 38	0.043* ^{a)}
メクロプラミド使用本数	6.0 (3.5-14.3)	3.0 (1.8-4.0)	0.013* ^{b)}
減量群			
抗がん剤投与量減量率	24.0 ± 16.9	20.3 ± 9.5	0.962 ^{b)}
メクロプラミド使用 (あり/なし)	3 / 9	6 / 10	0.687 ^{a)}
メクロプラミド使用本数	3.0 (3.0-20.0)	7.0 (3.8-10.3)	0.599 ^{b)}

連続尺度は平均値 ± 標準偏差、または中央値 (四分位範囲) で表記。

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

* $p < 0.05$.

表3 耳鼻咽喉科における患者背景

	旧レジメン群 (n = 63)	改訂レジメン群 (n = 97)	P 値
性別(男/女)	51 / 12	81 / 16	0.677 ^{a)}
年齢(歳)	61.0 (54.0-69.0)	60.0 (54.0-67.0)	0.448 ^{b)}
PS (0 / 1)	48 / 15	62 / 35	0.118 ^{a)}
eGFR (G1/G2/G3a)	22 / 38 / 3	36 / 57 / 4	0.960 ^{a)}
血清アルブミン値 (WNL/G1/G2)	11 / 46 / 6	16 / 74 / 7	0.888 ^{a)}
血清ナトリウム値 (WNL/G1)	53 / 10	77 / 20	0.537 ^{a)}
白血球数 (WNL/G1/G2/G3)	38 / 3 / 17 / 5	60 / 6 / 20 / 11	0.771 ^{a)}
血小板数 (WNL/G1)	52 / 11	82 / 15	0.827 ^{a)}
ヘモグロビン値 (WNL/G1/G2/G3)	12 / 42 / 9 / 0	23 / 63 / 10 / 1	0.785 ^{a)}
抗がん剤投与量(通常用量/減量)	29 / 34	60 / 37	0.053 ^{a)}
ペグフィルグラスチム使用件数(あり/なし)	13 / 50	4 / 93	0.001** ^{a)}

連続尺度は中央値(四分位範囲)で表記。

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

** $p < 0.01$.

Abbreviations: PS, performance status; eGFR, estimated glomerular filtration rate; WNL, within normal limits; G, grade.

表4 耳鼻咽喉科における抗がん剤投与量別のメクロプラミド注射薬の使用結果および抗がん剤投与量減量群の減量率

	旧レジメン群 (n = 63)	改訂レジメン群 (n = 97)	P 値
通常用量群			
メクロプラミド使用(あり/なし)	7 / 22	15 / 45	1.000 ^{a)}
メクロプラミド使用本数	1.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-3.0)	0.847 ^{b)}
減量群			
抗がん剤投与量減量率	22.1 ± 6.9	21.9 ± 9.7	0.390 ^{b)}
メクロプラミド使用(あり/なし)	5 / 29	7 / 30	0.756 ^{a)}
メクロプラミド使用本数	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-4.0)	0.486 ^{b)}

連続尺度は平均値 ± 標準偏差、または中央値(四分位範囲)で表記。

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

表 5 消化器外科の通常用量群におけるメクロプラミド使用に関する背景の比較

	メクロプラミド未使用群 (n = 42)	メクロプラミド使用群 (n = 36)	P 値
性別 (男/女)	38 / 4	24 / 12	0.012* ^{a)}
年齢 (歳)	70.0 (64.0-76.0)	68.5 (64.0-74.0)	0.360 ^{b)}
PS (0 / 1)	35 / 7	25 / 11	0.183 ^{a)}
eGFR (G1/G2/G3a)	0 / 37 / 5	3 / 30 / 3	0.204 ^{a)}
血清アルブミン値 (WNL/G1/G2)	15 / 24 / 3	17 / 17 / 2	0.587 ^{a)}
血清ナトリウム値 (WNL/G1/G2/G3)	37 / 5 / 0 / 0	33 / 2 / 0 / 1	0.336 ^{a)}
白血球数 (WNL/G1/G2)	34 / 3 / 5	34 / 2 / 0	0.124 ^{a)}
血小板数 (WNL/G1)	36 / 6	33 / 3	0.494 ^{a)}
ヘモグロビン値 (WNL/G1/G2/G3)	6 / 32 / 4	10 / 22 / 4	0.285 ^{a)}
レジメン実施件数 (FP/FP-rad)	24 / 18	31 / 5	0.006** ^{a)}
ペグフィルグラスチム使用件数 (あり/なし)	2 / 40	0 / 36	0.497 ^{a)}
レジメン実施件数 (旧/改訂)	4 / 38	10 / 26	0.043* ^{a)}

連続尺度は中央値 (四分位範囲) で表記。

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Abbreviations: PS, performance status; eGFR, estimated glomerular filtration rate; WNL, within normal limits; G, grade; FP, fluorouracil/cisplatin combination therapy; FP-rad, fluorouracil/cisplatin/radiation combination therapy.

表 6 抗がん剤投与量別に分類した消化器外科における治療サイクル別の遅発性CINVを対象としたメトクロプラミド注射薬の使用結果

	旧レジメン群 (n = 26)	改訂レジメン群 (n = 80)	P 値
通常用量群での初回治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	2 / 3	14 / 19	1.000 ^{a)}
メトクロプラミド使用本数	8.0 (1.0-15.0)	2.5 (1.0-3.3)	0.744 ^{b)}
通常用量群での2 サイクル目以降の治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	8 / 1	12 / 19	0.020* ^{a)}
メトクロプラミド使用本数	6.0 (4.0-12.0)	3.0 (1.0-6.3)	0.021* ^{b)}
減量群での初回治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	0 / 4	2 / 4	0.467 ^{a)}
メトクロプラミド使用本数	-	4.0 (3.0-5.0)	-
減量群での2 サイクル目以降の治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	3 / 5	4 / 6	1.000 ^{a)}
メトクロプラミド使用本数	3.0 (3.0-20.0)	8.5 (4.8-10.8)	0.476 ^{b)}

連続尺度は中央値 (四分位範囲) で表記。

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

* $p < 0.05$.

表 7 抗がん剤投与量別に分類した耳鼻咽喉科における治療サイクル別の遅発性CINVを対象としたメトクロプラミド注射薬の使用結果

	旧レジメン群 (n = 63)	改訂レジメン群 (n = 97)	P 値
通常用量群での初回治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	3 / 15	7 / 26	1.000 ^{a)}
メトクロプラミド使用本数	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	0.898 ^{b)}
通常用量群での2 サイクル目以降の治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	4 / 7	4 / 23	0.195 ^{a)}
メトクロプラミド使用本数	3.0 (1.0-5.8)	1.5 (1.0-3.5)	0.539 ^{b)}
減量群での初回治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	0 / 4	0 / 3	-
メトクロプラミド使用本数	-	-	-
減量群での2 サイクル目以降の治療			
メトクロプラミド使用 (あり/なし)	5 / 25	7 / 27	0.757 ^{a)}
メトクロプラミド使用本数	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.5-4.0)	0.906 ^{b)}

連続尺度は中央値 (四分位範囲) で表記。

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

5. 考察

この度のレジメンの改訂により、3.85 % (v/v) 硫酸マグネシウム溶液と 1.5 mg/mL ホスアプレピタント溶液がそれぞれ流速 173.3 mL/h, 200 mL/h で混合していた消化器外科では、通常用量群において有意に制吐効果の改善が確認されたものの、減量群においては制吐効果に差は示されなかった。およそ 20 %の抗がん剤投与量の減量により通常用量群よりも投与量が少なくなった減量群においては、CINV がより軽度になり、配合変化によって低下していた制吐効果は臨床的な差としては現れなかったものとする。これは、サブグループ解析でより抗がん剤投与量の多い FP 群が FP-rad 群よりも CINV を生じやすいという結果が出たこととも一致する。また、治療サイクル別の結果からは、病状の進行やがん化学療法を受ける頻度が CINV の重症度に影響を与える可能性がある。CINV のコントロールは抗がん剤治療を実施する上で重要な因子である¹⁰⁾。レジメン改訂が通常用量群ではメトクロプラミドの使用量減少をもたらしたことから、治療強度を維持し患者の quality of life (QOL) を低下させないためには、消化器外科のレジメンの改訂は有効な薬学的介入であったと言える。消化器外科では旧レジメン群において減量群の割合が有意に高かったが ($P=0.019$)、この背景には eGFR や血清アルブミン、ペグフィルグラスチムの使用件数の差が関係している可能性があり、CINV のコントロール不良が抗がん剤投与量の減量に与えた影響は少ないと考える。特に、抗がん剤投与量の強い減量因子となる好中球減少症および発熱性好中球減少症を予防するペグフィルグラスチム¹¹⁾の使用件数が旧レジメン群では有意に多かった。すなわち、旧レジメン群では好中球数の低下に関して減量が必要となる要因が生じていた可能性がある。

一方、1.96 % (v/v) 硫酸マグネシウム溶液と 0.6 mg/mL ホスアプレピタント溶液がそれぞれ流速 255 mL/h、500 mL/h の条件で混合していた耳鼻咽喉科においては制吐効果に関する有意な差は示されなかった。ペグフィルグラスチムの使用件数には有意な差が見られたが、旧レジメン群における改訂レジメン群に対する抗がん剤投与量の減量の割合に有意な差は示されなかった ($P = 0.053$)。そのため、耳鼻咽喉科において CINV のコントロール不良が抗がん剤投与量の減量要因となる可能性は示されず、旧レジメンの条件であっても臨床的に制吐効果は有意な差が無かった可能性が示された。我々の先行研究⁶⁾において、ホスアプレピタントとマグネシウムは短時間の接触であってもアプレピタントを生成することにより溶液が白濁し、ホスアプレピタントの力価が条件によっては最大で 38.7 % または 7.6 % 低下することを報告した。しかし、各薬剤の希釈条件および投与速度によっては必ずしも臨床的に有意な差を生じないことが明らかとなった。さらに、メトクロプラミド注射薬の使用本数に関する統計学的検定では、投与されなかった患者の情報は含まずに投与された患者の結果のみを比較している。耳鼻咽喉科の投与条件において、配合変化が臨床的な影響を与えない程度であり制吐効果が同等であった場合、統計学的な有意な差の検出は困難であったと考える。点滴時間を短縮できるという利点からは耳鼻咽喉科の旧レジメンは有用な面もあると考えられるが、医薬品の適正使用という観点からは改訂レジメンのように 2 剤が接触しない状況にすることが求められる。これは、抗がん剤などのハイリスク薬剤でさえも血中濃度とその薬効が必ずしも科学的に検証されているわけではない¹³⁻¹⁴⁾ ためである。さらに、本研究では CINV の重症度および完全緩解率が評価できなかったため、CINV に対する忍耐やメトクロプラミド注射薬の使用に対する躊躇により結果が過小評価されている可能

性がある。従って、薬剤の適正使用においては可能な限り本来想定される濃度で薬剤を体内に到達させることが求められる。シスプラチンの補液法ではマグネシウムの添加と同様にショートハイドレーション法にも注目が集まっている。ショートハイドレーション法を行う場合には、各薬剤が適正使用の条件下にあることを確認することが重要である。

消化器外科の通常用量群におけるサブグループ解析からは、性別、FP 療法、および旧レジメンがメトクロプラミド注射薬を必要とする因子であることが示された。これらの条件に該当する患者では、配合変化を解消したレジメンの改訂で本来のホスアプレピタントの効果が期待でき、患者の QOL を保持する可能性が示された。さらに、大学病院の役割は主に急性期治療に焦点を当てているため、本研究では PS が 2 以上に該当する患者はいなかったが、慢性期の患者においては本研究結果による影響をより受けやすい可能性がある。PS が低下した患者に治療強度および催吐性の高い抗がん剤治療が実施される場合、CINV のコントロール不良は治療継続に関わる重要な因子となる¹⁰⁾ ことから、このような配合変化には十分な注意が必要である。特に、女性においては CINV が男性よりも生じやすい¹²⁾ ことが既に報告されている。本研究では、男女間での影響の違いを十分には明らかにできていないが、ホスアプレピタントの配合変化を回避することで CINV の予防に貢献できると考える。また、初日の負荷用量と連日服用により安定した血漿中濃度を有するアプレピタントとは異なり、ホスアプレピタントは血漿中濃度が最高血中濃度から徐々に低下する薬物動態を有する。ホスアプレピタントの単回投与による血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve : AUC) は経口で連日服用するアプレピタントの AUC よりも小さいと推定されるが、薬効はトラフ濃度と NK₁ 受

容体占有率が相関していると考えられている¹⁵⁾。従って、先に述べた配合変化による最高血漿中濃度の低下はホスアプレピタントの遅発期における薬効の発現に対して深刻な障害となる可能性がある。

この度の群間比較において、消化器外科および耳鼻咽喉科ともに旧レジメン群は改訂レジメン群に比べ症例数が少なかった。その理由として、旧レジメン群に該当する期間では、補液法にマグネシウムが追加されたレジメンと追加されていないレジメンの2種が混在し、マグネシウムを含むレジメンが現在ほど普及していなかったことが理由であった。しかし、先行研究において腎障害の予防を目的としてマグネシウムを投与することが提案されている^{3,4)}ことから、補液法へのマグネシウム添加は以前よりも普及してきている。そのため、各施設において投与時間や投与経路などを考慮して現実的に実施可能な対策を講じていく必要がある。

薬物濃度の低下は薬効の減弱だけではなく、それを補うための追加の投薬も必要となり、連鎖的に大きな医療経済的な損失を招く。改訂レジメンでは有意にメトクロプラミド注射薬の使用本数の減少に寄与し、旧レジメン群と比較し制吐効果が高く費用も削減できたことから費用対効果に優れていることを示している。本邦では2011年12月からホスアプレピタントの販売が開始され、我々が高速液体クロマトグラフィーを用いた先行研究⁶⁾を発表した2019年までに8年が経過していた。厚生労働省が2020年4月1日時点で指定しているがん診療連携拠点病院等は、がん診療連携拠点病院が402施設（都道府県がん診療連携拠点病院51施設、高度型地域がん診療連携拠点病院47施設、地域がん診療連携拠点病院275施設、特例型地域がん診療連携拠点病院26施設、特定領域がん診療連携拠点病院1施設、国立がん研究センター2施設）、地域がん診療病院が45施設である（<https://www.mh>

lw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin.html, accessed 13 September 2020)。

がん医療を提供するこれらの施設において、当院と同様の状況が発生していたかどうかは明らかではないが、シスプラチンの補液法にマグネシウムの添加を既に導入している施設だけでなく、今後予定している施設においても本研究結果は有用なデータとなる可能性がある。今回の調査結果から、試験管内での研究結果を基にしたこの度のレジメンの改訂は、臨床的に有用な結果をもたらしたものと考える。

6. 謝辞

博士課程研究に際し、ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座 古川裕之 前教授、幸田恭治 准教授、北原隆志 教授に深謝いたします。

7. 参考文献

- 1) Lavolé A, Danel S, Baudrin L, Gounant V, Ruppert AM, Epaud C, Belmont L, Rosencher L, Cadranel J, Milleron B. Routine administration of a single dose of cisplatin ≥ 75 mg/m² after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. *Bull. Cancer*, **99**, 43–48 (2012).
- 2) Horinouchi H, Kubota K, Itani H, Taniyama TK, Nakamichi S, Wakui H, Kanda S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Tamura T. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **43**, 1105–1109 (2013).
- 3) Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur. J. Cancer*, **44**, 2608–2614 (2008).
- 4) Solanki MH, Chatterjee PK, Xue X, Gupta M, Rosales I, Yeboah MM, Kohn N, Metz CN. Magnesium protects against cisplatin-induced acute kidney injury without compromising cisplatin-mediated killing of an ovarian tumor xenograft in mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **309**, 35–47 (2015).
- 5) Ando Y, Hayashi T, Ito K, Suzuki E, Mine N, Miyamoto A, Oya M, Matsuda H, Isaji A, Nakanishi T, Imaizumi K, Shibata T, Okada T, Sakurai K, Naito K, Uyama I, Kawada K, Takahashi H, Yamada S. Comparison between 5-day aprepitant and single-dose fosaprepitant meglumine for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*, **24**, 871–878 (2016).
- 6) Ozaki M, Kouda K, Furukawa H, Kitahara T. Determination of compatibility of fosaprepitant dimeglumine

and magnesium sulfate injections by high-performance liquid chromatography. *Bull. Yamaguchi Med. Sch.*, **66**, 45–51 (2019).

7) Kashiwa M, Matsushita R. Comparative cost-utility analysis between aprepitant- and fosaprepitant-containing regimens to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy in Japan. *Clin. Ther.*, **41**, 929–942 (2019).

8) Furukawa N, Kawaguchi R, Kobayashi H. Use of high-dose cisplatin with aprepitant in an outpatient setting. *Eur. J. Cancer Care*, **21**, 436–441 (2012).

9) Hsieh RK, Chan A, Kim HK, Yu S, Kim JG, Lee MA, Dalén J, Jung H, Liu YP, Burke TA, Keefe DM. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Support Care Cancer*, **23**, 263–272 (2015).

10) Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, Nakashoji A, Maeda H, Seki T, Takahashi M, Takano T, Abe T, Kitagawa Y. Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and network meta-analysis. *Oncologist*, **24**, 347–357 (2019).

11) Yokokawa T, Suzuki K, Sugisaki T, Kobayashi K, Shouji D, Watanabe H, Kawakami K, Takiguchi T, Aoyama T, Kobayashi K, Takahashi S, Ito Y, Ohno S, Hama T. Impact of primary pegfilgrastim prophylaxis on relative dose intensity in neoadjuvant/adjuvant FEC-100 chemotherapy. *Anticancer Res.*, **40**, 915–921 (2020).

12) Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents.

J. Support Oncol., **1**, 89–103 (2003).

13) Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, Astier A, Chatelut E. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. *Eur. J. Cancer*, **50**, 2010–2019 (2014).

14) Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, Veal G, Astier A. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies. *Eur. J. Cancer*, **50**, 2020–2036 (2014).

15) Lasseeter KC, Gambale J, Jin B, Bergman A, Constanzer M, Dru J, Han TH, Majumdar A, Evans JK, Murphy MG. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **47**, 834-840 (2007).