



Interindividual variations in aprepitant plasma pharmacokinetics in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy for the first time

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-04-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 本橋, 慎也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2692

博士(医学) 本橋 慎也

論文題目

Interindividual variations in aprepitant plasma pharmacokinetics in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy for the first time

(シスプラチンベースの初回化学療法を受けるがん患者でのアプレピタントの血漿中薬物動態の
個体差)

論文の内容の要旨

[はじめに]

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、脳内NK₁受容体に結合することで化学療法誘発の悪心・嘔吐に対して制吐効果を示す。アプレピタントの経口クリアランスに影響を及ぼす因子として、体重、ALT、尿素窒素 (BUN)、および年齢を挙げた母集団解析の研究は要因の線形性を検討したものではなく、アプレピタントの血漿中薬物動態は十分には明らかにされていない。アプレピタントはチトクロム P450 (CYP) 3A4 で主に代謝される。CYP3A5 は CYP3A で代謝される薬物の消失過程における個体差発現の最も重要な因子であり、アプレピタントの血漿中薬物動態が CYP3A5 の遺伝子変異に影響を受ける可能性がある。本研究では、がん患者においてアプレピタントの血漿中薬物動態特性を調べ、その変動要因を明らかにした。

[患者ならびに方法]

浜松医科大学医学部附属病院に入院しておりシスプラチンベースの初回化学療法を受けた 44 名の日本人がん患者で、1 日目に 125 mg、2、3 日目に 80 mg のアプレピタントを経口投与された患者を対象とした。なお、本研究は浜松医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認に基づき、全ての患者に十分な説明を行い、患者の自由意思に基づく文書による同意を得た上で実施した。

1 日目のアプレピタント内服後、24 (2 日目内服前)、72、および 120 時間に採血を行った。固相抽出法によりサンプル調製した後、血漿中アプレピタント濃度を high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry 法にて測定した。この 3 点の採血から線形台形法を用い、1 日目の内服から 120 時間までのアプレピタントの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC₀₋₁₂₀) を算出した。CYP3A5*3 の遺伝子変異を polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism 法により解析した。

体重と実測 AUC₀₋₁₂₀ の関係、および肝機能 (総ビリルビン (T-Bil)、AST、ALT、γ-GTP、血清アルブミン (Alb))、腎機能 (BUN、血清クレアチニン (Cre))、年齢と投与量補正 AUC₀₋₁₂₀ の関係を、ピアソンの相関検定で調べた。性別および CYP3A5*3 と投与量補正 AUC₀₋₁₂₀ の関係をマン・ホイットニーU 検定で分析した。これら 10 個の因子 (T-Bil、AST、ALT、γ-GTP、Alb、BUN、Cre、年齢、性別、および CYP3A5*3) が投与量補正 AUC₀₋₁₂₀ へ及ぼす影響をステップワイズ重回帰分析で評価した。全ての統計解析は SPSS 15.0J ソフトウェアを用い、統計的有意水準は $P < 0.05$ に設定した。

[結果]

対象は44名(男性34名、女性10名)であり年齢中央値は64歳であった。肝機能および腎機能の臨床検査値異常は認められなかった。最も多い化学療法レジメンはシスプラチンと放射線の併用療法(48%)であった。アプレピタントの実測 AUC_{0-120} の中央値と四分位範囲は73,215と55,518-91,121 ng·h/mLであった。単変量解析の結果、投与量補正 AUC_{0-120} は、T-Bil および Alb と相関が認められた(それぞれ $r=0.454$ 、 $P<0.01$ および $r=0.287$ 、 $P=0.059$) が、その他7個の因子との相関は認められなかった。CYP3A5*3 アレル頻度は79.5%であり、CYP3A5*3/*3 は30名(68.2%)であった。性別および CYP3A5*3 が投与量補正 AUC_{0-120} に及ぼす影響は認められなかった。重回帰分析の結果、投与量補正 AUC_{0-120} は T-Bil のみと有意な関係が認められた($P<0.01$)。

[考察]

アプレピタントの血漿中薬物動態は、シスプラチンベースの初回化学療法を受けたがん患者の間で大きく異なること、および単変量と多変量の解析から T-Bil により有意な影響を受けることが示された。T-Bil が上昇した場合の血漿中アプレピタント曝露量の増加は、アプレピタントの吸収増加や排泄減少により起こる可能性が考えられた。T-Bil が正常範囲内でアプレピタントの体内動態に有意な影響を及ぼしており、この寄与は大きいことも示唆された。Alb は単変量解析では投与量補正 AUC_{0-120} と相関傾向を示したが、多変量解析では有意な関係は認められなかった。これは T-Bil と Alb に共線性があったためと考えられる。既報の体重、ALT、BUN、および年齢が本研究では影響因子として検出されなかった理由として、体重は本研究の範囲が既報よりも狭かったこと、ALT は AST、 γ -GTP と共に肝機能以外に酸化ストレスや糖尿病などでも変動するため、アプレピタントの体内動態に影響を及ぼす特異的なマーカーとは考えにくいこと、BUN はアプレピタントが腎排泄よりも肝代謝で消失するため、Cre と共にアプレピタントの体内動態に及ぼす影響は小さいと考えられること、年齢に関係なく対象患者の肝機能および腎機能は正常であり、年齢がアプレピタントの体内動態に及ぼす影響は小さいと考えられることが挙げられる。性別は既報と同じくアプレピタントの体内動態へ影響を及ぼさないことが確認された。CYP3A5 を発現していない CYP3A5*3/*3 群の投与量補正 AUC_{0-120} が活性のある*1/*1+*1/*3 群と同程度であり、CYP3A5 はアプレピタントの代謝過程において律速酵素ではないことが示唆された。

放射線療法がアプレピタントの体内動態へ及ぼす影響は、本研究の照射部位が腹部以外であるため小さいことが推察された。化学療法とその後の臨床検査値変化がアプレピタントの体内動態へ及ぼす影響に関しては、対象患者数および化学療法レジメン数が少ないことから判断が難しく、さらなる研究の必要性が示唆された。

[結論]

シスプラチンベースの初回化学療法を受けるがん患者ではアプレピタントの血漿中薬物動態に個体間変動が認められ、その要因として T-Bil の変動が挙げられた。T-Bil が上昇している患者では血漿中のアプレピタント濃度が過度に上昇するおそれがある。消化器疾患や肝機能および腎機能の異常がない患者において得られたこの結果は、アプレピタントの体内動態の多様性に関して重要な情報であると考えられる。