HamaMed-Repository

浜松医科大学学術機関リポジトリ

浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

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）

論文審査の結果の要旨

ニューロキニン1 (NK_1) 受容体の拮抗薬であるアプレピタントは、脳内 NK_1 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が、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。申請者は、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、その変動要因を検討した。

対象は浜松医科大学医学部附属病院でシスプラチンベースの初回化学療法を受けた日本人がん患者 44 名 (男性 34 名、女性 10 名) 、年齢中央値は 64 歳。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。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後、1 日目のアプレピタント内服後、24、72、および 120 時間に採血を行った。血漿中アプレピタント濃度は 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 ($AUC_{0\text{-}120}$) を算出した。体重と実測 $AUC_{0\text{-}120}$ の関係、および各検査値、年齢と投与量補正 $AUC_{0\text{-}120}$ の関係は、ピアソンの相関検定により、性別および CYP3A5*3 と投与量補正 $AUC_{0\text{-}120}$ の関係をマン・ホイットニー*U* 検定により解析し、選択した 10 個の因子が投与量補正 $AUC_{0\text{-}120}$ へ及ぼす影響をステップワイズ重回帰分析で評価した。アプレピタントの実測 $AUC_{0\text{-}120}$ の中央値と四分位範囲は 73,215 と 55,518〜91,121 ngh/mL であった。単変量解析の結果、投与量補正 $AUC_{0\text{-}120}$ は、総ビリルビンおよびアルブミンと相関が認められた。性別および CYP3A5*3 が投与量補正 $AUC_{0\text{-}120}$ 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 $AUC_{0\text{-}120}$ は総ビリルビンのみと有意な関係が認められた。本研究では、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、その要因として総ビリルビンの変動が挙げられた。審査委員会は、アプレピタントの血漿中薬物動態特性を調べ、その変動要因として総ビリルビンとの関係を明らかにした事を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　主査　　大西 一功

副査　　梅村 和夫　　副査　　古田 隆久