

表2 Preeclampsia 重症度別の妊娠中期 (17~28週: stage 1), 後期 (preeclampsia 発症の3週間以内: stage 2), preeclampsia 発症後 (endpoint) における Cell-free-fetal DNA 量

	stage 1		stage 2		endpoint	
	N	mean f-DNA GE/ml	N	mean f-DNA GE/ml	N	mean f-DNA GE/ml
Controls	137	16±6	112	75±12	24	114±47
Cases	138	36±6 [‡]	41	176±19 [†]	24	232±42 [§]
軽症 PE	92	35±7	28	135±32	27	234±50
重症 PE	46	36±10	13	270±46 [‡]	14	216±44

PE: Preeclampsia. GE: Genome-equivalents [‡]p<0.001 [†]p<0.01 [‡]p<0.05 [§]p<0.0001
(文献10より一部改変)

うると報告している。また、妊娠中はプラスミノーゲンアクティベーターインヒビター (PAI)が増加しているため、線溶系の活性は通常低下している。PIHでは血管内皮機能障害のため、PAI-1がPAI-2に比べて増加している。Chapellら⁶⁾は、PAI-1とPAI-2の比によって、PIH発症のハイリスク群を予知しようと報告している。また、血小板の活性化を把握することによるPIH早期発見の試みとして、Konijnenbergら⁷⁾は妊娠13~20週の妊婦を対象として血小板膜上の接着分子の発現を用いた prospective studyを行っており、なかでもCD63の発現は早期発見に有用であると報告している。

VI. サイトカイン

PIHにおいては子宮らせん動脈の病理組織学的変化や攣縮に伴う子宮胎盤血流量の減少によって、胎盤に酸化ストレスが生じ、それによって様々なサイトカインが反応性に産生されると考えられている。これらは胎盤局所の血管内皮や白血球、マクロファージ、リンパ球から産生される。炎症性サイトカインが産生され、それらが母体に作用して白血球の活性化および血管内皮細胞障害を引き起こし、PIHの病態形成に関与していると推測されている。

TNF- α をはじめとする多くのサイトカイン濃度がPIHでは上昇していることが報告されているが、PIHの発症予知に十分に有用である

とのデータはいまだ報告されていない⁸⁾⁹⁾。

VII. 胎盤由来のホルモン、タンパク質

胎盤の虚血によって生じる炎症反応のカスケードにより、胎盤からは様々なタンパク質が産生されており、それらはPIHの予知に有用である可能性がある。PIHでは正常妊娠と比較して、CRH (Corticotrophin releasing hormone) やhCG、アクチビンA、インヒビンAなどが上昇していることが報告されている。

VIII. 胎児 DNA

母体血中の胎児DNAは、PIHの発症予知に有用であることが報告されている。血管内皮細胞の活性化と炎症が同時に起こり、胎児成分が母体血中に流入する。Leveineら¹⁰⁾は、妊娠初期の胎児DNAはPIHの発症予知に有用であると報告している (表2)。

IX. 子宮動脈血流速度波形

妊娠初期には子宮動脈血流速度波形で末梢血管における血管抵抗の存在を示す切れ込み (ノッチ) が拡張期の早期にみられるが、この波形は妊娠経過とともに変化し、通常胎盤側の血管抵抗が低下する妊娠20週頃にはノッチはほぼ消失する。PIHなど血管抵抗が上昇してい

表3 子宮動脈血流速度波形と妊娠高血圧症候群

	妊娠高血圧症候群あり	妊娠高血圧症候群なし	計
両側性ノッチあり	11 (22.5%)	29 (77.5%)	40
両側性ノッチなし	4 (2.7%)	144 (97.3%)	148
計	15	173	188

p<0.05

表4 Preeclampsia 群における M235T 多型と T235 アレルの頻度およびその他の PIH 群、対照群との比較

診断	No.	遺伝子型				T235 アレルの頻度	
		MM	MT	TT	χ^2 (p)	q	χ^2 (p)
初産 preeclampsia	41	3	23	15		0.65	
その他の PIH	108	33	55	20	10.9 (0.0042)	0.44	10.1 (0.0015)
高リスク対照	93	34	37	22	12.2 (0.0022)	0.44	10.1 (0.0015)
低リスク対照	478	177	220	81	18.3 (0.0001)	0.40	18.9 (0.0001)

(文献 12 より一部改変)

る病態では、ノッチが消失しない例が存在し、これは子宮血管抵抗の増大をよく反映していると考えられる。特に両側性ノッチの存在は妊娠高血圧腎症と強く関連することが報告されている¹¹⁾。現時点では、PIHを発症しやすい高リスク群の一部を子宮動脈血流速度波形を用いて同定可能である。

当科では、合併症妊娠、既往妊娠で産科合併症を生じた例などPIHのハイリスク症例を多く管理しているが、妊娠初期より一貫して当科で妊娠管理した症例について、妊娠19~21週での両側性ノッチとPIHとの関連を検討した。両側性ノッチがみられた場合、40例中11例(22.5%)に妊娠高血圧症候群を発症していたのに対し、両側性ノッチがみられなかった場合には148例中144例(97.3%)でPIHは発症しておらず、両側性ノッチとPIHには有意な関連が認められた。また、両側性ノッチが認められなかった148例のうち、最終的にPIHになったのはわずかに4例(2.7%)であり、いずれも軽症の妊娠高血圧であった。また、妊娠高血圧腎症において、両側性ノッチの有無によりその発症週数、重症例の頻度が異なるか検討したが、

表5 MTHFR 遺伝子多型と妊娠高血圧症候群

	T/T	C/C+C/T	計
妊娠高血圧症候群	25 (24.0%)	79 (76.0%)	104
対照	29 (13.0%)	190 (87.0%)	219
計	54	269	323

p<0.05

両側性ノッチがみられる場合、妊娠高血圧腎症がより早期に発症し(29.9週 vs 32.6週, p<0.05)、重症例がより高頻度であった(68% vs 47%, p<0.05)。このように、ハイリスク群においては、両側性ノッチはPIHの発症および重症化の予知に有用な検査であると思われる。

X. 遺伝子多型

PIHは家族内発症しやすいことが知られており、従来より遺伝因子の関与が指摘されていた。現在ではPIHの発症に遺伝的素因が関与していることに疑う余地はない。HLAとの関連を示唆する報告もみられたが、現在では否定的である。最初に遺伝子変異とPIHとの関連

表6 MTHFR 遺伝子多型と子宮動脈両側性ノッチによる重症妊娠
 高血圧腎症の発症予測

	odds ratio	95% CI
MTHFR 遺伝子多型 T/T	2.1	0.9~5.5
両側性ノッチ	7.8	2.0~27.9
MTHFR 遺伝子多型 T/T+両側性ノッチ	8.2	3.0~33.3

を報告したのは Ward ら¹²⁾であり、アンジオテンシノーゲン遺伝子の 235 番目のアミノ酸がメチオニンからスレオニンに変異している多型 (M235T) 変異について検討し、変異型である T235 アレル頻度と PIH の間に有意な関連を認めた。しかしながら、この結果に否定的な報告もみられている。その後これまでに、多くの単一遺伝子変異と PIH との関連が検討されてきたが、PIH の発症、重症化の予知に有効であるとの合意を得られたものはいまだにみられていない。

本教室でも、日本人において PIH との関連が報告されている MTHFR 遺伝子多型について検討した。MTHFR は葉酸の代謝に関与する酵素の一つであり、MTHFR 遺伝子の 677 番目の塩基がシトシン (C) からチミン (T) に変化する場合があり、MTHFR 遺伝子多型は、心血管疾患から胎児の神経管閉鎖障害まで、様々な疾患との関連が報告されている。MTHFR 遺伝子多型のうち MTHFR の酵素活性が低い 677TT 型では、葉酸欠乏による血漿総ホモシステイン値の上昇が顕著であることが判明している¹³⁾。わが国における T/T の頻度は約 15% と報告されている¹⁴⁾。対照群では MTHFR 遺伝子多型の変異型ホモである T/T は 219 例中 29 例 (13%) であったが、PIH では 104 例中 25 例 (24%) と T/T が有意に高率でみられた。また、対象を妊娠高血圧腎症に限って検討すると、軽症群では T/T の頻度が 23 例中 18 例 (11.6%) であり、対照群 (219 例中 29 例, 13%) と差はなかったのに対し、重症群では 46 例中 15 例 (32.7%) であり、T/T の頻度が有意に高率であった。また、重症妊娠高血圧腎症の発症

予測に、MTHFR 遺伝子 C677T 多型 TT と両側性ノッチの有無が有用か否かをロジスティック回帰分析して検討したところ、MTHFR 遺伝子 C677T 多型 TT と両側性ノッチともに重症妊娠高血圧腎症発症のオッズ比は高値であったが、特に双方をともに有していた場合、オッズ比は 8.2 と最も上昇していた。このように、現時点では単一の遺伝子多型では発症予測は困難であるが、できる限り多数の候補遺伝子について遺伝子多型を調べることで、および子宮動脈血流速度波形など前述してきた他の予知因子と組み合わせて評価することで、PIH の発症、重症化の予測が可能になる可能性があると考えられる。

おわりに

PIH の発症および重症化の予知に有用性が報告されている種々の方法について概説した。これまでに様々な検査法が検討されてきているが、いまだ確定的なものは存在していない。現時点では、単一の検査法に頼るよりも、異なった視点からの複数の検査法を組み合わせることで、PIH の発症および重症化の予測が可能になることが期待される。また、母体血中胎児 DNA と PIH の関連など、新しい知見も報告されており、今後のさらなる発展が期待されよう。

文 献

- 1) Villar MA, Shibai BM : Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or

- diastolic blood pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol*, **160** : 419-423, 1989.
- 2) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M : World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, **104** : 1367-1391, 2004.
 - 3) Jacobson SL, Imhof R, Manning N, et al : The value of Doppler assessment of uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, **162** : 110, 1990.
 - 4) Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, et al : Maternal plasma cellular fibronectin concentration in normal and preeclamptic pregnancies : A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **187** : 595-601, 2002.
 - 5) Ahmed Y, van Iddekinge B, Paul C, et al : Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, **100** : 216-220, 1993.
 - 6) Chappel LC, Seed PT, Briley A, et al : A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **187** : 127-136, 2002.
 - 7) Konijnenberg A, van der post JA, Albano JD, et al : Can flow cytometric detection of platelet activation early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia? A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, **177** : 434-442, 1997.
 - 8) Savvidou MD, Lees CC, Parra M : Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, **109** : 297-301, 2002.
 - 9) Takacs P, Green KL, Nikaeo A, et al : Increased vascular endothelial cell production of interleukin-6 in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **188** : 740-744, 2003.
 - 10) Levine R, Qian C, LeShane E, et al : Two-stage elevation of cell free DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **190** : 707-713, 2004.
 - 11) 大口昭英, 水上尚典, 佐藤郁夫 : 妊娠中毒症発症の予知—子宮動脈血流速度波形による—. *産婦の世界*, **51** : 925-929, 1999.
 - 12) Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, et al : A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*, **4** : 59-61, 1993.
 - 13) 浜島伸之 : 神経管閉鎖障害 : 葉酸欠乏と MTHFR 遺伝子多型 : *Brain and Spinal Cord*, **13**(3) : 1-3, 2006.
 - 14) Murakami S, Matsubara S, Saito M, et al : The relation between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*, **27**(6) : 349-352, 2001.

癌と化学療法

VOL.35(2008)

婦人科癌化学療法時の悪心・嘔吐に対する
インジセトロン塩酸塩の有効性および安全性

牛嶋 公生 和氣 徳夫 小林 裕明 蜂須賀 徹 土岐 尚之
増崎 英明 小寺 宏平 瓦林達比古 江 本 精 嘉村 敏治

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

婦人科癌化学療法時の悪心・嘔吐に対する インジセトロン塩酸塩の有効性および安全性

牛嶋 公生^{*1} 和氣 徳夫^{*2} 小林 裕明^{*2} 蜂須賀 徹^{*3} 土岐 尚之^{*3}
増崎 英明^{*4} 小寺 宏平^{*4} 瓦林達比古^{*5} 江本 精^{*5} 嘉村 敏治^{*1}

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(7): 1169-1173, July, 2008]

The Efficacy and Safety of Indisetrone Hydrochloride for the Management of Nausea/Vomiting Caused by Chemotherapy for Gynecologic Cancer: Kimio Ushijima^{*1}, Norio Wake^{*2}, Hiroaki Kobayashi^{*2}, Toru Hachisuga^{*3}, Naoyuki Toki^{*3}, Hideaki Masuzaki^{*4}, Kohei Kotera^{*4}, Tatsuhiko Kawarabayashi^{*5}, Makoto Emoto^{*5}, Toshiharu Kamura^{*1} (^{*1}Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, ^{*2}Dept. of Gynecology and Obstetrics Graduate School of Medical Sciences Kyushu University, ^{*3}Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, ^{*4}Dept. of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine, ^{*5}Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fukuoka University)

Summary

This clinical trial was designed to evaluate the efficacy and safety of indisetrone hydrochloride an oral 5-HT₃ receptor antagonist, for the management of nausea/vomiting caused by chemotherapy for gynecologic cancer with paclitaxel/carboplatin or docetaxel/carboplatin.

Indisetrone hydrochloride (8 mg) was administered orally to 46 gynecologic cancer patients at 0.5 hours before administration of the above chemotherapy agents. Number of patients who showed nausea or vomiting for 24 hours was counted. The complete vomiting inhibition rate at 24 hours after chemotherapy was 89.1% (41/46), and nausea inhibition rate was 71.7% (33/46). No serious adverse events were observed. These findings indicate that prophylactic administration of indisetrone hydrochloride is safe and useful for inhibition of nausea/vomiting caused by cancer chemotherapy. **Key words:** Indisetrone hydrochloride, Oral 5-HT₃ receptor antagonist, Nausea, Vomiting, Gynecologic cancer (Received Apr. 21, 2008/Accepted May 29, 2008)

要旨 新しい5-HT₃受容体拮抗型制吐剤であるインジセトロン塩酸塩(シンセロン®錠8mg)のタキサン、プラチナ併用化学療法時の有効性、安全性を検討する多施設共同第Ⅱ相試験を行った。対象はバクリタキセルもしくはドセタキセルとカルボプラチン併用化学療法を行う婦人科悪性腫瘍患者46名で、抗癌剤投与開始前30分にシンセロン®錠8mgを1回経口投与し、以後24時間の悪心・嘔吐回数を6時間ごとに調査した。主要評価項目として、悪心・嘔吐の発現しなかった症例の割合を完全悪心、嘔吐抑制率として算出した。

シンセロン®錠8mgの予防的投与により、治療開始後24時間の完全嘔吐抑制率は89.1%、完全悪心抑制率は71.7%と良好な結果であり、重篤な副作用は認められず、本薬剤のタキサン、プラチナ併用化学療法時の悪心嘔吐に対する有効性、安全性が示された。

はじめに

抗悪性腫瘍剤による副作用のなかで悪心・嘔吐は発現頻度が高く、身体的・精神的にも患者に苦痛を与え、治

療の継続に支障を来す障害の一つである。近年、化学療法時の急性期の悪心・嘔吐には5-HT₃受容体拮抗型制吐剤が有用であり、婦人科癌の化学療法時にも頻用されている。しかし、多くの5-HT₃受容体拮抗型制吐剤はシ

^{*2} 九州大学大学院医学研究院・生殖病態生理学

^{*3} 産業医科大学・産科婦人科

^{*4} 長崎大学医学部・産婦人科

^{*5} 福岡大学医学部・産婦人科

スプラチンを投与する患者を対象に評価が行われており、卵巣癌をはじめとする化学療法で最も汎用されているパクリタキセル+カルボプラチン (TC) 療法やドセタキセル+カルボプラチン (DC) 療法のカルボプラチンとタキサン系薬剤を対象とした臨床試験は報告がない。

2006年のASCO (American Society of Clinical Oncology) の悪心・嘔吐ガイドラインでは、タキサン系は低度リスクに分類され、カルボプラチンは中等度リスクに分類されている¹⁾。TC療法、DC療法ともカルボプラチンを含む治療のため、悪心・嘔吐の予防としては5-HT₃受容体拮抗型制吐剤とデキサメタゾンの投与が推奨され、またaprepitant (本邦未承認のNK₁受容体拮抗剤)の投与も推奨されている。特に5-HT₃受容体拮抗型制吐剤については、経口剤の有効性と安全性は注射剤と同等であるため、経口剤が推奨されている。

インジセトロン塩酸塩 (商品名: シンセロン[®]錠 8mg) は、新規のジアザピシクロアミン誘導体であり、経口剤の5-HT₃受容体拮抗型制吐剤である²⁾。本剤は5-HT₃受容体拮抗作用に加えて、5-HT₄受容体にも拮抗作用を示すという薬理学的特徴を有しており、従来の5-HT₃受容体拮抗型制吐剤に比べてより高い有効性が示唆されている³⁾。

以上の背景から、婦人科癌の化学療法時の適切な制吐療法を探索するため、経口剤であるインジセトロン塩酸塩の婦人科癌化学療法時における悪心・嘔吐に対する有効性、安全性を検討することを目的として本臨床試験を実施した。

1. 対象と方法

1. 対象

本試験は、パクリタキセル+カルボプラチン療法 (TC療法) またはドセタキセル+カルボプラチン療法 (DC療法) が施行される婦人科癌を有する症例のうち、以下の基準を満たすものを対象とした。

- ① 年齢: 20歳以上 80歳以下
- ② 入院・外来は問わない
- ③ 抗悪性腫瘍剤の投与量は問わない
- ④ 各薬剤の禁忌に該当しない症例

また、下記の除外基準のうちいずれかに該当する症例を対象から除外した。

- ① インジセトロン塩酸塩投与前 24時間以内に悪心、嘔吐 (嘔吐反射を含む) が発現した症例
- ② 脳転移、髄膜浸潤、てんかん、活動期の消化性潰瘍等の嘔吐を誘発しやすい疾患を合併している症例
- ③ 消化管通過障害により悪心、嘔吐 (嘔吐反射を含む) が発現している症例

- ④ 試験期間中に放射線療法を予定している症例
- ⑤ 肝臓、腎臓または心臓に重篤な機能障害を有している症例
- ⑥ 妊婦または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例
- ⑦ 薬剤過敏症の既往歴のある症例
- ⑧ 他の臨床試験 (あらゆる領域の未承認薬を含む) に参加中の症例
- ⑨ 今回の試験開始前 1か月以内に、治験薬 (あらゆる領域の未承認薬) が投与された症例、あるいは前回の臨床試験が今回の試験開始の1か月以上前でも治験薬による副作用の影響が持ち越されている症例
- ⑩ 試験責任医師または試験分担医師が試験の対象として不適当と判断した症例

2. 方法

1) 投与方法

インジセトロン塩酸塩を抗悪性腫瘍剤投与 30分~2時間前に 8mg (1錠) 経口投与し、抗悪性腫瘍剤投与後 24時間を試験期間とした。1症例当たり 1コースの化学療法をもって試験の評価を行った。

2) 併用薬剤

インジセトロン塩酸塩投与前日から試験期間終了まで薬効評価に影響を及ぼす他の 5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の併用は原則禁止した。ただし、インジセトロン塩酸塩の効果が不十分で救済を必要とする場合は可とした。

その他の併用薬については、タキサン系薬剤の抗アレルギーもしくは浮腫予防に用いられる副腎皮質ステロイド製剤は従来どおり使用して差し支えないこととし、合併症等に対する治療薬は用法・用量を変更しない限り継続することができることとした。

3. 評価

1) 完全嘔吐抑制率

最初の抗悪性腫瘍剤投与開始後 24時間において嘔吐の発現の有無を 6時間ごとに調査し、まったく嘔吐の発現しなかった症例数の割合で評価した。

2) 完全悪心抑制率

最初の抗悪性腫瘍剤投与開始後 24時間において悪心の発現の有無を 6時間ごとに調査し、悪心の発現しなかった症例数の割合で評価した。

1)、2)の項目については、全症例、TC療法・DC療法別、および合併症の有無で検討した。

3) 安全度

主治医の判断において、インジセトロン塩酸塩との因果関係が否定できない副作用を下記の 4段階で総合的に評価した。

1. 安全である (副作用はみられなかった)

表1 参加施設

久留米大学医学部・産科婦人科
九州大学大学院医学研究院・生殖病態生理学
産業医科大学・産科婦人科
長崎大学医学部・産科婦人科
福岡大学医学部・産科婦人科

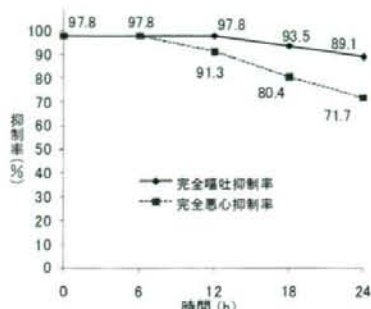


図1 インジセトロン塩酸塩による完全嘔吐抑制率と完全悪心抑制率の経時的推移

2. ほぼ安全である (副作用はみられたが、特に処置を必要としなかった)

3. 安全性に問題あり (処置を必要とする副作用がみられた)

4. 安全でない (高度な副作用がみられた)

全症例のうちほぼ安全以上を示した割合を安全度として算定した。

II. 結果

1. 患者背景

2006年9月～2007年9月に表1に示した5施設において、パクリタキセル＋カルボプラチン (TC) 療法またはドセタキセル＋カルボプラチン (DC) 療法を施行された婦人科癌を対象とし、46例が登録された。癌腫別では卵巣癌が28例 (60.9%) と最も多く、次いで子宮体癌13例 (28.3%) であった。レジメン別ではTC療法施行例が35例、DC療法施行例が11例であった。合併症は9例に認められ、主な合併症は糖尿病4例、高血圧3例であった (表2)。

2. 効果

インジセトロン塩酸塩を予防的に投与することで、抗悪性腫瘍剤投与直後から6時間までの完全嘔吐抑制率、完全悪心抑制率とも97.8% (45/46例) を示し、経時的に抑制率は低下するものの、主要評価項目である抗悪性腫瘍剤投与後24時間の完全嘔吐抑制率は、89.1% (41/46例) と良好な結果であった。また、完全悪心抑制率は71.7% (33/46例) であった (図1)。

表2 患者背景

症例数	46例
年齢 (中央値)	57.5歳 (26～78)
PS	0 46例 1 0例
現疾患	卵巣癌 28例* 子宮頸癌 2例 子宮体癌 13例* 腹膜癌 2例 肺癌 1例 卵管癌 1例
合併症	なし 37例 あり 9例

糖尿病	4例**
高血圧症	3例**
不整脈	1例
高脂血症	1例**
頸椎椎管狭窄症	1例**
不安障害	1例
うつ病	1例
レジメン	TC療法 35例 DC療法 11例

*: 現疾患の重複あり 1例

** : 合併症の重複あり 3例

レジメン別による制吐効果を比較したところ、TC療法とDC療法では、完全嘔吐抑制率、完全悪心抑制率ともに差はなかった (完全嘔吐抑制率; $p=0.83$, 完全悪心抑制率; $p=0.93$, χ^2 検定) (表3)。またTC療法において、パクリタキセルの1日投与量が高用量の群 (≥ 130 mg/m²) と低用量 (<130 mg/m²) の群に分けて比較した場合においても、完全嘔吐抑制率、完全悪心抑制率ともに差はなかった (完全嘔吐抑制率; $p=0.66$, 完全悪心抑制率; $p=0.48$, χ^2 検定) (表3)。合併症の有無で比較した場合においても、完全嘔吐抑制率、完全悪心抑制率ともに差はなかった (完全嘔吐抑制率; $p=0.98$, 完全悪心抑制率; $p=0.20$, χ^2 検定) (表3)。

3. 有害事象

grade 1の頭痛2例、潮紅2例が認められたが、インジセトロン塩酸塩との因果関係が疑われる重篤な副作用は認められなかった。

4. 安全性

「安全である」との回答が95.7% (44/46例)、「ほぼ安全である」との回答が4.3% (2/46例)であり、安全度は100%であった。「問題あり」、「安全でない」との回答はなかった (表4)。

III. 考察

悪性腫瘍に対する治療において抗悪性腫瘍剤による化学療法は重要な位置を占めている。とりわけ卵巣癌にお

表 3 制吐効果の比較

レジメン/合併症	n	完全悪心抑制率	p 値*	完全嘔吐抑制率	p 値*
全症例	46	71.7% (33/46)	—	89.1% (41/46)	—
TC 療法	35	71.4% (25/35)	0.93	88.6% (31/35)	0.83
DC 療法	11	81.8% (8/11)		90.9% (10/11)	
TC 療法 (≥130 mg/m ²)	29	69.0% (20/29)	0.48	89.7% (26/29)	0.66
TC 療法 (<130 mg/m ²)	6	83.0% (5/6)		83.0% (5/6)	
合併症 なし	37	67.6% (25/37)	0.20	89.2% (33/37)	0.98
合併症 あり	9	88.9% (8/9)		88.9% (8/9)	

*: χ^2 検定

表 4 安全度

1	2	3	4	安全度
安全である	ほぼ安全	問題あり	安全でない	
44 (95.7%)	2 (4.3%)	0	0	100%

いては、Ia 期を除くほとんどの症例が化学療法の対象となることから、円滑な化学療法遂行のために、補助療法の果たす役割は重要である。特に、悪心・嘔吐は患者が最も苦痛を訴える自覚症状であり、その症状軽減を目的とした制吐剤の投与は必須である。

本試験におけるインジセトロン塩酸塩投与による完全嘔吐抑制率は、89.1% (41/46 例) と良好な結果であった。嘔吐が発現した症例 5 例についても grade 1 が 1 例、grade 2 が 4 例であり、重篤な症例は認められなかった。よって、タキサン系薬剤の種類および投与方法にかかわらず、インジセトロン塩酸塩を予防的投与することによって急性期の悪心・嘔吐の抑制が可能となることが示唆された。

カルボプラチンおよびタキサン系薬剤を対象に 5-HT₃ 受容体拮抗薬の評価がなされた臨床試験はこれまで報告されていないが、卵巣癌を対象とした TC 療法と DC 療法の効果を比較した海外大規模試験の報告によると、完全嘔吐抑制率は TC 療法群で 91.0%、DC 療法群で 93.1% であり、単純に比較はできないが本試験の結果は制吐効果において遜色ないものであった⁴⁾。

インジセトロン塩酸塩は経口投与後速やかに吸収され、 t_{max} はおよそ 1.21 時間と他の類薬と比較して早いことが特徴である⁵⁾。実際、抗悪性腫瘍剤投与 30 分前にイ

ンジセトロン塩酸塩を経口投与することにより、抗悪性腫瘍剤投与直後から 98.7% (45/46 例) と高い抑制率が示されている (図 1)。

また、インジセトロン塩酸塩の半減期はおよそ 4.40 時間であるが⁶⁾、半減期を過ぎた 6 時間後、12 時間後においても完全嘔吐抑制率は 98.7% (45/46 例) と高い抑制率を維持している。先に報告されたオンダンセトロン塩酸塩との二重盲検ランダム化比較試験においても、インジセトロン塩酸塩は抗悪性腫瘍剤投与 12 時間後における有効率 (悪心・嘔吐に対するシスプラチン投与後の総合評価) で、インジセトロン塩酸塩群は 91.7%、オンダンセトロン塩酸塩群は 80.8% と有意差 ($p=0.04$, Wilcoxon 検定) を認めており、本試験結果が支持される⁶⁾。

抗悪性腫瘍剤投与後に生じる悪心・嘔吐は、抗悪性腫瘍剤により腸管のエンテロクロマフィン (EC) 細胞から惹起されたセロトニン (5-HT) が腹部求心性迷走神経末端や脳の 5-HT 受容体を刺激し、その信号が嘔吐中枢および化学受容器引金帯 (CTZ) に伝達されることで発現する⁷⁾。インジセトロン塩酸塩は経口剤であることから、腸管から吸収される際に 5-HT₃ 受容体拮抗剤の作用点である EC 細胞上の 5-HT₃ 受容体に速やかに結合して 5-HT の遊離を抑制し、それと同時に迷走神経末端の 5-HT₃ 受容体にも結合することで求心性迷走神経から中枢への信号を遮断することで高い制吐効果が期待できるものと考えられる⁸⁾。また、5-HT₄ 受容体は 5-HT₃ 受容体の介する迷走神経刺激を補佐していると考えられているが、インジセトロン塩酸塩は 5-HT₃ 受容体拮抗作用に加えて、5-HT₄ 受容体にも拮抗作用を示すという薬理学的特

徴を有しており、よって本剤の高い制吐効果の根拠となると思われる^{3,8)}。

有害事象に関しては、grade 1の頭痛2例、潮紅2例が認められた。どちらも、他の5-HT₃受容体拮抗薬においても数%の割合で報告されている副作用である。また頭痛に関しては、同じく制吐目的で投与されているデキサメタゾンにおいても9~30%の発現が報告されている⁹⁻¹¹⁾。ただし、これらの有害事象は併用している抗癌剤の影響も考えられる。

そこで安全性に関しては、本検討では安全度を評価基準とした。安全度評価によりインジセロン塩酸塩の安全性を総合的に検討した結果、「安全である」との回答が95.7% (44/46例)であり、「ほぼ安全である」と回答した2例と合わせると全例において「ほぼ安全」以上の評価であった(表3)。

おわりに

以上のことより、婦人科癌領域においてTC療法もしくはDC療法施行時に発現する急性期(抗癌剤投与後24時間以内)の悪心・嘔吐に対する経口5-HT₃受容体拮抗型制吐剤インジセロン塩酸塩の有効性および安全性が示された。

今後、本剤の使用頻度の増加に伴い、消化器毒性が軽減され、TC療法・DC療法の円滑な遂行に寄与するものと思われる。

謝辞 稿を終えるに当たり、研究推進にご協力いただいた久留米大学・村上文洋氏、九州大学・小川伸二氏、矢幡秀昭氏、福岡大学・辻岡寛氏、堀内新司氏、宮原大輔氏に深謝致します。

文 献

- 1) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, *et al*: American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 24(18):2932-2947, 2006.
- 2) 塚越 茂: 本邦で開発された新規制吐剤塩酸インジセロン (Indisetrone Hydrochloride) について. *癌と化学療法* 32(4):567-573, 2005.
- 3) 谷口 偉, 渡邊史子, 萩原幸一郎: 新規5-HT₃受容体拮抗薬 Indisetrone Hydrochloride の薬理作用 薬理と治療 32(11):789-797, 2004.
- 4) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, *et al*: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96(22):1682-1691, 2004.
- 5) 山田 慎, 田所豊博, 中田文久・他: 塩酸インジセロン錠の健康成人における薬物動態および安全性の検討. *薬理と治療* 32(11):807-813, 2004.
- 6) 忽滑谷直孝, 仁井谷久暢, 佐久間昭・他: Cisplatin等の抗悪性腫瘍剤誘発の悪心、嘔吐に対する塩酸インジセロン錠の臨床効果—塩酸オンダンセロン錠を対照とした二重盲検ランダム化比較試験—. *薬理と治療* 32(11):839-853, 2004.
- 7) Endo T, Minami M, Monma Y, *et al*: Vagotomy and ondansetron (5-HT₃ antagonist) inhibited the increase of serotonin concentration induced by cytotoxic drugs in the area postrema of ferrets. *Biogenic Amines* 9(3):163-175, 1992.
- 8) 遠藤 泰, 南 勝: 制吐薬とセロトニン. *Clin Neurosci* 21(6):674-675, 2003.
- 9) Shinkai T, Saijo N, Eguchi K, *et al*: Antiemetic efficacy of high-dose intravenous metoclopramide and dexamethasone in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 16(3):279-287, 1986.
- 10) Sekine I, Nishikawa Y, Kakinuma R, *et al*: Phase II study of high-dose dexamethasone-based association in acute and delayed high-dose cisplatin-induced emesis—JCOG study 9413. *Br J Cancer* 76(1):90-92, 1997.
- 11) Sekine I, Nishikawa Y, Kakinuma R, *et al*: A randomized cross-over trial of granisetron and dexamethasone versus granisetron alone: The role of dexamethasone on day 1 in the control of cisplatin-induced delayed emesis. *Jpn J Clin Oncol* 26(3):164-168, 1996.