造血幹細胞移植前処置における aprepitant の投与が tacrolimus の血中濃度に及ぼす影響

中澤佑介¹, 中込早苗¹, 安藤尚美², 五十嵐貴之³, 原田 大¹, 北村正樹¹, 川久保 孝¹

¹東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

²東京慈恵会医科大学附属第三病院薬剤部

³東京慈恵会医科大学附属柏病院薬剤部

造血幹細胞移植の前処置では、催吐性リスクの高い抗癌薬が投与されるため、制吐薬として aprepitant が積極的に使用される。移植前処置で投与された aprepitant の影響下で、移植 day -1 より tacrolimus が開始されるが、aprepitant は CYP3A4 阻害作用を有することから CYP3A4 で代謝される tacrolimus の血中濃度への影響が懸念される。移植前処置に aprepitant が投与された患者群 25 名および非投与群 32 名に分類し、移植 day 0 から day 4 における体重あたりの tacrolimus の血中濃度と投与量比 [C/D 比 (ng・kg/mL・mg)] の推移を比較した。移植 day 0 における tacrolimus の C/D 比の平均値は、移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者群および非投与群でそれぞれ 553±161 および 414±138 ng・kg/mL・mg であり、aprepitant 投与患者で有意に高かった。tacrolimus に対する aprepitant の薬力学的影響は、aprepitant の投与終了後から 1 日間が特に顕著であるため、tacrolimus の血中濃度モニタリングによる評価が重要であると考えられた。(日本造血細胞移植学会誌 9(1): 32-39, 2020.)

緒言

造血幹細胞移植の前処置では、cyclophosphamide, melphalan および busulfan といった催吐性リスクの高い抗癌薬を含むレジメンが使用されるため、嘔気・嘔吐の予防には 5-HT₃ 受容体拮抗薬に加えて、neurokinin 1 (NK₁) 受容体拮抗薬である aprepitant が積極的に使用される¹⁻³。また aprepitant は急性期の嘔気・嘔吐だけでなく遅発期の嘔気・嘔吐にも有効性が示されており⁴、既存薬とは作用機序が異なることから、他の制吐薬と併用することで相乗効果も期待できる。しかしながら、aprepitant は薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A4 の阻害作用を有することから、多くの薬物との薬物間相互作用に注意が必要とされる⁵⁻⁸。cyclophosphamide および busulfan は CYP3A4 で代謝される薬剤であり、aprepitant との相互作用による薬効への影響が危惧されるが、これらの薬剤では併用による毒性の増強は示されなかったことから移植前処置における aprepitant は安全に使用できると報告されている⁹⁻¹²。

一方、造血幹細胞移植を行う上で移植前日 (day -1) より

移植片対宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 予防を目的とし、免疫抑制薬の tacrolimus の投与が開始される¹³。tacrolimus も同様に主な代謝を CYP3A4 に依存している薬物であるが、移植前処置は移植直前まで行われていることから、移植前処置で投与された aprepitant による CYP3A4 阻害作用の影響下で tacrolimus は開始されることとなる。Ibrahim らは、造血幹細胞移植に伴う tacrolimus 持続静注下での aprepitant の投与は、非投与下と比較して tacrolimus の血中濃度を上昇させると報告している¹⁴。しかしながら、tacrolimus の調査期間は aprepitant の投与 3 日間を含む 7 日間とされており、調査期間に幅があることから、aprepitant が影響を示す詳細な期間は明らかではない。そこで本研究では、aprepitant が tacrolimus に及ぼす影響とその時期を明確にするため検討を行った。

対象・方法

1. 対象患者および調査方法

2015 年 4 月から 2018 年 6 月の間に、東京慈恵会医科大

Submitted July 11, 2019; Accepted October 17, 2019; Published online, January 15, 2020. (Handling Editor: Yoshihiro Inamoto, National Cancer Center Hospital)

Key words: aprepitant, tacrolimus, drug interaction, hematopoietic stem cell transplantation

Correspondence: Yusuke Nakazawa, The Jikei University hospital, 3-19-18 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8471, Japan. E-mail: y_nakazawa@jikei.ac.jp

dx.doi.org/10.7889/hct-19-006 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table 1. Schedules of conditioning regimens

Conditioning regimen	Dose	Administration
Flu/Mel/±TBI		
Fludarabine	30 mg/m ²	Days-6 to -2
Melphalan	40-70 mg/m ²	Days-3, -2
±Total body irradiation	2-4 Gy, once/day	Days-6, -5
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-3 ; 80 mg on day-2, -1
Cy/TBI		
Cyclophosphamide	60 mg/kg, once/day	Days-3, -2
Total body irradiation	2 Gy, twice/day	Days-7 to -5
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-3 ; 80 mg on day-2, -1
Flu/Bu/±TBI		
Fludarabine	30 mg/m ²	Days-6, -5
Busulfan	0.8 mg/kg, 4 times/day	Days-4, -3
±Total body irradiation	2 Gy, twice/day	Days-5
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-4 ; 80 mg on day-3, -2
Cy/VP16/±TBI		
Cyclophosphamide	60 mg/kg, once/day	Days-3, -2
Etoposide	20 mg/kg, once/day	Days-10 to -9
±Total body irradiation	2 Gy, twice/day	Days-7 to -5
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-3 ; 80 mg on day-2, -1
Cy/Bu/+TBI		
Cyclophosphamide	60 mg/kg, once/day	Days-3, -2
Busulfan	0.8 mg/kg, 4 times/day	Days-10 to -9
Total body irradiation	2 Gy, twice/day	Days-7 to -5
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-3 ; 80 mg on day-2, -1
Cy/Bu/-TBI		
Cyclophosphamide	60 mg/kg, once/day	Days-3, -2
Busulfan	0.8 mg/kg, 4 times/day	Days-8 to -5
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-3 ; 80 mg on day-2, -1
Flu/Cy/bendamustine/TBI		
Fludarabine	25 mg/m ²	Days-6 to -2
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ²	Days-4 to -2
Bendamustine	60-120 mg/m ²	Days-6, -5
Total body irradiation	2 Gy, twice/day	Day-7
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-6 ; 80 mg on day-5 to -2
Flu/Bu/AraC		
Fludarabine	25 mg/m ²	Days-6 to -2
Busulfan	0.8 mg/kg, 4 times/day	Days-4, -3
Cytarabine	2 g/m ² , twice/day	Days-8, -7
±Aprepitant	Once/day	125 mg on day-4 ; 80 mg on day-3, -2

学附属病院にて造血幹細胞移植を施行し、移植 day -1 より tacrolimus 持続静注を 0.03 mg/kg で開始した患者を調査対象とした。tacrolimus は目標血中濃度を 10-20 ng/mL の範囲となるよう投与設計された。移植前処置に用いられた治療レジメンおよび aprepitant の投与スケジュールを Table 1 に示す。aprepitant は治療レジメンの中で催吐リスクの高い抗癌薬とされる cyclophosphamide, melphalan, busulfan, bendamustine に併せて 3 日間 [fludarabine/cyclophosphamide/bendamustine/total body irradiation (TBI) のレジメンのみ 5 日間] 投与された。aprepitant を 1 日目に 125 mg、2-5 日目

に 80 mg 経口投与した時の血中濃度のトラフ値は、投与期間を通じて変動がみられないことから¹⁵、投与期間によらず投与された患者は投与群と定義した。aprepitant を開始してから移植 day -2 または移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者を aprepitant 投与群、aprepitant が投与されなかった患者を非投与群に分類し、診療録を基に後方視的に調査した。調査項目は、tacrolimus 投与量、tacrolimus 血中濃度、年齢、体重、病名、幹細胞源、移植前処置レジメン、GVHD 予防法、臨床検査値 [アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT)、総

Table 2. Characteristics of patients

	Aprepitant (+)	Aprepitant (−)	P value
Number of patients (male/female)	25 (17/8)	32 (23/9)	0.78 ^{a)}
Median age (min–max)	48 (19–68)	49 (28–68)	0.72 ^{b)}
Body weight (kg)	57.6±7.9	56.0±9.1	0.84 ^{b)}
Disease diagnosis			
AML	11	12	0.79 ^{a)}
ALL	6	5	0.51 ^{a)}
CML	2	4	0.69 ^{a)}
MDS	2	4	0.69 ^{a)}
NHL	3	5	1.00 ^{a)}
HL	0	1	1.00 ^{a)}
PMF	1	0	0.44 ^{a)}
ATL	0	1	1.00 ^{a)}
Stem cell source			
CBT	9	14	0.60 ^{a)}
Unrelated BMT	12	13	0.60 ^{a)}
Related BMT	2	1	0.58 ^{a)}
Unrelated PBSCT	1	2	1.00 ^{a)}
Related PBSCT	1	2	1.00 ^{a)}
Conditioning regimen			
Flu/Mel/±TBI	9	11	1.00 ^{a)}
Cy/TBI	6	6	0.75 ^{a)}
Flu/Bu/±TBI	4	5	1.00 ^{a)}
Cy/VP16/±TBI	3	2	0.65 ^{a)}
Cy/Bu/±TBI	2	6	0.44 ^{a)}
Flu/Cy/bendamustine/TBI	1	1	1.00 ^{a)}
Flu/Bu/AraC	0	1	1.00 ^{a)}
GVHD prophylaxis			
Tacrolimus	4	7	0.74 ^{a)}
Tacrolimus/MTX	19	20	0.39 ^{a)}
Tacrolimus/MTX/ATG	2	4	0.69 ^{a)}
Tacrolimus/ATG	0	1	1.00 ^{a)}
Administration of aprepitant			
Until day−2 of transplantation	9	N/A	N/A
Until day−1 of transplantation	16	N/A	N/A
Laboratory data			
AST (U/L)	21.8±10.3	23.1±17.7	0.77 ^{b)}
ALT (U/L)	22.2±18.3	25.6±27.9	0.66 ^{b)}
Total bilirubin (mg/dL)	0.65±0.32	0.72±0.30	0.39 ^{b)}
Urea nitrogen (mg/dL)	10.9±4.0	10.6±5.6	0.56 ^{b)}
Serum creatinine (mg/dL)	0.59±0.21	0.61±0.29	1.00 ^{b)}
Serum potassium (K) (mmol/L)	4.09±0.38	4.05±0.42	0.61 ^{b)}
Hematocrit (%)	26.6±5.1	26.2±3.9	0.96 ^{b)}
Concomitant drugs			
Calcium channel blocker	1	5	0.22 ^{a)}
Proton pump inhibitor			
Lansoprazole	8	13	0.59 ^{a)}
Other proton pump inhibitors	13	16	1.00 ^{a)}
Corticosteroid			
Dexamethasone	25	32	1.00 ^{a)}
Methylprednisolone	2	5	0.45 ^{a)}
Prednisolone	1	2	1.00 ^{a)}

AML, acute myelogenous leukemia ; ALL, acute lymphoblastic leukemia ; CML, chronic myelogenous leukemia ; MDS, myelodysplastic syndrome ; NHL, non-Hodgkin's lymphoma ; HL, Hodgkin's lymphoma ; PMF, primary myelofibrosis ; ATL, adult T-cell leukemia-lymphoma ; CBT, cord blood transplantation ; BMT, bone marrow transplantation ; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation ; Flu, fludarabine ; Mel, melphalan ; TBI, total body irradiation ; Cy, cyclophosphamide ; Bu, busulfan ; VP16, etoposide ; AraC, cytarabine ; GVHD, graft versus host disease ; MTX, Methotrexate ; ATG, antithymocyte globulin ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; Other proton pump inhibitors included rabeprazole, esomeprazole.

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

Table 3. Comparison of tacrolimus concentration for 5 days after transplantation

	day 0	day 1	day 2	day 3	day 4
Aprepitant (+) until day -2 (n=9)					
Number of samples	9	8	7	2	8
Mean±SD (ng · kg/mL · mg)	12.8±3.2	15.0±2.3	16.9±3.8	13.3±0.1	12.0±2.9
Range (min-max)	7.8-17.0	10.2-18.1	13.9-25.2	13.2-13.3	10.0-18.2
Aprepitant (+) until day -1 (n=16)					
Number of samples	16	16	10	6	12
Mean±SD (ng · kg/mL · mg)	16.1±5.1	13.8±3.5	17.2±2.3	17.9±2.8	16.0±2.7
Range (min-max)	9.0-20.9	8.1-21.0	13.4-22.4	13.9-21.2	10.1-21.1
Aprepitant (-) (n=32)					
Number of samples	32	23	22	12	19
Mean±SD (ng · kg/mL · mg)	12.0±4.4	14.2±5.4	16.2±5.5	17.5±5.6	16.0±3.7
Range (min-max)	3.9-22.3	8.2-25.0	7.4-26.8	8.1-27.7	10.0-26.8

SD, standard deviation.

ビリルビン値, 尿素窒素, 血清クレアチニン値, 血清カリウム値 (K), ヘマトクリット値] および併用薬 (カルシウム拮抗薬, プロトンポンプ阻害薬, 副腎皮質ステロイド) とした。体重および臨床検査値は tacrolimus 投与開始時に測定された値とした。造血幹細胞移植後の GVHD, 腎機能障害および血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) の発現の有無について調査を行った。tacrolimus の血中濃度と体重あたりの投与量比 (Concentration/Dose, C/D 比) を算出し, 移植当日 (day 0) から移植 day 4 における tacrolimus の C/D 比の推移を比較した。また, 体重による影響を考慮し, 体重を補正した tacrolimus の C/D 比 (ng · kg/mL · mg) を用いた。移植 day 0 に tacrolimus の血中濃度測定を行っていない患者は調査対象から除外した。

2. 統計解析

2 群間における量的データの比較には Mann-Whitney U-test (両側検定) を用い, 質的データの比較には Fisher's exact test (両側検定) を用いた。すべての統計解析は SAS version 9.4 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) を用い, $P < 0.05$ を統計学的有意水準とした。

3. 倫理規定

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, 東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認 [受付番号: 29-030 (8646)] を得て実施した。

結果

1. 患者背景

造血幹細胞移植後に tacrolimus の投与が行われた全患者は 63 名であった。移植 day 0 に tacrolimus の血中濃度測定が行われなかった患者 6 名は対象から除外し, 57 名を解析

対象とした。移植前における患者背景を Table 2 に示す。解析対象のうち aprepitant 投与群は 25 名, 非投与群は 32 名であった。患者背景では両群間で有意な差は認められなかった。移植 day -2 および移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者は, それぞれ 9/25 名 (36%) および 16/25 名 (64%) であった。移植 day -2 に aprepitant の投与が終了した 9 名のうち 4 名の患者では, aprepitant は投与スケジュール上 3 日間投与されるところ 2 日間で投与は終了していた。移植前処置を開始してから移植 day 4 までの間にazole 系抗真菌薬は投与されていなかった。lansoprazole およびカルシウム拮抗薬は, aprepitant 投与群および非投与群でそれぞれ 1 名および 5 名, 8 名および 13 名で併用されていたが, 両群間で有意差は認められなかった。dexamethasone は移植前処置における制吐薬として全患者に投与されていた。

2. aprepitant 投与による tacrolimus の C/D 比への影響

tacrolimus の投与開始後の移植 day 0 から移植 day 4 までにおける各日の検体数および tacrolimus の血中濃度を Table 3 に示し, C/D 比を Table 4 に示す。aprepitant 投与群のうち移植 day -2 および移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者の tacrolimus の C/D 比は, 移植 day 0 でそれぞれ 441 ± 117 ng · kg/mL · mg および 553 ± 161 ng · kg/mL · mg であった。移植 day 0 では aprepitant が移植 day -1 まで投与されていた患者の tacrolimus の C/D 比は, 非投与群の 414 ± 138 ng · kg/mL · mg と比較して有意に高かったが ($P = 0.012$), 移植 day 1 から移植 day 4 では有意差は認められなかった。移植 day 0 における tacrolimus の血中濃度測定の結果, 投与量が減量, 増量および用量調節が行われなかった患者は, aprepitant 投与群でそれぞれ 10 名, 3 名および 12 名であり, 非投与群でそれぞれ 4 名, 10 名および 18 名であった。tacrolimus の投与量が減量された患者は, 非投与群

Table 4. Comparison of tacrolimus concentration/dose ratio for 5 days after transplantation

	day 0	day 1	day 2	day 3	day 4
Aprepitant (+) until day-2 (n=9)					
Mean±SD (ng · kg/mL · mg)	441±117	579±151	741±230	819±134	784±342
P value	0.51	0.35	0.52	0.62	0.13
Aprepitant (+) until day-1 (n=16)					
Mean±SD (ng · kg/mL · mg)	553±161	621±233	786±226	852±268	864±337
P value	0.012*	0.28	0.51	0.53	0.28
Aprepitant (-) (n=32)					
Mean±SD (ng · kg/mL · mg)	414±138	518±183	721±256	823±232	819±255

SD, standard deviation.

*P<0.05 Mann-Whitney U-test vs Aprepitant (-).

Table 5. Number of patients with dose adjustment of tacrolimus on transplantation day 0

	Aprepitant (+) (n=25)	(Until day-2/day-1)	Aprepitant (-) (n=32)	P value
Decrease	10	(2/8)	4	0.028*
Increase	3	(2/1)	10	0.32
Non-adjustment	12	(5/7)	18	0.30

*P<0.05 Fisher's exact test.

と比較して aprepitant 投与群で有意に多かった ($P=0.028$) (Table 5)。移植 day 0 において tacrolimus の投与量が減量された aprepitant 投与群の患者 10 名のうち、移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者は 8 名であり、そのうち 2 名の患者では、移植 day 1 で tacrolimus の投与量が増量されていた。

3. 移植後の有害事象の発現

移植後の有害事象の発現頻度を Table 6 に示す。急性 GVHD における皮膚症状が最も多く、aprepitant 投与群および非投与群でそれぞれ 9 名および 14 名の患者で発現しており、腎機能障害はそれぞれ 3 名および 6 名の患者で発現していたが、いずれも有意差は認められなかった。移植後に TMA を発現した患者はいなかった。

考察

tacrolimus の血中濃度は投与量に依存することから、tacrolimus に対する aprepitant の CYP3A4 阻害作用を評価する上では、tacrolimus の C/D 比による評価が有用となる。過去の研究では、aprepitant の投与は tacrolimus の血中濃度に影響を及ぼさないとする報告もあるが^{10,16}、既報では tacrolimus の C/D 比での検証を行っていない点に加え、aprepitant の投与期間や tacrolimus の測定期間に幅があり、投与条件が異なっているため、aprepitant による相互作用について十分に評価しきれていない可能性が考えられた。一

Table 6. Adverse events after transplantation

	Aprepitant (+) (n=25)	Aprepitant (-) (n=32)	P value
Acute GVHD			
Skin	9	14	0.60
Liver	3	1	0.31
Gut	0	1	1.00
Chronic GVHD	3	3	1.00
Renal dysfunction	3	6	0.72
TMA	0	0	1.00

GVHD, graft versus host disease ; TMA, thrombotic microangiopathy.

方で、Ibrahim らは、造血幹細胞移植に伴い、移植 day -6 より tacrolimus の持続静注を開始し、移植 day 1 から移植 day 3 に aprepitant を投与した患者では、aprepitant 投与前 (移植 day -6 から移植 day 1) よりも aprepitant 投与中 (移植 day 2 から移植 day 7) では tacrolimus の C/D 比が有意に上昇したと報告している。しかしながら、aprepitant 投与中における tacrolimus の C/D 比は、移植 day 2 から移植 day 7 の間で測定されたものであり、aprepitant の薬効消失に伴い測定ポイントによって異なる結果を示す可能性が考えられ、aprepitant が影響を示す詳細な期間は明らかにされていない。aprepitant の消失半減期は約 10-12 時間であり、aprepitant の投与終了から tacrolimus 投与開始までの期間によりその影響は考慮される。本研究では移植 day -2 および移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者群に分類

し, aprepitant が tacrolimus に影響を及ぼす明確な期間を割り出すための検討を行った。tacrolimus の投与開始と同日の移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者では, 移植 day 0 における tacrolimus の C/D 比は非投与群と比較して有意に高かったが ($P=0.012$), その影響は移植 day 1 では認められなくなった。一方で, 移植 day -2 に aprepitant の投与が終了した患者では, 移植 day 0 および移植 day 1 とともに非投与群と比較して有意差は認められなかった。したがって, aprepitant が tacrolimus の血中濃度に及ぼす薬力学的影響は aprepitant の投与終了から 1 日間であり, 2 日以上経過後ではその影響はほとんど認められないことが明らかとなった。

本研究では解析対象となる全ての患者で, 移植 day 0 での tacrolimus の投与量の補正を行っているが, 移植 day 0 における tacrolimus の血中濃度の測定結果を受け, 投与量が減量された患者は, aprepitant 投与群および非投与群でそれぞれ 10/25 名および 4/32 名であり, aprepitant 投与群では投与量が減量された患者が有意に多かった ($P=0.028$)。移植 day 0 における tacrolimus の C/D 比の平均値は, 移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者群および非投与群でそれぞれ $553 \text{ ng} \cdot \text{kg/mL} \cdot \text{mg}$ および $414 \text{ ng} \cdot \text{kg/mL} \cdot \text{mg}$ であり, このときの tacrolimus の C/D 比の差 $139 \text{ ng} \cdot \text{kg/mL} \cdot \text{mg}$ は血中濃度に換算すると 4.6 ng/mL に相当する。tacrolimus は個体差が大きい上, 目標血中濃度域でのコントロールが必要とされるため, aprepitant を投与された患者では非投与患者よりも目標血中濃度域上限を上回りやすくなる恐れがある。一方で, 移植 day 0 における tacrolimus の投与量の減量は, 移植 day 1 において aprepitant の薬効消失に伴い, 予測以上に tacrolimus の血中濃度の低下を招く可能性が考えられる。aprepitant 投与群のうち移植 day -1 に aprepitant の投与が終了した患者は, 移植 day 0 において 8 名が tacrolimus の投与量を減量されたが, そのうち 2 名では, 移植 day 1 で tacrolimus の投与量が増量されており, aprepitant の薬効消失を考慮した慎重な投与量の補正が必要になると考えられた。

造血幹細胞移植後の GVHD の予防において tacrolimus は目標血中濃度を $10\text{--}20 \text{ ng/mL}$ の範囲で投与設計されるが^{17,18}, 血中濃度低下は GVHD を, 一方 20 ng/mL 以上の血中濃度上昇は腎毒性のリスクを増大させる¹⁷⁻¹⁹。本研究では造血幹細胞移植後の経過において aprepitant の併用の有無による GVHD および腎機能障害の発現に影響は示されなかった。aprepitant が tacrolimus への影響を示す期間は 1 日間と短期的なものであり, 移植後の経過とした GVHD の発現や腎機能障害への影響は認められないことから, 移植前処置における aprepitant の投与は安全であることが示唆された。一方で, 移植前処置では副腎皮質ステロイドが用

いられており, tacrolimus とともに免疫抑制作用を有することから併用注意とされているが²⁰, 全患者で dexamethasone が投与されており, 併用による GVHD 発現への影響については検討しきれなかった。

aprepitant による CYP3A4 阻害作用が, tacrolimus の血中濃度に及ぼす薬力学的影響は, 本研究による経過的な評価により, aprepitant の投与終了から 1 日間が顕著であることが明らかとなった。一方で, 移植 day 1 では aprepitant の薬効消失に伴い, 予測以上に tacrolimus の血中濃度の低下を招く可能性があり, aprepitant の影響を受ける移植 day 0 における tacrolimus の減量は, 慎重に行う必要があると考えられた。aprepitant が tacrolimus への影響を示す期間は短期的なものであることから, 注意深く血中濃度モニタリングを行うことで, より安全な薬物療法を提供できると考えられた。

謝辞

本研究にあたり, 調査にご協力くださいました対象者の皆様に心より御礼申し上げます。

著者役割

研究計画, データ解析, 論文執筆を中澤佑介が行った。研究計画, データ集積を中込早苗が行った。データ解析に対する科学的助言を安藤尚美, 五十嵐貴之が行った。原田 大, 北村正樹, 川久保 孝は執筆原稿に対する科学的助言を行った。

利益相反の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文献

1. Bubalo J, Mulverhill K, Meyers G, Hayes-Lattin B, Maziarz R. A randomized, placebo-controlled pilot trial of aprepitant combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing cyclophosphamide-based conditioning regimens prior to hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Bone Marrow Transplant*. 2018; **53**: 1010-1018.
2. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014; **32**: 3413-3420.
3. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; **19**: 49-55.

4. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK₁ antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer*. 2005; **41**: 1278-1285.
5. 小野薬品工業株式会社. イメンド® カプセル 医薬品インタビューフォーム. 2019年3月改訂 (第10版).
6. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*. 2004; **64**: 777-794.
7. Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL, et al. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; **74**: 150-156.
8. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol*. 2010; **21**: 2316-2323.
9. Uchida M, Ikesue H, Kato K, et al. Antiemetic effectiveness and safety of aprepitant in patients with hematologic malignancy receiving multiday chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; **70**: 343-349.
10. Uchida M, Kato K, Ikesue H, et al. Efficacy and safety of aprepitant in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pharmacotherapy*. 2013; **33**: 893-901.
11. Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, et al. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2012; **52**: 586-594.
12. de Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, et al. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005; **56**: 370-378.
13. Jacobson P, Uberti J, Davis W, Ratanatharathorn V. Tacrolimus: a new agent for the prevention of graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998; **22**: 217-225.
14. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, et al. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2008; **14**: 113-121.
15. Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone after administration of chemotherapeutic agents and effects of plasma substance P concentration on chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; **68**: 653-659.
16. Shayani S, Palmer JM, Stiller T, et al. Aprepitant (Emend) significantly increases sirolimus levels in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 291-293.
17. Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1998; **4**: 157-163.
18. Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR, et al. Relationship of tacrolimus whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999; **5**: 94-97.
19. Fay JW, Wingard JR, Antin JH, et al. FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1996; **87**: 3514-3519.
20. アステラス製薬株式会社. プログラフ® 注射液 医薬品添付文書. 2019年6月改訂 (第1版).

Effect of aprepitant on concentration of tacrolimus induced by pretreatment for hematopoietic stem cell transplantation

Yusuke Nakazawa¹, Sanae Nakagomi¹, Naomi Ando², Takayuki Igarashi³, Dai Harada¹, Masaki Kitamura¹, Takashi Kawakubo¹

¹Department of Pharmacy, The Jikei University Hospital

²Department of Pharmacy, The Jikei University Daisan Hospital

³Department of Pharmacy, The Jikei University Kashiwa Hospital

Abstract

Aprepitant is often used as an antiemetic during pretreatment for hematopoietic stem cell transplantation. However, while the patient is still under the influence of aprepitant, tacrolimus is administered from day -1 of the transplant. Aprepitant has cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-inhibitory activities, and tacrolimus is a substrate of CYP3A4. Therefore, the effect of aprepitant on the concentration of tacrolimus metabolized by CYP3A4 poses a concern. Our study subjects were divided into two groups as follows: The first group received aprepitant pretreatment prior to transplantation (n=25), and the second group did not (n=32). We compared the concentration/dose (C/D) ratios of tacrolimus from day 0 to day 4 post transplantation. The tacrolimus C/D ratios on transplantation day 0 of patients with (administered until day-1) and without aprepitant administration were 553 ± 161 and 414 ± 138 ng · kg/mL · mg, respectively. The tacrolimus C/D ratio was significantly higher in patients who were administered aprepitant than those who were not. The pharmacodynamic effect of aprepitant on tacrolimus was particularly noticeable for one day after the completion of aprepitant administration; therefore, the evaluation of monitoring tacrolimus blood concentration was suggested important. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 9(1): 32-39, 2020.)