ドキシソルビシン／シクロホスファミド併用療法施行乳がん患者における 化学療法誘発性悪心・嘔吐に対するアプレピタントの効果の検討

幕田 龍¹, 辻 大樹^{*1}, 金 容堯², 山本圭祐³, 大嶽重季¹, 横井茉莉¹, 中森春美¹
井上和幸¹, 平井啓太¹, 中道秀徳³, 塩川 満³, 伊藤邦彦¹
静岡県立大学 薬学部 臨床薬効解析学分野¹, 聖隷浜松病院化学療法科², 聖隷浜松病院薬剤部³

Comparative Investigation of the Antiemetic Efficacy of Aprepitant Containing Antiemetic Regimen in Breast Cancer Patients Receiving Doxorubicin and Cyclophosphamide Combination Chemotherapy

Ryo Makuta¹, Daiki Tsuji^{*1}, Yong-Il Kim², Keisuke Yamamoto³, Aki Otake¹, Mari Yokoi¹, Harumi Nakamori¹,
Kazuyuki Inoue¹, Keita Hirai¹, Hidenori Nakamichi³, Mitsuru Shiokawa³ and Kunihiro Itoh¹
Department of Clinical Pharmacology & Genetics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka¹,
Department of Medical Oncology, SEIREI Hamamatsu General Hospital²,
Department of Pharmacy, SEIREI Hamamatsu General Hospital³

〔 Received July 11, 2016
Accepted November 11, 2016 〕

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is one of the most unpleasant non-haematological side effects that affects a patient's quality of life and leads to poor adherence to further chemotherapy. The current antiemetic guidelines recommend a three-drug combination of a 5-HT₃ receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant for patients undergoing highly emetogenic chemotherapy. However, the efficacy of aprepitant has not been well investigated in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide (AC). We investigated the incidence of nausea and vomiting before and after the introduction of aprepitant therapy in breast cancer patients. In addition, we also attempted to identify the risk factors predisposing these patients to CINV development.

A total of 132 patients (n = 64 in non-aprepitant group and n = 68 in aprepitant group) with breast cancer were analyzed. The incidence of vomiting was more frequently detected in patients in the non-aprepitant group than in patients in the aprepitant group (37.5 vs 13.2%; *P* = 0.001). In contrast, a significant higher proportion of nausea was observed in the aprepitant group (92.6 vs 78.1%; *P* = 0.018). Multivariate analysis showed that aprepitant use (odds ratio [OR] 0.240; 95% confidence interval [CI] 0.099-0.582) and Body Surface Area > 1.52 (OR 2.713; 95%CI 1.143-6.439) were significantly associated with the incidence of vomiting. Meanwhile, aprepitant use (OR 3.528; 95% CI 1.190-10.457) only resulted in an increase in the incidence of nausea. These findings suggest that aprepitant might not be effective for the prevention of nausea although it is effective for the prevention of vomiting.

Key words — chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), aprepitant, doxorubicin, cyclophosphamide, risk factor

緒 言

化学療法誘発性悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV) は、抗がん薬投与により発現する代表的な有害反応であり、患者の quality of life (QOL) を大きく損なう原因の

1 つである.^{1,2)} 従って、患者の QOL を維持し、治療を継続させるためには、CINV 発現を最小限に抑えることが極めて重要となる。

抗がん薬投与時の催吐性は薬物によって大きく異なり、催吐性を高度 (> 90%), 中等度 (30~90%), 軽度 (10~30%), 最小度 (< 10%) の 4

*〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

つに分類し、催吐リスク分類に応じた制吐療法を実施することが多くのガイドラインで推奨されている。³⁻⁶⁾2009年12月に neurokinin-1 (NK-1) 受容体拮抗薬であるアプレピタントが臨床導入されたことにより、従来の 5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンにアプレピタントを加えた3剤併用での制吐療法が広く実施されるようになってきた。ドキシソルビシンとシクロホスファミドの併用療法 (AC 療法) は本邦の制吐薬適正使用ガイドラインにおいては高度催吐性リスクに分類され、アプレピタントを含む3剤併用療法が推奨されている。³⁾ これまでにアプレピタントを含む予防的制吐療法の有用性を検証したランダム化比較試験の結果は多数報告されているが、多くはシスプラチンベースの化学療法を対象としてその有用性を報告したものであり、AC 療法施行患者を対象として含むランダム化比較試験の報告は3報に留まる。⁷⁻⁹⁾ 1つの報告は、単施設のランダム化比較試験の結果でありアプレピタントの有用性が証明できておらず、ほかの2つの報告ではアプレピタントの有用性を示しているものの、カルボプラチン、オキサリプラチンなどとともに中等度催吐性レジメンとして検討した試験、シクロホスファミドをベースとした2剤または3剤併用レジメンで検討した試験であり、純粋に AC 療法単独での検討結果ではない。また、これらの臨床試験におけるエンドポイントは嘔吐発現と悪心による制吐薬の追加投与を合わせた評価項目である嘔吐完全抑制割合であり、CINV 発現に影響する因子について悪心と嘔吐に分けた詳細な検討は実施されていない。従って、AC 療法施行乳がん患者を対象として、アプレピタントを用いた3剤併用療法の予防制吐効果について詳細な検討が行われているとは言い難く実臨床での詳細な検討は行われていない。

そこで、本検討では AC 療法施行予定の乳がん患者を対象とし、嘔吐および悪心発現に対するアプレピタント併用の影響を評価することを目的とし、アプレピタント導入前後での嘔吐および悪心発現についての比較を行った。さらに、アプレピタントの併用が CINV 発現にどのような影響を及ぼすのか詳細な検討を行うために嘔吐発現および grade 1 以上の悪心発現のリスク因子解析を行った。

方 法

1. 対象

2009年1月～2010年3月および2012年1月～2013年6月の期間に聖隷浜松病院において、乳がんに対する術前または術後化学療法として AC 療法が施行された患者を対象とした。アプレピタント導入前である2009年1月～2010年3月の期間に予防的制吐療法として、グラニセトロン (day 1)、デキサメタゾン (day 1-3) の2剤による制吐療法を行った群を非アプレピタント群、2012年1月～2013年6月の期間にグラニセトロン (day 1)、デキサメタゾン (day 1-3) およびアプレピタント (day 1-3) の3剤による制吐療法を行った群をアプレピタント群とした。対象患者のグラニセトロンの投与量は AC 療法開始日である day 1 に 1 mg 点滴静注、デキサメタゾンの投与量は day 1 に 20 mg 点滴静注、day 2-3 に 8 mg 経口投与であった。また、アプレピタント群におけるアプレピタントの投与量は day 1 に 125 mg、day 2 および day 3 に 80 mg であった。患者が記載した症状日誌からアプレピタントおよびデキサメタゾンを3日間服薬できたことが確認された症例を対象とした。

本研究は、嘔吐性事象について前向きに評価を行って得られたデータを基に対象患者の患者背景因子を電子カルテから抽出することにより解析を行う後方視的観察研究である。

2. 調査項目および調査方法

本研究の対象者は、あらかじめ配布された症状日誌に予防的内服制吐薬の服薬状況、悪心・嘔吐の発現状況、悪心の grade、追加制吐薬の使用状況を記載した。悪心の grade 評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTC-AE V.4.0) を用いて行った。悪心のグレード評価をする目的で症状日誌には、grade 0 に相当する「なし」、grade 1 に相当する「我慢できる程度」、grade 2 に相当する「吐き気止めを使用すれば何とか食事が摂れる」、grade 3 に相当する「吐き気のためにほとんど食事摂取不能」の欄を作成し、本研究の対象患者は該当する項目を選択した。

患者が記載した症状日誌と問診を基に、初回のAC療法開始から120時間までのCINVの評価を行った。本研究のエンドポイントの評価期間は、制吐療法の臨床試験の主要評価項目として広く用いられている化学療法開始から120時間までとした。また、CINV発現のリスク因子を検討するために患者背景因子として、年齢、body surface area (BSA)、body mass index (BMI)、ステージ、飲酒習慣、喫煙歴、ドキシソルピシン投与量、シクロホスファミド投与量について調査した。

3. 統計解析

初回化学療法開始から120時間までをCINV発現の評価期間とし、CINVを嘔吐と悪心に分け、 χ^2 検定にて非アプレピタント群とアプレピタント群との比較を行った。また、全症例を対象としてgrade 1以上の悪心および嘔吐の発現と患者背景因子との関連について単変量解析を行った。その後、単変量解析で $P < 0.15$ であった因子を説明変数に嘔吐およびgrade 1以上の悪心の発現を目的変数に組み込んだステップワイズ法（変数増減法での変数の取り込み基準は $P < 0.15$ 、除外基準は $P < 0.10$ とした）を用いた多重ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）を算出し、嘔吐およびgrade 1以上の

悪心発現に独立して寄与する有意な因子について検討した。また、検討を行ったそれぞれの因子については、ROC曲線を描き、至適なカットオフ値を設定し2群に分けた。有意水準は5%とし、すべての検定は両側検定で行った。統計解析はPASW statistics 18 Win Wrap Basic（Copy right 1993-2007 Polar Engineering and Consulting, Chicago）を用いて行った。

4. 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（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）」を遵守し、聖隷浜松病院における倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号第1804号）。なお、本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に留意して実施し、患者個人情報については匿名化して取り扱った。

結 果

1. 対象患者

解析対象患者132例の患者背景因子を表1に示した。対象患者132例の年齢の中央値は52歳であり、喫煙歴、飲酒習慣のあった患者はそれぞれ

表1 患者背景

	全患者 (n = 132)	非アプレピタント群 (n = 64)	アプレピタント群 (n = 68)	P value
年齢 (歳)	52.2 ± 10.1	53.4 ± 10.4	51.0 ± 9.8	0.183
身長 (cm)	156 ± 5.7	155.2 ± 5.5	156.8 ± 5.8	0.102
体重 (kg)	53.7 ± 8.1	54.1 ± 8.9	53.2 ± 7.2	0.533
BMI (kg/m ²)	22.1 ± 3.2	22.5 ± 3.6	21.7 ± 2.7	0.145
BSA (/m ²)	1.50 ± 0.12	1.50 ± 0.12	1.52 ± 0.11	0.901
喫煙歴				
あり	12 (9.1)	7 (10.9)	5 (7.3)	0.474
なし	120 (90.9)	57 (89.1)	63 (92.7)	
飲酒習慣				
あり	27 (20.5)	14 (21.9)	13 (19.1)	0.830
なし	105 (79.5)	50 (78.1)	55 (80.9)	
Stage				
I	28 (22.2)	10 (15.6)	18 (26.5)	0.140
II a	59 (46.8)	31 (48.4)	28 (41.1)	
II b	27 (21.4)	17 (26.6)	10 (14.7)	
III a	10 (7.9)	2 (3.1)	8 (11.8)	
III b	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)	
III c	6 (4.8)	3 (4.7)	3 (4.4)	

BMI: body mass index, BSA: body surface area, Apr: aprepitant

12 例 (9.1%), 27 例 (20.5%) であった。132 例の内訳は、非アプレピタント群 64 例、アプレピタント群 68 例であった。すべての患者は術前または術後の化学療法として 60 mg/m² のドキシソルビンおよび 600 mg/m² のシクロホスファミドの投与を受けた。

2. 化学療法開始から 120 時間以内の嘔吐発現割合および悪心発現割合

非アプレピタント群およびアプレピタント群の嘔吐発現割合、grade 1 以上の悪心発現割合、grade 2 以上の悪心発現割合を図 1 に示した。嘔吐発現割合は、非アプレピタント群で 37.5% であったのに対し、アプレピタント群で 13.2% であり、アプレピタント群で有意に発現が低下していた ($P = 0.001$)。一方、grade 1 以上の悪心発現は、非アプレピタント群で 78.1%、アプレピタント群で 92.6%、であり、アプレピタント群で発現が有意に上昇していた ($P = 0.018$)。Grade 2 以上の悪心発現は、非アプレピタント群で 42.2%、アプレピタント群で 63.2% であり、アプレピタント群で有意に悪心発現が高いことが示された ($P = 0.023$)。

3. 化学療法開始から 120 時間以内の嘔吐発現のリスク因子

嘔吐の発現に影響を及ぼす因子を探索する目的

で全対象患者の患者背景因子を用いた単変量解析を行った。検討を行った因子のうち、単変量解析で $P < 0.15$ であった因子は、アプレピタントの投与 ($P = 0.001$)、BMI ($P = 0.015$)、BSA ($P = 0.027$) の 3 因子であった。単変量解析で有意差が認められた BMI と BSA には多重共線性が認められたため、BMI を除外し、アプレピタントの投与、BSA の 2 因子を説明変数に、嘔吐の発現を目的変数に組み込んだ多重ロジスティック回帰分析を行った。多変量解析の結果、嘔吐発現に影響を与える因子として、アプレピタントの投与 (OR : 0.240 ; 95% CI, 0.099-0.582, $P = 0.002$)、BSA > 1.52 (OR : 2.713 ; 95% CI, 1.143-6.439, $P = 0.024$) の 2 因子が嘔吐発現の独立したリスク因子であることが示され、アプレピタントの投与により、有意な嘔吐発現の改善が認められることが示された (表 2)。

4. 化学療法開始から 120 時間以内の grade 1 以上の悪心発現のリスク因子

Grade 1 以上の悪心の発現に影響を及ぼす因子を探索する目的で全対象患者の背景因子を用いた単変量解析を行った。検討を行った因子のうち、単変量解析で $P < 0.15$ であった因子は、アプレピタントの投与 ($P = 0.018$)、年齢 ($P = 0.066$) の 2 因子であった。単変量解析で $P < 0.15$ であったアプレピタント投与および年齢の 2 因子を説明変

図 1 化学療法開始から 120 時間以内の CINV 発現割合

Apr: aprepitant * χ^2 検定

表 2 嘔吐発現のリスク因子

	n	単変量解析		多変量解析		
		嘔吐発現数 (%)	P 値	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢						
50 ≥	79	20 (25.3)	0.918			
50 <	53	13 (24.5)				
BMI						
25 ≥	25	11 (44.0)	0.015			
25 <	107	22 (20.6)				
BSA						
1.52 ≥	66	22 (33.3)	0.027	2.71	1.14-6.44	0.024
1.52 <	66	11 (16.7)				
喫煙歴						
あり	12	4 (33.3)	0.494			
なし	120	29 (24.2)				
飲酒習慣						
あり	27	8 (29.6)	0.533			
なし	105	25 (23.8)				
Stage						
III	19	4 (21.1)	0.781			
I, II	113	29 (25.7)				
Apr 投与						
あり	68	9 (13.2)	0.001	0.24	0.10-0.58	0.002
なし	64	24 (37.5)				

BMI: body mass index, BSA: body surface area, Apr: aprepitant.

表 3 Grade 1 以上の悪心発現のリスク因子

	n	単変量解析		多変量解析		
		悪心発現数 (%)	P 値	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢						
50 ≥	79	64 (81.0)	0.066	0.4	0.12-1.30	0.128
50 <	53	49 (92.5)				
BMI						
25 ≥	25	23 (92.0)	0.526			
25 <	107	90 (84.1)				
BSA						
1.52 ≥	66	57 (86.4)	0.804			
1.52 <	66	56 (84.8)				
喫煙歴						
あり	12	10 (83.3)	0.683			
なし	120	103 (85.8)				
飲酒習慣						
あり	27	24 (88.9)	0.763			
なし	105	89 (84.8)				
Stage						
III	19	17 (89.5)	1			
I, II	113	96 (85.0)				
Apr 投与						
あり	68	63 (92.6)	0.018	3.20	1.07-9.61	0.038
なし	64	50 (78.1)				

BMI: body mass index, BSA: body surface area, Apr: aprepitant.

数に、grade 1 以上の悪心の発現を目的変数に組み込んだ多重ロジスティック回帰分析を行った結果、grade 1 以上の悪心の発現に影響を与える因子として、アプレピタントの投与（OR：3.528；95% CI, 1.190-10.457, $P = 0.023$ ）のみが独立した因子であることが示され、アプレピタントの投与により悪心の増悪が認められた（表 3）。

考 察

本研究では、AC 療法施行予定の乳がん患者を対象とし、嘔吐および悪心発現に対するアプレピタント投与の有用性をアプレピタント導入前後で比較し、嘔吐および grade 1 以上の悪心発現のリスク因子解析を行った。化学療法開始から 120 時間以内の嘔吐発現割合はアプレピタント群で有意に低いことが示された。一方、悪心発現割合はアプレピタント群で有意に上昇した。多重ロジスティック回帰分析の結果、アプレピタント投与なし、BSA > 1.52 が嘔吐発現に影響を与える因子であることが示された。一方、grade 1 以上の悪心発現に関しては、アプレピタント投与ありがリスク因子となることが示された。また、これまでに CINV のリスク因子として年齢、性別、飲酒習慣が代表的なリスク因子として報告されているが、^{10, 11)} 本検討においては、年齢および飲酒習慣は嘔吐発現および悪心発現に対する両方の解析においても、独立したリスク因子となることは示されなかった。

本検討の対象となった 132 例の嘔吐発現における検討では、アプレピタントの投与が嘔吐の発現リスクを約 4 分の 1 に低下させることが示された。これにより、AC 療法施行乳がん患者に対するアプレピタントの投与が嘔吐発現を有意に低下させることが確認された。また、BSA が大きいことが嘔吐発現のリスク因子となることが示された。薬物による嘔吐の発現は用量依存的に発現する副作用ではないとされているが、シスプラチンレジメンにおいては体表面積当たりの投与量の増加に伴い悪心および嘔吐の発現が高くなるという報告がある。¹²⁻¹⁴⁾ また、乳がん患者を対象として術後 AC 療法の最適投与量を決定することを目的とした臨床試験では、ドキシソルビシンの高用量群では

低用量群と比較して悪心および嘔吐発現が高くなるという報告もある。¹⁵⁾ 本研究対象患者の AC 療法に用いられたドキシソルビシン、シクロホスファミドの投与量は、BSA を基にそれぞれ 60 mg/m²、600 mg/m² と設定されている。従って、BSA が大きくなると薬物消失臓器の代謝能や排泄能にかかわらず、必然的に投与量も増加するため、抗がん薬の投与量が増えたことにより、嘔吐がより強力に発現したと考えられる。

悪心に関しては、嘔吐の場合とは逆にアプレピタントの投与により、むしろ悪心発現リスクが上昇するという結果であった。Warr らは、AC 療法、FEC 療法を受けた乳がん患者を対象とした研究においてアプレピタントの予防的投与が嘔吐完全抑制割合（嘔吐なし、追加制吐薬の服用なし）を有意に改善すること、嘔吐の発現を有意に抑制させるが、悪心に対しては有意な抑制効果を示さないことを報告している。⁷⁾ また、Yeo らの報告においては、AC 療法施行患者に対するアプレピタントの投与は嘔吐発現、悪心発現のいずれにも影響を及ぼさないことが示されている。⁹⁾ さらに近年、日本人患者を対象とした後ろ向き解析において、アントラサイクリン/シクロホスファミド併用が施行された乳がん患者に対するアプレピタント投与は、嘔吐発現を抑制するが、悪心発現を悪化させることを示唆する研究結果が報告されており、¹¹⁾ 本検討結果と一致する。これらの報告から AC 療法に対するアプレピタントの悪心に対する効果は不十分である可能性があり、今後も検討の余地があると考えられる。

アプレピタントは NK-1 受容体を阻害し、悪心・嘔吐にかかわる神経伝達物質であるサブスタンス P と NK-1 受容体との結合を選択的に遮断する。悪心、嘔吐は、抗がん薬が延髄に存在する嘔吐中枢を直接的に、あるいは第四脳室最後野に存在する化学受容体引金帯を介して刺激されることにより発現するとされている。化学受容体引金帯はセロトニン、ドパミン、ニューロキニンなどの受容体を有しており、それらからの刺激を嘔吐中枢へと伝播させることにより、嘔吐を引き起こす。また、末梢性の経路として、抗がん薬の投与により消化管粘膜に存在する腸クロム親和性細胞から分

泌されたセロトニンやサブスタンス P といった神経伝達物質が求心性の腹部迷走神経を介して化学受容体引金帯を刺激して嘔吐を引き起こす。^{16, 17)} 従って、アプレピタントや 5-HT₃ 受容体拮抗薬が、セロトニンおよびサブスタンス P によって誘発される嘔吐に対して効果を発揮することを示唆するが、悪心に対しては、詳細な機序はわかっておらずほかの神経伝達物質が関与している可能性が考えられる。

CINV の発現頻度や程度には個人差が大きく、制吐療法への感受性も異なる。嘔吐や悪心発現のリスク因子や制吐療法の応答性に関与する因子が明らかとなれば、リスクの高い患者に対しては、ほかの予防的制吐療法の実施を検討するなど患者個々に対応することができ、QOL の向上が期待できる。AC 療法施行乳がん患者においては、標準的な制吐療法とされているアプレピタントを含む 3 剤併用では、嘔吐に対しては効果が期待できるものの、悪心に対しては十分な効果が得られないことが考えられるため、悪心症状の改善を目指した新たな制吐療法を検討していくことも重要であると考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, Stern RM, Pierce HI, King DB, Banerjee TK, Weiden P, Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life, *Oncology (Williston Park)*, 1998, **12**, 32-37.
- 2) Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR, Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community, *Cancer*, 2003, **97**, 2880-2886.
- 3) Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, Tamura K, Aogi K,

Eguchi K, Okita K, Kagami Y, Tanaka R, Nakagawa K, Fujii H, Boku N, Wada M, Akechi T, Udagawa Y, Okawa Y, Onozawa Y, Sasaki H, Shima Y, Shimoyama N, Takeda M, Nishidate T, Yamamoto A, Ikeda T, Hirata K, Japanese Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines 2010 for antiemesis in oncology: executive summary, *Int J Clin Oncol*, 2016, **21**, 1-12.

- 4) Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, Danso MA, Jordan K, Somerfield MR, Kris MG, Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update, *J Clin Oncol* 2016, **34**, 381-386.
- 5) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D; ESMO/MASCC Guidelines Working Group, Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference, *Ann Oncol*, 2010, **21** (Suppl 5), v232-v243.
- 6) Ettinger DS, Armstrong DK, Barbour S, Berger MJ, Bierman PJ, Bradbury B, Ellis G, Kirkegaard S, Kloth DD, Kris MG, Lim D, Michaud LB, Nabati L, Noonan K, Rugo HS, Siler D, Sorscher SM, Stelts S, Stucky-Marshall L, Todaro B, Urba SG; National Comprehensive Cancer Network, Antiemesis, *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, **10**, 456-485.
- 7) Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skobieranda F, Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy, *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2822-2830.
- 8) Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll HJ, Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study, *Support Care Cancer*, 2010, **18**, 423-431.

- 9) Yeo W, Mo FK, Suen JJ, Ho WM, Chan SL, Lau W, Koh J, Yeung WK, Kwan WH, Lee KK, Mok TS, Poon AN, Lam KC, Hui EK, Zee B, A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, *Breast Cancer Res Treat*, 2009, **113**, 529-535.
- 10) Tonato M, Roila F, Del Favero A, Methodology of antiemetic trials, *Ann Oncol*, 1991, **2**, 107-114.
- 11) 原茉莉絵, 中島寿久, 原島寿江, 龍島靖明, 清水千佳子, 公平 誠, 温泉川真由, 山本春風, 橋本淳, 田辺裕子, 文 靖子, 牧野好倫, 岩瀬治雄, 藤原康宏, 田村研治, 林 憲一, 乳がん術前・術後化学療法としてのアントラサイクリン/シクロホスファミド併用療法に対する予防的制吐療法におけるアプレピタントおよびデキサメタゾンの有効性および安全性, *医療薬学*, 2015, **41**, 603-611.
- 12) du Bois A, Meerpohl HG, Vach W, Kommoss FG, Fenzl E, Pfeleiderer A. Course, patterns, and risk-factors for chemotherapy-induced emesis in cisplatin-pretreated patients: a study with ondansetron, *Eur J Cancer*, 1992, **28**, 450-457.
- 13) Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD, Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy, *Support Care Cancer*, 2010, **18**, 1171-1177.
- 14) Tsuji D, Yokoi M, Suzuki K, Daimon T, Nakao M, Ayuhara H, Kogure Y, Shibata K, Hayashi T, Hirai K, Inoue K, Hama T, Takeda K, Nishio M, Itoh K, Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on the antiemetic efficacy in patients with cancer receiving cisplatin-based chemotherapy: a TRIPLE pharmacogenomics study, *Pharmacogenomics J*, 2016 May 31. doi: 10.1038/tpj.2016.38.
- 15) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L, Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer, *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 976-983.
- 16) Naylor RJ, Rudd JA, Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models, *Oncology*, 1996, **53**, 8-17.
- 17) Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS, Molecular mechanisms of 5-HT(3) and NK(1) receptor antagonists in prevention of emesis, *Eur J Pharmacol*, 2014, **5**, 26-37.