

5-HT₃ 受容体占有率ならびに制吐効果におけるアザセトロン内服薬とグラニセトロン注射薬の比較試験

抗がん剤による悪心や嘔吐は、発現する時期から急性悪心・嘔吐と遅発性悪心・嘔吐に分類されます。急性悪心・嘔吐は抗がん剤を投与してすぐに発現するが 24 時間以内に治まるものを指し、遅発性悪心・嘔吐は抗がん剤を投与した翌日以降に発現し 3~5 日間程度持続するものをいいます。セロトニン受容体の 5-HT₃ 受容体を遮断する薬剤は急性悪心・嘔吐のみを顕著に抑制する作用があるため、悪心や嘔吐を引き起こしやすい抗がん剤を投与する場合には投与に先立って 5-HT₃ 受容体拮抗薬が投与されます。現在、我国には 7 種類の 5-HT₃ 受容体拮抗薬が保険適応薬として認可されていますが、添付文書に記載されている投与用量が海外の制吐対策ガイドラインにて推奨されている用量と大きく違っている場合があります。例えば、オンダンセトロンの場合、わが国で推奨されている用量は内服でも注射でも同量で 1 日 4mg とされていますが、米国では内服では 1 日 16-24mg、注射では 1 日 8-12mg が推奨されており、2-6 倍の差があります。一方、グラニセトロンやトロピセトロンの内服用量は国内外で差がありません。

直接比較はできませんが、オンダンセトロンの添付文書に記載されている制吐効果はグラニセトロンの添付文書に記載された制吐効果よりも低くなっています。また、オンダンセトロンで制吐不良であった場合にグラニセトロンに変更することによって制吐効果が良くなったといったケースもしばしばあります。

海外の制吐対策ガイドラインによれば、「適切な用量を用いる限りにおいては 5-HT₃ 受容体拮抗薬の製剤間に差がない」ことが記載されています。したがって、どの 5-HT₃ 受容体拮抗薬をどれだけの用量で用いればよいかを知っておく必要があります。

ところで、体内生理活性物質の受容体を遮断する薬物の効果は、その薬を飲んだり注射した時に体内の受容体がどの程度占有されているかの割合（受容体占有率）にかかってきます。統合失調症治療薬の場合、脳内ドパミン D₂ 受容体の 60-70% が占有されれば治療効果が発揮されることが報告されています。

そこで、添付文書やインタビューフォームの情報をもとに、いろんな 5-HT₃ 受容体拮抗薬の添付文書に記載された用量を投与した時の 5-HT₃ 受容体占有率をシミュレーションしたところ、国内承認用量オンダンセトロンでは 24 時間後における 5-HT₃ 受容体占有率は極めて低いことがわかりました(図 1-30)。一方、その他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬では十分な 5-HT₃ 受容体占有率が得られていました。

現在、受容体専有理論に基づき、高度催吐性リスクおよび中等度催吐性リスク抗がん剤が投与された肺癌患者さんを対象として、グラニセトロン注射薬とアザセトロン内服薬の制吐効果を比較する無作為化対照臨床研究を実施中です。

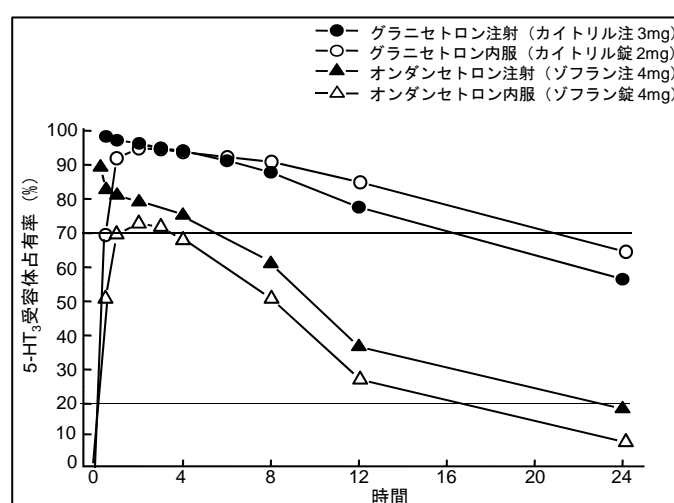


図 1-30. 国内承認用量のグラニセトロンおよびオンダンセトロンの注射薬ならびに内服薬を投与した時の 5-HT₃ 受容体占有率の経時変化。添付文書およびインタビューフォームから各薬剤の血中濃度、蛋白結合率、5-HT₃ 受容体への親和性を調べ、受容体占有率を計算。