

## Aprepitant Regimen의 고용량 Cisplatin 유발 오심 및 구토 예방 효과

박수진<sup>a</sup> · 최지선<sup>a</sup> · 안진석<sup>b</sup> · 신가영<sup>a</sup> · 민경아<sup>a</sup> · 정선영<sup>a</sup> · 인용원<sup>a</sup> · 손기호<sup>a</sup>  
<sup>a</sup>삼성서울병원 약제부, <sup>b</sup>삼성서울병원 혈액종양내과  
(2010년 3월 1일 접수 · 2010년 4월 12일 수정 · 2010년 5월 18일 승인)

## The Effect of Aprepitant Regimen on the Prevention of High-Dose Cisplatin-Induced Nausea and Vomiting

Su Jin Park<sup>a</sup>, Ji Seon Choi<sup>a</sup>, Jin Seok Ahn<sup>b</sup>, Ka Young Shin<sup>a</sup>, Kyoung A Min<sup>a</sup>,  
Seon Young Chung<sup>a</sup>, Yong Won In<sup>a</sup>, and Kie Ho Sohn<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy Service, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

<sup>b</sup>Department of Hematology and Oncology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

(Received March 1, 2010 · Revised April 12, 2010 · Accepted May 18, 2010)

Aprepitant is a substance P/neurokinin-1 (NK1)-receptor antagonist that was approved in 2003 for prevention of CINV. In addition, updated anti-emetic guidelines that include the aprepitant regimen have been published by NCCN and ASCO. However there is scarce clinical data in Korea. The prospective study was performed to evaluate the prevention of high dose cisplatin induced nausea and vomiting in all patients who started high-dose cisplatin-based chemotherapy at our hospital. We checked the nausea severity and vomiting episodes by calling patients within 4 to 5 days after chemotherapy. The retrospective study was performed to compare the prevention of CINV in solid tumor patients who switched their anti-emesis regimen from the standard regimen to the aprepitant regimen. In aprepitant regimen, aprepitant was added to the same anti-emetic regimen used during previous cycles. We checked the nausea, vomiting grades and adverse events in electronic medical records (EMR). In prospective study, 195 patients were included in the analysis. 88.2% of patients achieved a complete response (no emesis and no rescue therapy). In retrospective study, 54 patients were reviewed. With aprepitant regimen, nausea and vomiting grades were improved in 22 patients (40.7%) and in 9 patients (16.7%), respectively. Compared with standard regimen, addition of aprepitant provided superior prevention against CINV in Korean patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. Moreover, aprepitant significantly prevented CINV in patients who received the standard regimen to prevent CINV in previous chemotherapy cycles.

□ Key words - aprepitant, NK1-receptor antagonist, antiemetic

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)은 항암 화학요법시 동반되는 가장 흔한 부작용 중의 하나로 환자에게 신체적, 심리적인 고통을 줄 뿐 아니라 대사 과정 및 영양 상태를 악화시키고 항암화학요법 시행을 어렵게 만들어 치유의 기회를 박탈하기도 한다.<sup>1-3)</sup> CINV를 예방하기 위해 1980년대 이전에는 주로 phenothiazine계 제제가 사용되었고, 그 후 antihistamines, anticholinergics, corticosteroids, dopamine antagonist 등이 사용되었다. 1990년대 초반에는 5-

hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) antagonist의 효과가 확인되어 CINV 발생 비율이 상당 부분 감소하였다.<sup>4,5)</sup> 하지만 5-HT<sub>3</sub> antagonist 투여에도 불구하고 고용량 cisplatin을 투여 받는 환자의 약 50%는 여전히 CINV를 경험한다.<sup>6-8)</sup>

최근 새로운 기전의 항구토제인 neurokinin-1 (NK<sub>1</sub>) receptor antagonist가 개발되어 관심이 모아지고 있다.<sup>9)</sup> 이 약물은 지연성 구토에 관여한다고 알려진 substance P가 NK<sub>1</sub> receptor에 결합하는 것을 저해하여 항구토 효과를 나타낸다.<sup>10)</sup> 2003년 경구 aprepitant (Emend®, Merck and Co, USA)가 처음으로 FDA 승인을 받았고, 다른 NK<sub>1</sub> receptor antagonist가 CINV 예방 효과를 검증하는 과정에 있다.<sup>11,12)</sup> 기존 5-HT<sub>3</sub> antagonist와 corticosteroid를 병용하는 2제 요법 (Standard regimen)에 비해 aprepitant를 추가한 3제 요법 (Aprepitant regimen)에서 CINV 예방 효과가 더 높게 나타나

Correspondence to : 손기호  
삼성서울병원 약제부  
서울시 강남구 일원동  
Tel: +82-2-3410-3370, Fax: +82-2-3410-3366  
E-mail: bluesea.sohn@samsung.com

는 것으로 보고되고 있으며, 이를 바탕으로 하여 2006년 American Society of Clinical Oncology (ASCO)와 2007년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서는 Aprepitant regimen을 표준치료법으로 인정하였다.<sup>13,14)</sup> 우리나라에서는 2007년 4월부터 경구 aprepitant가 발매되었고 현재 대부분의 3차 병원에서 CINV 예방에 aprepitant를 투여하고 있다.

삼성서울병원에서는 2008년 4월부터 심한 구토를 유발하는 항암화학요법에서 CINV 예방을 위한 표준치료법으로 aprepitant regimen을 적용하였다. 하지만 국내 환자를 대상으로 한 aprepitant의 효과 및 안전성에 대한 연구는 아직 충분하지 않다. 본 연구에서는 본원에서 항암치료를 받는 고탄압 환자를 대상으로 aprepitant의 효과와 부작용을 확인하여 기존 5-HT<sub>3</sub> antagonist와 비교하고, 앞으로의 CINV 예방에 대한 선택 방향을 제시하고자 하였다.

## 연구방법

### Aprepitant regimen의 효과 연구

#### 대상환자의 선정 및 제외기준

삼성서울병원 통원치료센터에서 2008년 4월부터 9월까지 6개월 동안 고용량 cisplatin ( $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ )을 포함하는 복합화학요법을 시행 받은 고탄압 환자 중 CINV 예방을 위해 항암치료 첫 주기부터 aprepitant를 투여 받은 18세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중 항암치료를 받기 전 24시간 이내에 구토를 경험했거나 다른 항구토 약물을 복용하고 있는 환자, 복부 또는 골반에 방사선 치료를 받은 환자, 뇌에 종양이 있는 환자는 제외하였다.<sup>15)</sup> Aprepitant 대사에 영향을 줄 수 있는 CYP3A4 효소를 강력하게 유도 또는 억제하는 약물(eg. phenytoin, carbamazepine, itraconazole)<sup>16-18)</sup>을 복용하는 경우, 연구를 진행하는 도중 복약이행을 하지 않은 경우, 항암치료 1주기 진행 과정에서 다른 병원으로 전원했거나 치료를 포기하는 등의 이유로 항구토제에 대한 효과를 확인할 수 없는 경우도 제외하였다.

#### 항구토제 투여 및 부작용 확인

항암화학요법 제 1일에서 제 4일까지 aprepitant regimen (제 1일 aprepitant 125 mg, 5-HT<sub>3</sub> antagonist, dexamethasone 10 mg 정맥투여, 제 2일과 제 3일 aprepitant 80 mg 경구복용, 제 2일부터 제 4일까지 dexamethasone 8 mg 경구복용)을 투여하였다. 제 1일에 투여된 약물은 삼성서울병원 통원치료센터에서 관리하였고 제 2일부터 투여하는 약물은 환자 스스로 복용하거나 보호자에 의해 투여되었다. Cisplatin 투여 후 4~5일이 지났을 때 전화 설문으로 복약이행도와 CINV 정도 및 발생한 부작용을 확인하였다. 제 2일부터 제 4일까지 aprepitant와 dexamethasone의 복용 여부를 환자 또는 보호자에게 확인하였다. 오심의 정도를 평가하기 위해 11 point

verbal rating scale (11-VRS, 오심의 정도를 0에서 10까지의 숫자를 이용하여 표현, 숫자 0은 “오심이 전혀 없었음.”, 숫자 10은 “오심이 견딜 수 없을 정도로 심함.”을 의미함.)을 사용하였다.<sup>19,20)</sup>

### 분석방법

Aprepitant regimen의 유효성은 complete response (CR)를 나타내는 비율로 평가하였다. Cisplatin 투여 후 5일 동안 오심을 전혀 경험하지 않아 11-VRS score를 0으로 평가한 no nausea에 해당하는 환자와, 0에서 4까지의 숫자를 선택한 no significant nausea에 해당하는 환자를 확인하였다. 성별, CINV history, 멀미여부, 음주력 등의 CINV 위험요인<sup>4,5)</sup>에 따른 CR율을 비교하였으며 분석방법은 chi-square test를 이용하였다. 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다. Aprepitant regimen의 안전성은 발생한 부작용의 빈도로 분석하였으며, 항암치료 첫 주기에서 발생한 부작용 중 3% 이상의 환자가 경험한 부작용을 확인하였다.

### Standard regimen과 Aprepitant regimen의 비교연구

#### 대상환자의 선정 및 제외기준

삼성서울병원 통원치료센터에서 2008년 4월부터 9월까지 6개월 동안 고용량 cisplatin ( $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ )을 포함하는 복합화학요법을 시행 받은 18세 이상의 고탄압 환자 중 CINV 예방을 위해 standard regimen (제 1일 5-HT<sub>3</sub> antagonist, dexamethasone 20 mg 정맥투여, 제 2일부터 제 5일 또는 제 6일까지 5-HT<sub>3</sub> antagonist 1정 경구복용, 제 2일부터 제 5일까지 dexamethasone 8~16 mg 경구복용)을 투여하다가 2008년 4월 aprepitant 처방이 가능해지면서 두 번째 주기 이상의 항암치료 진행 중에 CINV 예방을 위해 aprepitant regimen((제 1일 aprepitant 125 mg, 5-HT<sub>3</sub> antagonist, dexamethasone 10 mg 정맥투여, 제 2일과 제 3일 aprepitant 80 mg 경구복용, 제 2일부터 제 4일까지 dexamethasone 8 mg 경구복용)을 투여한 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중 항암치료를 받기 전 24시간 이내에 구토를 경험했거나 다른 항구토 약물을 복용하고 있는 환자, 복부 또는 골반에 방사선 치료를 받은 환자와 뇌에 종양이 있는 환자는 제외하였다.<sup>15)</sup> Aprepitant 대사에 영향을 줄 수 있는 CYP3A4 효소를 강력하게 유도 또는 억제하는 약물(eg. phenytoin, carbamazepine, itraconazole)<sup>16-18)</sup>을 복용하는 환자도 제외하였다.

### 유효성 및 안전성 비교

전자의무기록 검토를 통해 오심, 구토 및 부작용의 발생과 정도를 확인하였다. 전자의무기록은 항암치료 전 외래 진료 시 작성된 것으로 환자가 항암 치료 후에 경험했던 부작용의 정도가 Common terminology criteria for adverse events (v3.0)에 근거하여 기록되어 있다. 오심, 구토 grade는 항암치료주기마다 확인하였고, 다른 부작용은 Standard regimen을

사용한 첫 번째 주기와 Aprepitant regimen을 사용한 첫 번째 주기에서 발생한 것을 확인하였다.

**분석방법**

분석 방법은 paired-test의 일종인 generalized estimating equation (GEE)으로 하였고, 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다. Aprepitant regimen의 안전성은 McNemar's test로 분석하여 regimen 변경 전과 후에 유의하게 차이가 나는 부작용이 있는지 확인하였다.

**연구결과**

**Aprepitant regimen의 효과 연구**

**대상 환자군의 특성**

대상 환자는 총 205명이었으며, 이 중 오심 및 구토 발생 정도가 확인되지 않은 환자 또는 항구토제를 제대로 복용하지 않은 환자를 제외하고 최종 191명이 평가 대상이 되었다. 총 686 주기의 항암치료가 진행되었고 환자 당 평균 3.6주기의 항암치료를 받았다. 남성이 여성보다 많았고, 50% 이상은 비소세포성폐암 또는 위암 환자였다(Table 1).

**유효성**

1주기에서 6주기까지 항암치료를 진행했으며 평균 CR율은 88.2%였다(Table 2). Chi-square test분석 결과, CINV의 위험요인 중 성별( $p < 0.0001$ )과 음주력( $p = 0.0095$ )에 따른 CR율이 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

**안전성**

항암치료 1주기에서 82.2%의 환자가 한가지 이상의 부작용을 경험하였고, 가장 빈번하게 발생한 부작용은 변비(20.4%)와 피로(16.2%)였다(Table 4).

**Standard regimen과 Aprepitant regimen의 비교연구**

**대상 환자군의 특성**

연구조건을 만족하는 54명의 환자가 대상이 되었다. 환자

**Table 1. Patient characteristics \***

N=191	
Sex, Female (%)	35.1
Age (years)	
Mean	55
Range	34-84
Cancer (%)	
NSCLC	31.9
Gastric cancer	21.5
Esophageal cancer	10.5
Head and neck cancer	7.9
Breast cancer	5.8
Bladder cancer	5.2
SCLC	4.7
Hepatic cancer	3.1
Others	9.4
Stage (%)	
I	7.3
II	13.6
III	22.5
IV	51.8
LD (SCLC)	1.1
ED (SCLC)	3.7
Cisplatin dose (%)	
50 mg/m <sup>2</sup>	3.7
60 mg/m <sup>2</sup>	34.0
70 mg/m <sup>2</sup>	20.9
75 mg/m <sup>2</sup>	12.7
80 mg/m <sup>2</sup>	22.5
100 mg/m <sup>2</sup>	6.3

\* Patients who started chemotherapy with Aprepitant regimen

**Table 2. Response of Aprepitant regimen according to cycle**

	Cycle						Total
	1	2	3	4	5	6	
	N=191	N=178	N=138	N=106	N=41	N=32	N=686
Complete Response <sup>a</sup> (%)	85.3	93.8	89.1	85.9	87.8	87.5	88.2
No Nausea <sup>b</sup> (%)	41.9	49.4	46.4	51.9	46.3	46.9	46.2
No Significant Nausea <sup>c</sup> (%)	74.9	83.7	81.9	84.0	75.6	81.3	80.3

<sup>a</sup> Complete Response (CR) : No vomiting and no rescue therapy

<sup>b</sup> No Nausea : 11-VRS score = 0

<sup>c</sup> No Significant Nausea : 11-VRS score 0-4

**Table 3. Response of Aprepitant regimen according to known risk factors**

		Complete response (%)	N=191
Gender	Male	93.5	$p < 0.0001$
	Female	77.9	
CINV history	Yes	83.7	$p = 0.0877$
	No	89.4	
Motion sickness	Yes	87.3	$p = 0.2499$
	No	87.1	
Alcohol intake history	Yes	90.3	$p = 0.0095$
	No	84.8	

**Table 4. Summary of adverse events**

N=191		
	Patients	%
% of patients experienced $\geq 1$ adverse events	157	82.2
Constipation	39	20.4
Fatigue	31	16.2
Diarrhea	22	11.5
Hiccup	21	11.0
Heart burn	17	8.9
Numbness	12	6.3
Abdominal pain	12	6.3
Abdominal discomfort	9	4.7
Dizziness	7	3.7

군은 남성이 많았고, 암종별로는 위암 환자가 51.8%로 가장 많았다. Standard regimen에서 가장 많이 사용된 5-HT<sub>3</sub> antagonist는 granisetron (Kytril®, Roche)이었다(Table 5).

### 유효성의 비교

기존 standard regimen을 사용했을 때의 오심 및 구토 grade와 aprepitant regimen으로 전환한 후의 오심 및 구토 grade의 변화를 보면, 대부분의 환자에서 grade가 낮아지거나 유지되었다. 이런 변화는 GEE로 분석했을 때 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1). 오심과 구토 grade가 호전된 경우는 각각 40.7%, 16.7%였고, 유지된 경우는 각각 55.6%, 75.9%였다. Standard regimen에 비해 aprepitant regimen으로 전환했을 때 CR율과 no nausea를 나타내는 비율이 모두 증가하였다(Fig. 2).

### 안전성의 비교

Standard regimen과 aprepitant regimen을 사용한 경우 모두에서 가장 많이 발생한 부작용은 피로였다. McNemar's

**Table 5. Patient characteristics \***

N=54	
Sex, Female (%)	40.4
Age (years)	
Mean	48
Range	20-70
Cancer (%)	
Gastric cancer	51.8
NSCLC	23.0
SCLC	7.7
Esophageal cancer	5.8
Head and neck cancer	3.9
Breast cancer	3.9
Others	3.9
Stage (%)	
I	11.5
II	7.7
III	18.5
IV	54.8
LD (SCLC)	1.9
ED (SCLC)	5.6
5-HT <sub>3</sub> antagonist (%)	
Dolasetron	5.6
Granisetron	63.0
Ramosetron	12.9
Tropisetron	18.5

\* Patients who switched to Aprepitant regimen from Standard regimen

test 분석 결과, CINV 예방 regimen 변경 전과 후에 유의한 차이를 나타내는 부작용은 없었다(Table 6).

## 고 찰

Aprepitant의 효과는 2003년 ASCO에서 진행한 Paul J. 등의 연구에서 입증되어 주목을 받기 시작하였다.<sup>3)</sup> 이 연구는 70 mg/m<sup>2</sup> 이상의 고용량 cisplatin을 투여 받은 530명의 고형암 환자를 대상으로 하였고 이 중 90% 이상이 백인이었다. Ondansetron과 dexamethasone을 병용하는 standard 군과 aprepitant를 추가 투여하는 군에서의 CR을 확인하였고 그 결과 standard 군의 CR율은 52.3%로 aprepitant 군의 72.7%와 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이와 유사한 연구가 2006년 European society for medical oncology에서 진행되었다.<sup>11)</sup> 이 연구 역시 70 mg/m<sup>2</sup> 이상의 cisplatin을 투여 받은 환자를 대상으로 하였으며 5-HT<sub>3</sub> antagonist로 ondansetron을

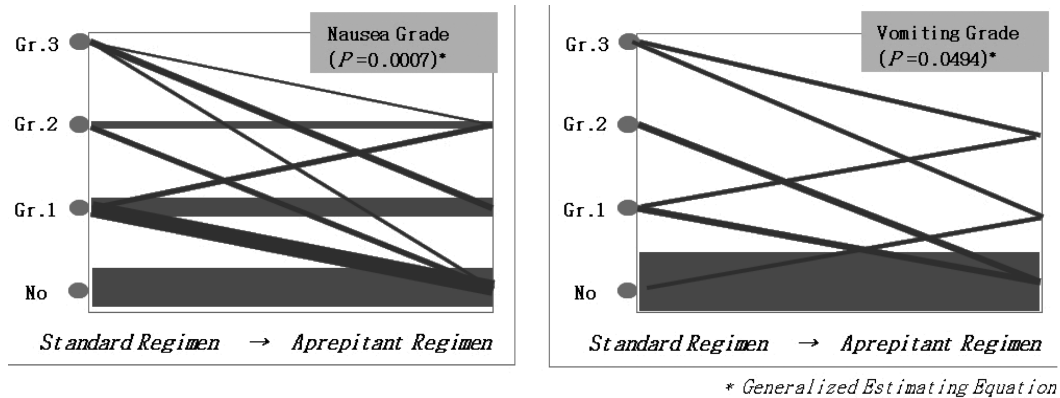


Fig. 1. Change of CINV grade: Standard regimen vs. Aprepitant regimen.

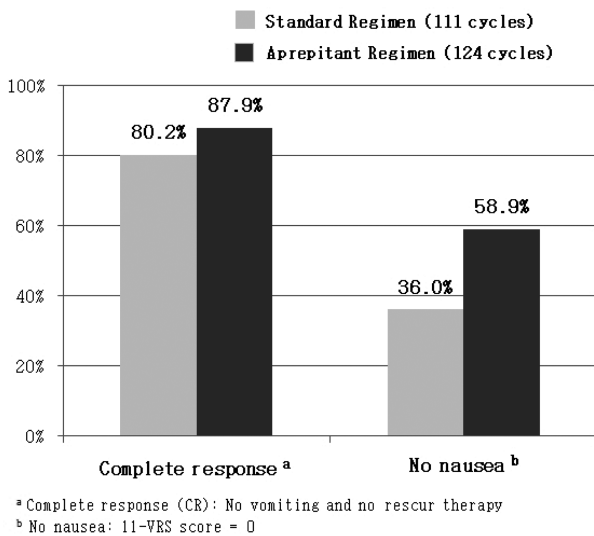


Fig. 2. CINV prevention effect: Standard regimen vs. Aprepitant regimen.

Table 6. Summary of adverse events

	Standard regimen (%)	Aprepitant regimen (%)	p-value
			N=54
Fatigue	28.8	23.1	0.4669
Diarrhea	13.5	7.7	0.2568
Heart burn	13.5	11.5	0.7389
Constipation	9.6	5.8	0.4795
Hiccup	9.6	5.8	0.3173
Hand foot syndrome	7.7	5.8	0.7055
Cough	3.8	3.8	1.000

투여하였다. 연구에 참여한 489명의 환자 중 70% 이상이 백인이었고 약 17%가 아시아인이었다. Cisplatin 투여 후 5일 간의 CR율은 ondansetron 투여군에서 63.1%, aprepitant 투

여군에서 74.0%로 통계적으로 유의하게 높았다.

본 연구는 50 mg/m<sup>2</sup> 이상의 cisplatin을 투여 받은 한국인 고형암 환자를 대상으로 하였으며, CINV 예방을 위해 aprepitant regimen을 사용한 경우 CR율이 88.2%로 나타났다. 투여된 cisplatin 용량을 50 mg/m<sup>2</sup> 이상으로 설정한 것은 ASCO와 NCCN의 antiemesis guideline에서 심한 구토를 유발하는 고용량 cisplatin의 기준과 동일하게 하기 위한 것이었으나 앞에서 소개된 연구와는 그 기준이 다르다.

본 연구는 대조군 없이 진행된 관찰적 연구이며, cisplatin 투여 4~5일 후 전화 설문을 통해 항구토제의 효과를 확인했다는 한계를 가지고 있다. 또한 본 연구에서는 급성 CINV와 지연성 CINV에 대한 효과를 구분하여 평가하지는 않았으나, aprepitant가 지연성 CINV의 예방에도 효과가 있을 것이라고 생각되기 때문에<sup>18,21)</sup> 지연성 CINV에 대한 효과를 구분하여 평가하는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구와 같이 한 개체 안에서 CINV 예방 regimen을 변경했을 때의 효과를 비교한 자가대조연구는 많지 않다. 2007년 Osorio-Sanchez 등의 연구<sup>22)</sup>에서 26명의 환자를 대상으로 항암치료 1주기에서는 standard regimen을, 2주기 이상에서는 aprepitant regimen을 투여한 경우 효과를 비교하였고, 오심과 구토의 grade 평균이 regimen 변경 시 통계적으로 유의하게 낮아지는 것을 확인하였다. 2006년 Karin Oechsle<sup>23)</sup>는 standard regimen의 투여에도 불구하고 CINV를 경험하는 34명의 환자에게 aprepitant regimen을 투여했을 때의 효과를 확인하였다. 이러한 환자군에서 aprepitant regimen으로 전환한 경우, 항암제 투여 4일 후 오심을 경험한 환자는 24명(71%)에서 4명(12%)으로, 구토를 경험한 환자는 26명(77%)에서 0명으로 감소하였다.

본 연구에서 항구토 regimen 변경 후 구토 grade의 호전을 보인 환자는 9명(16.7%)에 불과하였는데, 이는 기존 standard regimen을 사용할 때부터 이미 구토를 경험하지 않았던 환자가 많았기 때문으로 생각된다.

경제적 측면에서 기존 standard regimen과 aprepitant regimen은 유사했으며, 복약이행도는 aprepitant regimen 사용

시 약물을 복용하는 횟수 및 기간이 더 짧기 때문에 장점이 있을 것으로 기대된다.

Aprepitant는 5-HT<sub>3</sub> antagonist에 비해 특히 지연성 CINV에 높은 효과를 보일 것으로 예상되기 때문에, dexamethasone에 의한 부작용을 경험하는 환자에서는 5-HT<sub>3</sub> antagonist와 aprepitant 투여만으로도 CINV가 효과적으로 예방될 수 있는지 확인해 볼 필요가 있다. Steroid의 병용투여 없이 CINV를 예방할 수 있다면 면역억제, 혈당상승 등의 부작용에 의해 aprepitant regimen의 사용이 제한된 환자에서의 CINV 예방에 도움을 줄 수 있을 것이다.

## 결 론

본 연구에서는 동원치료센터에서 고용량 cisplatin을 투여 받는 환자를 대상으로 aprepitant regimen 투여 시 효과 및 안전성을 확인함과 동시에 기존 standard regimen에서 aprepitant regimen으로 전환한 경우의 자가대조 군에서의 aprepitant 효과 및 부작용 변화를 확인하였다. 연구결과 aprepitant regimen을 투여 받은 환자의 88.2%가 CR을 보여 CINV 예방에 어느 정도의 효과를 나타내는지 확인할 수 있었다. Aprepitant regimen의 경우 특히 심하게 나타나는 부작용은 없었다. Standard regimen을 투여하다가 aprepitant regimen으로 투여를 변경한 환자에서 오심과 구토 grade가 호전된 경우는 각각 40.7%, 16.7%였고, 발생한 부작용은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이상과 같은 연구결과는 한국인 고형암 환자에서도 aprepitant regimen이 CINV 조절에 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 의미한다. Aprepitant의 급성 및 지연성 CINV에 대한 효과를 구분하여 평가하는 연구와 aprepitant 단독 투여의 효과를 입증하는 추가 연구를 통해 국내 환자에서 aprepitant regimen의 적절한 사용 기준을 확립할 수 있을 것으로 사료된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 (재)인성의과학 연구재단(IN-SUNG Foundation for Medical Research)의 지원으로 이루어졌음

## 참고문헌

1. Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, *et al.*, Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol*, 2008; 26(23): 3901-3910.
2. 김용범 Cisplatin을 포함한 항암화학요법 치료 시 환자에서 발생하는 오심 및 구토에서의 정맥주사용 및 경구용 Tropisetron과 Ondansetron의 비교연구. *대한산부회지*, 1998; 41(10): 2544-2550.
3. Poli BS, Rodrigues PJ, Carides AD, *et al.*, Aprepitant

- protocol 054 study group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *cancer*, 2003; 97(12): 3090-3098.
4. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2482-2494.
5. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *The Cancer Journal*, 2008; 14(2): 85-93.
6. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, *et al.*, Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 103-109.
7. F. Roila. Prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced emesis: Results of the Perugia consensus conference antiemetic subcommittee of the multinational association of supportive care in cancer (MASCC). *Annals of Oncology*, 1998; 9: 811-819.
8. Hesketh PJ. New treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*, 2004; 12: 550-554.
9. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, *et al.*, The Oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the aprepitant protocol 052 study group *J Clin Oncol*, 2003; 21: 4112-4119.
10. Andrews PL, Sanger GJ. Abdominal vagal afferent neurons: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction, *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 650-656.
11. Navari RM. Casopitant, a neurokinin-1 receptor antagonist with anti-emetic and anti-nausea activities, *Curr Opin Investig Drugs*, 2008; 9(7): 774-785.
12. Van Belle SJ, Cocquyt V. Fosaprepitant dimeglumine (MK-0517 or L-785,298), an intravenous neurokinin-1 antagonist for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9(18): 3261-3270.
13. National comprehensive cancer network clinical practice guideline in oncology TM; Antiemesis V.3., 2008.
14. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, *et al.*, American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: Update *J Clin Oncol*, 2006; 24(18): 2932-2947.
15. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, *et al.*, Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*, 1999; 16: 1174-1178.
16. Majumdar AK, Howard L, Goldberg MR *et al.*,

- Pharmacokinetics of aprepitant after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2006; 6: 291-230.
17. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, *et al.*, Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther*, 2003; 74: 17-24.
  18. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant, a novel antiemetic for chemotherapy -induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother*, 2005; 39: 77-85.
  19. Oechsle K, Müller MR, Hartmann JT, *et al.*, Aprepitant as salvage therapy in patients with chemotherapy -induced nausea and emesis refractory to prophylaxis with 5- HT<sub>3</sub> antagonists and dexamethasone. *Onkologie*, 2006; 29: 557-561.
  20. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, *et al.*, A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2007; 104: 1082-1089.
  21. Jenks K. Importance of nausea. *Cancer Nurs*, 1994; 17(6): 488-493.
  22. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, *et al.*, Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer*, 2002; 94: 3032-3041.
  23. Warr DG. Chemotherapy-and cancer-related nausea and vomiting. *Current Oncology*, 2008; 15(1): S4-S9.