

制吐薬適正使用ガイドライン

2023年10月改訂第3版

Clinical Practice Guidelines for Antiemesis 2023

一般社団法人 日本癌治療学会 編

Japan Society of Clinical Oncology

パブリックコメント用/禁複製

目次

I. 本ガイドラインの概要	7
はじめに	7
1. 本ガイドラインの目的	7
2. 本ガイドラインが対象とする利用者	8
3. 本ガイドラインが対象とする患者	8
4. 利用上の注意	8
5. 本ガイドラインにおける用語の定義	8
6. Question の区分と呼称について	8
7. 診療ガイドライン作成方法	9
1) 作成主体	9
2) 作成基本方針	9
3) スコープ作成	10
4) Question の作成	10
5) 文献検索と採択基準	10
6) システマティックレビュー	11
7) 推奨草案作成	11
8) 推奨決定	12
8. 外部評価	13
1) 制吐薬適正使用ガイドライン評価ワーキンググループによる外部評価	13
2) 日本癌治療学会および関連領域の学会におけるパブリックコメント	13
3) 日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会による外部評価	13
9. 本ガイドラインの普及と改訂	14
10. 利益相反(COI)	14
1) 利益相反申告	14
2) 利益相反申告に基づく推奨決定会議における制限	14
3) 本ガイドラインの独立性	14
【参考文献】	15
第3版関係者名簿	16
1. ガイドライン作成団体	16
2. ガイドライン作成組織	16
3. ガイドライン責任組織	17
4. 外部評価組織	18
5. ガイドライン作成方法論アドバイザー	19
6. 協力学会	19

Question・推奨一覧.....	20
アルゴリズム	24
アルゴリズム 1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法	24
アルゴリズム 2：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法.....	24
アルゴリズム 3：軽度・最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法.....	25
アルゴリズム 4：突出性悪心・嘔吐に対する制吐療法.....	25
アルゴリズム 5：予期性悪心・嘔吐の予防と治療.....	26
ダイアグラム	27
ダイアグラム 1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法	27
ダイアグラム 2：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法.....	27
ダイアグラム 3：軽度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法	28
ダイアグラム 4：最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法.....	28
II. 総論	29
1)概要.....	29
2)悪心と嘔吐.....	29
3)がん患者に対する悪心・嘔吐治療の基本	30
4)本ガイドラインによる催吐性リスク評価と制吐療法	33
5)制吐療法の医療経済的評価（→VIII章参照）	44
【参考文献】	44
III. 急性期・遅発期の悪心・嘔吐予防	45
1. 概要	45
2. 抗がん薬の催吐性に応じた予防的制吐療法	45
1)高度催吐性リスク抗がん薬の悪心・嘔吐予防	45
2)中等度催吐性リスク抗がん薬の悪心・嘔吐予防	46
3)軽度および最小度催吐性リスク抗がん薬の悪心・嘔吐予防	46
BQ1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	47
BQ2：高度催吐性リスク抗がん薬に対する 5-HT ₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮すべき点は何か？	48
BQ3：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？.50	
BQ4：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する 5-HT ₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮すべき点は何か？	53
BQ5：軽度、最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？.....	54
CQ1：高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与は推奨されるか？	55

CQ2：高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？.....	62
CQ3：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬の投与は推奨されるか？.....	67
CQ4：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬+NK ₁ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン（3剤併用療法）へのオランザピンの追加投与は推奨されるか？.....	75
CQ5：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン（2剤併用療法）へのオランザピンの追加投与は推奨されるか？.....	79
CQ6：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？.....	84
CQ7：(R-)CHOP療法による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬の投与を省略することは推奨されるか？.....	90
FQ1：軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐の予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬の投与は推奨されるか？.....	93
IV. 薬物によるその他の制吐療法	95
1. 概要.....	95
2. 各悪心・嘔吐に対する制吐療法.....	95
1) 予期性悪心・嘔吐.....	95
2) 放射線治療による悪心・嘔吐.....	95
3) 抗がん薬の連日静脈内投与による悪心・嘔吐.....	95
4) 経口抗がん薬による悪心・嘔吐の予防.....	95
5) 突出性悪心・嘔吐に対する制吐療法.....	96
BQ6：予期性(条件付けられた)悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？.....	96
BQ7：放射線治療による悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？.....	99
CQ8：突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与は推奨されるか？.....	101
CQ9：殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法は推奨されるか？.....	104
FQ2：経口抗がん薬による悪心・嘔吐の予防に対して、予防的制吐薬の投与は推奨されるか？.....	110
FQ3：悪心・嘔吐予防としてオランザピンを投与しても突出性悪心・嘔吐を発現した場合、オランザピンの追加投与は推奨されるか？.....	112
V. 副作用・薬物相互作用	114
1. 概要.....	114

2. 制吐薬の投与経路や副作用.....	114
1) 制吐薬の投与経路選択.....	114
2) 注意すべき制吐薬の副作用.....	114
3) 免疫チェックポイント阻害薬を併用したがん薬物療法におけるステロイド投与 ..	114
BQ8：制吐薬の投与経路選択において考慮すべき点は何か？.....	115
BQ9：制吐薬の注意すべき副作用にはどのようなものがあるか？.....	117
BQ10：免疫チェックポイント阻害薬併用抗がん薬治療における制吐療法はどのように 行うか？.....	118
VI. 非薬物療法による制吐療法.....	120
1. 概要.....	120
2. がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対する非薬物療法.....	120
3. 予期性悪心・嘔吐に対する非薬物療法.....	121
【参考文献】.....	121
CQ10：悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を併施することは推奨されるか？.....	122
CQ11：予期性（条件付けされた）悪心・嘔吐に対して、非薬物療法は推奨されるか？	140
VII. 制吐療法の評価と患者サポート.....	149
1. 概要.....	149
2. 制吐療法の評価について.....	149
1) 悪心・嘔吐の評価方法.....	149
2) 悪心・嘔吐の評価に用いる基準や評価方法.....	150
3. 患者のセルフケアを促進するための情報提供や支援.....	152
BQ11：制吐療法の効果に影響を及ぼす患者関連リスク因子にはどのようなものがある か？.....	153
BQ12：自宅など病院外で生じた悪心・嘔吐のコントロールにあたって、求められる支 援は何か？.....	155
BQ13：悪心・嘔吐に対する患者の効果的なセルフケアを促進するために、求められる 情報提供や支援は何か？.....	157
CQ12：悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることは推奨されるか？....	160
VIII. 制吐療法の医療経済評価.....	165
1. 背景.....	165
2. システマティックレビューの結果.....	165
3. 制吐薬の費用の評価.....	166
4. 個別性を考慮した制吐薬の費用.....	166
5. 今後の研究課題.....	166
【参考文献】.....	167

附録	168
1. 制吐薬の特徴的な副作用、併用禁忌・注意薬、投与禁忌・慎重投与患者	168
2. リスク分類からみた臓器がん別のレジメナー覧	171
3. 各 Question の投票結果内訳	172
4. 外部評価	175

パブリックコメント用/禁複製

I. 本ガイドラインの概要

はじめに

制吐薬適正使用ガイドライン¹⁾は2010年に初版、2015年に第2版²⁾、その後、2018年に第2版の一部改訂版(ver.2.2)が日本癌治療学会ホームページ上で公開され、がん薬物療法において最も重要な支持療法の一つである制吐療法の適正化・標準化と有害事象軽減に大きく寄与している。

第3版は作成過程の透明性、公平性、独立性を十分に担保したガイドラインを目指して、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に則り、改訂ワーキンググループ(改訂 WG)とシステマティックレビューチーム(SR チーム)の2チーム体制で作成にあたった。第3版では改訂 WG によるスコープ作成、Clinical Question 設定、文献検索の後、SR チームがシステマティックレビューを行い、これを受けて改訂 WG が推奨草案作成、推奨決定を行った。また、草案段階で各種外部評価を受け、全編においてバランスの取れた記載を目指した。

また、発刊後も英語版や Web 版の作成に加え、日常診療に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合には速やかな部分改訂を行うなど、普及促進と最新情報への対応を常に行う計画としている。

昨今は副作用の程度を適切に評価するために、医療従事者ではなく患者自身が副作用評価を行う新しい診療体制が構築されてきており、きめ細かい対応が患者を含めたチーム医療として行われる時代になっている。

制吐療法はがん薬物療法の推進には欠かせないものであり、エビデンスに基づいた最新の情報を提示することは本ガイドラインの使命である。本ガイドラインが適切な制吐療法を臨床現場に広く普及させるとともに、がん薬物療法を受ける個々の患者に寄り添った選択の後押しとなることを期待している。

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、がん薬物療法によって出現する悪心・嘔吐の適切な評価・制御により、治療効果を上げ、最終的には患者の予後改善を図ることである。

また、エビデンスに基づいて制吐療法の益(制吐効果)と害(副作用)のバランスを適正に評価することで、制吐療法における患者と医療従事者の意思決定支援に必要な情報の提供を目指している。

2. 本ガイドラインが対象とする利用者

本ガイドラインが対象とする主な利用者は、がん薬物療法および放射線療法実施医療機関において患者と直接的な関わりをもつ医療従事者(医師, 看護師, 薬剤師等)である。その他の医療従事者とがん薬物療法を受けるがん患者やその家族にも参考となる情報を提供している。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

がん薬物療法・放射線療法を受けるすべてのがん患者が対象である。また併存疾患をもつがん患者においても、制吐療法の実施上注意すべき点を記載した。

4. 利用上の注意

本ガイドラインは、あくまでも標準的な制吐療法を行うための指針であり、診療方針や治療法を規制したり、医師の裁量権を制限したりするものではなく、患者の状態や希望、施設の状況等によってはガイドラインの記載とは別の選択が行われることがありうる。本ガイドラインは医療訴訟などでの参考資料となることを想定しておらず、治療結果に対する責任の所在は直接の治療担当医にあり、ガイドライン策定に携わった学会および個人ではない。

5. 本ガイドラインにおける用語の定義

本ガイドラインでは特に断りがない限り、「悪心・嘔吐」とはがん薬物療法によって誘発される悪心・嘔吐 (CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting) を指すものとする。

また、「有害事象」は医薬品との因果関係を問わない、医薬品によって生じたあらゆる好ましくない事象、「副作用」は医薬品との因果関係が否定できない、医薬品による副次的もしくは好ましくない作用として、用語を使い分けている。

6. Question の区分と呼称について

本ガイドラインにおける Question の区分と呼称は以下の通りとした。

表1 本ガイドラインにおける Question の区分・呼称

区分	呼称	本ガイドラインにおける Question 区分の定義
Clinical Question	CQ	重要臨床課題に基づく Foreground Question のうち、システマティックレビューを完遂し、エビデンスに基づいた推奨が提示できる Question。
Future Research Question	FQ	重要臨床課題に基づく Foreground Question のうち、エビデンス不足等により、システマティックレビューを完遂できず、エビデンスに基づいた推奨提示に至らなかった Question(改訂作業開始時点ではすべて CQ として設定したが、その後のシステマティックレビューの状況により CQ と FQ を区分した)。
Background Question	BQ	基本的な知識(臨床の特徴、疫学的特徴、診療の全体の流れ)や広く実臨床に浸透している内容のうち、特にガイドラインとして記載が必要な Question。

7. 診療ガイドライン作成方法

1) 作成主体

本ガイドラインの作成・改訂にあたったのは、日本癌治療学会「がん診療ガイドライン作成・改訂委員会」のもとに設置された「制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ(改訂 WG)」である。本 WG は当初、初版作成のために 2008 年に組織され、その後、第 2 版作成に際して 2014 年に一部委員の交代・追加を行った。第 3 版作成にあたっては、第 2 版作成メンバーを中心に 2020 年 4 月に一部委員の交代・追加を行ったうえで(16 ページ参照)、Minds2017 準拠に伴い、改訂 WG とは別に「システマティックレビューチーム(SR チーム)」を新設した。一部の改訂 WG 委員については、日本サイコオンコロジー学会からの推薦を受けている。

また、本ガイドラインには今版より 2 名の患者代表が委員として参加しており、改訂の各過程における議論で患者の立場で意見を述べるとともに、議決権をもって推奨決定の投票に加わった。

2) 作成基本方針

本ガイドラインの作成・改訂においては、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」, 「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に則って、Question ごとにシステマティックレビューを行い、その結果に基づいて推奨を決定することを基本方針とした。

原則として Question に対するエビデンスについて益と害のバランスを評価したうえで、患者の希望や状態、医療経済、社会状況等を併せて考慮して推奨を最終判断した(7) 推奨草案作成の項参照)。エビデンスの乏しい領域においては、臨床現場の混乱を避けるために、評価可能なエビデンスがある薬剤についてのみ明瞭な推奨を提示し、その他の薬剤については解説内で詳細を記載している。特に重要な推奨に関しては、ガイドラインに含まれる健康上の問題について詳細に記載した。

また、本ガイドラインでは推奨が実臨床に即した内容になるよう、システマティックレビュー過程で抽出された、臨床試験をはじめとする本邦発のエビデンスを積極的に採用している。

3) スコープ作成

ガイドライン作成にあたって、作成メンバーに方向性を示すためスコープの草案を作成し、改訂 WG で議論を行い 2020 年 3 月に承認を得た。その後も必要に応じて更新が行われ、重要臨床課題として下記のもものが挙げられた。

《重要臨床課題》

1. 催吐性リスクに基づいた適正な制吐療法の提示とそのオプションの提示を行う。
2. 新規がん薬物療法に対する適正な催吐性リスクと制吐療法の提示を行う。
3. 制吐療法の効果の適正な評価、効果予測についての提言、副作用の提示を行う。
4. 制吐療法の医療経済学的評価を検討する。
5. 制吐療法における非薬物療法の有用性を検討する。
6. 制吐療法の適切な実施のための支援体制について検討する。

4) Question の作成

重要臨床課題に基づき、改訂 WG の議論により CQ を作成した。基本的な情報(臨床的特徴、疫学的特徴、診療の全体の流れ)や広く実臨床に浸透している内容については BQ として取り扱うこととした。

改訂作業開始時点では BQ・CQ の 2 つの区分で Question を設定していたが、エビデンス不足等によりシステマティックレビューを完遂できず、推奨提示に至らなかった Question については、FQ または総論扱いとし、システマティックレビューを完遂して、エビデンスに基づいた推奨が提示できる CQ とは区別した。FQ に関しては、システマティックレビューの経過を解説文中で記載している。

5) 文献検索と採択基準

文献検索は、聖隷佐倉市民病院図書室、国家公務員共済組合連合会中央図書室の司書によるチームに依頼した。文献検索期間は、1990 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日とし、PubMed, Cochrane Library, 医中誌で検索した。看護関連の一部の Question については、CINAHL の検索を追加した。

検索された文献にハンドサーチで得られた文献を加えたうえで、2 回のスクリーニングを行い、システマティックレビューの評価対象となる文献を採択した。採択基準については以下の通りとした。

《文献の採択基準》

- ① 調査対象の制吐療法の比較を行うランダム化比較試験を最優先で採択する。
- ② ①が存在しないか少ない場合には、「調査対象の制吐療法施行患者集団」と「施行のない患者集団」のデータの抽出が可能な非ランダム化比較試験，単群試験，症例対照研究，観察研究も採択する。
- ③ 調査対象の制吐療法の直接比較ではないランダム化比較試験においても，「調査対象の制吐療法」について，「調査対象の制吐療法施行患者集団」と「施行のない患者集団」のデータの抽出が可能な場合は，採択を検討する。
- ④ エビデンスの質として劣る症例報告および症例集積研究は採択しない。

また，本ガイドラインで直接利用可能な既存のシステマティックレビューやメタアナリシスは抽出されなかったが，検索過程でみつかった二次資料や関連する診療ガイドライン（NCCN, MASCC/ESMO, ASCO）については，適宜，解説執筆時の参考とした。

個々の Question における文献検索式については，日本癌治療学会が運営する「がん診療ガイドライン」ホームページ（<http://www.jsco-cpg.jp/>）で公開予定である。

6) システマティックレビュー

改訂 WG は各 Question における「益」と「害」のアウトカムを抽出して，その重要度を点数化し，システマティックレビューで検証するアウトカムを設定した。

システマティックレビューに際しては，改訂 WG とは別に SR チームを組織し（17 ページ参照），エビデンスの選択・評価を行った。

SR チーム委員は，文献検索およびハンドサーチによって得られた論文を対象に 2 回のスクリーニングを行い，採択された個別研究のエビデンスについて，バイアスリスク・非直接性等の各項目を評価した。さらに，個別研究のエビデンス評価の結果をもとに，アウトカムごと，研究デザインごとにエビデンスを統合して，エビデンス総体としての評価を行ったのち，定性的システマティックレビュー，メタアナリシスを実施して，SR レポートを作成した。

7) 推奨草案作成

システマティックレビューの結果に基づき，改訂 WG 委員が CQ に対するアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さを判定し（表 2），望ましい効果（益）と望ましくない効果（害や負担など）のバランス，患者の価値観・好み，医療経済・医療資源等を総合的に考慮して，推奨草案を作成した。

患者の価値観・好みについては，エビデンスに基づく評価が困難であったが，患者代表委員を通じて，CQ に対する推奨文について患者側の価値観・好みの多様性や医療現場に

おける現状について意見を取り入れながら、改訂 WG 全体で議論のうえ、推奨草案を作成した。

個別 CQ における医療経済・医療資源についても、スクリーニングで抽出された文献からはエビデンスに基づく評価が困難であったが、医療現場で行われる制吐療法が患者負担とならず無理なく行われるものであるか、推奨される制吐療法によって得られる益が、医療経済や医療資源に見合ったものであるかどうか、慎重に検討を行った。

制吐療法の医療経済評価については、各 Question からは独立した総説として記載し、制吐療法の適応を考える際の考え方として利用者に提供することとした。

FQ や BQ については、評価可能なエビデンスが不足している、もしくはすでに十分なエビデンスに基づく標準治療として確立していると思われた重要臨床課題に関しては、推奨草案作成の代わりにステートメント案を作成した。

表2 アウトカム全般のエビデンスの強さ

A(強)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある。
B(中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある。
C(弱)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である。
D(非常に弱い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない。

8) 推奨決定

改訂 WG 委員が作成した推奨草案をもとに、推奨決定会議を開催した。合意形成方法は GRADE Grid による Web 投票とし、特定項目への 80%以上の得票集中をもって合意形成がなされたものとして、推奨を決定した。1 回目の投票で 80%以上の合意水準に達しなかった場合は、協議を行って 2 回目の投票を行った。2 回目の投票でも合意形成に至らなかった場合は「推奨の強さは決定できない(Not graded)」とし、その経過や結果の要約を解説に記載することとした。推奨は極力具体的に記載し、解説中で患者の状態や健康上の問題に応じた種々の選択肢を提示している。

推奨は原則、推奨の方向性(2 方向)×推奨の強さ(2 段階)の組み合わせで記載し、推奨の強さ、エビデンスの強さ、合意率を併記した。(図 1, 表 3)。

FQ および BQ については、推奨の強さやエビデンスの強さの記載はせず、ステートメント案の採否を改訂 WG 委員による投票で決定することとした。

図1 推奨文の記載

推奨の強さ	1	2	2	1
	強い	弱い	弱い	強い
推奨の記載	…を行うことを強く推奨する。	…を行うことを弱く推奨する。	…を行わないことを弱く推奨する。	…を行わないことを強く推奨する。

表3 推奨の強さとエビデンスの強さの種類

推奨の強さ	エビデンスの強さ
1(強い)	A(強)
2(弱い)	B(中)
	C(弱)
	D(非常に弱い)

8. 外部評価

本ガイドラインは草案段階で、各種外部評価・パブリックコメントを行った。寄せられた意見およびその対応については巻末附録で公開している。

1) 制吐薬適正使用ガイドライン評価ワーキンググループによる外部評価

本ガイドラインは、制吐薬適正使用ガイドライン評価ワーキンググループ(評価 WG)による外部評価を受けた。改訂 WG は寄せられた各種意見への対応を検討し、本ガイドラインに反映した。

2) 日本癌治療学会および関連領域の学会におけるパブリックコメント

日本癌治療学会ホームページにガイドライン草案を掲載し、日本癌治療学会のほか、日本臨床腫瘍学会、日本サイコオンコロジー学会、日本がんサポーターブケア学会、日本放射線腫瘍学会、日本医療薬学会、日本がん看護学会の協力を得て、パブリックコメントを募集した。改訂 WG はパブリックコメントで寄せられた各種意見への対応を検討し、本ガイドラインに反映した。

3) 日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会による外部評価

本ガイドラインは、日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会による AGREE II 評価を受けた。改訂 WG では評価結果について検討し、可能な限り、各種意見を反映した。

9. 本ガイドラインの普及と改訂

本ガイドラインの出版後も改訂 WG による活動を継続し、内容の検討・広報・普及活動などを行う。

本ガイドライン Web 版は書籍版刊行の約半年後に公開する。また、日本癌治療学会機関誌「International Journal of Clinical Oncology (IJCO)」へ英訳版を投稿する。

また、本ガイドラインの普及活動の一環として、本ガイドラインの重要な推奨について「Quality Indicator(QI)」(高度催吐性リスク抗がん薬に対する 4 剤併用療法の使用割合、中等度催吐性リスク抗がん薬に対する 3 剤併用療法の使用割合等)を設定し、その推奨がどの程度適用されているかの評価を日本癌治療学会が行う WEB アンケート調査を用いて経時的に調査することを検討している。

本ガイドラインは 4~5 年ごとに全面改訂を行う予定とし、2025 年頃に第 4 版改訂を開始するものとする。ただし、全面改訂時以外でも、最新のエビデンスの情報収集に努め、日常診療に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合等には、部分改訂を行い、速やかに公開することを検討する。

10. 利益相反(COI)

1) 利益相反申告

本ガイドライン改訂 WG 委員および SR チーム委員は、日本癌治療学会の定款施行細則第 4 号(学会の事業・活動における利益相反に関する指針運用規則)に則り、利益相反の自己申告を行い、利益相反委員会が自己申告された利益相反の状況を確認した。利益相反の状況については年度ごとに、日本癌治療学会が運営する「がん診療ガイドライン」ホームページ(<http://www.jsco-cpg.jp/>)で公開する予定である。

2) 利益相反申告に基づく推奨決定会議における制限

本ガイドライン改訂 WG の委員が推奨作成の根拠となる論文の筆頭著者・責任著者である場合、関連する薬剤や医療機器製造・販売に関与する企業または競合企業に関する COI を有する場合には、日本医学会『診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス』の基準に則って、各委員の自己申告により、推奨決定会議における投票を棄権することとした。

3) 本ガイドラインの独立性

本ガイドライン改訂・出版に関する費用はすべて日本癌治療学会が支出し、特定企業からの資金提供は受けていない。また、すべての CQ における推奨決定に日本癌治療学会は直接関与していない。

【参考文献】

- 1) 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月【第 1 版】. 金原出版, 2010.
- 2) 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月【第 2 版】. 金原出版, 2015.

パブリックコメント用/禁複製

第3版関係者名簿

1. ガイドライン作成団体

日本癌治療学会

2. ガイドライン作成組織

制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ

青儀 健二郎*	国立病院機構四国がんセンター乳腺・内分泌外科
沖田 憲司**	札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科
山本 信之**	和歌山県立医科大学内科学第三講座
安部 正和***	浜松医科大学医学部産婦人科
飯野 京子***	国立看護大学校看護学部
和田 信***, †	大阪府立病院機構大阪国際がんセンター心療・緩和科
明智 龍男†	名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学分野
飯原 大稔	岐阜大学医学部附属病院薬剤部
今村 知世	昭和大学先端がん治療研究所
奥山 絢子	聖路加国際大学
小澤 桂子	NTT 東日本関東病院看護部
金 容壺	在日本南プレスビテリアンミッション淀川キリスト教病院腫瘍内科
佐々木 秀法	福岡大学病院腫瘍血液感染症内科
里見 絵理子	国立がん研究センター中央病院緩和医療科
武田 真幸	奈良県立医科大学腫瘍内科
田中 竜平	埼玉医科大学国際医療センター小児腫瘍科
中島 貴子	京都大学大学院医学研究科早期医療開発学
中村 直樹	聖マリアンナ医科大学放射線科学
西村 潤一	大阪府立病院機構大阪国際がんセンター消化器外科
野田 真由美	支えあう会「α」
林 和美	東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科
東 尚弘	東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野
朴 成和	東京大学医科学研究所附属病院腫瘍・総合内科
松本 光史	兵庫県立がんセンター腫瘍内科

松本 陽子	愛媛がんサポートおれんじの会
-------	----------------

*委員長 **副委員長 ***チームリーダー †日本サイコオンコロジー学会推薦委員

制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループシステムティックレビューチーム

青山 剛	がん研究会有明病院
市川 智里	国立がん研究センター東病院看護部
射場 在紗	国立国際医療研究センター国際医療協力局グローバルヘルス政策研究センター
入江 佳子	筑波大学附属病院看護部
小倉 千奈	国立病院機構岩国医療センター薬剤部
角甲 純	三重大学大学院医学系研究科看護学専攻
金子 麗奈	労働者健康安全機構関東労災病院消化器内科
小林 成光	聖路加国際大学看護学研究科
齋藤 哲雄	荒尾市民病院放射線治療科
中島 和寿	島根大学医学部附属病院呼吸器・化学療法内科
林 稔展	福岡大学薬学部臨床薬学教室
原島 沙季	東京大学医学部附属病院心療内科
藤川 直美	石川県立中央病院看護部
宮田 吉晴	神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科
村上 通康	日本赤十字社松山赤十字病院薬剤部
山本 駿	国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科
横溝 綾子	聖マリアンナ医科大学病院薬剤部
吉田 沙蘭	東北大学大学院教育学研究科

ガイドライン作成事務局

濱田 恭子	国立病院機構四国がんセンター
福田 奈津喜	日本癌治療学会事務局

3. ガイドライン責任組織

がん診療ガイドライン作成・改訂委員会

小寺 泰弘*	名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学
河野 浩二**	福島県立医科大学消化管外科学講座

明石 定子	昭和大学医学部外科学講座乳腺外科学部門
安部 能成	千葉県立保健医療大学健康科学部リハビリテーション学科 ／作業療法学専攻
安藤 雄一	名古屋大学医学部附属病院化学療法部
小野 滋	自治医科大学小児外科
川井 章	国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科
島田 英昭	東邦大学大学院消化器外科学講座・臨床腫瘍学講座
杉山 一彦	広島大学病院がん化学療法科
長島 文夫	杏林大学医学部腫瘍内科
西山 博之	筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学
馬場 英司	九州大学大学院医学研究院社会環境医学講座連携社会医学分野
藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学
本間 明宏	北海道大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室
三上 幹男	東海大学医学部産婦人科
室 圭	愛知県がんセンター薬物療法部
吉田 雅博	国際医療福祉大学消化器外科学教室

*委員長 **副委員長

4. 外部評価組織

制吐薬適正使用ガイドライン評価ワーキンググループ

齊藤 光江*	順天堂大学医学部附属順天堂医院乳腺科
寺田 智祐	京都大学医学部附属病院薬剤部
菅野 かおり	日本看護協会神戸研修センター教育研修部認定看護師 教育課程

*委員長

がん診療ガイドライン評価委員会

松井 邦彦*	熊本大学病院総合診療科
秋元 哲夫	国立がん研究センター先端医療開発センター粒子線医学開発分野
岡本 好司	北九州市立八幡病院消化器・肝臓病センター外科

佐藤 温	弘前大学大学院医学研究科腫瘍内科学講座
柴田 浩行	秋田大学臨床腫瘍学講座
下妻 晃二郎	立命館大学生命科学部生命医科学科
高橋 理	聖路加国際病院一般内科
真弓 俊彦	地域医療機能推進機構中京病院
光富 徹哉	近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科学部門

*委員長

5. ガイドライン作成方法論アドバイザー

吉田 雅博	日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹 国際医療福祉大学消化器外科学教室
-------	------------------------------------------------

6. 協力学会

日本サイコオンコロジー学会

Question・推奨一覧

Question No.	Questions	推奨(CQ)/ステートメント(BQ・FQ)	推奨の強さ*	エビデンスの強さ*
BQ1	高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、オランザピン、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの4剤を用いた制吐療法を行う。オランザピン併用困難な場合は、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤を用いた制吐療法を行う。	—	—
BQ2	高度催吐性リスク抗がん薬に対する5-HT ₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮すべき点は何か？	高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、グラニセトロンなどの第1世代と第2世代のパロノセトロンはほぼ同等であるが、遅発期の制吐効果はパロノセトロンの方が良好な傾向である。また、デキサメタゾン投与期間を短縮する場合、あるいはオランザピン併用が困難な場合、パロノセトロンが優先される。	—	—
BQ3	中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬による急性期の悪心・嘔吐に対しては、5-HT ₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンを併用する。カルボプラチン等の催吐性が高い抗がん薬においては症状に応じてNK ₁ 受容体拮抗薬を加えた3剤を併用する。	—	—
BQ4	中等度催吐性リスク抗がん薬に対する5-HT ₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮すべき点は何か？	中等度催吐性リスク抗がん薬に対しては、第2世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンとデキサメタゾンを併用した制吐療法を行うが、NK ₁ 受容体拮抗薬を追加する場合には第1世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬の投与を考慮してもよい。	—	—
BQ5	軽度、最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	軽度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法について、明確な根拠はないが、実臨床ではデキサメタゾンや5-HT ₃ 受容体拮抗薬等が広く投与されている。最小度催吐性リスク抗がん薬に対しては、予防的制吐療法は行われない。	—	—

CQ1	高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与は推奨されるか？	高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与を強く推奨する。	1	B
CQ2	高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？	高度催吐性リスク抗がん薬のうち、AC療法においては、悪心・嘔吐予防としてデキサメタゾン投与期間を1日に短縮することを弱く推奨する。	2	B
CQ3	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬の投与は推奨されるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬のうち、カルボプラチンによる治療においては、悪心・嘔吐予防としてNK ₁ 受容体拮抗薬投与を強く推奨する。	1	A
CQ4	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬+NK ₁ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン（3剤併用療法）へのオランザピンの追加投与は推奨されるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、3剤併用療法へのオランザピンの追加投与を弱く推奨する。	2	C
CQ5	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン（2剤併用療法）へのオランザピンの追加投与は推奨されるか？	推奨なし	Not graded	C
CQ6	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬にパロノセトロンを投与する場合には、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することを強く推奨する。	1	B
CQ7	(R-)CHOP療法による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬の投与を省略することは推奨されるか？	(R-)CHOP療法による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬を省略しないことを弱く推奨する。	2	C
FQ1	軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐の予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬の投与は推奨されるか？	軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、明確な根拠はないが、実臨床ではデキサメタゾン、5-HT ₃ 受容体拮抗薬が広く投与されている。	—	—
BQ6	予期性(条件付けられた)悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	がん薬物療法による急性期・遅発期悪心・嘔吐の完全制御により、患者に悪心・嘔吐を経験させないことが最善の対策である。予期性悪心・嘔吐が生じた場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を投与する。	—	—

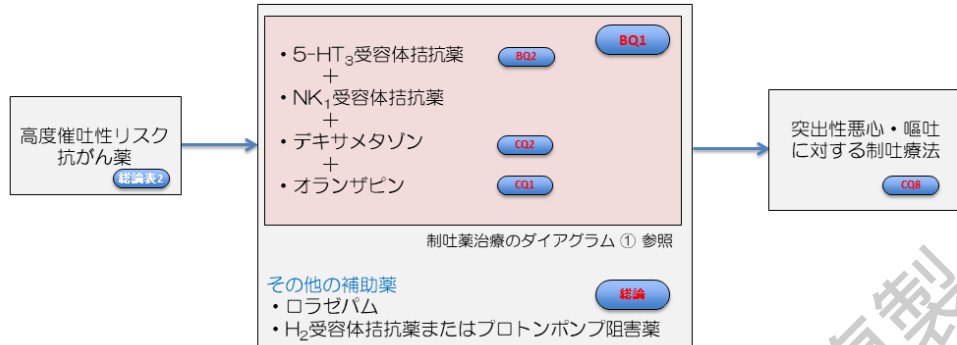
BQ7	放射線治療による悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	放射線照射部位によってリスク分類を行い、リスクに応じた制吐療法を行う。高リスク（全身照射）では、予防的に5-HT ₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを投与する。中等度（上腹部への照射、全脳全脊髄照射）では、予防的に5-HT ₃ 受容体拮抗薬を投与する。デキサメタゾンを併用してもよい。	—	—
CQ8	突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与は推奨されるか？	突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与を弱く推奨する。	2	B
CQ9	殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法は推奨されるか？	殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法を行うことを強く推奨する。	1	D
FQ2	経口抗がん薬による悪心・嘔吐の予防として、制吐薬の投与は推奨されるか？	経口抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、制吐薬の投与を推奨できる根拠はない。救済治療薬の処方と適切な休薬・減量による対応を行う。	—	—
FQ3	悪心・嘔吐の予防としてオランザピンを投与しても突出性悪心・嘔吐をきたした場合、オランザピンの追加投与は推奨されるか？	突出性悪心・嘔吐に対して、オランザピン投与後のオランザピン追加投与を推奨できる根拠はない。オランザピン以外の制吐薬を投与する。	—	—
BQ8	制吐薬の投与経路選択において考慮すべき点は何か？	5-HT ₃ 受容体拮抗薬とNK ₁ 受容体拮抗薬による悪心・嘔吐の抑制効果と全身作用に基づく副作用は、承認用法・用量において静脈内投与と経口投与による差はなく、投与経路は患者の状況に応じて判断する。	—	—
BQ9	制吐薬の注意すべき副作用にはどのようなものがあるか？	5-HT ₃ 受容体拮抗薬とNK ₁ 受容体拮抗薬では便秘や頭痛、ホスアプレピタントでは末梢静脈内投与にて注射部位障害が認められる。オランザピンでは眠気やめまい、デキサメタゾンでは不眠や一過性の高血糖、メトクロプラミドは錐体外路症状(アカシジア、急性ジストニア等)が認められる。	—	—
BQ10	免疫チェックポイント阻害薬を併用したがん薬物療法における制吐療法はどのように行うか？	免疫チェックポイント阻害薬を併用する場合には、がん薬物療法の催吐性リスクに応じた制吐療法を行う。免疫チェックポイント阻害薬の投与を理由に、制吐療法としてのデキサメタゾンの減量は行わない。	—	—

CQ10	悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を併施することは推奨されるか？	悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を併施しないことを弱く推奨する。	2	D
CQ11	予期性（条件付けされた）悪心・嘔吐に対して、非薬物療法は推奨されるか？	予期性（条件付けられた）悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する。	2	D
BQ11	制吐療法の効果に影響を及ぼす患者因子にはどのようなものがあるか？	制吐療法の効果を低下させる因子には、若年、女性、飲酒習慣なし、乗り物酔いや妊娠悪阻の経験がある。患者背景に応じた制吐療法の強化を検討する。	—	—
BQ12	自宅など病院外で生じた悪心・嘔吐のコントロールにあたって、求められる支援は何か？	患者が自身の症状評価を適切に行い、重篤な症状や困りごとがある場合には病院へ速やかに連絡・受診できるように支援する。自宅でも悪心・嘔吐をコントロールできるよう、救済治療薬の服用方法について指導する。	—	—
BQ13	悪心・嘔吐に対する患者の効果的なセルフケアを促進するために、求められる情報提供や支援は何か？	看護師、薬剤師等の医療チームは、医師からの説明に加え、予測される悪心・嘔吐の程度、発現時期、持続期間、生活への影響、制吐薬の種類や服用方法やその副作用、緊急時の連絡方法、生活の工夫など、治療前から継続した情報提供と支援を行う。患者が必要時に確認できるような教育資材等を活用しながら、個別性をふまえて対応する。	—	—
CQ12	悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることは推奨されるか？	悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることを強く推奨する。	1	B

*推奨の強さ・エビデンスの強さは、13 ページ表 3 を参照。

アルゴリズム

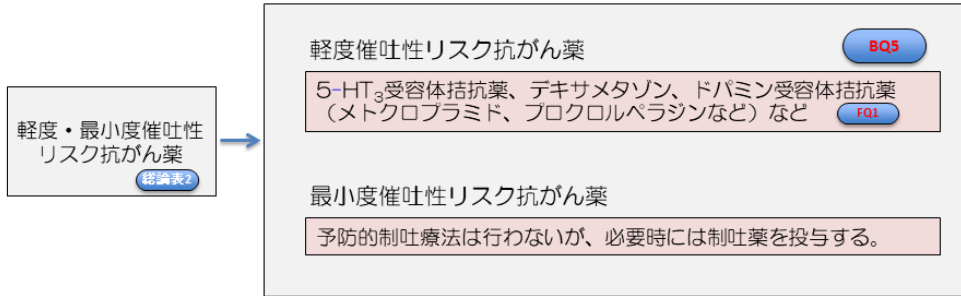
アルゴリズム 1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法



アルゴリズム 2：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法

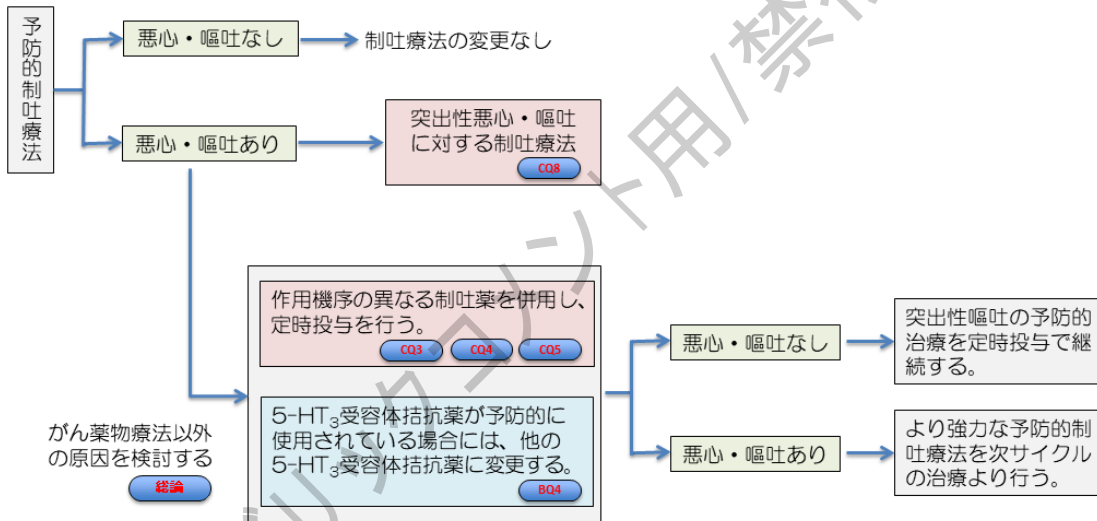


アルゴリズム 3：軽度・最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法

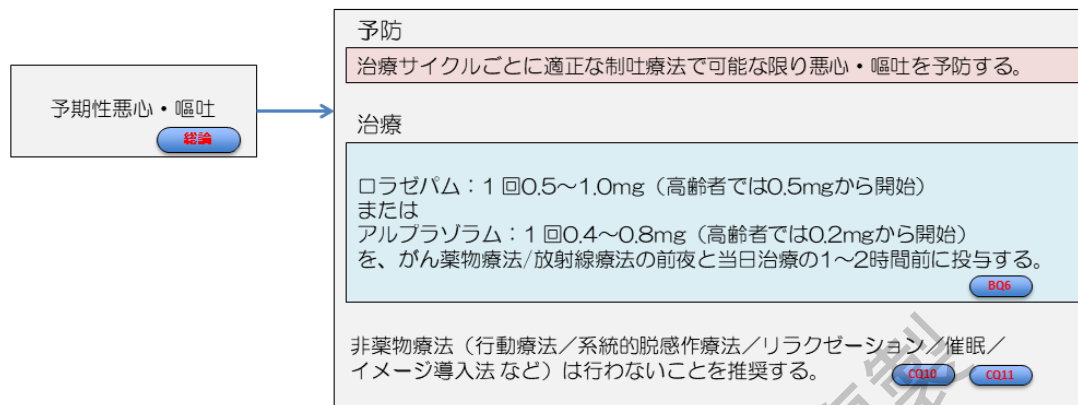


制吐薬治療のダイアグラム ③ 参照

アルゴリズム 4：突出性悪心・嘔吐に対する制吐療法



アルゴリズム 5：予期性悪心・嘔吐の予防と治療



パブリックコメント用/禁複製

ダイアグラム

ダイアグラム 1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法

	急性期		遅発期		
	1	2	3	4	5 (日)
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	○				
経口NK ₁ 受容体拮抗薬 (mg)	125	80	80		
または 静注NK ₁ 受容体拮抗薬	□				
デキサメタゾン (mg)	9.9	8	8	8	
オランザピン (mg)*	5	5	5	5	

*当ガイドラインでは5mgの投与を推奨する (CQ1)

注) オランザピンの用量は国内で行われたランダム化比較試験の結果から5mgで開始し、日中の眠気を軽減する目的で眠前ではなく夕食後に投与する糖尿病患者には禁忌であるまた、臨床試験では75歳以上の後期高齢者への使用経験はない主な有害事象は眠気であるため、睡眠薬との併用や夜間の転倒には十分注意する
オランザピンを用いない3剤併用療法を行う場合には、遅発期の悪心・嘔吐を軽減する目的から5-HT₃受容体拮抗薬は第二世代のハロノセトロンを選択することが好ましいまた、AC療法では、ハロノセトロン使用下において2日目以降のデキサメタゾンの省略が可能である

ダイアグラム 2：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法

	急性期		遅発期		
	1	2	3	4	5 (日)
5-HT ₃ 受容体拮抗薬 (ハロノセトロンが望ましい)	○				
デキサメタゾン (mg)	9.9 (6.6)	8*	8*		

*5-HT₃受容体拮抗薬としてハロノセトロンを使用する場合には、2-3日目のデキサメタゾンは省略可能 (BQ4、CQ6参照)
2-3日目のデキサメタゾンを積極的に利用できない場合には、代わりに5-HT₃受容体拮抗薬を投与してもよい

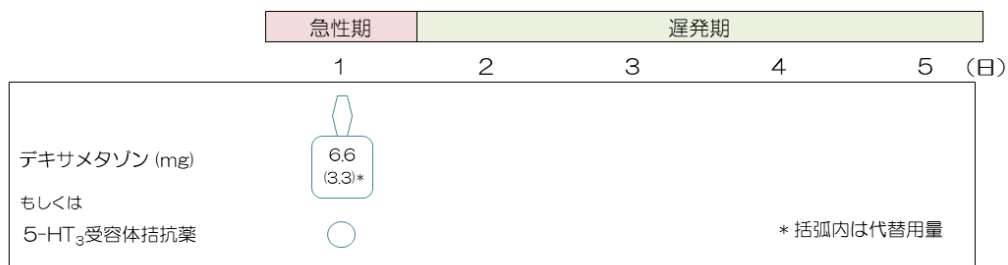
カルボプラチン (AUC₀₋₄ ≥ 4) 投与時

または、カルボプラチン以外の抗がん薬において、2剤併用療法では悪心が十分制御できない場合 (BQ3、CQ3参照)

5-HT ₃ 受容体拮抗薬	○				
経口NK ₁ 受容体拮抗薬 (mg)	125	80	80		
または 静注NK ₁ 受容体拮抗薬	□				
デキサメタゾン (mg)	4.95 (3.3)*	4	4		

*括弧内は代替用量 (BQ3参照)

ダイアグラム 3：軽度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法



注) 制吐薬の選択や用量については、エビデンスが少ないことに留意が必要である (BQ5、FQ1参照)。
状況に応じてメトクロプラミドまたはプロクロロールペラジン (用量は「制吐薬一覧」参照) の使用も可。

ダイアグラム 4：最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法

予防的な制吐療法は推奨されないため、症例に応じて対処する (BQ5参照)

制吐薬治療のダイアグラム注釈

- このダイアグラムは、制吐療法の一般的な全体像を示したものであり、日常臨床では個々の症例に応じた柔軟な対応が望まれる。
- 5-HT₃受容体拮抗薬の詳細に関してはCQ4 (○頁) を参照。
- 各薬剤の推奨用量をダイアグラム内に数値で示した。
- デキサメタゾンは、注射薬 (リン酸デキサメタゾンナトリウム 4mg/mL中にデキサメタゾン 3.3mg/mLを含有) 3.3mgが経口薬 4mgに相当する。一般的推奨用量と代替用量を参考値として () 内に表記した。経口投与が困難な場合は注射薬での投与を検討する。
- デキサメタゾンの投与日数については状況に応じて投与の可否を選択できる。

II. 総論

1) 概要

がん薬物療法においては、がんに対する適切な治療方針のもとで選択された薬物療法の治療強度を維持しつつ、患者の副作用を極力最小限にしながら、安全に実施することが医療従事者の state-of-the-art とされている。しかし、抗がん薬投与後の患者の副作用には個人差があり、個々の患者に発現する種々の苦痛症状に対しては個別対応が必要となる。がん薬物療法を提供する医療従事者は各種支持療法に精通する必要があり、十分な支持療法を実施することで患者の日常生活を守り、治療成績の向上を図ることができる¹⁾。

がん薬物療法によって出現する悪心・嘔吐 (CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting) は患者が苦痛とする代表的な副作用であり、制吐療法はがん薬物療法を完遂するうえで極めて重要な支持療法である。がん薬物療法によって生じる悪心・嘔吐を制吐療法により抑制することは、患者 QOL を向上させ、治療を適切に維持し、最終的には全生存期間の延長が期待できる。しかし、制吐療法にはがん薬物療法を維持できる益の部分と同時に、有害事象、通院等の患者の生活上の負担、薬剤のコストといった望ましくない害の部分もあることは明らかであり、益の明らかなでない制吐療法は行うべきでない。

2) 悪心と嘔吐

「悪心」は“嘔吐しそうな不快な感じ”と定義され¹⁻³⁾、延髄の嘔吐中枢に向かう求心性迷走神経刺激により発症する。「嘔吐」は“胃内容の強制排出運動”と定義され²⁻⁴⁾、胃幽門部は閉ざされたうえで、下部食道括約筋の弛緩、横隔膜や腹筋の収縮により、胃内容が排出される。なお「空嘔吐」は“胃内容は排出されないが、強制的に排出しようとする運動”と定義される^{2,3)}。これら嘔吐中枢への入力刺激としては大脳皮質 (頭蓋内圧亢進、腫瘍、血管病変、精神・感情など)、化学受容体 (代謝物、ホルモン、薬物、毒素など)、前庭器 (姿勢、回転運動、前庭病変など)、末梢 (咽頭-消化管・心臓・腹部臓器などの機械受容体、消化管などの化学受容体) がある⁵⁾。

悪心・嘔吐が起こるメカニズムを図 1 に示す。上部消化管に優位に存在する 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) 受容体と第 4 脳室最後野の chemoreceptor trigger zone (CTZ) に存在する neurokinin-1 (NK₁) 受容体が複合的に刺激され、最終的に延髄の嘔吐中枢が興奮し、遠心的な臓器反応が起きることで悪心・嘔吐が引き起こると考えられている。化学受容体で作用する神経伝達物質としては、セロトニン、サブスタンス P、ドパミン、ヒスタミン、アセチルコリン-ムスカリンなどが知られており、これらの化学受容体を拮抗する薬剤が制吐薬として用いられている。

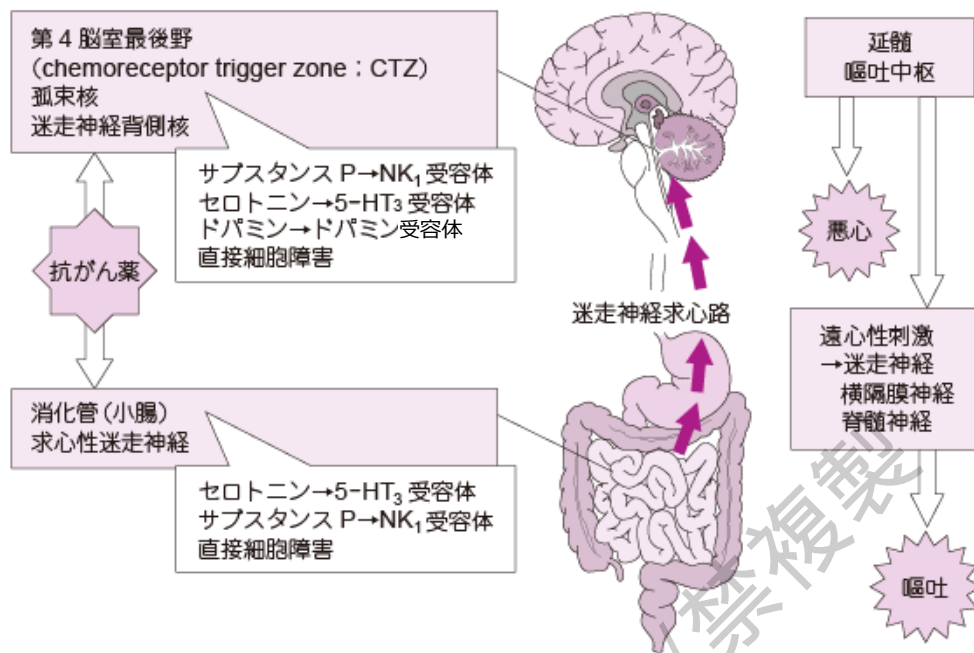


図1 抗がん薬による悪心・嘔吐のメカニズム

また、悪心・嘔吐の発現時期や状態により、以下の定義があり⁵⁾、機序や背景を考慮した制吐療法が行われている。

- ・急性期悪心・嘔吐 (acute nausea and vomiting) : 抗がん薬投与開始から 24 時間以内に出現する悪心嘔吐
- ・遅発期悪心・嘔吐 (delayed nausea and vomiting) : 抗がん薬投与開始 24 時間後から 120 時間 (5 日目) 程度持続する悪心・嘔吐
 - * 急性期と遅発期を合わせて全期間 (抗がん薬投与開始から 5 日間程度) とする。
- ・突出性悪心・嘔吐 (breakthrough nausea and vomiting) : 制吐薬の予防的投与にもかかわらず発現する悪心・嘔吐
- ・予期性悪心・嘔吐 (anticipatory nausea and vomiting) : 抗がん薬のことを考えるだけで誘発される悪心・嘔吐

3) がん患者に対する悪心・嘔吐治療の基本

- ① がん薬物療法における悪心・嘔吐治療は過不足ない適切な発現予防を目指すべきである。
 - ・ 投与する抗がん薬の催吐性リスクに応じた適切な制吐療法を選択する (→BQ1~5, FQ1 参照)。
 - ・ 悪心・嘔吐が発現・持続する可能性のある期間は、抗がん薬の投与開始日から約 5

日間とされていたが、より長期間（投与開始後 120 時間以上、約 7 日間）持続する場合もあると報告されている。これにより抗がん薬投与開始 120 時間以上持続する悪心・嘔吐（超遅発期悪心・嘔吐）に対する抑制研究が進められている⁶⁾。

- ・ 悪心・嘔吐発現リスクがある期間は、最善の予防を図る。
- ② 多剤併用療法においては最も催吐性リスクの高い抗がん薬に対する制吐療法を選択する。
- ③ 胸やけや消化不良症状に対しては、H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬の使用を考慮する。
- ④ 制吐薬の選択は、予定する薬物療法の催吐性リスクとともに、過去のがん薬物療法における悪心・嘔吐の発現状況、患者関連リスク因子や患者の置かれた社会状況も考慮して決定する。（→BQ11 参照）
- ⑤ 放射線療法による悪心・嘔吐に対しても制吐療法を行う。（→BQ7 参照）
- ⑥ 各制吐薬に特有の副作用を理解する。（→BQ9 参照）
- ⑦ 悪心・嘔吐の原因として、以下のようながん薬物療法に関連しない要因も考慮する。
 - ・ 腸閉塞
 - ・ 前庭機能障害
 - ・ 脳転移
 - ・ 電解質異常（高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症）
 - ・ 低血糖
 - ・ 尿毒症
 - ・ オピオイドを含む併用薬剤
 - ・ 腸管蠕動不全（がん性腹膜炎、ビンクリスチンなどの抗がん薬、糖尿病性自律神経障害等）
 - ・ 心因性要因（不安、予期性悪心・嘔吐）（→BQ6 参照）
- ⑧ 患者に自己管理に関する教育・指導を行う。（→BQ12, 13 参照）
 - ・ 患者自身による症状評価の意義の認識と、患者日誌等による記録に関する教育を行う。
 - ・ 自宅における定期的な制吐療法のアドヒアランス維持と、突出性悪心・嘔吐への対応に関する指導を行う。
- ⑨ 生活・環境における工夫や整備を行う。
 - ・ ゆったりとした服装を心がける。
 - ・ 食生活においては、少量ずつ摂取し食事の回数を増やす、食べやすい性状にする、におい・味付け・温度等の配慮や、状況に応じた食事指導・栄養指導による栄養管理を徹底する。
 - ・ 外来治療室や自宅におけるにおいや換気等に対する環境の整備、配慮を行う。
- ⑩ がん薬物療法に対する支持療法の一環として多職種連携チームで制吐療法を行う。

表1 本邦臨床で用いられている主な制吐薬一覧

分類	薬剤名	剤形	本邦承認用量		
副腎皮質ステロイド	デキサメタゾン	注射剤	1日 3.3~16.5 mg を 1~2 回に分割して静注, 点滴静注*		
		錠剤	1日 4~20 mg を 1~2 回に分割して経口		
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	第1世代	注射剤	4 mg を 1日 1 回緩徐に静注**		
		錠剤	4 mg を 1日 1 回経口		
			効果不十分には同用量の注射液を静注		
		グラニセトロン	注射剤	40 μg/kg を 1日 1 回静注, 点滴静注**	
	錠剤		2 mg を 1日 1 回経口		
	第2世代	パロノセトロン	注射剤	0.75 mg を 1 回静注または点滴静注	
NK ₁ 受容体拮抗薬		アプレピタント	カプセル剤	1日目 125 mg を, 2日目以降は 80 mg を 1日 1 回経口	
		ホスアプレピタント	注射剤	150 mg を 1日目に 1 回点滴静注	
		ホスネツピタント	注射剤	235 mg を 1日目に 1 回点滴静注	
ドパミン受容体拮抗薬	制吐薬	ドンペリドン	錠剤	10 mg を 1日 3 回食前経口	
			坐剤	60 mg を 1日 2 回直腸内	
		メトクロプラミド	注射剤	塩酸メトクロプラミドとして、10mg を 1日 1~2 回筋注, 静注	
			錠剤	塩酸メトクロプラミドとして、1日 10~30mg を 2~3 回に分割して食前経口	
	フェノチアジン系抗精神病薬	プロクロルペラジン	錠剤	1日 5~20 mg を 1~4 回に分割して経口	
			クロルプロマジン	注射剤	10~50 mg を緩徐に筋注
		錠剤		1日 25~75 mg を 2~3 回に分割して経口	
		ブチロフェノン系抗精神病薬	ハロペリドール	注射剤	0.5~2 mg を 4~6 時間ごとに静注
				錠剤	0.5~2 mg を 4~6 時間ごとに経口
		ベンズイソオキサゾール系抗精神病薬	リスペリドン	錠剤 液剤	1.0~1.5 mg を 1日 1 回眠前に経口

多受容体作用抗精神病薬 (MARTA: multi-acting receptor targeted antipsychotics)		オランザピン	錠剤	5~10 mg を 1 日 1 回経口
プロピルアミン系抗ヒスタミン薬		クロルフェニラミン	注射剤	マレイン酸塩として、5 mg を 1 日 3~4 回静注、皮下注
			散剤	マレイン酸塩として、2~6 mg を 1 日 2~4 回経口
ベンゾジアゼピン系抗不安薬		ロラゼパム	錠剤	0.5~1.5 mg を治療前夜と当日朝 (治療の 1~2 時間前) に経口
		アルプラゾラム	錠剤	0.4~0.8 mg を治療前夜と当日朝 (治療の 1~2 時間前) に経口

注) 本邦では悪心・嘔吐に対して承認されていない薬剤は背景を着色している。なお、用量は制吐薬として一般的に使用される量を記載した。

*注射薬中の含量はデキサメタゾン 3.3 mg/mL, リン酸デキサメタゾンナトリウム 4 mg/mL である。

**効果不十分には同用量を追加投与可。

4) 本ガイドラインによる催吐性リスク評価と制吐療法

(1) 悪心・嘔吐に対するリスク評価

① 抗がん薬の催吐性リスク

がん薬物療法により誘発される悪心・嘔吐の発現頻度は、使用する抗がん薬の催吐性によって規定される。本ガイドラインでは、海外の制吐療法ガイドラインと同様に、制吐薬の予防的投与がない状態で抗がん薬投与後 24 時間以内に発現する嘔吐発現割合に従って以下の 4 つに定義した。

- ・ 高度催吐性リスク (high emetic risk) : 90%を超える患者に発現する。
- ・ 中等度催吐性リスク (moderate emetic risk) : 30%~90%の患者に発現する。
- ・ 軽度催吐性リスク (low emetic risk) : 10%~30%の患者に発現する。
- ・ 最小度催吐性リスク (minimal emetic risk) : 10%未満の患者に発現する。

② その他の催吐性リスク

上記因子のほか、治療関連リスク因子としては放射線照射やオピオイド、患者関連リスク因子として性別、年齢などが挙げられているが、リスク因子に応じた対処方法に関するエビデンスは確立されていない。

(2) 注射抗がん薬における催吐性リスク評価

催吐性は抗がん薬の種類、投与量、併用抗がん薬によって異なり、本ガイドラインでは

表 2 (注射抗がん薬の催吐性リスク分類) に示すようなリスク分類を行っている。ほとんどの薬剤は単剤での分類となっているが、乳がん領域で多く使用されるアントラサイクリン系抗がん薬とシクロホスファミドはともに中等度催吐性リスク抗がん薬であるが、両者を併用する場合は高度催吐性に分類している。また、多くのがん薬物療法では多剤併用療法が用いられており、使用薬剤の中で最も高い催吐性リスクの抗がん薬に合わせた制吐療法が推奨される。具体的には原発臓器別の治療レジメン一覧(→附録 2 参照)を参考されたい。また、新規抗がん薬を検証する臨床試験においては、ガイドラインで推奨する制吐療法と異なる制吐療法が使用されることもあるが、その新規抗がん薬を投与する際には臨床試験で用いた制吐療法を行うことは許容される。

本邦のみで使用可能な薬剤は、承認申請時のデータ、市販後の代表的な臨床試験や製造販売後調査(PMS)のデータ等を用いて分類しているが、評価方法の違いから不確実性が含まれていることに留意する。

表 2 注射抗がん薬の催吐性リスク分類

分類	薬剤・レジメン
高度催吐性リスク high emetic risk (催吐頻度 >90%)	AC 療法: ドキソルビシン+シクロホスファミド
	EC 療法: エピルビシン+シクロホスファミド
	イホスファミド (≧ 2 g/m ² /回)
	エピルビシン (≧ 90 mg/m ²)
	シクロホスファミド (≧1,500 mg/m ²)
	シスプラチン
	ストレプトゾシン
	ダカルバジン
	ドキソルビシン (≧ 60 mg/m ²)
	メルファラン (≧ 140 mg/m ²)
	carmustine (>250 mg/m ²)
	mechlorethamine
	sacituzumab govitecan
中等度催吐性リスク moderate emetic risk (催吐頻度 30~90%)	カルボプラチン (高度催吐性リスクに準じた扱い)
	非カルボプラチン
	アクチノマイシン D
	アレムツズマブ
	アザシチジン
	アムルビシン

イダルビシン
イノツズマブ オゾガマイシン
イホスファミド (<2 g/m ² /回)
イリノテカン
イリノテカン リポソーム
エノシタビン
エピルビシン (<90 mg/m ²)
オキサリプラチン
クロファラビン
シクロホスファミド (<1,500 mg/m ²)
シタラビン (>1,000 mg/m ²)
ジヌツキシマブ
ダウノルビシン
チオテパ
テモゾロミド
ドキシソルビシン (<60 mg/m ²)
トラスツズマブ デルクステカン
トラベクテジン
ネダプラチン
ピラルビシン
ブスルファン
ベンダムスチン
ミリプラチン
メトトレキサート (≧250 mg/m ²)
メルファラン (< 140 mg/m ²)
三酸化ヒ素
aldesleukin (> 12-15 million IU/m ²)
amifostine (>300 mg/m ²)
carmustine (≧250 mg/m ²)
dinutuximab
daunorubicin and cytarabine liposome
lurbinectedin
naxitamab

軽度催吐性リスク

low emetic risk

(催吐頻度 10~30%)

アキシカブタゲン シロルユーセル

アテゾリズマブ

イサツキシマブ

イデカブタゲン ビクルユーセル

エトポシド

エリブリン

エロツズマブ

エンホルツマブ

カバジタキセル

カルフィルゾミブ

ゲムシタビン

ゲムツズマブオゾガマイシン

シタラビン ($\leq 1,000\text{mg}/\text{m}^2$)

ダラツムマブ

チサゲンレクルユーセル

テムシロリムス

ドキシソルビシン リポソーム

ドセタキセル

トラスツズマブ エムタンシン

ニムスチン

ネシツムマブ

ネララビン

ノギテカン

パクリタキセル

パクリタキセル アルブミン懸濁型

ブリナツモマブ

フルオロウラシル

ブレンツキシマブ

ベメトレキセド

ペントスタチン

ボルテゾミブ

マイトマイシン C

ミトキサントロン

	メトトレキサート (> 50mg/m ² , < 250mg/m ²)
	モガムリズマブ
	ラニムスチン
	リソカブタゲン マラルユーセル
	ロミデプシン
	aldesleukin (≦ 12 million IU/m ²)
	amifostine (≦ 300 mg/m ²)
	amivantamab
	belinostat
	blinatumomab
	brexucabtagene autoleucel
	catumaxumab
	ciltacabtagene autoleucel
	copanlisib
	decitabine
	floxuridine
	ixabepilone
	ioncastuximab tesirine
	mitomycin pyelocalyceal
	moxetumomab pasudotox
	omacetaxine
	tafasitamab
	talimogene laherparepvec
	tisotumab vedotin
	vinflunine
最小度催吐性リスク minimal emetic risk (催吐頻度 < 10%)	L-アスパラギナーゼ
	アフリベルセプト ベータ
	アベルマブ
	イピリムマブ
	オビヌツズマブ
	クラドリビン
	セツキシマブ
	セツキシマブサロタロカンナトリウム

タラポルフィンナトリウム
ダリナパルシン
デニロイキン ジフチトクス
デュルバルマブ
トラスツズマブ
ニボルマブ
パニツムマブ
ビノレルビン
ピンクリスチン
ビンデシン
ビンブラスチン
プララトレキサート
フルダラビン
ブレオマイシン
ベバシズマブ
ペプロマイシン
ベルツズマブ
ペンブロリズマブ
ポラツズマブ
メトトレキサート (≦50 mg/m ²)
ラムシルマブ
リツキシマブ
belantamab mafodotin
cemiplimab
daratumumab/vorhyaluronidase
decitabine
dostarlimab
emapalumab
luspatercept
margetuximab
nivolumab/relatlimab
pertuzumab/trastuzumab and hyaluronidase
pixantrone

	rituximab and hyaluronidase
	siltuximab
	trastuzumab and hyaluronidase
	tremelimumab
	valrubicin
	vincristine (liposomal)

注: 英語表記は本邦未承認。

(3)注射抗がん薬における催吐性リスクに応じた制吐療法 (→BQ1-5, FQ1 参照)

がん薬物療法における基本的な制吐薬には 5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、オランザピンの 4 剤があり、これらを催吐性リスクによって使い分ける。催吐性リスクに応じた適切な制吐療法を行っているか、制吐療法実施のための体制が整備されているかは、重要な施設評価のポイントとなり得るので、施設全体で取り組む必要がある。

また、制吐療法以外の支持療法や併存症に対する治療薬を併用している場合も多く、薬物相互作用によるそれぞれ薬効の変化にも留意した薬剤選択や用量調整が必要である。

(4)経口抗がん薬における催吐性リスク評価と制吐療法 (→FQ2 参照)

経口抗がん薬による催吐性リスクについては表 3 (経口抗がん薬の催吐性リスク分類) に示す。経口抗がん薬は近年数多く製造販売承認されており、悪心・嘔吐を含む有害事象の情報を集めたうえで適切な制吐療法を行う。

表 3 経口抗がん薬の催吐性リスク分類

分類	薬剤・レジメン
高度催吐性リスク high emetic risk (催吐頻度 >90%)	プロカルバジン
	hexamethylmelamine
中等度催吐性リスク moderate emetic risk (催吐頻度 30~90%)	イマチニブ
	エストラムスチン
	クリゾチニブ
	シクロホスファミド
	セリチニブ
	セルメチニブ
	テモゾロミド

	トリフルリジン・チピラシル (TAS-102)
	パノビノスタット
	ブスルファン (≧4 mg/日)
	ボスチニブ
	ミトタン
	レンバチニブ
	avapritinib
	azacitidine
	enasidenib
	fedratinib
	lomustine
	midostaurin
	mobocertinib
	rucaparib
	ivosidenib
	selinexor
	vinorelbine
軽度催吐性リスク low emetic risk (催吐頻度 10~30%)	アキシチニブ
	アフアチニブ
	アベマシクリブ
	アレクチニブ
	イキサゾミブ
	イブルチニブ
	エトボシド
	エヌトレクチニブ
	エベロリムス
	エンコラフェニブ
	オラパリブ
	カプマチニブ
	カペンタビン
	カボザンチニブ
	キザルチニブ
	サリドマイド

スニチニブ
ダブラフェニブ
テガフル・ウラシル (UFT)
テガフル・ギメラシル・オテラシル (S-1)
ニラパリブ
ニロチニブ
バゾパニブ
パルボシクリブ
バンデタニブ
ビメチニブ
ブスルファン (<4mg/日)
フルダラビン
ベネトクラクス
ベミガチニブ
ポナチニブ
ポリノスタット
ラパチニブ
レゴラフェニブ
レナリドミド
alpelisib
brigatinib
cobimetinib
duvelisib
erdafitinib
futibatinib
glasdegib
idelalsib
neratinib
pacritinib
pexidartinib
ribociclib
ripretinib
sonidegib

	talazoparib
	tivozanib
	topotecan
	tucatinib
最小度催吐性リスク minimal emetic risk (催吐頻度 <10%)	アカラブルチニブ
	アシミニブ
	エルロチニブ
	オシメルシニブ
	ギルテリチニブ
	ゲフィチニブ
	セルペルカチニブ
	ソトラシブ
	ソラフェニブ
	ダコミチニブ
	ダサチニブ
	タゼメトスタット
	チラブルチニブ
	ツンジノスタット
	テポチニブ
	トラメチニブ
	トレチノイン
	バレメトスタット
	ヒドロキシカルバミド (ヒドロキシ尿素)
	ピミテスピブ
	フォロデシン
	ブリグチニブ
	ベキサロテン
	ベムラフェニブ
	ポマリドミド
	メトトレキサート
	メルカプトプリン
	メルファラン
	ラロトレクチニブ

ルキシソリチニブ
ロルラチニブ
6-thioguanine
belzutifan
chlorambucil
decitabine and cedazuridine
vismodegib
zanubrutinib

注: 英語表記は本邦未承認。

(5) 制吐療法の評価

抗がん薬による悪心・嘔吐の評価方法として臨床試験では主にCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)が用いられているが、その評価は医療従事者側の評価であって患者自身の主観的な評価ではないことに留意する必要がある。かつて本邦の臨床試験では、悪心・嘔吐に関して「ない」、「我慢できる」から「ほとんど食べられない」といったチェック項目を患者が記載して制吐効果を示してもらった等の方法が用いられていた。また抗がん薬投与開始後、急性期(0～24 時間)、遅発期 (24～120 時間)、全期間 (0～120時間) の悪心・嘔吐の評価方法 (表4) が臨床試験で用いられてきた。しかし医療従事者による過小評価の問題等、評価の妥当性は十分とはいえず、患者自身による正確な評価方法の開発が重要である (→CQ12 参照)。近年は電子デバイスを用いた患者自身による症状評価 (ePRO: electronic Patient Reported Outcome) を用いた制吐療法研究が行われるようになっており、実臨床への導入に向けた取り組みが進んでいる。

表4 悪心・嘔吐の主な評価方法

評価項目	嘔吐	救済治療*	悪心の程度
嘔吐完全抑制割合 Complete response (CR)	なし	なし	問わない
悪心嘔吐完全抑制割合 Complete control (CC)	なし	なし	有意な悪心なし**
悪心嘔吐総制御割合 Total control (TC)	なし	なし	なし

* 予防的制吐療法を行ったにもかかわらず発現した突出性悪心・嘔吐に対する制吐薬の追加。

** Visual Analogue Scale (VAS) の場合、25mm 未満。NRS の場合、2 以下。Categorical Rating Scale の場合、なしまたは軽度。

上記以外の評価方法としては以下のものがある。

- ・ 悪心なしの割合
- ・ 嘔吐なしの割合
- ・ 救済治療なしの割合
- ・ 治療成功期間（TTF; Time to treatment failure）：抗がん薬投与開始から初回の嘔吐または初回の救済治療のいずれか早い方までの時間
- ・ 治療関連有害事象（Treatment-related adverse events）：抗がん薬ではなく、制吐療法に関連した有害事象と医療従事者が判断した有害事象
- ・ QOL、患者満足度

5) 制吐療法の医療経済的評価（→VIII章参照）

医療経済評価には、患者個人の視点（individual perspective）と社会集団としての視点（population perspective）があり、患者からの視点だけを考えても、本邦の医療保険制度では、患者によって負担割合が異なることや高額医療制度などにより、知見を一般化することは困難である。そのような状況であるからこそ、医療従事者は個々の患者の制吐療法の必要性とともに費用負担も考慮し、さらに、医療機関あるいは社会が負担する費用を考慮して制吐療法を実施すべきである。

【参考文献】

- 1) Cambridge Advanced Learner's Dictionary & Thesaurus
<https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/nausea>
- 2) Balaban CD, Yates BJ. What is nausea? A historical analysis of changing views. *Auton Neurosci.* 2017; 202: 5-17.
- 3) Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9: 98-112.
- 4) *Cambridge Advanced Learner's Dictionary & Thesaurus*
<https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/vomiting>
- 5) 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月【第2版】. 金原出版, 2015, pp24-32.
- 6) Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al; CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(5):855-65.

III. 急性期・遅発期の悪心・嘔吐予防

1. 概要

予防的制吐療法に用いられる制吐薬は、急性期に有効な 5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、遅発期に有効な NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンである。また、かつて制吐目的に適応外使用されていた非定型抗精神病薬のオランザピンが公知申請を経て 2017 年に本邦でのみ「抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)」に対して保険適用になり、急性期・遅発期ともに有効な新たな制吐薬として使用可能になった。抗がん薬の催吐性に応じて、これら制吐薬の組み合わせ、投与期間、投与量が決められている(→制吐薬治療のダイアグラム参照)。

第 3 版における改訂のポイントは、国内外の第 II・III 相ランダム化比較試験により高度および中等度催吐性リスク抗がん薬に対して、オランザピンを含む予防的制吐療法が開発されたこと(→CQ1, 4, 5 参照)、遅発期のデキサメタゾン投与省略のエビデンスが示されたこと(→CQ2, 6 参照)、中等度催吐性リスク抗がん薬に対する NK₁ 受容体拮抗薬の予防的投与について新しいエビデンスが示されたこと(→CQ3 参照)、である。

第 2 版までに掲載されたエビデンスにこれらの新しいエビデンスを加え、推奨される制吐療法の基本情報を抗がん薬の催吐性別に解説した(→BQ1~5 参照)。

2. 抗がん薬の催吐性に応じた予防的制吐療法

1) 高度催吐性リスク抗がん薬の悪心・嘔吐予防(→制吐薬治療のダイアグラム①参照)

高度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法は、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3 剤併用療法であったが、オランザピンを含む 4 剤併用療法が 3 剤併用療法よりも有意に急性期と遅発期の悪心・嘔吐を抑制することが第 III 相ランダム化比較試験で示され、オランザピンを含む 4 剤併用療法が標準的な予防的制吐療法として新たに加わった(→BQ1、CQ1 参照)。ただし、オランザピンは本邦では糖尿病患者には禁忌(海外では慎重投与)であり、臨床試験では 75 歳以上の後期高齢者における使用実績がないため、オランザピンの併用については患者ごとに適応を検討する必要がある。

また、AC 療法においてはデキサメタゾンの投与期間が短縮可能(遅発期の CR 割合における 3 日間投与に対する 1 日目のみ投与の非劣性)というエビデンスが示されたが、AC 療法以外の高度催吐性リスク抗がん薬ではエビデンスがないことに注意が必要である(→CQ2 参照)。

オランザピンを用いない 3 剤併用療法を行う場合やデキサメタゾンの投与期間を短縮する場合の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の選択は、遅発期悪心・嘔吐に対して第 1 世代よりも有効性の高い第 2 世代のパロノセトロンを優先する(→BQ2 参照)。

(R-)CHOP 療法は高度催吐性に相当するレジメンであるが、高用量のプレドニゾロンが抗がん薬として使用されるため、5-HT₃ 受容体拮抗薬とプレドニゾロンの 2 剤をもって (R-)CHOP 療法に対する制吐療法とされてきた経緯があったため、(R-)CHOP 療法に対する NK₁ 受容体拮抗薬使用の妥当性について CQ7 で解説した。

2) 中等度催吐性リスク抗がん薬の悪心・嘔吐予防 (→制吐薬治療のダイアグラム②参照)

中等度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法は、5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 2 剤併用療法である。一方、中等度催吐性リスク抗がん薬のうちカルボプラチン (AUC₀₋₄ ≧4) を含む治療レジメンにおいては、NK₁ 受容体拮抗薬の追加投与が有意に制吐効果を高めることが複数のランダム化比較試験やシステマティックレビュー・メタアナリシスで示されており、NK₁ 受容体拮抗薬を含む 3 剤併用療法が標準制吐療法である (→BQ3、CQ3 参照)。AUC₀₋₄ <4 のカルボプラチンやカルボプラチン以外の中等度催吐性リスク抗がん薬における NK₁ 受容体拮抗薬の追加投与の有用性は確立していないため、抗がん薬の種類、多剤併用療法における抗がん薬の組み合わせ、患者背景や症状によって NK₁ 受容体拮抗薬追加の適否を検討する。

5-HT₃ 受容体拮抗薬の選択については、2 剤併用療法の場合は第 2 世代のパロノセトロンを用いることが望ましいが、3 剤併用療法の場合は第 1 世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬を考慮してもよい (→BQ4 参照)。一方、デキサメタゾンの投与期間を 1 日目のみに短縮する場合には、パロノセトロンを選択する (→CQ6 参照)。

中等度催吐性リスク抗がん薬に対するオランザピンの追加投与については、3 剤併用療法への追加投与 (→CQ4 参照)、2 剤併用療法への追加投与 (→CQ5 参照) について CQ を設定したが、エビデンスが十分ではなく、現時点でその適応は限定的である。

3) 軽度および最小度催吐性リスク抗がん薬の悪心・嘔吐予防 (→制吐薬治療のダイアグラム③、④参照)

軽度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法は、実臨床ではデキサメタゾン、5-HT₃ 受容体拮抗薬、ドパミン受容体拮抗薬が単剤で投与されていることが多いが、予防的投与として推奨できる明確な根拠がないため (→BQ5 参照)、今後の検証課題として FQ1 を設定した。最小度催吐性リスク抗がん薬に対しては、ルーチンとしての予防的制吐療法は行わない (→BQ5 参照)。

BQ1：高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？

ステートメント
高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、オランザピン、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 4 剤を用いた制吐療法を行う。オランザピン併用困難な場合は、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3 剤を用いた制吐療法を行う。
合意率：100% (24/24 名)

1) 本 BQ の背景

高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3 剤併用療法が推奨されてきた。一方で、制吐効果を有する多受容体作用抗精神病薬 (MARTA: multi-acting receptor targeted antipsychotics) であるオランザピンの抗がん薬による悪心・嘔吐に対する有用性が国内外で検証され、本ガイドライン 2015 年 10 月 (第 2 版) 一部改訂版 (ver.2.2) において、高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法としてオランザピンの使用が追記された。また、NCCN ガイドライン 2017、ASCO ガイドライン 2017 では、高度催吐性リスク抗がん薬に対して、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンに加え、オランザピンを併用する 4 剤併用療法が標準制吐療法として記載された(→CQ1 参照)。

2) 解説

これまでオランザピンの予防的制吐効果を検証した第 III 相ランダム化比較試験が複数報告されている。シスプラチンと AC 療法を含む高度催吐性リスク抗がん薬に対して、パロノセトロンとデキサメタゾン併用下においてオランザピン 10mg はアプレピタントと同等な制吐効果であることを示した試験¹⁾、アプレピタントまたはホスアプレピタント、パロノセトロン、デキサメタゾンにオランザピン 10mg を併用する有用性を示した試験²⁾、シスプラチンを含む治療レジメンに対して、アプレピタント、パロノセトロン、デキサメタゾンにオランザピン 5mg を併用する有用性を示した試験がある³⁾。

オランザピンは公知申請により 2017 年 6 月から、「他の制吐薬との併用において成人では 5 mg を 1 日 1 回経口投与 (患者の状態により最大 1 日 10 mg まで増量可能)、最大 6 日間の投与を目安」として先発品と一部の後発品で本邦においてのみ保険適用となった。注意点として、オランザピンは本邦では糖尿病患者に対して投与禁忌 (海外では慎重投与) である。肥満等の糖尿病リスク因子を有する患者や 75 歳以上の高齢者に対する投与の安全性は確立されておらず、使用する際には副作用である血糖上昇や傾眠に十分注意する。

上記のような患者背景のあるオランザピン投与が困難な症例に対しては、5-HT₃ 受容体拮抗薬 (第 2 世代のパロノセトロンを優先する)、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3

剤併用療法を行う⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011; 9: 188-95.
- 2) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016; 375: 134-42.
- 3) Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21:2 42-9.
- 4) Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. Ann Oncol. 2016; 27: 1601-6.

BQ2：高度催吐性リスク抗がん薬に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮すべき点は何か？

べき点は何か？

ステートメント
高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、グラニセトロンなどの第1世代と第2世代のパロノセトロンはほぼ同等であるが、遅発期の制吐効果はパロノセトロンの方が良好な傾向である。また、デキサメタゾン投与期間を短縮する場合、あるいはオランザピン併用が困難な場合、パロノセトロンが優先される。
合意率：100% (24/24 名)

1) 本BQの背景

5-HT₃ 受容体拮抗薬は急性期悪心・嘔吐の予防において重要な制吐薬であるが、第1世代のグラニセトロン、オンダンセトロン、ラモセトロンなどと、半減期が長く遅発期悪心・嘔吐に対して第1世代より高い抑制効果を有する第2世代のパロノセトロンがある。第2版までは、対象となる抗がん薬の催吐性や個々の患者の催吐性リスクに応じ、どちらの世代の5-HT₃ 受容体拮抗薬を選択すべきかについて議論が続いていた。

最近、高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンに加えオランザピンを併用する4剤併用療法（→制吐薬治療のダイアグラ

ム①参照) が普及しつつあり、5-HT₃ 受容体拮抗薬の選択の重要性は以前より低下している。また薬価については、後発品の登場により両者の薬価差が小さくなり、高度催吐性リスク抗がん薬に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬はパロノセトロンを用いることが一般的になっている。

2) 解説

これまでパロノセトロンの予防的制吐効果を検証したランダム化比較試験は複数あり、メタアナリシスも行われている^{1,2)}。メタアナリシスでは、高度催吐性リスク抗がん薬における急性期および遅発期の制吐効果について、第 1 世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬に対するパロノセトロンの優越性が示されているが、その差は必ずしも大きくはなく、併用する制吐薬によっても異なる。

5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法において、パロノセトロンと第 1 世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬を比較したランダム化比較試験³⁾では、パロノセトロンは急性期の CR 割合については非劣性を、遅発期の CR 割合については優越性を示した。また、シスプラチンを含む高度催吐性リスク抗がん薬を対象に、NK₁ 受容体拮抗薬を含む 3 剤併用療法下にグラニセトロンとパロノセトロンを比較したランダム化比較試験では、主要評価項目である全期間の CR 割合に有意差はなかったが、副次的評価項目である遅発期の CR 割合はパロノセトロンが有意に良好であった⁴⁾。

一方、5-HT₃ 受容体拮抗薬としてパロノセトロンを使用した 3 剤併用療法に対してオランザピンの上乘せ効果を検証したプラセボ対照ランダム化比較試験では、オランザピン群はプラセボ群より遅発期の CR 割合を有意に改善した⁵⁾。また、5-HT₃ 受容体拮抗薬は第 1/第 2 世代のどちらも使用可能であったランダム化比較試験でも同様な結果であった⁶⁾。4 剤併用療法において、第 1 世代と第 2 世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の効果を比較した臨床試験は現時点で存在しないが、4 剤併用療法においては両者の遅発期の制吐効果の差は小さいと考えられる。

以上より、4 剤併用療法において、第 1 世代と第 2 世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の制吐効果はほぼ同等であると考えられるが、デキサメタゾンの投与期間を短縮する場合やオランザピンの投与が困難で 3 剤併用療法を行う場合には、第 2 世代のパロノセトロンを用いる⁷⁾。

5-HT₃ 受容体拮抗薬の選択においては、3 剤併用か 4 剤併用か、併用する抗がん薬の催吐性リスク、患者リスク因子、患者の希望、初回治療か否か、前治療コースにおける悪心・嘔吐発現状況といった要因を勘案することが重要である。

【参考文献】

- 1) Hsu YC, Chen CY, Tam KW, et al. Effectiveness of palonosetron versus granisetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-

- analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2021; 77: 1597-609.
- 2) Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2014; 22: 1685-97.
 - 3) Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. Lancet Oncol. 2009; 10: 115-24.
 - 4) Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. Ann Oncol. 2016; 27: 1601-6.
 - 5) Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21: 242-9.
 - 6) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016; 375: 134-42.
 - 7) Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, et al. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High-Emetogenic Chemotherapy. J Clin Oncol. 2018; 36: 1000-6.

BQ3：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？

ステートメント
中等度催吐性リスク抗がん薬による急性期の悪心・嘔吐に対しては、5-HT ₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンを用いる。カルボプラチン等の催吐性が高い抗がん薬においては症状に応じてNK ₁ 受容体拮抗薬を加えた3剤を用いる。
合意率：100% (24/24名)

1) 本BQの背景

中等度催吐性リスク抗がん薬の催吐性は30～90%と定義されている。しかしカルボプラチン（AUC₀₋₄≧4）のように中等度催吐性に分類されていても高度催吐性に近い催吐性（60～90%）の抗がん薬もあるため、推奨される予防的制吐療法を行っても、悪心・嘔吐が十分

コントロールできないこともある。標準的な制吐療法を行いつつ、患者の状態を考慮し、適切な対応を行うことが必要である。

2) 解説

中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐に対する国内外の制吐療法ガイドライン共通の推奨は、5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンの2剤併用療法である¹⁻⁴⁾。催吐性の高い一部の抗がん薬（AUC \geq 4のカルボプラチン等）を投与する場合にはNK₁受容体拮抗薬を加えた3剤併用療法が推奨される。なお、NK₁受容体拮抗薬を使用する場合にはデキサメタゾンの用量を50%減量する（→制吐薬治療のダイアグラム②参照）。

カルボプラチンは中等度催吐性リスク抗がん薬に分類されるが、高用量（AUC \geq 4）で使用する場合の催吐性は60~90%で高度催吐性リスク抗がん薬に近い。制吐療法研究16編のメタアナリシス⁵⁾では、中等度催吐性リスク抗がん薬のうちカルボプラチンを含むレジメンに対しては有意にNK₁受容体拮抗薬併用の臨床的有益性があったと報告されており、AUC \geq 4のカルボプラチンを投与する際には高度催吐性リスクの抗がん薬に準じてNK₁受容体拮抗薬を含む3剤併用療法を行うことを推奨する（→CQ3参照）。なおNCCNガイドラインではAUC \geq 4のカルボプラチンを催吐性リスク抗がん薬に分類しているが、この境界値4に関するエビデンスは不明である。

また本邦では、オキサリプラチンを含む治療レジメンを投与する患者413人に対して5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾン併用下におけるNK₁受容体拮抗薬（アプレピタントまたはホスアプレピタント）の上乗せ効果を検証した第III相ランダム化比較試験（非盲検）が行われ、NK₁受容体拮抗薬使用群が対照群より全期間、特に遅発期の悪心・嘔吐を有意に抑制することが示された⁶⁾。海外では、中等度催吐性リスク抗がん薬（カルボプラチン53%、オキサリプラチン22%を含む964人）に対して、5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾン併用下におけるホスアプレピタントの上乗せ効果を検証した第III相ランダム化比較試験が行われ、同様な結果が報告されている⁷⁾。

高用量カルボプラチン以外の中等度催吐性リスク抗がん薬におけるNK₁受容体拮抗薬のエビデンスは限られるが、これらの抗がん薬に対しても症状に応じてNK₁受容体拮抗薬を使用することが必要になることがあるため、ステートメントにおける3剤併用療法の対象を「カルボプラチン等の催吐性が高い抗がん薬」とした。

中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法の課題として、2~3日目のデキサメタゾンを省略するステロイドスペアリングがあり、複数の第III相ランダム化比較試験が報告されている（→CQ6参照）。また近年、高度・中等度催吐性リスク抗がん薬による超遅発期（抗がん薬投与開始から6日目以降）の悪心・嘔吐制御の必要性が注目されており⁸⁾、抗がん薬投与開始から1週間程度の長い期間を想定した制吐療法の開発が求められている。最近では高度催吐性リスク抗がん薬における遅発期の悪心・嘔吐に対してより長い制吐効果を発揮する選択的NK₁受容体拮抗薬の治療成績が報告されており⁹⁾、中等度催吐性リス

ク抗がん薬においてもその開発が期待される。

【参考文献】

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2. 2017.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0117>
- 2) MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2016.
https://swiss.viforpharma.ch/media/docs/PDF-DE/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.5SEPT29.2019.pdf
- 3) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3240-61.
- 4) 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月【第2版】. 金原出版, 2015, pp36-46.
- 5) Jordan K, Blättermann L, Hinke A, et al. Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy?-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018; 26: 21-32.
- 6) Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al ; Multi-center Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO) . Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial) : a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2015; 51: 1274-82.
- 7) Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol.* 2016; 27: 172-8.
- 8) Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al; CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20: 855-65.
- 9) Sugawara S, Inui N, Kanehara M, et al. Multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study of fosnetupitant in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: *Cancer* 2019; 125: 4076-83.

BQ4：中等度催吐性リスク抗がん薬に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮

すべき点は何か？

ステートメント
中等度催吐性リスク抗がん薬に対しては、第 2 世代 5-HT ₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンとデキサメタゾンを用いた制吐療法を行うが、NK ₁ 受容体拮抗薬を追加する場合には第 1 世代 5-HT ₃ 受容体拮抗薬の投与を考慮してもよい。
合意率：100% (24/24 名)

1) 本 BQ の背景

急性期の悪心・嘔吐予防において 5-HT₃ 受容体拮抗薬は重要な役割をしており、グラニセトロン、オンダンセトロン、ラモセトロンなどの第 1 世代と、より半減期が長い第 2 世代のパロノセトロンがある。第 2 版までは、対象となる抗がん薬や個々の患者リスクに応じて、どちらを選択すべきか、薬価の問題を含め議論が続いていたが、薬価については後発品の登場により両者の差が小さくなった。また、NK₁ 受容体拮抗薬の登場により、中等度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法も変わってきた。

このような状況において、中等度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法において、どの 5-HT₃ 受容体拮抗薬を用いるべきか解説する。

2) 解説

パロノセトロンの予防的制吐効果を検証したランダム化比較試験は多数あり、メタアナリシスも行われている。中等度催吐性リスク抗がん薬に対する悪心・嘔吐予防に関するメタアナリシスの結果、パロノセトロンの制吐効果は第 1 世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬を上回っていた。また、高度催吐性リスク抗がん薬と比べて、中等度催吐性リスク抗がん薬に対するパロノセトロンの効果は第 1 世代よりも明らかに良好であった¹⁾。このため、中等度催吐性リスク抗がん薬に対してデキサメタゾンに併用する 5-HT₃ 受容体拮抗薬は、パロノセトロンを選択することが強く推奨される。

近年、中等度催吐性リスク抗がん薬に対して、5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンに加え、NK₁ 受容体拮抗薬の 3 剤を併用することが増えている。高度催吐性リスク抗がん薬に対して NK₁ 受容体拮抗薬を含む 3 剤併用下においてパロノセトロンと第 1 世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬との間に効果の差が大きい²⁾ことを考えると、中等度催吐性リスク抗がん薬に対して NK₁ 受容体拮抗薬を用いる場合には、第 1 世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬を選択することも許容される。

【参考文献】

- 1) Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2014; 22: 1685-97.
- 2) Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. Ann Oncol. 2016; 27: 1601-6.

BQ5：軽度、最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？

るか？

ステートメント
軽度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法について、明確な根拠はないが、実臨床ではデキサメタゾンや5-HT ₃ 受容体拮抗薬等が広く投与されている。最小度催吐性リスク抗がん薬に対しては、予防的制吐療法は行われない。
合意率：100% (25/25名)

1) 本BQの背景

抗がん薬の催吐性リスクの適正評価は重要で、リスクに応じた制吐療法の標準化が必要である。軽度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法のエビデンスは国内外において認められず、NCCN¹⁾、MASCC/ESMO²⁾、ASCO³⁾においても推奨できるものはないとされ、第2版でも推奨できる制吐療法は挙げていなかった⁴⁾。しかし、実臨床では軽度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法は必要と考えられており、患者の状態を評価しながら制吐療法を行うべきである。

最小度リスク抗がん薬に対してはさらにエビデンスが乏しく、予防的制吐療法を推奨するエビデンスはないが、必要時には適切な制吐療法を行う。

2) 解説

軽度催吐性リスク抗がん薬に対して、急性期の悪心・嘔吐に対する明らかなエビデンスはないものの、実臨床ではデキサメタゾン 3.3~6.6 mg 静注（または4~8 mg 経口）の単剤投与、5-HT₃受容体拮抗薬の単剤投与、状況に応じてドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミドやプロクロルペラジン）も広く使用されている。最小度催吐性リスク抗がん薬の急性期の悪心・嘔吐に対する予防的制吐療法は基本的に不要とされている。

また、軽度・最小度催吐性リスク抗がん薬による遅発期の悪心・嘔吐に対する制吐療法は、同様にエビデンスはなく、実臨床では患者の症状に応じて適切な対応が必要である。

今回、推奨の根拠となるエビデンスがない制吐療法については、患者の価値観・好みも考慮のうえ、実臨床で行われている制吐療法について記述した（→FQ1 参照）。

【参考文献】

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2. 2017.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0117>
- 2) MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2016.
https://swiss.viforpharma.ch/media/docs/PDF-DE/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.5SEPT29.2019.pdf
- 3) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017; 35: 3240-61.
- 4) 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015年10月【第2版】. 金原出版, 2015, pp36-46.

CQ1：高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加

投与は推奨されるか？

推 奨
高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与を強く推奨する。
推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：B(中) 合意率：95.7% (22/23名)

《解説》

高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃受容体拮抗薬と NK₁受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの3剤併用療法に加えて、オランザピンを追加することを強く推奨する（→制吐薬治療のダイアグラム①参照）。ただし、糖尿病患者へのオランザピン投与は禁忌であるため、糖尿病患者においては従来の3剤併用療法を行う。

なお、オランザピンの用量・投与方法は、本邦で行われたランダム化比較試験^{1,2)}の結果から5mgを原則とし、1～4日目の夕食後に投与する。

1) 本CQの背景

高度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法は、制吐薬適正使用ガイドライン2015年（第2版）一部改訂版（v2.2）では、NK₁受容体拮抗薬、5-HT₃受容体拮抗薬およ

びデキサメタゾンの3剤併用療法が推奨グレードAとして提示されており、オランザピンの追加投与については、「本邦における推奨用量、使用方法については未だ検証段階であるため、適切な患者に慎重に投与することが望まれる」としていた。一方、NCCNガイドライン2017、ASCOガイドライン2017では、オランザピンを含む4剤併用療法が推奨として追加された。今回、本邦において実施された第III相ランダム化試験¹⁾が報告され、より適正な制吐療法およびそのオプションの提示が必要と考えられ、本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、高度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者を対象に、オランザピンを含む4剤併用療法による悪心・嘔吐予防と3剤併用療法による悪心・嘔吐予防を比較した際の「血糖上昇」「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」「コスト(薬剤費)」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 72編、Cochrane 18編、医中誌 13編が抽出され、これにハンドサーチ 3編を加えた計 106編がスクリーニング対象となり、2回のスクリーニングを経て抽出された 9編がシステマティックレビューの対象となった。本CQでは抽出された文献のうち、ランダム化比較試験 5編を中心に評価し、その他の研究については予備資料とした。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 血糖上昇(害)

オランザピン 10mg 追加投与の有用性を検討したランダム化比較試験 2編^{2,3)}をもとに評価した。オランザピン追加投与群の高血糖発現は、それぞれ Grade 3 以上 0.5%、Grade 2 以上 1.7%と頻度は低かった。メタアナリシスでは出版バイアスは認められず、オランザピン非追加投与群と有意差はなかった[RD 0.01(95%CI: -0.01-0.02, $p=0.37$)] (図1)。

一方、オランザピン 5mg と 10mg を比較したランダム化比較試験⁴⁾では、いずれの群においても高血糖は Grade 1 のみで、5mg 群 5.2%、10mg 群 4.1%と発現頻度は低かった。

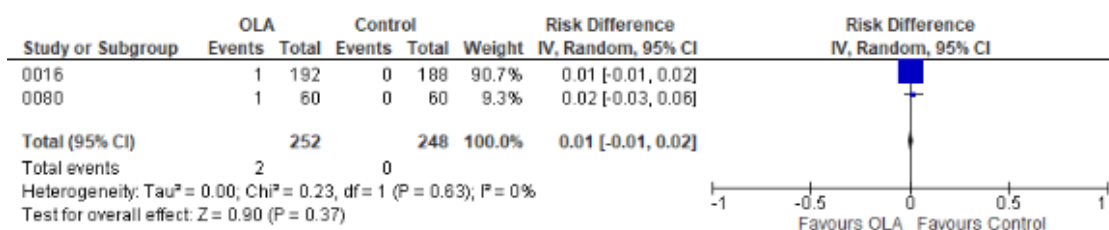


図1 重篤な高血糖発現頻度をアウトカムとしたメタアナリシス (0016 は G3 以上、0080 は G2 以上の高血糖発現の報告)

エビデンスの強さ：B(中)

(2)嘔吐抑制(益)

オランザピン追加投与の有用性を検証したランダム化比較試験 4 編 (5mg 2 編^{1,5)}、10 mg 2 編^{2,3)}をもとに、「CR 割合」と「嘔吐なし」の2つのアウトカムで評価した。

CR 割合について、メタアナリシスで出版バイアスは認められず、急性期、遅発期、全期間すべてにおいてオランザピン投与群で有意に改善していた[RD：急性期 -0.14 (95% CI：-0.26--0.03, $p=0.02$)、遅発期 -0.14(95% CI：-0.19--0.09, $p<0.00001$)、全期間 -0.16 (95% CI：-0.23--0.09, $p<0.00001$)] (図 2, 3)。

嘔吐なしについて、メタアナリシスで出版バイアスは認められず、急性期、遅発期、全期間すべてにおいて両群間で有意差はなかった[RD：急性期 -0.11(95% CI：-0.28-0.07, $p=0.24$)、遅発期 -0.09(95% CI：-0.21-0.03, $p=0.13$)、全期間 -0.16(95% CI：-0.37-0.05, $p=0.14$)] (図 4, 5)。

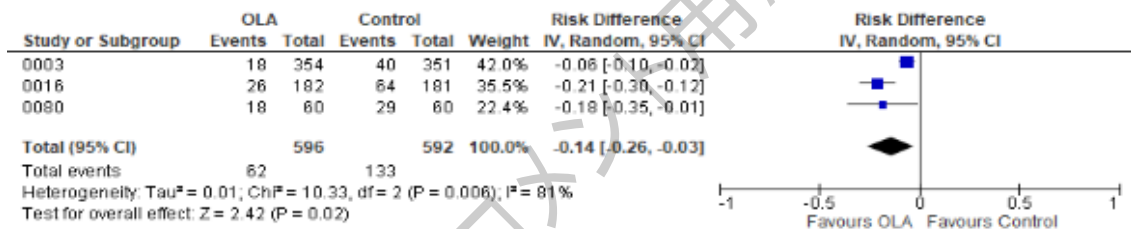


図 2 急性期の CR 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

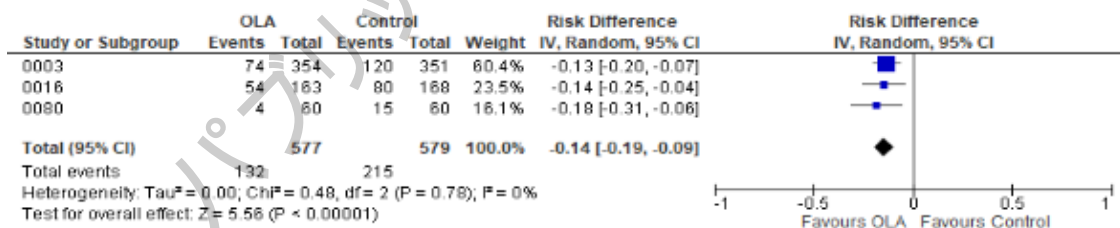


図 3 遅発期の CR 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

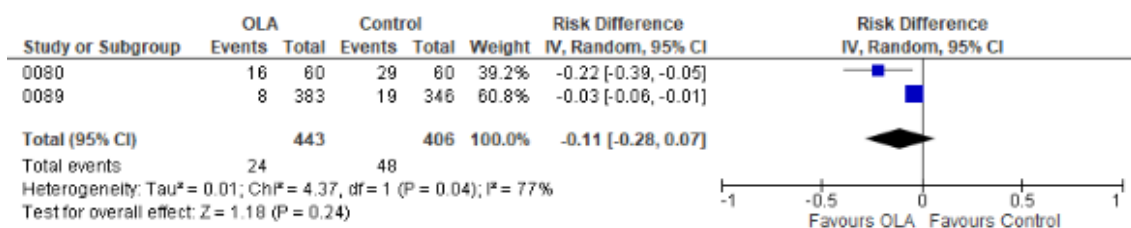


図 4 急性期の嘔吐なしをアウトカムとしたメタアナリシス

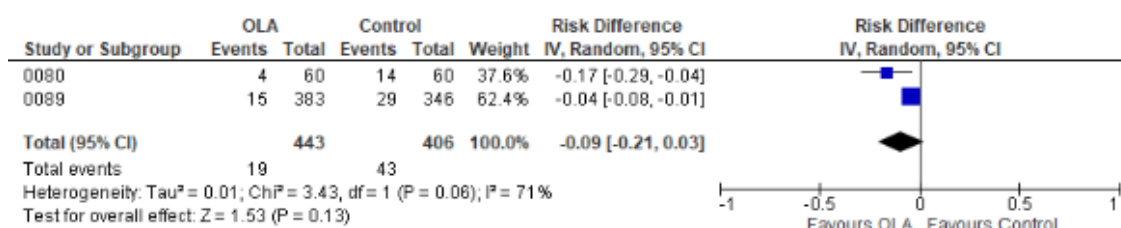


図5 遅発期の嘔吐なしをアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(3)悪心抑制(益)

オランザピン追加投与の有用性を検証したランダム化比較試験3編(5mg2編¹⁾、10mg2編^{2,3)}をもとに、「CC割合」、「TC割合」、「中等度以上の悪心なし(悪心なしまたは軽度)」、「悪心なし」の4つのアウトカムで評価した。

CC割合について、メタアナリシスで出版バイアスは認められず、遅発期・全期間においてオランザピン投与群で有意に改善していた[RD：急性期 -0.10(95%CI：-0.23-0.02, $p=0.11$)、遅発期 -0.15(95%CI：-0.21--0.09, $p<0.00001$)、全期間 -0.17(95%CI：-0.23--0.10, $p<0.00001$)](図6,7)。TC割合についても同様な結果であった[RD：急性期 -0.12(95%CI：-0.30-0.05, $p=0.16$)、遅発期 -0.11(95%CI：-0.18--0.05, $p=0.0009$)、全期間 -0.16(95%CI：-0.29--0.02, $p=0.02$)](図8,9)。

中等度以上の悪心なしについて、メタアナリシスで出版バイアスは認められず、急性期・遅発期・全期間すべてにおいてオランザピン投与群で有意に改善していた[RD：急性期 -0.14(95%CI：-0.22--0.06, $p=0.0009$)、遅発期 -0.21(95%CI：-0.40--0.03, $p=0.02$)、全期間 -0.21(95%CI：-0.32--0.09, $p=0.0006$)](図10,11)。悪心なしについても同様な結果であった[RD：急性期 -0.27(95%CI：-0.36--0.19, $p<0.00001$)、遅発期 -0.16(95%CI：-0.24--0.08, $p=0.0002$)、全期間 -0.18(95%CI：-0.26--0.09, $p<0.0001$)](図12,13)。

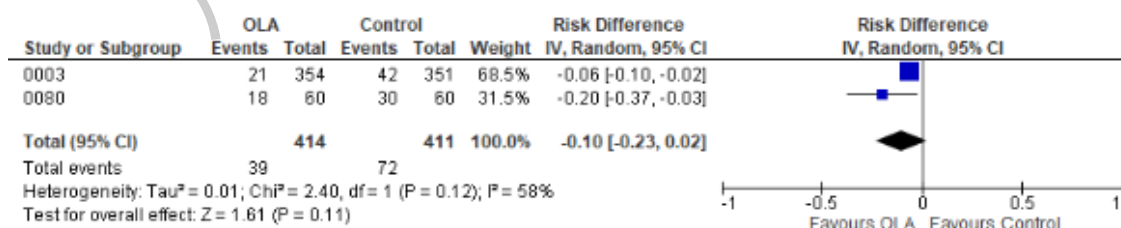


図6 急性期のCC割合をアウトカムとしたメタアナリシス

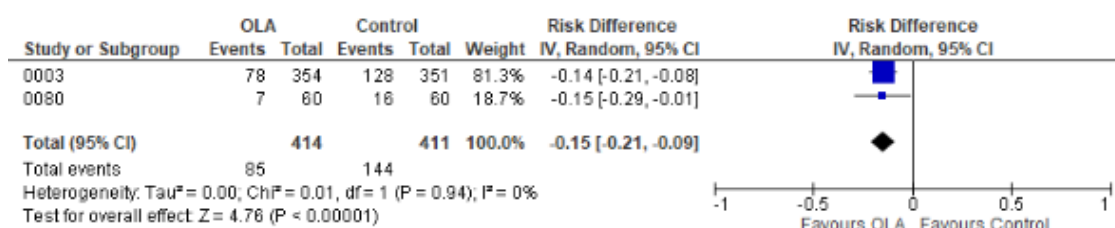


図7 遅発期のCC割合をアウトカムとしたメタアナリシス

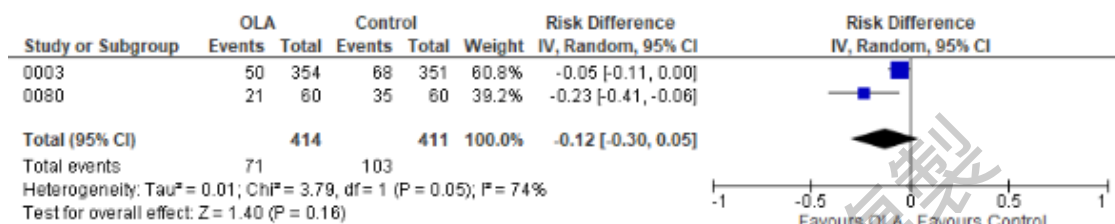


図8 急性期のTC割合をアウトカムとしたメタアナリシス

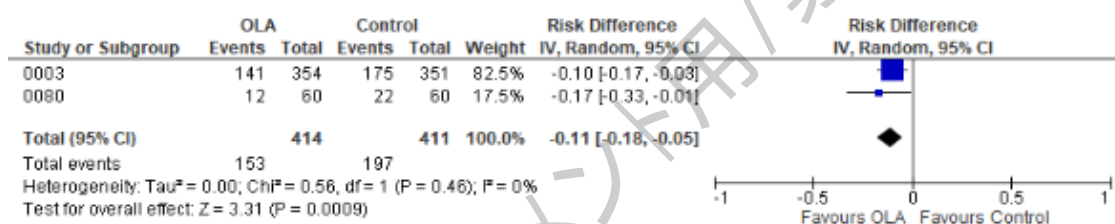


図9 遅発期のTC割合をアウトカムとしたメタアナリシス

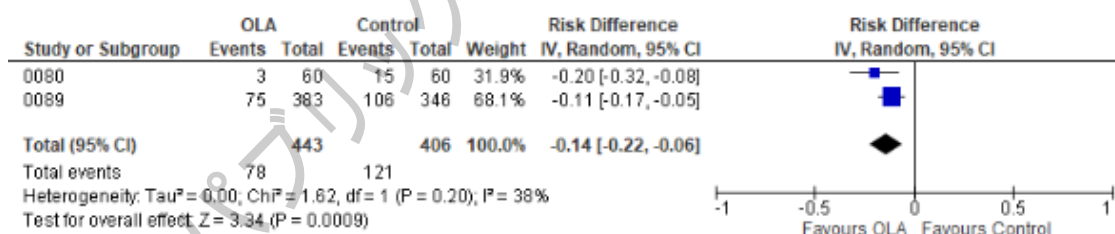


図10 急性期の中等度以上の悪心なしをアウトカムとしたメタアナリシス

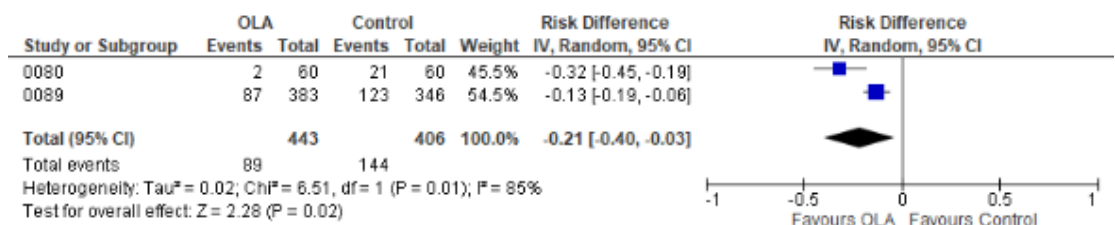


図11 遅発期の中等度以上の悪心なしをアウトカムとしたメタアナリシス

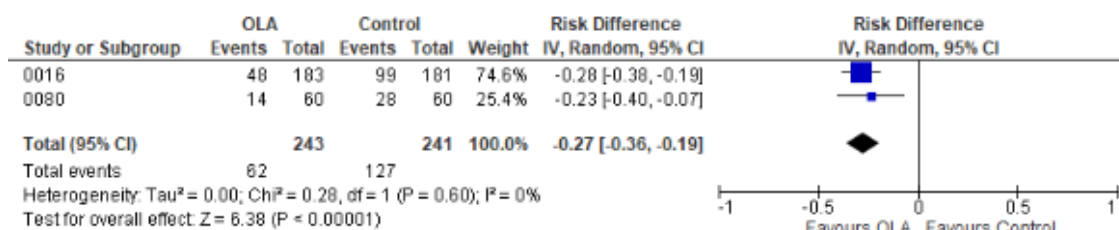


図 12 急性期の悪心なしをアウトカムとしたメタアナリシス

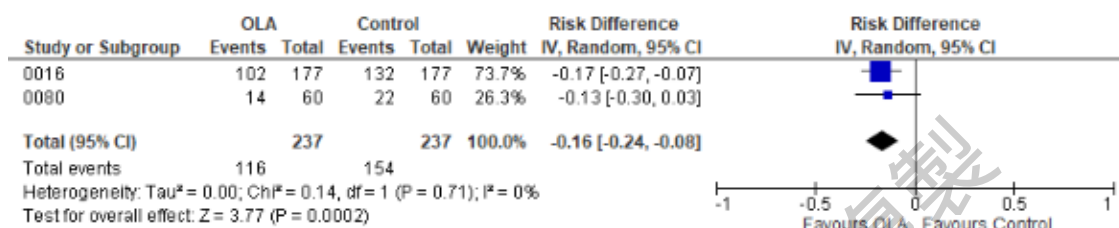


図 13 遅発期の悪心なしをアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(4)有害事象(害)

有害事象について、傾眠 (somnolence) と鎮静 (sedation) を同意義として「傾眠」として評価し、Grade 1 以上と Grade 2 以上の2つのアウトカムについて、オランザピン 5mg の追加投与の有用性を検証したランダム化比較試験 2 編^{1,5)}をもとに評価した。Grade 1 以上の発生頻度はメタアナリシスで出版バイアスは認められず、Grade 1 以上はオランザピン投与群で有意に傾眠が多いが [RD 0.12(95% CI : 0.07-0.17, $p < 0.00001$)] (図 14)、Grade 2 以上は有意差はなかった [RD 0.02(95% CI : -0.01-0.05, $p = 0.25$)] (図 15)。

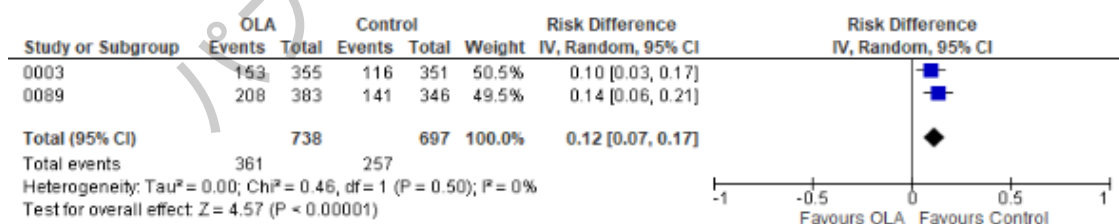


図 14 傾眠・鎮静 Grade 1 以上をアウトカムとしたメタアナリシス

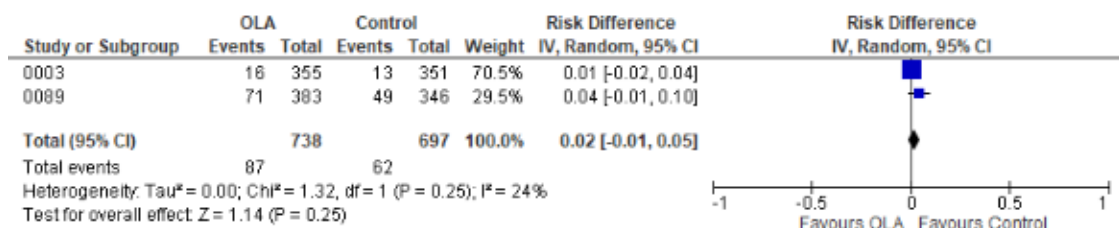


図 15 傾眠・鎮静 Grade 2 以上をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(5)コスト(薬剤費)(害)

コスト（薬剤費）を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

嘔吐抑制、悪心抑制いずれにおいてもオランザピン追加投与の有効性が認められた。特に遅発期の悪心・嘔吐抑制における有効性が高いと考えられた。

(2)害のまとめ

オランザピンの代表的な副作用である血糖上昇と傾眠について評価した。いずれも Grade 2 以上の発現頻度は低くオランザピン群とプラセボ群との間に有意差はなかったことから、オランザピン追加投与による害は少ないと考えられた。ただし、本邦で行われたオランザピンを含む臨床試験では糖尿病患者は除外されていたことに注意を要する。また作用点が重複するドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロロールペラジン、ハロペリドール、リスペリドンなど）の併用は勧められず、睡眠薬との併用にも注意を要する。

(3)患者の価値観・好み

患者の価値観・好みについてエビデンスに基づく評価はできていないが、嘔吐抑制、悪心抑制という益は多くの患者が求めるものであり、多様性は低いと考えられる。害については少ないと考えられたが、患者のライフスタイルや価値観も考慮すべきである。

(4)コスト・資源

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていないが、オランザピンは安価であり、得られる益とのバランスは良いと考えられる。

(5)総括

システマティックレビューの結果から益が害を上回ると考えられ、高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与を強く推奨する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂 WG 委員は 23 名(医師 16 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、患者代表 2 名)であった。投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が

自己申告を行い、安部委員は COI により投票には参加しなかった。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与を強く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、23 名中 22 名が原案に賛同し合意形成に至った。

【参考文献】

- 1) Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 242-9.
- 2) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2016; 375: 134-42.
- 3) Yeo W, Lau TK, Li L, et al. A randomized study of olanzapine-containing versus standard antiemetic regimens for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients. *Breast.* 2020; 50: 30-8.
- 4) Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2018; 23: 382-8.
- 5) Clemons M, Dranitsaris, G, Sienkiewicz M, et al. A randomized trial of individualized versus standard of care antiemetic therapy for breast cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Breast.* 2020; 54: 278-85.

CQ2：高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与

期間を 1 日に短縮することは推奨されるか？

推 奨
高度催吐性リスク抗がん薬のうち、AC 療法においては、悪心・嘔吐予防としてデキサメタゾン投与期間を 1 日に短縮することを弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：B(中) 合意率：95.5% (21/22 名)

＜解説＞

高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3 剤を併用するが、高度催吐性リスク抗がん薬のうち AC 療法においては、デキサメタゾンの投与期間を 3~4 日間から 1 日目のみに短縮（遅発期である 2 日目以降を省略）することを弱く推奨する。その場合、5-HT₃ 受容体拮抗薬は第 2

世代のパロノセトロンを選択することが望ましい。

また、AC 療法以外の高度催吐性リスク抗がん薬におけるデキサメタゾン投与期間短縮(ステロイドスペアリング)のエビデンスは確立されていない。

1) 本 CQ の背景

遅発期に有効な NK₁ 受容体拮抗薬と半減期の長い第 2 世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンの登場により、中等度催吐性リスク抗がん薬を対象に、2 日目を以降(遅発期)のデキサメタゾン投与省略の可否を検証した複数のランダム化比較試験が行われ、悪心・嘔吐抑制効果について 1 日目(急性期)投与群の 3~4 日間(急性期+遅発期)投与群に対する非劣性が示された。その後、高度催吐性リスク抗がん薬においても遅発期のデキサメタゾン投与省略が検証されたため、本 CQ を設定した。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、高度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者を対象に、デキサメタゾン 1 日目投与とデキサメタゾン 3~4 日間投与を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「血糖上昇抑制」「骨粗鬆抑制」の 4 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 72 編、Cochrane 252 編、医中誌 97 編が抽出され、これにハンドサーチ 4 編を加えた計 425 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 2 編がシステマティックレビューの対象となった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1)嘔吐抑制(害)

嘔吐抑制の指標は「遅発期の CR 割合」とし、デキサメタゾンの 1 日目投与と 3 日間投与を比較したランダム化比較試験 2 編^{1,2)}をもとに評価した。1 編は乳がんの AC 療法のみを対象とした単施設単盲検ランダム化第 II 相試験¹⁾、もう 1 編は乳がんの AC 療法とシスプラチンを含むレジメンを対象とした多施設共同二重盲検ランダム化比較第 III 相試験²⁾であった。両試験とも NK₁ 受容体拮抗薬および 5-HT₃ 受容体拮抗薬としてパロノセトロンを使用していた。遅発期の CR 割合において、メタアナリシスで出版バイアスは認められず、両群間で有意差はなかった[RD 0.0(95%CI: -0.11~0.12, p=0.95)] (図 1)。

一方、後者のランダム化比較試験のサブグループ解析では、シスプラチンを含む治療レジメンの遅発期の CR 割合において、1 日目投与群の 3 日間投与群に対する非劣性は示されなかった。また、シスプラチンを含む治療レジメンに対する標準制吐療法におけるデキサメタゾンの投与期間は 4 日間であるが、本試験の対照群のデキサメタゾン投与期間は 3 日

間投与であったことに留意する必要がある。最終的に 2 編のメタアナリシスの結果としては差はないが、AC 療法以外の高度催吐性リスク抗がん薬に対するデキサメタゾンの投与期間短縮を推奨する根拠はない。

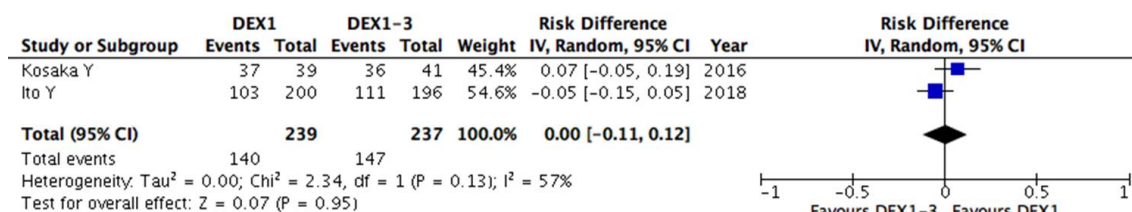


図 1) 遅発期の CR 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：B(中)

(2)悪心抑制(害)

悪心抑制の指標は「遅発期の CC 割合」、「遅発期の TC 割合」とした。遅発期の CC 割合は、嘔吐抑制と同じ 2 編のランダム化比較試験^{1,2)}をもとに評価した。メタアナリシスでは出版バイアスは認められず、両群間で有意差はなかった[RD -0.03(95%CI : -0.13-0.06, $p=0.53$)] (図 2)。なお、第 II 相ランダム化比較試験¹⁾では両群間に有意差はなかったが、ランダム化比較第 III 相試験²⁾では全体、両サブグループ (AC 療法、シスプラチンを含む治療レジメン) とともに非劣性は示されなかったが、両試験の患者数、患者背景、統計手法 (優越性あるいは非劣性) の違いが影響していると考えられた。

遅発期の TC 割合については第 III 相ランダム化比較試験²⁾のみを評価した。全患者における遅発期の TC 割合において、1 日目投与群は 3 日間投与群に対して非劣性を示した[RD -0.03(95%CI : -0.13-0.06, $p=0.007$)、 $p \leq 0.025$ で非劣性]。

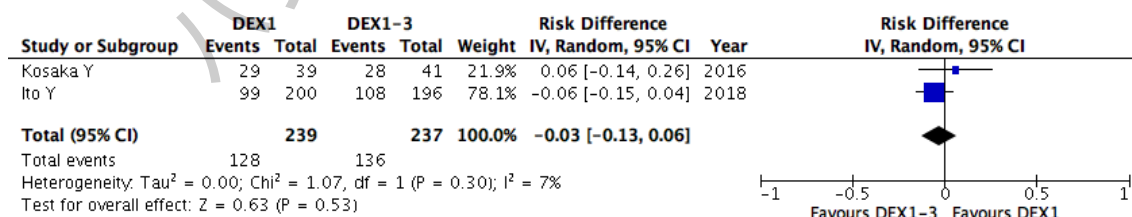


図 2) 遅発期の CC 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：B(中)

(3)血糖上昇抑制(益)

血糖上昇抑制を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

(4)骨粗鬆抑制(益)

骨粗鬆抑制を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

設定されたアウトカムに関しては、評価不能であった。

(2)害のまとめ

嘔吐抑制については、遅発期の CR 割合を指標として評価した。2編のランダム化比較試験の結果は差がないということで一致していたが、シスプラチンを含む治療レジメンのサブグループでは遅発期の CR 割合において 1 日目投与群の 3 日間投与群に対する非劣性が示されておらず、また対照群である 3 日間投与はシスプラチンを含む治療レジメンに対する標準制吐療法の投与日数と異なるため、高度催吐性リスク抗がん薬のうち AC 療法以外の抗がん薬についてはデキサメタゾンの投与期間短縮を推奨する根拠がない。

悪心抑制については、遅発期の CC 割合と TC 割合で評価した。遅発期の CC 割合は個々の試験においては異なる結果であったものの、メタアナリシスにおいては差がないという結果となった。遅発期の TC 割合については、1 編だけの結果であるものの 1 日目投与群の 3 日間投与群に対する非劣性が示された。

以上より、個々の害のアウトカムにおいてエビデンスの強さは異なるものの、AC 療法においてはデキサメタゾン 1 日目投与と 3 日間投与には差がないという結果が示された。

(3)患者の価値観・好み

今回のアウトカムには該当しないが、第 III 相ランダム化比較試験²⁾において患者評価による短期的な益と害に関する詳細な検討があったため、参考として記載する。

この試験では、Likert scale を用いた 5 日間のデキサメタゾン関連の有害事象評価を行っている。4, 5 日目のほてりと 5 日目の振戦は 3 日間投与群でより頻度が高く、2, 3 日目の食欲不振、2 日目の抑うつ、2, 3 日目の倦怠感は 1 日目投与群でより頻度が高かった。また、食欲不振と倦怠感に関しては、2, 3 日目において 1 日目投与群よりも 3 日間投与群で軽度と答えた患者割合が高かった。

QOL 評価においては、3 日間投与群で便秘と下痢のスコアがより悪く、1 日目投与群では食欲不振と身体機能のスコアがより悪い結果であった。デキサメタゾン短縮投与により、ほてりや振戦が抑制される可能性があるものの、食欲不振や倦怠感はデキサメタゾンによって抑えられていた可能性が否定できない結果となっている。

したがって、デキサメタゾンの投与期間短縮を検討する際には、嘔吐・悪心抑制以外のアウトカムにも差異が生じる可能性について説明を行ったうえで、益と害のバランスおよ

び患者のライフスタイル、価値観、好みを含めて検討することが必要である。

(4) コスト・資源

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていないが、デキサメタゾン は安価であり、投与期間短縮による得られるコスト・資源の益は大きくはないと考えられる。

(5) 総括

システマティックレビューの結果から、益について評価不能であったが、害についてはデキサメタゾンの投与期間を短縮しても差がないと評価されたため、高度催吐性リスク抗がん薬のうち AC 療法においては、デキサメタゾン投与期間を 1 日に短縮することを弱く推奨する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂 WG 委員は 22 名(医師 15 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、患者代表 2 名)であった。投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、中島委員は COI により投票には参加しなかった。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「高度催吐性リスク抗がん薬のうち、AC 療法においては、悪心・嘔吐予防としてデキサメタゾン投与期間を 1 日に短縮することを弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、22 名中 21 名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

高度催吐性リスク抗がん薬において、AC 療法とシスプラチンを含むレジメンとでは悪心・嘔吐の発現様式は異なることが示されている³⁾。シスプラチンを含むレジメンのみを対象としたデキサメタゾンの投与期間短縮を検証するランダム化比較試験が望まれる。

【参考文献】

- 1) Kosaka Y, Tanino H, Sengoku N, et al. Phase II randomized, controlled trial of 1 day versus 3 days of dexamethasone combined with palonosetron and aprepitant to prevent nausea and vomiting in Japanese breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Support Care Cancer. 2016; 24: 1405-11.
- 2) Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, et al. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High-Emetogenic Chemotherapy. J Clin Oncol. 2018; 36: 1000-6.
- 3) Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al; CINV Study Group of Japan. Breakthrough

chemotherapy-induced nausea and vomiting: report of a nationwide survey by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol. 2017; 22: 405-12.

CQ3：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、NK₁受容体拮抗薬

の投与は推奨されるか？

推 奨
中等度催吐性リスク抗がん薬のうち、カルボプラチンによる治療においては、悪心・嘔吐予防としてNK ₁ 受容体拮抗薬投与を強く推奨する。
推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：A(強) 合意率：100% (22/22名)

＜解説＞

本ガイドラインにおいて中等度催吐性リスクに分類されている薬剤の中で、特にカルボプラチン、オキサリプラチンについては高度催吐性リスク扱いすべきと思われる臨床場面に遭遇するため¹⁾、カルボプラチン、オキサリプラチン、それ以外の中等度催吐性リスク抗がん薬における、5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンの2剤併用療法へのNK₁受容体拮抗薬の上乗せ効果についてシステマティックレビューで検証した。

ただし、本CQに対するシステマティックレビューおよびメタアナリシスに採用された研究の大部分がカルボプラチンを投与された患者を対象としていたため、本CQにおけるNK₁受容体拮抗薬の投与の推奨は、カルボプラチンを含む治療レジメンにとどめた。

本CQに対するシステマティックレビューおよびメタアナリシスに採用された研究の大部分がカルボプラチンを投与された患者を対象としていたため、本CQにおけるNK₁受容体拮抗薬の投与の推奨は、カルボプラチンを含む治療レジメンにとどめた。

1) 本CQの背景

第2版では、中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防に5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンの2剤併用療法が推奨されている。しかし、中等度催吐性リスク抗がん薬の催吐性は30～90%と幅が広く、催吐性が60～90%であるカルボプラチン(AUC≧4)に対しては、NK₁受容体拮抗薬を含む3剤併用療法が推奨されている。推奨される制吐療法を行っても、悪心・嘔吐が十分コントロールできない症例もあるため、催吐性の幅が広い中等度催吐性リスク抗がん薬に対する適切な制吐療法を検証するため本CQを立案した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、中等度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者を対象に、5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンによる2剤併用療法と、NK₁受容体拮抗薬を加えた3剤併用

療法による悪心・嘔吐予防を比較した場合の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」「コスト(薬剤費)」の4項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 84編、Cochrane 28編、医中誌 30編が抽出され、これにハンドサーチ 11編を加えた計 153編がスクリーニング対象となり、2回のスクリーニングを経て抽出された 21編がシステマティックレビューの対象となった。本CQでは抽出された文献のうち、有効性と安全性についてはランダム化比較試験を中心に評価し、コストについてはコホート研究も評価した。その他の研究については予備資料とした。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1)嘔吐抑制(益)

嘔吐抑制の指標は「CR 割合」とし、ランダム化比較試験 15 編²⁻¹⁶⁾をもとに評価した。発現時期については、全期間 14 編、急性期 15 編、遅発期 15 編で評価した。研究間の結果に一貫性があると判断した。メタアナリシスにおいてバイアスリスクと出版バイアスはなく、いずれの発現時期においても 2 剤併用療法と比較して NK₁ 受容体拮抗薬を含む 3 剤併用療法は有意に CR 割合を改善した[RD : 全期間 0.11(95%CI : 0.08-0.15, $p < 0.00001$)、急性期 0.03(95%CI : 0.01-0.05, $p = 0.01$)、遅発期 0.10(95%CI : 0.08-0.13, $p < 0.00001$)] (図 1~3)。

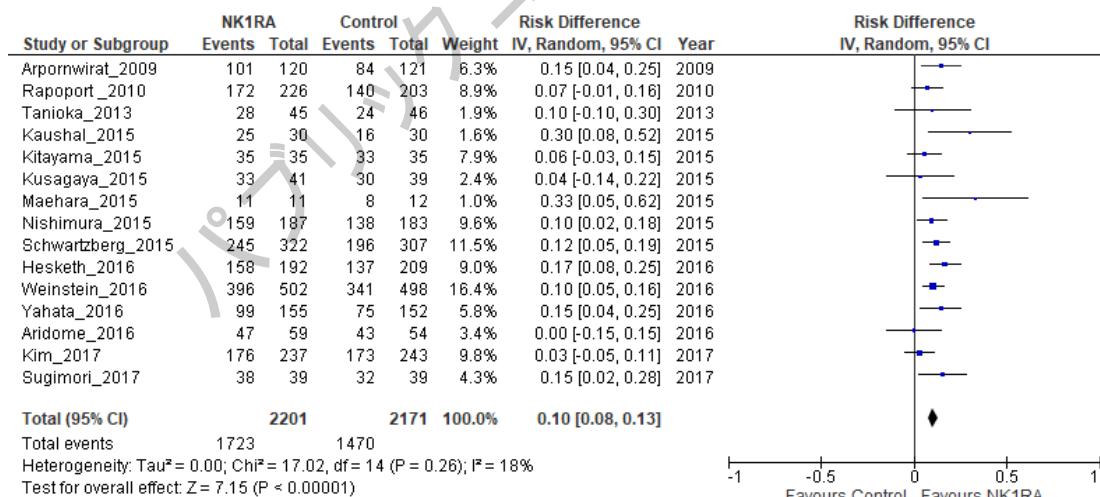


図 1 全期間の CR 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

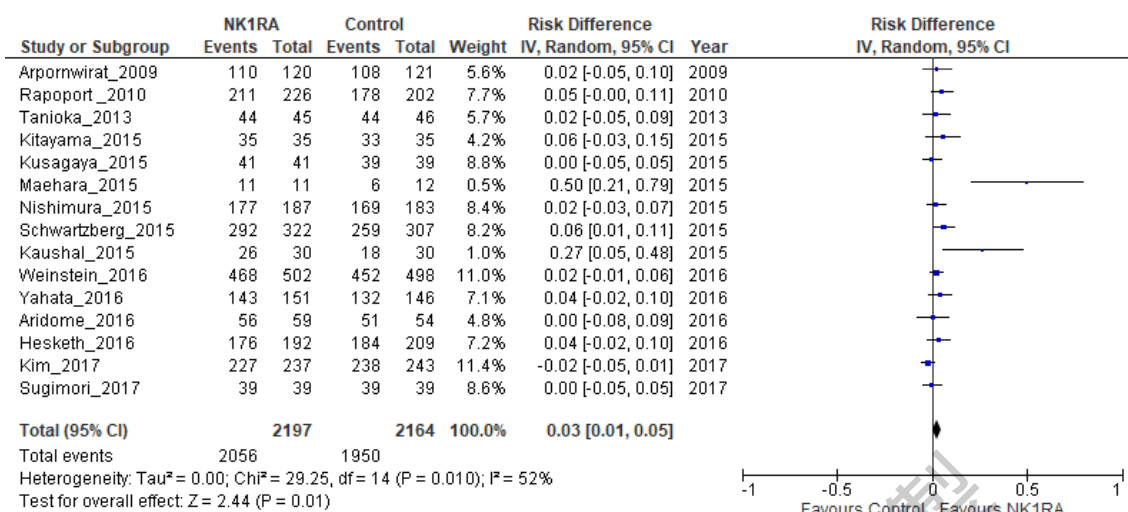


図2 急性期のCR割合をアウトカムとしたメタアナリシス

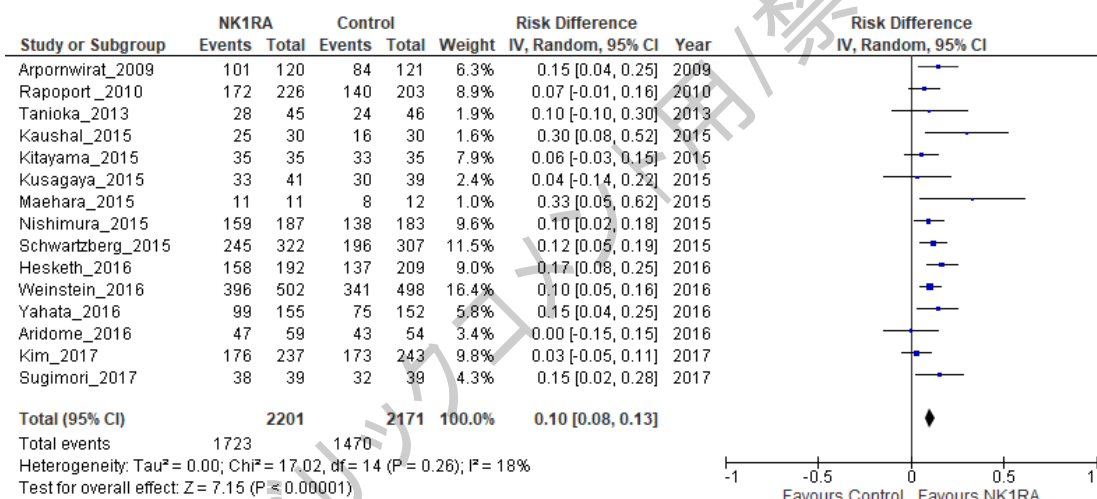


図3 遅発期のCR割合をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(2)悪心抑制(益)

悪心抑制の指標は「CC割合」と「TC割合」とし、ランダム化比較試験7編^{2,4,5,7,11,12,16})で評価した。各発現時期において、CC割合については全期間4編、急性期6編、遅発期6編、TC割合については全期間3編、急性期2編、遅発期2編をもとに評価した。研究間の結果に一貫性はあると判断された。メタアナリシスにおいてバイアスリスクと出版バイアスはなかった。CC割合では、全期間および遅発期において3剤併用療法は2剤併用療法より有意にCC割合を改善した[RD：全期間0.11(95%CI：0.06–0.17, $p < 0.0001$)、遅発期0.10(95%CI：0.08–0.13, $p = 0.008$)]が、急性期では有意差はなかった[RD 0.02(95%

CI : -0.01-0.05, $p=0.25$] (図 4~6)。TC 割合は、いずれの発現時期においても有意差はなかった[RD : 全期間 0.06(95%CI : -0.03-0.16, $p=0.19$)、急性期 -0.01(95%CI : -0.16-0.14, $p=0.90$)、遅発期 0.03(95%CI : -0.08-0.14, $p=0.60$)] (図 7~9)。

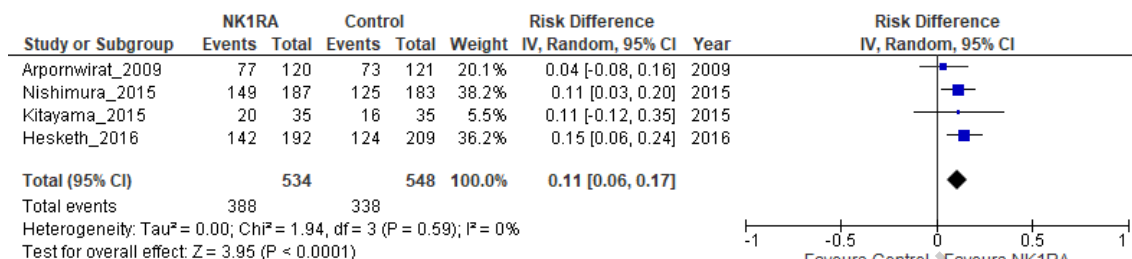


図 4 全期間の CC 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

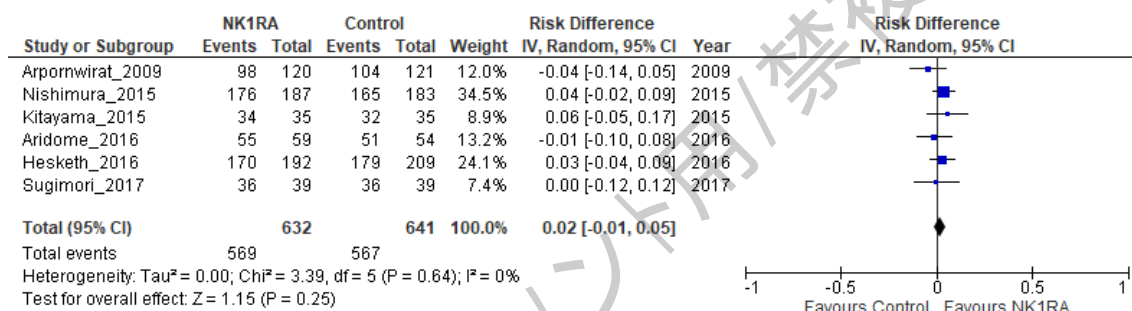


図 5 急性期の CC 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

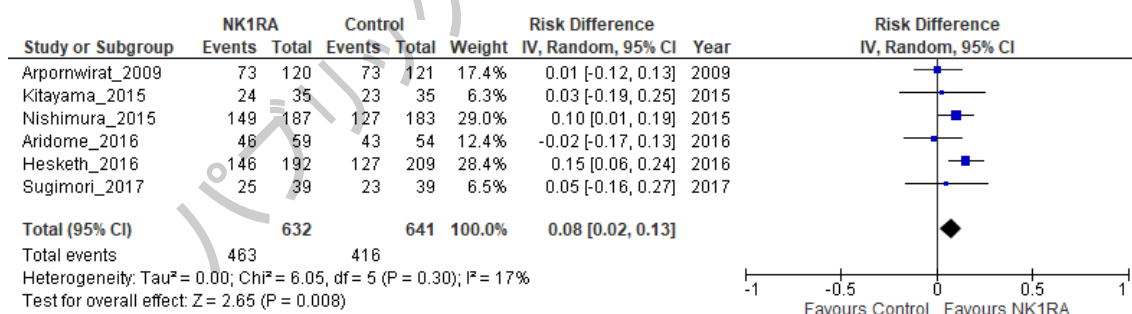


図 6 遅発期の CC 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

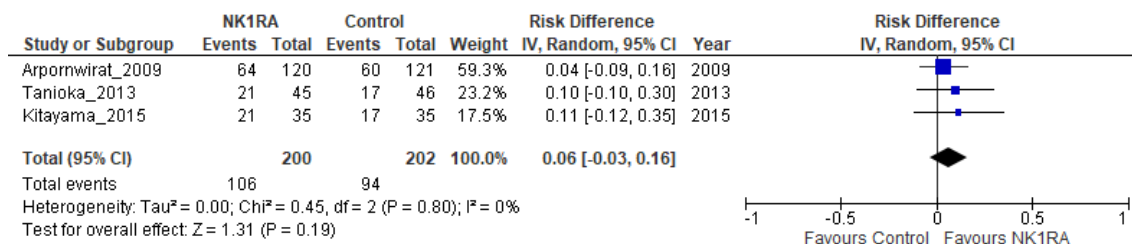


図7 全期間のTC割合をアウトカムとしたメタアナリシス

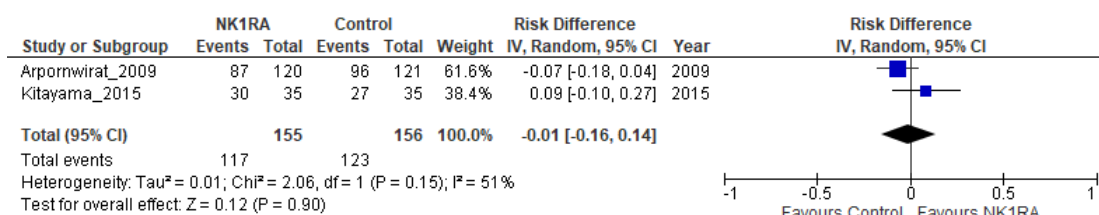


図8 急性期のTC割合をアウトカムとしたメタアナリシス

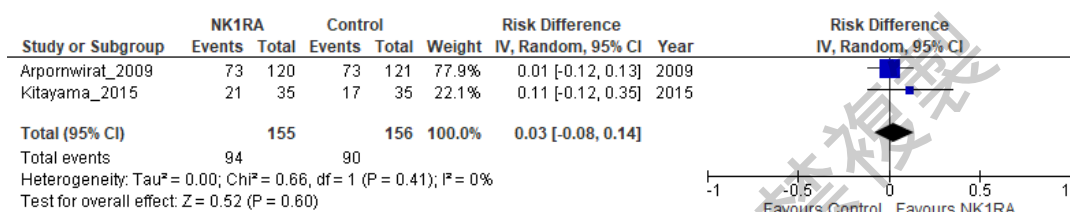


図9 遅発期のTC割合をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(3)有害事象(害)

ランダム化比較試験 12 編^{2-5,7,9-15}から、全有害事象 9 編^{2,3,7,9-12,14,15}、便秘 10 編^{2-5,9-11,13-15}、頭痛 3 編^{3,10,14}、吃逆 3 編^{5,9,15}をもとに評価した。報告された結果は一貫性に欠けるが、メタアナリシスにおいてバイアスリスクと出版バイアスはなかった。いずれの項目においても 2 剤併用療法と 3 剤併用療法で有意差はなかった[有害事象の RD：全有害事象 0.00(95%CI：-0.02-0.02, $p=0.80$)、便秘 -0.01(95%CI：-0.04-0.01, $p=0.30$)、頭痛 -0.01(95%CI：-0.03-0.01, $p=0.19$)、吃逆 0.01(95%CI：-0.05-0.08, $p=0.67$)] (図 10)。

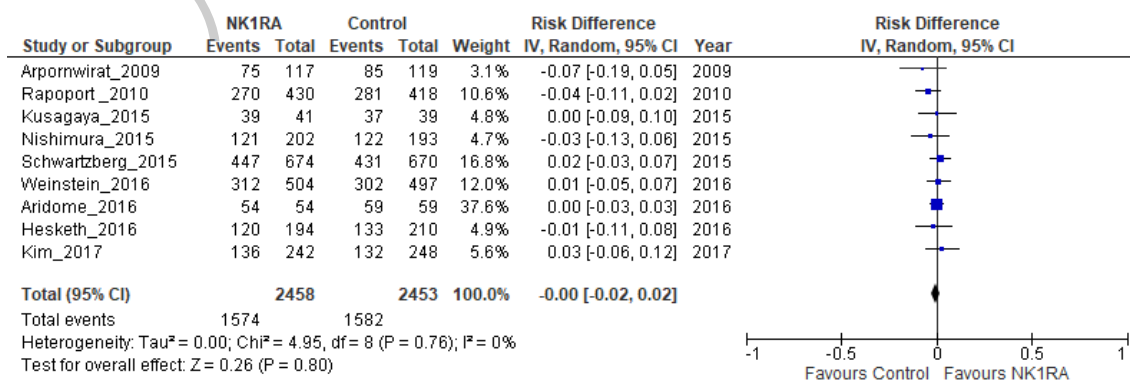


図 10 有害事象発現割合をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(4)コスト(薬剤費)(害)

ランダム化比較試験はなく、コホート研究1編¹⁷⁾のみで評価した。費用対効果は3剤併用の方が優れる結果で、コストによる害は限定的と示唆されるが、エビデンスが乏しく評価は困難であった。

エビデンスの強さ：C(弱)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

全期間と遅発期においてCR割合、CC割合ともにNK₁受容体拮抗薬を含む3剤併用療法は有意に悪心・嘔吐の予防効果を改善した。ただし、TC割合については、2剤併用療法と3剤併用療法で有意差は認められず、悪心の完全制御には課題がある。

急性期のCR割合は有意差はあるものの効果量は小さく、CCおよびTC割合に有意差はなかった。

これらの結果は、NK₁受容体拮抗薬の作用機序や特徴を考慮すれば妥当な結果である。これらを総合するとNK₁受容体拮抗薬を含む3剤併用療法は悪心・嘔吐の抑制において有益と考えられる。

(2)害のまとめ

NK₁受容体拮抗薬の追加による有害事象の増加はなかった。

(3)患者の価値観・好み

NK₁受容体拮抗薬を含む3剤併用療法は害が少なく益が大きい治療であるため、多くの患者が行うことを希望すると考えられる。一方、薬剤による費用負担や、服用薬剤の増加などについては、価値観・希望の多様性は高いと考えられる。

(4)コスト・資源

費用についてはエビデンスが乏しく評価できなかったが、NK₁受容体拮抗薬は医療保険の適用であること、後発品が登場していることから患者のコスト負担は少ないと考えられる。

(5)総括

中等度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者に対し、NK₁受容体拮抗薬を含む3剤併用療法を行うことは、重要なアウトカムに対するエビデンスは強く、益と害のバラ

ンスは確実である（益の確実性が高い）。ただし、本 CQ に対するシステマティックレビュー・メタアナリシスに採用された報告の大部分がカルボプラチンを投与された患者を対象としていた。そのため本 CQ ではカルボプラチンに対する推奨にとどめ、その他の薬剤については患者によって配慮すべきであることを付記した。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂 WG 委員は 22 名(医師 15 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、患者代表 2 名)であった。

投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、西村委員は COI により投票には参加しなかった。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「中等度催吐性リスク抗がん薬のうち、カルボプラチンによる治療においては、悪心・嘔吐予防として NK₁ 受容体拮抗薬投与を強く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、22 名中 22 名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

カルボプラチンを除く中等度催吐性リスク抗がん薬を受ける患者を対象として、NK₁ 受容体拮抗薬を含む 3 剤併用療法の有効性・安全性の評価はエビデンスが不十分である。また、新規制吐薬である選択的 NK₁ 受容体拮抗薬のホスネツピタントは 2022 年 5 月に本邦で薬価収載となったが、本システマティックレビュー実施時には上市されていなかったため今回の検索の対象にはなっていない。これらのことから、カルボプラチンを除く中等度催吐性リスク抗がん薬に対する NK₁ 受容体拮抗薬の有用性について、中等度催吐性リスク抗がん薬における NK₁ 受容体拮抗薬の有用性を比較する多施設二重盲検ランダム化比較第 III 相試験が望まれる。

【参考文献】

- 1) Jordan K, Blättermann L, Hinke A, et al. Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy?-a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2018; 26: 21-32.
- 2) Arpornwirat W, Albert I, Hansen VL, et al. Phase 2 trial results with the novel neurokinin-1 receptor antagonist casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. Cancer. 2009; 115: 5807-16.
- 3) Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. 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: 423-31.
- 4) Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013; 109: 859-65.
 - 5) Kitayama H, Tsuji Y, Sugiyama J, et al. Efficacy of palonosetron and 1-day dexamethasone in moderately emetogenic chemotherapy compared with fosaprepitant, granisetron, and dexamethasone: a prospective randomized crossover study. *Int J Clin Oncol*. 2015; 20: 1051-6.
 - 6) Kaushal P, Atri R, Soni A, et al. Comparative evaluation of triplet antiemetic schedule versus doublet antiemetic schedule in chemotherapy-induced emesis in head and neck cancer patients. *Ecancermedicalsecience*. 2015; 9: 567.
 - 7) Kusagaya H, Inui N, Karayama M, et al. Evaluation of palonosetron and dexamethasone with or without aprepitant to prevent carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015; 90: 410-6.
 - 8) Maehara M, Ueda T, Miyahara D, et al. Clinical Efficacy of Aprepitant in Patients with Gynecological Cancer after Chemotherapy Using Paclitaxel and Carboplatin. *Anticancer Res*. 2015; 35: 4527-34.
 - 9) Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al; Multi-center Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO) . Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 1274-82.
 - 10) Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 1071-8.
 - 11) Aridome K, Mori SI, Baba K, et al. A phase II, randomized study of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapies in colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4: 393-8.
 - 12) Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer*. 2016; 122: 2418-25.
 - 13) Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic

chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21: 491-7.

- 14) Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol.* 2016; 27: 172-8.
- 15) Kim JE, Jang JS, Kim JW, et al. Efficacy and safety of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during the first cycle of moderately emetogenic chemotherapy in Korean patients with a broad range of tumor types. *Support Care Cancer.* 2017; 25: 801-9.
- 16) Sugimori Y, Ota T, Ujihira T, et al. A phase II randomised study to evaluate the efficacy of aprepitant plus palonosetron for preventing delayed-phase CINV associated with TC therapy in gynaecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43: 1454-9.
- 17) Tsukiyama I, Ando M, Tsukiyama S, et al. Cost-utility analysis of aprepitant for patients who truly need it in Japan. *Support Care Cancer.* 2019; 27: 3749-58.

CQ4：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃受容体拮抗

薬+NK₁受容体拮抗薬+デキサメタゾン（3剤併用療法）へのオランザピンの追加投与

は推奨されるか？

推 奨
中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、3剤併用療法へのオランザピンの追加投与を弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：C(弱) 合意率：87.5% (21/24名)

＜解説＞

高度催吐性リスク薬剤に準じて3剤併用療法を行うことが推奨されるカルボプラチン、オキサリプラチンといった特定の中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、3剤併用療法にオランザピンを追加する意義があるかは臨床現場で遭遇する問題である。システマティックレビューにより4剤併用療法の意義を検討した結果、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの3剤併用にオランザピンを追加することを弱く推奨する。

1) 本 CQ の背景

高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3 剤併用療法にオランザピンを加えた 4 剤併用療法が、NCCN ガイドライン 2017、ASCO ガイドライン 2017 において推奨療法として追加された。一方、中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として 3 剤併用療法が推奨される場合があり（→CQ3 参照）、その際のオランザピン追加投与の有益性についても検討する必要があると考え、本 CQ を設定した。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、中等度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者を対象に、3 剤併用療法とオランザピンを含む 4 剤併用療法による悪心・嘔吐予防を比較した際の「血糖上昇」「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」「コスト(薬剤費)」の 5 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 5 編、Cochrane 18 編、医中誌 4 編が抽出され、これにハンドサーチ 3 編を加えた計 30 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 2 編がシステマティックレビューの対象となった。

ランダム化比較試験 1 編¹⁾は、N=44 と小規模であり、また高度催吐性リスク抗がん薬と中等度催吐性リスク抗がん薬（ネダプラチン、カルボプラチン、ダウノルビシン、その他）が混在して対象とされており（中等度催吐性リスク抗がん薬投与例：オランザピン投与群 8/22 例, 36.4%、オランザピン非投与群 7/22 例, 31.8%）、結果の解釈に注意を要する。一方、第 II 相試験 1 編（N=33）²⁾は、カルボプラチンを含む中等度催吐性リスク抗がん薬を対象としている。

また、本 CQ で採択した 2 編^{1,2)}とも、オランザピンの投与量は 5mg であった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1)血糖上昇(害)

血糖上昇を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

(2)嘔吐抑制(益)

ランダム化比較試験 1 編¹⁾をもとに、「CR 割合」をアウトカムとして評価した。ランダム化比較試験¹⁾においては、遅発期、全期間における CR 割合は、オランザピン非投与群と比較してオランザピン投与群で有意に良好であった[OR：急性期 8.08(95%CI：0.39–166.4, $p=0.223$)、遅発期 17.73(95%CI：0.93–337.5, $p=0.021$)、全期間 21.77(95%CI：1.16–410.1, $p=0.009$)]。

エビデンスの強さ：C(弱)

(3)悪心抑制(益)

ランダム化比較試験1編¹⁾をもとに、「CC割合」、「TC割合」の2つのアウトカムで評価した。急性期、遅発期、全期間におけるオランザピン投与群のCC割合は、非投与群よりも有意に良好であった[OR：急性期 26.38(95%CI：1.41-493.2, $p=0.004$)、遅発期 6.33(95%CI：1.45-27.74, $p=0.022$)、全期間 7.60(95%CI：1.73-33.36, $p=0.009$)]。

また、急性期、遅発期、全期間におけるオランザピン投与群のTC割合は、オランザピン非投与群よりも有意に良好であった[OR：急性期 5.28(95%CI：1.20-23.17, $p=0.045$)、遅発期 5.95(95%CI：1.59-22.33, $p=0.014$)、全期間 4.91(95%CI：1.32-18.21, $p=0.031$)]。

エビデンスの強さ：C(弱)

(4)有害事象(害)

ランダム化比較試験1編¹⁾では有害事象は評価されておらず、第II相試験1編(N=33)²⁾で評価した。オランザピンの主な副作用である傾眠(somnolence)の発現頻度は48.5%で、Grade 1-2のみであった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱い)

(5)コスト(薬剤費)(害)

コスト(薬剤費)を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

ランダム化比較試験¹⁾においても症例数が少なく、結果の解釈には注意が必要であるが、嘔吐抑制、悪心抑制いずれにおいてもオランザピン投与の有益性が示唆された。

(2)害のまとめ

第II相試験1編²⁾における評価であり、結果の解釈には注意が必要であるが、高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防におけるオランザピンを含む臨床試験で報告されている「傾眠」と同程度の頻度、重症度であり(→CQ1参照)、オランザピン追加投与による害は少ないことが示唆された。ただし、オランザピンを含む臨床試験では糖尿病患者や75歳以上の高齢者は除外されていることに注意を要する。また作用点が重複するドパミン受容体拮抗薬(メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、ハロペリドール)

ル、リスペリドンなど)との併用は勧められず、睡眠薬との併用にも注意を要する。

(3)患者の価値観・好み

患者の価値観・好みについてエビデンスに基づく評価はできていないが、嘔吐抑制、悪心抑制という益は多くの患者が求めるものであり、多様性は低いと考えられる。害については少ないと考えられたが、患者のライフスタイルや価値観も考慮すべきである。

(4)コスト・資源

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていないが、オランザピンは安価であり、得られる益とのバランスは良いと考えられる。

(5)総括

限られたエビデンスをもとにした評価であり、結果の解釈には注意が必要であるが、システマティックレビューの結果からは益が害を上回ることが示唆され、中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤にオランザピンを追加することを弱く推奨する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂WG委員は24名(医師17名、看護師3名、薬剤師2名、患者代表2名)であった。投票時は、本ガイドラインのCOI管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、西村委員はCOIにより投票には参加しなかった。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、3剤併用療法へのオランザピンの追加投与を弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、24名中21名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

悪心・嘔吐予防として、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤併用療法が標準となる中等度催吐性リスク抗がん薬のみを対象とした大規模比較試験による、オランザピン追加投与の検証が期待される。

【参考文献】

- 1) Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pain Symptom Manage. 2014; 47: 542-50.

- 2) Tanaka K, Inui N, Karayama M, et al. Olanzapine-containing antiemetic therapy for the prevention of carboplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 84: 147-53.

CQ5：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃受容体拮抗

薬+デキサメタゾン（2剤併用療法）へのオランザピンの追加投与は推奨されるか？

推 奨
推奨なし
推奨の強さ：Not graded エビデンスの強さ：C(弱) 合意率：—% (2回投票を行ったが合意形成に至らなかった)

＜解説＞

カルボプラチン、オキサリプラチン以外の中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、推奨される 5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの 2 剤併用療法に対してオランザピンを追加投与することの意義を検討することは臨床場面で重要である。

しかし、カルボプラチン、オキサリプラチン以外の中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法として 5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンの 2 剤併用療法と、さらにオランザピンを追加する 3 剤併用療法を比較したエビデンスがなく、また臨床現場でも中等度催吐性リスク抗がん薬に対する標準制吐療法としてオランザピンを追加する意義は制吐効果と副作用の点から明確でなく、合意形成には至らなかった。

1) 本 CQ の背景

高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3 剤併用療法にオランザピンを加えた 4 剤併用療法が、NCCN ガイドライン 2017、ASCO ガイドライン 2017 において推奨療法として追加された。一方、中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として 5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの 2 剤併用療法が推奨される場合に、オランザピン追加投与の有益性があるかについても検討する必要があると考え、本 CQ を設定した。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、中等度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者を対象に、2 剤併用療法とオランザピンを加えた 3 剤併用療法による悪心・嘔吐予防を比較した際の「血糖上昇」「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」「コスト(薬剤費)」の 5 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 5 編、Cochrane 18 編、医中誌 4 編が抽出され、これにハンドサーチ 3 編を加えた計 30 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 4 編がシステマティックレビューの対象となった。

ランダム化比較試験 1 編¹⁾は、N=54 例と小規模であり、中等度催吐性リスク抗がん薬として、オキサリプラチン、イリノテカン、カルボプラチン投与例が対象であった。もう 1 編のランダム化比較試験 1 編 (N=229)²⁾は、高度催吐性リスク抗がん薬と中等度催吐性リスク抗がん薬 (オキサリプラチン、カルボプラチン、ドキシソルビシン 50 mg/m²) が混在して対象とされており (中等度催吐性リスク抗がん薬：オランザピン投与群 46/121 例, 38.0%、オランザピン非投与群 40/108 例, 37.0%)、注意を要する。第 II 相試験 1 編 (N=40)³⁾の対象も、高度催吐性リスク抗がん薬と中等度催吐性リスク抗がん薬 (32/40 例, 80.0%：カルボプラチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、オキサリプラチン) が混在していた。観察研究 1 編 (N=131)⁴⁾の対象も、高度催吐性リスク抗がん薬と中等度催吐性リスク抗がん薬 (カルボプラチン、COP 療法など) が混在して対象とされていた (中等度催吐性リスク抗がん薬：オランザピン投与群 16/50 例, 32%、オランザピン非投与群 34/81 例, 42%)。

また、本 CQ で採択した 4 編¹⁻⁴⁾は、すべてオランザピンの投与量は 10mg であった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 血糖上昇(害)

ランダム化比較試験 2 編^{1,2)}をもとに評価した。中等度催吐性リスク抗がん薬のみを対象としたランダム化比較試験 1 編¹⁾に関しては、オランザピン非投与群でのデータが報告されておらず、比較はできなかった。オランザピン投与群において、Grade 1 の高血糖が 1/29 例 (3.4%) に認められ、発生頻度は低かった。もう 1 編のランダム化比較試験 1 編²⁾では、抗がん薬投与後の血糖値について両群間で有意差はなかったと報告されていた。

エビデンスの強さ：C(弱)

(2) 嘔吐抑制(益)

ランダム化比較試験 2 編^{1,2)}、観察研究 1 編⁴⁾をもとに、「CR 割合」のアウトカムで評価した。中等度催吐性リスク抗がん薬のみを対象としたランダム化比較試験 1 編¹⁾に関しては、CR 割合は急性期においてのみオランザピン投与群でオランザピン非投与群と比較して良好な傾向にあったが有意差はなかった (急性期：96.5% vs. 88.0%, $p=0.326$ 、遅発期：69.0% vs. 48.0%, $p=0.118$ 、全期間：69.0% vs. 48.0%, $p=0.118$)。もう 1 編のランダム化比較試験 1 編²⁾では催吐性リスク別サブグループ解析がされており、中等度催吐性リ

スク抗がん薬投与例における CR 割合は、遅発期、全期間においてオランザピン投与群がオランザピン非投与群と比較して有意に良好であった（急性期：96.9% vs. 96.8%, $p > 0.05$ 、遅発期：89.2% vs. 75.8%, $p < 0.05$ 、全期間：89.2% vs. 75.8%, $p < 0.05$ ）。観察研究⁴⁾に関しても催吐性リスク別サブグループ解析がされており、中等度催吐性リスク抗がん薬投与例における CR 割合は、急性期、遅発期、全期間いずれにおいても両群で有意差はなかった（急性期：93.8% vs. 85.3%, $p = 0.650$ 、遅発期：68.8% vs. 44.1%, $p = 0.135$ 、全期間：62.5% vs. 41.2%, $p = 0.227$ ）。

エビデンスの強さ：C(弱)

(3)悪心抑制(益)

ランダム化比較試験 2 編^{1,2)}、観察研究 1 編⁴⁾をもとに「VAS \geq 25 mm の悪心」、「TC 割合」、「悪心なし」で評価した。中等度催吐性リスク抗がん薬のみを対象としたランダム化比較試験 1 編¹⁾に関しては、全期間における VAS \geq 25 mm の悪心（有意な悪心あり）において、オランザピン投与群がオランザピン非投与群よりも有意に良好であった（17.2% vs. 44.0%, $p = 0.032$ ）。もう 1 編のランダム化比較試験 1 編²⁾では催吐性リスク別サブグループ解析がされており、中等度催吐性リスク抗がん薬投与例における TC 割合は、遅発期、全期間においてオランザピン投与群がオランザピン非投与群よりも有意に良好であった（急性期：98.5% vs. 93.5%, $p > 0.05$ 、遅発期：83.1% vs. 58.1%, $p < 0.05$ 、全期間：83.1% vs. 56.5%, $p < 0.05$ ）。観察研究⁴⁾に関しても催吐性リスク別サブグループ解析がされており、中等度催吐性リスク抗がん薬投与例における悪心なしの割合は、急性期、遅発期、全期間いずれにおいても両群で有意差はなかった（急性期：93.8% vs. 88.2%, $p = 1.000$ 、遅発期：75% vs. 47.1%, $p = 0.076$ 、全期間：68.8% vs. 44.1%, $p = 0.135$ ）。

エビデンスの強さ：C(弱)

(4)有害事象(害)

ランダム化比較試験 2 編^{1,2)}、第 II 相試験³⁾、観察研究 1 編⁴⁾をもとに評価した。いずれにおいてもオランザピン非投与群でのデータが報告されておらず、比較はできなかった。中等度催吐性リスク抗がん薬のみを対象としたランダム化比較試験 1 編¹⁾においては、オランザピン投与群において、傾眠 Grade 1 が 3/29 例（10.3%）、Grade 2 が 1/29 例（3.4%）に認められ、発生頻度は低かった。もう 1 編のランダム化比較試験 1 編²⁾では、オランザピン追加投与群で眠気（sleepiness）が 73%の患者に認められた。第 II 相試験³⁾においては、The M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)⁵⁾により評価された眠気（feeling drowsy）は平均 4.46（最悪値 10、標準偏差 3.02）であった。

観察研究⁴⁾においては、25/50 例（50%）に Grade 1/2 の鎮静が認められ、5/50 例（10%）

が Grade 3 であった。

エビデンスの強さ：C(弱)

(5)コスト(薬剤費)(害)

コスト（薬剤費）を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

採用したランダム化比較試験は、症例数が少ない、高度催吐性と中等度催吐性リスク抗がん薬が混在、などの限界があるが、悪心抑制、嘔吐抑制いずれにおいてもオランザピン投与の有益性が示唆された。一方で観察研究では有益性は明らかではなかった。

(2)害のまとめ

オランザピン非投与群との比較ができていないため結果の解釈には注意が必要であるが、傾眠については、高度催吐性リスク抗がん薬を対象に行われた臨床試験で報告されている頻度と同程度であり（→CQ1 参照）、オランザピン追加投与による害は少ないことが示唆された。ただし、オランザピンを使用した臨床試験では糖尿病患者が除外されていたことに注意を要する。また作用点が重複するドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、ドンペリドン、ハロペリドール、リスペリドンなど）との併用は勧められず、睡眠薬との併用にも注意を要する。

(3)患者の価値観・好み

患者の価値観・好みについてエビデンスに基づく評価はできていないが、嘔吐抑制、悪心抑制という益は多くの患者が求めるものであり、多様性は低いと考えられる。害については少ないと考えられたが、患者のライフスタイルや価値観も考慮すべきである。

(4)コスト・資源

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていないが、オランザピンは安価であり、得られる益とのバランスは良いと考えられる。

(5)総括

限られたエビデンスをもとにした評価であり、結果の解釈には注意が必要であるが、システマティックレビューの結果からは益が害を上回る可能性がある。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂 WG 委員は 24 名(医師 17 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、患者代表 2 名)であった。

投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本 CQ においては COI による推奨決定への深刻な影響はないと判断された。

2 回にわたり投票したが、合意形成には至らなかった〔1 回目 行うことを弱く推奨する：11 名、行わないことを弱く推奨する：13 名(合意率 54.2%)；2 回目 行うことを弱く推奨する：9 名、行わないことを弱く推奨する：14 名(合意率 58.3%)〕。2 回の投票の間には、採択された論文の問題点について、また本邦では NK₁ 受容体拮抗薬が使用可能であるため、オランザピンではなく NK₁ 受容体拮抗薬を追加投与する人が多いとする意見があり、臨床現場でも中等度催吐性リスク抗がん薬に対する標準制吐療法としてオランザピンを追加する意義は制吐効果と副作用の点から明確にできず、最終的には合意形成には至らなかった。

7) 今後の研究課題

悪心・嘔吐予防として、5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 2 剤併用療法が標準となる中等度催吐性リスク抗がん薬のみを対象とした大規模比較試験による、オランザピン追加投与の検証や、コストベネフィットバランスの評価も含めたオランザピン追加と NK₁ 受容体拮抗薬追加の比較検証が期待される。

【参考文献】

- 1) Jeon SY, Han HS, Bae WK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy: Results of the Korean South West Oncology Group (KSWOG) Study. *Cancer Res Treat.* 2019; 51: 90-7.
- 2) Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009; 28: 131.
- 3) Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ Sr, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer.* 2007; 15: 1285-91.
- 4) Osman AAM, Elhassan MMA, AbdElrahim BHA, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Comparative Study From Sudan. *J Glob Oncol.* 2018; 4: 1-9.
- 5) The MD Anderson Symptom Inventory
<https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments->

divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/md-anderson-symptom-inventory.html#:~:text=The%20MD%20Anderson%20Symptom%20Inventory%20The%20MD%20Anderson,interference%20with%20daily%20living%20caused%20by%20these%20symptoms.

CQ6：中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投

与期間を1日に短縮することは推奨されるか？

推 奨
中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬にパロノセトロンを投与する場合には、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することを強く推奨する。
推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：B(中) 合意率：90.5% (19/21名)

≪解説≫

中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンによる2剤併用療法を行うが、第1世代の5-HT₃ 受容体拮抗薬よりも半減期が長い第2世代のパロノセトロンを選択する場合には、デキサメタゾンの投与期間を1日目のみ投与に短縮（遅発期である2日目以降を省略）することを強く推奨する。なお、第1世代の5-HT₃ 受容体拮抗薬を選択した場合におけるデキサメタゾンの投与期間短縮についてはエビデンスが得られなかった。

1) 本CQの背景

第1世代の5-HT₃ 受容体拮抗薬よりも半減期の長い第2世代のパロノセトロンは、単剤投与においては第1世代よりも制吐効果が高いことが示されている。このことから、中等度催吐性リスク抗がん薬に対する標準制吐療法である2剤併用療法において、5-HT₃ 受容体拮抗薬としてパロノセトロンを選択することにより、遅発期のデキサメタゾンが省略可能かどうか、中等度催吐性リスク抗がん薬において研究されてきたため、本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、中等度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者を対象に、デキサメタゾン1日目のみ投与とデキサメタゾン3日間投与を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「血糖上昇抑制」「骨粗鬆抑制」の4項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 13 編、Cochrane 252 編、医中誌 46 編が抽出され、これにハンドサーチ 6 編を加えた計 317 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 9 編がシステマティックレビューの対象となった。なお、文献の 1 つに、同じく抽出されているランダム化比較試験の post hoc 解析¹⁾があり、これは予備資料扱いとし、システマティックレビューから除いた。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 嘔吐抑制(害)

遅発期の「CR 割合」(ランダム化比較試験 7 編²⁻⁸⁾) および「嘔吐なし(NV: No vomiting)の割合」(ランダム化比較試験 3 編²⁻⁴⁾) の 2 つのアウトカムで評価した。CR 割合、NV 割合ともに、現在は高度催吐性リスク抗がん薬に分類されているが、研究が行われた時期は中等度催吐性に分類されていた乳がんに対する AC 療法が含まれている研究、あるいはがん種が限定された研究が多かった。多くの研究は盲検化されておらず、個々の研究でコンシールメント、ITT 解析、選択的アウトカム報告などでリスクが散見された。対照群(デキサメタゾン 3 日間投与)で良好な傾向を示した研究が多かった。

遅発期の CR 割合のメタアナリシスでは出版バイアスは認められず、対照群で良好な傾向はあるものの、両群間で有意差はなかった[RD -0.04(95%CI: -0.10-0.02, $p=0.18$)] (図 1)。

遅発期の NV 割合のメタアナリシスでは出版バイアスは認められず、対照群で有意に良好な結果であった[RD -0.06, (95%CI: -0.11--0.01, $p=0.02$)] (図 2)。

複数のランダム化比較試験がありサンプルサイズは十分大きく、効果指標の数値は信頼できると判断し、エビデンスの強さは A (強) とした。

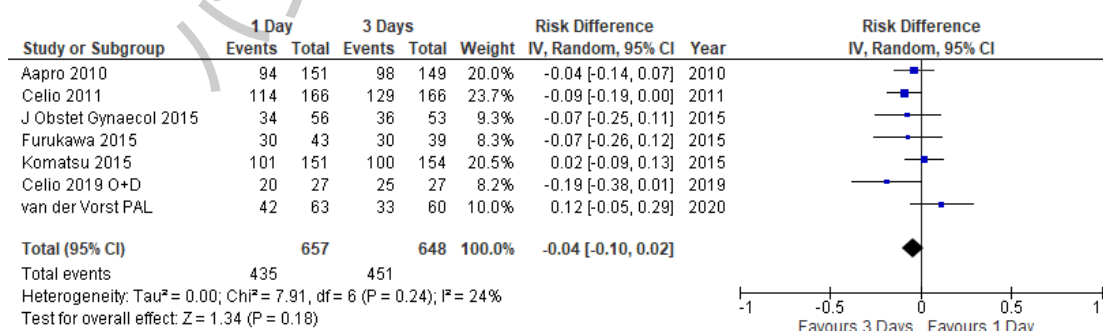


図 1 遅発期の CR 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

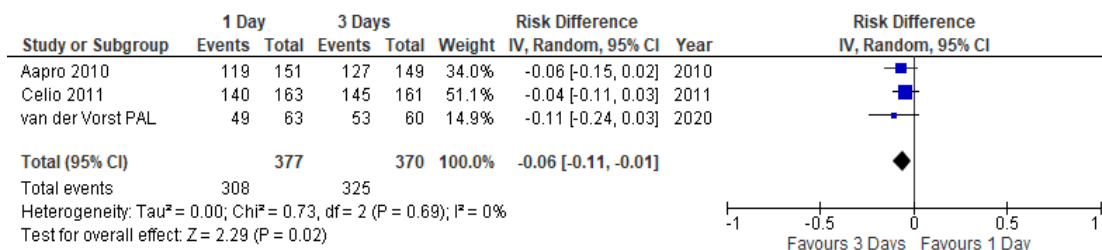


図2 遅発期の NV 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(2)悪心抑制(害)

遅発期における「CC 割合」(ランダム化比較試験 6 編³⁻⁸)、「TC 割合」(ランダム化比較試験 5 編⁴⁻⁸)、「NN (No Nausea) 割合」(ランダム化比較試験 4 編^{3-5,7})、「NSN (No Significant Nausea) 割合」(ランダム化比較試験 3 編^{4,5,7})で評価した。個々の研究の効果指標値は、対照群で良好な傾向のものが多かった。

CC 割合のメタアナリシスでは出版バイアスは認められず、対照群で良好な傾向はあるものの、有意差はなかった[RD -0.04(95%CI : -0.10-0.02, $p=0.17$)] (図3)。

TC 割合のメタアナリシスでは出版バイアスは認められず、有意差はなかった[RD -0.01(95%CI : -0.08-0.07, $p=0.81$)] (図4)。

NN 割合のメタアナリシスでは出版バイアスは認められず、対照群で良好な傾向はあるものの、有意差はなかった[RD -0.04(95%CI : -0.12-0.04, $p=0.38$)] (図5)。

NSN 割合のメタアナリシスでは出版バイアスは認められず、対照群で良好な傾向はあるものの、有意差はなかった[RD -0.08(95%CI : -0.18-0.03, $p=0.15$)] (図6)。

複数のランダム化比較試験がありサンプルサイズは十分大きく、効果指標の数値は信頼できると判断し、エビデンスの強さはA(強)とした。

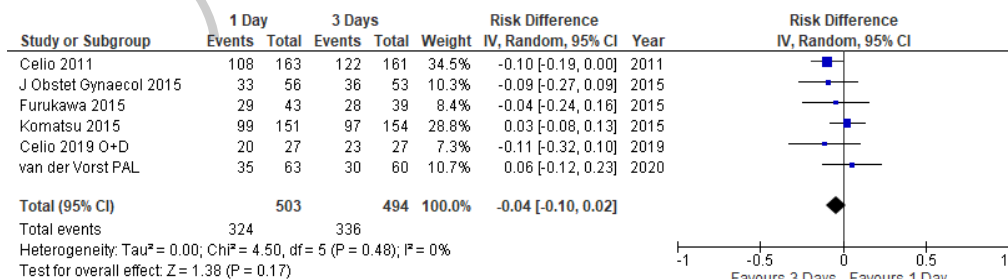


図3 遅発期の CC 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

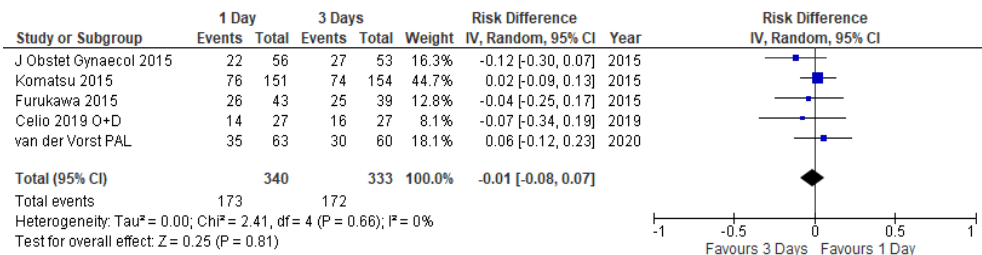


図4 遅発期の TC 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

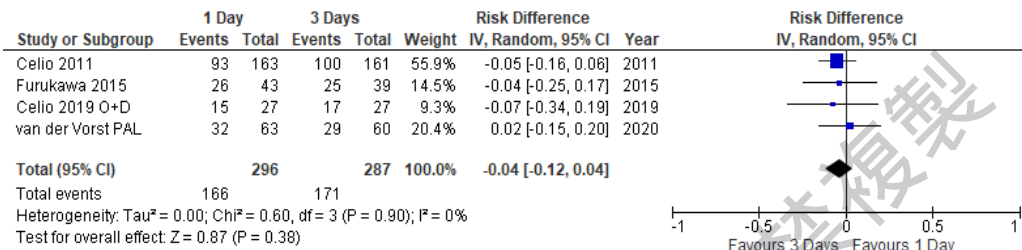


図5 遅発期の NN 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

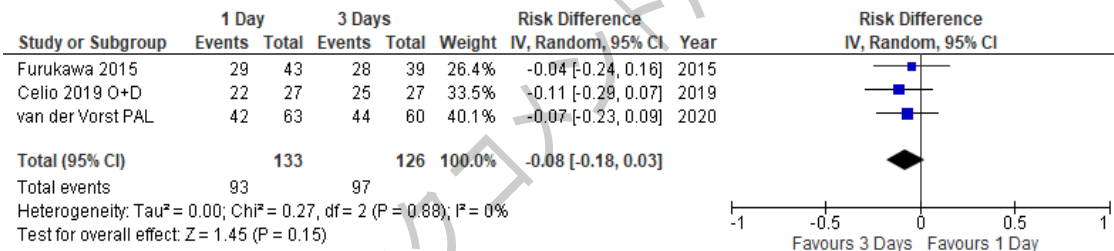


図6 遅発期の NSN 割合をアウトカムとしたメタアナリシス

エビデンスの強さ：A(強)

(3) 血糖上昇抑制(益)

血糖上昇抑制を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

(4) 骨粗鬆抑制(益)

コホート研究（悪心・嘔吐とアレルギー予防のためにステロイドが使用された消化器がん患者を対象とし、16 週後の骨塩密度と骨代謝マーカー推移を評価項目とした単群観察研究）1 編⁹⁾におけるサブ解析で、ステロイド投与 1 日群と複数日投与群との比較において骨密度低下（1.9%以下）発生割合は両群で有意差はなかった[RD 0.02, 95%CI: -0.24-0.28, $p=0.90$]。

単群研究のサブ解析、対象が消化器がんのみ、軽度または高度催吐性リスク抗がん薬が

混在、ステロイド使用量のばらつきあり、ステロイド複数日投与群の投与日数不明、サンプルサイズが小さい、ことからエビデンスの強さは非常に弱いとした。

エビデンスの強さ：D(非常に弱い)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

「血糖上昇抑制」については抽出論文がなく、「骨粗鬆抑制」については1編が抽出されたが本CQの解決に足るものとはいえず、今後の臨床研究が必要である。

(2) 害のまとめ

NV 割合においてのみ対照群が有意に良好な結果であったものの、他の項目では対照群が良い傾向を示すものが多かったが有意差はなかった。

(3) 患者の価値観・好み

制吐療法において使用されるデキサメタゾンの投与期間は短いものの、その益と害については制吐効果とともに患者は重要視しているため、益と害について十分な情報提供をするとともに、患者のライフスタイルや価値観を含めて検討すべきと考えられる。

(4) コスト・資源

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていないが、デキサメタゾンは安価であり、投与短縮による得られるコスト・資源の益は大きくはないと考えられる。

(5) 総括

システマティックレビューの結果から、益（有害事象）のアウトカムについては既存研究が十分でなかった。害（悪心・嘔吐抑制）のアウトカムについては、NV 割合以外は対照群が良好な傾向を示すものの有意差はなかった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂WG委員は21名(医師14名、看護師3名、薬剤師2名、患者代表2名)であった。

投票時は、本ガイドラインのCOI管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本CQにおいてはCOIによる推奨決定への深刻な影響はないと判断された。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT₃受容体拮抗薬にパロノセトロンを投与する場合には、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することを強く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、21名中19名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

デキサメタゾンの投与期間短縮による益（有害事象や副効用など）のアウトカムを評価項目とした研究が望まれる。

【参考文献】

- 1) Celio L, Denaro A, Agustoni F, et al. Palonosetron plus 1-day dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy: effect of established risk factors on treatment outcome in a phase III trial. *J Support Oncol.* 2012; 10: 65-71.
- 2) Aapro M, Fabi A, Nolè F, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010; 21: 1083-8.
- 3) Celio L, Frustaci S, Denaro A, et al; Italian Trials in Medical Oncology Group. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer.* 2011; 19: 1217-25.
- 4) van der Vorst MJDL, Toffoli EC, Beusink M, et al. Metoclopramide, Dexamethasone, or Palonosetron for Prevention of Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting After Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEDEA): a Randomized, Phase III, Noninferiority Trial. *Oncologist.* 2021; 26: e173-e181.
- 5) Celio L, Saibene G, Lepori S, et al. Short-course olanzapine to prevent delayed emesis following carboplatin/paclitaxel for gynecologic cancer: a randomised study. *Tumori.* 2019; 105: 253-8.
- 6) Komatsu Y, Okita K, Yuki S, et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. *Cancer Sci.* 2015; 106: 891-5.
- 7) Furukawa N, Kanayama S, Tanase Y, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving paclitaxel and carboplatin. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 3317-22.
- 8) Matsuura M, Satohisa S, Teramoto M, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following paclitaxel and carboplatin in patients with gynecologic cancers: A randomized, multicenter, phase-II trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 1607-13.
- 9) Nakamura M, Ishiguro A, Muranaka T, et al. A Prospective Observational Study on Effect

of Short-Term Periodic Steroid Premedication on Bone Metabolism in Gastrointestinal Cancer (ESPRESSO-01). *Oncologist*. 2017; 22: 592-600.

CQ7：(R-)CHOP 療法による悪心・嘔吐予防として、NK₁ 受容体拮抗薬の投与を省略

することは推奨されるか？

推 奨
(R-)CHOP 療法による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬を省略しないことを弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：C(弱) 合意率：91.7% (22/24 名)

《解説》

(R-)CHOP 療法は、悪性リンパ腫（非 Hodgkin リンパ腫）に対する標準治療レジメンの一つであり、高度催吐性リスク抗がん薬に分類されている乳がんの代表的な治療レジメンである AC 療法にビンクリスチンを付加した治療レジメンである。

(R-)CHOP 療法にはプレドニゾロンが抗がん薬として投与されていることから、制吐療法はデキサメタゾンを省略した 5-HT₃ 受容体拮抗薬と NK₁ 受容体拮抗薬による 2 剤併用療法が妥当と推測されるが、科学的根拠に基づいた検討はされていなかった。

本 CQ に関するエビデンスは限定的であるものの、NK₁ 受容体拮抗薬の追加による有害事象の増加は認められなかった。NK₁ 受容体拮抗薬の有害事象が容認できる範囲であれば投与してほしいという患者の価値観や好みも考慮のうえ、NK₁ 受容体拮抗薬を加えた 2 剤併用療法を弱く推奨するとした。

1) 本 CQ の背景

(R-)CHOP 療法は、AC 療法と同様に高度催吐性リスク抗がん薬として扱うべきであり、従来から NK₁ 受容体拮抗薬を加えた制吐療法が推奨されてきた。しかし、実臨床では、5-HT₃ 受容体拮抗薬とプレドニゾロンの 2 剤をもって (R-)CHOP 療法に対する制吐療法とされてきた経緯が少なからずあり、(R-)CHOP 療法に対する悪心・嘔吐予防に対して NK₁ 受容体拮抗薬を併用することの有益性について検討するため、本 CQ を設定した。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、(R-)CHOP 療法を受ける患者を対象に、5-HT₃ 受容体拮抗薬による単剤療法と NK₁ 受容体拮抗薬を併用した 2 剤併用療法を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「コスト(薬剤費)」「有害事象 (特に便秘、眠気)」の 4 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 31 編、Cochrane 0 編、医中誌 103 編が抽出され、これにハンドサーチ 3 編を加えた計 137 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 10 編がシステマティックレビューの対象となった。ただし、その中には 5-HT₃ 受容体拮抗薬単剤のみを評価した文献が 6 報あり、これらは予備資料とした。したがって、本 CQ では抽出された文献のうち 4 報(いずれもコホート研究^{1,2)} または症例対照研究^{3,4)}であり、ランダム化比較試験は存在しなかった)を中心に評価した。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1)嘔吐抑制(害)

コホート研究 2 報^{1,2)}と症例対照研究 2 報^{3,4)}をもとに評価した。いずれの報告においても、単剤療法と 2 剤併用療法の嘔吐抑制効果に有意差はなかった。

エビデンスの強さ：C (弱)

(2)悪心抑制(害)

前述の 4 報で評価したが、単剤療法と 2 剤併用療法の悪心抑制効果に有意差はなかった。

エビデンスの強さ：C (弱)

(3)コスト(薬剤費)(益)

コストを評価した研究は抽出されず、評価不能とした。

(4)有害事象 (特に便秘、眠気) (益)

単剤療法と 2 剤併用療法で有害事象 (主に便秘と眠気) を比較した研究は抽出されず、評価不能とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

益のアウトカムとして、コストと有害事象を評価対象としたが、単剤療法と 2 剤併用療法を比較した研究は抽出されず評価不能であった。

(2)害のまとめ

ランダム化比較試験として、単剤療法と 2 剤併用療法を比較した研究は抽出されず、どちらかを支持するエビデンスは得られなかった。

(3)患者の価値観・好み

患者の希望は、悪心・嘔吐を十分予防してほしいということで一致していると考えられる。

(4)コスト・資源

コスト・資源について、エビデンスに基づく評価はできなかった。2 剤併用群では NK₁ 受容体拮抗薬の薬価が上乘せされるが、患者はその薬価の上乗せ以上に制吐効果を期待していると考えられる。

(5)総括

(R-)CHOP 療法において、5-HT₃ 受容体拮抗薬による単剤療法と NK₁ 受容体拮抗薬を加えた 2 剤併用療法との間に制吐効果の差があるかについて検討したが、(R-)CHOP 療法に対する単剤療法と 2 剤併用療法を比較したランダム化比較試験は存在しなかった。わずかにコホート研究および症例対照研究があるが、単剤療法と二剤併用療法との間に有意差はなかった。一方、NK₁ 受容体拮抗薬の有害事象が容認できる範囲であれば省略せずに投与してほしいという希望で、患者の価値観・好みは一致していると考えられる。

参考までに、ドキシソルピシンの代わりにエビルピシンを用いる (R-)CEOP 療法を対象に単剤療法と 2 剤併用療法の制吐効果を比較したランダム化比較試験⁵⁾では、2 剤併用療法の方が制吐効果が高く、有害事象は有意差がなかったことから、2 剤併用療法を推奨している。これらの研究結果から、(R-)CHOP 療法による悪心・嘔吐予防として、NK₁ 受容体拮抗薬を省略しないことを弱く推奨する、と結論した。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂 WG 委員は 24 名(医師 17 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、患者代表 2 名)であった。

投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本 CQ においては COI による推奨決定への深刻な影響はないと判断された。

システムティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「(R-)CHOP 療法による悪心・嘔吐予防として、NK₁ 受容体拮抗薬を省略しないことを弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、24 名中 22 名が原案に賛同し合意形成に至った。

【参考文献】

- 1) 近藤 有, 江尻将之, 間瀬広樹, 他. 悪性リンパ腫患者に対する CHOP 療法に伴う悪心・嘔吐におけるアプレピタントの有用性に関する検討. 日病薬師会誌. 2019; 55: 279-285.
- 2) Wakasugi Y, Noda S, Ikuno Y, et al. Granisetron plus aprepitant versus granisetron in

preventing nausea and vomiting during CHOP or R-CHOP regimen in malignant lymphoma: a retrospective study. J Pharm Health Care Sci. 2019; 5: 24.

- 3) Morita M, Kishi S, Ookura M, et al. Efficacy of aprepitant for CHOP chemotherapy-induced nausea, vomiting, and anorexia. Curr Probl Cancer. 2017; 41: 419-25.
- 4) Yoshida I, Tamura K, Miyamoto T, et al. Prophylactic antiemetics for haematological malignancies: Prospective nationwide survey subset analysis in Japan. In Vivo. 2019; 33: 1355-62.
- 5) Song Z, Wang H, Zhang H, et al. Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, ondansetron, and prednisone for preventing nausea and vomiting induced by R-CEOP or CEOP chemotherapy regimen for non-Hodgkin lymphoma: a phase 2 open-label, randomized comparative trial. Leuk Lymphoma 2017; 58: 816-21.

FQ1：軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐の予防として、5-HT₃受容体拮抗薬の投与は推奨されるか？

薬の投与は推奨されるか？

ステートメント
軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、明確な根拠はないが、実臨床ではデキサメタゾン、5-HT ₃ 受容体拮抗薬が広く投与されている。
合意率：100% (22/22名)

1) 本FQの背景

第2版までは、軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防には、デキサメタゾン単剤投与が推奨されていた。制吐療法におけるデキサメタゾン投与の問題点として、ステロイド誘発性糖尿病や骨密度低下などが知られている^{1,2)}。一方、軽度催吐性リスク抗がん薬への5-HT₃受容体拮抗薬の使用においては、デキサメタゾンとの薬価差が問題とされていたが、後発品の登場によりその差は小さくなっている。

このような状況において、患者個々の特性に合わせた制吐療法を提供するために、軽度催吐性リスク抗がん薬の予防的制吐療法として5-HT₃受容体拮抗薬の有効性と安全性を明らかにすることは重要である。

2) 解説

本Questionは当初CQとして、軽度催吐性リスク抗がん薬による治療を受ける患者を対象に、5-HT₃受容体拮抗薬単独での悪心・嘔吐予防とデキサメタゾン単独での悪心・嘔吐予防を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」「コスト(薬剤費)」の4項目をアウトカムに設定して、システマティックレビューを行った。文献検索の結果、PubMed 87編、

Cochrane 337 編、医中誌 3 編が抽出され、これにハンドサーチ 3 編を加えた計 430 編がスクリーニング対象となったが、2 回のスクリーニングを経てシステマティックレビューに利用できる文献が抽出されなかったため、本 Question を FQ に転換した。

海外のガイドラインでは、MASCC/ESMO ガイドライン 2019³⁾、ASCO ガイドライン 2020⁴⁾、NCCN ガイドライン 2022 v2⁵⁾において、5-HT₃ 受容体拮抗薬はデキサメタゾンと並列で推奨されている。また、本邦で軽度催吐性リスク抗がん薬を対象とした制吐療法の実態調査において、34.8%の症例に 5-HT₃ 受容体拮抗薬単剤または 5-HT₃ 受容体拮抗薬を併用した制吐療法が実施されていた³⁾。このことから、ステートメントを「軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、明確な根拠はないが、実臨床ではデキサメタゾン、5-HT₃ 受容体拮抗薬が広く投与されている。」とした。

3) 今後の研究課題

軽度催吐性リスク抗がん薬を受ける患者の悪心・嘔吐予防に対して、5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンを比較した試験は実施されていない。そのため、嘔吐抑制、悪心抑制、有害事象、コストをアウトカムとして、5-HT₃ 受容体拮抗薬単剤とデキサメタゾンを比較するランダム化比較試験が望まれる。

【参考文献】

- 1) Nakamura M, Ishiguro A, Muranaka T, et al. A Prospective Observational Study on Effect of Short-Term Periodic Steroid Premedication on Bone Metabolism in Gastrointestinal Cancer (ESPRESSO-01). *Oncologist*. 2017; 22: 592-600.
- 2) Rowbottom L, Stinson J, McDonald R, et al. Retrospective review of the incidence of monitoring blood glucose levels in patients receiving corticosteroids with systemic anticancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2015; 4: 70-7.
- 3) Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer*. 2019; 27: 87-95.
- 4) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 2782-97.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2. 2022. Updated March 23, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- 6) Hayashi T, Shimokawa M, Miyoshi T, et al. A prospective, observational, multicenter study on risk factors and prophylaxis for low emetic risk chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2017; 25: 2707-14.

IV.薬物によるその他の制吐療法

1. 概要

抗がん薬の催吐性に基づいた予防的制吐療法について第 III 章にまとめたが、それ以外の悪心・嘔吐（予期性、突出性、放射線治療、連日静脈内投与の抗がん薬、経口抗がん薬、による悪心・嘔吐）に対する制吐療法について第 IV 章にまとめた。

第 2 版から新しい追加のエビデンスがない予期性および放射線治療による悪心・嘔吐については BQ6、7 とした。連日静脈内投与の抗がん薬による悪心・嘔吐は CQ9 に、経口抗がん薬による悪心・嘔吐は FQ2 とした。突出性悪心・嘔吐については、日常診療で頻用されているメトクロプラミドについて CQ8、予防的オランザピン投与下におけるオランザピンの追加投与について FQ3 とした。

2. 各悪心・嘔吐に対する制吐療法

1) 予期性悪心・嘔吐

予期性悪心・嘔吐の予防は、各治療コースにおいて可能な限り悪心・嘔吐を経験させないことが重要である。発現した際にはベンゾジアゼピン系抗不安薬（ロラゼパム、アルプラゾラム）を治療前日と当日に投与する（→BQ6 参照）。

2) 放射線治療による悪心・嘔吐

放射線治療による悪心・嘔吐に対しては、照射部位によるリスク分類を行い、リスクに応じて 5-HT₃ 受容体拮抗薬やデキサメタゾンを用いた制吐療法を行う（→BQ7 参照）。

3) 抗がん薬の連日静脈内投与による悪心・嘔吐

抗がん薬の連日静脈内投与による悪心・嘔吐は、抗がん薬の連日投与により急性期と遅発期の悪心・嘔吐が混在するため、その制吐対策は容易ではない。エビデンスに基づく予防的制吐療法は確立していないため、限られたエビデンスをもとにシスプラチンやイホスファミドを 5 日間投与するレジメン（BEP 療法、IP 療法、IFM 単剤療法など）に絞って CQ9 を設定した。

4) 経口抗がん薬による悪心・嘔吐の予防

近年、新規開発された抗がん薬は連日投与の経口抗がん薬が多い。静脈内投与の抗がん薬と異なり、連日投与の経口抗がん薬は急性期と遅発期の悪心・嘔吐が混在し、治療期間が長期間であるため、悪心・嘔吐の発現様式や適切な制吐療法は確立されていない。そこで、連日投与の経口抗がん薬に対する適切な制吐療法を検証するために改訂作業の開始当

初は CQ として設定したが、システマティックレビューに採択できる質の高い研究がなかったため、今後の検証課題として FQ2 を設定した。

5) 突出性悪心・嘔吐に対する制吐療法

(1)メトクロプラミド

メトクロプラミドは、突出性悪心・嘔吐に対する救済治療のみならず、あらゆる悪心に対して日常臨床で頻用されている。抗がん薬による悪心・嘔吐に対するメトクロプラミドの有用性を検証したプラセボ対照比較試験は存在せず、オランザピンとの比較による間接的な有用性の検証のみしかなく、エビデンスレベルの高い研究結果はなかった。オランザピンよりもメトクロプラミドの方が悪心・嘔吐抑制効果が低かったものの、一定の悪心・嘔吐抑制効果があると推定された（→CQ8 参照）。

(2)オランザピン

突出性悪心・嘔吐に対する救済治療を検証したランダム化比較試験において、オランザピンはメトクロプラミドより悪心・嘔吐抑制効果が有意に高かった（→CQ8 参照）。したがって、突出性悪心・嘔吐に対する救済治療としてオランザピンは有効であるものの、オランザピンを予防的に投与している場合における救済治療としてのオランザピン追加投与については推奨できる根拠が確認できなかったため、FQ3 を設定した。

BQ6：予期性(条件付けられた)悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？

ステートメント
がん薬物療法による急性期・遅発期悪心・嘔吐の完全制御により、患者に悪心・嘔吐を経験させないことが最善の対策である。予期性悪心・嘔吐が生じた場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を投与する。
合意率：100% (25/25 名)

1) 本 BQ の背景

今回のガイドライン改訂では、予期性悪心・嘔吐に関して非薬物療法に焦点を当てた CQ 10、11 が設定されたが、予期性悪心・嘔吐が生じた場合に医療現場で実際に用いられる対策は薬物療法が中心である。本 BQ で予期性悪心・嘔吐とその薬物療法を中心に解説する。

2) 解説

予期性悪心・嘔吐は、がん薬物療法や放射線治療によって悪心・嘔吐を経験することによって条件付けの機序から生じることが多い¹⁾。例えば、がん薬物療法を受けた際に悪心や嘔吐を繰り返し経験するうちに、抗がん薬を投与される前（投与前日や投与日の朝、病院到着時など）から悪心を催したり嘔吐するようになることがある。がん薬物療法の治療コースが多くなるほど予期性悪心・嘔吐のリスクは高まり、悪心・嘔吐の制御が悪くなることが報告されている²⁻⁵⁾。また、がん薬物療法終了後も予期性悪心・嘔吐の症状が長引くことがある。さらに、がん薬物療法や放射線療法で悪心・嘔吐が生じるという認識が患者にあらかじめ強くある場合に、がん薬物療法を行う前から予期性悪心・嘔吐が生じることもある。予期性悪心・嘔吐の頻度は、かつて 20%程度と報告されていたが、近年の制吐療法の進歩で減少し、予期性悪心が 13.8%以下^{6,7)}、予期性嘔吐は 2.3%以下⁶⁾と報告されている。ここ数年間のさらなる進歩により、予期性悪心・嘔吐の頻度はさらに減少している可能性がある。

予期性悪心・嘔吐に対する最善の対策は、がん薬物療法や放射線療法の際に、初回治療から悪心・嘔吐を生じさせないことである。このためには計画している治療の催吐性を適切に評価して的確な制吐療法を行うことが重要である。したがって、計画している治療の催吐性リスクより下位の制吐療法は行わないように留意する。

予期性悪心・嘔吐に対する薬物療法は、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与が推奨される。予期性悪心・嘔吐の予防にロラゼパム⁸⁾、予期性悪心の予防にアルプラゾラムが有効である⁹⁾。

予期性悪心・嘔吐に対する非薬物療法については、CQ11 を参照されたい。また、NCCN ガイドラインでは、予期性悪心・嘔吐の誘因となりうる強い匂いを避けることを推奨している¹⁰⁾。

処方例

ロラゼパム: 1回 0.5~1.0mg を 1日 2~3回経口投与

がん薬物療法または放射線療法の実施前夜、および当日治療の 1~2 時間前に投与する。必要に応じて増量 (1日 3 mg まで) 可能である。高齢者では低用量 (1回 0.5 mg) から開始する。ただし、予期性悪心・嘔吐に対する処方 は 保険適用外である。

アルプラゾラム: 1回 0.4~0.8 mg を 1日 2~3回経口投与

がん薬物療法または放射線療法の実施前夜および当日治療の 1~2 時間前に投与する。通常 1回 0.2~0.4mg を 1日 3回から開始し、必要に応じて徐々に増量可能である。高齢者や消耗性疾患ならびに重症肝障害患者では、1回 0.2 mg を 1日 2~3回投与から開始し、1日 1.2 mg を超えてはならない。ただし、予期性悪心・嘔吐に対する処方 は 保険適用外である。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬（ロラゼパム、アルプラゾラム）の効果は、がん薬物療法を継続するうちに、減弱する傾向があることに注意が必要である。また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を数カ月以上にわたって連続使用した場合は、漸減したうえで中止する。突然中止すると、不安焦燥およびその他の離脱症状など退薬症状が生じる場合があることに注意が必要である。

【参考文献】

- 1) Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1476-80.
- 2) Morrow GR, Lindke J, Black PM. Predicting development of anticipatory nausea in cancer patients: prospective examination of eight clinical characteristics. *J Pain Symptom Manage.* 1991; 6: 215-23.
- 3) Andrykowski MA, Jacobsen PB, Marks E, et al. Prevalence, predictors, and course of anticipatory nausea in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer.* 1988; 62: 2607-13.
- 4) Alba E, Bastus R, de Andres L, et al. Anticipatory nausea and vomiting: prevalence and predictors in chemotherapy patients. *Oncology.* 1989; 46: 26-30.
- 5) Morrow GR. Prevalence and correlates of anticipatory nausea and vomiting in chemotherapy patients. *J Natl Cancer Inst.* 1982; 68: 585-8.
- 6) Chan A, Kim HK, Hsieh RK, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—a longitudinal analysis. *Support Care Cancer.* 2015 ; 23 : 283-91.
- 7) Molassiotis A, Lee PH, Burke TA, et al. Anticipatory nausea, risk factors, and its impact on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results from the Pan European Emesis Registry Study. *J Pain Symptom Manage.* 2016 ; 51 : 987-93.
- 8) Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, et al. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol.* 1995; 18: 170-5.
- 9) Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: A double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1384-90.
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2. 2022.

BQ7：放射線治療による悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？

ステートメント
放射線照射部位によってリスク分類を行い、リスクに応じた制吐療法を行う。高度リスク（全身照射）では、予防的に 5-HT ₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾン投与する。中等度リスク（上腹部への照射、全脳全脊髄照射）では、予防的に 5-HT ₃ 受容体拮抗薬を投与する。デキサメタゾンを併用してもよい。
合意率：100% (24/24 名)

1) 本 BQ の背景

放射線治療による悪心・嘔吐は、抗がん薬と比べて発現頻度が低く、重症度も軽く、そのため過小評価されることも多い。悪心発現患者の 1/3 は制吐療法が不十分であると感じていたとの報告もある¹⁾。本 BQ では放射線照射部位によって決定されるリスク分類に応じて、推奨される制吐療法について解説する。

2) 解説

MASCC による放射線照射部位ごとの悪心・嘔吐のリスク分類と推奨される制吐療法を表 1 に記す²⁾。ASCO も同様な推奨をしている³⁾。

表 1. MASCC による放射線照射部位による悪心・嘔吐のリスク分類および治療方法²⁾

悪心・嘔吐 リスク分類	放射線 照射部位	介入時期	治療薬
高度	全身	予防投与	5-HT ₃ 受容体拮抗薬 + デキサメタゾン
中等度	上腹部、 全脳全脊髄	予防投与	5-HT ₃ 受容体拮抗薬 ± デキサメタゾン
軽度	脳	予防 or 症状出現時投与	デキサメタゾン
	頭頸部、胸 部、骨盤	予防 or 症状出現時投与	5-HT ₃ 受容体拮抗薬 or ドパミン受容体拮抗薬 or デキサメタゾン
最小度	四肢、乳房	症状出現時投与	5-HT ₃ 受容体拮抗薬 or ドパミン受容体拮抗薬 or デキサメタゾン

放射線治療患者 1,020 名の前向き観察研究によると、悪心・嘔吐の発現頻度は 27.9% であり、放射線治療関連の因子では「照射部位」と「照射野の大きさ (>400 cm²)」が、その他の因子では「抗がん薬の同時併用」と「抗がん薬に起因する嘔吐の既往」が有意な悪心・嘔吐のリスク因子であった⁴⁾。

5-HT₃ 受容体拮抗薬はプラセボやドパミン受容体拮抗薬と比較して放射線治療による悪

心・嘔吐を有意に予防することがメタアナリシスで示されている⁵⁾。また、上腹部に対する放射線治療を受けた患者に対して、5-HT₃受容体拮抗薬にデキサメタゾンを用いることにより5-HT₃受容体拮抗薬+プラセボ投与と比較して悪心・嘔吐を有意に予防することがランダム化比較試験で示されている⁶⁾。軽度あるいは最小度リスクにおいては、5-HT₃受容体拮抗薬、ドパミン受容体拮抗薬、デキサメタゾンのいずれかを推奨する根拠に乏しく、いずれも選択可とされている^{2,3)}。脳に対する放射線治療では抗浮腫治療が望ましいため、デキサメタゾンの投与が推奨されている²⁾。

脊椎に対する照射においては、照射部位と照射野の大きさから個別に対応を判断する。

化学放射線治療では、放射線治療の方がリスクが高い場合を除いて、抗がん薬のリスク分類に応じて推奨される制吐療法で対応する^{2,3)}。予防的制吐療法にもかかわらず発現した突出性悪心・嘔吐に対しては作用機序の異なる薬剤を投与することが好ましい⁷⁾。

2022年9月時点において、放射線照射に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対して保険適用が認められている5-HT₃受容体拮抗薬はグラニセトロンのみ、ドパミン受容体拮抗薬はメトクロプラミドのみである。

【参考文献】

- 1) Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer*. 2009; 17: 23-32.
- 2) Ruhlmann CH, Jahn F, Jordan K, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2017; 25: 309-16.
- 3) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3240-61.
- 4) Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, et al; Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy - IGARR. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol*. 2010; 94: 36-41.
- 5) Li WS, van der Velden JM, Ganesh V, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2017; 6: 104-17.
- 6) National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19); Wong RK, Paul N, Ding K, et al. 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist with or without short-course dexamethasone in the prophylaxis of radiation induced emesis: a placebo-controlled randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19). *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3458-64.

- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017.
<https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Antiemesis.pdf>

CQ8：突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与は推奨されるか？

推 奨
突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与を弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：B(中) 合意率：95.8% (23/24 名)

《解説》

メトクロプラミドは日常診療において、様々な悪心・嘔吐に対して保険適用薬として頻用されているが、抗がん薬による突出性悪心・嘔吐に対するメトクロプラミド投与のエビデンスは乏しく、オランザピン投与と比較した間接的なエビデンスのみであった。

高度催吐性リスク抗がん薬を受ける患者を対象に、パロノセトロン、ホスアプレピタント、デキサメタゾンの 3 剤併用療法を行ったにもかかわらず突出性悪心・嘔吐を発現した患者を対象に、救済治療としてオランザピンとメトクロプラミドを比較した二重盲検ランダム化比較試験¹⁾では、メトクロプラミドにも一定の悪心・嘔吐抑制効果があったため、突出性悪心・嘔吐に対するメトクロプラミド投与を弱く推奨するとした。

1) 本 CQ の背景

突出性悪心・嘔吐に対する治療の原則は、予防投与で使用した制吐薬と作用機序の異なる制吐薬を追加投与することである。突出性悪心・嘔吐に対して、日常診療で頻用されている代表的なドパミン受容体拮抗薬であるメトクロプラミドの有用性について検討した。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、突出性悪心・嘔吐の症状を有する患者を対象に、メトクロプラミドを投与する場合とメトクロプラミドを投与しない場合を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」の 3 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 66 編、Cochrane 160 編、医中誌 104 編が抽出され、これにハンドサーチ 0 編を加えた計 330 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 2 編^{1,2)}がシステマティックレビューの対象となった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1)嘔吐抑制(益)

突出性悪心・嘔吐を有する患者に対してオランザピンまたはメトクロプラミドを投与した成人対象のランダム化比較試験¹⁾、小児対象のランダム化比較試験²⁾をもとに定性的に本アウトカムを評価した。そのうち1編は非盲検試験²⁾だった。2編ともにオランザピン群よりもメトクロプラミド群の方が有意に嘔吐抑制割合が低かった。2編ともに介入の比較がプラセボ対照ではなくオランザピンとなっており、介入の直接比較ではなく、共通の対照を介した間接比較となっており、深刻な非直接性があった。2編のメタアナリシスでは、出版バイアスは認められず、オランザピン群よりもメトクロプラミド群の方が有意に嘔吐抑制割合が低かった (RD -0.36, 95%CI: -0.5 - -0.23, $p=0.00001$)。

エビデンスの強さ：B(中)

(2)悪心抑制(益)

同様に、2編のランダム化比較試験^{1,2)}で定性的に評価した。2編ともにオランザピン群よりメトクロプラミド群の方が有意に悪心抑制割合が低かった。2編のメタアナリシスでは、出版バイアスは認められず、オランザピン群よりメトクロプラミド群の方が有意に嘔吐抑制割合が低かった (RD -0.36, 95%CI: -0.5 - -0.16, $p=0.00003$)。

エビデンスの強さ：B(中)

(3)有害事象 (血糖上昇) (害)

同様に、2編のランダム化比較試験^{1,2)}で定性的に評価した。2編ともにオランザピン群とメトクロプラミド群とで差はなかった。2編のメタアナリシスでは、出版バイアスは認められず、 $p=0.33$ 、 $I^2=0\%$ で異質性は低かった。リスク差において有意差はなかった (RD -0.22, 95%CI: -0.07 - 0.03, $p=0.45$)。

エビデンスの強さ：B(中)

(4)有害事象 (眠気) (害)

小児が対象のランダム化比較試験 1編²⁾のみで評価した。対照群のみに眠気が発現した ($p=0.0003$)。介入の比較がプラセボ対照ではなくオランザピンであるため、介入の直接比較ではなく共通の対照を介した間接比較となっており、深刻な非直接性があった。

エビデンスの強さ：B(中)

(5)有害事象（頭痛）（害）

小児が対象のランダム化比較試験 1 編²⁾のみで評価した。頭痛の発症は対照群と差がなかった ($p=0.29$)。介入の比較がプラセボ対照ではなくオランザピンとなっており、介入の直接比較ではなく共通の対照を介した間接比較となっており、深刻な非直接性があった。エビデンスの強さ：B(中)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

突出性悪心・嘔吐に対するメトクロプラミドの効果は、オランザピンとの比較による間接的な検証のみであり、エビデンスの強いものは存在しなかった。オランザピンの方が悪心抑制、嘔吐抑制ともに高い結果で、メトクロプラミドにも一定の悪心・嘔吐抑制効果があると推測されるものの、メトクロプラミドの投与を強く支持する結果ではなかった。

(2)害のまとめ

「益」同様に、エビデンスレベルが高いものは存在しなかった。本 CQ では、突出性悪心・嘔吐の症状を有する患者に対してメトクロプラミドを投与した場合に対照群が投与しなかった場合としているが、対照群がオランザピン投与となっており、有害事象である血糖上昇と頭痛に関しては、対照群と差がなかった。頭痛に関しては、対照群のみに発現した。有害事象に関しては、メトクロプラミド投与による影響はみられなかった。

(3)患者の価値観・好み

患者の価値観・好みについて、エビデンスに基づく評価はできていないが、メトクロプラミドに一定の悪心・嘔吐抑制があることを重要視し、患者の希望は抗がん薬における悪心・嘔吐を十分予防してほしいということで一致していると考えられる。

(4)コスト・資源

費用対効果について検討した研究はなかった。

(5)総括

突出性悪心・嘔吐に対するメトクロプラミド投与は、オランザピン投与との比較での検証のみであり、エビデンスの強いものは存在しなかった。オランザピンの方が悪心抑制、嘔吐抑制ともに高い結果であったが、メトクロプラミド投与にも一定の効果はあると推測され、「益」が「害」を上回ると判断して推奨内容を決定した。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂 WG 委員は 24 名(医師 17 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、

患者代表 2 名)であった。

投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本 CQ においては COI による推奨決定への深刻な影響はないと判断された。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与を弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、24 名中 23 名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

突出性悪心・嘔吐に対するメトクロプラミド投与群と非投与群を比較する臨床試験が望まれる。

【参考文献】

- 1) Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer.2013; 21: 1655-63.
- 2) Radhakrishnan V, Pai V, Rajaraman S, et al. Olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced vomiting in children: An open-label, randomized phase 3 trial. Pediatr Blood Cancer. 2020; 67: e28532.

CQ9：殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法は推

奨されるか？

推 奨
殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法を行うことを強く推奨する。
推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：95.8% (23/24 名)

＜解説＞

殺細胞性抗がん薬の連日静脈内投与に対する制吐療法は、レジメンによって投与する抗がん薬の種類、投与方法、投与量が異なるため、統一した制吐療法の設定が難しい。また、複数日にわたって抗がん薬を投与するため、急性期と遅発期の悪心・嘔吐が重なり、その制御が難しい場合が多い。

今回のシステマティックレビューでは、いくつかのランダム化比較試験やコホート研究においてはアプレピタントを含む 3 剤併用療法は 2 剤併用療法よりも高い制吐効果が得られたこと、またほぼすべての試験で抗がん薬投与日には制吐薬を併用していたことと、患

者希望を考慮のうえ、抗がん薬を連日投与する際には連日制吐療法を行うことを強く推奨するとした。近年、内服抗がん薬を連日投与する場合も増えてきているため、本 CQ の目的を明確化するために、より催吐性リスクの高い「殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して」という文言を追加した。

1) 本 CQ の背景

複数日にわたり抗がん薬を連日静脈内投与する場合、2 日目を以降は急性期と遅発期の悪心・嘔吐が重なり複雑な病態となるため、このような治療レジメンに対する標準的な制吐療法は確立されていない。

これまで本ガイドラインでは、抗がん薬を連日投与する場合の予防的制吐療法について推奨を明確に示していなかったため、本 CQ を設定した。前述のように、連日抗がん薬を投与するレジメンはがん種により多岐に及んでいるため、今回は催吐性が高度と考えられるシスプラチンおよびイホスファミドを 5 日間投与するレジメンに絞って検討した。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、連日がん薬物療法 (BEP 療法、イホスファミド療法など 5 日間静脈投与レジメン) を受ける患者を対象に、連日制吐療法と 1 日目のみ制吐療法を比較した場合の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」「コスト(薬剤費)」の 4 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 40 編、Cochrane 132 編、医中誌 31 編が抽出され、これにハンドサーチ 7 編を加えた計 210 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 23 編がシステマティックレビューの対象となった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1)嘔吐抑制(益)

嘔吐抑制の指標として「CR 割合」、「NV (No vomiting) 割合」を全期間、急性期、遅発期に分けて検討した。

CR割合について、ランダム化比較試験 3編¹⁻³⁾、単群試験 7編⁴⁻¹⁰⁾、コホート研究 2編^{11, 12)}が抽出された。全期間のCR割合を検討したランダム化比較試験は2編あり、アプレピタントを含む3剤併用療法群と2剤併用療法群を比較し、3剤併用療法群で有意にCR割合が高かった^{1, 2)}。そのうち1編は急性期のCR割合、遅発期のCR割合ともに3剤併用療法群の方が有意にCR割合が高かった²⁾。また別のランダム化比較試験では、デキサメタゾンを含む2剤併用療法群が5-HT₃受容体拮抗薬単剤群と比較して急性期のCR割合のみが有意に高かった³⁾。コホート研究の1編では、アプレピタントを含む3剤併用療法群は2剤併用療法群よりも、

統計学的有意差はなかったものの、全期間、急性期、遅発期のCR 割合が高い傾向であった¹¹⁾。

NV 割合について、ランダム化比較試験 4 編^{2, 3, 13, 14)}、準ランダム化比較試験 1 編¹⁵⁾、単群試験 7 編^{5, 7, 9, 10, 16-18)}、コホート研究 3 編^{11, 12, 19)}が抽出された。アプレピタントを含む 3 剤併用療法群と 2 剤併用療法群を比較した試験では、1 編のランダム化比較試験²⁾では急性期と遅発期の NV 割合が、1 編のコホート研究¹¹⁾では全期間、急性期の NV 割合が有意に高かった。

エビデンスの強さ：B(中)

(2)悪心抑制(益)

悪心抑制の指標として「CC 割合」、「TC 割合」、「NN (No nausea) 割合」、「NSN (No significant nausea) 割合」を、全期間、急性期、遅発期に分けて検討した。

CC 割合について、単群試験 2 編^{4, 9)}、コホート研究 1 編¹²⁾が、TC 割合について、単群試験 2 編^{4, 9)}が抽出された。3 剤併用療法において、パロノセトロン群と第 1 世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬群を比較したコホート研究 1 編では、両群間の急性期の CC 割合に有意差はなかった¹²⁾。

NN 割合、NSN 割合については、ランダム化比較試験 1 編¹³⁾、準ランダム化比較試験 1 編¹⁵⁾が、さらに NN 割合についてはコホート研究 2 編^{12, 19)}、単群試験 4 編⁶⁻⁹⁾が、NSN 割合については単群試験 3 編^{7, 9, 10)}が抽出された。

コホート研究の 1 編は、デキサメタゾンの隔日投与を追加した 2 剤併用療法群が 5-HT₃ 受容体拮抗薬単剤群と比較して急性期の NN 割合、遅発期の NN 割合が有意に高かった¹⁹⁾。また別のコホート研究の 1 編は、3 剤併用療法においてパロノセトロン群と第 1 世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬群で急性期の NN 割合に有意差はなかった¹²⁾。

以上のように CC 割合、TC 割合についてはランダム化比較試験が抽出されず、NN 割合、NSN 割合についてもランダム化比較試験、準ランダム化比較試験が各 1 編抽出されたのみであった。また連日制吐療法と 1 日目のみ制吐療法を比較した研究は同定されなかったこと、質の高い研究は乏しいこと、各研究の不均一性が高く非一貫性の評価が困難なことなどから、エビデンスの強さは D(非常に弱い)と判断した。

エビデンスの強さ：D(非常に弱い)

(3)有害事象(害)

研究によって介入内容が異なるため、個別の有害事象を挙げてエビデンスを検討することが難しく、「すべての有害事象」についてのみ検討した。ランダム化比較試験 4 編^{2, 3, 13, 14)}、準ランダム化比較試験 1 編¹⁵⁾、単群試験 14 編^{4-10, 16-18)}、コホート研究 1 編¹¹⁾が抽出され

た。

何らかの有害事象が発生した患者の割合が報告されていたのは約半数であった。個別の有害事象については、頭痛、便秘、肝逸脱酵素上昇など、研究によって様々であった。

連日制吐療法と 1 日目のみ制吐療法を比較した研究は存在せず、いずれの研究も非直接性の問題があると判断した。また介入群・対照群の組み合わせが異なるため非一貫性の評価は困難であった。以上よりエビデンスの強さは D(非常に弱い)と判断した。

エビデンスの強さ：D(非常に弱い)

(4)コスト(薬剤費)(害)

コストを評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

文献検索の結果、本 CQ に合致する連日制吐療法と 1 日目のみ制吐療法を比較した研究は同定されなかった。対照群を「1 日目のみ制吐療法」以外にも広げてシステマティックレビューを行ったが、質の高い研究は少なく、介入・対照の組み合わせ、使用した制吐薬の種類や投与方法は研究によって異なっており、非一貫性の評価が困難であった。エビデンスレベルが低いなかで、2 剤併用療法と 3 剤併用療法を比較したいくつかの研究では、3 剤併用療法群で CR 割合、NV 割合が高い結果が出ており、3 剤併用で連日制吐療法を行う意義があると考えられた。

(2)害のまとめ

文献検索の結果、本 CQ に合致する連日制吐療法と 1 日目のみ制吐療法を比較した研究は同定されなかった。有害事象については対照群を 1 日目のみ制吐療法以外にも広げてシステマティックレビューを行ったが、質の高い研究は乏しく、介入・対照の組み合わせは研究によって異なっていた。各薬剤の投与期間も研究により異なっており、抗がん薬の連日静脈内投与に対して介入療法ごとに有害事象を検討することは困難であった。コスト(薬剤費)についての研究は抽出されなかった。

(3)患者の価値観・好み

今回の CQ で対象とした殺細胞性抗がん薬を連日静脈内投与する治療では、投与期間が長いと悪心・嘔吐が遷延することが多く、患者は苦痛や不安を伴うことが多い。患者からは、可能な限り悪心・嘔吐を抑えてほしいという希望がある。そのため、抗がん薬を連日静脈内投与する際には制吐療法も連日投与することが望ましいと考えられる。

(4) コスト・資源

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていないが、抗がん薬に対する制吐療法は保険診療になること、患者は悪心・嘔吐をしっかり抑えることを重要視していることからコスト・資源については大きな問題にならないと考えられる。

(5) 総括

今回のシステマティックレビューで対象を「殺細胞性抗がん薬の連日静脈内投与を受ける患者」に限定した理由は、連日経口投与の抗がん薬と連日静脈内投与とでは悪心・嘔吐の発現様式や対処法が異なるため、両者を区別してシステマティックレビューを行い本 CQ の目的を明確化するためである。

PICO に合致する制吐薬を 1 日目のみ投与する場合と連日投与する場合を比較するエビデンスはほとんどなかったが、5-HT₃ 受容体拮抗薬あるいはアプレピタントを使用しているほとんどの研究では連日制吐療法を行っていた。また、連日制吐療法による重篤な有害事象はなかった。

抗がん薬による悪心・嘔吐は最もつらい有害事象の一つであり、可能な限り抑えてほしいという患者の希望は非常に強く、多くの患者は連日制吐療法を希望すると考えられるため強い推奨とした。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂 WG 委員は 24 名(医師 17 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、患者代表 2 名)であった。投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本 CQ においては COI による推奨決定への深刻な影響はないと判断された。

推奨会議の議論から、最近では内服薬を中心に抗がん薬を連日投与する薬剤も増えており、制吐薬の必要ない薬剤も多い。本 CQ での対象抗がん薬を明確にするため「殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して」という文言を追加する方針とし、投票を行った。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法を行うことを強く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、24 名中 23 名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

連日抗がん薬を静脈内投与する際の制吐療法は、疾患の種類や各治療レジメンによって統一したものを示すことができない。今回対象としたシスプラチンやイホスファミドを連日投与する場合において、5-HT₃ 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンのそれぞれの投与量や投与日数については確立されていない。今後、オランザピンを含めた 4

剤併用療法、各制吐薬の投与日数や投与量について検証する臨床試験が必要である。

【参考文献】

- 1) Abdel-Malek R, Abbas N, Shohdy KS, et al. Addition of 3-day aprepitant to ondansetron and dexamethasone for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with diffuse large B cell lymphoma receiving 5-day cisplatin-based chemotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2017; 29: 155-8.
- 2) Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier oncology group study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 3998-4003.
- 3) Fauser AA, Pizzocaro G, Schueller J, et al. A double-blind, randomised, parallel study comparing intravenous dolasetron plus dexamethasone and intravenous dolasetron alone for the management of fractionated cisplatin-related nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2000; 8: 49-54.
- 4) Ioroi T, Furukawa J, Kume M, et al. Phase II study of palonosetron, aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by multiple-day emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2018; 26: 1419-23.
- 5) Adra N, Albany C, Brames MJ, et al. Phase II study of fosaprepitant+5HT3 receptor antagonist + dexamethasone in patients with germ cell tumors undergoing 5-day cisplatin-based chemotherapy: a Hoosier Cancer Research Network study. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 2837-42.
- 6) Hamada S, Hinotsu S, Kawai K, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant, and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 2161-6.
- 7) Olver IN, Grimison P, Chatfield M, et al; Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 1561-8.
- 8) Jordan K, Kinitz I, Voigt W, et al. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 1184-7.
- 9) Bun S, Yonemori K, Akagi T, et al. Feasibility of olanzapine, multi acting receptor targeted antipsychotic agent, for the prevention of emesis caused by continuous cisplatin-

- or ifosfamide-based chemotherapy. Invest New Drugs. 2018; 36: 151-5.
- 10) Einhorn LH, Brames MJ, Dreicer R, et al. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. Support Care Cancer. 2007; 15: 1293-300.
 - 11) 鈴木 亘, 青山 剛, 杉田 一男, 他. 抗がん薬連日投与におけるアプレピタント 3 日間服用レジメンの制吐効果についての評価. 医療薬. 2012; 38: 163-9.
 - 12) Kim KI, Lee DE, Cho I, et al. Effectiveness of palonosetron versus other serotonin 5-HT3 receptor antagonists in triple antiemetic regimens during multiday highly emetogenic chemotherapy. Ann Pharmacother. 2012; 46: 1637-44.
 - 13) Herrstedt J, Sigsgaard TC, Nielsen HA, et al. Randomized, double-blind trial comparing the antiemetic effect of tropisetron plus metopimazine with tropisetron plus placebo in patients receiving multiple cycles of multiple-day cisplatin-based chemotherapy. Support Care Cancer. 2007; 15: 417-26.
 - 14) Fox SM, Einhorn LH, Cox E, et al. Ondansetron versus ondansetron, dexamethasone, and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple-day cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol. 1993; 11: 2391-5.
 - 15) 内山 公男, 山田 学, 椎葉 勇介, 他. 口腔癌患者に対する TPF3 剤併用化学療法時における Aprepitant および Fosaprepitant の制吐効果に関する検討. 癌と化療. 2017; 44: 585-9.
 - 16) Hainsworth JD, Omura GA, Khojasteh A, et al. Ondansetron (GR 38032F): a novel antiemetic effective in patients receiving a multiple-day regimen of cisplatin chemotherapy. Am J Clin Oncol. 1991; 14: 336-40.
 - 17) Einhorn LH, Nagy C, Werner K, et al. Ondansetron: a new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol. 1990; 8: 731-5.
 - 18) 有吉 寛, 忽滑谷 直孝, 赤阪 雄一郎, 他. Ondansetron の新剤型(口腔内崩壊錠), GG032X 錠の Cisplatin 誘発悪心・嘔吐に対する臨床効果. 癌と化療. 1997; 24: 995-1011.
 - 19) 青山 剛, 杉山 肇, 平岡 知子, 他. イホスファミド連日投与によって引き起こされる悪心、嘔吐、食欲不振に対するデキサメタゾン隔日投与の評価. 医療薬. 2010; 36: 542-8.

FQ2：経口抗がん薬による悪心・嘔吐の予防に対して、予防的制吐薬の投与は推奨さ

れるか？

ステートメント

経口抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、制吐薬の投与を推奨できる根拠はない。救済治療薬の処方と適切な休薬・減量による対応を行う。

合意率：100% (22/22 名)

1) 本 FQ の背景

臨床現場では新規薬物療法として経口抗がん薬を投与する場面が増えているが、その適切な制吐療法についてはまだ不明な点が多い。特に近年承認された経口抗がん薬には PARP 阻害薬（オラパリブ、ニラパリブ等）や ALK 阻害薬（クリゾチニブ、セリチニブ等）などの分子標的治療薬や、経口 FU 薬（トリフルリジン/チピラシル等）など催吐性リスクが比較的高いものがあること、術後療法のように投与期間が年単位の場合もあることから、その適切な予防的制吐療法について検討した。

2) 解説

本 Question は当初 CQ として、経口抗がん薬を受ける患者を対象に、予防的制吐薬の投与ありとなしを比較した際の「悪心抑制」、「嘔吐抑制」、「有害事象(制吐療法)」の 3 項目をアウトカムとして設定して文献検索を行い、PubMed 319 編、Cochrane 332 編、医中誌 181 編が抽出され、計 832 編がスクリーニング対象となったが、2 回のスクリーニングを経てシステマティックレビューに利用できる文献が抽出されなかったため、本 Question を FQ に転換した。経口抗がん薬に対する制吐療法は ASCO ガイドライン 2020¹⁾と MASCC/ESMO ガイドライン 2019²⁾ではリスク分類のみが提示されており、NCCN ガイドライン 2022 v2³⁾ではリスク分類に加えて、リスクに応じて経口 5-HT₃ 受容体拮抗薬やメトクロプラミド、プロクロルペラジンなどが推奨されているが、その根拠は示されていない。日常診療では、悪心・嘔吐出現後にメトクロプラミド、プロクロルペラジンなどが救済治療薬として頻用されているが、経口 5-HT₃ 受容体拮抗薬は、有害事象（便秘・頭痛など）やコストも鑑みると、一律に予防的投与として推奨できるものはない。そこでステートメントは「経口抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、制吐薬の投与を推奨できる根拠はない。救済治療薬の処方と適切な休薬・減量による対応を行う。」とした。

3) 今後の研究課題

経口抗がん薬を投与される患者を対象とした比較試験が望まれるが、その基本となる情報が不足しているため、実際の予防投与の実施割合や薬剤の種類、それによる悪心・嘔吐の発現割合などの情報収集が必要と考えられる。

【参考文献】

1) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol.

2020; 38: 2782-97.

- 2) Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. Support Care Cancer. 2019; 27: 87-95.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2. 2022. Updated March 23, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.

FQ3：悪心・嘔吐予防としてオランザピンを投与しても突出性悪心・嘔吐を発現した

場合、オランザピンの追加投与は推奨されるか？

ステートメント
突出性悪心・嘔吐に対して、オランザピン投与後のオランザピン追加投与を推奨できる根拠はない。オランザピン以外の制吐薬を投与する。
合意率：100% (22/22 名)

1) 本 FQ の背景

2017 年にオランザピンが「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」に対して保険適用となって以降¹⁾、抗がん薬による悪心・嘔吐にオランザピンを使用する頻度が増えている。添付文書では、1 日 1 回 5mg 経口投与、最大投与量は 1 日 10mg、最大 6 日間の投与を目安とされている。一方、国内外の臨床試験においてオランザピンの投与期間は抗がん薬投与開始 1 日目から 4 日間となっている。オランザピンの予防的投与中に突出性悪心・嘔吐が出現した場合に、オランザピンの追加投与または増量が可能かどうかは、明確になっていない。

2) 解説

本 Question は当初 CQ として、悪心・嘔吐予防としてオランザピンを投与されているにもかかわらず突出性悪心・嘔吐が発現した患者を対象に、救済治療薬としてオランザピンを追加投与する場合としない場合を比較した際の「有害事象（血糖上昇等）」「嘔吐抑制」「悪心抑制」「コスト(薬剤費)」の 4 項目をアウトカムとして設定して、システマティックレビューを試みた。文献検索の結果、PubMed 66 編、Cochrane 65 編、医中誌 79 が抽出され、これにハンドサーチ 0 編を加えた計 210 編がスクリーニング対象となったが、2 回のスクリーニングを経てシステマティックレビューに利用できる文献は抽出されなかったため、本 Question を FQ に転換した。

これまで行われた海外の臨床試験におけるオランザピンの投与量は 10mg である。本邦で行われたシスプラチンを含む治療レジメンに対する予防的制吐療法におけるオランザピ

ンの投与量を 5mg と 10mg で比較したランダム化第 II 相試験では、5mg は 10mg と同等の制吐効果があり傾眠の程度が軽かったため²⁾、ランダム化比較第 III 相試験³⁾の結果も踏まえ、本邦では予防的投与の 1 回投与量は 5mg が推奨されている。

オランザピン 5mg の予防的投与中に突出性悪心・嘔吐が出現した際に最大 1 日量である 10mg を投与する、すなわちオランザピン 5mg を追加投与する意義について、本 Question でシステマティックレビューを行ったが、該当する文献はなかった。また、突出性悪心・嘔吐に対しては予防的投与した制吐薬とは作用機序の異なる薬剤を使用することを原則としているため、オランザピンの追加投与は行わない。

なお、実臨床で救済治療薬として使用される、メトクロプラミド、ドンペリドン、ハロペリドール、リスペリドンなどのドパミン受容体拮抗薬はオランザピンと作用点が重複するため、錐体外路症状などの副作用の点から、オランザピンとは併用しないことに注意が必要である。

3) 今後の研究課題

オランザピンを予防的投与している患者の突出性悪心・嘔吐に対するオランザピンの追加投与の意義については明らかではなく、効果と副作用（傾眠、錐体外路症状など）について今後の研究が望まれる。

【参考文献】

- 1) Meiji Seika ファルマ株式会社. オランザピン添付文書
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/780009_1179044C1111_1_11
- 2) Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2018; 23: 382-8.
- 3) Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 242-9.

V. 副作用・薬物相互作用

1. 概要

抗がん薬による悪心・嘔吐を制御することが制吐療法の目的であるが、制吐薬自体にも副作用があることに留意する。その副作用を熟知するとともに、患者の苦痛を緩和する治療が新たな副作用を発生させることは極力避けなければならない。

同じ制吐薬でも注射薬と内服薬がある場合には、その投与経路を選択することが可能である。両者の制吐効果は同等であるため、薬剤費、抗がん薬の投与経路やスケジュール、各施設に合った運用法、患者の状況や希望、など勘案し、適切な投与経路を提供することが必要である。

近年新しい抗がん治療の中心的な役割を果たしている免疫チェックポイント阻害薬は患者自身の免疫機能を利用するため、免疫抑制作用のあるステロイドを制吐薬として使用することの是非が議論されている。第3版では、免疫チェックポイント阻害薬を併用するがん薬物療法における制吐薬としてのステロイドの投与についても取り上げた。

2. 制吐薬の投与経路や副作用

1) 制吐薬の投与経路選択

制吐薬の多くは注射剤と経口剤の両方が使用可能である。5-HT₃受容体拮抗薬とNK₁受容体拮抗薬による悪心・嘔吐の抑制効果と全身作用に基づく副作用は、承認用法・用量において静脈投与と経口投与による差がないため、制吐薬の投与経路の選択は、抗がん薬の投与経路・スケジュールや患者の状況に応じて適切に行う（→BQ8参照）。

2) 注意すべき制吐薬の副作用

5-HT₃受容体拮抗薬とNK₁受容体拮抗薬の主な副作用として便秘と頭痛がある。特に便秘自体が悪心を誘発することがあるため、制吐対策と同時に便秘対策も必要である。また、静脈投与が可能なNK₁受容体拮抗薬であるホスアプレピタントは、静脈投与のがん薬物療法レジメンにあらかじめ組み込むことができ利便性に優れる一方で、注射部位障害の副作用に注意が必要である。ドパミン受容体を拮抗する制吐薬については、オランザピンは眠気やめまい、メトクロプラミドやプロクロルペラジンは錐体外路症状に注意が必要である。デキサメタゾン是不眠、高血糖、胃粘膜障害、満月様顔貌などに注意が必要である（→BQ9参照）。

3) 免疫チェックポイント阻害薬を併用したがん薬物療法におけるステロイド投与

2018年に発表された後方視的研究で、免疫チェックポイント阻害薬を併用するがん薬

物療法において、ステロイドの使用量が多い（具体的にはプレドニゾロン 10mg 以上）患者では有意に無増悪生存期間・生存期間が悪かったと報告され、制吐薬としてのステロイド投与の是非が議論になった。その後、相反する研究結果も報告され、現時点では、標準的制吐療法としてステロイドが必要な場合、免疫チェックポイント阻害薬を併用するがん薬物療法においても、制吐薬としてのステロイドは推奨用量を投与することが推奨されている（→CQ10 参照）。

BQ8：制吐薬の投与経路選択において考慮すべき点は何か？

ステートメント
5-HT ₃ 受容体拮抗薬と NK ₁ 受容体拮抗薬による悪心・嘔吐の抑制効果と全身作用に基づく副作用は、承認用法・用量において静脈内投与と経口投与による差はなく、投与経路は患者の状況に応じて判断する。
合意率：100% (19/19 名)

1) 本 BQ の背景

制吐薬の投与経路選択時には、静脈内投与と経口投与での有効性と安全性における差の有無に関する情報が必要となる。有効性と安全性は用法・用量に依存するため、投与経路間の比較を行う際には各経路における用法・用量に注意する。5-HT₃ 受容体拮抗薬の承認用量は本邦と欧米では異なることから、海外で実施された臨床試験結果や海外のガイドラインから情報を入手する場合には用量を確認したうえで本邦への適用可能性を判断する。

2) 解説

本 Question は当初 CQ として、がん薬物療法中に制吐薬投与を受ける患者を対象に、制吐薬を静脈内投与する場合と経口・その他の投与経路で投与する場合を比較した際の「投与完遂割合」「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」「コスト(薬剤費)」の 5 項目をアウトカムとして設定して、システマティックレビューを試みた。文献検索の結果、PubMed 302 編、Cochrane 8 編、医中誌 43 編が抽出され、これにハンドサーチ 1 編を加えた計 354 編がスクリーニング対象となった。2 回のスクリーニングを経て抽出された 9 編がシステマティックレビューの対象となったが、「嘔吐抑制」「悪心抑制」「有害事象」は投与経路による有意な差が認められなかったため、本 Question を BQ に転換した。なお、「投与完遂割合」と「コスト(薬剤費)」に関しては投与経路による比較が行われた研究が抽出されなかったため、評価不能であった。

システマティックレビューの対象とされた 9 編のうち、同一成分において投与経路の比較が行われたランダム化試験 6 編の制吐薬は 5-HT₃ 受容体拮抗薬のオンダンセトロン^{1,2)}、ラモセトロン³⁾、パロノセトロン^{4,5)}、NK₁ 受容体拮抗薬のアプレピタント⁶⁾であった。5-

HT₃ 受容体拮抗薬の試験では注射製剤を対照として経口製剤の有用性が評価されており、いずれも本邦の承認用量とは異なる用量で実施されていた。パロノセトロン[®]の経口製剤は本邦では承認されていないが、オンダンセトロンとラモセトロンについては両製剤ともに本邦承認用量にて実施されたプラセボ対照比較試験における悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率が医薬品添付文書に記載されており、製剤間で大きな差は認められない。一方、NK₁ 受容体拮抗薬については、アプレピタント含有経口製剤に対するホスアプレピタント含有注射製剤の非劣性が、本邦における承認用量と同用量のランダム化比較試験により明らかにされている⁶⁾。ホスアプレピタントが投与された1,143例のうち41例(3.6%)で静脈内投与に伴う注射部位障害が発現したが、全身作用に基づく副作用では投与経路による有意な差は認められていない(→BQ9 参照)⁶⁾。

以上より、5-HT₃ 受容体拮抗薬と NK₁ 受容体拮抗薬による悪心・嘔吐の抑制効果と全身作用に基づく副作用は、承認用法・用量において投与経路間の差は認められない。したがって投与経路の選択にあたっては、患者のアドヒアランスや経口投与の可否、抗がん薬レジメンのスケジュールなどの状況に応じて適切に行う。

【参考文献】

- 1) Krzakowski M, Graham E, Goedhals L, et al. A multicenter, double-blind comparison of i.v. and oral administration of ondansetron plus dexamethasone for acute cisplatin-induced emesis. Ondansetron Acute Emesis Study Group. *Anticancer Drugs*. 1998; 9: 593-8.
- 2) White L, Daly SA, McKenna CJ, et al. A comparison of oral ondansetron syrup or intravenous ondansetron loading dose regimens given in combination with dexamethasone for the prevention of nausea and emesis in pediatric and adolescent patients receiving moderately/highly emetogenic chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 17: 445-55.
- 3) Tantipalakorn C, Srisomboon J, Thienthong H, et al. Comparison of oral versus intravenous ramosetron in prevention of acute cisplatin-induced emesis: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87: 119-25.
- 4) Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer*. 2015; 23: 2917-23.
- 5) Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer*. 2013; 21: 1453-60.
- 6) Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of

chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. J Clin Oncol. 2011; 29: 1495-501.

BQ9：制吐薬の注意すべき副作用にはどのようなものがあるか？

ステートメント
5-HT ₃ 受容体拮抗薬と NK ₁ 受容体拮抗薬では便秘や頭痛、ホスアプレピタントでは末梢静脈内投与にて注射部位障害が認められる。オランザピンでは眠気やめまい、デキサメタゾンでは不眠や一過性の高血糖、メトクロプラミドは錐体外路症状(アカシジア、急性ジストニア等)が認められる。
合意率：100% (23/23 名)

1) 本 BQ の背景

制吐薬の副作用特性を理解したうえで、患者の観察、症状評価、適切な支持療法を行うことにより、副作用の発現や重症化を回避することができる。

2) 解説

5-HT₃ 受容体拮抗薬と NK₁ 受容体拮抗薬では高頻度で便秘が発現することから、発現時に患者自身で対処できるよう事前に便秘治療薬を処方しておくことが望ましい。ホスアプレピタントは国内第Ⅲ相試験での注入部位の疼痛、紅斑、腫脹や血栓性静脈炎などの注射部位障害の発現頻度が 23.6%(41/174 例)であり、プラセボ群では 12.4%(21/170 例)であった。ラットを用いた血管刺激性試験によりホスアプレピタントによる投与部位の血管に対する刺激性が確認されており、健康成人を対象とした国内外第Ⅰ相試験にて投与速度の増加および投与濃度の上昇により注射部位障害が発現しやすくなることが示唆されている¹⁾。したがって中心静脈アクセスを有する患者においては中心静脈内投与を考慮する。

なお、2022 年に承認された NK₁ 受容体拮抗薬ホスネツピタントは、国内第Ⅲ相試験における注射部位疼痛の発現頻度が 0.4% (2/505 例) であったが、類薬のホスアプレピタントで注射部位障害が注意喚起されていることから承認後も継続して注射部位疼痛の評価が行われている²⁾。オランザピン、ベンゾジアゼピン系薬剤、メトクロプラミドは高齢患者や衰弱状態の患者に投与する際には傾眠による転倒への注意が必要であり、1 日 1 回投与の場合は夕食後または眠前に投与することが望ましい³⁾。

副作用情報は医薬品添付文書からの入手が基本となるが、制吐以外の効能・効果を有する薬剤では異なる用量や長期使用による副作用も記載されている。したがって、患者への副作用情報提供時には、これらを考慮したうえでの事象の選択が必要である。また「発現頻度が高い副作用」と「発現頻度は低いが重大な副作用」を区別して情報提供を行うことで、副作用を必要以上に恐れることによる服薬不遵守を防ぐことができる。(→附録 1 参

照)。

【参考文献】

- 1) 小野薬品工業株式会社. プロイメンド点静注用 150mg に係る医薬品リスク管理計画書, 令和3年2月9日再審査時. <https://www.pmda.go.jp/files/000240521.pdf>
- 2) 大鵬薬品工業. アロカリス点滴静注 235mg に係る医薬品リスク管理計画書. https://www.pmda.go.jp/RMP/www/400107/6371cca5-44db-4f68-82dd-5a52d96b72e8/400107_23914A5A1028_001RMP.pdf
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis. Version 2.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>

BQ10：免疫チェックポイント阻害薬併用抗がん薬治療における制吐療法はどのように

行うか？

ステートメント
免疫チェックポイント阻害薬を併用する場合には、がん薬物療法の催吐性リスクに応じた制吐療法を行う。免疫チェックポイント阻害薬の投与を理由に、制吐療法としてのデキサメタゾンの減量は行わない。
合意率：100% (24/24 名)

1) 本BQの背景

免疫チェックポイント阻害薬を使用する場合、制吐薬として使用するステロイドがその抗腫瘍効果を減弱するのではないかとの懸念がある。特に、高度および中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法ではデキサメタゾンの投与が標準であり、制吐療法と免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果のどちらを優先させるべきか議論があった。NCCNガイドラインでは2019年まで制吐薬としてのステロイドの積極的な使用を勧めていなかったが¹⁾、2020年以降の改訂版ではその記述を削除している。

2) 解説

免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1, PD-L1, CTLA-4 阻害薬) の催吐性リスクは最小度であるため、制吐薬としての予防的ステロイド投与は不要である。ただ、免疫チェックポイント阻害薬とステロイドの関連をみた2018年発表の2つの後向き研究では、プレドニゾン10mg以上併用群は有意に無増悪生存期間、生存期間が短かった^{1,2)}。それに対し2019年の検討では、プレドニゾンの使用量を10mg以上/未満に分け、さらに10mg以上の群をがん関連症状に関係あるもの (脳転移、呼吸困難等) と関係ないもの (放射線肺臓炎、

COPD 等) に分けて検討した結果、関係ないものにステロイドを使用する場合は、免疫チェックポイント阻害薬の効果を減弱しない可能性があることが示唆された³⁾。

また、抗がん薬+免疫チェックポイント阻害薬の併用療法と抗がん薬との比較第 III 相試験が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳がんで行われており、それぞれ、生存期間、無増悪生存期間などで抗がん薬+免疫チェックポイント阻害薬の有用性が報告されている。それぞれの試験において制吐療法としてのステロイド投与の基準は様々であるが、ステロイドを含めた標準的制吐療法を定めた第 III 相試験においても、免疫チェックポイント阻害薬の有意な上乗せ効果が認められている^{4,5)}。

これらのことから、標準的制吐療法としてステロイドを必要とする場合、免疫チェックポイント阻害薬併用抗がん薬治療においても、ステロイドの投与量を減量せず、適切な投与量を検討することが必要である。

【参考文献】

- 1) Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2872-8.
- 2) Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018; 13: 1771-5.
- 3) Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 1927-34.
- 4) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2078-92.
- 5) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2040-51.

VI. 非薬物療法による制吐療法

1. 概要

薬物による制吐療法は医学的に有効性を確認しやすく、医療現場で用いやすい。しかしながら患者によっては、薬物による制吐療法のみでは十分な制吐効果が得られない場合もある。また何らかの理由で薬物による制吐療法を十分実施できないこともあり得る。さらに患者のライフスタイルや価値観によっては、薬物以外の方法を用いることを希望することもある。

したがって薬物による制吐療法だけでなく、薬物以外の方法による制吐療法についても検討しておく意義があると考えられた。

本学会による前回までのガイドライン¹⁾では予期性悪心・嘔吐の非薬物療法を扱ったが、がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対する非薬物療法は取り上げてこなかった。

そこで今回のガイドラインでは、新たにがん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対する非薬物療法を取り上げ、検討した(→CQ10 参照)。予期性悪心・嘔吐については(→アルゴリズム5 参照)、薬物療法を中心とした解説を記載し(→BQ6 参照)、さらに今回、予期性悪心・嘔吐に対する非薬物療法の CQ を新たに設けてシステマティックレビューを実施した(→CQ11 参照)。

2. がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対する非薬物療法

本学会による前回までのガイドライン¹⁾では、がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対する非薬物療法を扱ってこなかった。本ガイドラインでは新たに、がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対して非薬物療法を実施することが推奨されるかどうか検討した(→CQ10 参照)。

がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対する非薬物療法について、ASCO のガイドライン(2020 年)²⁾ではシステマティックレビューに基づいて、「生姜と鍼/指圧およびその他の補完ないし代替療法をがん患者の悪心・嘔吐予防に推奨するにはエビデンスが不十分である」としている。MASCC (2016 年³⁾、2022 年 10 月現在改訂中)と NCCN(2022 年)⁴⁾のガイドラインは、非薬物療法に言及していない。

生姜と漢方薬を含む生薬による制吐効果の研究には膨大な数の文献がある一方で、エビデンスの質として十分でない研究が多く含まれる。そのため、今回の本ガイドラインでは作業量の多さからシステマティックレビューの対象に含めず、今後の課題として残した。

システマティックレビューでは、がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐に対する非薬物療法として合計 16 の技法でランダム化対照試験が抽出された(鍼、経皮的電気刺激、指圧、運動、漸進的筋弛緩法、ヨガ、アロマ、食事、音楽、呼吸法、患者教育、オステオパシー、リフレクソロジー、マッサージ、セルフケア、ベッドサイドウェルネス)。

本章ではこれらの技法をまとめて全体の概観を記述し、さらに個々の技法についてシス

テーマティックレビューの結果を簡潔に提示し解説する（→CQ10 参照）。

3. 予期性悪心・嘔吐に対する非薬物療法

予期性悪心・嘔吐に対する制吐療法について海外のガイドライン MASCC（2016 年、2022 年 10 月現在改訂中³⁾と ASCO(2020 年)²⁾では、非薬物療法として、漸進的筋弛緩法、系統的脱感作、催眠などの行動療法が予期性悪心・嘔吐の治療に用いられることがあるとしている。しかし、エビデンスレベルは低く、推奨度はいずれも中等度となっている。また、NCCN(2022 年)⁴⁾でも予期性悪心・嘔吐に対して系統的脱感作療法を含む行動療法が用いられてきたとしたうえで、誘導イメージによる催眠も予期性悪心・嘔吐症状に対してある程度の成功を取めているとしている。一方で残念ながら多くの患者がこうした行動療法に必要な専門的知識が得られない環境で治療を受けているとも指摘されており^{5,6)}、日本のほとんどの医療施設の日常診療においてその実施は困難と考えられる。本ガイドラインでは、予期性悪心・嘔吐に対して非薬物療法を行うことが推奨されるかについて検討した（→CQ11 参照）。システマティックレビューでは、系統的脱感作、催眠、ヨガの 3 技法のランダム化対象試験が抽出され、これらについて検討した。

【参考文献】

- 1) 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月【第 2 版】，一部改訂版 (ver.2.2). 10. 2018.
- 2) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38:2782-97.
- 3) Dupuis LL, Roscoe JA, Oliver I, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Anticipatory nausea and vomiting in children and adults receiving chemotherapy. Support Care Cancer. 2017;25:317-21.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>
- 5) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al; 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: v232-43.
- 6) Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol. 2006;17:20-8.

CQ10：悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を併施することは推奨されるか？

推 奨
悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：83.3% (20/24名)

＜解説＞

本 CQ では非薬物療法（鍼、経皮的電気刺激、指圧、運動、漸進的筋弛緩法、ヨガ、アロマ、食事、音楽など）による悪心・嘔吐抑制についてシステマティックレビューを行った。

結果は、効果が有意に認められたのは鍼療法による悪心抑制〔弱いエビデンス (C)〕、運動療法による悪心・嘔吐抑制〔非常に弱いエビデンス (D)〕、アロマ療法による悪心抑制〔非常に弱いエビデンス (D)〕のみで、その他の非薬物的介入技法はいずれも有意な効果が認められなかった。

非薬物療法全体としてみたときのエビデンスは非常に弱く (D)、推奨は「悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する。」とした。

1) 本 CQ の背景

催吐性リスクに基づいた適正な制吐療法の提示とともに、そのオプションとして薬物に頼らない方法を提示することは、薬物による制吐療法が実施困難な場合を含め患者にとって化学療法を受けるうえで重要である。そこで本 CQ では、各種の非薬物療法によって悪心・嘔吐を抑制する効果があるか否かを検討することとした。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、悪心・嘔吐の症状を有する患者を対象に、非薬物療法（鍼、経皮的電気刺激、指圧、運動、漸進的筋弛緩法、ヨガ、アロマ、食事、音楽など）を行う場合と非薬物療法を行わない場合を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「コスト（人的資源）」「コスト（人的資源以外の非薬物療法に伴う費用）」「有害事象（非薬物療法に伴うもの）」の5項目をアウトカムとして設定し、後述する介入別でのシステマティックレビューを行った。

3) 本 Question 全体で採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 241 編、Cochrane194 編、医中誌 61 編、CINAHL90 編が抽出され、これにハンドサーチ 5 編を加えた計 591 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 89 編がシステマティックレビューの対象となった¹⁻⁵⁵⁾。

抽出された 89 編のランダム化比較試験で扱われている非薬物療法には 16 の技法があっ

た。これらの非薬物療法に関するシステマティックレビュー全体のまとめと考察の総括を示したうえで、各技法別に解説するが、介入技法が多いため、個々の技法については分析の概略を紹介するにとどめる。個別技法に関する分析の詳細は、別途システマティックレビューを参照してもらいたい。

4) システマティックレビューの対象となった介入全般の総括

(1) 益のまとめ

全体を通して、非薬物療法による介入に非介入群に対して有意な効果が認められたのは、鍼療法による悪心抑制〔エビデンスは弱い (C)〕、運動療法による悪心・嘔吐抑制〔エビデンスは非常に弱い (D)〕、アロマ療法による悪心抑制〔エビデンスは非常に弱い (D)〕のみであった。

中程度のエビデンス (B) で介入効果が認められないと示されたのは、経皮的電気刺激による嘔吐抑制と、音楽療法による嘔吐抑制および悪心抑制であった。その他の非薬物療法による介入技法はいずれも非介入群に比して介入効果を有意に示さず、エビデンスは弱い (C) ~非常に弱い (D) であった。

(2) 害のまとめ

鍼、経皮的電気刺激、指圧で有害事象に関して非介入群に比して有意差なしと弱いエビデンス (C) で示された。アロマでは有意差なしと非常に弱いエビデンス (D) で示された。その他の非薬物療法による技法では、有害事象を扱った研究は抽出されなかった。

(3) 患者の価値観・好み

非薬物療法による介入に効果が認められたのはごく一部の介入方法に過ぎず、それを示すエビデンスは弱い (C) ~非常に弱い (D) であった。しかしながら、患者のライフスタイルや価値観によっては、薬物に頼らない方法で悪心・嘔吐の抑制効果を得ることが望まれる場合もある。個別のケースでは、益と害、コストのバランスを踏まえて慎重に検討する余地がある。

(4) コスト・資源

非薬物療法に伴う人的資源や人的資源以外のコスト（非薬物療法の費用等・資源）について評価した研究は、指圧療法において人的資源以外のコストを評価した 2 編の研究¹⁶⁾のみで、いずれも介入群と非介入群で有意差を認めなかった。いずれも小児を含む研究であった。数値による統合ができる研究はなかった。エビデンスは非常に弱い (D)。

それ以外の技法はどれも、コスト・資源について評価した研究は抽出されず、評価不能であった。

(5)総括

非薬物療法による介入で非介入群に対して有意な効果が認められたのは、鍼療法による悪心抑制、運動療法による悪心・嘔吐抑制、アロマ療法による悪心抑制のみであり、エビデンスはいずれも弱い (C) ～非常に弱い (D) であった。その他の非薬物的介入技法では有意な効果が認められなかった。害を有意に認められた非薬物的介入技法はなかったが、効果の明らかでない介入法は望まれない場合が多い。また、医療者側の熟練度や患者の負担も考慮する必要がある。委員の中から、安易な推奨は医療現場に混乱を招く可能性があるとの指摘があり、非薬物療法全体としての推奨草案は「悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する」となった。ただし、患者のライフスタイルや価値観によっては、薬物に頼らない方法で悪心・嘔吐の抑制効果を得ることが望まれる場合もあり、個別のケースにおいては益と害、コストのバランスを踏まえて慎重に検討する余地がある。

5) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加したワーキンググループ委員は 24 名(医師 17 名、看護師 3 名、薬剤師 2 名、患者代表 2 名)であった。

投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本 CQ においては COI による推奨決定への影響はないと判断された。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、24 名中 20 名が原案に賛同し合意形成に至った。

6) 今後の研究課題

非薬物療法として 89 のランダム化比較試験が抽出され、16 の技法が扱われていた¹⁻⁵⁵⁾。その中で個々の技法には比較的多数のランダム化比較試験が見出されたものもあるが、全体に研究の質に問題が認められるものが多く、エビデンスは弱い (C) ～非常に弱い (D) がほとんどであった。今後、質の高い研究を推進することが課題となる。また、今回のシステマティックレビューでは、生姜によるアロマ療法は扱ったが、アロマ療法以外で生姜を含む漢方薬などの生薬について扱わなかった。これについては本ガイドラインの課題として残っている。

■介入別システマティックレビュー結果

本 CQ では非薬物療法全般を扱う性質上、システマティックレビューをより正確に行うために、文献検索とハンドサーチによって得られた文献を非薬物療法の介入技法別に分類し、それぞれの手法について個別にシステマティックレビューを実施した。

以下ではまず、ランダム化比較試験が 2 編以上抽出された個別技法 (9 技法) について

システマティックレビューのまとめと考察を記載する。

★鍼

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、鍼療法に関するランダム化比較試験は8編であった¹⁻⁶⁾(^{2,6)}が各2編)。鍼療法の実施方法には、実際に鍼を刺入する方法³⁻⁵⁾、刺入した鍼に低周波電流を流す「電気鍼」を用いる方法^{2,6)}、レーザーによる刺激を用いる方法¹⁾があった。ただし、1編³⁾は鍼療法と灸療法の組み合わせを用いる方法であった。また、小児を対象とする研究が含まれた^{1,5)}。

③益のまとめ

ランダム化比較試験8編のうちデータ統合可能であったランダム化比較試験3編^{1,3,4)}のメタアナリシスにおいて、鍼療法は、非薬物療法を実施しない群に対して嘔吐抑制に効果は認めないものの、悪心抑制に効果がある可能性が示唆された(RR 0.76 [95%CI: 0.60~0.97, p=0.0251])。その他のランダム化比較試験5編^{2,5,6)}は、結果が一定しなかった。エビデンスは弱い(C)。

④害のまとめ

ランダム化比較試験5編²⁻⁵⁾(²⁾が2編)のうち統合可能であったランダム化比較試験2編^{3,4)}では、鍼療法に伴う有害事象は、非薬物療法を併施しなかった群と比べて有害事象の発生頻度に有意な差を認めなかったが、エビデンスは弱い(C)。

⑤患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、手間や費用などの負担を考慮すると、エビデンスが弱く効果が確実でない介入方法の実施は望まれない場合が多い。しかしながら個々の症例では患者のライフスタイルや価値観・好みを反映して、益と害、コストのバランスを踏まえて慎重に検討する余地がある。

⑥コスト・資源

鍼療法に伴うコスト(人的資源やそれ以外の鍼療法に伴う費用)を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑦総括

鍼療法は嘔吐に対する効果は認めないものの、悪心に対して効果を有する可能性が示唆された。また、鍼療法に伴う有害事象の発生頻度は有意に高いものではなかった。エビデンスはいずれも弱く(C)、さらに、国内におけるほとんどの医療施設の現状は鍼療法を実

施する体制にない。そのため、鍼療法を実施しないことを弱く推奨する。

★経皮的電気刺激

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、経皮的電気刺激療法に関するランダム化比較試験は11編⁷⁻¹⁴⁾であった。介入方法としては、多くのランダム化比較試験でP6を刺激するリストバンドが用いられていた。P6とは中国医学で「内関」と呼ばれる経穴で、上腕内側中央で手関節から約6cm近位を指す。

採用されたランダム化比較試験は11編⁷⁻¹⁴⁾で、成人患者を対象とする研究が9編^{7,8,10,11,13,14)} (7,10,11)が各2編、年齢不明の研究が2編^{9,12)}であった。介入方法は、いずれもP6(上述)を電気刺激するリストバンドであった。10編のランダム化比較試験で特定の腕時計型リストバンドを用いた^{7-12,14)} (7,10,11)が各2編)。その他1編の文献でも¹³⁾同様のリストバンドを用いたが、上述した10編のランダム化比較試験と同じリストバンドであるか否かを判別できる記載はなかった。

①益のまとめ

嘔吐抑制でランダム化比較試験9編⁸⁻¹⁴⁾が抽出された^(10,11)が各2編)。ランダム化比較試験1編⁸⁾で介入群における中等度以上の嘔吐割合が有意に少なかったが、その他8編のランダム化比較試験⁹⁻¹⁴⁾では差が認められないか、解析が行われなかった。ランダム化比較試験4編^{8,10,13)}が統合可能で⁽¹⁰⁾が2編)、統合した結果、有意な効果は認めなかった。エビデンスは中程度(B)。

悪心抑制でランダム化比較試験11編⁷⁻¹⁴⁾が抽出された^(7,10,11)が各2編)。1編⁸⁾で介入群における中等度以上の悪心割合が有意に少なかったが、その他のランダム化比較試験10編^{7,9-14)} (7,10,11)が各2編)では差が認められないか、解析が行われなかった。ランダム化比較試験3編^{8,12,13)}が統合可能で、統合した結果、有意な効果は認めなかった。エビデンスは弱い(C)。

②害のまとめ

有害事象(害)について抽出されたランダム化比較試験は2編^{8,13)}で、数値による統合可能な研究はなかったが、両群で有害事象の出現割合に有意な差を認めなかった。エビデンスは弱い(C)。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、経皮的電気刺激療法による悪心・嘔吐抑制の有効性は示されなかった。手間や費用などの負担を考慮すると、効果の明らかなでない介入方法の実施は望まれない場合が多い。

④コスト・資源

経皮的電気刺激療法に伴う人的資源や人的資源以外のコスト（非薬物療法の費用等・資源）について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤総括

経皮的電気刺激療法による嘔吐および悪心の抑制効果は有意に示されなかった。エビデンスは嘔吐抑制で中程度（B）であり、悪心抑制で弱かった（C）。経皮的電気刺激療法を実施しないことを弱く推奨する。

★指圧

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、指圧療法に関するランダム化比較試験は15編¹⁵⁻²⁵⁾であった（16, 18, 19, 23)が各2編）。そのうち、成人患者を対象とした研究が4編^{20-22, 24)}、小児を含む研究が7編^{15, 16, 18, 23)}（16, 18, 23)が各2編）、年齢不明の研究が4編^{17, 19, 25)}（19)が2編）であった。指圧の実施方法には、P6を指圧するリストバンド、または耳介指圧のどちらかが採用されていた。

①益のまとめ

指圧療法による嘔吐・悪心抑制を評価した研究は多く、嘔吐抑制に関してランダム化比較試験14編^{15, 16, 18-25)}（16, 18, 19, 23)が各2編）、悪心抑制に関してランダム化比較試験15編¹⁵⁻²⁵⁾（16, 18, 19, 23)が各2編）が抽出されたが、数値として統合できる形で報告した研究は少なく、嘔吐抑制、悪心抑制ともにランダム化比較試験3編^{15, 16)}のみであった（16)が2編）。統合した結果、嘔吐抑制、悪心抑制とも明らかな効果を認めなかった。エビデンスはいずれも非常に弱い（D）。

②害のまとめ

指圧療法による害は、非薬物療法を実施しない群に対して、有害事象に有意差を認めなかった〔ランダム化比較試験6編^{15, 16, 18, 20)}（16, 18)が各2編）中ランダム化比較試験2編^{15, 20)}が統合可能であった〕。エビデンスは弱い（C）。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、指圧による悪心・嘔吐抑制の有効性は示されなかった。手間や費用などの負担を考慮すると、効果の明らかでない介入方法の実施は望まれない場合が多い。

④コスト・資源

指圧療法に伴うコスト（人的資源）を評価したランダム化比較試験は抽出されなかった。それ以外のコスト（指圧にかかる費用）を評価した2編のランダム化比較試験¹⁶⁾では、いずれも有意差を認めなかった。いずれも小児を含む研究であった。数値による統合ができない研究はなかった。エビデンスは非常に弱い（D）。

⑤総括

悪心・嘔吐の症状を有する患者を対象とした指圧療法は、非薬物療法を実施しない群に対して、有効性は認められなかった。指圧療法を実施しないことを弱く推奨する。

★運動療法

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、運動療法に関するランダム化比較試験は3編^{26, 27)}（²⁶⁾が2編）であった。van Waart 2015²⁶⁾の研究では、患者が自宅で軽度の運動を週5回30分以上行う群と、中程度から強度の負荷運動および有酸素運動を週2回30分以上理学療法士の指導下に行う群、非介入群の3群に分けて比較した。Lee 2008²⁷⁾の研究では、最軽度～中程度の有酸素運動を週3回20分以上行う介入群と、非介入群を比較した。

①益のまとめ

悪心・嘔吐抑制に関して抽出されたランダム化比較試験は2編²⁶⁾で、いずれも対象者の詳細が不明であり、悪心と嘔吐を区別せずに評価していた。軽度運動を行う介入群と、中程度から強度の運動を行う介入群の2つを非介入群と比較し、いずれも介入群の方が悪心・嘔吐の程度が有意に低かった（参考値MD; -6.45[95%CI: -10.36~-2.54, p=0.0012]）。しかし悪心・嘔吐の抑制人数が不明であり、統合できなかった。エビデンスは非常に弱い（D）。

悪心抑制に関して抽出されたランダム化比較試験は3編^{26, 27)}で、そのうち1編²⁷⁾では両群に有意差はみられなかった。このランダム化比較試験（Lee 2008²⁷⁾）では3群に無作為に割り付けているのに結果は2群として解析しており、非直接性が高いと判断した。van Waart 2015²⁶⁾では悪心と嘔吐を区別せずに評価しており、悪心のみを評価することはできない。これら3編のランダム化比較試験^{26, 27)}は悪心・嘔吐の抑制人数が不明で統合できなかった。エビデンスは非常に弱い（D）。

②害のまとめ

コスト（人的資源、非薬物療法の費用など）および有害事象について扱った研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、手間や費用などの負担を考慮すると、エビデンスが弱く効果が確実でない介入方法の実施は望まれない場合が多い。しかしながら個々の症例では患者のライフスタイルや価値観・好みを反映して、益と害、コストのバランスを踏まえて慎重に検討する余地がある。

④コスト・資源

運動療法に伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤総括

運動療法による悪心・嘔吐の抑制効果を有意に示す研究があったが、エビデンスは非常に弱く (D)、運動療法を実施しないことを弱く推奨する。

★漸進的筋弛緩法

漸進的筋弛緩法は、身体各所の筋肉の緊張と弛緩を繰り返すことによって、心身の緊張を和らげる方法である。

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、漸進的筋弛緩法に関するランダム化比較試験は13編であった²⁸⁻³⁸⁾ (38)が3編)。

①益のまとめ

嘔吐抑制に関してランダム化比較試験12編^{28,29,31-38)}が抽出された。一部に複合支援が含まれていた。具体的な数値で報告した研究は2編しかなく^{34,35)}、これらも嘔吐と悪心を区別せずに扱っており、漸進的筋弛緩法と催眠³⁴⁾ないしイメージ導入法³⁵⁾を組み合わせた介入群を非介入群と比較していた。これらも統合できなかった。

悪心抑制に関してランダム化比較試験13編が抽出された²⁸⁻³⁸⁾ (38)が3編)。^{34,35)}は悪心と嘔吐を区別せずに扱っていた。また一部に複合支援が含まれていた。具体的な数値で報告した研究は3編しかなく^{30,34,35)}、これらも統合できなかった。そのうち1編³⁰⁾が複合支援によらない漸進的筋弛緩法のみによる非薬物的介入群を非介入群と比較したが、有効性差は認めなかった。エビデンスはいずれも非常に弱い (D)。

②害のまとめ

コスト (人的資源、非薬物療法の費用など) および有害事象について扱った研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、漸進的筋弛緩法による悪心・嘔吐抑制の有効性は示されなかった。手間や費用などの負担を考慮すると、効果の明らかでない介入方法の実施は望まれない場合が多い。

④コスト・資源

漸進的筋弛緩法に伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤総括

漸進的筋弛緩法による嘔吐および悪心の抑制効果を有意に示すエビデンスは得られず、エビデンスは非常に弱かった。漸進的筋弛緩法を実施しないことを弱く推奨する。

★ヨガ

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、ヨガ療法に関するランダム化比較試験は2編であった^{39,40)}。

①益のまとめ

嘔吐・悪心抑制として評価されている研究が少なく、嘔吐抑制も悪心抑制もともにランダム化比較試験2編^{39,40)}が抽出された。Kothari 2019³⁹⁾の研究では、ヨガによる介入群で嘔吐割合が有意に低かったが、Anestin 2019⁴⁰⁾の研究では有意差は認めなかった。2編の研究を統合した結果、嘔吐抑制も悪心抑制も、ヨガ療法の有効性は示されなかった。エビデンスは嘔吐抑制、悪心抑制ともに弱い (C)。

②害のまとめ

論文内に報告がなく、不明である。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、ヨガによる悪心・嘔吐抑制の有効性は示されなかった。手間や費用などの負担を考慮すると、効果の明らかでない介入方法の実施は望まれない場合が多い。

④コスト・資源

ヨガに伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤総括

悪心・嘔吐に対するヨガに関してランダム化比較試験 2 編^{39, 40)}が抽出されたが、ヨガによる悪心・嘔吐の抑制効果を示すエビデンスは乏しく、有意な効果は示されなかった。ヨガ療法を実施しないことを弱く推奨する。

★アロマ

2 回のスクリーニングを経て抽出された 89 編の文献のうち、アロマ療法に関するランダム化比較試験は 3 編であった^{41, 42)} (42) が 2 編)。Lua 2015⁴¹⁾の研究では、生姜エッセンシャルオイルによるアロマ療法を行う介入群を、生姜の香りがするだけのオイルを用いたプラセボによる非介入群と比較した。水晶製の小瓶のようなペンダントにエッセンシャルオイルないしプラセボを入れてネックレスで首にぶら下げ、鼻から約 20 cm の場所に 5 日間昼夜を通してかけておく。毎日 3 回以上、悪心嘔吐の症状がなくてもネックレスを鼻の直下に保持し各 2 分間以上深呼吸する。Evans 2018⁴²⁾の研究では、生姜エッセンシャルオイルを用いたアロマ療法による介入群を、香りのない水の吸入による非介入群、および香りのある乳児用シャンプー吸入によるプラセボを用いた非介入群と比較した (ランダム化比較試験 2 編)。

①益のまとめ

嘔吐抑制に関してランダム化比較試験 1 編⁴¹⁾が成人女性を対象とした研究であり、非介入群に比して有意な効果を認めなかった。エビデンスは非常に弱い (D)。

悪心抑制に関してランダム化比較試験 3 編が抽出されたが^{41, 42)} (42) が 2 編)、そのうち悪心抑制を数値として読み取れるのは 1 編で⁴¹⁾、介入群において悪心が有意に軽減した。エビデンスは非常に弱い (D)。

②害のまとめ

有害事象 (害) について抽出されたランダム化比較試験は 1 編⁴¹⁾で、非介入群に比して有意な差を認めなかった。エビデンスは非常に弱い (D)。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、手間や費用などの負担を考慮すると、エビデンスが弱く効果が確実でない介入方法の実施は望まれない場合が多い。しかしながら個々の症例では患者のライフスタイルや価値観・好みを反映して、益と害、コストのバランスを踏まえて慎重に検討する余地がある。

④コスト・資源

アロマ療法に伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤総括

アロマ療法による嘔吐の抑制効果は示されず、悪心抑制効果は非常に弱いエビデンスで示された。効果の明らかでない治療法を実施することは、手間や費用の点から望まれない場合が多い。アロマ療法を実施しないことを弱く推奨する。しかし、患者のライフスタイルや価値観によっては、アロマ療法のような薬物に頼らない方法によって悪心・嘔吐の抑制効果が得られることが好まれる可能性がある。個別のケースでは患者のライフスタイルや価値観・好みを反映して、益と害、コストのバランスを踏まえて慎重に検討する余地がある。

★食事療法

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、食事療法に関するランダム化比較試験は3編⁴³⁻⁴⁵⁾であった。Abdollahi 2019⁴⁴⁾と Najafi 2019⁴⁵⁾の研究では以下のような食事療法を介入群で実施した。個々の患者に適した食事をがん薬物療法実施前に毎回提供する。対面で栄養指導を行う。具体的指導内容は、少量を頻回に食べる。冷たいか室温程度の食事を摂る。暖かい場所で食事をしない。食事の前後に口をゆすぐ。食後1時間以上は頭をもたげたり寝転んだりしない。スパイスの効いた食物や甘さの強いもの、脂濃いもの、揚げ物を避ける。ミキサーをかけた物、柔らかい物、消化の良い食物を摂る。強い匂いがない食物を摂る。氷入り飲物または凍らせたジュースを飲む。ジンジャーエール、リンゴジュース等の透明で冷たい飲物を摂る、レモンドロップやミントなど良い香りがするキャンディーを口に入れ、悪い味がしないようにする。がん薬物療法を受けた後にゆっくり深呼吸してリラックスする等。Ingersol 2010⁴³⁾では、がん薬物療法のサイクル毎に投与後1週間は毎食前にグレープフルーツジュースを飲むことを介入群で実施した。非介入群はプラセボを用いた。

①益のまとめ

嘔吐抑制、悪心抑制ともに同じランダム化比較試験3編⁴³⁻⁴⁵⁾が抽出された。嘔吐抑制に関してランダム化比較試験2編^{43, 44)}が統合可能で、その結果、介入群と非介入群で有意な効果差は認めなかった。エビデンスは弱い (C)。悪心抑制に関してランダム化比較試験3編⁴³⁻⁴⁵⁾はいずれも検定を行っておらず、統合できる数値での報告はなかった。エビデンスは非常に弱い (D)。

②害のまとめ

コスト（人的資源、非薬物療法の費用など）および有害事象について扱った研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、食事療法による悪心・嘔吐抑制の有効性は示されなかった。手間や費用などの負担を考慮すると、効果の明らかでない介入方法の実施は望まれない場合が多い。

④コスト・資源

食事療法に伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤総括

嘔吐抑制で有意な効果差を認めず、悪心抑制では、数値評価と検定が行われず評価困難であった。嘔吐抑制でエビデンスは弱く、悪心抑制でエビデンスは非常に弱かった。食事療法を実施しないことを弱く推奨する。

★音楽

2回のスクリーニングを経て抽出された89編の文献のうち、音楽療法に関するランダム化比較試験は4編⁴⁶⁻⁴⁸で（⁴⁶が2編）あり、いずれも音楽を聴く介入であった。Moradian⁴⁶の研究では制吐目的に特化して開発された特定の音楽プログラムを用いる介入群と、リラックスさせる通常の音楽を用いる介入群を、各々非介入群と比較した（ランダム化比較試験2編）。Lima⁴⁷の研究ではリラックスさせる音楽を用いる介入群を、Ezzone⁴⁸の研究では患者が自分で選んだ45分間の音楽を用いる介入群を、各々非介入群と比較した。

①益のまとめ

嘔吐抑制に関して抽出されたランダム化比較試験は4編⁴⁶⁻⁴⁸で、うち2編のランダム化比較試験^{47, 48}では介入群で嘔吐割合が有意に少なかったが、他2編⁴⁶では有意差は認められなかった。3編^{46, 47}が統合可能であり、統合した結果、有意差は認められなかった。

悪心抑制に関して抽出されたランダム化比較試験は4編⁴⁶⁻⁴⁸で、うち1編⁴⁸は介入群で悪心割合が有意に少なかったが、3編^{46, 47}で有意差は認められなかった。3編が統合可能であり^{46, 47}、統合した結果、有意差は認められなかった。

エビデンスは嘔吐抑制、悪心抑制ともに中程度（B）であった。

②害のまとめ

コスト（人的資源、非薬物療法の費用など）および有害事象について扱った研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

③患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては非薬物療法が好まれる場合があるものの、音楽療法による悪心・嘔吐抑制の有効性は示されなかった。手間や費用などの負担を考慮すると、効果の明らかでない介入方法の実施は望まれない場合が多い。

④コスト・資源

音楽療法に伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤総括

音楽療法による嘔吐および悪心の抑制効果は有意に示されなかった。エビデンスは中程度（B）である。音楽療法を実施しないことを弱く推奨する。

★その他の技法

以下はランダム化比較試験が1編のみ抽出された介入技法（7技法）であるが、いずれも非直接性が高く、評価困難と考えられる。以下のすべての技法で、非薬物療法を実施しないことを弱く推奨する。

・ 呼吸法⁴⁹⁾

嘔吐と悪心の人数を読み取れない。嘔吐と悪心の強度についてのVAS（Visual Analogue Scale）平均値で報告している。非直接性が高い。

・ 患者教育⁵⁰⁾

がん薬物療法の有害反応に対する栄養面での対処と、疲労、不安、不眠に対処するための運動とリラクゼーション技法についての情報を録音した20分間のオーディオテープ2本と、テープに録音された説明内容を文章に書き落とした教材を患者に渡す介入群を、非介入群と比較した。嘔吐と悪心を区別せず同一に評価している。非直接性が高い。悪心・嘔吐の頻度と平均強度に関する比較で、介入群と非介入群に有意差が示されなかった。

・ オステオパシー⁵¹⁾

嘔吐と悪心を区別せず同一に評価している。非直接性が高い。介入群と非介入群で悪心

嘔吐の頻度に有意差が示されなかった。

・ リフレクソロジー⁵²⁾

嘔吐抑制を評価していない。悪心強度の平均値で報告しており、具体的な悪心の人数を読み取れない。非直接性が高い。悪心強度の平均値でも介入群と非介入群の有意差が示されなかった。

・ マッサージ⁵³⁾

嘔吐抑制を評価していない。アウトカムを悪心強度の平均値で報告しており、具体的な悪心人数を読み取れない。非直接性が高い。悪心強度の平均値でも、介入群と非介入群で有意差が示されなかった。

・ 患者教育（情報提供と指導）・栄養相談・リラクゼーション（リラクスタッチとマッサージ）による複合介入⁵⁴⁾

アウトカムが悪心・嘔吐と食思不振、体重減少の合計得点を扱っており、悪心・嘔吐を評価できない。非直接性が高い。

・ ベッドサイドウェルネス⁵⁵⁾

嘔吐抑制のアウトカムを図示しているのみで、具体的数値を読み取れない。悪心抑制は評価していない。非直接性が高い。本技法のために新たに開発した特定の機器（バーチャルリアリティー装置を含む）を用いており、一般的実践に応用しにくい。

【参考文献】

鍼

- 1) Varejão CDS, Santo FHDE. Laser Acupuncture for Relieving Nausea and Vomiting in Pediatric Patients Undergoing Chemotherapy: A Single-Blind Randomized Clinical Trial. J Pediatr Oncol Nurs. 2019; 36: 44-54.
- 2) McKeon C, Smith CA, Gibbons K, et al. EA versus sham acupuncture and no acupuncture for the control of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study. Acupunct Med. 2015; 33: 277-83.
- 3) Liu YQ, Sun S, Dong HJ, et al. Wrist-ankle acupuncture and ginger moxibustion for preventing gastrointestinal reactions to chemotherapy: A randomized controlled trial. Chin J Integr Med. 2015; 21: 697-702.
- 4) Rithirangsrirroj K, Manchana T, Akkayagorn L. Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients. Gynecol Oncol. 2015; 136: 82-6.

- 5) Reindl TK, Geilen W, Hartmann R, et al. Acupuncture against chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology. Interim results of a multicenter crossover study. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 172-6.
- 6) Shen J, Wenger N, Glaspy J, et al. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284: 2755-61.

経皮的電気刺激

- 7) Roscoe JA, Morrow GR, Bushunow P, et al. Acustimulation wristbands for the relief of chemotherapy-induced nausea. *Altern Ther Health Med*. 2002; 8:56-7, 59-63.
- 8) Guo WC, Wang F. Effect of nerve electrical stimulation for treating chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced gastric cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*2018; 97: e13620.
- 9) Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. The efficacy of acupressure and acustimulation wrist bands for the relief of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program multicenter study. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 26: 731-42.
- 10) Roscoe JA, Matteson SE, Morrow GR, et al. Acustimulation wrist bands are not effective for the control of chemotherapy-induced nausea in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29: 376-84.
- 11) Ozgür Tan M, Sandikçi Z, Uygur MC, et al. Combination of transcutaneous electrical nerve stimulation and ondansetron in preventing cisplatin-induced emesis. *Urol Int*. 2001; 67: 54-8.
- 12) Pearl ML, Fischer M, McCauley DL, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation as an adjunct for controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in gynecologic oncology patients. *Cancer Nurs*. 1999; 22: 307-11.
- 13) Xiao Y, Liu J, Liu YC, et al. Phase II study on EANI combined with hydrochloride palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15: 3951-4.
- 14) Treish I, Shord S, Valgus J, et al. Randomized double-blind study of the Reliefband as an adjunct to standard antiemetics in patients receiving moderately-high to highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2003; 11: 516-21.

指圧

- 15) Dupuis LL, Kelly KM, Krischer JP, et al. Acupressure bands do not improve chemotherapy-induced nausea control in pediatric patients receiving highly emetogenic chemotherapy: A single-blinded, randomized controlled trial. *Cancer*. 2018; 124: 1188-96.

- 16) Molassiotis A, Russell W, Hughes J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of acupressure for the control and management of chemotherapy-related acute and delayed nausea: Assessment of Nausea in Chemotherapy Research (ANCHoR), a randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2013; 17: 1-114.
- 17) Genç A, Can G, Aydiner A. The efficiency of the acupressure in prevention of the chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 253-61.
- 18) Jones E, Isom S, Kemper KJ, et al. Acupressure for chemotherapy-associated nausea and vomiting in children. *J Soc Integr Oncol.* 2008; 6: 141-5.
- 19) Dibble SL, Luce J, Cooper BA, et al. Acupressure for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum.* 2007; 34: 813-20.
- 20) Molassiotis A, Helin AM, Dabbour R, et al. The effects of P6 acupressure in the prophylaxis of chemotherapy-related nausea and vomiting in breast cancer patients. *Complement Ther Med.* 2007; 15: 3-12.
- 21) Dibble SL, Chapman J, Mack KA, et al. Acupressure for nausea: results of a pilot study. *Oncol Nurs Forum.* 2000; 27: 41-7.
- 22) Eghbali M, Yekaninejad MS, Varaei S, et al. The effect of auricular acupressure on nausea and vomiting caused by chemotherapy among breast cancer patients. *Complement Ther Clin Pract.* 2016; 24: 189-94.
- 23) Yeh CH, Chien LC, Chiang YC, et al. Reduction in nausea and vomiting in children undergoing cancer chemotherapy by either appropriate or sham auricular acupuncture points with standard care. *J Altern Complement Med.* 2012; 18: 334-40.
- 24) Vallim ETA, Marques ADCB, Coelho RCFP, et al. Auricular acupressure in the quality of life of women with breast cancer: a randomized clinical trial. *Rev Esc Enferm USP.* 2019; 53: e03525.
- 25) Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. The efficacy of acupressure and acustimulation wrist bands for the relief of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 731-42.

運動

- 26) van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1918-27.
- 27) Lee J, Dodd MJ, Dibble SL, et al. Nausea at the end of adjuvant cancer treatment in relation to exercise during treatment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2008; 35: 830-5.

漸進的筋弛緩法

- 28) Molassiotis A, Yung HP, Yam BM, et al. The effectiveness of progressive muscle relaxation training in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients: a randomised controlled trial. *Support Care Cancer*. 2002; 10: 237-46.
- 29) Molassiotis A. A pilot study of the use of progressive muscle relaxation training in the management of post-chemotherapy nausea and vomiting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2000; 9: 230-4.
- 30) Lerman C, Rimer B, Blumberg B, et al. Effects of coping style and relaxation on cancer chemotherapy side effects and emotional responses. *Cancer Nurs*. 1990; 13: 308-15.
- 31) Arakawa S. Relaxation to reduce nausea, vomiting, and anxiety induced by chemotherapy in Japanese patients. *Cancer Nurs*. 1997; 20: 342-9.
- 32) Burish TG, Lyles JN. Effectiveness of relaxation training in reducing adverse reactions to cancer chemotherapy. *J Behav Med*. 1981; 4: 65-78.
- 33) Burish TG, Carey MP, Krozely MG, et al. Conditioned side effects induced by cancer chemotherapy: prevention through behavioral treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1987; 55: 42-8.
- 34) Jacknow DS, Tschann JM, Link MP, et al. Hypnosis in the prevention of chemotherapy-related nausea and vomiting in children: a prospective study. *J Dev Behav Pediatr*. 1994; 15: 258-64.
- 35) Charalambous A, Giannakopoulou M, Bozas E, et al. Guided Imagery And Progressive Muscle Relaxation as a Cluster of Symptoms Management Intervention in Patients Receiving Chemotherapy: A Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2016; 11: e0156911.
- 36) Vasterling J, Jenkins RA, Tope DM, et al. Cognitive distraction and relaxation training for the control of side effects due to cancer chemotherapy. *J Behav Med*. 1993; 16: 65-80.
- 37) Arakawa S. Use of relaxation to reduce side effects of chemotherapy in Japanese patients. *Cancer Nurs*. 1995; 18: 60-6.
- 38) Burish TG, Jenkins RA. Effectiveness of biofeedback and relaxation training in reducing the side effects of cancer chemotherapy. *Health Psychol*. 1992; 11: 17-23.

ヨガ

- 39) Kothari TO, Jakhar SL, Bothra D, et al. Prospective randomized trial of standard antiemetic therapy with yoga versus standard antiemetic therapy alone for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in South Asian population. *J Cancer Res Ther*. 2019; 15: 1120-3.

- 40) Anestin AS, Dupuis G, Lanctôt D, et al. The Effects of the Bali Yoga Program for Breast Cancer Patients on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Results of a Partially Randomized and Blinded Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017; 22: 721-30.

アロマ

- 41) Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complement Ther Med.* 2015; 23: 396-404.
- 42) Evans A, Malvar J, Garretson C, et al. The Use of Aromatherapy to Reduce Chemotherapy-Induced Nausea in Children With Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2018; 35: 392-8.

食事

- 43) Ingersoll GL, Wasilewski A, Haller M, et al. Effect of concord grape juice on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a pilot study. *Oncol Nurs Forum.* 2010; 37: 213-21.
- 44) Abdollahi R, Najafi S, Razmpoosh E, et al. The Effect of Dietary Intervention Along with Nutritional Education on Reducing the Gastrointestinal Side Effects Caused by Chemotherapy Among Women with Breast Cancer. *Nutr Cancer.* 2019; 71: 922-30.
- 45) Najafi S, Haghghat S, Raji Lahiji M, et al. Randomized Study of the Effect of Dietary Counseling During Adjuvant Chemotherapy on Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, and Quality of Life in Patients With Breast Cancer. *Nutr Cancer.* 2019; 71: 575-84.

音楽

- 46) Moradian S, Walshe C, Shahidsales S, et al. Nevasic audio program for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: A feasibility study using a randomized controlled trial design. *Eur J Oncol Nurs.* 2015; 19: 282-91.
- 47) Lima TU, Moura ECR, Oliveira CMB, et al. Impact of a Music Intervention on Quality of Life in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *Integr Cancer Ther.* 2020; 19: 1534735420938430.
- 48) Ezzone S, Baker C, Rosselet R, et al. Music as an adjunct to antiemetic therapy. *Oncol Nurs Forum.* 1998; 25: 1551-6.

呼吸法

- 49) Aybar DO, Kılıc SP, Çinkır HY. The effect of breathing exercise on nausea, vomiting and functional status in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Complement Ther Clin Pract.* 2020; 40: 101213.

患者教育

50) Williams SA, Schreier AM. The effect of education in managing side effects in women receiving chemotherapy for treatment of breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2004; 31: E16-23.

オステオパシー

51) Lagrange A, Decoux D, Briot N, et al. Visceral osteopathic manipulative treatment reduces patient reported digestive toxicities induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer: A randomized controlled clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 241: 49-55.

リフレクソロジー

52) Wyatt G, Sikorskii A, Rahbar MH, et al. Health-related quality-of-life outcomes: a reflexology trial with patients with advanced-stage breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2012; 39: 568-77.

マッサージ

53) Post-White J, Kinney ME, Savik K, et al. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther*. 2003; 2: 332-44.

患者教育（情報提供と指導）・栄養相談・リラクセーション（リラクスタッチとマッサージ）による複合介入

54) Jahn P, Renz P, Stukenkemper J, et al. Reduction of chemotherapy-induced anorexia, nausea, and emesis through a structured nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. *Support Care Cancer*. 2009; 17: 1543-52.

ベッドサイドウェルネス

55) Oyama H, Kaneda M, Katsumata N, et al. Using the bedside wellness system during chemotherapy decreases fatigue and emesis in cancer patients. *J Med Syst*. 2000; 24: 173-82.

CQ11：予期性（条件付けされた）悪心・嘔吐に対して、非薬物療法は推奨される

か？

推 奨
予期性（条件付けられた）悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：95.8% (23/24 名)

《解説》

予期性悪心・嘔吐は、抗がん薬治療に対する学習反応とされており、4回目の治療コースまでに20～30%の患者に発生すると報告されている^{1,2)}。近年の報告では、予期性悪心の発現割合は10%未満、予期性嘔吐の発現割合は2%未満との報告がある³⁻⁵⁾。

本CQでは非薬物療法（系統的脱感作療法、催眠療法、ヨガなど）の予期性悪心・嘔吐抑制効果についてシステマティックレビューを行った。系統的脱感作療法に関してランダム化比較試験編^{6,7)}が抽出されたが、いずれも1980～1990年代初めの報告であり、現在の日常診療においてどこまで効果があるのかは不明であった。催眠療法の効果について評価したランダム化比較試験はなく、非ランダム化試験1編⁸⁾、単群前後比較試験1編⁹⁾のみであり、バイアスが混入している可能性が考えられた。ヨガの効果を分析した1編¹⁰⁾をみると、対照群と比較し統合ヨガプログラムを受けた群で、予期性悪心・嘔吐の頻度と程度（重症度）が有意に低かった。しかし、当該研究における統合ヨガプログラムは日常診療に広く導入することは難しいと考えられた。

したがって本ガイドラインでは、予期性悪心・嘔吐に対して、非薬物療法（系統的脱感作療法、催眠療法、ヨガ）を行わないことを弱く推奨することとした。なお、予期性悪心・嘔吐に対する最も効果的な方法は、抗がん薬治療の初回治療を含む各治療コースで最適な制吐療法を行い、悪心・嘔吐を可能な限り予防することが重要である^{4,11,12)}ことを忘れてはならない。

1) 本CQの背景

催吐性リスクに基づいた適正な制吐療法の提示やそのオプションとして薬物に頼らない方法を提示することは、薬物による制吐療法が実施困難な場合を含め患者にとって抗がん薬治療を受けるうえで重要である。予期性悪心・嘔吐は、治療に関連する要因だけでなく不安や否定的な予想など心理的プロセスも関連しているといわれている²⁾。そこで、本CQでは、系統的脱感作療法などの行動療法を含む非薬物療法によって予期性悪心・嘔吐を抑制する効果があるかを検討することとした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、予期性（条件付けされた）悪心・嘔吐の症状を有する患者を対象に、非薬物療法を行う場合と非薬物療法を行わない場合を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「コスト（人的資源）」「コスト（人的資源以外の非薬物療法に伴う費用）」「有害事象（非薬物療法に伴うもの）」の5項目をアウトカムとして設定し、後述する介入別でのシステマティックレビューを行った。

3) 本CQ全体で採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 49編、Cochrane 21編、CINAHL 29編、医中誌 6編が抽出され、これにハンドサーチ 1編を加えた計 106編がスクリーニング対象とな

り、2回のスクリーニングを経て抽出された6編がシステマティックレビューの対象となった。

4) システマティックレビュー対象となった介入全般の総括

(1) 益のまとめ

系統的脱感作療法、ヨガに関しては、ランダム化比較試験において予期性悪心・嘔吐の抑制効果がある可能性が示唆された。しかし、系統的脱感作療法のランダム化比較試験2編^{6,7)}はいずれも1980～1990年代初めに報告された研究であり、制吐効果の高い薬物による制吐療法が行われている現在の状況において系統的脱感作療法の予期性悪心・嘔吐抑制効果を評価した研究はなかった。ヨガの予期性悪心・嘔吐抑制効果を評価したランダム化比較試験は1編¹⁰⁾のみであった。乳がん患者を対象とした統合ヨガプログラムの予期性悪心・嘔吐抑制効果の可能性が示唆された。催眠療法の予期性悪心・嘔吐抑制効果の可能性は示唆されるものの、ランダム化比較試験はなく、非ランダム化試験1編⁹⁾と単群前後比較試験1編⁸⁾のみであった。2編の研究における悪心・嘔吐の測定方法は異なっており統合した評価は難しく、また対象者の選定方法や対象者の属性について十分な記載がなくバイアスが含まれる可能性がある。

(2) 害のまとめ

系統的脱感作療法、催眠療法、ヨガに伴う有害事象を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

(3) 患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては、系統的脱感作療法、催眠療法、ヨガといった薬物に頼らない方法で予期性悪心・嘔吐の抑制効果を得ることが好まれる場合もある。しかし、非薬物療法による介入に効果が認められたのはごく一部の介入方法に過ぎず、それを示すエビデンスは弱いか非常に弱いかであった。効果が明らかでない介入方法でも患者の好みにより選択される場合には、慎重な対応が望まれる。さらに、これらの療法を行うには専門的な教育や訓練を受けた者が適切に実施する必要がある、現在の日常診療において系統的脱感作療法、催眠療法、ヨガを実施することは困難であり、実施する場合には十分な留意が必要である。また、ヨガのランダム化比較試験では、単に抗がん薬治療前にヨガを行うだけでなく、抗がん薬治療の合間に毎日自宅でヨガを1時間程度練習することが必要であった。抗がん薬治療を受ける患者、特に高齢の患者においては、こうしたヨガの練習を行うこと自体が負担となる可能性が考えられた。

(4) コスト・資源

系統的脱感作療法、催眠療法、ヨガに伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源につ

いて評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

(5)総括

非薬物療法の予期性悪心・嘔吐の抑制効果を評価したランダム化比較試験は、系統的脱感作療法が2編^{6,7)}、ヨガが1編¹⁰⁾であり、系統的脱感作療法とヨガにおいて予期性悪心・嘔吐の抑制効果がある可能性が示唆された。しかし、系統的脱感作療法を評価した研究は、いずれも1980～1990年代初めに報告された研究であり、現在行われている制吐療法とは異なる状況下における評価であった。またヨガに関しては、単に抗がん薬治療前にヨガを実施するだけでなく、抗がん薬治療の合間に自宅でも毎日1時間程度の練習が必要であった。こうしたヨガの練習を行うこと自体が患者、特に高齢の患者において負担となる可能性が考えられた。催眠療法に関して、非ランダム化比較試験1編⁹⁾と単群前後比較試験1編⁸⁾で何らかの予期性悪心・嘔吐の抑制効果が示唆されるものの、研究対象者の選定等においてバイアスがある可能性がある。また、系統的脱感作療法、催眠療法、ヨガのいずれも専門の教育や訓練を受けた者が適切に実施する必要があり、現在の日常診療において適応することは困難と考えられた。

5) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂WG委員は24名(医師17名、看護師3名、薬剤師2名、患者代表2名)であった。

投票時は、本ガイドラインのCOI管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本CQにおいてはCOIによる推奨決定への深刻な影響はないと判断された。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「予期性(条件付けられた)悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、24名中23名が原案に賛同し合意形成に至った。

6) 今後の研究課題

予期性悪心・嘔吐は、抗がん薬治療に対する学習反応であると広く考えられている^{1,2)}。予期性悪心・嘔吐のリスクは、受けたNK₁受容体拮抗薬の回数によって増加し、NK₁受容体拮抗薬終了後も症状が長く続く可能性があるが、抗がん薬治療後の悪心・嘔吐がなければ、予期性悪心・嘔吐が起こる可能性は非常に低いとされる⁵⁾。そのため予期性悪心・嘔吐に対する最も効果的な方法は、抗がん薬治療の各コースにおいて最適な制吐療法を用いて、悪心・嘔吐を予防することである^{4,11,12)}。現在効果的な薬物による制吐療法が行われている本邦のがん治療の状況下において、どの程度予期性悪心・嘔吐があるかを実態把握し、どのような患者にリスクがあるのかを検討する必要があるのではないかと。そのうえで、効果的な非薬物療法についてエビデンスの高い研究が望まれる。

■介入別システマティックレビュー結果

本 CQ では非薬物療法全般を扱う性質上、システマティックレビューをより正確に行うために、文献検索とハンドサーチによって得られた文献を介入内容別に分類し、それぞれの手法について個別にシステマティックレビューを実施した。

以下、個別技法について記述する。

★系統的脱感作療法

2 回のスクリーニングを経て抽出された 6 編の文献のうち、系統的脱感作療法に関連する文献は 2 編であった。いずれも同じ Morrow らが行った研究であり、1 つはある大学病院の 3 つ病院の外来抗がん薬治療患者のうち、4 コース目の治療前に予期性悪心・嘔吐の症状を有した患者を対象にがんセンターとは異なる場所で 1 時間の系統的脱感作療法を行った⁶⁾。もう一方の 1992 年に実施された研究では⁷⁾、外来抗がん薬治療患者に対し、精神腫瘍医による系統的脱感作療法実施群 29 名と 3 時間の訓練を受けたがん治療医またはがん看護師 (Oncology Nurse Therapists) による系統的脱感作療法実施群 29 名、非介入群 14 名の 3 群で比較を行っていた。

① 益のまとめ

系統的脱感作療法は、予期性悪心・嘔吐に効果がある可能性が示唆されるものの、抽出された 2 編^{6,7)}の研究はいずれも 1980～1990 年代に報告されたものであり、現在実施されている制吐療法とは異なる状況下における研究であった。その後、新しいランダム化比較試験は報告されておらず、エビデンスの強さは非常に弱いと考えられた。

② 害のまとめ

系統的脱感作療法に伴う有害事象を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

③ 患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によっては系統的脱感作療法のような薬物に頼らない方法で予期性悪心・嘔吐の抑制効果が得られることが好まれる場合もある。しかし、専門的な教育・訓練を受けた人員を配置し適切に実施する必要があるため、現在の日常診療において系統的脱感作療法を実施することは困難であると考えられる。

④ コスト・資源

系統的脱感作療法に伴うコスト（人的資源やそれ以外の系統的脱感作療法に伴う費用）を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤ 総括

予期性悪心・嘔吐の症状を有する患者を対象とした系統的脱感作療法の効果を評価した研究はランダム化比較試験 2 編^{6,7)}であった。系統的脱感作療法による予期性悪心・嘔吐抑制効果が示唆されたものの、いずれも 1980～1990 年代はじめに報告された研究であり、現在行われている制吐療法とは異なる状況下における評価であった。また、系統的脱感作療法を実施するには専門的な教育や訓練を受けた者が実施する必要がある、本邦の日常診療においてこうした人員を配置することは難しいのではないかと考えられる。こうした状況を踏まえ、系統的脱感作療法を積極的に推奨することは難しいのではないかと考えられた。

★催眠療法

2 回のスクリーニングを経て抽出された 6 編の文献のうち、催眠療法に関連する文献は 2 編^{8,9)}であった。催眠療法の予期性悪心抑制効果を評価した論文は、単群前後比較試験の 1 編⁸⁾のみで、16 名の予期性悪心・嘔吐症状を有する成人の抗がん薬治療を受ける患者に対して、同一の心理士が 2 時間の筋弛緩療法後、1 時間の催眠療法を実施していた。この研究では、催眠療法前に予期性悪心・嘔吐があったか否かの情報があるのみで、催眠療法前後の変化について統計的な検討はされていない。予期性悪心に対する催眠療法の効果を検討した論文は、上述の単群前後比較試験 1 編⁸⁾と非ランダム化試験 1 編⁹⁾の 2 編であった。催眠療法への感受性評価において感受性が低いと判断された者、予期性悪心症状がなかった者、研究への協力が得られなかった者を除く、64 名に認定を受けたセラピストが 1 回 20 分の催眠療法を 1 週間の間隔をあけて 2 回行った。

⑥ 益のまとめ

催眠療法の予期性悪心・嘔吐の抑制効果の可能性は示唆されるものの、ランダム化試験は 1 編もなく、非ランダム化試験 1 編⁹⁾と単群前後比較試験 1 編⁸⁾のみであった。2 編の研究における悪心・嘔吐の測定方法は異なっており統合した評価が困難であった。また、対象者の選定方法や対象者の属性について十分な記載がなくバイアスが含まれる可能性がある。

⑦ 害のまとめ

催眠療法に伴う有害事象を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

⑧ 患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観を考慮し、催眠療法のような薬物に頼らない方法で予期性悪心・嘔吐の抑制効果が得られることは、薬物による制吐療法が実施困難な場合を含め

好まれる可能性がある。一方で、催眠療法は適切な訓練を受けた者が適切に実施する必要があり、日常診療において催眠療法を実施することは困難ではないかと考えられる。

⑨コスト・資源

催眠療法に伴うコスト（人的資源やそれ以外の催眠療法に伴う費用）を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑩総括

予期性悪心・嘔吐の症状を有する患者を対象とした催眠療法の有効性を評価したランダム化比較試験はなく、非ランダム化比較試験 1 編⁹⁾と単群前後比較試験 1 編⁸⁾のみであった。催眠療法の予期性悪心・嘔吐抑制について何らかの効果が示唆されるものの、バイアスが混入している可能性が否定できなかったため、催眠療法を実施することを積極的に推奨するエビデンスは乏しいと考える。

★ヨガ

ヨガによる予期性嘔吐の抑制効果について、ランダム化比較試験 2 編^{10,13)}が抽出された。Anestin らの研究では¹³⁾、ヨガプログラムについて予期性悪心・嘔吐だけでなく抗がん薬治療中の悪心・嘔吐抑制効果と合わせて評価を試みた研究であった。しかし、予期性悪心・嘔吐の発症頻度が少なく介入群と非介入群それぞれにおける発症頻度が記述されているのみで統計的な分析は行われてない。もう 1 編のインドで行われた Raghavendra らの研究は¹⁰⁾、乳がんの術後抗がん薬治療を受ける患者を対象に、統合ヨガプログラムについて Anestin らの研究と同様に予期性悪心・嘔吐の抑制効果だけでなく、化学療法中の悪心・嘔吐抑制効果の評価も目的とした研究であった。この研究では、ヨガ介入群 28 名に対して初回化学療法開始前にインストラクターによるヨガリラクゼーション 30 分と、その後自宅練習用のオーディオカセットを使って化学療法の合間に毎日 1 時間、週 6 日（最低週 3 時間）のヨガの練習が求められた。

① 益のまとめ

予期性悪心・嘔吐抑制に関して 2 つのランダム化比較試験^{12,13)}が抽出されたが、うち 1 編¹²⁾は対照群、介入群ともに予期性悪心・嘔吐の発症頻度が少なく効果の評価が行われていなかった。ヨガの予期性悪心・嘔吐抑制効果について検討したランダム化比較試験は 1 編¹³⁾のみであり、研究者らも統合ヨガプログラムと呼ぶように単純にヨガを実施するだけでなく、瞑想やストレスへの対処などを取り入れた複合的な介入であった。こうした介入による予期性悪心・嘔吐抑制効果は示唆されたが、当該研究における対象は平均年齢 50 歳の乳がん患者であり、がん患者としては比較的若い集団であったことに留意する必要がある。

② 害のまとめ

ヨガに伴う有害事象を評価した研究は抽出されなかったため評価不能とした。

③ 患者の価値観・好み

患者のライフスタイルや価値観によってはヨガのような薬物に頼らない方法によって予期性悪心・嘔吐の抑制効果が得られることが望ましい場合もある。一方で今回の研究では、ヨガのインストラクターによる病院でのヨガの指導だけでなく、対象者に毎日自宅でヨガを1時間程度練習することを求めている。がん薬物療法を受ける患者、特に高齢の患者においては、抗がん薬治療の合間にこうしたヨガの練習を行うこと自体が負担となる可能性がある。また、ヨガを実施するにあたっては専門のインストラクターが必要であり、どの医療機関でも同様の内容を提供することが難しいと考えられた。

④ コスト・資源

ヨガに伴う人的資源や人的資源以外のコスト・資源について評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

⑤ 総括

予期性悪心・嘔吐に対するヨガに関してランダム化比較試験が2編^{10,13)}抽出されたが、ヨガの効果を評価したランダム化比較試験は1編¹⁰⁾のみであった。ヨガの効果を評価した1編¹⁰⁾では、統合ヨガプログラムにより予期性悪心・嘔吐抑制効果がある可能性が示唆された。しかし、研究で実施されていた統合ヨガプログラムは、抗がん薬治療前にヨガを実施するだけでなく、抗がん薬治療の合間に自宅での練習が必要であり、特に高齢の患者にとってはこうしたヨガを行うこと自体が大きな負担となる可能性が考えられた。本システマティックレビューでは、ヨガの有害事象やコストについて評価した研究は抽出されなかったが、専門のインストラクターが必要なことを鑑みると、現状の日常診療の中で実施することは難しいのではないかと考えられた。

【参考文献】

- 1) Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. Support Care Cancer. 1998; 6: 244-7.
- 2) Kamen C, Tejani M, Chandwani K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. Eur J Pharmacol. 2014; 722: 172-9.
- 3) Aapro MS, Kirchner V, Terrey JP. The incidence of anticipatory nausea and vomiting after repeat cycle chemotherapy: the effect of granisetron. Br J Cancer. 1994; 69: 957-60.
- 4) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al; 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 Suppl5: v232-43.
- 5) Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006; 17: 20-8.
 - 6) Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1476-80.
 - 7) Morrow GR, Asbury R, Hammon S, et al. Comparing the effectiveness of behavioral treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting when administered by oncologists, oncology nurses, and clinical psychologists. *Health Psychol.* 1992; 11: 250-6.
 - 8) Marchioro G, Azzarello G, Viviani F, et al. Hypnosis in the treatment of anticipatory nausea and vomiting in patients receiving cancer chemotherapy. *Oncology.* 2000; 59: 100-4.
 - 9) Hamdani D, Prasetyo A, Anggorowati. The effect of hypnotherapy on anticipatory nausea in head and neck cancer patients undergoing chemotherapy. *Nurse Media Journal of Nursing.* 2020; 10: 317-28.
 - 10) Raghavendra RM, Nagarathna R, Nagendra HR, et al. Effects of an integrated yoga programme on chemotherapy-induced nausea and emesis in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007; 16: 462-74.
 - 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>
 - 12) Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3240-61.
 - 13) Anestin AS, Dupuis G, Lanctôt D, et al. The Effects of the Bali Yoga Program for Breast Cancer Patients on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Results of a Partially Randomized and Blinded Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017; 22: 721-30.

VII. 制吐療法の評価と患者サポート

1. 概要

がん薬物療法を受ける患者にとって悪心・嘔吐は最も懸念する副作用の一つであり、患者の QOL を大きく低下させる要因である^{1,2)}。患者が治療の継続と QOL を保った生活を両立するためには、副作用を最小限に抑え、体調の変化に合わせて適切な対処法を理解・実践できることが大切である。第 3 版改定にあたり本章を新設し、症状の評価に関連する項目や治療中の日常生活をサポートする項目を設定した。

本章は、症状を理解するために患者報告アウトカムを用いること(→CQ12 参照)、制吐療法の効果に影響を及ぼす患者因子(→BQ11 参照)、自宅など病院外で生じた悪心・嘔吐の支援に関すること(→BQ12 参照)、悪心・嘔吐に対する患者の効果的なセルフケアを促進するために、求められる情報提供(→BQ13 参照)から構成される。

患者のがん薬物療法中の日常生活における悪心・嘔吐のコントロールについて十分なエビデンスのある研究報告が少なかったため、これらの項目は BQ として検討した。

2. 制吐療法の評価について

適切な制吐療法のためには、制吐薬使用前の悪心・嘔吐のリスク評価、使用後の適切な評価が重要である。評価の側面としては、悪心・嘔吐とも症状を発症した時期、頻度、程度および、心理的要因に関する側面を評価し、嘔吐に関しては嘔吐の量を評価することが重要である³⁾。

1) 悪心・嘔吐の評価方法

悪心・嘔吐の適切な緩和のためには、治療前のベースライン評価から治療前のベースライン評価から治療の経過を通して継続した評価を実施することが重要である⁴⁾。

適切な悪心・嘔吐の評価においては、医療従事者と患者の症状の認識は異なるという報告⁵⁾を踏まえ、医療従事者による客観的評価とともに患者の主観的評価を含めることが必要である(→CQ12 参照)。その際、患者に対して評価の目的、内容や方法についてわかりやすく説明し、悪心・嘔吐の評価への協力を求めることが重要である。説明の内容は、治療前に実施したリスク評価(→総論参照)および催吐性リスク別対応や予期性悪心・嘔吐への対応である。がん薬物療法の経過による悪心・嘔吐の評価のポイントを、CQ の推奨内容を踏まえ表 2 にまとめた。

表2 がん薬物療法の経過時期による悪心・嘔吐の評価のポイント

時期	症状の種類	評価のポイント
治療前	—	悪心・嘔吐の原因と薬物療法以外原因との鑑別（総論）。リスクアセスメントとしては、抗がん薬の催吐性リスク（総論）の悪心・嘔吐の関連因子（BQ11）の評価を行う。既治療の症状の程度、時期、屯用薬の用い方を把握し、必要時増減するための参考とする。
抗がん薬投与後 24時間以内	急性期悪 心・嘔吐	24時間以内に出現する悪心・嘔吐である（総論）。リスクアセスメント（総論、BQ11）を踏まえ評価を行う。
抗がん薬投与後 24時間以降	遅発期悪 心・嘔吐	24時間以降から1週間程度持続する悪心・嘔吐である（総論、CQ3）。一般的に高度催吐性リスク抗がん薬使用患者に生じる ¹⁾ 。患者のQOLや精神的安定、治療に対する意欲への影響があり（CQ3）、症状の程度と併せて評価を行う。
制吐薬の予防的 投与後	突出性悪 心・嘔吐	制吐薬の予防的投与を十分行っても悪心・嘔吐が発現・継続する症状である（CQ8）。評価には、悪心・嘔吐の原因の再評価を行うとともに、予防として用いる制吐薬を患者が予定通りに用いていたかを確認し、制吐薬を変更した場合はその効果について評価を行う。
治療経験のある 患者の治療前	予期性悪 心・嘔吐	がん薬物療法や放射線療法により悪心・嘔吐を経験した患者が次の治療の前に悪心・嘔吐を生じる症状である（BQ6）。評価のポイントは、既治療における悪心・嘔吐歴、精神的な要因など高リスク患者を評価し、適切な対処が必要である。初回治療時から患者に悪心・嘔吐を経験させないことが最善の策である。

2) 悪心・嘔吐の評価に用いる基準や評価方法

医療従事者と患者の認識の違いをなくすため、症状の評価には、患者および多職種の医療従事者が基準や評価票など共通のものさしを用いることが必要である。

(1)がん治療に伴う悪心・嘔吐の客観的な評価

がん治療に伴う悪心・嘔吐の客観的な評価には、有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v5.0-JCOG）が一般的に用いられている（表3）⁵⁾。

グレードが高くなるほど症状が強くなるが、評価は、治療前後の食事摂取量の変化、体重の減少、脱水や栄養状態などの生理学的な指標を用いて行われる。そのため、治療前の普段の食事習慣や治療前の栄養状態を基準となる状態として把握し、治療後の状態と比較し評価を行う。

表3 がん治療に伴う悪心・嘔吐の客観的な評価

用語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する; 内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす	死亡

出典：有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版

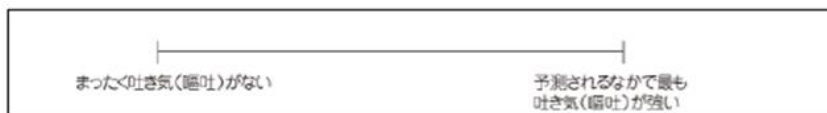
(2)患者の主観的評価

①症状の程度の評価に用いる尺度

悪心・嘔吐は、以下の方法で評価することができる。いずれの尺度も痛みの評価に頻用されることが多いが、悪心・嘔吐の評価にも用いられている。

- ・ **Visual Analogue Scale (VAS)**：症状の強さについて 100 mm の線の上に記載してもらうもので、簡便で短時間で記載可能であるが、口頭や電話での評価には用いることができない (図 1a)。VAS は、がん薬物療法の悪心进行评估する尺度として国際的にコンセンサスが得られており、global standard として推奨される尺度である^{6,7)}。
- ・ **Numerical Rating Scale (NRS)**：想像できる最悪の症状を 10、症状がない状態を 0 として、現在は何点かを答えてもらうものである⁶⁾ (図 1b)。
- ・ **Categorical Rating Scale**：4 段階の Likert Scale が使用されることが多い⁷⁾ (図 1c)。
- ・ **Face Scale**：言葉で症状の強さを表現する代わりに人間の表情で示したもので、小児で頻用され、6 段階で表した Wong-Baker Face Scale が最もよく使用されている⁸⁾ (図 1d)。

a. Visual Analogue Scale(VAS)



b. Numerical Rating Scale(NRS)



c. Categorical Rating Scale (Likert Scale など)



d. フェーススケール

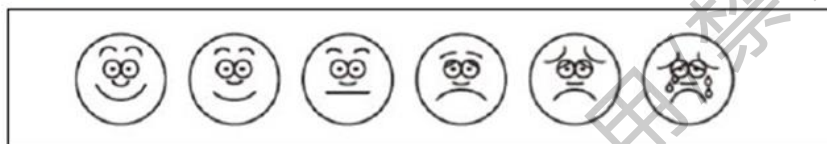


図1 悪心の主観的評価方法の例

⑫患者報告アウトカム

適切な制吐療法や患者支援を行う際には、医療従事者側の評価ではなく患者自身による評価を用いることが必要であり、患者報告アウトカム（Patient-Reported Outcomes：PRO）が活用されてきている。がん薬物療法の有害事象を患者自身が主観的に評価するツールとして PRO-CTCAE™ が開発され、日本語版も公開された⁹⁾。本尺度は、全 80 項目よりなり、「吐き気」・「嘔吐」に関する評価項目も設定されている（→CQ12 参照）。

3. 患者のセルフケアを促進するための情報提供や支援

現在、がん薬物療法の多くが外来または短期入院で行うことが可能になったため、可能な限り副作用を抑えることによって患者が発病前と同等な生活ができるようにするためには、治療導入時のみだけでなく、継続的な支援が必要である（→BQ12 参照）。

そのためには、患者が不安なく担がん生活できるよう、生活に必要な情報を適切に入手できることが重要である。そのためには医師だけではなく、多職種による医療チームが診断時から治療完遂まで患者・家族支援を行うことが必要である（→BQ13 参照）。

【参考文献】

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2022.
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>
- 2) Olsen M, LeFebvre K, Brassil K. Chemotherapy and Immunotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Oncology Nursing Society. pp293-306, 2019
- 3) Wood JM, Chapman K, Eilers J. Tools for assessing nausea, vomiting, and retching. Cancer Nurs. 2011; 34: E14-24.
- 4) Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. J Clin Oncol. 2008; 26: 3903-10.
- 5) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v5.0 JCOG). JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>
- 6) Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 Suppl 11: S240-52.
- 7) Hesketh PJ, Gralla RJ, du Bois A, et al. Methodology of antiemetic trials: response assessment, evaluation of new agents and definition of chemotherapy emetogenicity. Support Care Cancer. 1998; 6: 221-7.
- 8) Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain. 1997; 72: 95-7.
- 9) Miyaji T, Iioka Y, Kuroda Y, et al. Japanese translation and linguistic validation of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). J Patient Rep Outcomes. 2017; 1: 8.

BQ11：制吐療法の効果に影響を及ぼす患者関連リスク因子にはどのようなものがある

か？

ステートメント
制吐療法の効果を低下させる因子には、若年、女性、飲酒習慣なし、乗り物酔いや妊娠悪阻の経験がある。患者背景に応じた制吐療法の強化を検討する。
合意率：100% (22/22 名)

1) 本BQの背景

制吐療法の効果に影響を及ぼすリスク因子として、治療関連因子と患者関連因子がある。患者関連因子を有する患者では、抗がん薬の催吐性リスクに基づく制吐療法では十分な制吐効果が得られない可能性がある。

2) 解説

悪心・嘔吐の程度や制吐療法の効果は、抗がん薬の種類や投与量などの治療関連因子のみならず、患者関連因子にも影響を受ける。シスプラチン 70mg/m²以上の高度催吐性リスク抗がん薬が投与された患者 1,043 例を対象としたアプレピタントのプラセボ対照ランダム化比較試験のデータを用いた統合解析において、悪心・嘔吐を予測する患者関連因子として若年、女性、飲酒習慣なしが同定されている¹⁾。また AC 療法を受けた乳がん患者 866 例を対象としたアプレピタントのプラセボ対照ランダム化比較試験のデータを用いた統合解析では、悪心・嘔吐を予測する患者関連因子として若年、飲酒習慣なし、妊娠悪阻の経験が同定され、さらに乗り物酔いの経験が悪心を予測する患者関連因子として同定されている²⁾。本邦で実施されたパロノセトロン³⁾の治験データを用いたリスク因子解析では、高度または中等度催吐性リスク抗がん薬が投与された患者を対象とした 2 つの第Ⅱ相試験と高度催吐性リスク抗がん薬が投与された患者を対象とした第Ⅲ相試験を統合した 1,549 例より、若年、女性、飲酒習慣なしが同定されている³⁾。高度または中等度催吐性リスク抗がん薬が投与された様々ながん種の患者 1,090 例を対象に本邦で実施された観察研究におけるリスク因子解析においても若年、女性、飲酒習慣なし、乗り物酔いの経験が抽出されている⁴⁾。

リスク因子のある患者では、抗がん薬の催吐性リスクに基づく制吐療法では十分な制吐効果が得られない可能性があることから、作用機序の異なる制吐薬の追加等の制吐療法の強化の検討が必要となる。NCCN ガイドラインでは、制吐療法の選択は抗がん薬の催吐性リスクと患者のもつリスク因子に基づいて行うこととされており、リスク因子として、若年、女性、飲酒習慣なし、乗り物酔いの経験、妊娠悪阻の経験に加え、前治療コースにおける悪心・嘔吐の経験、強い不安、悪心の発現が高く予想されることが挙げられている⁵⁾。

【参考文献】

- 1) Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, et al., 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: 1171-7.
- 2) Warr DG, Street JC, Carides AD, et al. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy.

- Support Care Cancer. 2011; 19: 807-13.
- 3) Sekine I, Segawa Y, Kubota K, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. Cancer Sci. 2013; 104: 711-7.
- 4) Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al; CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol. 2015; 20: 855-65.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis. Version 2.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>

BQ12：自宅など病院外で生じた悪心・嘔吐のコントロールにあたって、求められる支

援は何か？

ステートメント
患者が自身の症状評価を適切に行い、重篤な症状や困りごとがある場合には病院へ速やかに連絡・受診できるよう支援する。自宅でも悪心・嘔吐をコントロールできるよう、救済治療薬の服用方法について指導する。
合意率：100% (19/19名)

1) 本BQの背景

近年、がん薬物療法の多くが外来で行われるようになり、患者が安全に安心して治療を受け日常生活を送れるよう、有害事象の対処について支援を行う必要がある。患者が外来治療を受けながら日常生活において悪心・嘔吐をコントロールすることについてエビデンスのある研究が乏しいため、BQを設定した。

2) 解説

がん薬物療法中に入院ではなく自宅生活している患者は増えており、病院外であっても悪心・嘔吐を含む有害事象を適切にコントロールすることは重要である。

突出性悪心・嘔吐を緩和するためには、処方された救済治療薬を指示通りに服用できているか確認するとともに、その治療効果を評価し、必要であれば個々の患者に対する適切な制吐療法を見直すことが必要である。

そのためには、悪心・嘔吐の発現状況や服薬状況などについて、患者と家族が日々の症状を患者日誌などを活用して評価を行い、その内容を医療従事者と共有することが有用である。悪心・嘔吐がいつ生じてどの程度であったか、救済治療薬の効果がどの程度であったか、どのような工夫をすると症状が緩和されたかなどについて、医療従事者と患者・家

族で共有することによって、患者・家族のセルフケア能力を高めることができる。また、対処困難な症状に対して医療従事者に相談する場合にも、相互で適切に情報共有することができる。

医療従事者が患者のつらい症状を適切に理解するためには、医療従事者による評価ではなく患者による評価が重要である。患者自身が有害事象の程度を主観的に評価できる尺度として、PRO-CTCAE™（有害事象共通用語規準日本語訳 JCOG 版）が開発された¹⁾。このような患者自身による評価尺度を活用することで、副作用評価における医療従事者・患者間の認識の乖離²⁾が最小化され、より患者の苦痛症状軽減に寄与できる可能性がある。

抗がん薬治療に伴う悪心・嘔吐の評価は、外来患者は来院ごとに、入院患者は24時間毎に評価することが推奨されている³⁾。さらに、適切な症状緩和のためには、治療前のベースライン評価から治療の経過を通して継続した評価を実施することが推奨されており、評価の時期として NCCN ガイドライン 2022⁴⁾では、少なくとも高度催吐性リスク抗がん薬最終投与後3日間、中等度催吐性リスクがん薬物療法薬では投与後2日間は注意が必要としている。一方で、高度・中等度催吐性リスクがん薬物療法薬による悪心・嘔吐は、投与開始から1週間程度と長期間遷延することも報告されており⁵⁾、患者の症状評価の際には十分な情報収集が必要である。医療従事者は患者に、いつ、どの程度悪心・嘔吐症状が出る可能性があるのか、いつ頃には症状が落ち着くのかといった見通しを伝えるとともに、症状が出た場合の対処法について患者が理解できるよう説明する必要がある。

患者ケアの視点として、食事や生活習慣に関することは重要である。悪心・嘔吐がある場合には、常温のものを少しずつ食べる、自分が食べられる物を食べるなど食事の摂り方の工夫、嗅覚が悪心や食欲低下を誘発している場合には、匂いが強い食物を避ける、匂いがこもらないように部屋の空気を入れ替えるなどの環境調整、消化管を圧迫しないようゆったりした着衣を身につけるなど⁶⁾生活上でその患者が取り入れられる工夫について患者・家族と検討することが有用である。

体調不良時には速やかに医療従事者に連絡することが重要であるが、患者にとって、いつ、どんなときに病院を受診しなければならないのか、その判断に迷うことは少なくないと考えられる。そのため、医療従事者は患者・家族に対して、どのような症状があるときにはすぐに医療機関を受診すべきかを前もって説明しておく必要がある。例えば、救済治療薬を使用しても悪心・嘔吐が続いたり、水分摂取ができないなど重篤な症状がある場合にはすぐに受診できるよう、緊急時の連絡先を伝えておくことが必要である。必要に応じて、治療を受けている病院以外の地域医療機関や介護サービス等とも情報共有や連携を行うなどの支援体制を整備することが必要である。

がん薬物療法は長期に行われることも多いため、患者がセルフケアできるように医療従事者が指導するとともに、抗がん薬治療導入期だけでなく継続的にタイムリーな患者支援を継続できる体制構築が望まれる。

【参考文献】

- 1) Miyaji T, Iioka Y, Kuroda Y, et al. Japanese translation and linguistic validation of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). J Patient Rep Outcomes. 2017; 1: 8.
- 2) Vidall C, Fernández-Ortega P, Cortinovis D, et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. Support Care Cancer. 2015; 23: 3297-305.
- 3) Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. J Clin Oncol. 2008; 26: 3903-10.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2022,
- 5) Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol. 2015; 20: 855-65.
- 6) Olsen M, LeFebvre K, Brassil K. Chemotherapy and Immunotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Oncology Nursing society. pp 293-306, 2019

BQ13：悪心・嘔吐に対する患者の効果的なセルフケアを促進するために、求められる

情報提供や支援は何か？

ステートメント
看護師、薬剤師等の医療チームは、医師からの説明に加え、予測される悪心・嘔吐の程度、発現時期、持続期間、生活への影響、制吐薬の種類や服用方法やその副作用、緊急時の連絡方法、生活の工夫など、治療前から継続した情報提供と支援を行う。患者が必要時に確認できるような教育資材等を活用しながら、個別性をふまえて対応する。
合意率：100% (19/19名)

1) 本BQの背景

がん薬物療法を受ける患者が、可能な限り QOL を維持しながら治療を継続するためには、自身の受けるがん薬物療法の悪心・嘔吐リスクや発現様式を理解する、処方通りに制吐薬を服用する、食事の工夫等により体調を維持するなどのセルフケアを実施できることが重要である。本 BQ では、患者の効果的なセルフケアを促進するために、医療従事者が提供する適切な情報提供と支援方法について解説する。

2) 解説

本 Question は、当初 CQ として、がん薬物療法を受ける患者を対象に、通常の治療前説明に加えて治療中の詳細な情報提供および各種支援を行う場合と通常の治療前説明を行う場合を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「QOL」「コスト(人的資源)」の 4 項目をアウトカムとして設定して、システマティックレビューを試みた。文献検索の結果、PubMed163 編、Cochrane42 編、CINAHL282 編、医中誌 64 編が抽出され、これにハンドサーチ 2 編を加えた計 553 編がスクリーニング対象となった。2 回のスクリーニングを経て抽出された 19 編がシステマティックレビューの対象となったが、対照群に設定された通常のケアの内容がさまざまであったこと、また、介入群に行われた情報提供や支援の時期や実施者、介入内容や提供方法が多様であり、研究結果を統合することが困難であったことから、BQ に転換した。

がん薬物療法を受ける患者の悪心・嘔吐をコントロールしながら治療を継続するためには、医療従事者が適切な支持療法を行うことに加えて、患者が体調や生活を維持するためのセルフケアを行うことが重要である。患者のもつ知識はセルフケア行動と関連することが報告されており¹⁾、セルフケアを促進するためには、適切な情報提供とそれを実行するための支援が求められる。

がん薬物療法開始前には、治療に伴う有害事象とその対処方法を中心とした情報提供が行われている。悪心・嘔吐のコントロールには処方通りに制吐薬を服用することが必要²⁾である。提供すべき重要な情報の一つは、患者に投与される抗がん薬の催吐性リスクと、制吐薬の服用についてである。特に、突出性悪心・嘔吐のコントロールには、患者が救済治療の制吐薬を服用するかどうかの判断が影響する。軽度な悪心であれば救済治療薬の服用を好まない患者もいるが、悪心を経験することがその後の治療コースにおける予期性悪心・嘔吐につながる可能性もある。そのため、患者に救済治療薬の重要性を伝え、悪心がある場合は確実に服用することを患者が十分納得できるように治療開始前から説明しておく必要がある。また、制吐薬の副作用としてそれ自体が悪心の誘因になる便秘等を引き起こすことがあるため、副作用情報と対処方法も併せて説明しておくことが必要である。

制吐薬の情報以外にも、予測される悪心・嘔吐の程度、発現時期、持続期間、生活への影響等は説明しておくべきである。これらの情報により、患者は先の見通しを立てられるようになり、心理的にもまた生活を維持するうえでも準備することができると考えられる。併せて、悪心・嘔吐により制吐薬を処方通りに服用できないなど、医療機関に連絡すべき症状や困りごとが生じた際の連絡方法を伝えておくことで、症状の重篤化の予防や早期の対応につなげることができる。

悪心・嘔吐やそれが誘因となる食欲不振に対しては、いくつかの工夫についての情報を伝えることで、改善する可能性がある。例えば、胃の内容物をあまり多くしないよう、1 回の食事量を少なくして食事回数を増やす、少量でもカロリーや栄養を摂ることができる食品や調理法を選択する、食事の温度を室温程度にするなどして悪心の誘発を避ける³⁾。

初めてがん薬物療法を受ける患者は悪心・嘔吐に対するこういった生活の工夫を知らない場合もあるため、このような情報を伝えておくことで、患者が少しでも食事摂取ができる可能性がある。食事以外にも、仕事や家事など、今までは行えていたことが悪心・嘔吐により難しくなる場合がある。生活状況や社会的役割などは患者により異なるため、個々の状況に合わせたセルフケアの工夫を医療従事者が患者・家族とともに考えることは重要である。

パンフレット等の患者が後から何度でも確認できるような資材は、口頭での説明よりも患者の理解を深め、自宅などすぐに医療従事者とアクセスできない場合にも患者が活用できるため、教育資材として提供することが望ましい。また、患者日誌等の活用は自宅での症状等、患者が自身の症状評価をした内容を医療従事者が確認できるだけでなく、医療従事者と患者間での情報共有やコミュニケーション促進効果も期待できる。患者の頑張りや工夫を認めるといったポジティブなフィードバックを行って患者がセルフケアを継続できるよう支援することが重要である。

効果的な情報提供や支援の方法として、がん専門看護師等からの計画された教育プログラムの提供^{4,5)}、通常診療にプラスした薬剤師や栄養士の支援⁶⁻⁸⁾、モバイル機器やSNSを用いた支援⁸⁾などが検討されているが、どの方法が良いかは主に患者の好みによる⁹⁾ともいわれており、個々の患者に応じた方法を考慮する必要がある。

情報提供の際には、患者のヘルスリテラシーを考慮する¹⁰⁾。患者のヘルスリテラシーや患者個々の状況に応じて必要な情報を提供することは、定型的な情報提供よりも効果的なものとなる可能性がある。また、一方的な情報提供だけでなく、心理的支援も行って患者の自己効力感を高めることも、悪心・嘔吐に関するセルフケア行動を強化する¹¹⁾といわれている。個別性の高い患者の状況に応じた支援のためには、医師だけでなく、看護師、薬剤師、栄養士ら多職種がチームを組み、それぞれの専門性を活かして患者に多角的に関わることが必要であり、がん薬物療法導入期だけでなく、治療期間中、継続的に支援することが求められる。

【参考文献】

- 1) Prutipinyo C, Maikew K, Sirichotiratana N. Self-care behaviours of chemotherapy patients. J Med Assoc Thai. 2012; 95 Suppl 6: S30-7.
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients. Nausea and Vomiting. Version 1.2016.
<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nausea-patient.pdf>
- 3) Olsen M, LeFebvre K, Brassil K. Chemotherapy and Immunotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Oncology Nursing Society. pp 293-306, 2019.
- 4) Riese C, Weiß B, Borges U Jr, et al. Effectiveness of a standardized patient education program on therapy-related side effects and unplanned therapy interruptions in oral cancer

- therapy: a cluster-randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2017; 25: 3475-83.
- 5) Mollaoğlu M, Erdoğan G. Effect on symptom control of structured information given to patients receiving chemotherapy. Eur J Oncol Nurs. 2014; 18: 78-84.
 - 6) Liekweg A, Westfeld M, Braun M, et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. Support Care Cancer. 2012; 20: 2669-77.
 - 7) Najafi S, Haghghat S, Raji Lahiji M, et al. Randomized Study of the Effect of Dietary Counseling During Adjuvant Chemotherapy on Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, and Quality of Life in Patients With Breast Cancer. Nutr Cancer. 2019; 71: 575-84.
 - 8) Rico TM, Dos Santos Machado K, et al. Use of Text Messaging (SMS) for the Management of Side Effects in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Treatment: a Randomized Controlled Trial. J Med Syst. 2020; 44: 193.
 - 9) Valenti RB. Chemotherapy education for patients with cancer: a literature review. Clin J Oncol Nurs. 2014; 18: 637-40.
 - 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2022.
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>
 - 11) Lou Y, Yates P, McCarthy A, et al. Self-management of chemotherapy-related nausea and vomiting: a cross-sectional survey of Chinese cancer patients. Cancer Nurs. 2014; 37: 126-38.

CQ12：悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることは推奨されるか？

推 奨
悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることを強く推奨する。
推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：B(中) 合意率：100% (22/22名)

《解説》

患者報告アウトカム（PRO: Patient reported outcome）とは、患者自身が副作用の程度を判定する評価方法である。評価に医療従事者は介在しないため、患者自身が感じたままに評価した症状とその程度を治療担当者へ直接伝えることができる。

個々の患者に対する診療時間は限られており、患者-医療従事者間の情報格差、権威勾配も存在する。これらにより患者から担当医に限られた情報のみが伝達されるため、問診、診察のみでは副作用の把握は不十分になりがちである。患者の副作用の内容と程度を的確に医療従事者が把握するために、PROを用いることを強く推奨する。

PROには紙媒体で記載する患者日誌や診察前の質問票などと、電子媒体で行う ePRO

(患者報告アウトカム電子システム)もある。近年普及しつつあるモバイル端末を用いる ePRO では、症状が発生した時点で報告が可能であることが特徴である。紙媒体、電子媒体にかかわらず、医療従事者は PRO から得られた情報をもとに適切な対応を行うべきである。

システマティックレビューの過程で評価したランダム化比較試験は、電話自動応答システム^{1,2)}あるいは ePRO³⁾が用いられ、その症状に応じて医療従事者が患者に介入する方法を採用していた。その多くが自宅など医療施設外で経時的に症状を報告し、症状が重篤な場合にはその都度医療従事者が対応していた。その結果、QOLのみならず全生存期間を改善した研究⁴⁾も報告されている。一方、紙媒体による質問票を用いたランダム化比較試験はなかった。

このように、PRO を用いて医療従事者が抗がん薬治療の副作用に対して迅速に対応する方法は、現時点で日本には普及・実装されていない。また医療環境が海外と日本では異なるため、日本からのエビデンスを構築していく必要がある。

ePRO の収集と即応のシステムが日本に実装されるまでは、各施設で実施可能な PRO を用いるべきである。

1) 本 CQ の背景

がん薬物療法において最も発生が懸念され不安視される有害事象の一つが悪心・嘔吐である⁵⁾。がん薬物療法による悪心、嘔吐は患者の身体的・心理的負担となり、日常生活に大きく影響するため、適切な評価と効果的な治療ががん薬物療法の遂行に不可欠である。

外来がん薬物療法の普及によって、治療期間の大半を自宅で過ごすことが一般的になった。入院がん薬物療法であれば「今・ここで」の症状モニタリングが可能であるが、外来がん薬物療法においては「過去・あの場所」で生じた患者の症状をどのように収集・評価し、その後の治療において有害事象を可能な限り軽減できるのかが大きな課題となっている。

通常診療では患者による症状伝達がうまくいかない構造的な要因が存在することがある。悪心・嘔吐の程度を患者ではなく医療従事者が評価すると、過小/過大評価といったバイアスが発生しうる。そのため、患者が「過去・あの場所」で経験した悪心・嘔吐の症状を十分に医療従事者へ報告することは困難で、報告されたとしても患者が感じた通りに医療従事者が迅速・確実に評価することが難しいことがある。

妥当性が検証された PRO を用いて患者自身が評価、報告することによって、医療従事者は患者の症状を適切に評価することができる。さらにモバイル端末を用いた ePRO であれば、病院外でも「今・ここで」の症状モニタリングが可能である。

このような背景のもと、抗がん薬による悪心・嘔吐の評価に PRO を用いることが推奨されるかどうかを CQ に設定し、システマティックレビューを行った。

2) アウトカムの設定

本 CQ では、がん薬物療法を受ける患者を対象に、患者報告アウトカムを用いた評価を行う場合と行わない場合を比較した際の「嘔吐抑制」「悪心抑制」「QOL」「コスト(人的資源)」の4項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。悪心、嘔吐は間接的ではあるが QOL に強く影響すると判断し、QOL をアウトカムとした文献検索も行った。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 211 編、Cochrane 161 編、CINAHL 178 編、医中誌 115 編が抽出され、これにハンドサーチ 1 編を加えた計 666 編がスクリーニング対象となり、2 回のスクリーニングを経て抽出された 3 編がシステマティックレビューの対象となった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1)嘔吐抑制(益)、悪心抑制 (益)

ランダム化比較試験が 2 編^{1,2)} 抽出された。2 編とも単一のアウトカムとして悪心抑制、嘔吐抑制を評価していた。そのため 今回のシステマティックレビューとしても悪心と嘔吐を分けず、単一のアウトカムとして記載した。

一編¹⁾は患者報告を用いた評価を行い、報告された症状が重ければ医療従事者側へ通知する群と、患者報告のみの群の比較であった。悪心・嘔吐を含む種々の症状の強さ、生活への支障について両群で差がなかった。しかし、介入群で強い症状が発生したとしても医療従事者は連絡を受けるだけであり、結果として介入群で患者への対応を迅速に行わない試験デザインであった。ここを改善点として同じグループが再度行った試験がもう一編の研究²⁾である。両群とも患者報告を用いた評価を行い、症状を自己管理する患者教育と医療従事者による電話でのフォローアップ有無の比較が行われ、悪心・嘔吐スコアの重症度が介入群で低いという結果であった。

両ランダム化比較試験で明確に試験治療群の介入の内容が変更されているため均質な研究とはみなし難く、メタアナリシスは行わなかった。いずれのランダム化比較試験にもコンシールメント、盲検化等のバイアスリスク、介入の非直接性の問題があった。エビデンスの強さは中と評価された。

エビデンスの強さ：B(中)

(2)QOL(益)

ランダム化比較試験が 1 編抽出された³⁾。WEB ベースの ePRO を行う群と通常のケアの群にランダム化された。ePRO 群で QOL 改善のあった患者が多く、悪化のあった患者が少なかった。中程度のコンシールメント、盲検化等のバイアスリスクの問題があった。エ

ビデンスの強さは弱と評価された。

エビデンスの強さ：C(弱)

(3)コスト(人的資源)(害)

コストを評価した研究は抽出されなかったため、評価不能とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1)益のまとめ

バイアスリスクと非直接性の問題があること、QOLについて評価したランダム化比較試験が1編しかないことには注意が必要だが、患者報告を用いた評価を行うことにより患者に益がもたらされる根拠は存在すると考えられる。

(2)害のまとめ

害を評価した研究は抽出されなかったため、評価不能であった。

(3)患者の価値観・好み

医療従事者と患者の関係における時間的、情動的な制限と権威勾配があり、それらの不利な条件下で自らの症状とその影響を伝える労力は患者にとって過剰な負担である。そのため、PROへの期待は患者にとって大きいものがある。

(4)コスト・資源

コストを評価した研究は抽出されなかったため、評価不能である。

(5)総括

PROを用いることにより悪心・嘔吐の抑制、QOLの改善が得られるとする根拠は存在するが、エビデンスの強さは高くなかった。システマティックレビューに採択されたランダム化比較試験は医療制度・医療文化の異なる米国での研究であり、その結果を本邦に適用するには慎重な検討が必要である。しかし、悪心・嘔吐を可能な限り軽減するために患者の主観的評価を反映したPROを診療に用いることが患者にとって有益であることは明らかである。そのような観点から、また一定の根拠があるため、悪心・嘔吐の評価にPROを用いることを強く推奨するとともに、本邦においてもPROの有用性を検証する研究が行われることが望まれる。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

推奨決定会議に参加した改訂WG委員は22名(医師15名、看護師3名、薬剤師2名、患者代表2名)であった。

投票時は、本ガイドラインの COI 管理方針に基づいて各委員が自己申告を行い、本 CQ においては COI による推奨決定への深刻な影響はないと判断された。

システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることを強く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、22 名中 22 名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

全生存期間、QOL をアウトカムとした ePRO の有用性を検証するランダム化比較試験〔PRO-MOTE 試験 (UMIN000042447)〕が本邦で進行中であり、結果が待たれる。

【参考文献】

- 1) Mooney KH, Beck SL, Friedman RH, et al. Automated monitoring of symptoms during ambulatory chemotherapy and oncology providers' use of the information: a randomized controlled clinical trial. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 2343-50.
- 2) Mooney KH, Beck SL, Wong B, et al. Automated home monitoring and management of patient-reported symptoms during chemotherapy: results of the symptom care at home RCT. *Cancer Med*. 2017; 6: 537-46.
- 3) Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 557-65.
- 4) Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017; 318: 197-8.
- 5) Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester Cancer Center--Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer*. 2004; 101: 851-7.

VIII. 制吐療法の医療経済評価

1. 背景

新規薬剤、治療法の登場で治療成績が目覚ましい向上がある一方、経済毒性(Financial Toxicity)¹⁾と称される患者に対する経済的負担が増している。医療費の高騰を受け、社会全体としても医療の持続可能性について議論が行われている。

制吐薬においても新規薬剤の開発が進み、治療成績が向上している一方、薬剤費の高騰により患者個人、社会全体の負担も増加している。このことが制吐薬に関しても医療経済評価が求められている所以である。

医療経済評価には誰の視点からの費用負担なのかを意識することの重要性が指摘されている²⁾。医療経済評価には、患者個人の視点(individual perspective)と、社会集団としての視点(population perspective)の二つの区別が明確になされるべきである。患者個人の視点でいうと、主な費用はその制吐効果に対する支払いであり、そのバランスによって論ぜられるべきということになる。一方、社会集団としての視点からの医療経済評価は臨床試験をもとに検討される。これは医療技術を評価してその技術あるいは薬物を国として認可すべきかの検討、あるいは保険収載時や収載後に薬価を決定する資料とするためであることが多い。その際に計算される費用は、社会が投入する資源の量であり、個々の患者が負担する費用ではない。

社会集団の視点から行われた経済評価の結果を患者個人に単純に当てはめることはできない。公的医療保険の仕組みによって、患者個人が負担する費用と、社会全体が負担する費用には乖離があるからである。さらに、包括支払いなどの制度が加味されると患者の負担を医療提供側が肩代わりするということもあり得るために、その検討は複雑になる。

治療によって得られる効果・利益は患者個人が中心であり、診療ガイドラインは通常個人としての患者アウトカムの最大化を目指すのが通例である。その意味で診療ガイドラインは個人の視点でつくられるといえる。対して、医療経済評価は多くが社会集団の視点でなされるため、その結果を個人の視点のガイドライン推奨にそのまま反映させることはできない。

医療の持続性の観点から制吐療法においても医療経済評価は必要であるが、前述のように検討に際して克服すべき課題は多い。今後の議論に資するため、本ガイドラインでは「制吐療法選択時に費用対効果を考慮することが推奨されるか」という CQ を立て、システマティックレビューを行った。

2. システマティックレビューの結果

定式化された文献検索の手順に従って、費用対効果を考慮した場合としなかった場合を

比較したランダム化比較試験を検索した。直接的にそのような比較をしている報告は抽出されなかったが、制吐療法自体の費用対効果を検討した研究は多数あり、制吐療法の費用対効果自体は研究課題として重要な問題であることが反映されていると考えられた。

3. 制吐薬の費用の評価

各制吐薬の薬価は大きく異なり、非常に高額のものがあることから、費用が注目されるのは自然な流れといえる。それだけ「がん薬物療法における制吐」という課題が重要であるといえる。この課題の検討には個人の視点によって、個人の負担する費用と効果を比較する解析が必要になるが、文献検索ではそのような研究は存在しなかった。もし、そのような研究があったとしても、本邦の医療保険制度では、患者によって負担割合が異なること、高額療養費制度によって月ごとに負担限度額が決められていることにより、患者ごとまた月の中での使用時期や他の診療費用との兼ね合いによって負担が異なるため、検討による知見を一般化することは困難であると考えられた。

4. 個別性を考慮した制吐薬の費用

臨床現場において、個々の患者の状況に合わせて制吐薬を使用する場合に費用を考慮すべきかは、研究として行われる経済評価の結果には当てはまらない。むしろ個々の患者に対する費用負担は、経済毒性として、患者に必要ながん医療を提供する際の避けられない有害事象の一つである。

単に薬剤費の低減という意味では後発品の活用は一つの方策であるが、費用負担の捉え方は個々の患者で異なり、実際の負担額もまた、適用される医療保険や生活状況によって忍容性は異なる。医療従事者は個々の患者の制吐薬使用の必要性とともに費用負担も考慮し、医療機関あるいは社会が負担する費用を考慮して医療を提供すべきである。

5. 今後の研究課題

以上より、費用考慮の有無を直接比較する研究は成立しないと考えられたが、特定の費用推定法などが提案された場合に従来の費用考慮のみとの比較は成り立つため、今後の研究が望まれる。

さらに、不要な薬を使わないことが患者の心理的負担の軽減や副作用リスク低減につながると考えられることから、どのような患者・状況において、標準的な予防的制吐療法の中で一部の制吐薬が省略可能か、といった課題を解決するような研究も今後望まれる。例えば、1 コース目に標準的な多剤併用の予防的制吐療法を行ったが全く悪心が生じなかった患者には、2 コース目から制吐薬を一部減らせるか、悪心・嘔吐リスクの低い患者（高

齢の男性、飲酒習慣なし、など) に対して制吐薬を減らせるか、といった研究を行うことが今後必要になると考えられる。

【参考文献】

- 1) Zafar SY, Abernethy AP. Financial toxicity, Part I: a new name for a growing problem. *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27: 80-1, 149.
- 2) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 第 5 章医療経済評価. https://minds.jcqh.or.jp/docs/various/manual_2020/ver3_0/pdf/chap5_manual_2020_ver3_0.pdf. Last accessed on 10/31, 2022.

パブリックコメント用/禁複製

附録

1. 制吐薬の特徴的な副作用、併用禁忌・注意薬、投与禁忌・慎重投与患者

5-HT ₃ 受容体拮抗薬		
オンダンセトロン, グラニセトロン, パロノセトロン		
主な副作用	精神神経	頭痛、めまい
	消化器	便秘
発現頻度は低いが重大な副作用	免疫	ショック, アナフィラキシー
	循環器	QT 延長
併用禁忌・注意薬	選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)、MAO 阻害剤など。	
投与禁忌・慎重投与患者	消化管通過障害の症状のある患者。	

NK ₁ 受容体拮抗薬		
アプレピタント, ホスアプレピタント, ホスネツピタント		
主な副作用	精神神経	頭痛
	消化器	便秘
	呼吸器	しゃっくり
	注射部位 (末梢静脈内投与時)	疼痛、そう痒、紅斑、硬結、腫脹
発現頻度は低いが重大な副作用	皮膚	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)
	消化器	穿孔性十二指腸潰瘍
	免疫	アナフィラキシー
併用禁忌・注意薬	ピモジド、CYP3A4 を阻害する薬剤 (イトラコナゾール、エリスロマイシン等)、CYP3A4 を誘導する薬剤 (カルバマゼピン、リファンピシン等)、CYP3A4 で代謝される薬剤 (デキサメタゾン、メチルプレドニゾン等)、CYP2C9 で代謝される薬剤(ワルファリン、フェニトイン等)など。	
投与禁忌・慎重投与患者	肝機能障害のある患者。	

副腎皮質ステロイド		
デキサメタゾン		
主な副作用	代謝	高血糖
	免疫	誘発感染症、感染症の増悪
	筋・骨格	骨粗鬆症、筋肉痛、関節痛
	循環器	血栓塞栓症
	消化器	便秘、下痢、口渇、食欲亢進、急性胃粘膜障害
	代謝	満月様顔貌、脂肪肝
	皮膚	ざ瘡、顔面紅斑、発汗異常
	精神神経	不眠、うつ状態、多幸症、頭痛
発現頻度は低いが重大な副作用	内分泌	副腎不全
併用禁忌・注意薬	CYP3A4 で代謝される薬剤（イマチニブ等）、CYP3A4 を誘導する薬剤（カルバマゼピン、リファンピシン等）、CYP2C9 で代謝される薬剤（ワルファリン、フェニトイン等）、糖尿病用薬、アスピリン、利尿薬等。	
投与禁忌・慎重投与患者	糖尿病、感染症、消化性潰瘍、精神科疾患、白内障、緑内障、血栓症がある患者。	

多受容体作用抗精神病薬（MARTA: multi-acting receptor targeted antipsychotics）		
オランザピン		
主な副作用	精神神経	傾眠、鎮静、めまい
	消化器	便秘、食欲亢進、口渇
	代謝	トリグリセリド上昇
	その他	体重増加
発現頻度は低いが重大な副作用	精神神経	痙攣、振戦、アカシジア
	代謝	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス
	循環器	起立性低血圧、深部静脈血栓症、QT 延長
	免疫	薬剤性過敏症症候群、悪性症候群
併用禁忌・注意薬	ドパミン受容体拮抗薬、ドパミン作動薬、中枢神経抑制剤、抗コリン薬、シプロフロキサシン、カルバマゼピン、オメプラゾール、リファンピシン、アルコール、喫煙など。	
投与禁忌・慎重投与患者	糖尿病、糖尿病の危険因子、閉塞隅角緑内障、痙攣性疾患のある患者。高齢者。	

フェノチアジン系（ドパミン受容体拮抗薬）		
メトクロプラミド、プロクロルペラジン		
主な副作用	精神神経	ジストニア（頸・顔部の攣縮、眼球回転発作、眼瞼痙攣等）焦燥感、ジスキネジア（口周囲、四肢等の不随意運動等）、パーキンソン症候群（手指振戦、筋硬直、流涎等）
発現頻度は低いが重大な副作用	免疫	悪性症候群
	循環器（プロクロルペラジン）	深部静脈血栓症、QT 延長
併用禁忌・注意薬	中枢神経抑制剤、アドレナリン、降圧剤、抗コリン剤、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ベンザミド系薬剤、リチウム、ドパミン拮抗薬、ドパミン作動薬、アルコールなど。	
投与禁忌・慎重投与患者 （メトクロプラミド）	褐色細胞腫の疑いのある患者、消化管に出血、穿孔又は器質的閉塞のある患者。	

ベンゾジアゼピン系		
ロラゼパム、アルプラゾラム		
主な副作用	精神神経	眠気、めまい、注意力・集中力低下、依存性、離脱症状
	循環器	血圧低下
	骨格筋	脱力感、倦怠感、筋緊張低下症状
併用禁忌・注意薬	中枢神経抑制剤、カルバマゼピン、リトナビル、イトラコナゾール、シメチジン、カルバマゼピン、イミプラミン、プレガバリン、リファンピシン、バルプロ酸、アルコールなど。	
投与禁忌・慎重投与患者	急性閉塞隅角緑内障、重症筋無力症のある患者。	

2. リスク分類からみた臓器がん別のレジメナー覧

作成中

パブリックコメント用/禁複製

3. 各 Question の投票結果内訳

Question 情報						投票参加者			行うことを強く推奨する／承認する		行うことを弱く推奨する／承認しない		行わないことを強く推奨する		行わないことを弱く推奨する	
Question No	Questions	推奨(CQ)／ステートメント(BQ・FQ)	推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率	投票人数	棄権	棄権者	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
BQ1	高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、オランザピン、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの4剤を用いた制吐療法を行う。オランザピン併用困難な場合は、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤を用いた制吐療法を行う。	—	—	100%	24	1	安部正和	24	100%	0	0%				
BQ2	高度催吐性リスク抗がん薬に対する5-HT ₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮すべき点は何か？	高度催吐性リスク抗がん薬に対しては、グラニセトロンなどの第1世代と第2世代のパロノセトロンはほぼ同等であるが、遅発期の制吐効果はパロノセトロンの方が良好な傾向である。また、デキサメタゾン投与期間を短縮する場合、あるいはオランザピン併用が困難な場合、パロノセトロンが優先される。	—	—	100%	24	0		24	100%	0	0%				
BQ3	中等度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬による急性期の悪心・嘔吐に対しては、5-HT ₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンを併用する。カルボプラチン等の催吐性が高い抗がん薬においては症状に応じてNK ₁ 受容体拮抗薬を加えた3剤を併用する。	—	—	100%	24	1	西村潤一	24	100%	0	0%				
BQ4	中等度催吐性リスク抗がん薬に対する5-HT ₃ 受容体拮抗薬の選択において考慮すべき点は何か？	中等度催吐性リスク抗がん薬に対しては、第2世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンとデキサメタゾンを併用した制吐療法を行うが、NK ₁ 受容体拮抗薬を追加する場合には第1世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬の投与を考慮してもよい。	—	—	100%	24	0		24	100%	0	0%				
BQ5	軽度、最小度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	軽度催吐性リスク抗がん薬に対する予防的制吐療法について、明確な根拠はないが、実臨床ではデキサメタゾンや5-HT ₃ 受容体拮抗薬等が広く投与されている。最小度催吐性リスク抗がん薬に対しては、予防的制吐療法は行われない。	—	—	100%	25	0		25	100%	0	0%				
CQ1	高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与は推奨されるか？	高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、オランザピンの追加投与を強く推奨する。	1	B	95.65%	23	1	安部正和	22	95.65%	1	4.35%	0	0%	0	0%
CQ2	高度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？	高度催吐性リスク抗がん薬のうち、AC療法においては、悪心・嘔吐予防としてデキサメタゾン投与期間を1日に短縮することを弱く推奨する。	2	B	95.45%	22	1	中島貴子	0	0%	21	95.45%	0	0%	1	4.55%
CQ3	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬の投与は推奨されるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬のうち、カルボプラチンによる治療においては、悪心・嘔吐予防としてNK ₁ 受容体拮抗薬投与を強く推奨する。	1	A	100%	22	1	西村潤一	22	100%	0	0%	0	0%	0	0%

CQ4	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬+NK ₁ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン（3剤併用療法）へのオランザピンの追加投与は推奨されるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、3剤併用療法へのオランザピンの追加投与を弱く推奨する。	2	C	87.50%	24	1	西村潤一	0	0%	21	87.5%	0	0%	3	12.5%
CQ5	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン（2剤併用療法）へのオランザピンの追加投与は推奨されるか？	推奨なし	Not Graded	C	54.17%	24	0		0	0%	11	45.83%	0	0%	13	54.17%
					58.33%	24	0		0	0%	9	37.5%	1	4.17%	14	58.33%
CQ6	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？	中等度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬にパロノセトロンを投与する場合には、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することを強く推奨する。	1	B	90.48%	21	2	沖田憲司・中島貴子	19	90.48%	2	9.52%	0	0%	0	0%
CQ7	(R-)CHOP療法による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬の投与を省略することは推奨されるか？	(R-)CHOP療法による悪心・嘔吐予防として、NK ₁ 受容体拮抗薬を省略しないことを弱く推奨する。	2	C	91.67%	24	0		0	0%	2	8.33%	0	0%	22	91.67%
FQ1	軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐の予防として、5-HT ₃ 受容体拮抗薬の投与は推奨されるか？	軽度催吐性リスク抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、明確な根拠はないが、実臨床ではデキサメタゾン、5-HT ₃ 受容体拮抗薬が広く投与されている。	—	—	100%	22	0		22	100%	0	0%				
BQ6	予期性(条件付けられた)悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	がん薬物療法による急性期・遅発期悪心・嘔吐の完全制御により、患者に悪心・嘔吐を経験させないことが最善の対策である。予期性悪心・嘔吐が生じた場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を投与する。	—	—	100%	25	0		25	100%	0	0%				
BQ7	放射線治療による悪心・嘔吐に対する制吐療法にはどのようなものがあるか？	放射線照射部位によってリスク分類を行い、リスクに応じた制吐療法を行う。高リスク（全身照射）では、予防的に5-HT ₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを投与する。中等度（上腹部への照射、全脳全脊髄照射）では、予防的に5-HT ₃ 受容体拮抗薬を投与する。デキサメタゾンを併用してもよい。	—	—	100%	24	0		24	100%	0	0%				
CQ8	突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与は推奨されるか？	突出性悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミド投与を弱く推奨する。	2	B	95.83%	24	0		0	0%	23	95.83%	0	0%	1	4.17%
CQ9	殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法は推奨されるか？	殺細胞性抗がん薬の静脈内投与を連日受ける患者に対して、連日制吐療法を行うことを強く推奨する。	1	D	95.83%	24	0		23	95.83%	1	4.17%	0	0%	0	0%
FQ2	経口抗がん薬による悪心・嘔吐の予防として、制吐薬の投与は推奨されるか？	経口抗がん薬による悪心・嘔吐予防として、制吐薬の投与を推奨できる根拠はない。救済治療薬の処方と適切な休薬・減量による対応を行う。	—	—	100%	22	0		22	100%	0	0%				
FQ3	悪心・嘔吐の予防としてオランザピンを投与しても突出性悪心・嘔吐をきたした場合、オランザピンの追加投与は推奨されるか？	突出性悪心・嘔吐に対して、オランザピン投与後のオランザピン追加投与を推奨できる根拠はない。オランザピン以外の制吐薬を投与する。	—	—	100%	22	0		22	100%	0	0%				

BQ8	制吐薬の投与経路選択において考慮すべき点は何か？	5-HT ₃ 受容体拮抗薬とNK ₁ 受容体拮抗薬による悪心・嘔吐の抑制効果と全身作用に基づく副作用は、承認用法・用量において静脈内投与と経口投与による差はなく、投与経路は患者の状況に応じて判断する。	—	—	79.17%	19	0		19	100%	0	0%				
BQ9	制吐薬の注意すべき副作用にはどのようなものがあるか？	5-HT ₃ 受容体拮抗薬とNK ₁ 受容体拮抗薬では便秘や頭痛、ホスアプレピタントでは末梢静脈内投与にて注射部位障害が認められる。オランザピンでは眠気やめまい、デキサメタゾンでは不眠や一過性の高血糖、メトクロプラミドは錐体外路症状(アカシジア、急性ジストニア等)が認められる。	—	—	100%	23	0		23	100%	0	0%				
BQ10	免疫チェックポイント阻害薬を併用したがん薬物療法における制吐療法はどのように行うか？	免疫チェックポイント阻害薬を併用する場合には、がん薬物療法の催吐性リスクに応じた制吐療法を行う。免疫チェックポイント阻害薬の投与を理由に、制吐療法としてのデキサメタゾンの減量は行わない。	—	—	100%	24	0		24	100%	0	0%				
CQ10	悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を併施することは推奨されるか？	悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を併施しないことを弱く推奨する。	2	D	65.22%	23	0		0	0%	7	30.43%	1	4.35%	15	65.22%
					83.33%	24	0		0	0%	3	12.5%	1	4.17%	20	83.33%
CQ11	予期性（条件付けされた）悪心・嘔吐に対して、非薬物療法は推奨されるか？	予期性（条件付けられた）悪心・嘔吐に対して、非薬物療法を行わないことを弱く推奨する。	2	D	95.83%	24	0		0	0%	0	0%	1	4.17%	23	95.83%
BQ11	制吐療法の効果に影響を及ぼす患者因子にはどのようなものがあるか？	制吐療法の効果を低下させる因子には、若年、女性、飲酒習慣なし、乗り物酔いや妊娠悪阻の経験がある。患者背景に応じた制吐療法の強化を検討する。	—	—	100%	22	0		22	100%	0	0%				
BQ12	自宅など病院外で生じた悪心・嘔吐のコントロールにあたって、求められる支援は何か？	患者が自身の症状評価を適切に行い、重篤な症状や困りごとがある場合には病院へ速やかに連絡・受診できるよう支援する。自宅でも悪心・嘔吐をコントロールできるよう、救済治療薬の服用方法について指導する。	—	—	100%	19	0		19	100%	0	0%				
BQ13	悪心・嘔吐に対する患者の効果的なセルフケアを促進するために、求められる情報提供や支援は何か？	看護師、薬剤師等の医療チームは、医師からの説明に加え、予測される悪心・嘔吐の程度、発現時期、持続期間、生活への影響、制吐薬の種類や服用方法やその副作用、緊急時の連絡方法、生活の工夫など、治療前から継続した情報提供と支援を行う。患者が必要時に確認できるような教育資材等を活用しながら、個別性をふまえて対応する。	—	—	100%	19	0		19	100%	0	0%				
CQ12	悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることは推奨されるか？	悪心・嘔吐の評価に、患者報告アウトカムを用いることを強く推奨する。	1	B	100%	22	0	中島貴子	22	100%	0	0%	0	0%	0	0%

4. 外部評価

外部評価，パブリックコメント終了後に記載予定

パブリックコメント用/禁複製