



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

# 悪心・嘔吐対策

2007 年第 1 版

つづく

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## NCCN 悪心・嘔吐対策委員会 委員名リスト

\* David S. Ettinger, MD/Chair †  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Philip J. Bierman, MD † ‡  
UNMC Eppley Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

Bob Bradbury, BCPS Σ  
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research  
Institute at the University of South Florida

Carli C. Comish, PharmD  
St. Jude Children's Research  
Hospital/University of Tennessee Cancer  
Institute

Georgiana Ellis, MD †  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Robert J. Ignoffo, PharmD Σ  
UCSF Comprehensive Cancer Center

\* Steve Kirkegaard, PharmD Σ  
Huntsman Cancer Institute at the  
University of Utah

\* Dwight D. Kloth, PharmD, FCCP, BCOP Σ  
Fox Chase Cancer Center

\* Mark G. Kris, MD †  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Dean Lim, MD †  
City of Hope Cancer Center

Michael Anne Markiewicz, PharmD Σ  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Robert McNulty, PharmD Σ  
Arthur G. James Cancer Hospital &  
Richard J. Solove Research Institute at  
The Ohio State University

Lidia Nabati, MD £ †  
Dana-Farber/Partners CancerCare

Barbara Todaro, PharmD Σ  
Roswell Park Cancer Institute

Susan Urba, MD † £  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer Center

Sally Yowell, PharmD ‡  
Duke Comprehensive Cancer Center

つづく

‡ 血液内科医/血液腫瘍医  
▷ 内科医  
† 腫瘍内科医  
# 看護師  
Σ 薬剤師  
£ 緩和ケアおよび疼痛管理の従事者、パストラルケア  
ワーカー、がん専門ソーシャルワーカーなどの支持  
療法を行う専門家  
\* 執筆委員会委員

## 目次

+翻訳

[悪心・嘔吐対策委員会 委員名リスト](#)

[改訂されたガイドラインの要約](#)

[癌患者における嘔吐管理の原則 \(AE-1\)](#)

化学療法に起因するもの:

- [催吐性が高度の化学療法 - 嘔吐予防 \(AE-2\)](#)
- [催吐性が中等度の化学療法 - 嘔吐予防 \(AE-3\)](#)
- [催吐性が低度または最小の化学療法: 嘔吐予防 \(AE-4\)](#)
- [化学療法誘発性の突出性悪心・嘔吐に対する制吐療法 \(breakthrough therapy\) \(AE-5\)](#)
- [抗腫瘍薬の催吐性 \(AE-6\)](#)
- [複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理原則 \(AE-A\)](#)
- [突出性悪心・嘔吐に対する療法の管理原則 \(AE-B\)](#)

放射線療法に起因するもの:

- [放射線療法誘発性の悪心・嘔吐 \(AE-8\)](#)

予測性のもの:

- [予測性悪心・嘔吐 \(AE-9\)](#)

[ガイドライン一覧](#)

[悪心・嘔吐対策ガイドラインを印刷する](#)

[患者向け悪心・嘔吐対策ガイドラインを注文する](#)

[文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

[解説](#)

[参考文献](#)

**臨床試験:** NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立され则认为している。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

NCCN 加盟施設での臨床試験をオンラインで探す。

[http://www.nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**NCCN コンセンサス分類:**

すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である。

[NCCN のコンセンサス分類 \(NCCN Categories of Consensus\)](#) を参照

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに沿って著者らの合意のもとに作成されたものである。本ガイドラインの適用または閲覧を希望する臨床医家には、患者の管理・治療の確定に際して個々の臨床状況において医学上の判断を自主的に下すよう期待する。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用、および適用に関していかなる種類の表明および保証も行わず、適用や使用に対していかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は NCCN に属するものとする。無断複写・複製・転載を禁ず。本ガイドラインおよびその図解は、NCCN からの書面による明示の許可なしには、いかなる形式においても転載してはならない。©2006

## 改訂されたガイドラインの要約

NCCNの悪心・嘔吐対策に関するガイドライン2006年第1版から2007年第1版への変更点の要約は以下の通りである。

- 脚注“b”は患者が有する特定のリスク因子を含むと解釈を拡大した ([AE-2](#)、[AE-3](#)、[AE-4](#))。
- 悪心および嘔吐を治療する新たな制吐剤を指定するページを削除した。
- デキサメサゾン8mgを毎日、経口投与または静注投与するか、4mgを1日2回、第2～4日目に経口投与または静注投与することが「好ましい」指示であることをページから削除した ([AE-3](#))。
- メトクロプラミドに必要な応じてジフェンヒドラミン追加併用することをページから削除した ([AE-3](#))。
- 化学療法誘発性の悪心または嘔吐に対して、突出性悪心・嘔吐の治療としてナビロン1～2mgを1日2回経口投与することをページに追加する ([AE-5](#))。
- 催吐性がある薬剤または抗腫瘍剤の表のページを拡大したと同時に以下のことを追加した ([AE-6](#)、[AE-7](#))。▶ 「制吐剤を毎日投与することは臨床経験に基づき勧められない」と述べて、イマチニブが中等度の嘔吐リスクがある薬剤であるという脚注を追加した。▶ ボルテゾミブおよびトラスツズマブを嘔吐リスクが低度である薬剤から嘔吐リスクが最小である薬剤の分類に移動した。▶ パクリタキセル・アルブミン安定化小粒子製剤を嘔吐リスクが低度ある薬剤の分類に追加した。▶ デシタビン、ダサチニブ、レナリドマイド、ナララビン、ソラフェニブ、スニチニブおよびサリドマイドを嘔吐リスクが最小である薬剤の分類に追加した。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

## 癌患者における嘔吐管理の原則

- 目標は悪心・嘔吐の予防
- 高度および中等度の嘔吐リスクがある化学療法を受けている患者の嘔吐および悪心のリスクは4日以上持続する。この期間、患者に嘔吐が起きないように防御する。
- 経口剤と静注剤の制吐作用は同等である。
- 制吐剤は化学療法または放射線療法の前に十分な制吐効果の得られる最低用量を用いる。
- 特定の制吐剤の毒性を考慮する。
- 使用する制吐剤は療法の嘔吐リスクならびに患者側の要因に基づき選択すべきである。
- 癌患者における嘔吐の他の原因として可能性があるものは、
  - ▶ 部分的または完全な腸閉塞
  - ▶ 前庭の機能不全
  - ▶ 脳転移
  - ▶ 電解質平衡異常：高カルシウム血症、高血糖、低ナトリウム血症
  - ▶ 尿毒症
  - ▶ 併用薬物治療（麻薬鎮静剤を含む）
  - ▶ 胃不全麻痺（腫瘍や化学療法[ビンクリスチンなど]によって誘発）
  - ▶ 精神生理学的な原因：
    - 不安
    - 予測性悪心・嘔吐

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

催吐性が高度の化学療法 — 嘔吐予防<sup>b,c,d</sup>高度<sup>a</sup> →

- 化学療法の前に開始<sup>b,c,d</sup>
  - ▶ アプレピタントを1日目に125 mg 経口投与、2～3日目に1日80 mg を経口投与  
および
  - ▶ デキサメタゾンを1日目に12 mg 経口または静注投与、2～4日目に1日8 mg を経口または静注投与  
および
  - ▶ 5-HT<sub>3</sub>拮抗薬：<sup>e</sup>
    - オンダンセトロンを1日目に16～24mg を経口投与または8～12mg(最大32mg)を静注投与  
または
    - グラニセトロンを1日目に2mg を経口投与または1mg を1日2回経口投与または0.01mg/kg(最大1mg)を静注投与  
または
    - ドラセトロンを1日目に100mg 経口投与または1.8mg/kg を静注投与または100mg 静注投与  
または
    - パロノセトロンを1日目に0.25mg を静注投与  
または
  - ▶ ロラゼパム0.5～2mg を1～4日目に4時間毎、または1～4日目に6時間毎、経口投与、静注投与または舌下投与を併用してもよい。

(併用レジメンとするカテゴリ1)

[突出性悪心・嘔吐に対する療法 \(AE-5\) を参照](#)

[嘔吐抑制の原則 \(AE-1\) を参照](#)

<sup>a</sup> シスプラチン投与 (>50mg/m<sup>2</sup>) 後の嘔吐予防に関するデータはカテゴリ1、それ以外はカテゴリ2A

<sup>b</sup> 制吐レジメンを選択する際は化学療法レジメンの催吐性および患者が持つ特定のリスク因子を考慮するべきである。

<sup>c</sup> 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

<sup>d</sup> [「複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理原則」\(AE-A\) を参照](#)

<sup>e</sup> 制吐剤の列挙は優先順位不同

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ2Aである

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

吐性が中等度の化学療法 — 嘔吐予防<sup>b,c,d</sup>

	1日目	2~4日目	
中等度 <sup>f</sup> →	<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法の前に開始<sup>b,c,d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ アプレピタント 125mg を一部の特定患者に経口投与<sup>g</sup></li> <li>▶ デキサメタゾン 12mg を経口または静注投与</li> <li>▶ 5-HT3拮抗薬：<sup>e</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>パロノセトロン 0.25mg を静注投与（カテゴリー1）</li> <li>または</li> <li>オンダンセトロン 16~24mg を経口投与または8~12mg（最大 32mg）を静注投与（カテゴリー1）</li> <li>または</li> <li>グラニセトロン 1~2mg を経口投与または1mg を1日2回経口投与（カテゴリー1）または0.01mg/kg（最大 1mg）を静注投与</li> <li>または</li> <li>ドラセトロン 100mg を経口投与または1.8mg/kg または 100mg を静注投与</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▶ ロラゼパム 0.5~2mg を4時間毎または6時間毎に経口投与、舌下投与、または静注投与を併用してもよい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 化学療法1日目に使用したのであれば、アプレピタント 80mg を2~3日経口投与と、状況に応じてデキサメサゾン 8mg を毎日経口投与または静注投与</li> <li>または</li> <li>▶ デキサメタゾン 1日 8mg を経口または静注投与または4mg を1日2回経口または静注投与</li> <li>または</li> <li>▶ 5-HT3拮抗薬：<sup>e</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>オンダンセトロン 8mg を1日2回経口投与または1日 16mg を経口投与または8mg（最大 32mg）を静注投与</li> <li>または</li> <li>グラニセトロン 1日 1~2mg を経口投与または1mg を1日2回経口投与または0.01mg（最大 1mg）を静注投与</li> <li>または</li> <li>ドラセトロン 1日 100mg を経口投与または1.8 mg/kg を静注投与</li> <li>または</li> <li>▶ ロラゼパム 0.5~2mg を4時間毎に経口投与または舌下投与、または100mg を6時間毎に静注投与を併用してもよい</li> </ul> </li> </ul>	<p><a href="#">突出性悪心・嘔吐に対する療法 (AE-5) を参照</a></p>

<sup>b</sup> 制吐療法レジメンの選択に際しては化学療法レジメンの催吐性および患者が持つ特定のリスク因子を考慮するべきである。

<sup>c</sup> 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

<sup>d</sup> 「複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理原則」(AE-A) を参照

<sup>e</sup> 制吐剤の列挙は優先順位不同

<sup>f</sup> カルボプラチン $\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$ 、シクロフォスファミド $\geq 600\sim 1000\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドキシソルピシン $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 投与後の嘔吐予防に関するデータはカテゴリー1

<sup>g</sup> アプレピタントは（デキサメサゾンおよび5-HT3受容体拮抗剤にと併用して、）アントラサイクリンおよびシクロフォスファミドを併用投与されている患者に追加するべきであり、中等度の嘔吐リスクがある化学療法を受けている患者を選択するべきである（例：カルボプラチン、シスプラチン、ドキシソルピシン、エピルビシン、イフォスファミド、イリノテカンまたはメトトレキサートによる化学療法）

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

催吐性が低度または最小の化学療法：嘔吐予防<sup>b,c,d</sup>

低度

- 化学療法の前に開始<sup>b,c,d</sup>
- 用量分割による化学療法に対して毎日反復投与
  - ▶ デキサメタゾン 1日 12mg を経口または静注投与  
または
  - ▶ プロクロルペラジン 10mg を 4 時間毎または 6 時間毎に経口投与または静注投与、あるいは、スパンスル 15mg を 8 時間毎または 12 時間毎に経口投与  
または
  - ▶ メトクロプラミド 20~40mg を 4 時間毎または 6 時間毎に経口投与するか、1~2mg/kg を 3 時間毎または 4 時間毎に静注投与し、状況に応じてジフェンヒドラミン 25~50mg を 4 時間毎、6 時間毎のいずれかで併用して経口または静注投与
  - ▶ ロラゼパム 0.5~2mg を 4 時間毎または 6 時間毎に経口または静注投与を併用してもよい

[突出性悪心・嘔吐に対する療法 \(AE-5\) を参照](#)

最小

制吐剤の定期予防投与は不要 → 悪心・嘔吐 (0~24 時間) →

催吐性が低度の薬剤に関する治療として一次的予防法として列挙した制吐剤の使用を考慮

[嘔吐抑制の原則 \(AE-1\) を参照](#)

<sup>b</sup> 制吐レジメンを選択する際は化学療法レジメンの催吐性を考慮するべきである。

<sup>c</sup> 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

<sup>d</sup> [「複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理原則」\(AE-A\) を参照](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。



化学療法誘発性の突出性悪心・嘔吐に対する制吐療法 (breakthrough therapy) <sup>c,d,h</sup>

悪心・嘔吐がない → 制吐療法レジメンの変更はなし

- 突出性悪心・嘔吐に対する療法の一般原則は薬剤クラスが異なる別の薬剤を必要に応じて追加投与することである。
  - ▶ プロクロルペラジン坐薬 25mg を経直腸的に 12 時間毎に投与するか、10mg を 4 時間毎、6 時間毎のいずれかで経口または静注投与、あるいは、スパンスル 15mg を 8 時間毎、12 時間毎のいずれかで経口投与  
または
  - ▶ メトクロプラミド 20~40mg を 4~6 時間毎に経口投与または 1~2mg/kg を 3~4 時間毎に静注投与と状況に応じて、ジフェンヒドラミン 25~50mg を 4~6 時間毎に経口または静注投与を併用  
または
  - ▶ ロラゼパム 0.5mg~2mg を 4 時間毎または 6 時間毎に経口投与  
または
  - ▶ オンダンセトロンを 16mg 毎日経口投与あるいは 8mg 毎日静注投与  
または
  - ▶ グラニセトロン 1 日 1~2mg を経口投与または 1mg を 1 日 2 回経口投与または 0.01mg/kg (最大 1mg) を静注投与  
または
  - ▶ ドラセトロン 1 日 100mg を経口投与または 1.8mg/kg を静注投与または 100mg を静注投与  
または
  - ▶ ハロペリドル 1~2mg を 4~6 時間毎 4 経口投与またはハロペリドル 1mg~3mg を 4 時間毎または 6 時間毎に静注投与  
または
  - ▶ ドロナビノール 5~10mg を 3 時間毎または 6 時間毎に経口投与  
または
  - ▶ ナピロン 1~2mg を 1 日 2 回経口投与
  - ▶ それまで投与していなければデキサメタゾン 1 日 12mg を経口または静注投与  
または
  - ▶ オランザピン 2.5~5mg を 1 日 2 回経口投与 (カテゴリ 2B) <sup>i</sup>  
または
  - ▶ プロメタジン 12.5~25mg を 4 時間毎に経口または静注投与

何らかの悪心・嘔吐がある →

突出性嘔吐 (breakthrough emesis) の治療に対する

後続の治療サイクル

悪心および嘔吐またはそのいずれかで抑制あり →

突出性悪心・嘔吐に対する療法を必要時投与ではなく定期投与に変更し継続

悪心および嘔吐の抑制なし →

制吐剤療法を催吐レベルが高度の一次的治療に変更することを考慮

[嘔吐抑制の原則 \(AE-1\) を参照](#)

<sup>c</sup> 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

<sup>d</sup> 「複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理原則」(AE-A) を参照

<sup>h</sup> 「突出性悪心・嘔吐に対する療法の管理原則」(AE-B) を参照

<sup>i</sup> II 型糖尿病および高血糖症の適応に関するブラックボックス警告 (黒枠で囲まれた警告文言) または添付文書を参照。

注釈: すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験: NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

抗腫瘍薬の催吐性

レベル	薬剤
<p>高度な嘔吐リスク (嘔吐の頻度が 90%を超える)<sup>j</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ドキシソルビシンまたはエピルビシン+シクロフォスファミドの AC 併用療法</li> <li>アルトレタミン</li> <li>カルムスチン&gt;250mg/m<sup>2</sup></li> <li>シスプラチン≥50mg/m<sup>2</sup></li> <li>シクロフォスファミド&gt;1,500mg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<p>中等度の嘔吐リスク (嘔吐の頻度が 30~90%)<sup>j</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>アルデスロイキン 1200 万~1500 万単位/m<sup>2</sup></li> <li>アミフォスチン&gt;300mg/m<sup>2</sup></li> <li>亜ヒ酸</li> <li>アザシチジン</li> <li>ブスルファン&gt;1 日 4mg</li> <li>カルボプラチン</li> <li>カルムスチン≤250mg/m<sup>2</sup></li> <li>シスプラチン&lt;50mg/m<sup>2</sup></li> <li>シクロフォスファミド≤1,500mg/m<sup>2</sup></li> <li>シクロフォスファミド (経口剤)</li> <li>シタラビン&gt;1g/m<sup>2</sup></li> <li>ダクチノマイシン</li> <li>ダウノルビシン</li> <li>ドキシソルビシン</li> </ul>

[低度の嘔吐リスク、レベル 2 \(AE-7 を参照\)](#)  
[最小の嘔吐リスク、レベル 1 \(AE-7 を参照\)](#)

<sup>j</sup> 有効な制吐剤の予防投与を受けない場合、嘔吐を経験する患者の割合

<sup>k</sup> 制吐剤を毎日投与することは臨床経験に基づき勧められない。

原資料 : Hesketh PJ らの「Proposed for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy」 J. Clin. Onc 15; 103-9, 1997. (許諾済)

Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ ら著。「Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-an update」、Support Care Cancer 誌 2005; 13: 80-84

注釈 : すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である  
臨床試験 : NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

抗腫瘍薬の催吐性

レベル	薬剤
低度の嘔吐リスク (嘔吐の頻度が 10~30%) <sup>j</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アミフォスチン≤300mg</li> <li>• ベキサロテン</li> <li>• カペシタビン</li> <li>• セタキシマブ</li> <li>• シタラビン (低用量) 100~200mg/m<sup>2</sup></li> <li>• ドセタキセル</li> <li>• ドキソルビシン (リポソーマル系)</li> <li>• エトポシド</li> <li>• フルダラビン (経口)</li> <li>• 5-フルオロウラシル</li> <li>• ゲムシタビン</li> <li>• メトトレキサート&gt;50mg/m<sup>2</sup>&lt;250mg/m<sup>2</sup></li> <li>• マイトマイシン</li> <li>• ミトキサントロン</li> <li>• パクリタキセル</li> <li>• パクリタキセル・アルブミン安定化小粒子製剤</li> <li>• ペメトレキシド</li> <li>• トポテカン</li> </ul>
最小の嘔吐リスク (嘔吐の頻度が<10%) <sup>j</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アレムツズマブ</li> <li>• αインターフェロン</li> <li>• アスパラギナーゼ</li> <li>• ベバシズマブ</li> <li>• ブレオマイシン</li> <li>• ボルテゾミブ</li> <li>• プスルファン</li> <li>• クロラムブシル (経口投与)</li> <li>• クラドリビン (2-クロロデオキシアデノシン)</li> <li>• デシタビン</li> <li>• デニロイキン・ディフチトクス</li> <li>• ダサニチブ</li> <li>• デクスラゾキサソ</li> <li>• エルロチニブ</li> <li>• フルダラビン</li> <li>• ゲフィチニブ</li> <li>• ゲムツズマブ・オゾガマイシン</li> <li>• ハイドロキシウレア (経口)</li> <li>• レナリドマイド</li> <li>• メルファラン (低用量を経口投与)</li> <li>• メトトレキサート≤50mg/m<sup>2</sup></li> <li>• ネララビン</li> <li>• ペントスタチン</li> <li>• リツキシマブ</li> <li>• ソラフェニブ</li> <li>• スニチニブ</li> <li>• サリドマイド</li> <li>• チオグアニン (経口投与)</li> <li>• トラスツズマブ</li> <li>• バルルビシン</li> <li>• ビンブラスチン</li> <li>• ビンクリスチン</li> <li>• ビノレルビン</li> </ul>

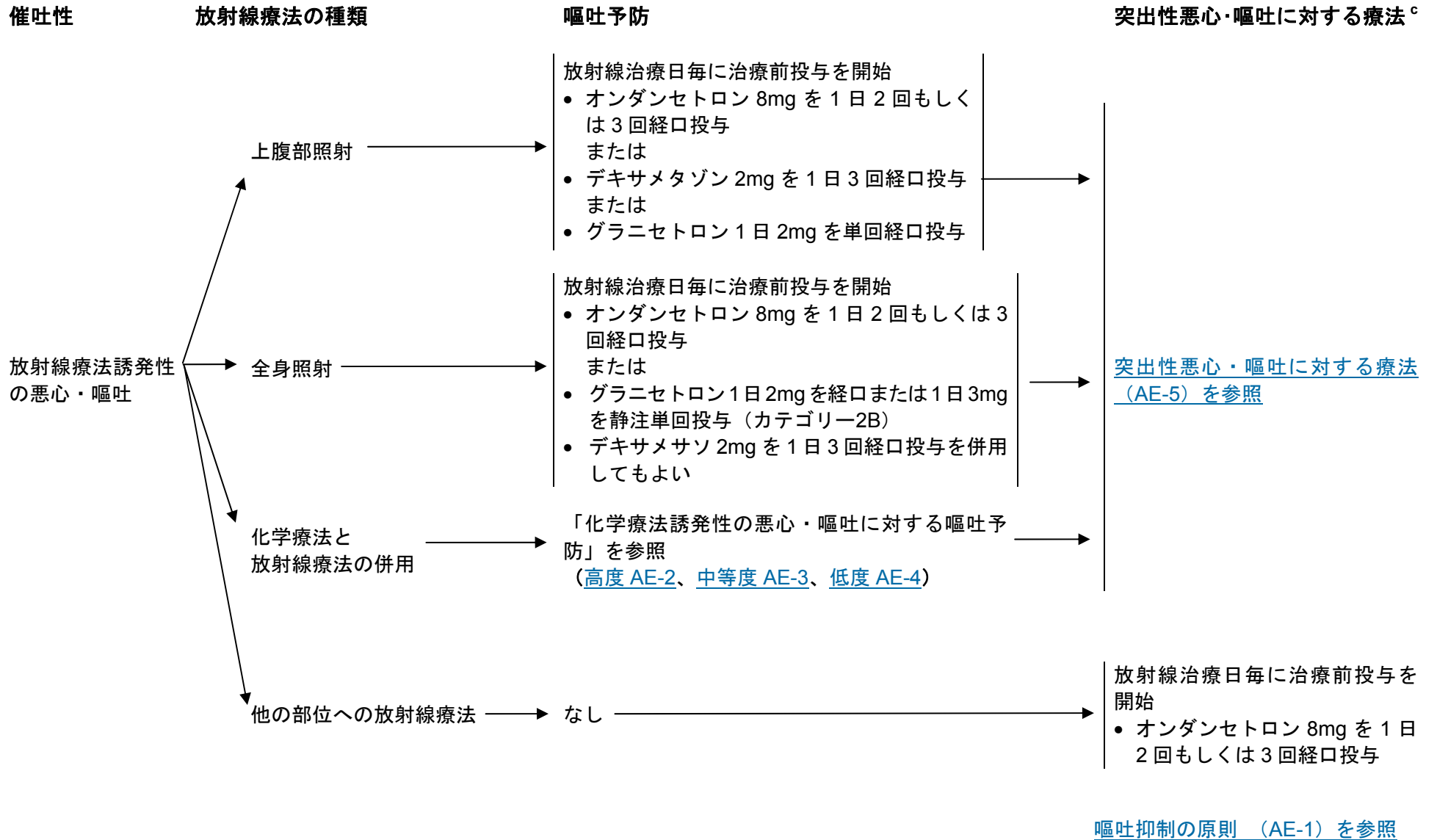
<sup>j</sup> 有効な制吐剤の予防投与を受けない場合、嘔吐を経験する患者の割合

原資料：Hesketh PJ らの「Proposed for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy」J. Clin. Onc 15; 103-9, 1997. (許諾済)

Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ ら著。「Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-an update」、Support Care Cancer 誌 2005; 13: 80-84

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。



<sup>°</sup> 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である  
 臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

## 予測性嘔吐の予防/治療

予測性悪心・嘔吐

予防：

- 治療の各サイクルにおいて最適な制吐剤療法を使用

行動療法：

- リラクゼーション/系統的脱感作法
- 催眠法/イメージ誘導法
- 音楽療法
- 鍼または指圧

治療前夜にアルプラゾラム 0.5~2mg を 1日 3回経口投与

治療前夜と当日の朝にロラゼパム 0.5~2mg を経口投与

[「化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する基本的な治療および突出性悪心・嘔吐に対する療法」\(目次\)を参照](#)

[嘔吐抑制の原則 \(AE-1\)を参照](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

## 複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理原則

- 化学療法を複数日にわたって受ける患者は個々の化学療法薬の催吐性やそれらの投与順序に基づいて急性および遅延性の悪心・嘔吐が生じる恐れがある。このため、特に化学療法の開始日から最終日までの間は急性嘔吐と遅延性嘔吐が重複する場合があります。各治療日に特定の制吐レジメンを推奨するのは困難である。化学療法の投与が終了した後に遅延性嘔吐が生じる可能性がある期間も、特定のレジメンとそのレジメンで最後に投与される化学療法薬の催吐性に左右される。
- その一例が、BEP（ブレオマイシン 30 単位を週 1 回静注投与、エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup> を 1~5 日目に静注投与、シスプラチン 20mg/m<sup>2</sup> を 1~5 日目に静注投与）と ASHAP（ドキシソルビシン 25mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に静注投与、メチルプレドニゾロン 1 日 500mg を 1~5 日目に静注投与、シスプラチン 25mg/m<sup>2</sup> を 1~4 日目に連続静注投与した後、5 日目にシタラビン 2000mg/m<sup>2</sup>）の比較である。BEP は 1~8 日目に中等度の催吐リスクがみられ、一方の ASHAP は 1~4 日に中等度の催吐リスクを有するが高用量シタラビンが投与される 5 日目に催吐性がさらに高くなる。ASHAP の急性および遅延性の嘔吐リスクは 10 日間続く。したがって、委員会は一般原則として以下を推奨している（カテゴリ 2B）。
- 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は中等度または高度催吐性化学療法を受ける日の最初に投与される化学療法薬開始前に投与すべきである。
- デキサメタゾン は中等度または高度催吐性化学療法の投与日は毎日、また著しい遅延性嘔吐を引き起こす可能性が高いレジメンでは化学療法後 2~3 日間、1 日 1 回経口または静注投与する必要がある。化学療法レジメンに既にコルチコステロイドが含まれている場合（例えば前記の ASHAP）は、デキサメタゾンを追加してはならない。
- 3 日間の化学療法レジメンを開始する前に、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬を数日間、経口または静注投与するかわりにパロノセトロンを使用してもよい。FDA が承認した用量の最大 30 倍（90 μg/kg）を投与した用量設定第 2 相臨床試験およびパロノセトロン 0.75mg を単回固定用量として評価した第 3 相臨床試験によれば、パロノセトロン 0.25mg の反復投与は安全であると考えられる。承認されているパロノセトロンの用量 0.25mg に比べてこうした高用量投与によって有害事象の程度および持続期間が大きく異なることはなかった。制吐効果の点では、複数日の化学療法における 1 日 1 回またはそれ以下の頻度のパロノセトロンの反復投与が必要であるかは、依然、明らかではない。
- アプレピタントは高度催吐性を有し、遅延性悪心・嘔吐のリスクがかなり高いとみられる複数日にわたる化学療法レジメンに対して使用してもよい。標示の適応通り、アプレピタントは 1 日目の化学療法の 1 時間前に、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンと併用して 125 mg を経口投与すべきである。化学療法開始後 2 日目、3 日目にデキサメタゾンと併用し、アプレピタント 1 日 80mg を投与しなくてはならない。第 II 相のデータによると、アプレピタント 80mg は化学療法後 4 日目と 5 日目には安全に投与可能である。しかし、この臨床試験における条件設定では 3 日目以降にアプレピタントを投与することで悪心・嘔吐の抑制効果が高まるかどうかは未だ不明である。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

## 突出性悪心・嘔吐に対する療法の管理原則

- 突出性悪心・嘔吐に対する療法の一般原則は異なる薬剤クラスの制吐剤を追加投与することである。
- 持続的な嘔吐のために、経口投与は困難であり、しばしば経直腸または静注投与が必要である。
- 継続的に起こる難治性悪心・嘔吐を治療して好転させるのはかなり困難であることから、突出性嘔吐はしばしば臨床的難題となっている。一般に、悪心・嘔吐は治療より予防の方がはるかに容易である。
- おそらく投与時間やルートを交互にしながら、複数の薬剤を併用する必要があると思われる。併用薬としては、ドーパミン拮抗薬、例えばメトクロプラミド、チエチルペラジン、ブチロフェノン類（ハロペリドールなど）、コルチコステロイドおよびロラゼパムなどの薬剤が必要となる。
- 必要時投与ではなく、24時間通して定期的な定時処方積極的に考慮すべきである。
- 適切な水分摂取、体液補充を確保し、それと同時に起こり得る電解質異常をモニターならびに補正する。
- 次回化学療法サイクル前に、現行サイクルでの突出性嘔吐における下記の化学療法非関連性要因に留意し、患者の再評価を行うべきである。
  - ▶ 脳転移
  - ▶ 電解質異常
  - ▶ 消化管への腫瘍浸潤や他の消化器の異常
  - ▶ 他の併存症
- 次回化学療法サイクル前に、現行サイクルで嘔吐を予防できなかった1日目と化学療法後の制吐レジメンを再評価し、以下の選択肢を考慮する：（提案は優先順位不同）
  - ▶ アプレピタントの追加
  - ▶ 他の併用制吐剤を追加（ドーパミン拮抗薬やハロペリドールなどのブチロフェノン類）
  - ▶ 場合によって、5-HT<sub>3</sub>拮抗薬の投薬量を一回投与量もしくは投与回数で調節する。患者の経験によれば、催吐性が問題となる化学療法レジメンは一般に分類されている（Hesketh法）より実際には催吐性が高い場合がある。
  - ▶ 場合によって、必ずしも有効であるとは限らないが、異なる5-HT<sub>3</sub>に変更する。時にこれが有効である事例や限られた治験データが報告されている。
  - ▶ 化学療法が緩和的もしくは補助的療法であるなら、他の催吐性が低いと思われる適切な化学療法レジメンを考慮する。
  - ▶ 制吐剤と併用して抗不安薬を追加
- 患者に消化不良の症状がある場合、制酸剤（H<sub>2</sub>ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤）による治療を検討する。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ 2A である

臨床試験：NCCN は、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。

## 解説

## NCCNのコンセンサス分類

カテゴリ 1: 高いエビデンスレベルの報告に基づく推奨

カテゴリ 2A: 中等度ないし低いエビデンスレベルの報告（臨床経験など）に基づく推奨

カテゴリ 2B: 低いエビデンスレベルの報告（臨床経験など）に基づき、NCCNで一致した見解がない推奨

カテゴリ 3: 推奨するのが不適切

他に断りのない限り、推奨はすべてカテゴリ 2A に該当

## 概要

化学療法誘発性の悪心・嘔吐は患者の生活の質に著しい影響を与え、その後の化学療法による治療のコンプライアンス低下につながる。更に、代謝不均衡や自己管理および生活機能の低下、栄養不良、食欲不振、患者の一般状態および精神状態の低下、創傷離開、食道断裂、有益なもしくは治癒的であるはずの抗癌治療の中止につながりかねない。<sup>1-4</sup> 化学療法を受ける患者の悪心・嘔吐の発生率と重症度は多くの要因、例えば（1）使用する特定の化学療法剤（2）薬剤の用量（3）薬剤の投与スケジュールおよびルート（4）患者間の個体差（例：年齢、性別、過去の化学療法歴、アルコール摂取歴）。化学療法を受ける全癌患者の約 70%~80%が悪心および嘔吐またはそのいずれかを経験する一方<sup>5,6</sup>、10%~44%が予測性悪心および予測性嘔吐またはそのいずれかを経験する<sup>7-10</sup>。患者は嘔吐よりも悪心を経験することの方が多<sup>11</sup>。

## 悪心・嘔吐の病態生理学

嘔吐は脳によって調節されている多段階の反射経路が刺激されて生じる。嘔吐は、化学受容体誘発帯（Chemoreceptor trigger zone: CTZ）、咽頭お

よび消化管（gastro intestinal: GI）（迷走神経の求心性線維を介して）、および脳皮質からの嘔吐中枢（延髄に位置する）への求心性刺激によって誘発される。遠心性刺激が嘔吐中枢から唾液分泌中枢、腹筋、呼吸中枢および脳神経に送られると嘔吐が生じる。<sup>12</sup> CTZ、嘔吐中枢、ならびに消化管には神経伝達物質受容体が多数存在する。これらの受容体が化学療法薬やそれらの代謝産物で活性化されることで化学療法誘発性の嘔吐が生じると考えられている。悪心・嘔吐反応に関与する主な神経受容体はセロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン[5-HT<sub>3</sub>]）受容体およびドーパミン受容体である<sup>13,14</sup>。それ以外に嘔吐に関与している神経受容体としてアセチルコリン、コルチコステロイド、ヒスタミン、カンナビノイド、オピエート、ニューロキニン-1（NK-1）受容体が挙げられ、これらは脳の嘔吐および前庭中枢に位置する。<sup>15</sup>

制吐剤は、それぞれ異なった神経経路を遮断し、嘔吐の過程の異なった時点で効果を発揮し、または他の制吐剤との相乗作用で制吐効果を高める作用がある。それぞれの制吐剤は、ある特定の濃度で使用した場合、一種類の受容体を主に遮断する。最終的な共通嘔吐経路は未だ同定されていないため、化学療法における様々な嘔吐段階を完全に予防することを期待できる単一の薬剤はない。

## 悪心や嘔吐の種類

## 化学療法誘発性の悪心および/または嘔吐

化学療法誘発性の悪心や嘔吐は一般的に急性、遅延性、予測性、突出性または難治性に分類される。急性発症型の悪心および/または嘔吐は、通常、投薬から数分ないし数時間以内に生じ、最初の 24 時間以内に消失することが多い。急性発症型嘔吐の激しさは一般に 5~6 時間後にピークに達する。急性嘔吐の発生は患者の年齢や性別、化学療法が投与される環境、患者に慢性アルコール中毒（嘔吐の発生率を低下させる）や乗り物酔いの病歴があるかどうか、過去の悪心・嘔吐歴、催吐性薬剤の用量、制吐レジメンの効能によって影響される。<sup>16,17</sup> 遅延型嘔吐は化学療法の投与から 24 時間以上経過してから生じる。<sup>16,17</sup> シスプラチン、カルボ



プラチン、シクロフォスファミド、ドキシソルビシンを単剤もしくは併用で含む化学療法レジメンによって生じることが多い。シスプラチンの場合、化学療法から48～72時間後に嘔吐が最も激しくなり6～7日続く。

予測性悪心および／または嘔吐は、患者が次の化学療法による治療を受ける前に悪心および／または嘔吐が発生することである。予測性嘔吐は条件反射であることから、過去に化学療法で否定的な経験をした後にしか生じない。予測性悪心および／または嘔吐の発生率は18～57%で嘔吐より悪心の方がより多くみられる。<sup>18,19</sup> 若年齢層の患者は通常、高齢患者より強力な化学療法を受けることから予測性悪心・嘔吐に罹りやすく、全体的にみて嘔吐抑制が不良である。<sup>20</sup> 突出性嘔吐は、予防的治療に行ったにも関わらず発生する嘔吐および／または「レスキュー(臨時追加投与)」を要する嘔吐を指す。難治性嘔吐は、制吐剤による予防および／またはレスキューによって前回の治療サイクルで嘔吐を抑制できず、さらに、後続の治療サイクルの間に生じる嘔吐を指す。

### 放射線誘発性の悪心および／または嘔吐

全身または上腹部の放射線照射を受ける患者が、悪心および／または嘔吐を起こす可能性が最も大きい。<sup>21</sup> 消化管(特に小腸)は分裂が速い細胞を含み、こうした細胞は特に放射線照射の影響を受けやすい。更に、放射線療法の1日あたりの分割線量、総線量、照射した組織の量が多いほど悪心・嘔吐の可能性が高くなる。骨髄移植の前に行う全身照射においても悪心・嘔吐を生じることが多い。<sup>22,23</sup>

### 化学療法の催吐性

化学療法誘発性嘔吐の頻度は基本的には使用する特定の化学療法薬の催吐性に左右される。化学療法の催吐性の程度を定義する分類がいくつか考案されているが、世界的に受け入れられているものはない。<sup>12,24-27</sup>

Hesketh らは抗癌化学療法薬の急性催吐性の分類法と併用化学療法レジメンの催吐性を定義するアルゴリズムを考案した。<sup>28</sup> この分類法は近年

Grunberg および共同研究者によって更新され、化学療法剤により制吐剤の予防を受けずに急性嘔吐を経験した患者の割合に基づき、4つのレベルに分類された<sup>29</sup>。この分類法は近年いくつかの新規薬剤が発表されたのに伴って更新され、このNCCNの実践ガイドラインでも使用している。既報の制吐剤治療ガイドラインすべてに関わった委員が一堂に会し、一つの合意文書を作成する試みが持たれた。この作業は現在も進行中であるが、合意ガイドラインは発表されている<sup>30</sup>。NCCN ガイドラインは現在、催吐性がある薬剤に関する4つのカテゴリ([AE-6](#) および [AE-7](#) 参照)を用いて治療法の概要を示し、以下のように Grunberg の分類法と対応している。

- 高度の嘔吐リスク — 患者の90%以上が急性嘔吐を経験
- 中等度の嘔吐リスク — 30～90%が急性嘔吐を経験
- 低度の嘔吐リスク — 10～30%が急性嘔吐を経験
- 最小の嘔吐リスク — 10%未満が急性嘔吐を経験

更に、NCCN ガイドラインは、制吐効果を悪心・嘔吐が起きるリスクがある期間全体に及ぼすために、それぞれの化学療法薬について制吐レジメンを明確に設定しようと試みている。ガイドライン制作委員の間で、遅延性嘔吐に対して適切な予防を受けない患者が出る恐れがあるとの懸念があり、急性と遅延性の両方の嘔吐に対応する投与スケジュールを一つのアルゴリズムに盛り込むため、催吐性が高度および中等度の薬剤についてアルゴリズムに修正を加えた。

### 制吐療法の種類

一般に、化学療法誘発性嘔吐を最大限予防するには制吐療法を化学療法の前に開始するべきである。また、制吐療法は使用されている化学療法薬の催吐作用の持続時間と同じ期間、継続しなくてはならない。しかし、長期にわたって投与する一部の治療剤(例:イマチニブ、ボルテゾミブ、トラスツズマブ)と併用して制吐剤を毎日投与することは勧められない([AE-6](#)を参照)。制吐剤は経口、経直腸、静注(IV)または筋注で投与可能である。経口制吐剤は他のルートに比べて有効性、安全性は等しく、

扱いやすさの点で優れ、しかも安価である。嘔吐のために錠剤を嚥下または消化できない患者には静注制吐剤が必要である。制吐剤は最大効果が得られる最少の用量を使用すべきである。試験で薬剤の有効性が集団として同等であることが示されても、個々の患者の反応は異なる。このため、薬の選択が患者の個々の経験に基づいて行われる場合もありうる。

### セロトニン (5-HT3) 受容体拮抗剤

5-HT3 受容体拮抗薬（オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン・メシレート、パロノセトロン）の開発は制吐療法の大きな進歩である。<sup>31-33</sup> これらの薬剤はすべて癌化学療法に伴う急性悪心および/または嘔吐の抑制に有効であることが示されている。<sup>33-47</sup>

パロノセトロンは 5-HT3 受容体拮抗剤で、ほかのセロトニン拮抗剤（例：オンダンセトロン、グラニセトロンおよびドラセトロン）に比べて 5-HT3 受容体に対する結合親和性が約 100 倍高い。半減期は約 40 時間で、市販されているほかの 5-HT3 受容体拮抗剤よりも著しく長い<sup>33</sup>。中等度催吐性化学療法を受けた患者を対象とした最初の試験では、パロノセトロン単回静注投与は化学療法誘発性の急性悪心・嘔吐の予防においてドラセトロン単回静注投与と同等の効果がみられた。しかし、パロノセトロンは遅延性嘔吐の予防においてドラセトロンより優れていた。<sup>48</sup> FDA に提出されたデータによれば、パロノセトロンは安全性および副作用の特徴はコントロールの 5-HT3 拮抗薬（オンダンセトロンおよびドラセトロン）と差がみられなかった。パロノセトロンは静注製剤で 1 日目に 30 秒間にわたる 0.25mg の単回投与が FDA によって承認されている。中等度の嘔吐リスクがある化学療法を実施する場合の、急性嘔吐および遅延性嘔吐の予防のためにすすめられる（カテゴリ 1）<sup>48</sup>。パロノセトロンはほかの 5-HT3 受容体拮抗剤よりも遅延性悪心を予防するのに優れている。しかし、化学療法数日後（例：化学療法後 2 日目または 3 日目）のパロノセトロン反復投与に関する科学的文献の裏づけがない。複数日にわたる化学療法レジメンの設定でパロノセトロン反復投与は試験されていない。

オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン・メシレート、パロノセトロンを直接比較検討する臨床試験が多数実施されている。こうした臨床試験では様々な用量、投与ルート、投与スケジュールが使用されている。<sup>48-68</sup> 試験において、5-HT3 拮抗薬は有効性が同等で副作用は軽度かつ稀であることが証明されている。近年のメタ解析では、グラニセトロンが最初の 24 時間でトロピセトロンより有効とみられる点を除き、効能に差はみられなかった。<sup>69</sup> デキサメタゾンの追加によって、5-HT3 拮抗薬を含む制吐レジメンの効能が高まることが知られている。オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロンは急性嘔吐の予防に有効であるが遅延性嘔吐にはあまり効果を示さない。しかし、パロノセトロンは遅延性、急性を問わず嘔吐予防に有効である。近年の無作為化比較臨床試験のメタ解析では、5-HT3 拮抗薬をデキサメタゾンに加えてもデキサメタゾンの遅延性嘔吐に対する予防効果は強化されることが示された。<sup>70</sup> もう 1 件の近年の試験では 5-HT3 受容体拮抗剤（試験されていないパロノセトロンを除く）はプロクロルペラジンよりも遅延性嘔吐を予防するのに有効でないことが示された<sup>11</sup>。

### NK-1 受容体拮抗薬

アメリカ食品医薬品局（FDA）は 2003 年 3 月に新薬アプレピタントを承認した。この薬剤は中枢神経系の NK-1 受容体でサブスタンス P の結合を選択的に遮断する。よって、アプレピタントは他の市販制吐剤一切に対して異なった相補的な作用機序をもたらす。また、5-HT3 受容体拮抗薬およびコルチコステロイドであるデキサメタゾンのシスプラチン誘発性の急性および遅延性の嘔吐に対する制吐作用を増強させることが示されている。シスプラチンを基にした高度催吐性化学療法の開始前、1 日目に 5-HT3 拮抗薬およびデキサメタゾンとアプレピタントを併用し、化学療法後となる 2 日目と 3 日目にデキサメタゾンと併用して続けて経口投与したところ、化学療法誘発性の急性および遅延性の悪心・嘔吐の抑制効果が著しく改善した。<sup>71,72</sup> アプレピタントの経口用量は 1 日目に 125mg（化学療法前）、2 日目と 3 日目（化学療法後）に 80mg である。

<sup>73</sup> アプレピタントの長期間投与に関する有効性および安全性を記録する試験結果はない。薬物・薬物相互作用のプロファイルは長期間投与することによって変化する可能性がある。

近年の第3相臨床試験（患者 866 例）は、中等度催吐性化学療法（シスプラチン以外の薬剤をベースとする化学療法）を受けている患者の悪心を化学療法開始から 120 時間予防するのにアプレピタント投与のレジメンは標準的な制吐レジメンよりも優れていることを示した（完全奏成功率 50.8%対 42.5%,  $P=0.015$ ）が、患者の 40%（いずれかのレジメンを受けていた患者）にはレジメン後も顕著な悪心があったことを示した<sup>74,75</sup>。アプレピタントのレジメンにはアプレピタント、オンダンセトロン、デキサメタゾンが含まれ、標準レジメンにはオンダンセトロンとデキサメタゾンが含まれている。第Ⅲ相ランダム化臨床試験 2 件の解析では、中等度催吐性化学療法と高用量のシスプラチンを併用した患者にはアプレピタントのレジメンが有用であることが分かった。<sup>76</sup> FDA はアプレピタントを、中等度催吐性化学療法を受けている患者の嘔吐を予防する薬剤として承認した。高度催吐性化学療法を投与した患者のメタ解析（無作為化比較臨床試験 7 件）では、急性嘔吐に対して NK-1 受容体拮抗薬 (RA) を単独投与または標準療法との併用ともにコントロールより良好ではないことが分かった。しかし、遅延性嘔吐に対しては NK-1 RA はコントロールより良好であった。<sup>77</sup> 近年の第Ⅱ相試験（患者 39 例）では、パロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾンの併用が様々な化学療法レジメン（催吐性が中等度ないし中高度）に有用であることが分かった。患者の 80% が完全奏功した（嘔吐の発症がなく、レスキュー投与は不要）。

<sup>78</sup>

### 薬物間相互作用

アプレピタントは、シトクロム P450 酵素 3A4 (CYP3A4) の基質であり、中等度の誘導剤で、かつ、中等度の阻害剤でもある。また、CYP2C9 も誘導する。<sup>79</sup> よって、アプレピタントは特定の薬剤の代謝およびそれら薬剤の血清濃度を変化させる可能性がある（例：AUC[血中薬物濃度下

面積]）。こうした相互作用は静注剤より経口剤の方が著しいが、これは初回通過代謝の影響によるものである。患者はアプレピタントをピモジド、テルフェナジン、アステミゾールまたはシスアプリドと併用してはならない。このような併用投与は禁忌である。このような併用投与は「重篤または生命を脅かす反応」を引き起こす可能性があるからである。（アプレピタントの添付文書を参照）。

[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend/emend\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf).

CYP3A4 に代謝されることが知られている化学療法薬はドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、イリノテカン、イフォスファミド、イマチニブ、ビノレルビン、ビンブラスチンおよびビンクリスチンなどがある。臨床試験ではアプレピタントはエトポシド、ビノレルビンまたはパクリタキセルと併用された。第Ⅲ相臨床試験では起こり得る薬物相互作用を考慮し、化学療法薬の投与量を調節するという事は行われなかったが、CYP3A4 に代謝される化学療法薬を用いる時は注意が促されている。

[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend/emend\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf).

アプレピタントはいくつかの非化学療法薬（ワーファリン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、経口避妊薬など）と相互作用を起こすことが示されている。こうした相互作用は静注製剤より経口製剤の方が著しいが、これは初回通過代謝の影響によるものである。

ワルファリンの代謝がアプレピタントによって誘導されると、INR（国際標準比率）の値は臨床上著しく低下し、特にワルファリン投与のレジメンで治療を受けている患者で（予防的な投与を受けている患者と比較して）その値は低下する。このような変化は短時間であるとは言え、患者のモニター頻度を増やす必要がある。

[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend/emend\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf).

アプレピタントとの併用ではデキサメタゾンの AUC（血中薬物濃度時間曲線下面積）が増加することから、NCCN ガイドラインは アプレピタ

ントとの併用時にはデキサメタソンを減量することを推奨している。アプレピタントとの併用でも、メチルプレドニソロンのAUCが増加することから、アプレピタントとの併用時には、メチルプレドニソロンも減量するべきである。しかし、デキサメタソン（またはプレドニソンまたは一切のコルチコステロイド）が抗腫瘍治療の一環として投与されている場合（例：CHOPレジメン（シクロフォスファミド、ドキシソルビン、ビンクリスチン、プレドニソンの併用投与レジメン）、コルチコステロイドは減量してはならない<sup>23</sup>。

アプレピタントは経口避妊剤を服用している患者のAUCを減少させる。このような療法に関してはアプレピタントの添付文書を参照されたい。

特定の薬剤はアプレピタントのAUCに影響を与える可能性がある。アプレピタントとCYP3A4阻害剤（例：ケトコナゾール、イントラコナゾール、エリスロマイシン）との併用はアプレピタントのAUCを増加させることにつながる可能性がある一方、CYP3A4誘導剤（例：カルバマゼピン、リファンピン、フェニトイン）はアプレピタントの効能低下につながる可能性がある。

### その他の非5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗性制吐剤

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬が出現する以前は、利用可能な制吐剤はフェノチアジン系、<sup>80</sup>置換ベンズアミド、<sup>81,82</sup>抗ヒスタミン剤、<sup>83</sup>ブチロフェノン類、<sup>84</sup>コルチコステロイド、<sup>85-87</sup>ベンゾジアゼピン、<sup>88,89</sup>カンナビノイド<sup>90,91</sup>などであった。化学療法誘発性の嘔吐予防に使用される薬剤は大半がドーパミン拮抗薬、セロトニン拮抗薬およびそれ以外の拮抗薬として分類される。制吐剤は単剤療法より併用療法の方が有効である。近年、シクロフォスファミド、ドキシソルビンおよび/またはシスプラチンを投与した患者（n=30）を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、オランザピン（チエノベンゾチアゼピン）が急性および遅延性嘔吐に有効であることが分かった。<sup>92,93</sup>他の試験でも遅延性および難治性の悪心・嘔吐に対するオランザピンの有用性が明らかにされている。<sup>94-97</sup>しかし、オラン

ザピンは高齢患者に対して慎重に投与するべきである（Ⅱ型糖尿病および高血糖症に関するブラックボックス警告または添付文書の指示を参照）[\[http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf\]](http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf)<sup>98</sup>。

### 治療の問題点

ガイドラインに関する委員会の審議において浮上した問題点を選択し、以下のセクションに記載する。化学療法を投与される患者への制吐剤の使用に関する新たなデータが利用可能になったことから、臨床医はこうした患者を治療する場合、情報がこれまでガイドラインに含まれていなくても、これらのデータを考慮すべきである。推奨のほとんどがカテゴリ2Aと見なされている他のNCCNガイドラインとは異なり、嘔吐治療に関する推奨の多くはカテゴリ1に分類され、これは嘔吐治療に焦点を当てたランダム化比較臨床試験が多数あることを表わしている。

### 嘔吐管理の原則

この原則についてはアルゴリズムに記載している（[AE-1を参照](#)）。

- 目的は悪心・嘔吐の予防
- 高度および中等度の催吐性を有する化学療法を受ける患者は悪心・嘔吐のリスクが少なくとも4日間続く。リスクがある期間全体を通じて患者を防御する必要がある。
- 経口剤と静注剤の制吐作用は同等である。
- 制吐剤は化学療法や放射線療法の前に最大効果が得られる最少の用量を推奨する。
- 特定の制吐剤の毒性を考慮すべきである。
- 制吐剤のレジメンは化学療法が有する催吐性の可能性および患者が有する特定のリスク因子に基づき選択すべきである。

化学療法誘発性の嘔吐に加え、癌患者の嘔吐は以下の原因によっても生じる可能性がある。

- 部分的または完全な腸閉塞
- 前庭の機能不全

- 脳転移
- 電解質平衡異常：高カルシウム血症、高血糖、低ナトリウム血症
- 尿毒症
- 併用薬物療法（麻薬鎮静剤を含む）
- 腫瘍やビンクリスチンなどの化学療法誘発性の胃不全麻痺
- 不安や予測性悪心・嘔吐などの精神生理学的要因

### 急性嘔吐の予防

急性嘔吐を予防するためには、嘔吐治療は化学療法剤投与を開始する前に実施し、化学療法開始後から24時間、効果が及ぶものでなければならない。高度催吐性薬剤のレジメンを [AE-2](#) に記載している。また、中等度催吐性薬剤のレジメンは [AE-3](#)、低度および最小催吐性薬剤のレジメンは [AE-4](#) に記載している。このセクションでは、一次的治療よりも化学療法前および化学療法後の嘔吐予防に関して記載している。

### 化学療法前の嘔吐予防

ガイドラインでは、さまざまな催吐性（例：高度催吐性、中等度催吐性、低度催吐性、最小催吐性）の化学療法を受ける癌患者のために基本的な制吐レジメン各種を指定している。予防的な制吐剤は化学療法の前に投与する。基本的療法に関する推奨では投薬量が提示されている。ガイドラインは5-HT3セロトニン拮抗薬に関して蓄積した経験を反映しており、この薬剤が多様な用量で有効であることを示している。指示がない限り、アルゴリズムに記載されている制吐剤の列挙は、優先順位不同である。

高度催吐性薬剤にはアルトレタミン、カルムスチン (>250mg/m<sup>2</sup>)、シスプラチン (≥50mg/m<sup>2</sup>)、シクロフォスファミド (>1500mg/m<sup>2</sup>)、ダカルバジン、メクロレサミン、プロカルバジン（経口剤）ストレプトゾシンまたは AC 併用（ドキシソルビシンまたはエピルビシンにシクロフォスファミドを併用）がある。こうした高度催吐性薬剤に対する1日目の制吐剤のレジメンには、アプレピタント、デキサメサゾン、5-HT3受容体拮抗剤に、状況に応じてロラゼパムを追加併用する（併用レジメンの

カテゴリ 1 [[AE-2](#) 参照])。<sup>71,23,39</sup>。ただし、制吐剤のレジメンおよび用量は化学療法2日～4日目に変更されることが多いことに注意する。

最近のカナダにおけるメタ解析では、5-HT3受容体拮抗剤（例：オンダンセトロン）を化学療法開始2日目～4日目に使用することは遅延性嘔吐を予防するのに費用効率が悪いと示唆している。しかし、オンダンセトロンは（単独で使用した場合）はこのメタ解析では遅延性嘔吐を予防しなかった<sup>100</sup>。パロノセトロンはこのメタ解析では評価されなかった。NCCN委員会は、5-HT3受容体拮抗剤を中等度催吐性薬剤で起きる遅延性嘔吐を予防するいくつかの選択肢の1つとして使用することを勧めている。（[AE-3](#)を参照）

中等度催吐性薬剤に対する制吐剤のレジメンの1日目（[AE-6](#)を参照）にはデキサメサゾンおよび5-HT3受容体拮抗剤に、状況に応じてロラゼパムを追加併用する。アントラサイクリンとシクロフォスファミドの投与を受けている患者および中等度の嘔吐リスクがあるほかの化学療法薬剤（例：カルボプラチン、シスプラチン、エピルビシン、イフォスファミド、イリノテカンまたはメトトレキサート）の投与を受けている一部の特定患者に対しては、このレジメンにアプレピタントを追加すべきである（[AE-3](#)を参照）<sup>23,75</sup>。こうした薬剤はカテゴリ1であるため、どの5-HT3受容体拮抗剤も投与することができる。ただし、化学療法開始後2日目～4日目では制吐剤のレジメンが異なることに注意しなければならない。

低度催吐性薬剤に対するは制吐剤のレジメン（[AE-7](#)を参照）には、デキサメサゾン、プロクロルペラジンまたはメトクロプラミドに、状況に応じてロラゼパムを追加併用するといった5-HT3ではない拮抗剤のレジメンがある。（[AE-4](#)を参照）

高度催吐性化学療法に対する制吐レジメンの場合、アプレピタントは1日目125mg、2日目と3日目には80mgを経口で使用する（[AE-2](#)を参照）。デキサメタゾンはアプレピタントと併用する場合、1日目12mg、2～4

日目に8mgを使用する。経口または静注で使用可能である。アプレピタントはデキサメサソンの濃度を上昇させるため、制吐剤としてアプレピタントと併用する場合、デキサメサソンを減量する必要がある<sup>71,101</sup>。しかし、デキサメサソン（または一切のコルチコステロイド）が抗腫瘍治療の一環として投与されている場合、コルチコステロイドを減量すべきではない<sup>23</sup>。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤（例：オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、パロノセトロン）はいずれも急性悪心・嘔吐を抑制するのに類似の有効性があると考えべきである。適切であれば、ロラゼパム（0.5mg～2mgを1日目～4日目に4時間毎または6時間毎、経口投与、静注投与または皮下投与）をこうしたレジメン（例：高度催吐性、中等度催吐性、低度催吐性の薬剤投与のレジメン）それぞれに投与することが可能である。

#### 化学療法後/遅延性の嘔吐の予防

遅延性嘔吐の最善の制吐管理は予防である。高度催吐性薬剤を使用した化学療法の場合、遅延性嘔吐が生じる可能性がある期間、基本的治療を継続する。この原則を用い、化学療法の1サイクルが終了した後2～3日間は予防を継続する。

中等度催吐性薬剤に関しては、化学療法前にどのような制吐剤を投与したかによって化学療法後の予防は異なる。例えば、パロノセトロン（カテゴリ1）は1日目にだけ投与される（[AE-3](#)を参照）<sup>49</sup>。アプレピタントが1日目に投与されたならば、2日目も3日目も継続投与し、状況に応じてはデキサメサソンまたはロラゼパムを投与してもよい。あるいは、デキサメサソンまたは5-HT<sub>3</sub>拮抗剤のいずれかを用いることもできる。その場合いずれの薬物にもロラゼパムを併用しても良い。

#### 突出性悪心・嘔吐に対する療法

継続的に起こる難治性悪心・嘔吐を治療して好転させるのはかなり困難であることから突出性嘔吐は臨床的難題となっている（[AE-B](#)を参照）。概して、悪心・嘔吐は治療より予防の方がはるかに容易である。よって、

悪心・嘔吐を予防するには、必要時投与（PRN投与）ではなく、24時間を通して定期的な定時処方を積極的に検討するべきである。突出性悪心・嘔吐に対する療法の一般原則は異なる薬剤クラスの薬剤を追加投与することである。経口投与は嘔吐が進行中であるという理由で適しているとは言えず、経直腸や静注による投与が必要なことが多い。交互に投与スケジュールやルートを変更することで、複数の制吐剤の併用が必要になる。ドーパミン拮抗薬、メトクロプラミド、ブチロフェノン類（ハロペリドール）、カンナビノイド、コルチコステロイド、またロラゼパムなどの薬剤が必要になる。制吐剤は、必要時投与ではなく、24時間を通して定期的な定時処方を積極的に考慮すべきである。最近、ナビロン（カンナビノイド）が従来の制吐剤で奏功しなかった患者の悪心および嘔吐を治療する薬剤としてFDAから承認された。適切な水分摂取、体液補充を確保し、それと同時に起こり得る電解質異常をモニターし、補正する。次の化学療法サイクル前に、現行サイクルでの突出性嘔吐における脳転移、電解質異常、腸への腫瘍の浸潤や他の消化管の異常、また他の併存症などの化学療法非関連性要因に留意し、患者の再評価を行うべきである（[AE-1](#)を参照）。更に、次の化学療法サイクルの前に、現行のサイクルで患者を防御できなかった制吐レジメン（1日目と化学療法後の両方）について評価し、代替選択肢を考慮する（[AE-B](#)を参照）。患者に消化不良の症状がある場合、胸焼けと悪心を区別することが困難である場合があるため、制酸剤（例：プロトンポンプ阻害剤、H<sub>2</sub>ブロッカー）による治療を検討する。

#### 放射線誘発性の悪心・嘔吐

放射線誘発性の悪心・嘔吐の基本的な予防法は照射部位と化学療法を併用しているかどうかによって異なる（[AE-8](#)を参照）。放射線と化学療法を併用する場合、予防法は催吐性を有する化学療法レジメンの影響を受ける。

あるランダム化試験において1日1回、上腹部を含め分割照射による放射線療法を受けた患者を対象に経口オンダンセトロン8mgの1日2回と

プラセボが比較され、その試験結果によれば上腹部照射に対する制吐療法は経口オンダンセトロンを使用する（8mgを1日に2~3回）。この試験では嘔吐が完全に抑制された患者は、プラセボ投与患者45%であったのに対してオンダンセトロン投与患者67%であった。<sup>102</sup> 他の選択肢として経口デキサメタゾン（2mgを1日3回）や経口グラニセトロン（2mgを毎日）がある。

全身照射はオンダンセトロン（8mgを1日2回~3回）またはグラニセトロンによって治療することが可能である。いずれの薬剤に経口デキサメタゾン（2mgを1日3回）を追加併用してもよい<sup>103</sup>。グラニセトロンの用量は2mg経口投与を毎日または3mg静注投与を毎日のいずれかである<sup>104,105</sup>（この用量のグラニセトロンは通常使用される用量より多いことからカテゴリ2Bの推奨）。他の部位への照射を受ける患者について推奨されている基本的な治療はない。

放射線誘発性の突出性嘔吐の治療は化学療法誘発性の嘔吐と類似している。基本的な予防法を受けず突出性悪心・嘔吐を経験した患者の治療は、基本的な予防法と同様、オンダンセトロンを用いる。

#### 予測性悪心および／または嘔吐

予測性悪心および／または嘔吐を治療する最も有効な方法は各治療サイクル間に最適な嘔吐治療を用いて予防することである（[AE-9](#)を参照）。予測性悪心および／または嘔吐患者では行動療法が使用されている。<sup>106-108</sup> 全身脱感作も有用なことがある。<sup>107</sup> イメージ誘導を用いる催眠法も別の行動手法であり、予測性症状の治療である程度の成功を収めている。<sup>108</sup> 抗不安剤のロラゼパムとアルプラゾラムは制吐剤と共に予測性悪心・嘔吐に使用されているが結果は様々である。<sup>109</sup> アルプラゾラムの通常開始用量は0.5mgを1日3回経口とし治療前夜に投与する。高齢患者、消耗性疾患がある患者、進行性の肝疾患がある患者の不安を治療するためには、アルプラゾラムの開始用量を通常、経口投与で0.25mgを1日2回か3回とする。<sup>110</sup> この用量は適宜、漸増できる。なお、高齢者は特にベンゾ

ジアゼピンの作用に敏感に反応する。アルプラゾラム療法を減量または中止する場合は用量を漸減する必要がある。

#### 複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理

複数日にわたる化学療法を受ける患者は、個々の化学療法薬の催吐性とその投与順序によって急性および遅延性の両方の悪心・嘔吐リスクがある。それぞれの日につき具体的な制吐レジメンを推奨するのは、急性および遅延性嘔吐は化学療法開始日以降、最終日まで重複することから困難である。化学療法の投与が終了した後の遅延性嘔吐のリスク期間は、特定のレジメンやそのレジメンで投与される最終の化学療法薬の催吐性に左右される。複数日にわたる催吐性化学療法レジメンを管理する際の一般原則として委員会が推奨しているもの（カテゴリ2B）をアルゴリズムに記載している（[AE-A](#)参照）。

#### NCCNの悪心・嘔吐ガイドライン委員会に関する情報開示

NCCNガイドラインを作成するための各委員会が開催された当初、委員会委員は研究援助、諮問委員会委員、または基調演説への参加といった形で財政援助を受けている企業名、基金名、基金団体名を公開していた。NCCN委員会委員は以下の企業から支持を受けてきたことを示唆した。すなわち、Amgen社、Genentech社、GlaxoSmithKline社、Merck & Co., Inc社、MGI PHARMA, INC.社、Ortho Biotech Products, L.P.社およびsanofi-aventis社である。一部のNCCN委員会委員は企業から全く援助を受けていない。NCCNの委員会は、どの委員であっても利害関係に関するどのような対立の可能性も、委員会の審議に委員の参加を許可しない十分な理由に値しないとされた。

## 参考文献

1. Laszlo J. Emesis as limiting toxicity in cancer chemotherapy. In: Laszlo J, ed. *Antiemetics and Cancer Chemotherapy*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1983:1-5.
2. Ingle RJ, Burish TG, Wallston KA. Conditionability of cancer chemotherapy patients. *Oncol Nurs Forum* 1984;11:97-102.
3. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1992;19:566-579.
4. Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol* 1988;5:1746-1752.
5. Morran C, Smith DC, Anderson DA, et al. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: A prospective randomized trial of antiemetics. *Br Med J* 1979;1:1323-1324.
6. Jenns K. Importance of nausea. *Cancer Nurs* 1994;17:488-493.
7. Nesse RM, Carli T, Curtis GC, et al. Pretreatment nausea in cancer chemotherapy: A conditioned response? *Psychosom Med* 1980;42:33-36.
8. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, et al. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1601-1604.
9. Carey MP, Burish TG. Anxiety as a predictor of behavioral therapy outcome for cancer chemotherapy patients. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:860-865.
10. Morrow GR, Lindke J, Black PM. Predicting development of anticipatory nausea in cancer patients: Prospective examination of eight clinical characteristics. *J Pain Symptom Manag* 1991;6:215-223.
11. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. 5-Hydroxytryptaminereceptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:765-772. Epub 2005 Sep 13.
12. Craig JB, Powell BL. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987;293:34-44.
13. Borison HL, Wang S. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193-230.
14. Siegel LJ, Longo DL. The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann Intern Med* 1981;95:352-359.
15. Dodds LJ. The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm* 1985;10:143-166.
16. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of highdose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985;3:1379-1384.
17. Roila F, Boschetti E, Tonato M, et al. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin patients and anti-emetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. *Am J Clin Oncol* 1991;14:238-242.
18. Moher D, Arthur AZ, Peter JL. Anticipatory nausea and/or vomiting in chemotherapy patients. *Cancer Treat Rev* 1984;11:257-264.
19. Jacobsen PB, Redd WH. The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. *Cancer*



- Invest 1988;6:329-336.
20. Morrow GR. Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1984;2:1170-1176.
21. Harding RK, Young RW, Anno GH. Radiotherapy-induced emesis. In: Andrews PLR, Sanger GJ, eds. *Emesis in Anti-Cancer Therapy*. London: Chapman & Hall Medical 1993:163-178.
22. Gralla RJ, Roila F, Tonato M, et al. Consensus conference on antiemetic therapy. Multinational Association for Supportive Care in Cancer. Perugia, Italy. March 29-31, 2004.  
[http://www.mascc.org/ktml2/images/uploads/Resource\\_centers/MASC\\_C\\_Guidelines\\_Update\\_9\\_05.pdf](http://www.mascc.org/ktml2/images/uploads/Resource_centers/MASC_C_Guidelines_Update_9_05.pdf).
23. American Society of Clinical Oncology; Kris MG, Hesketh PJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24 (18) :2932-2947. Epub 2006 May 22.
24. Laszlo J. Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982;9:3-9.
25. Strum SB, McDermid JE, Pileggi J, et al. Intravenous metoclopramide: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 1984;53:1432-1439.
26. Lindley CM, Bernard S, Fields SM. Incidence and duration of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the outpatient oncology population. *J Clin Oncol* 1989;7:1142-1149.
27. Aapro MS. Methodological issues in anti-emetic studies. *Invest New Drugs* 1993;11:243-253.
28. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-109.
29. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. *Support Care Cancer* 2005;13:80-84. Epub 2004 Dec 14.
30. Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer* 2002;10 (7) :519-522.
31. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: A new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:613-620.
32. Andrews PL, Bhandari P, Davey PT, et al. Are all 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists the same? *Eur J Cancer* 1992;28A[suppl 1]:S2-6.
33. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2297-2303.
34. Grunberg SM, Stevenson LL, Russell CA, et al. Dose-ranging phase I study of the serotonin antagonist GR 38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1989;7:1137-1141.
35. Chevallier B. Efficacy and safety of granisetron compared with highdose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving highdose cisplatin in a single-blind study. *Eur J Cancer* 1990;26:S33-36.
36. Cupissol DR, Serrou B, Caubel M. The efficacy of granisetron as prophylactic anti-emetic and intervention agent in high-dose

- cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26:S23-27.
37. DeMulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB, et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Intern Med* 1990;113:834-840.
38. Marty M. A comparative study of the use of granisetron, a selective 5-HT<sub>3</sub> antagonist, versus a standard anti-emetic regimen of chlorpromazine plus dexamethasone in the treatment of cytostatic-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26[suppl 1]:S28-32.
39. Marty M, Pouillart P, School S, et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (serotonin) receptor antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322:816-821.
40. Soukop M. A comparison of two dose levels of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin. *Eur J Cancer* 1990;26[suppl 1]:S15-19.
41. Roila F, Tonato M, Cognetti F, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: A double-blind multicenter randomized cross-over study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991;9:675-678.
42. Frascini G. Antiemetic activity of ondansetron in cancer patients receiving non-cisplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1992;19[4 suppl 10]:S41-47.
43. Kamanabrou D. Intravenous granisetron establishing the optimal dose. *Eur J Cancer* 1992;28A [suppl 1]:S6-11.
44. Sledge GW Jr, Einhorn L, Nagy C, et al. Phase III double-blind comparison of intravenous ondansetron and metoclopramide as antiemetic therapy for patients receiving multiple-day cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1992;70:2524-2528.
45. Chevallier B. The control of acute cisplatin-induced emesis—A comparative study of granisetron and combination regimen of high-dose metoclopramide and dexamethasone. *Br J Cancer* 1993;68:176-180.
46. Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, et al. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-HT antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1994;12:2204-2210.
47. Riviere A. Dose-finding study of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer* 1994;69:967-971.
48. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473-2482.
49. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570-1577.
50. Bonnetterre J, Hecquet B, French Northern Oncology Group. Granisetron (IV) compared with ondansetron (IV plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: A crossover study. *Bulletin du Cancer* 1982;82:1038-1043.

51. Jantunen IT, Kataja VV, Johansson RT. Ondansetron and tropisetron with dexamethasone in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by non-cisplatin-containing chemotherapy. *Acta Oncol* 1992;31:573-575.
52. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, et al. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy—a randomised study. *Eur J Cancer* 1993;29A:1669-1672.
53. Martoni S, Angelelli B, Guaraldi M, et al. Granisetron (GRA) vs. ondansetron (OND) in the prevention of cisplatin-induced emesis: An open randomized cross-over study. *Am Soc Lin Oncol* 1993;13:431.
54. Campora LE, Simoni C, Rosso R. Tropisetron verso ondansetron nella prevenzione e controllo dell' emesi in pazienti sottoposte a chemioterapia con FAC/FEC per carcinoma mammario metastatico o operato. *Minerva Med* 1994;85:25-31.
55. Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 1994;74:1945-1952.
56. Mantovani A, Maccio L, Curreli L, et al. Comparison of the effectiveness of three 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy (high-dose cisplatin) for the treatment of primary head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:428.
57. Massidda B, Laconi S, Foddi MR, et al. Prevention of non-cisplatin induced emesis: Role of the antagonists of 5-HT receptors. *Ann Oncol* 1994;5:S204.
58. Noble A, Bremer K, Goedhals L, et al. A double-blind, randomised, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: Assessment of efficacy, safety and patient preference. *Eur J Cancer* 1994;30:1083-1088.
59. Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: A multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. *Oncology* 1994;51:113-118.
60. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol* 1995;6:805-810.
61. Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, et al. Is navoban (tropisetron) as effective as zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? *Anti-Cancer Drugs* 1995;6[suppl 1]:S15-21.
62. Navari R, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1995;13:1242-1248.
63. Stewart A, McQuade B, Cronje JDE, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cyclophosphamide-induced emesis in outpatients: A multi-centre, double-blind, double dummy, randomised, parallel-group study. *Oncology* 1995;52:202-210.
64. Audhuy B, Cappelaere P, Martin M, et al. A double-blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996;32A:807-813.
65. Fauser AA, Duclos B, Chemaissani A, et al. Therapeutic equivalence of single oral doses of dolasetron mesilate and multiple doses of ondaneeston for the prevention of amesis after

- moderately emetogenic chemotherapy. European Dolasetron Comparative Study Group. *Eur J Cancer* 1996;32A:1523-1529.
66. Hesketh PJ, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2242-2249.
67. Leonardi V, Iannitto E, Meli M, Palmeri S. Ondansetron vs granisetron in the control of chemotherapy-induced acute emesis: A multicenter randomized trial. *Oncology Rep* 1996;3:919-923.
68. Lofters WS, Pater JL, Zee B, et al. Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron, and evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2966-2973.
69. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of five 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists (5-HT<sub>3</sub>-RAs) for acute chemotherapy induced emesis (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:8048.
70. Huang JQ, Zheng GF, Deuson R, et al. Do 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonists (5-HT<sub>3</sub>) improve the antiemetic effect of dexamethasone for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)? A meta-analysis of randomized controlled trials (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:6037.
71. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21 (22) :4112-4119.
72. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. The oral NK<sub>1</sub> antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebocontrolled phase III clinical trials. *Eur J Cancer* 2004;40 (3) :403-410.
73. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK<sub>1</sub> antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003;97 (9) :2290-2300.
74. Warr DG, Eisenberg P, Hesketh PJ, et al. Effect of aprepitant for the prevention of nausea and vomiting after one cycle of moderately emetogenic chemotherapy: A randomized double-blind trial in 866 patients (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:8007.
75. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-2830.
76. Gralla RJ, Warr DG, Carides AD, et al. Effect of aprepitant on antiemetic protection in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy plus high-dose cisplatin: Analysis of combined data from 2 phase III randomized clinical trials (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:8137.

77. Tremont-Lukats IW, González-Barboteo J, Bruera E, et al. Metaanalysis of neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1 RA) for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:8047.
78. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Palonosetron (PALO) plus aprepitant (APREP) and dexamethasone (DEX) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) after emetogenic chemotherapy (CT) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:8262.
79. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. J Clin Pharmacol 2004;44 (3) :215-223.
80. Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. Drugs 1983;25:31-51.
81. Gralla RJ, Braun TJ, Itri LM, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 1981;305:905-909.
82. Gralla RJ, Tyson LB, Borden LA, et al. Antiemetic therapy: A review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. Cancer Treat Rep 1984;68:163-172.
83. Bakowski MT. Advances in anti-emetic therapy. Cancer Treat Rev 1984;11:237-256.
84. Grossman B, Lessen LS, Cohen P. Droperidol prevents nausea and vomiting from cisplatin (letter). N Engl J Med 1979;301:7.
85. Aapro MS, Alberts DS. High dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. Cancer Chemother Pharmacol 1981;7:11-14.
86. Aapro MS, Plezia PM, Alberts DS, et al. Double-blind crossover study of the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone vs high-dose metoclopramide (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1983;2:93.
87. Cassileth PA, Lusk EJ, Torri S, et al. Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving chemotherapy. Arch Intern Med 1983;143:1347-1347.
88. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Consecutive dose-finding trials adding lorazepam to the combination of metoclopramide plus dexamethasone: Improved subjective effectiveness over the combination of diphenhydramine plus metoclopramide plus dexamethasone. Cancer Treat Rep 1985;69:1257-1262.
89. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Antiemetic control and prevention of side effects of anticancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in conjunction with metoclopramide plus dexamethasone: A double-blind, randomized trial. Cancer 1987;69:1353-1357.
90. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1979;200:1295-1297.
91. Steele N, Gralla RJ, Braun DW, et al. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. Cancer Treat Rep 1980;64:219-224.

92. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (postmeeting edition). J Clin Oncol 2004;22:8046.
93. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. Support Care Cancer 2005;13:529-534. Epub 2005 Feb 8.
94. Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP, et al. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2003;25:578-582.
95. Passik SD, Navari RM, Jung SH, et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group study. Cancer Invest 2004;22:383-388.
96. Passik SD, Kirsh KL, Theobald DE, et al. A retrospective chart review of the use of olanzapine for the prevention of delayed emesis in cancer patients. J Pain Symptom Manage 2003;25(5):485-488.
97. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. J Pain Symptom Manage 2002;23:526-532.
98. Morita T, Tei Y, Shishido H, et al. Olanzapine-induced delirium in a terminally ill cancer patient. J Pain Symptom Manage 2004;28:102-103.
99. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol 2006;17:20-28. Epub 2005 Nov 28.
100. Geling O, Eichler H-G. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. J Clin Oncol 2005;23:1289-1294.
101. Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. Support Care Cancer 2005;13:85-96. Epub 2004 Nov 23. Erratum in: Support Care Cancer 2005;13:562. dosage error in text.
102. Franzen L, Nyman J, Hagberg H, et al. A randomized placebocontrolled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. Ann Oncol 1996;7:587-592.
103. 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;24:3458-3464.
104. Belkacemi Y, Ozsahim M, Pene F, et al. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation: Efficacy and safety of granisetron in the prophylaxis and control of radiation-induced emesis. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1996;36:77-82.
105. Okamoto S, Takahashi S, Tanosaki R, et al. Granisetron in the prevention of vomiting induced conditioning for stem cell transplantation: A prospective randomized study. Bone Marrow Transplant 1996;17:679-683.

106. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2005;23:7188-7198.
107. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipating nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982;307:1476-1480.
108. Redd WH, Andrykowski MA. Behavioral intervention in cancer treatment: Controlling aversion reactions to chemotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:1018-1029.
109. 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 of assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993;11:1384-1390.
110. Physicians' Desk Reference, 58th ed, 2004. Montvale, NJ: Thomson PDR. ([www.pdr.net](http://www.pdr.net))