



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

悪心・嘔吐対策

2010年 第2版



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

Debra K. Armstrong, RN #
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Sally Barbour, PharmD, BCOP Σ
Duke Comprehensive Cancer Center

Michael J. Berger, PharmD, BCOP Σ
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

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

Bob Bradbury, BCPS Σ
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

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

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 Comprehensive Cancer Center

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

Laura Boehnke Michaud, PharmD, BCOP Σ
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center

Lidia Nabati, MD £ P
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center | Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Hope S. Rugo, MD † ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Steven M. Sorscher, MD †
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Lisa Stucky-Marshall, RN, MS, AOCN #
Robert H. Lurie Cancer Center of
Northwestern University

Barbara Todaro, PharmD Σ
Roswell Park Cancer Institute

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

つづく

利益相反の開示

‡ 血液内科医/血液腫瘍医
D 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

[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：

- [催吐性の高い静注化学療法 — 嘔吐予防 \(AE-2\)](#)
- [催吐性が中等度の静注化学療法 — 嘔吐予防 \(AE-3\)](#)
- [催吐性が低いおよび最小の静注化学療法：嘔吐予防 \(AE-4\)](#)
- [経口化学療法—嘔吐予防 \(AE-5\)](#)
- [化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する画期的な治療法 \(AE-6\)](#)
- [静注抗腫瘍薬の催吐性 \(AE-7\)](#)
- [経口抗腫瘍薬の催吐性 \(AE-9\)](#)
- [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 \(AE-10\)](#)

予測性のもの：

- [予測性悪心・嘔吐 \(AE-11\)](#)

[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](#)

[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ると考えている。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

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。©2010

NCCNの悪心・嘔吐対策に関するガイドライン2010年第1版から2010年第2版への変更点の要約は以下の通りである。

MS-1

- 更新された解説のセクションを追加した。

AE-3

- 催吐性が中等度の化学療法に対する形式を変更する。1日目の嘔吐予防を2および3日目と分けた。

NCCNの悪心・嘔吐対策に関するガイドライン2009年第4版から2010年第1版への主な変更点の要約は以下の通りである。

AE-1

- 1つ目のサブピュレット (▶) を変更し、「催吐性が高度および中等度の化学療法を受けている患者における悪心・嘔吐リスクは、高度の場合、化学療法最終投与後最低3日間、中等度の場合最低2日間持続する。」と記載する。

AE-2

- 催吐性が高度の静注化学療法に対する推奨の形式を再構成し、同ページに薬物クラスを追加した。
- 脚注「CINV レジメンの1日目だけ、15分かけて点滴投与する化学療法の30分前に、アプレピタント (125 mg) に代えてフォサプレピタント・ジメグルミン (115 mg) を投与しても差し支えない」を削除した。
- パロノセトロンから「望ましい、カテゴリー2B」の指定を削除する。パロノセトロンは、依然としてカテゴリー2Aの推奨とする。
- 脚注「無作為化試験において、アプレピタントを併用せずに、パロノセトロンを増量して使用した。Saito M, Aoki K, Sekine Iら。化学療法中の悪心および嘔吐予防におけるパロノセトロン+デキサメタゾンとグラニセトロン+デキサメタゾンの比較—二重盲検ダブルダミー無作為化比較第Ⅲ相試験。Lancet Oncol 2009; 10: 115-124」を削除した。

AE-3

- 催吐性が中等度の静注化学療法に対する推奨がAE-2と一致するようにフォーマットし直し、同ページに薬物クラスを追加。

AE-6

- 化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する画期的な治療法の薬物クラスを追加。

AE-8

- 催吐性の低い静注薬物のリストにロミデプシンを追加。

AE-9

- エストラムステンを制吐剤の予防的投与が推奨される経口剤のリストに追加。
- パゾパニブを必要時のみに (すなわち PRN) 制吐剤を投与する経口剤のリストに追加。

AE-B

- 2つ目の [•] 「画期的な治療法の一般原則は、異なる薬物クラスから薬剤を追加投与することである。突出性嘔吐管理において、いずれか1つの治療が他の治療より優れるということはない。」以下の記述を追加「患者によっては、異なる作用メカニズムを用いた数種類の薬剤が必要になるかもしれない」。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー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
 - ▶ 催吐性が高度および中等度の化学療法を受けている患者における悪心・嘔吐リスクは、高度の場合、化学療法最終投与後最低3日間、中等度の場合最低2日間持続する。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。
- 特定の制吐剤の毒性を考慮する。
- 使用する制吐剤の選択は、治療の催吐性、制吐剤の使用歴、と患者側因子に基づいて行う。
- 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：腫瘍または化学療法（ピンクリスチンなど）が誘発または他の理由（糖尿病など）による。
 - ▶ 精神生理学的な原因：
 - * 不安
 - * 予測性悪心・嘔吐
- 放射線照射および／または化学療法に関連しない悪心・嘔吐に対する制吐剤の使用については、[NCCN苦痛緩和医療ガイドラインを参照](#)。
- 多剤併用レジメンの場合、催吐性が最も高い薬物に基づいて制吐剤を選択すること。[静注抗腫瘍薬の催吐性（AE-7）を参照](#)。
- 消化不良を抑止するためにH2ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤の使用を考える。これは悪心によく似た症状を起こしうる。

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。

催吐性の高い静注化学療法 — 嘔吐予防^{b,c}化学療法の前に開始^{b,c}• セロトニン (5-HT₃) 拮抗薬：^d

- ▶ ドラセトロン 100 mg を経口投与または 1.8 mg/kg を静注または 100 mg を 1 日目に静注
または
- ▶ グラニセトロン 2 mg を経口投与または 1 mg を 1 日 2 回経口投与または 0.01 mg/kg (最大 1 mg) を 1 日目に静注、またはグラニセトロン 34.3 mg を含む経皮吸収パッチを化学療法初回投与の 24~48 時間前に貼付。パッチ適用期間は最大 7 日間。
- ▶ オンダンセトロン 16~24 mg を経口投与または 8~12 mg (最大 32 mg/日) を 1 日目に静注
または
- ▶ パロノセトロン 0.25 mg を 1 日目に静注

高度^a →→ [画期的な治療法
\(AE-6\) を参照](#)

および

• ステロイド：

- ▶ デキサメタゾン 12 mg を経口投与もしくは 1 日目に静注、8 mg を 2~4 日目に連日経口投与

および

• ニューロキニン 1 拮抗薬：

- ▶ アプレピタント 125 mg を 1 日目に経口投与、80 mg を 2~3 日目に連日経口投与
または
- ▶ フォサプレピタント 115 mg を 1 日目に限り静注投与、以後アプレピタント 80 mg を 2~3 日目に連日経口投与
- エロラゼパム 0.5~2 mg を経口または静注、あるいは 1~4 日目に 4 または 6 時間毎に舌下投与
- H₂ ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤

複合レジメン^c
に対して、
カテゴリー1

^a シスプラチン投与 (>50 mg/m²) 後の嘔吐予防に関するデータはカテゴリー 1、それ以外はカテゴリー 2A。

^b 制吐剤レジメンは、催吐性が最も高い薬物および患者に特有の危険因子に基づいて選択すること。

^c 「[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。

^d 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ー 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。

催吐性が中等度の静注化学療法 — 嘔吐予防^{b,c}

1日目

化学療法の前に開始^{b,c}• セロトニン (5-HT3) 拮抗薬:^d

- ▶ ドラセトロン 100 mg を経口投与または 1.8 mg/kg もしくは 100 mg を静注 (カテゴリー1)
- または
- ▶ グラニセトロン 1~2 mg を経口投与または 1 mg を 1日2回経口投与 (カテゴリー1) あるいは 0.01 mg/kg (最大 1 mg) を静注、またはグラニセトロン 34.3 mg を含む経皮吸収パッチを化学療法初回投与の 24~48 時間前に貼付。パッチ適用期間は最大 7 日間。
- または
- ▶ オンダンセトロン 16~24 mg を経口投与または 8~12 mg (最大 32 mg/日) を静注 (カテゴリー1)
- または
- ▶ 1日目だけパロノセトロン 0.25 mg を静注 (カテゴリー1)

中等度^e →

および

• ステロイド

- ▶ デキサメタゾン 12 mg を経口または静注投与

一部に以下を併用

- ニューロキニン1拮抗薬 (適切な一部患者)^f
 - ▶ アプレピタント 125 mg を経口投与
 - または
 - ▶ フォサプレピタント 115 mg を 1日目に限り静注投与
- ±ロラゼパム 0.5~2 mg を経口または静注投与、あるいは必要に応じて 4 または 6 時間毎に舌下投与
- ±H2 ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤

2~3日目

• セロトニン (5-HT3) 拮抗薬単独投与:^d

- ▶ ドラセトロン 100 mg を連日経口投与または 1.8 mg/kg もしくは 100 mg を静注
- または
- ▶ グラニセトロン 1~2 mg を連日経口投与または 1 mg を 1日2回経口投与もしくは 0.01 mg/kg (最大 1 mg) を静注
- または
- ▶ オンダンセトロン 8 mg を 1日2回経口投与または 16 mg を連日投与または 8 mg (最大 32 mg/日) を静注

→ または

• ステロイド単独投与:

- ▶ デキサメタゾン 8 mg を連日経口または静注投与

または

- ニューロキニン1拮抗薬±ステロイド (NK-1拮抗薬が1日目に使用された場合)^f
 - ▶ アプレピタント 80 mg を経口投与±デキサメタゾン 8 mg を連日経口または静注投与
- ±ロラゼパム 0.5~2 mg を経口または静注投与、あるいは 4 または 6 時間毎に必要に応じて舌下投与
- ±H2 ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤

→ [画期的な治療法 \(AE-6\) を参照](#)

b 制吐剤レジメンは、催吐性が最も高い薬物および患者に特有の危険因子に基づいて選択すること。

c 「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。

d 制吐剤の列挙は優先順位不同。

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

f 高度催吐リスク予防により、催吐性が中等度の他の化学療法 (例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イホスファミド、イリノテカンまたはメソトレキセート) を受けている一部の患者にはアプレピタントを (デキサメタゾンおよび 5-HT3 拮抗薬レジメンに) 加えること (AE-2 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ー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。

催吐性が低いおよび最小の静注化学療法：嘔吐予防^{b,c}

低度

- 化学療法の前に開始^{b,c}
- 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 12 mg を経口または静注投与
または
 - ▶ メトクロプラミド 10~40 mg を経口投与または静注、その後必要に応じて4または6時間毎^g
または
 - ▶ プロクロルペラジン 10 mg を経口投与または静注、その後必要に応じて4または6時間毎^g
- 土ロラゼパム 0.5~2 mg を必要に応じて4または6時間毎に経口または静注投与
- 土H2 ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤

[化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する画期的な治療法 \(AE-6\) を参照](#)

最小

制吐剤の定期予防
投与は不要

[癌患者における嘔吐管理の原則を参照 \(AE-1\)](#)

b 制吐剤レジメンは、催吐性が最も高い薬物および患者に特有の危険因子に基づいて選択すること。

c 「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。

g ジストニア反応を監視する：ジストニア反応には、ジフェンヒドラミン 25~50 mg を4または6時間毎に経口または静注投与する。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー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。

経口化学療法—嘔吐予防^{b,c,h}[経口抗腫瘍薬の催吐性 \(AE-9\) を参照](#)

推奨予防法

化学療法前に開始

- セロトニン 5-HT3 拮抗薬：^d
 - ▶ ドラセトロン 100 mg を連日経口投与
または
 - ▶ グラニセトロン 2 mg を連日経口投与または 1 mg を 1 日 2 回連日経口投与
または
 - ▶ オンダンセトロン 16~24 mg を連日経口投与
- ±ロラゼパム 0.5~2 mg を必要に応じて 4 または 6 時間毎に経口または舌下投与
- ±H2 ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤

[化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する画期的な治療法 \(AE-6\) を参照](#)

ルーチンでの予防は行わない

必要に応じた使用が推奨される

悪心・嘔吐

化学療法前に開始

- ▶ メトクロプラミド 10~40 mg を経口投与、その後必要に応じて 4 または 6 時間毎^g
または
- ▶ プロクロルペラジン 10 mg を経口投与、その後必要に応じて 4 または 6 時間毎^g
- ±ロラゼパム 0.5~2 mg を必要に応じて 4 または 6 時間毎に経口投与
- ±H2 ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤

悪心・嘔吐が持続する場合、上記 5-HT3 拮抗薬のいずれかが推奨される

[化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する画期的な治療法 \(AE-6\) を参照](#)

b 制吐剤レジメンは、催吐性が最も高い薬物および患者に特有の危険因子に基づいて選択すること。

c [「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](#)。

d 制吐剤のリスト順は、優先順ではない。

g ジストニア反応を監視する：ジストニア反応には、ジフェンヒドラミン 25~50 mg を 4 または 6 時間毎に経口または静注投与する。

h これらの推奨悪心・嘔吐対策は、経口化学療法のみにも適用される。併用化学療法レジメンに静注剤が含まれる場合、経口剤と静注剤を併用した場合という仮定に対する推奨悪心・嘔吐対策は、催吐性が最も高い薬剤に従うこと。複数の経口剤を併用する場合、催吐性は増大し、予防が必要になるとと思われる。

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。

化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する画期的な治療法^{c,i}

何らかの
悪心・嘔
吐がある

突破治療の一般原則は、現行レジメンに、必要に応じて、別な薬物クラスから1剤を選んで追加することである^d

- **抗精神病薬：**
 - ▶ ハロペリドール 1~2 mg を必要に応じて 4~6 時間毎に経口投与^g
 - ▶ オランザピン 2.5~5 mg を 1 日 2 回経口投与（カテゴリー-2B）^j
- **ベンゾジアゼピン：**
 - ▶ ロラゼパム 0.5~2 mg を 4 または 6 時間毎に経口投与
- **カンナビノイド：**
 - ▶ ドロナビノール 5~10 mg を 3 または 6 時間毎に経口投与
 - ▶ ナビロン 1~2 mg を 1 日 2 回経口投与
- **ドパミン受容体拮抗薬：**
 - ▶ メトクロプラミド 10~40 mg を 4 または 6 時間毎に経口または静注投与^g
- **フェノチアジン**
 - ▶ プロクロルペラジン 25 mg 座薬を 12 時間毎に肛門内挿入または 10 mg を 4 または 6 時間毎に経口または静注投与^g
 - ▶ プロメタジン 12.5~25 mg を 4 時間毎に経口または静注投与^g
- **セロトニン 5-HT₃ 拮抗薬：**
 - ▶ ドラセトロン 100 mg を連日経口投与または 1.8 mg/kg もしくは 100 mg を静注
 - ▶ グラニセトロン 1~2 mg を連日経口投与または 1mg を 1 日 2 回経口投与または 0.01 mg/kg（最大 1 mg）を静注、またはグラニセトロン 34.3 mg を含む経皮吸収パッチ
 - ▶ オンダンセトロン 16 mg を連日経口または 8 mg/日を連日静注投与
- **ステロイド：**
 - ▶ デキサメタゾン 12 mg を連日経口または静注投与

画期的な制吐治療法に対する反
応

後続の
治療サイクル

悪心および嘔吐が
コントロールされた

画期的な治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/または
嘔吐がコントロール
されなかった

再評価し、用量
調節および/
または別の治
療への切り替
えを考える

次の周期では、制
吐剤治療を高い
レベルの一次治
療に変更するこ
とを考える

[癌患者における嘔吐管理の原則
\(AE-1\) を参照](#)

c 「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。

d 制吐剤のリスト順は、優先順ではない。

g ジストニア反応を監視する：ジストニア反応には、ジフェンヒドラミン 25~50 mg を 4 または 6 時間毎に経口または静注投与する。

i 「画期的な治療法の管理原則」(AE-B) を参照

j 高齢の認知症患者における II 型糖尿病、高血糖および死亡に関する黒枠警告/ラベル表示を参照。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー-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。

静注抗腫瘍薬の催吐性

レベル	薬剤
高度な嘔吐リスク (嘔吐の頻度が90%を超える) ^k	<ul style="list-style-type: none"> 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 カルムスチン > 250 mg/m² シスプラチン ≥ 50 mg/m² シクロフォスファミド > 1,500 mg/m² <ul style="list-style-type: none"> ダカルバジン メクロレタミン ストレプトゾシン
中等度の嘔吐リスク (嘔吐の頻度が30~90%) ^k	<ul style="list-style-type: none"> アルデスロイキン > 1200 万 ~ 1500 万 IU/m² アルトレタミン アミフォスチン > 300 mg/m² 亜ヒ酸 アザシチジン ベンダムスチン プスルファン カルボプラチン カルムスチン ≤ 250 mg/m² シスプラチン < 50 mg/m² クロファラビン シクロフォスファミド ≤ 1,500 mg/m² シタラビン > 200 mg/m² ダクチノマイシン ダウノルビシン ドキシソルビシン <ul style="list-style-type: none"> エピルビシン イダルビシン イフォスファミド インターフェロン α ≥ 1000 万 IU/m² イリノテカン メルファラン メトトレキサート 250 ~ > 1000 mg/m² オキサリプラチン テモゾロマイド <p>低度の嘔吐リスク (AE-8 を参照)</p> <p>最小の嘔吐リスク (AE-8 を参照)</p> <p>経口化学療法 (AE-9 を参照)</p>

k 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 著。「Proposed for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy」、J. Clin Oncol 1997;15:103-109.

Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ 著。「Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity---an update」、Support Care Cancer 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。

静注抗腫瘍薬の催吐性

レベル	薬剤
低度の嘔吐リスク (嘔吐の頻度が10~30%) ^k	<ul style="list-style-type: none"> • アミフォスチン≤ 300 mg • アルデスロイキン≤ 1200 万 IU/m² • シタラビン (低用量) 100~200 mg/m² • ドセタキセル • ドキソルビシン (リポソーマル系) • エトポシド • 5-フルオロウラシル • フロクスウリジン • ゲムシタビン • インターフェロン$\alpha > 5 < 1000$ 万 IU/m²
最小の嘔吐リスク (嘔吐の頻度が10%未満) ^k	<ul style="list-style-type: none"> • アレムツズマブ • アスパラギナーゼ • ベバシズマブ • プレオマイシン • ポルテゾミブ • セツキシマブ • クラドリビン (2-クロロデオキシアデノシン) • シタラビン< 100 mg/m² • デシタビン • デニロイキン・ディフチトクス • デクスラゾキサン • フルダラビン • ゲムツズマブ・オゾガマイシン

[催吐性が高度 \(AE-7 を参照\)](#)[催吐性が中等度 \(AE-7 を参照\)](#)[経口化学療法 \(AE-9 を参照\)](#)

k 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 著。「Proposed for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy」J. Clin Oncol, 1997; 15: 103-9.

Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ 著。「Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity---an update」、Support Care Cancer 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。

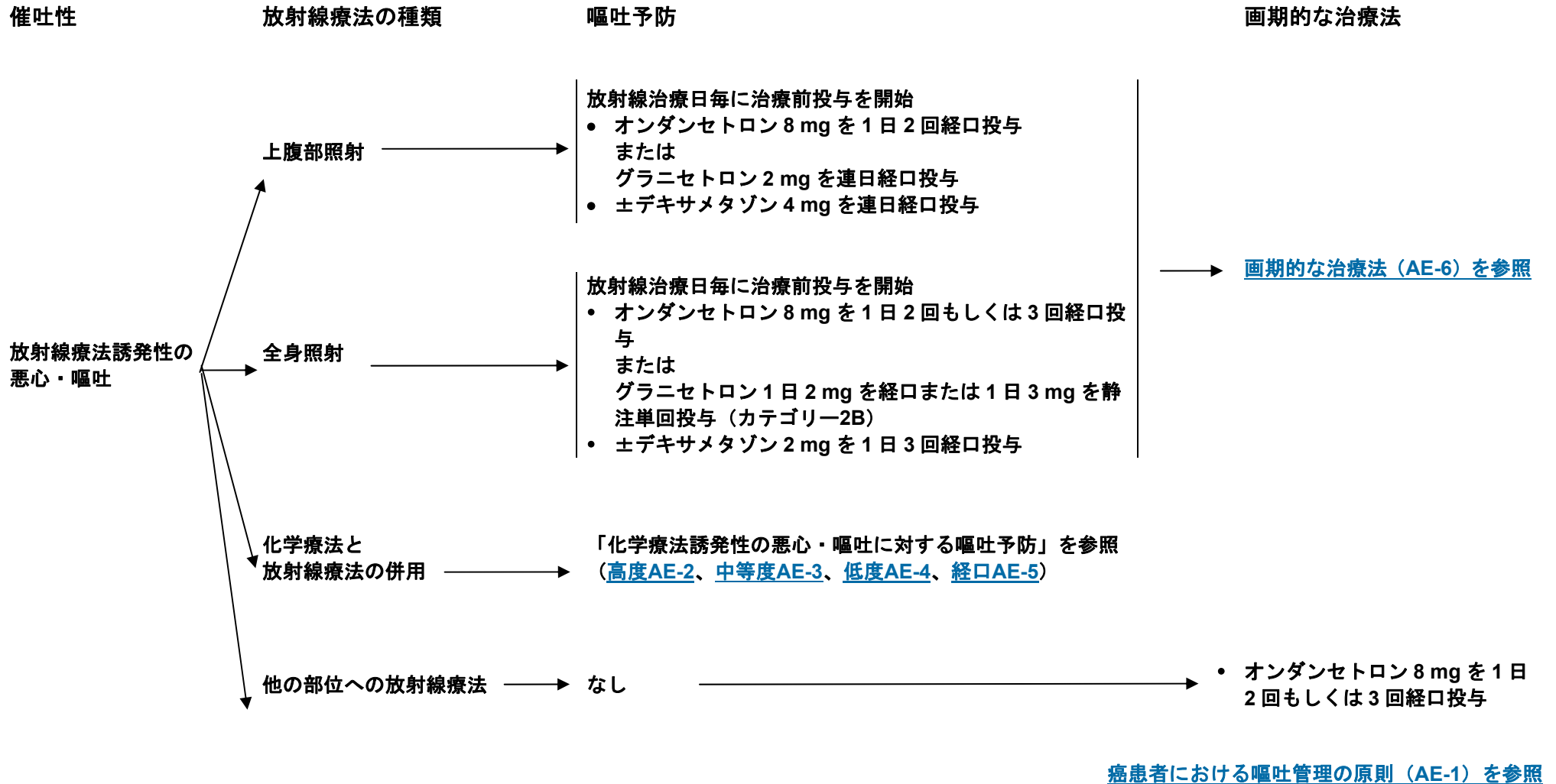
経口抗腫瘍薬の催吐性

レベル	薬剤		
推奨予防法	<ul style="list-style-type: none"> • アルトレタミン • プスルファン (≥4 mg/日) • シクロホスファミド (≥100 mg/m²/日) • エストラムスチン • エトポシド • ロムスチン (1日だけ) • プロカルバジン • テモゾロミド (>75 mg/m²/日) 		
必要に応じて使用することが推奨される	<table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • ベキサロテン • プスルファン (<4 mg/日) • カペシタビン • クロラムブシル • シクロホスファミド (<100 mg/m²/日) • ダサチニブ • エルロチニブ • エベロリムス • フルダラビン • ゲフィチニブ • ヒドロキシ尿素 • イマチニブ • ラパチニブ </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • レナリドミド • メルファラン • メルカプトプリン • メトトレキサート • ニロチニブ • パゾパニブ • ソラフェニブ • スニチニブ • テモゾロミド (≤75 mg/m²/日) • サリドマイド • チオグアニン • トポテカン • トレチノイン • ボリノスタット </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> • ベキサロテン • プスルファン (<4 mg/日) • カペシタビン • クロラムブシル • シクロホスファミド (<100 mg/m²/日) • ダサチニブ • エルロチニブ • エベロリムス • フルダラビン • ゲフィチニブ • ヒドロキシ尿素 • イマチニブ • ラパチニブ 	<ul style="list-style-type: none"> • レナリドミド • メルファラン • メルカプトプリン • メトトレキサート • ニロチニブ • パゾパニブ • ソラフェニブ • スニチニブ • テモゾロミド (≤75 mg/m²/日) • サリドマイド • チオグアニン • トポテカン • トレチノイン • ボリノスタット
<ul style="list-style-type: none"> • ベキサロテン • プスルファン (<4 mg/日) • カペシタビン • クロラムブシル • シクロホスファミド (<100 mg/m²/日) • ダサチニブ • エルロチニブ • エベロリムス • フルダラビン • ゲフィチニブ • ヒドロキシ尿素 • イマチニブ • ラパチニブ 	<ul style="list-style-type: none"> • レナリドミド • メルファラン • メルカプトプリン • メトトレキサート • ニロチニブ • パゾパニブ • ソラフェニブ • スニチニブ • テモゾロミド (≤75 mg/m²/日) • サリドマイド • チオグアニン • トポテカン • トレチノイン • ボリノスタット 		

[催吐性が高度 \(AE-7 を参照\)](#)[催吐性が中等度 \(AE-7 を参照\)](#)[催吐リスクが低度 \(AE-8 を参照\)](#)[催吐リスクが最小 \(AE-8 を参照\)](#)

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー2Aである

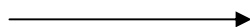
臨床試験：NCCNは、あらゆる癌の最良の治療法は臨床試験によって受けられると考えている。したがって、臨床試験への癌患者の積極的な参加を勧めている。



注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー-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

治療前夜から、アルプラゾラム 0.5～2 mg を 1 日 3 回経口投与

または

治療前夜と当日の朝にロラゼパム 0.5～2 mg を経口投与

[「化学療法誘発性の悪心・嘔吐に対する基本的小よび画期的な治療法」\(目次\)を参照](#)[癌患者における嘔吐管理の原則 \(AE-1\) 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ー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

- 複数日にわたる化学療法を受けている患者には、個々の化学療法剤の催吐性および投与順に基づき、急性および遅発性両方の悪心・嘔吐発現リスクがあるこのため、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剤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/m² を 1~5 日目に静注投与、シスプラチン 20 mg/m² を 1~5 日目に静注投与）と ASHAP（ドキシソルビシン 25 mg/m² を 1 日目に静注投与、メチルプレドニゾロン 1 日 500 mg を 1~5 日目に静注投与、シスプラチン 25 mg/m² を 1~4 日目に連続静注投与した後、5 日目にシタラビン 2000 mg/m²）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。

- 5-HT₃ 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剤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、経口または静注 5HT₃ 受容体拮抗薬の反復連日投与に替えて、静注パロノセトロンを使用しても差し支えない。FDA で承認された用量（90 μg/kg）の最大 30 倍が投与された第Ⅱ相用量設定試験および唯一の固定用量としてパロノセトロン 0.75 mg を検討した 3 つの第Ⅲ相試験に基づき、パロノセトロン 0.25 mg の静注反復投与は安全であるように思われる。承認されているパロノセトロンの用量 0.25 mg 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。カテゴリー 1 のエビデンスは、1 日限りの化学療法レジメンだけに利用でき、アプレピタント 125 mg を化学療法 1 日目の投与 1 時間前に、5-HT₃ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンと一緒に経口投与する。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 80 mg 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 80 mg 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。1 日目に限り、アプレピタント（125 mg）に替えてフォサプレピタント・ジメグルミン（115 mg）を投与できることに注意すること。

注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリー 1-2A 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

- 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。
- 画期的な治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。突出性嘔吐の管理において、いずれか1つの治療が他の治療より優れるということはない。患者によっては、異なる作用メカニズムを用いた数種類の薬剤が必要になるかもしれない。
- 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。
- 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。
- 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。ドーパミン拮抗薬（メトクロプラミド、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物が必要になると考えられる。
- 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）
 - ▶ 先のレジメンに含まれていない場合、アプレピタントを追加。
 - ▶ 他の併用制吐剤、例えばドーパミン拮抗薬（メトクロプラミドまたはハロペリドール）などを追加。
 - ▶ 場合によって、5-HT₃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-HT₃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。
 - ▶ 化学療法の目的が治癒でない場合、他にあれば、催吐性が低下する可能性のある適切なレジメンを考える。
 - ▶ 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（H₂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ー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 エビデンスカテゴリーおよびコンセンサスカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンス（無作為化比較試験など）に基づく推奨で、NCCN 内でコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2A：やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内でコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2B：やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内でコンセンサスが統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨であるが、大きな意見の不一致を反映する。

他に断りのない限り、推奨はすべてカテゴリー2A に該当

概要

化学療法誘発性嘔吐および悪心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¹⁻⁴。

化学療法を受ける患者の悪心および／または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）^{5,6}。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^{7,8}、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⁹⁻¹²。患者は嘔吐よりも悪心を経験することの方が多¹³。

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⁵。嘔吐は、化学受容体誘発帯（Chemoreceptor trigger zone: CTZ）、咽頭および消化管（gastrointestinal: 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¹⁴。

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剤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-HT₃]）受容体およびドーパミン受容体である^{15,16}。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¹⁷。

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および／または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（女性および若年層の患者〔50歳未満〕は嘔吐しやすい）、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^{18,19}。

遅延型の悪心および／または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^{18,19}。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^{20,21}。若年層の患者は通常、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²²。突出性嘔吐は、予防的投与を行ったにも関わらず発生する嘔吐および／または制吐剤を用いた「レスキュー」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^{23,24}。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および／または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および／または嘔吐を生じることが多い^{24,25}。

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剤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^{14,26-29}。

Heskethらは抗癌化学療法剤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³⁰。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³¹。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³²。NCCNガイドラインは現在、静注（IV）剤の催吐性について4つのカテゴリー（[AE-7](#)および[AE-8](#)参照）を用いて概説し、それは以下のとおりGrunbergの分類法に対応する。

- 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剤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。最近、NCCN委員会委員は経口抗腫瘍薬の催吐性分類を行った（[AE-9](#)を参照）。

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剤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、長期にわたって服用される一部の治療剤（例：イマチニブ）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-9](#)を参照）。制吐剤は経口、経直腸、静注（IV）、筋注または経皮で投与可能である。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。嚥下できない一部の患者には、経皮吸収型制吐剤が有用だと思われる。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）受容体拮抗薬

5-HT₃ 受容体拮抗薬（すなわち、ドラセトン・メシレート、グラニセトン、オンダンセトン、パロノセトン）の開発は制吐療法の大きな進歩である³³⁻³⁵。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³⁵⁻⁴⁹。

パロノセトンは5-HT₃ 拮抗薬で、ほかのセロトニン拮抗薬（例：オンダンセトン、グラニセトンおよびドラセトン）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 拮抗薬よりも著しく長い³⁵。催吐性が中等度の化学療法を受けている患者を対象とした最初の試験から、パロノセトン単回静注投与による化学療法誘発性の急性悪心・嘔吐予防効果はドラセトン単回静注投与と同等であることが示された。しかし、静注パロノセトンは遅延性嘔吐の予防においてドラセトンより優れていた⁵⁰。FDAに提出されたデータによれば、パロノセトンの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（オンダンセトンおよびドラセトン）と差がみられなかった。静注パロノセトンは1日目に単回投与するものとしてFDA承認を受けており、嘔吐リスクが中等度の化学療法を実施する場合の、急性嘔吐および遅延性嘔吐予防法として勧められる（カテゴリー1）⁵⁰。

静注パロノセトンは他の5-HT₃ 拮抗薬より遅延性悪心予防効果に優れている⁵¹。化学療法終了後（すなわち、2または3日目）のパロノセトン反復投与は安全であるように思われる。しかし、化学療法が複数日に渡る場合、パロノセトンを反復投与する必要があるか否かについては、分かっていない（「複数日にわたる催吐性化学療法レジメンの管理」を参照）。

5-HT3拮抗薬の多くは、経口投与および静注投与が可能である。加えてFDAは、化学療法誘発悪心・嘔吐に対するグラニセトロン経皮吸収システムの使用を承認した

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022198lbl.pdf)。

化学療法初回投与の約24～48時間前に、グラニセトロン34.3mgを含むパッチを貼り付ける。パッチの最大貼付期間は7日間である。催吐性の高い化学療法と中等度の化学療法を受けている患者を対象にした第Ⅲ相無作為化試験において、パッチ剤と経口剤が比較された。パッチ剤は、経口制吐剤グラニセトロンの3～5日間反復投与に劣らないことが証明された^{52,53}。

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^{50,54-71}。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。メタ解析において、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびドラセトロン・メシレートの間で、効能に差はみられなかった⁷²。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、静注パロノセトロンは遅延性および急性両方の嘔吐予防に有効である。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予防効果は強化されることが示された⁷³。別の試験では5-HT3拮抗薬(試験されていないパロノセトロンを除く)の遅延性嘔吐予防効果は、プロクロルペラジンに優らないことが示された¹³。

ニューロキニン-1受容体拮抗薬

アプレピタントは、中枢神経系のNK-1受容体とサブスタンス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。FDAは、催吐性が中等度の化学療法を受けている患者における嘔吐予防にアプレピタントを使用することを承認した。1日目だけの投与が可能なアプレピタントの静注用剤(フォサプレピタント・ジメグルミン)も、FDA承認を受けている

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022023s002s003s005lbl.pdf)。添付文書によると、静注フォサプレピタントは化学療法1日目に限り、治療を施行する30分前に投与する。

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^{74,75}。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⁷⁶。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。

第Ⅲ相無作為化試験(患者866例)から、催吐性が中等度の化学療法(シスプラチンを含まない)を受けている患者に対する化学療法開始後120時間における嘔吐予防には、標準的なレジメンよりアプレピタントレジメンの方が優れていることが示された(完全奏効率50.8%対42.5%, P=0.15)が、それでも患者の40%(いずれのレジメンでも)には顕著な悪心が認められた^{77,78}。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相無作為化臨床試験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⁷⁹。

催吐性の高い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⁸⁰。第Ⅱ相試験(患者58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78%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)⁸¹。乳癌患者40例を対象とした同様の試験において、パロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾンの1日投与レジメンが有効であり、患者の76%で完全奏効を認めた⁸²。

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⁸³。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ー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

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021549s017lbl.pdfを参照)。

CYP3A4に代謝されることが知られている化学療法剤はドセタキセル、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、ビンレルビン、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、ビン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、化学療法剤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剤を用いる時は注意が促されている。

アプレピタントはいくつかの非化学療法剤(ワルファリン、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。ここでも、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。

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.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021549s017lbl.pdf)

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。よって、アプレピタント投与中およびアプレピタント最終投与後1ヵ月間は、他の方法で受胎調節する必要がある(添付文書を参照)。

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-HT3受容体拮抗性制吐剤

5-HT3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⁸⁴、置換ベンズアミド^{85,86}、抗ヒスタミン剤⁸⁷、ブチロフェノン類⁸⁸、コルチコステロイド⁸⁹⁻⁹¹、ベンゾジアゼピン^{92,93}、カンナビノイド^{94,95}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。シクロフォスファミド、ドキシソルビシンおよび/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^{96,97}。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⁹⁸⁻¹⁰¹。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(死亡、Ⅱ型糖尿病および高血糖症に関する黒枠警告/ラベル表示を参照

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020592s052,021086s031,021253s037lbl.pdf)¹⁰²。

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無作為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](#))。

- 目的は悪心および/または嘔吐の予防
- 催吐性が高度および中等度の化学療法を受ける患者において、悪心・嘔吐リスクは化学療法最終投与後それぞれ3および2日間以上続く。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。
- 特定の制吐剤の毒性を考慮すべきである。
- 制吐剤レジメンは、化学療法レジメンにおいて最大の催吐リスクを有する薬物、制吐剤使用歴および患者固有の危険因子に基づいて選択するべきである。

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)
- 腫瘍または化学療法(すなわち、ビンクリスチン)または他の理由(糖尿病など)によって誘発される胃不全麻痺
- 不安や予測性悪心・嘔吐などの精神生理学的要因
- 放射線治療および/または化学療法に無関係な悪心・嘔吐に対して制吐剤を使用する場合、[NCCN苦痛緩和医療ガイドライン](#)を参照されたい。

- 多剤併用レジメンの場合、催吐リスクが最大の薬物に基づいて、制吐剤を選択する（[AE-7](#)を参照）^{30,31}。

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。催吐性の高い静注剤に対する制吐剤レジメンを[AE-2](#)に記載する。催吐性が中等度の静注剤に対するレジメンは[AE-3](#)に記載する。催吐性が低い、および最小の静注剤に対するレジメンは[AE-4](#)に記載する。経口化学療法剤に対する嘔吐予防については、[AE-5](#)に記載する。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（すなわち、高、中、低、最小）を有する化学療法を受けている癌患者のために、様々な予防的制吐剤レジメンを明記する。予防的な制吐剤は化学療法の前に投与する。予防的制吐剤投与の推奨では、投薬量も提示する。ガイドラインは5-HT3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。

催吐性が高い静注剤は、カルムスチン(>250 mg/m²)、シスプラチン(≥50 mg/m²)、シクロフォスファミド(>1500 mg/m²)、ダカルバジン、メクロレサミン、ストレプトゾシンまたはアントラサイクリン+シクロフォスファミド(AC)併用(ドキシソルビシンまたはエピルビシンとシクロフォスファミドの併用)などである。こうした催吐性の高い薬剤に対する1日目の制吐剤レジメンは、アプレピタント(またはフォサプレピタント)、デキサメサゾン、5-HT3拮抗薬などで、状況に応じてロラゼパムを併用、または状況に応じてH2ブロッカーまたはプ

ロトンポンプ阻害剤を併用する(併用レジメンに対してカテゴリー1 [[AE-2](#)参照])^{24,25,74}。ただし、制吐剤レジメンおよび用量は化学療法後2日~4日目に変更される場合が多いことに注意する。

最近の無作為化試験から、催吐性の高い化学療法に対して、パロノセトロンとデキサメタゾンとの併用が好まれていることが示唆された¹⁰³。しかし、この試験は次の理由から批判されている。1) 対照群に十分な投与が行われておらず、そのため試験がパロノセトロン側に有利に働くようになっていた。2) FDA未承認の高用量パロノセトロンが使用されていた。3) 本試験でアプレピタントは使用されなかった。よって、NCCN委員会は、催吐リスクの高い化学療法に対して、パロノセトロンが他の5-HT3拮抗薬より好ましいとは考えない。

カナダにおけるメタ解析では、5-HT3拮抗薬(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¹⁰⁴。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拮抗薬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)

催吐性が中等度の静注剤に対する制吐剤レジメンの1日目([AE-7](#)を参照)では、デキサメサゾンおよび5-HT3拮抗薬、状況に応じてロラゼパムおよび/またはH2ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤のいずれかの追加併用投与などが行われる([AE-3](#)を参照)^{5,78}。催吐リスクが中等度の他の化学療法(カルボプラチン、シスプラチン、ドキシソルビシン、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)の投与を受けている一部患者には、これらの薬剤の催吐性が他の中等度催吐性の薬剤よりも強いいため、アプレピタント(またはフォサプレピタント)を(デキサメタゾンまたは5-HT3拮抗薬に)

追加すべきである^{25,30}。こうした薬剤は1日目については全てカテゴリー1であるため、どの5-HT3拮抗薬も投与することができる。1日目に限っては、経口アプレピタントを静注フォサプレピタントに替えても差し支えないことに注意しなければならない。

催吐性の低い静注剤に対する制吐剤レジメン（[AE-8](#)を参照）とは、非5-HT3拮抗薬、例えばデキサメタゾン、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および／またはH2ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤のいずれかを追加併用するといったものである（[AE-4](#)を参照）。プロクロルペラジンまたはメトクロプラミドを使用する場合、ジストニア反応を監視すべきである

（<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm149533.htm>）。ジストニア反応にはジフェンヒドラミン（25～50 mgを4または6時間毎に経口または静注投与）が使用できる。

催吐性の高い静注レジメンの場合、アプレピタントを使用し、1日目に125 mg、2日目と3日目には80 mgを経口投与する（[AE-2](#)を参照）。アプレピタントを併用する場合、デキサメタゾンは1日目に12 mgの用量で使用する。経口または静注で投与できる。4種類の5-HT3受容体拮抗薬（すなわち、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）は全て同様の急性嘔吐抑制効果を有すると考えられる。適切であれば、ロラゼパム（0.5 mg～2 mgを1日目～4日目に4時間毎または6時間毎で、経口投与、静注投与または舌下投与）をこれらのレジメン（すなわち、高、中、低）のいずれとも併用することができる。

経口化学療法剤の催吐性を[AE-9](#)に示す。次の経口投与剤には、悪心・嘔吐への予防的対策が勧められる：アルトレタミン、ブスルファン（4 mg/日以上）、シクロフォスファミド（100 mg/m²/日以上）、エストラムスチン、エトポシド、

ロムスチン（1日だけ）、プロカルバジンおよびテモゾロミド（75 mg/m²/日以上）。予防的投与では、経口5-HT3拮抗薬（ドラセトロン、グラニセトロンまたはオンダンセトロン）に状況に応じてロラゼパムおよび／またはH2ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤のいずれかが併用される（[AE-5](#)を参照）。ルーチンでの予防が推奨されない場合、メトクロプラミドまたはプロクロルペラジンを化学療法開始前に投与し、その後は必要な場合にのみ（すなわち、PRN）投与し、状況に応じてロラゼパムおよび／またはH2ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤のいずれかを併用しても差し支えない（[AE-5](#)を参照）。

化学療法後／遅延性の嘔吐の予防

遅延性嘔吐に対する最善の管理は予防である¹⁰⁵。催吐性が高い薬剤を含む化学療法の場合、遅延性嘔吐が生じる可能性がある期間、予防的投与（すなわち、デキサメタゾンおよびアプレピタント）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2～4日間は予防を継続する。しかし、5-HT3拮抗薬を投与するのは1日目だけである（[AE-2](#)を参照）。

催吐性が中等度の薬剤に関しては、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（カテゴリー1）は1日目にだけ投与される（[AE-3](#)を参照）⁵⁴。アプレピタントまたはフォサプレピタントが1日目に投与されたら、2日目および3日目にアプレピタントを継続投与する。

NCCN悪心・嘔吐対策レジメンは2～3日目にかけて異なることに注意すること（[AE-3](#)を参照）^{24,25,105}。2～3日目には、4種類のレジメンが考えられる（これらのレジメンに、ロラゼパムおよび／またはH2ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害剤のいずれかを追加しても差し支えない）。つまり、1) アプレピタントおよびデキサメタゾン、2) アプレピタント、3) デキサメタゾンまたは4) 5-HT3拮抗薬、例えばオンダンセトロン、グラニセトロンまたはドラセトロンである

¹⁰⁵。重要な点は、アプレピタント（80 mg、経口）およびデキサメタゾン（8 mg、経口または静注）を2～3日目に使用する場合、減量する（1日目の用量と比べて）ことを覚えておくことである。パロノセトロンは、2～3日目には投与しないことに注意する。

NCCN、MASCC（国際がんサポーターブケア学会）およびASCO（米国臨床腫瘍学会）ガイドラインはいずれも、ACレジメンを投与するとき、遅発性悪心および／または嘔吐の予防にアプレピタントを使用することを推奨している

http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC_Guidelines_Update.pdf

^{24,25}。いくつかの無作為化試験から、デキサメタゾンが遅発性嘔吐の予防に有効であることが示されているが、5-HT₃拮抗薬の使用が有効であることを認めた試験は僅かに1試験だけである¹⁰⁵。MASCCおよびNCCNガイドライン（ただし、ASCOは異なる）も、ACレジメンを投与するとき、遅発性嘔吐の予防にデキサメタゾンを使用することを推奨している¹⁰⁵。

画期的な治療法

継続的に起こる難治性悪心および／または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、悪心および／または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積極的に検討するべきである。画期的な治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²⁴。しかし、突出性嘔吐の管理において、いずれか1剤が他の薬剤に優るといえることはない¹⁰⁶。患者によっては、異なる作用機序を用いた数種類の薬剤が必要になる場合もあると思われる。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が多い。スプレー式点鼻薬（例：メトクロプラミド）は、薬物を急性に送達できるため、突出性嘔吐の治療に有

用であると考えられる^{107,108}。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（例：メトクロプラミド）、ハロペリドール、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になる場合もある。ナビロン（カンナビノイド）は、従来の制吐剤が奏功しなかった患者における悪心および嘔吐を治療する薬剤としてFDAから承認されている。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し、補正する。次のサイクルの化学療法を投与する前に、現サイクルでの突出性嘔吐の原因について、化学療法に関連しない様々な理由（すなわち、脳転移、電解質異常、腫瘍の腸浸潤または他の消化管異常、および他の併存症）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、H₂ブロッカー）による治療を検討する。

放射線誘発性の悪心および／または嘔吐

放射線誘発性の悪心および／または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-10](#)を参照）¹⁰⁹。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。

腹部などに連日分割照射を受けた患者を対象に、経口オンダンセトロンとプラセボを比較した無作為化試験の結果に基づき、上腹部照射には、状況に応じてデキサメタゾンを併用しながらオンダンセトロン（8 mgを1日に2回）を経口投与することができる。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¹¹⁰。経口デキサメタゾン（4 mg/日）をオンダンセトロンレジメンに追加することによって、嘔吐・悪心が軽減されることが示されている。ただし、その効果は大きくない¹¹¹。もう一つの選択肢として、一部にデキサメタゾンを併用したグラニセトロン（2 mg の連日投与）経口投与がある。

全身照射はオンダンセトロン（8 mg 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（2 mg を 1 日 3 回）を追加併用してもよい¹¹¹。グラニセトロンの用量は 2 mg 経口投与を毎日または 3 mg 静注投与を毎日のいずれかである^{112,113}（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。

放射線誘発性の嘔吐に対する治療法は、化学療法誘発性の場合と同様である。基本的な予防法を受けず突出性悪心および／または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-11](#)を参照）^{24,114}。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¹¹⁵⁻¹²⁰。全身脱感作も有用なことがある¹¹⁶。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¹¹⁷。

抗不安剤のロラゼパムとアルプラゾラムを制吐剤に併用し、予測性悪心・嘔吐に使用されてきた^{114,121,122}。不安に対するアルプラゾラムの通常開始用量は 0.25～0.5 mg の 1 日 3 回経口投与で、治療前夜から開始される。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 0.25 mg を 1 日 2 回か 3 回とする。（<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=4287>）必要であれば、

この用量を漸増しても差し支えない。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ことに注意すること。アルプラゾラムを減量または投与中止する場合、用量を徐々に減量する必要がある。

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ている患者には、個々の化学療法剤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^{24,75,123-126}。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剤の催吐性にも左右されると結論された。多剤併用レジメンの場合、催吐リスクが最も大きい薬剤に基づいて制吐剤を選択するべきである。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をアルゴリズムに記載している（[AE-A](#)参照）。

デキサメタゾンは、催吐性が中等度または高度の化学療法施行日は毎日、著明な遅延性嘔吐を引き起こすと考えられるレジメンの場合は、化学療法後 2～3 日間、1 日 1 回の経口または静注投与を行う。しかし、既に化学療法レジメンにコルチコステロイドが含まれている場合、デキサメタゾンを追加してはならない。

5-HT₃ 受容体拮抗薬は、催吐性が中等度または高度の化学療法初回投与の各前日に投与する。3 日間の化学療法レジメン開始前に、経口または静注 5-HT₃ 受容体拮抗薬の連日反復投与に代えて、静注パロノセトロンを使用しても差し支えない^{127,128}。FDA が承認した用量の最大 30 倍（90 μg/kg）が投与された第Ⅱ相用量設定試験およびパロノセトロンを 0.75 mg の一定用量で単回投与した 3 つの第Ⅲ相試験に基づくと、パロノセトロン 0.25 mg の反復静注投与は安全だ

と思われる^{50,54,129,130}。パロノセトロン[®]の承認された用量の0.25 mgと比較して、これら高用量投与に伴う有害事象のグレードまたは発現期間に有意な差はみられなかった。精巣癌に対して複数日にわたる催吐性の高いシスプラチンを含む化学療法を受けている患者が複数日に渡ってパロノセトロンおよびデキサメタゾンの投与を受け、これによって悪心・嘔吐が抑止されたことは注目に値する¹³¹。有効性に関しては、複数日にわたる化学療法の場合、パロノセトロンを連日投与またはそれより少ない頻度での反復投与が必要か否かは分かっていない。

アプレピタントは、催吐性が高く、遅延性悪心・嘔吐リスクが著しく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差し支えない。ラベル表示どおり、アプレピタントは1日目の化学療法施行1時間前に、5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾンと併用して、125 mgを経口投与する。化学療法開始後は、2および3日目に、アプレピタント80 mgをデキサメタゾンと併用して連日投与する⁷⁵。複数サイクルに渡ってアプレピタントを反復投与しても、忍容性は良好である⁷⁵。第Ⅱ相試験データに基づくと、化学療法後4および5日目にアプレピタント80 mgを投与しても安全であると思われる⁷⁶。この臨床的条件で、4日目以降にアプレピタントを投与することによって、悪心または嘔吐抑制効果が高まるかどうかは分かっていない。1日目に限り、アプレピタント(125 mg)に代えてフォサプレピタント・ジメグルミン(115 mg)を投与できることに注目されたい。

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;11:97-9102.
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;6:1746-1752.
5. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:32-43.
6. Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer*. 2006;14:354-360.
7. Morran C, Smith DC, Anderson DA, McArdle CS. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomised trial of antiemetics. *Br Med J*. 1979;1:1323-1324.
8. Jenns K. Importance of nausea. *Cancer Nurs*. 1994;17:488-493.
9. Nesse RM, Carli T, Curtis GC, Kleinman PD. Pretreatment nausea in cancer chemotherapy: a conditioned response? *Psychosom Med*. 1980;42:33-36.
10. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, Abeloff MD. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep*. 1982;66:1601-1604.
11. Carey MP, Burish TG. Anxiety as a predictor of behavioral therapy outcome for cancer chemotherapy patients. *J Consult Clin Psychol*. 1985;53:860-865.
12. 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;6:215-223.
13. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. 5-Hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:765-772.
14. Craig JB, Powell BL. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci*. 1987;293:34-44.
15. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev*. 1953;5:193-230.
16. Seigel LJ, Longo DL. The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann Intern Med*. 1981;95:352-359.
17. Dodds LJ. The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm*. 1985;10:143-166.
18. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol*. 1985;3:1379-1384.
19. Roila F, Boschetti E, Tonato M, et al. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study. *Am J Clin Oncol*. 1991;14:238-242.
20. Moher D, Arthur AZ, Pater JL. Anticipatory nausea and/or vomiting. *Cancer Treat Rev*. 1984;11:257-264.
21. Jacobsen PB, Redd WH. The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. *Cancer Invest*. 1988;6:329-336.

22. 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.
23. Harding R, Young R, Anno G. Radiotherapy-induced emesis. In: Andrews P, Sanger G, eds. *Emesis in Anti-Cancer Therapy.* London: Chapman & Hall Medical; 1993:163-178.
24. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006;17:20-28.
25. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol.* 2006;24:2932-2947.
26. Laszlo J. Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 1982;9 Suppl B:3-9.
27. Strum SB, McDermed JE, Pileggi J, Riech LP, Whitaker H. Intravenous metoclopramide: prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A preliminary evaluation. *Cancer.* 1984;53:1432-1439.
28. 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.
29. Aapro M. Methodological issues in antiemetic studies. *Invest New Drugs.* 1993; 11:243-253.
30. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:103-109.
31. 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.
32. Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer.* 2002;10:519-522.
33. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:613-620.
34. Andrews PL, Bhandari P, Davey PT, Bingham S, Marr HE, Blower PR. Are all 5-HT₃ receptor antagonists the same? *Eur J Cancer.* 1992;28A Suppl 1:2-6.
35. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT₃-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:2297-2303.
36. Grunberg SM, Stevenson LL, Russell CA, McDermed JE. Dose ranging phase I study of the serotonin antagonist GR38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1137-1141.
37. Chevallier B. Efficacy and safety of granisetron compared with high-dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin in a single-blind study. The Granisetron Study Group. *Eur J Cancer.* 1990;26 Suppl 1:533-36.
38. Cupissol DR, Serrou B, Caubel M. The efficacy of granisetron as a prophylactic anti-emetic and intervention agent in high-dose cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer.* 1990;26 Suppl 1:23-27.
39. De Mulder PH, Seynaeve C, Vermorken JB, et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study. *Ann Intern Med.* 1990;113:834-840.
40. Marty M. A comparative study of the use of granisetron, a selective 5-HT₃ antagonist, versus a standard anti-emetic regimen of chlorpromazine plus dexamethasone in the treatment of cytostatic-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Eur J Cancer.* 1990;26 Suppl 1:S28-32.

41. Marty M, Pouillart P, Scholl S, et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med.* 1990;322:816-821.
42. Soukop M. A comparison of two dose levels of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin. The Granisetron Study Group. *Eur J Cancer.* 1990;26 Suppl 1:S15-19.
43. Roila F, Tonato M, Cognetti F, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol.* 1991;9:675-678.
44. Frascini G. Antiemetic activity of ondansetron in cancer patients receiving non-cisplatin chemotherapy. *Semin Oncol.* 1992;19:41-47.
45. Kamanabrou D. Intravenous granisetron--establishing the optimal dose. The Granisetron Study Group. *Eur J Cancer.* 1992;28A Suppl 1:6-11.
46. Sledge GW, Einhorn L, Nagy C, House K. 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.
47. Chevallier B. The control of acute cisplatin-induced emesis--a comparative study of granisetron and a combination regimen of high-dose metoclopramide and dexamethasone. Granisetron Study Group. *Br J Cancer.* 1993;68:176-180.
48. Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, Grunberg SM, Palmer R, Fitts D. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. *J Clin Oncol.* 1994;12:2204-2210.
49. Riviere A. Dose finding study of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. The Granisetron Study Group. *Br J Cancer.* 1994;69:967-971.
50. 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-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer.* 2003;98:2473-2482.
51. Aapro MS. Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:1009-1020.
52. Grunberg S, Gabriel N, Clark G. Phase III trial of transdermal granisetron patch (Sancuso) compared to oral granisetron (OG) for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) after multi-day moderately emetogenic (MEC) or highly emetogenic (HEC) chemotherapy [abstract P-18]. MASCC/ISOO 20th Anniversary International Symposium Supportive Care in Cancer. St. Gallen, Switzerland; 2007:687.
53. Howell J, Smeets J, Drenth HJ, Gill D. Pharmacokinetics of a granisetron transdermal system for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15:223-231.
54. 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.
55. Bonnetterre J, Hecquet B. Granisetron (IV) compared with ondansetron (IV plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately-emetogenic chemotherapy. A cross-over study. *Bull Cancer.* 1995;82:1038-1043.
56. Jantunen IT, Kataja VV, Johansson RT. Ondansetron and tropisetron with dexamethasone in the prophylaxis of acute vomiting induced by non-cisplatin-containing chemotherapy. *Acta Oncol.* 1992;31:573-575.
57. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja W, Flander MK, Teerenhovi L. 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy--a randomised study. *Eur J Cancer.* 1993;29A:1669-1672.

58. Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M, Strocchi E, Pannuti F. An open randomised cross-over study on granisetron versus ondansetron in the prevention of acute emesis induced by moderate dose cisplatin-containing regimens. *Eur J Cancer*. 1996;32A:82-85.
59. Campora E, Simoni C, Rosso R. [Tropisetron versus ondansetron in the prevention and control of emesis in patients undergoing chemotherapy with FAC/FEC for metastatic or surgically treated breast carcinoma]. *Minerva Med*. 1994;85:25-31.
60. Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a prospective randomized trial. *Cancer*. 1994;74:1945-1952.
61. Mantovani G, Maccio A, Bianchi A, et al. Comparison of granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomized controlled trial. *Cancer*. 1996;77:941-948.
62. Noble A, Bremer K, Goedhals L, Cupissol D, Dilly SG. A double-blind, randomised, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: assessment of efficacy, safety and patient preference. The Granisetron Study Group. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1083-1088.
63. 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. The Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group. *Oncology*. 1994;51:113-118.
64. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research. *Ann Oncol*. 1995;6:805-810.
65. Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, et al. Is Navoban (tropisetron) as effective as Zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? The French Navoban Study Group. *Anticancer Drugs*. 1995;6 Suppl 1:15-21.
66. Navari R, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *J Clin Oncol*. 1995;13:1242-1248.
67. Stewart A, McQuade B, Cronje JD, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cyclophosphamide-induced emesis in out-patients: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group study. Emesis Study Group for Ondansetron and Granisetron in Breast Cancer Patients. *Oncology*. 1995;52:202-210.
68. Audhuy B, Cappelaere P, Martin M, et al. A double-blind, randomised comparison of the anti-emetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1996;32A:807-813.
69. Fauser AA, Duclos B, Chemaissani A, et al. Therapeutic equivalence of single oral doses of dolasetron mesilate and multiple doses of ondansetron for the prevention of emesis after moderately emetogenic chemotherapy. European Dolasetron Comparative Study Group. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1523-1529.
70. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:2242-2249. 71.
- Lofters WS, Pater JL, Zee B, et al. Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an 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.
72. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007;15:1023-1033.

73. Huang JQ, Zheng GF, Deuson R, et al. Do 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists (5-HT₃) improve the antiemetic effect of dexamethasone for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:6037-.
74. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:4112-4119.
75. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. The oral NK(1) 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, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer*. 2004;40:403-410.
76. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003;97:2290-2300.
77. 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. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:8007-.
78. 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.
79. Gralla RJ, Warr DG, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. 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. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:8137-.
80. Tremont-Lukats IW, Gonzalez-Barboteo J, Bruera E, Brescia FJ. Meta-analysis of neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1 RA) for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:8047-.
81. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, Ferguson S, Ginkel A, Charu V. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J Support Oncol*. 2006;4:403-408.
82. Grunberg SM, Dugan M, Muss H, et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009;17:589-594.
83. 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;44:215-223.
84. Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. *Drugs*. 1983;25 Suppl 1:35-51.
85. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, 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.
86. Gralla RJ, Tyson LB, Bordin 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.
87. Bakowski MT. Advances in anti-emetic therapy. *Cancer Treat Rev*. 1984;11:237-256.
88. Grossman B, Lessin LS, Cohen P. Droperidol prevents nausea and vomiting from cis-platinum. *N Engl J Med*. 1979;301:47.

89. Aapro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1981;7:11-14.
90. Aapro MS, Plezia PM, Alberts DS, et al. Double-blind crossover study of the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus high-dose metoclopramide. *J Clin Oncol*. 1984;2:466-471.
91. Cassileth PA, Lusk EJ, Tom S, DiNubile N, Gerson SL. Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*. 1983;143:1347-1349.
92. 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.
93. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, Groshen S. Antiemetic control and prevention of side effects of anti-cancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone. A double-blind, randomized trial. *Cancer*. 1987;60:2816-2822.
94. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1979;300:1295-1297.
95. Steele N, Gralla RJ, Braun DW, Young CW. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Cancer Treat Rep*. 1980;64:219-224.
96. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:8046-.
97. 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.
98. Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP, Leach M, Lagman R. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:578-582.
99. Passik SD, Navari RM, Jung S-H, 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.
100. 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;25:485-488.
101. 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.
102. Morita T, Tei Y, Shishido H, Inoue S. Olanzapine-induced delirium in a terminally ill cancer patient. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:102-103.
103. 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;10:115-124.
104. 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.
105. Roila F, Warr D, Clark-Snow RA, et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2005;13:104-108.

106. Massa E, Astara G, Madeddu C, et al. Palonosetron plus dexamethasone effectively prevents acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly or moderately emetogenic chemotherapy in pre-treated patients who have failed to respond to a previous antiemetic treatment: comparison between elderly and non-elderly patient response. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;70:83-91.
107. Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management : Proceedings from a symposium at the 2008 Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Annual Meeting. *Support Care Cancer*. 2010.
108. Ormrod D, Goa KL. Intranasal metoclopramide. *Drugs*. 1999;58:315-322; discussion 323-314.
109. Maranzano E, Feyer P, Molassiotis A, et al. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005;76:227-233.
110. Franzen L, Nyman J, Hagberg H, et al. A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Ann Oncol*. 1996;7:587-592.
111. 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.
112. Belkacemi Y, Ozsahin 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 Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:77-82.
113. Okamoto S, Takahashi S, Tanosaki R, et al. Granisetron in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:679-683.
114. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2005;13:117-121.
115. Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*. 2005;23:7188-7198.
116. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1982;307:1476-1480.
117. Redd WH, Andrykowski MA. Behavioral intervention in cancer treatment: controlling aversion reactions to chemotherapy. *J Consult Clin Psychol*. 1982;50:1018-1029.
118. Ezzo J, Streitberger K, Schneider A. Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting. *J Altern Complement Med*. 2006;12:489-495.
119. Figueroa-Moseley C, Jean-Pierre P, Roscoe JA, et al. Behavioral interventions in treating anticipatory nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5:44-50.
120. Molassiotis A, Yung HP, Yam BM, Chan FY, Mok TS. 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; 10:237-246.
121. 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;11:1384-1390.
122. Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. 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;18:170-175.

123. Ellebaek E, Herrstedt J. Optimizing antiemetic therapy in multiple-day and multiple cycles of chemotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2:28-34.
124. Einhorn LH, Rapoport B, Koeller J, et al. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: review and consensus statement. *Support Care Cancer*. 2005;13:112-116.
125. Navari RM. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5:51-59.
126. 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;15:417-426.
127. Musso M, Scalone R, Bonanno V, et al. Palonosetron (Aloxi) and dexamethasone for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009;17:205-209.
128. Celio L, Denaro A, Canova S, Gevorgyan A, Bajetta E. Clinical update on palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Tumori*. 2008;94:447-452.
129. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006;17:1441-1449.
130. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, Cornett PA, Macciocchi A. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Ann Oncol*. 2004;15:330-337.
131. Einhorn LH, Brames MJ, Dreicer R, Nichols CR, Cullen MT, Jr., Bubalo J. 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;15:1293-1300.