

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
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute
at the University of South Florida

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

Robert J. Ignoffo, PharmD
UCSF Comprehensive Cancer Center

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

* Dwight D. Kloth, PharmD., FCCP, BCOP
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
University of Alabama at Birmingham Comprehensive
Cancer Center

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

Susannah Motl, PharmD
St. Jude Children's Research Hospital/University of
Tennessee Cancer Institute

Kim Noonan, RN
Dana-Farber/Partners CancerCare

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

Barbara Todaro, PharmD
Roswell Park Cancer Institute

Susan Urba, MD
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Sally Yowell, PharmD
Duke Comprehensive Cancer Center

* 執筆委員会委員

目次

[悪心・嘔吐対策委員会 委員名リスト](#)[癌患者における嘔吐抑制の原則 \(AE-1\)](#)

CHEMOTHERAPY INDUCED:

- [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 \(AE-A\)](#)
- [悪心・嘔吐治療のための新規制吐剤 \(AE-B\)](#)
- [突出性悪心・嘔吐に対する療法の管理原則 \(AE-C\)](#)

RADIATION-INDUCED:

- [放射線療法誘発性の悪心・嘔吐 \(AE-8\)](#)

ANTICIPATORY:

- [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](#)

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。©2005

[文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)[解説](#)[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のコンセンサス分類：

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

癌患者における嘔吐抑制の原則

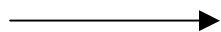
- 目標は悪心・嘔吐の予防
- 嘔吐リスクが中等度以上の化学療法を受ける人は嘔吐・悪心のリスクが少なくとも4日続く。この期間、患者に嘔吐が起きないように防御する必要がある。
- 経口製剤と静注製剤間の制吐作用は同等である。
- 制吐剤は化学療法または放射線療法の前に十分な制吐効果の得られる最低用量を用いる。
- 特定の制吐剤の毒性を考慮する。
- 使用する制吐剤は療法の嘔吐リスクならびに患者側の要因に基づき選択すべきである。
- 癌患者における嘔吐の他の原因として可能性があるものは、
 - ▶ 部分的または完全な腸閉塞
 - ▶ 前庭の機能不全
 - ▶ 脳転移
 - ▶ 電解質平衡異常：高カルシウム血症、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

[目次へ戻る](#)

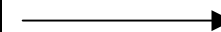
注釈：すべての推奨は特記していない限りカテゴリ-2Aである

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。

AE-1

催吐性が高度の化学療法 – 嘔吐予防^{b,c,d}高度^a
(レベル 5)

- 化学療法の前に開始^{b,c,d}
 - ▶ アプレピタント^eを1日目に125 mg を経口投与、2~3日目に1日80 mg を経口投与
および
 - ▶ デキサメタゾン^f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-HT3拮抗薬^g :^f
 - 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^{e,g}
または
 - ▶ ロラゼパム0.5~2mg を1~4日目に6時間毎に経口または静注または舌下投与を追加してもよい

[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](#)

^a シスプラチン投与(>50mg/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 制吐療法レジメンは化学療法レジメンの催吐性を考慮して選択すべきである。

^c 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

^d [「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](#)

^e [「悪心・嘔吐治療のための新規制吐剤」\(AE-B\)を参照](#)

^f 制吐剤の列挙は優先順位不同

^g パロノセトロンは1日目のみ投与し、5-HT3拮抗薬を用いた継続投与は不要

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。

NCCN 乳癌治療ガイドライン 2005年 第1版 以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2005. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は www.nccn.org/ を閲覧のこと。2005年 第1版、2005年 1月6日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

催吐性が中等度の化学療法 – 嘔吐予防^{b,c,d}中等度^h
(レベル3~4)

1日目

- 化学療法の前に開始^{b,c,d}
 - ▶ デキサメタゾン 12mg を経口または静注投与および
 - ▶ 5-HT3拮抗薬:^f
 - パロノセトロン 0.25mg を静注投与^{e,g}(カテゴリー1)(望ましい)
 - または
 - 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)
 - または
 - 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
 - または
 - 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
 - または
 - ▶ ロラゼパム 0.5~2mg を6時間毎に経口または静注または舌下投与を追加してもよい
 - ▶ 一部の特定患者にはアプレピタント 125mg 経口投与の追加を考慮^{e,i}

2~4日目

- ▶ 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(望ましい) または
- ▶ 5-HT3拮抗薬:^f
 - 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
 - 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 (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 1.8 mg/kg を静注投与または 100mg 静注投与
 - または
 - ▶ メトクロプラミド 0.5mg/kg を6時間毎に経口または静注投与または 20mg を1日4回経口投与
 - 状況に応じて、ジフェンヒドラミン 25~50mg を4-6時間毎経口または静注投与の併用
 - または
 - ▶ アプレピタントを1日目^eに使用した場合、2~3日目に 80mg を経口投与
 - および
 - デキサメタゾン 1日 8mg を経口または静注投与
 - ▶ ロラゼパム 0.5~2mg を6時間毎に経口または静注または舌下投与を追加してもよい

[突出性悪心・嘔吐に対する療法 \(AE-5\) を参照](#)

^b 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を考慮するべきである。

^c 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

^d [「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](#)

^e [「悪心・嘔吐治療のための新規制吐剤」\(AE-B\)を参照](#)

^f 制吐剤の列挙は優先順位不同

^g パロノセトロンは1日目のみ投与し、5-HT3拮抗薬を用いた継続投与は不要

^h 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

ⁱ 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、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を用いた化学療法を受ける患者にはアプレピタントの投与を考慮してもよい

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。

AE-3

NCCN 乳癌治療ガイドライン 2005年 第1版 以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2005. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は www.nccn.org を閲覧のこと。2005年 第1版、2005年 1月6日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

催吐性が低度または最小の化学療法：嘔吐予防^{b,c,d}低度
(レベル 2)

- 化学療法の前に開始^{b,c,d}
- 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 4～6 時間毎に経口または静注投与またはス
パンスル 15mg を 8～12 時間毎に経口投与
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の併用
 - ▶ ロラゼパム 0.5～2mg を 4～6 時間毎に経口または静注投与を追加しても
よい

[突出性悪心・嘔吐に対する
療法 \(AE-5\)を参照](#)最小
(レベル 1)

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^b 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。^c 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。^d [「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](#)[嘔吐抑制の原則 \(AE-1\)を参照](#)[目次へ戻る](#)

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。

AE-4

NCCN 乳癌治療ガイドライン 2005 年 第 1 版 以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2005. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は www.nccn.org を閲覧のこと。2005 年 第 1 版、2005 年 1 月 6 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

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)^{c,d,j}

悪心・嘔吐がない

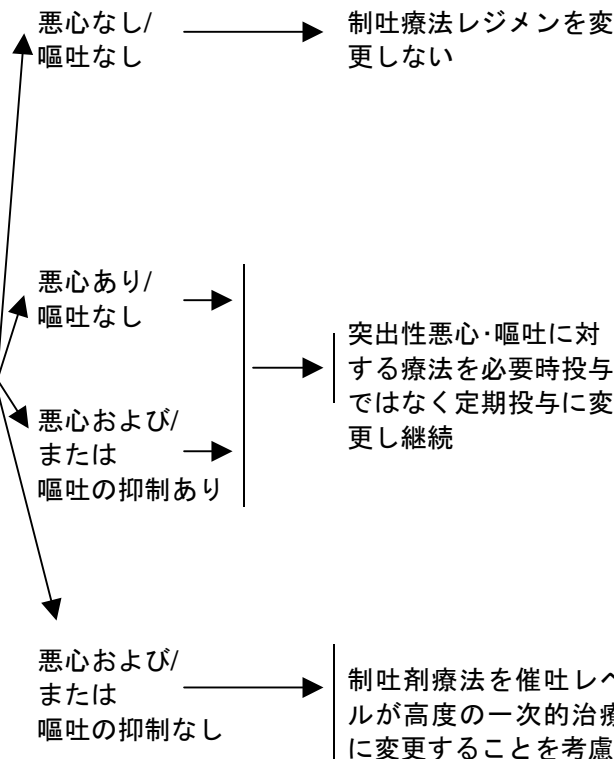
→ 制吐療法レジメンの変更はなし

何らかの悪心・嘔吐がある →

- 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追加投与すること(下記のレジメンはすべて必要時投与)
 - ▶ プロクロルペラジン 25mg 座薬を経直腸投与を 12 時間毎または 10mg を 4~6 時間毎に経口または静注投与または 15mg スパンスルを 8~12 時間毎に経口投与
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 0.5~2mg を 4~6 時間毎に経口投与
または
 - ▶ オンダンセトロン 1 日 8mg を経口または静注投与
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
 - ▶ ハロペリドール 1~2mg を 4~6 時間毎に経口投与または 1~3mg を 4~6 時間毎に静注投与
または
 - ▶ ドロナビノール 5~10mg を 3~6 時間毎に経口投与
または
 - ▶ 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

突出性嘔吐
(breakthrough
emesis)の治療に対す
る反応

後続の治療サイクル



^c 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。
^d [「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](#)
^j [「突出性悪心・嘔吐に対する療法の管理原則」\(AE-C\)を参照](#)

[嘔吐抑制の原則 \(AE-1\)を参照](#)

[目次へ戻る](#)

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。

AE-5

抗腫瘍薬の催吐性

レベル	薬剤
高度な嘔吐リスク、レベル 5 (嘔吐の頻度が 90%を超える)*	<ul style="list-style-type: none"> カルムスチン >250mg/m² シスプラチン ≥50mg/m² シクロフォスファミド >1,500mg/m² ダカルバジン
中等度の嘔吐リスク、レベル 4 (嘔吐の頻度が 60~90%)*	<ul style="list-style-type: none"> アミフォスチン >500mg/m² ブスルファン >1 日 4mg カルボプラチン カルムスチン ≤250mg/m² シスプラチン <50mg/m² シクロフォスファミド >750mg/m² ≤1,500mg/m²
中等度の嘔吐リスク、レベル 3 (嘔吐の頻度が 30~60%)*	<ul style="list-style-type: none"> アミフォスチン >300-≤500mg/m² 亜ヒ素 シクロフォスファミド ≤750mg/m² シクロフォスファミド (経口) ドキシソルビシン 20-<60mg/m² エピルビシン ≤90mg/m² ヘキサメチルメラミン(経口) イダルビシン

- メクロレタミン
- ストレプトゾシン
- 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
- シタラビン 1g/m²
- ダクチノマイシン
- ドキシソルビシン ≥60mg/m²
- エピルビシン >90mg/m²
- メルファラン >50mg/m²
- メトトレキサート >1,000mg/m²
- プロカルバジン(経口)
- イフォスファミド
- インターロイキン-2 >1200~1500 万単位/m²
- イリノテカン
- ルムスチン
- メトトレキサート 250-1,000mg/m²
- ミトキサントロン <15mg/m²
- オキサリプラチン >75 mg/m²

[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 \(AE-7 を参照\)](#)

* 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「癌化学療法の急性催吐性の分類に関する提案」J. Clin. Onc 15; 103-9, 1997.(許諾済)

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。

AE-6

抗腫瘍薬の催吐性

レベル	薬剤
<p>低度の嘔吐リスク、レベル 2 (嘔吐の頻度が 10~30%)*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • アミフォスチン ≤300mg • ベキサロテン • シタラビン(低用量) 100~200mg/m² • カペシタビン • 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
<p>最小の嘔吐リスク、レベル 1 (嘔吐の頻度が<10%)*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • アレムツズマブ • アスパラギナーゼ • αインターフェロン • ベバシズマブ • ブレオマイシン • ボルテゾミブ • セタキシマブ • クロラムブシル(経口投与) • クラドリビン • デクスラゾキサソ • デニロイキン・ディフチトクス • フルダラビン • ゲフィチニブ

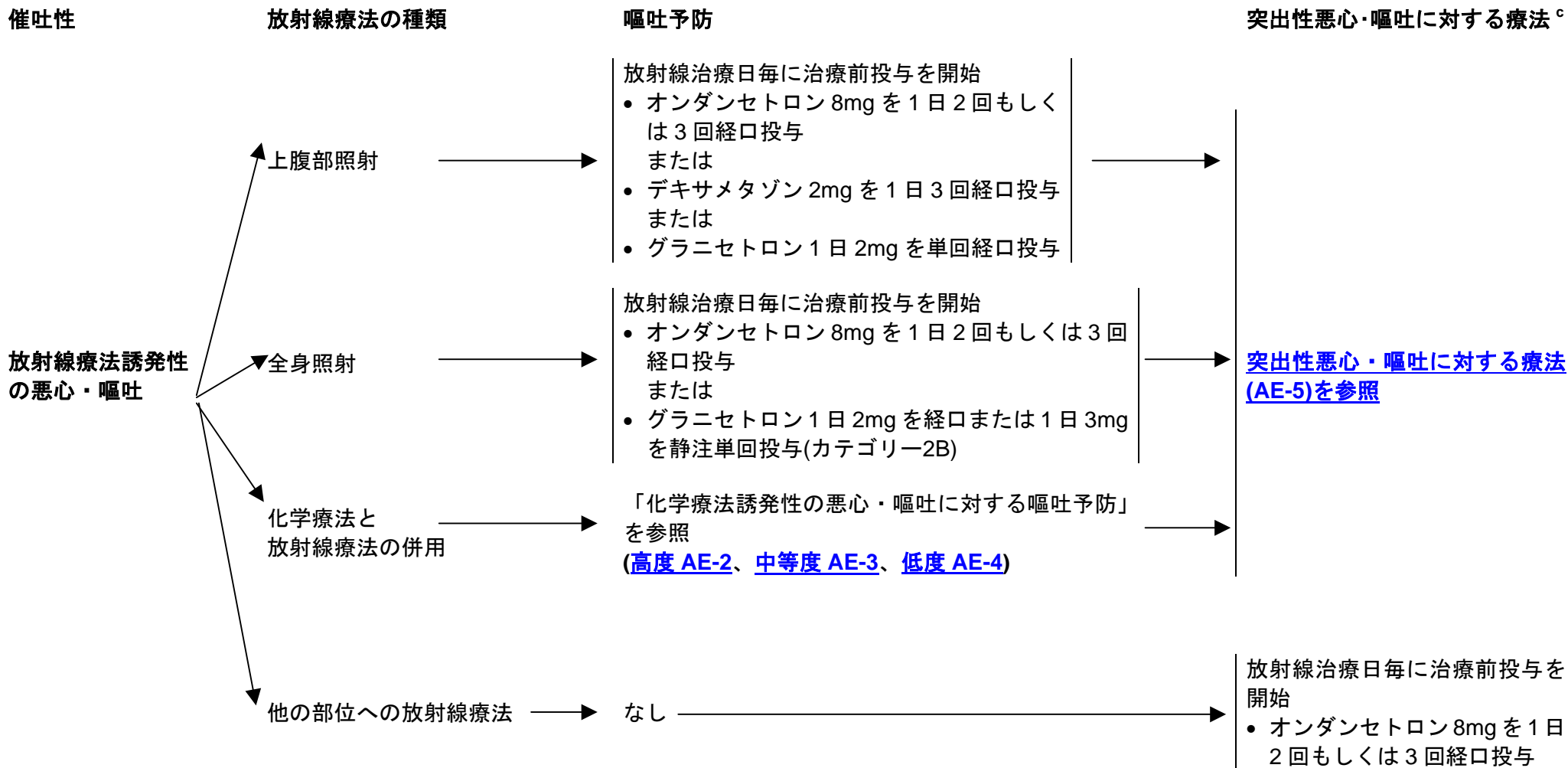
* 有効な制吐剤の予防投与を受けない場合、嘔吐を経験する患者の割合

原資料：Hesketh PJ らの「癌化学療法急性催吐性の分類に関する提案」J. Clin. Onc 15; 103-9, 1997.(許諾済)

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。

AE-7



[嘔吐抑制の原則 \(AE-1\)を参照](#)

^o 十分な制吐効果の得られる最低用量を投与。

[目次へ戻る](#)

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

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](#)[目次へ戻る](#)

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。

AE-9

NCCN 乳癌治療ガイドライン 2005 年 第 1 版 以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2005. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は www.nccn.org を閲覧のこと。2005 年 第 1 版、2005 年 1 月 6 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

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/m² を 1~5 日目に静注投与、シスプラチン 20mg/m² を 1~5 日目に静注投与)と ASHAP(ドキシソルビシン 25mg/m² 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/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 2000mg/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(カテゴリー2B)。

- 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薬開始前に投与すべきである。
- デキサメタゾン¹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-HT₃ 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(90mcg/kg)が投与された用量設定第Ⅱ相臨床試験と、パロノセトロン 0.75mg を単回固定用量として評価した第Ⅲ相臨床試験 3 件によれば、パロノセトロン 0.25mg の反復投与は安全と考えられる。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-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。(「[悪心・嘔吐治療のための新規制吐剤](#)」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。

AE-A

NCCN 乳癌治療ガイドライン 2005 年 第 1 版 以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2005. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は www.nccn.org を閲覧のこと。

2005 年 第 1 版、2005 年 1 月 6 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

悪心・嘔吐治療のための新規制吐剤

アプレピタント

- アプレピタントは経口剤で、1日目(化学療法前)に125mg、2日目と3日目には80mg(化学療法後)という3日間のレジメンがFDAに承認されている。
- 複数日にわたる化学療法レジメンに対するアプレピタントの投与(3日目-4日目-5日目など)を検討した既報のデータは未だ臨床応用には不十分である。
- オンダンセトロンとデキサメタゾンとの3剤併用では、アプレピタントはシスプラチン $>50\text{mg}/\text{m}^2$ などの高度催吐性化学療法による急性および遅延性悪心・嘔吐、特に遅延性の悪心・嘔吐の予防効果が統計学的に有意に高いことが示されている。
- NK-1(ニューロキニン-1)受容体を遮断し、他のすべての市販制吐剤に相補的な作用をもたらす。
- 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。
- CYP3A4 によって代謝されることが知られている化学療法薬にはドセタキセル、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。アプレピタントは第Ⅲ相試験において、エトポシド、ビノレルビンまたはパクリタキセルを投与された患者に、通常通り投与されたが、これらの化学療法薬は起こり得る薬物相互作用を考慮せず投与量を調節されなかった。しかし、全体的にみて患者は少数であるという理由でそれら薬剤との併用時には注意が促されている。第Ⅲ相臨床試験での化学療法の用量はアプレピタントとの併用に基づいて調節されなかった。詳細な情報についてはアプレピタントの添付文書「使用上の注意」のセクションを参照されたい。

パロノセトロン

- パロノセトロンは他の市販5-HT₃拮抗薬より5-HT₃受容体への組織結合親和性が若干高く、血清中半減期がかなり長い5-HT₃拮抗薬である。
- 静注用で、化学療法の約30分前に1日目に0.25mgを30秒間で単回静注という投与方法がFDAに承認されている。高用量投与(0.75mgなど)について検討されたが0.25mgより有効ではなかった。
- 認可申請のためFDAに提出された臨床試験で、パロノセトロンはコントロール群より同等または優れた成績を示し、特に遅延性悪心においてその傾向が見られた。(一部の症例では統計的に有意なレベル)。
- パロノセトロンは次の点についてFDAの承認を得ている。
 - ▶ 中等度・高度催吐性化学療法の初回コースおよび反復コースに伴う急性悪心・嘔吐の予防
 - ▶ 中等度催吐性化学療法の初回コースおよび反復コースに伴う遅延性悪心・嘔吐の予防
- 化学療法後の数日(2日目または3日目など)におけるパロノセトロンの反復投与については、本剤に関する科学的文献の裏付けがない。
- 複数日にわたる化学療法レジメンにおけるパロノセトロンの反復投与については検討がなされていない。

[「悪心・嘔吐治療のための新規制吐剤」は次のページに続く](#)

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。

AE-B
1/2

NCCN 乳癌治療ガイドライン 2005 年 第 1 版 以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2005. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は www.nccn.org を閲覧のこと。2005 年 第 1 版、2005 年 1 月 6 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

悪心・嘔吐治療のための新規制吐剤アプレピタント(続き)

- 化学療法外薬とアプレピタントの薬物相互作用—アプレピタントの他剤への影響: アプレピタントはいくつかの薬剤と統計学的に有意な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初回通過代謝のため静注製剤より経口製剤の方が顕著である。
 - ▶ ワルファリン—アプレピタントはワルファリン代謝を誘導するため、INR値の臨床的に著しい低下を認めることがある。特にワルファリンを予防的に投与されている患者に比べ、治療として受けている患者においてその変化が見受けられる。これらの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。詳細な情報については添付文書の「使用上の注意」のセクションを参照されたい。
 - ▶ デキサメタゾン—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ゾンを減量することを推奨している。経口投与の場合は、初回通過代謝を考慮し、特に薬物相互作用に注意すべきである。
 - ▶ メチルプレドニゾン—デキサメタゾンと同様の注意が必要である。経口投与の場合は、初回通過代謝を考慮し、特に薬物相互作用に注意すべきである。
 - ▶ 経口避妊薬—これに該当する患者は添付文書を参照されたい。
 - ▶ ミダゾラム—AUC の増加により、効果が増強される可能性がある。
- 他の薬物相互作用—他の薬剤がアプレピタントに与える影響:
 - ▶ CYP3A4 阻害剤(ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシンなど)との併用はアプレピタントの AUC の増加につながる可能性があるが、一方、CYP3A4 誘導剤(カルバマゼピン、リファンピン、フェニトイン)との併用はアプレピタントの効能低下につながる可能性がある。
- 長期投与—アプレピタントの長期投与における効能または安全性を実証した試験はない。更に、長期投与に伴って薬物相互作用の特性が変化するおそれもある。

パロノセトロン(続き)

- 認可申請のため FDA に提出された臨床試験データでは、パロノセトロンの副作用および安全性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)と差はみられなかった。
- 臨床試験では、ほとんどの被験者に対してパロノセトロンは、単剤で投与検討されているが、最良の制吐療法を行うには、患者がステロイドに耐性がない場合を除き、デキサメタゾンもしくはメチルプレドニゾロンの併用が必要である。

[目次へ戻る](#)

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。

AE-B
2/2

NCCN 乳癌治療ガイドライン 2005 年 第 1 版 以降の許可をもって転載・翻訳したものである。© National Comprehensive Cancer Network, 2005. 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、いかなる形式または目的においても転載してはならない。本ガイドラインまたは他のあらゆるガイドラインに関する最新版および完全版は www.nccn.org を閲覧のこと。2005 年 第 1 版、2005 年 1 月 6 日。© 2005 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 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。

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、チエテルペラジン、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を経期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-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

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。

AE-C

解説

NCCN のコンセンサス分類

カテゴリー1：高いエビデンスレベルの報告に基づく推奨

カテゴリー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

カテゴリー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

カテゴリー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ー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な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・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薬、2) 用量、3) 投与のスケジュールとルート、4) 患者間の個体差などに影響される。化学療法を受ける癌患者すべてのうち約 70~80% が嘔吐を経験し、^{5,6} 10~44% が予測性嘔吐を経験する。⁷⁻¹⁰

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(CTZ)、咽頭および消化管(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。¹¹ 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。嘔吐反応に関与している主な神経受容体はドーパミンやセロトニン受容体があり、中でも最も顕著なのはセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン[5-HT3])受容体である。^{12,13} 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。¹⁴

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。

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、一般に、急性、遅延性、予測性、突出性または難治性として分類される。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。^{15,16} 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。^{15,16} 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。^{17,18} 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。¹⁹ 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。²⁰ 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。

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。^{11,21-24}

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。²⁵ この分類法は、制吐剤による予防を受けずに化学療法によって急性嘔吐を経験した患者の割合に基づき、化学療法薬を次の 5 つのレベルに分類している。(1) 10%未満、(2) 10~30%、(3) 30~60%、(4) 60~90%、(5) 90%以上

この分類法は近年、いくつか新規薬剤が発表されたのに伴って更新され、この診療ガイドラインにおいても使用されている。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、合意ガイドラインの早期概要が発表されている。²⁶ 2003年以降、この版では催吐性を高度、中等度、低度、最小の4つの区分に分けることを提案している。NCCNガイドラインは現在、これらの区分を用いて治療の概要を示し([AE-6](#) および [AE-7](#) を参照)、以下のように Hesketh 分類法と対応している。

- 高度の嘔吐リスク – レベル 5、患者の 90%以上が急性嘔吐を経験
- 中等度の嘔吐リスク – レベル 3 と 4、30~90%が急性嘔吐を経験
- 低度の嘔吐リスク – レベル 2、10~30%が急性嘔吐を経験
- 最小の嘔吐リスク – レベル 1、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。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、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。

5-HT3 受容体拮抗薬

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。²⁷⁻²⁹ このうち最初に市販されたのは 1991 年 1 月のオンダンセトロン(ゾフラン)であった。続いて 1994 年 3 月にはグラニセトロン(カイトリル)、1997 年の秋にはドラセトロン・メシレート(アンゼメット)、2003 年 11 月にパロノセトロン(Aloxi)が市販された。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。²⁹⁻⁴³

パロノセトロンは薬理学に独特な 5-HT3 拮抗薬で、他のセロトニン拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン)に比べて 5-HT3 受容体への結合親和性が約 100 倍高い。半減期は約 40 時間である。²⁹ 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、パロノセトロンの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の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。⁴⁴ FDA に提出されたデータによれば、パロノセトロ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。嘔吐リスクが中等度の化学療法が使用された場合の急性および遅延性嘔吐の予防への優先的治療である。なお、パロノセトロン使用の詳細(適応症および投与方法)についてはアルゴリズム中に記載されている([AE-B](#) を参照)。

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。⁴⁴⁻⁸⁴ 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。⁶⁵ 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。近年のランダム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ないことが示された。⁶⁶

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。このため、他のすべての市販制吐剤に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。^{67,68} 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([AE-B](#)を参照)。⁶⁹

近年の第Ⅲ相試験(患者866例)では、アプレピタントのレジメン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)を投与した患者への標準的な制吐レジメンに比べ、急性期では良好であることが示されたが、(完全奏功率75.7%対69.0%, $P=0.034$)。遅延期における差は小さかった(完全奏功率55.4%対49.1%, $P=0.064$)。⁷⁰ 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。⁷¹ 高度催吐性化学療法を投与した患者のメタ解析(ランダム化比較臨床試験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。⁷² 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)。⁷³

なお、アプレピタント使用の詳細(適応症、投与方法および薬物相互作用など)についてはアルゴリズム中に記載されている([AE-B](#)を参照)。

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。⁷⁴ アプレピタントと併用してはならない薬剤はピモジド、テルフェナジン、アステミゾールまたはシサプリドである。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(詳細についてはアプレピタントの添付文書を参照)。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。

他の非 5-HT₃ 受容体拮抗薬制吐剤

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、⁷⁵ 置換ベンズアミド、^{76,77} 抗ヒスタミン剤、⁷⁸ ブチロフェノン類、⁷⁹ コルチコステロイド、⁸⁰⁻⁸² ベンゾジアゼピン、^{83,84} カンナビノイド^{85,86} 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。今版のガイドラインでは、チエチルペラジンはアメリカでは既に市販されていないため削除されている。近年、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(30 例)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。⁸⁷ 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。⁸⁸⁻⁹¹

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ー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ー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。

嘔吐抑制の原則

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。
- 経口製剤と静注製剤は効果が同等
- 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。
- 使用する制吐剤は化学療法レジメンの催吐性と患者の危険因子に基づいて選択する。

- 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

急性発症期および遅延期の制吐療法の間、一次的制吐治療を使用する基本的目標は嘔吐を短縮抑制することである。嘔吐治療は化学療法の投与前に開始し、急性期の24時間に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。今版のガイドラインでは一次的予防ではなく、化学療法前と化学療法後の嘔吐予防について記載している。

化学療法前の嘔吐予防

ガイドラインではレベル5の化学療法(高度催吐性)、レベル3と4(中等度催吐性)、レベル1と2(低度催吐性化学療法薬)を受ける癌患者に対する基本的な制吐レジメン各種を指定している。高度催吐性薬剤にはカルムスチン(>250mg/m²)、シスプラチン(≥50mg/m²)、シクロフォスファミド>1500mg/m²、ダカルバジン、メクロレタミン、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とシクロフォスファミドの併用)などがある。これらの高度催吐性薬剤の制吐レジメンにはアプレピタント、デキサメタゾンおよび5-HT₃拮抗薬また状況に応じてロラゼパムの追加併用を用いる([AE-2](#) 参照)。なお、用量は化学療法後の2~4日目に変更されることが多い。中等度催吐性薬剤の制吐レジメン([AE-6](#) を参照)にはデキサメタゾンおよび5-HT₃拮抗薬(パロノセトロンが望ましい)また状況に応じてロラゼパムの追加併用を用いる。特定の患者(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、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る患者)にはアプレピタントの追加を考慮する([AE-3](#) 参照)。低度催吐性薬剤の制吐レジメン([AE-7](#) 参照)にはデキサメタゾンなどの非5-HT₃拮抗薬また状況に応じてロラゼパムの追加併用を用いる([AE-4](#) 参照)。これらの制吐レジメンはそれぞれ使用する代替選択肢としての薬剤を提案している。

予防的な制吐剤は化学療法の前に投与する。基本的療法における推奨では投薬量を提示している。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、制吐剤の列挙は優先順位不同である。

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。4種類の5-HT₃受容体拮抗薬はすべて急性嘔吐の抑制に関して効果は類似している。これらのレジメン(高度、中等度または低度)において、いずれもロラゼパム(1~4日目に6時間毎に0.5~2mg投与[経口、静注または舌下])の追加併用を考慮してよい。

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。

中等度催吐性薬剤の場合(レベル3または4)、化学療法後の予防は化学療法の前にもどきの制吐剤を使用するかによって異なる。例えば、1日目にはパロノセトロン(カテゴリー1)を選択し、これのみが投与された場合、継続治療のための5-HT3拮抗薬の投与は不要である([AE-3](#)参照)。⁴⁵ アプレピタントを1日目に使用した場合は2日目、3日目も継続し、デキサメタゾンと併用する。代替選択肢としてデキサメタゾン(望ましい)、5-HT3拮抗薬またはメトクロプラミド(±ジフェンヒドラミン)のいずれかとロラゼパムを追加併用または併用せずに使用できる。

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、突出性嘔吐はしばしば臨床的難題となっている。[\(AE-C\)](#)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。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、チエチルペラジン、ブチロフェノン類(ハロペリドール)、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。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-C](#)を参照)。

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2~3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オンダンセトロン投与患者67%、プラセボ投与患者45%であった。⁹² 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2~3回)またはグラニセトロンのいずれを用いることができる。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^{93,94}(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ー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。^{95,96} 全身脱感作も有用なことがある。⁹⁵ 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。⁹⁶ 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。⁹⁷ 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。高齢患者や衰弱性疾患患者、また進行性肝疾患患者では、不安症の治療としてのアルプラゾラムの通常開始用量は0.25mgを1日2回または3回の経口投与である。⁹⁸ 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をアルゴリズムに記載している([AE-A](#)参照)。

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. Craig JB, Powell BL. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987;293:34-44.
12. Borison HL, Wang S. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193-230.
13. Siegel LJ, Longo DL. The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann Intern Med* 1981;95:352-359.
14. Dodds LJ. The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm* 1985;10:143-166.
15. 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.
16. 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.
17. Moher D, Arthur AZ, Peter JL. Anticipatory nausea and/or vomiting in chemotherapy patients. *Cancer Treat Rev* 1984;11:257-264.
18. Jacobsen PB, Redd WH. The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. *Cancer Invest* 1988;6:329-336.
19. 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.
20. 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.
21. Laszlo J. Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982;9:3-9.
22. Strum SB, McDermed JE, Pileggi J, et al. Intravenous metoclopramide: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 1984;53:1432-1439.

23. 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.
24. Aapro MS. Methodological issues in anti-emetic studies. *Invest New Drugs* 1993;11:243-253.
25. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-109.
26. Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer* 2002;10(7):519-522.
27. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: A new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:613-620.
28. Andrews PL, Bhandari P, Davey PT, et al. Are all 5-HT3 receptor antagonists the same? *Eur J Cancer* 1992;28A[suppl 1]:S2-6.
29. 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.
30. 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.
31. 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. *Eur J Cancer* 1990;26:S33-36.
32. 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.
33. 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.
34. 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. *Eur J Cancer* 1990;26[suppl 1]:S28-32.
35. Marty M, Pouillart P, School S, et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine3 (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.
36. 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.
37. 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.
38. Fraschini G. Antiemetic activity of ondansetron in cancer patients receiving non-cisplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1992;19[4 suppl 10]:S41-47.
39. Kamanabrou D. Intravenous granisetron establishing the optimal dose. *Eur J Cancer* 1992;28A [suppl 1]:S6-11.
40. 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.

41. Chevallier B. The control of acute cisplatin-induced emesis--A comparative study of granisetron and combination regimen of highdose metoclopramide and dexamethasone. *Br J Cancer* 1993;68:176-180.
42. 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.
43. Riviere A. Dose-finding study of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer* 1994;69:967-971.
44. 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.
45. 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 doubleblind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570-1577.
46. 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.
47. 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.
48. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, et al. 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.
49. 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.
50. Campora LE, Simoni C, Rosso R. Tropisetron versus 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.
51. 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.
52. Mantovani A, Maccio L, Curreli L, et al. Comparison of the effectiveness of three 5-HT₃ 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.
53. Massidda B, Laconi S, Foddi MR, et al. Prevention of noncisplatin induced emesis: Role of the antagonists of 5-HT receptors. *Ann Oncol* 1994;5:S204.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Hesketh PJ, 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. *J Clin Oncol* 1996;14:2242-2249.
63. 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.
64. 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.
65. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of five 5-HT₃-receptor antagonists (5-HT₃-RAs) for acute chemotherapy induced emesis (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:8048.
66. 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 (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:6037.
67. 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.
68. 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(3):403-410.
69. 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(9):2290-2300.

70. 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 (postmeeting edition). J Clin Oncol 2004;22:8007.
71. 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.
72. Tremont-Lukats IW, González-Barboto 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.
73. 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.
74. 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.
75. Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. Drugs 1983;25:31-51.
76. 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.
77. 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.
78. Bakowski MT. Advances in anti-emetic therapy. Cancer Treat Rev 1984;11:237-256.
79. Grossman B, Lessen LS, Cohen P. Droperidol prevents nausea and vomiting from cisplatin (letter). N Engl J Med 1979;301:7.
80. Aapro MS, Alberts DS. High dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. Cancer Chemother Pharmacol 1981;7:11-14.
81. 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.
82. Cassileth PA, Lusk EJ, Torri S, et al. Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving chemotherapy. Arch Intern Med 1983;143:1347-1347.
83. 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.
84. 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.
85. 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.

86. 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.
87. 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 (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:8046.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipating nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982;307:1476-1480.
96. Redd WH, Andrykowski MA. Behavioral intervention in cancer treatment: Controlling aversion reactions to chemotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:1018-1029.
97. 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.
98. Physicians' Desk Reference, 58th ed, 2004. Montvale, NJ: Thomson PDR.. Www.PDR.net