

がん化学療法制吐剤の適正使用にむけた取り組み ～当院における急性期嘔吐対策の現状～

Current Situation of Prophylactics for Chemotherapy-induced Acute Emesis

阿部真紀 吉野真樹 圓山優子

Maki ABE, Masaki YOSHINO and Yuko MARUYAMA

要旨

我々は制吐療法ガイドラインに基づいたがん化学療法制吐剤の適正化をすすめている。米国臨床腫瘍学会 (ASCO: American Society of Clinical Oncology), 国際癌サポーターティブケア学会 (MASCC: Multinational Association of Support Care in Cancer), 米国NCCN (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインをもとに, 当院独自の制吐剤使用基準を作成し, 入院用化学療法登録レジメン (血液内科・小児科・一部の臨床試験を除く) 157種を嘔吐リスク別に分類した。各レジメンについて, 急性期嘔吐対策の制吐剤の処方在使用基準に一致するもの (適合群) と一致しないもの (不適合群) に分け, 現状における適合の分布について調査した。また, 不適合群における制吐剤の処方内容を調査した。高度嘔吐リスクに分類されるレジメンは全体の57.4%を占めていた。急性期嘔吐対策の使用基準との適合率は36.3%であり, 高度嘔吐リスクに分類されるレジメンにおいて不適合群の割合が多かった。使用基準と比較して, 不適合群の制吐剤処方では5HT₃受容体拮抗剤の複数回投与例と副腎皮質ホルモン剤の用量不足を多く認めた。今後は使用基準の適応の妥当性について評価をすすめていく必要がある。

はじめに

がん化学療法の薬物有害反応において悪心・嘔吐は患者にとって最も辛い症状のひとつである。患者のQuality of life (以下, QOL) を維持し治療を継続するためには, 症状をできる限り軽減することが極めて重要である。当院における悪心・嘔吐管理は, 診療科およびレジメンごとに異なっており, 薬剤部でのレジメン登録時においても制吐剤処方の取り決めは特にない。使用薬剤についての十分な検討はなされておらず, 既存の登録レジメンでは十分な対応とは言いがたい状況であった。

化学療法における適正使用の推進と安全性の確保は重要である。当院では医師, 看護師, 薬剤師, 医事課職員で構成される化学療法運営会議を2006年10月から立ち上げ, 化学療法実施に伴う運用規程を見

直し, レジメンにおける処方内容の検討と投与方法および支持療法の適正化に向けた取り組みを行った。我々は, 支持療法において独自の使用基準を定め, これまで段階的に整備をすすめてきた¹⁾。制吐剤処方についてはASCOなどの制吐療法ガイドライン²⁻⁴⁾を取り入れて検討し, 改訂をすすめている。以下, その活動経過について紹介する。

1. 対象と方法

1) がん化学療法制吐剤使用基準の作成

我々は, エビデンスレベルおよび推奨グレードから判断し, ASCO制吐療法ガイドライン2006改訂版⁵⁾, MASCCペルージャ2004制吐療法ガイドライン⁶⁾, 米国NCCN制吐療法ガイドライン2007年度版⁷⁾を参考として, 薬剤部にて制吐療法推奨案を提示した。化学療法運営会議で検討の結果, 当院における独自の制

吐剤使用基準を2007年1月に作成した。

2) レジメン別嘔吐リスク分類および制吐剤処方調査

当院の全登録レジメンは674種(2008年1月現在)、外来用が147種、入院用が527種である。今回は整備の進んでいない入院用化学療法登録レジメンを対象とした。このうち血液内科・小児科の登録レジメンでは、多くのプロトコールに副腎皮質ホルモン剤の投与が規定されているため、使用基準の適応対象外とした。また、臨床試験プロトコールの登録レジメンについても除外した。したがって、上記以外の157種のレジメンを適応対象とした。

制吐剤使用基準における嘔吐リスク別分類をもとに、登録レジメンをLevel 1～5に分類した。なお、併用レジメンについてはHeskethらの報告⁸⁾をもとに、併用時における嘔吐誘発レベルの補正を行った。

現行の各レジメンについて、急性期嘔吐対策の制吐剤の処方が使用基準に一致するもの(適合群)と一致しないもの(不適合群)に分け、現状における適合率について調査した。また、不適合群における制吐剤の処方内容について調査した。

2. 結 果

1) がん化学療法制吐剤使用基準

ASCO制吐療法ガイドライン2006改訂版の勧告内容について一部示す(表1)。ガイドラインの導入にあたり、遵守事項として、①制吐剤の予防的投与は化学療法前の単回投与とする、②5-HT₃受容体拮抗剤はグラニセトロンを、副腎皮質ホルモン剤はデ

キサメタゾンを投与する、③急性期嘔吐対策は原則静脈投与とし、遅延性嘔吐対策は原則内服投与とする(ただし、他に点滴注射施行中であれば静脈投与可とする)。一方、導入にあたっての問題点としては①ガイドライン上の高度嘔吐リスク群における推奨薬剤のアプレピタント(NK1受容体拮抗型制吐剤)が本邦において未承認であること、②低度嘔吐リスク群での急性期嘔吐対策にデキサメタゾンを投与する点(デキサメタゾン使用におけるリスクなど)③ガイドライン上低度嘔吐リスク群に該当するトラスツマブは現行において予防投薬を実施していないこと、などがあげられた。これらの事項について協議の結果、当院独自の制吐剤使用基準(抗がん剤単剤)を作成した(表2)。

2) レジメン別嘔吐リスク分類および制吐剤処方の現状

Heskethらの報告⁸⁾をもとに、併用レジメンの嘔吐誘発レベルの補正を行った。併用による嘔吐誘発レベル算出法、およびその算出例については表3、4に示す。これらをもとに登録レジメン(157種)を嘔吐リスク別に分類した(表5)。高度嘔吐リスク(Level 5)に分類されるレジメンは90種あり、全体の57.3%を占めていた。

嘔吐リスク別に分類したレジメンについて、現行の急性期嘔吐対策の制吐剤の処方が使用基準に一致するもの(適合群)と一致しないもの(不適合群)に分けた(表6)。適合群は36.3%、不適合群は63.7%であり、特に高度嘔吐リスク(Level 5)に分類されるレジメンにおいて不適合群の割合が多かった(45.9%)。

表1 ASCO制吐療法ガイドライン2006改訂版(抜粋)

嘔吐リスク別分類		悪心・嘔吐対策	
		急性期	遅延性
高度 >90%	シクロホスファミド $\geq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ ダカルバジン シスプラチン	5-HT ₃ 受容体拮抗剤 + デキサメタゾン + アプレピタント	デキサメタゾン + アプレピタント (AC療法を受けた患者では アプレピタント単独投与も推奨)
中等度 30~90%	AC療法	5-HT ₃ 受容体拮抗剤 + デキサメタゾン	デキサメタゾン または 5-HT ₃ 受容体拮抗剤 (いずれも単独投与)
	シクロホスファミド $< 1500\text{mg}/\text{m}^2$ ドキシルピシン シタラビン $> 1000\text{mg}/\text{m}^2$ シスプラチン $< 50\text{mg}/\text{m}^2$ カルボプラチン エビルピシン オキサリプラチン イリノテカン イホスファミド		
低度 10~30%	5FU シタラビン $\leq 1000\text{mg}/\text{m}^2$ ゲムシタビン ドセタキセル パクリタキセル メトレキセート エトポシド マイトマイシン トラスツマブ	デキサメタゾン (8mg)	不要
最小 <10%	ピンクリスチン ビノレルビン リツキシマブ プレオマイシン プスルファン	不要	不要

表 2 嘔吐リスクに基づく分類 制吐剤使用基準(抜粋)

新潟県立がんセンター新潟病院 平成19年1月(初版)

嘔吐リスク別分類			悪心・嘔吐対策	
			急性期	遅延性
高度 >90%	Level 5	シクロホスファミド ≥1500mg/m ² ダカルバジン ≥500mg/m ² シスプラチン ≥50mg/m ²	塩酸グラニセトロン注 3mg + リン酸デキサメタゾンNa注 20mg	リン酸デキサメタゾンNa 8mg/Day 3-4日間内服* (*他に点滴注射施行中であれば、静脈投与も可)
中等度 60~90%	Level 4	EC(AC)療法、FEC療法 シクロホスファミド ≥750mg/m ² , <1500mg/m ² ドキシルピシン ≥60mg/m ² シタラピン >1000mg/m ² シスプラチン <50mg/m ² カルボプラチン オキサリプラチン メトトレキサート >1000mg/m ²	塩酸グラニセトロン注 3mg + リン酸デキサメタゾンNa注 8mg	5-HT3受容体拮抗薬 または リン酸デキサメタゾンNa 4-8mg/Day 2-3日間内服*
中等度 30~60%	Level 3	5FU ≥1000mg/m ² ドキシルピシン ≥20mg/m ² , <60mg/m ² シクロホスファミド <750mg/m ² ダカルバジン >200mg, <500mg/m ² イリノテカン エピルピシン ≤90mg/m ² メトトレキサート ≥250mg/m ² , <1000mg/m ²		
低度 10~30%	Level 2	5FU <1000mg/m ² シタラピン ≥100mg/m ² , <1000mg/m ² ゲムシタピン ドセタキセル、パクリタキセル カペシタピン エトポシド マイトマイシン	塩酸グラニセトロン注 3mg (例外:パクリタキセルおよび ドセタキセルの予防投与)	不要
最小 <10%	Level 1	ピンクリスチン、ビンレルピン トラスツズマブ、リツキシマブ プレオマイシン ゲフィチニブ プスルファン	不要 (例外:リツキシマブの予防投与)	不要

表 3 抗がん剤併用時における嘔吐誘発レベルの補正

1. 併用する中で最も嘔吐リスクが強い薬剤を特定する
2. 他の薬剤を嘔吐リスク薬剤に併用することによる相乗効果を推定する。
他の薬剤を考慮するときは以下に示すルールに従う。
 - (a) Level 1 の薬剤はその治療法の嘔吐リスクには考慮しない。
 - (b) 1つまたは複数のLevel 2 の薬剤を併用すると、併用する中で最も嘔吐リスクが強い薬剤よりも1レベル高くなる。
 - (c) Level 3 または 4 の薬剤を併用すると薬剤の数ごとに嘔吐リスクは1レベル高くなる。

Paul J. Hesketh et al.: J Clin Oncol 15:103-109, 1997 (抜粋)

Level 1 の薬剤は補正しない

example: Level 3 + Level 1 → Level 3

Level 2 の薬剤を1種類以上含む場合最も嘔吐リスクの高い薬剤に1レベル加える

example: Level 3 + Level 2 → Level 4

example: Level 3 + Level 2 + Level 2 → Level 4

Level 3 または 4 の薬剤を含む場合はそれぞれに1レベル加える

example: Level 3 + Level 3 → Level 4

example: Level 3 + Level 3 + Level 3 → Level 5

example: Level 4 + Level 3 → Level 5

表4 併用レジメンにおける嘔吐誘発レベル算出例

併用レジメン*	投与量 (mg/m ²)	単剤のレベル**	併用のレベル	悪心・嘔吐の予測頻度 (%)
GEM+CDDP	1000/80	2+5	5	>90
PTX+CBDCA	180/(カルバート式による)	2+4	5	>90
FOLFIRI	150/400+2400	3+3	4	60-90
mFOLFOX6	85/400+2400	4+3	5	>90
MTX+5FU	100/600	2+2	3	30-60
TXT+weekly Her	70/(2mg/kg)	2+1	2	10-30
VNR+weekly Her	25/(2mg/kg)	1+1	1	<10
CYVADIC	400/1.5~2/50/200	1+3+3+2	5	>90
ICE	100/20/1200~3000	2+4+3	5	>90

* FOLFIRI:CPT-11+5FU(ポーラス)+5FU(持続点滴), mFOLFOX6:I-OHP+5FU(ポーラス)+5FU(持続点滴), CYVADIC:CPA+VCR+ADM+DTIC, ICE:IFO+CDDP+VP-16

** レベルはPaul J. Hesketh et al: J Clin Oncol 15:103-109, 1997 によるものを当院にて一部改変

不適合群においては、その処方内容が使用基準に比べて過剰であるもの（処方過剰群）と、不足しているまたは基準を満たしていないもの（処方不足群）とに分け、その分布について調査した。なお、処方不足群の定義は特にデキサメタゾンの用量不足・不使用例を考慮して分類した。その結果、不適合群レジメン100種のうち処方不足群は90%を占めていた。

不適合群の具体的な処方内容について表7に示す。使用基準と比較して、グラニセトロン[®]の複数回投与処方例は不適合群レジメン100種のうち41種に認めら

れ、デキサメタゾンの用量不足・不使用例は不適合群レジメン100種のうち81種に認められた。

3. 考 察

国際的な学会より各種ガイドラインが公表されたのを機に、診療現場においてはこれを積極的に取り入れる動きが高まっているが、制吐療法に関しては十分な整備がされていないのが現状であった。当院では化学療法運営会議を立ち上げ、レジメンの適正化に関する取り組みを開始した。今回、その一環で

表5 登録レジメンの嘔吐リスク分類(血液内科と小児科の登録レジメンを除く157種)

Emetogenic Level of Regimen	該当レジメン (登録診療科)	No. of Regimen (%)
5	GEM+CDDP (呼吸器内科) PTX+CBDCA (婦人科) CPT-11+CDDP (呼吸器内科) PTX+EPI+CBDCA (婦人科) Weekly PTX+CBDCA (呼吸器内科) CAP (婦人科) VP-16+CBDCA (呼吸器内科) FP (消化器内科・外科) GEM+CBDCA (呼吸器外科) TS1+CDDP (消化器内科・外科) EC, FEC (乳腺外科) m-FOLFOX6 (消化器内科・外科) ほか	90 (57.3%)
4	TXT+CPT-11 (婦人科) Low dose EC (乳腺外科) CPT-11+MMC (婦人科) IFO+ADR (整形外科) ほか AQP (婦人科) 5FU肝動注+CPT-11 (消化器内科) FOLFIRI (消化器内科・外科)	15 (9.6%)
3	AMR (呼吸器内科) CPT-11 (消化器内科・外科) TXT+GEM (呼吸器外科) MTX+5FU (消化器内科) ほか TXT+GEM (婦人科)	15 (9.6%)
2	GEM (呼吸器内科、消化器内科・外科) Weekly PTX+Her (乳腺外科) TXT (呼吸器内科・外科) Her+ゼロ-ダ (乳腺外科) ほか Monthly PTX (婦人科) I-LV+5FU (消化器内科・外科) Low dose TXT+Xray (消化器内科)	30 (19.1%)
1	VNR (呼吸器内科) Her (乳腺外科) ほか VNR (乳腺外科)	7 (4.5%)

ある制吐剤の適正化に向けた活動を紹介した。
 今回我々が策定した制吐剤使用基準に対して、実際に当院で行われているレジメンでの嘔吐対策の適

合率は、36.3%と低い値であった。その原因として、既存のレジメンの多くがガイドライン公表前からの使用であったということ、およびガイドラインの公

表 6 急性期嘔吐対策の使用基準との適合実態

Emetogenic Level of Regimen	適合群 (57:36.3%)	不適合群 (100:63.7%)	
		処方過剰群 (10:6.4%)	処方不足群 (90:57.3%)
5	GEM+CDDP (呼吸器内科) CPT-11+CDDP (呼吸器内科) Weekly PTX+CBDCA (呼吸器内科) EC, FEC (乳癌外科) など 計18種 (11.5%)	PTX+CBDCA (婦人科) PTX+EPI+CBDCA (婦人科) など 計7種 (4.5%)	VP-16+CBDCA (呼吸器内科) GEM+CBDCA (呼吸器外科) CAP (婦人科) FP (消化器内科・外科) TS1+CDDP (消化器内科・外科) m-FOLFOX6 (消化器内科・外科) など 計65種 (41.4%)
4	TXT+CPT-11 (婦人科) CPT-11+MMC (婦人科) FOLFIRI (消化器内科・外科) Low dose EC (乳癌外科) など 計6種 (3.8%)		AQP (婦人科) 5FU肝動注+CPT-11 (消化器内科) IFO+ADR (整形外科) など 計9種 (5.7%)
3	TXT+GEM (呼吸器外科) TXT+GEM (婦人科) 計2種 (1.3%)		CPT-11 (消化器内科・外科) AMR (呼吸器内科) MTX+5FU (消化器内科) 計13種 (8.3%)
2	GEM (呼吸器内科、消化器内科・外科) TXT (呼吸器内科・外科) Monthly PTX (婦人科) I-LV+5FU (消化器内科・外科) Weekly PTX+Her (乳癌外科) など 計26種 (16.6%)	Low dose TXT+Xray (消化器内科) 計1種 (0.6%)	Her+ゼローダ (乳癌外科) など 計3種 (1.9%)
1	Her (乳癌外科) VNR (乳癌外科) など 計5種 (3.2%)	VNR (呼吸器内科) など 計2種 (1.3%)	

表 7 不適合群の処方内容

Emetogenic Level of Regimen	処方過剰群 (10)	処方不足群 (90) (No. of Regimen)
5	・ 塩酸グラニセトロン注 3mg × 2 + リン酸デキサメタゾンNa注 20mg (7)	・ 塩酸グラニセトロン注 3mg + リン酸デキサメタゾンNa注 4 or 8mg (16) ・ 塩酸グラニセトロン注 3mg × 1 or 2 (17) ・ 塩酸グラニセトロン注 3mg × 2 + リン酸デキサメタゾンNa注 8mg (6) ・ 塩酸グラニセトロン注 3mg + リン酸デキサメタゾンNa注 8mg + メトクロプラミド注 10mg (4) ・ 塩酸グラニセトロン注 3mg + メトクロプラミド注 20mg (4) ・ 塩酸グラニセトロン注 3mg + コハク酸ヒドロコルチゾンNa注 100 or 500mg (4) ・ 塩酸グラニセトロン注 3mg + コハク酸ヒドロコルチゾンNa注 200mg + メトクロプラミド注 20mg (1) ・ 処方なし (13)
4		・ 塩酸グラニセトロン注 3mg × 1 or 2 (4) ・ 塩酸グラニセトロン注 3mg × 2 + コハク酸プレドニゾロンNa注 10mg (1) ・ 処方なし (4)
3		・ 塩酸グラニセトロン注 3mg × 1 or 2 (6) ・ リン酸デキサメタゾンNa注 20mg (1) ・ 処方なし (6)
2	・ 塩酸グラニセトロン注 3mg + リン酸デキサメタゾンNa注 8mg (1)	・ 処方なし (3)
1	・ 塩酸グラニセトロン注 3mg (1) ・ メトクロプラミド注 20mg (1)	

表・改訂後においても定期的にレジメンの見直しなどを実施していなかったということなどが挙げられる。嘔吐リスク分類では、高度嘔吐リスク (Level 5) に該当するレジメンが全体の 57.3% (90/157種) を占めていたが、このレベルでの使用基準との適合率は 20% (18/90種) と低値であり、全体の適合率からさらに下回っていた。不適合群が全体の 63.7% (100/157種) を占める中、そのうちの 90% (90/100種) は制吐剤の処方内容が不十分であることが示され、高度嘔吐リスク (Level 5) で特に顕著な結果が示された (65/90種; 72.2%)。

ガイドラインと比較すると、当院の制吐剤処方の特徴は、グラニセトロンを常用する一方でデキサメタゾンの使用割合が少ないことであった。特に高度嘔吐リスク (Level 5) に該当するレジメンの不適合群の制吐剤処方では、グラニセトロンの複数回投与例とデキサメタゾンの用量不足を多く認めた。また、当院が作成した使用基準では、低度嘔吐リスク (Level 2) の急性期嘔吐対策としてグラニセトロンを選定したが、ガイドラインではデキサメタゾンを推奨している。当院では、このレベルに該当する現行のレジメンのほとんどの制吐剤処方がグラニセトロンのみであった。これまでのところその制吐効果に特に問題がなかったということ、および間質性肺炎や B 型肝炎既往患者へのステロイドによる有害事象の回避といった要因が選定に至った主な理由と考えられた。デキサメタゾンの使用に関しては、以前は制吐剤としての保険適応がなかったということ、さらに適応取得後においても十分な情報提供が医師になされていないことなども使用を停滞させる原因と考えられた。

グラニセトロンは高額 (3mg 注: 7177円) な薬剤である。また継続使用で便秘の副作用が報告されており、そのための消化器症状の増悪・遷延も否定できない⁹⁾。ガイドライン上では単回投与で十分とされ、複数回投与や分割投与での有効性は認めないとされる¹⁰⁻¹²⁾。一方、デキサメタゾンは安価 (0.4% 注: 210円/mL) な薬剤であり、費用対効果の面で有益と考える。デキサメタゾンの使用については、制吐効果の有効性・副作用などの安全性とともに経済性などを含め、今後引き続き検討していく必要があると考える。

急性悪心・嘔吐のコントロールの是非は、遅延性悪心・嘔吐のコントロールに大きくかわるため、個々の患者に最適な制吐療法を準備しておくことが重要である。当院ではガイドラインに準じた検討を進めてきたが、海外の症例が基盤となっているガイドラインが本邦においてどの程度適応できるかについては不明瞭な点も多い。したがって、適応においては本邦 (施設) 独自の検証は必須と思われる。今

後、登録レジメンの現状における嘔吐対策の制吐効果を調査するとともに、使用基準の導入前後についてその改善効果を検証するなど、適応の妥当性について順次評価する必要があると考えている。

おわりに

制吐療法を中心としたがん化学療法支持療法においては、特に薬剤師が薬学的見地という専門性を活かしながらチーム医療に貢献することが重要である。今後とも、薬剤管理指導を中心とした業務の中で現状を把握するとともに、エビデンスを評価する目を持って、質の高い医薬品情報を臨床に還元する活動を実践していきたいと考えている。

文 献

- 1) 大滝一春, 勝山里佳, 川原史子ほか: 化学療法注射箋の作成と運用. 薬事新報. 2306: 225-228. 2004.
- 2) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al: Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 17(9): 2971-2994. 1999.
- 3) ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. Am J Health Syst Pharm. 56(8): 729-64. 1999.
- 4) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Ann Oncol. 9(8): 811-819. 1998.
- 5) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 24(18): 2932-2947. 2006.
- 6) MASCC: [引用2007-11-10] <http://www.mascc.org/>
- 7) NCCN: [引用2007-11-10] <http://www.nccn.org/>
- 8) Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al: Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol. 15(1): 103-109. 1997.
- 9) 村上通康, 本本国晴, 一藤真ほか: 5-HT₃受容体拮抗剤による便秘の発現. 日病薬誌. 43(9): 1219-1221. 2007.
- 10) 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. 32A(9): 1523-1529. 1996.
- 11) Ettinger DS, Eisenberg PD, Fitts D, et al: A double-blind comparison of the efficacy of two dose regimens of oral granisetron in preventing acute emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. Cancer. 78(1): 144-151. 1996.
- 12) Kaizer L, Warr D, Hoskins P, et al: Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 12(5): 1050-1057. 1994.