mFOLFOX6療法後FOLFIRI療法時への切替における 予防的制吐療法変更状況とその効果 ～進行・再発大腸がん患者を対象とした後方視的探索研究～

小山佐知子^{*1}, 荒川裕貴², 佐藤由美子³, 牛腸沙織⁴, 江尻将之⁵

築山郁人⁵, 久田達也², 板倉由縁⁶, 森 一博¹

名古屋第一赤十字病院薬剤部^{*1}, トヨタ記念病院薬剤科²

名古屋市立西部医療センター薬剤科³, 名古屋掖済会病院薬剤部⁴

愛知医科大学病院薬剤部⁵, 碧南市民病院薬剤部⁶

Current Practical Condition and Effect of Change of Prophylactic Antiemetic Therapy in the Case When Chemotherapy Regimen Converted from mFOLFOX6 to FOLFIRI ～Retrospective Exploratory Research for Advanced Colorectal Cancer～

Sachiko Koyama^{*1}, Yuki Arakawa², Yumiko Sato³, Saori Gocho⁴, Masayuki Ejiri⁵,

Ikuto Tsukiyama⁵, Tatsuya Hisada², Yukari Itakura⁶ and Kazuhiro Mori¹

Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital^{*1},

Department of Pharmacy, TOYOTA Memorial Hospital²,

Department of Pharmacy, Nagoya City West Medical Center³,

Department of Pharmacy, Nagoya Ekisaikai Hospital⁴,

Department of Pharmacy, Aichi Medical University Hospital⁵,

Department of Pharmacy, Hekinan Municipal Hospital⁶

〔 Received April 14, 2015
Accepted December 21, 2015 〕

Although mFOLFOX6 and FOLFIRI are both categorized as moderately emetogenic chemotherapies, they may have a different prevalence of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). The optimal strategy to prevent CINV remains uncertain when patients receive mFOLFOX6 followed by FOLFIRI. Of 100 clinical cases executed with mFOLFOX6 and FOLFIRI, we retrospectively investigated the contents of prophylactic antiemetic therapy and the incidence of CINV, and evaluated the efficacy of them when the regimen was changed. Addition of aprepitant, change of 5-HT₃RA to palonosetron, or an increase of the dose of dexamethasone are defined as the intensification of the prophylactic antiemetic therapy (IAT). Around a half of patients who experienced CINV in mFOLFOX6 had intensified prophylactic antiemetic therapy, but over 60% of them experienced CINV even in FOLFIRI. In order to clearly evaluate the efficacy of IAT, patients were divided into a guideline non-adherent group in which dexamethasone was administered only on Day 1, and a guideline adherent group in which dexamethasone was administered for 3 or 4 days after chemotherapy. Without IAT, the incidence of CINV was significantly increased only by changing chemotherapy from mFOLFOX6 to FOLFIRI (30.8%, 47.6%, respectively, $P = 0.048$). The incidence of CINV was significantly lower in the guideline adherent group than in the guideline non-adherent group when antiemetic therapy was intensified (25.0%, 81.8%, respectively, $P = 0.024$). These findings suggest the necessity of IAT and the importance of adhering to the antiemetic guideline concerning the period of dexamethasone administration in patients who receive mFOLFOX6 followed by FOLFIRI.

Key words — antiemesis, chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), dexamethasone, palonosetron, aprepitant, moderately emetogenic chemotherapy (MEC)

*〒453-8511 愛知県名古屋市中村区道下町3-35

緒 言

がん化学療法誘発性悪心・嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV) は、患者の感じる副作用として最もつらい症状の1つである。治療意欲の低下を招き治療継続に支障をきたす可能性もあるため、CINV対策として適切な制吐療法を行うことが重要である。海外では The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ESMO) (http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_english_2014.pdf, 2015年3月24日), American Society of Clinical Oncology (ASCO),¹⁾ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf, 2015年3月25日)により制吐療法に関するガイドラインが公表されており、中等度催吐性リスク化学療法 (moderately emetogenic chemotherapy: MEC) に対しパロノセトロンとデキサメタゾンの併用が推奨されている。一方、本邦の制吐療法適正使用ガイドライン【第1版】(日本癌治療学会編),²⁾ 2014年版(日本癌治療学会編) (<http://jsco-cpg.jp/item/29/index.html>, 2015年3月25日)では、MECに対する制吐療法として、急性期には5-HT₃受容体拮抗薬(5-HT₃receptor antagonist: 5-HT₃RA)をday 1に、デキサメタゾンをday 1より3~4日間投与することが推奨されている。また、アプレピタントについてはイリノテカンを含む特定の抗がん剤使用時の追加オプションとして記載されている。MECと定義される化学療法のCINV発現率は30~90%と幅広く、mFOLFOX6療法とFOLFIRI療法によるCINV発現率が同じかどうかは明確ではない。Heskethらは、mFOLFOX6療法、FOLFIRI療法それぞれについて5-HT₃RAとデキサメタゾンの2剤をday 1に投与し、それぞれ異なる遅発性悪心の発現率を報告している。^{3,4)} また、彼らはday 2以降のデキサメタゾンの必要性についてレジメンにより異なる見解を示している。MECに対しパロノセトロンの有効性⁵⁾ およびアプレピタントの上乗せ効果が報告されているが、⁶⁾ これらをすべてのMECに積極的に適用することを推奨するには至っていない。従って、実臨床においては、

mFOLFOX6療法、FOLFIRI療法を逐次施行される場合のCINV対策として、制吐療法をどのように組み立てるべきか悩むことも多い。また、前治療でのCINVを考慮して予防制吐療法が変更されたかどうか、その効果が得られたかどうかを検証した報告はない。

そこで本研究では、進行・再発大腸がんに対しmFOLFOX6療法後にFOLFIRI療法を受けた患者を対象に、実臨床における予防制吐療法の内容、変更状況およびCINV発現状況を調査し、化学療法レジメン切り替え時の適切なCINV対策を探索することを目的として後方視的に検討を行った。

方 法

1. 対象患者

愛知県病院薬剤師会がん部会研究グループ参加6施設において、2011年4月1日~2014年3月31日の期間に、mFOLFOX6療法を3コース以上行い、その後FOLFIRI療法を3コース以上施行した患者のうち、mFOLFOX6療法開始時においてパロノセトロンおよびアプレピタントを使用していなかった患者を対象とした。化学療法前からの食欲不振、悪心・嘔吐、脳転移、放射線治療の併用、高カルシウム血症、定期的なステロイドの使用、不安定な疼痛コントロール、および妊娠中の患者は除外した。なお、分子標的薬(ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ)は催吐性リスクが最少であり、併用によって悪心・嘔吐の発現率を高めるといった報告はないため除外しなかった。本研究の実施に当たり、名古屋第一赤十字病院倫理委員会(受付番号12)をはじめ各施設の倫理委員会(倫理委員会のない施設においては医療倫理問題について検討する組織)の承認を得た。

2. 調査方法

対象患者の診療録より、年齢、性別、performance status (PS)、身長、体重、抗がん剤の種類と投与量、制吐剤の種類と投与量、悪心・嘔吐の発現状況について後方視的に調査した。自宅でのCINV発現状況を含めCINVを過少評価しないために、mFOLFOX6療法およびFOLFIRI療法各3コースを調査対象と

した。悪心・嘔吐の発現状況については、医療従事者（主に看護師）が次コースの外来受診時に患者より問診後、CTCAE ver 4.0 を用いて評価し、調査期間中に Grade 1 以上の悪心・嘔吐が一度でも発現していた場合を CINV 有とした。後方視的調査のため急性・遅発性の分類が正確にできない可能性を考慮して対象期間を全期間とした。

評価項目は、① mFOLFOX6 療法での CINV 発現状況、および FOLFIRI 療法での制吐療法強化の有無による CINV 発現状況、②ガイドライン遵守状況に基づく各レジメンにおける CINV 発現状況を制吐療法強化状況により比較検討した。

3. ガイドライン遵守状況による分類と制吐療法強化の定義

(1) ガイドライン遵守状況による分類

本調査では mFOLFOX6 療法開始時において 5-HT₃RA とデキサメタゾンの 2 剤が投与された症例を対象としたが、デキサメタゾンの投与日数が多様であり、約半数で day 1 のみ投与されていた。このため、デキサメタゾンを day 1 のみ投与された症例をガイドライン非遵守群、ガイドライン通りデキサメタゾンを day 1 より 3～4 日間投与された症例をガイドライン遵守群とした。

(2) 制吐療法強化の定義

mFOLFOX6 療法 1 コース目と FOLFIRI 療法 1 コース目での制吐療法を比較し、以下のいずれかを満たす場合を制吐療法強化有とした。

- ①アプレピタントの追加
- ② 5-HT₃RA を第 1 世代（グラニセトロン、アザセトロンまたはラモセトロン）からパロノセトロンに変更
- ③デキサメタゾンの投与量増量

なお、デキサメタゾン day 1 投与から day 2 以降有に投与日数のみ増加された場合は、ガイドライン遵守への変更であり強化とは区別した。

4. 統計学的解析

2 群間の各事象の発現率の比較には Fisher の直接確率検定および χ^2 検定を、2 群の差の比較には χ^2 検定および Mann-Whitney の *U* 検定を用い、 $P < 0.05$ の場合を有意差ありとした。解析には

SPSS version 21（日本アイ・ビー・エム（株）、東京）を用いた。各分類ごとの解析において、ガイドライン非遵守からガイドライン遵守となった症例、およびガイドライン遵守からガイドライン非遵守となった症例を除外して検討を行った。

結 果

1. 患者背景

対象患者 100 例の患者背景を表 1 に示す。mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法において、ガイドライン非遵守群とガイドライン遵守群で、年齢、性別、PS、各抗がん剤投与量に差は認められなかった。アプレピタント追加およびパロノセトロンへの変更は、それぞれ 17 例、12 例であった。ガイドライン非遵守群においてアプレピタント追加が多かった（ $P = 0.004$ ）

2. mFOLFOX6 療法での CINV 発現状況と制吐療法強化の有無、および FOLFIRI 療法での CINV 発現状況

対象患者 100 例のうち、mFOLFOX6 療法で CINV が発現した症例は 45 例（45.0%）であり、このうち、FOLFIRI 療法で制吐療法が強化されたのは 19 例（42.2%）、強化されなかったのは 21 例（46.7%）であった（図 1）。制吐療法強化例および非強化例における FOLFIRI 療法での CINV 発現率は、それぞれ 63.2%、71.4%であった。一方、mFOLFOX6 療法での CINV 非発現例 55 例のうち、FOLFIRI 療法での制吐療法強化例は 6 例（10.9%）、非強化例は 46 例（82.4%）であり、FOLFIRI 療法での CINV 発現率は、それぞれ 33.3%、36.9%と同程度であった。mFOLFOX6 療法で CINV が発現した症例では、非発現例と比較して FOLFIRI 療法での制吐療法の強化率が高かった（ $P < 0.001$ ）。mFOLFOX6 療法において CINV が発現した症例では、非発現例と比較して FOLFIRI 療法における CINV 発現率も有意に高かった（ $P = 0.001$ ）。また、ガイドライン非遵守から遵守へ変更となった 8 症例（mFOLFOX6 療法において CINV（+）5 例、CINV（-）3 例）では、FOLFIRI 療法において CINV の発現はなかった。

表 1 患者背景

mFOLFOX6 療法	全症例	ガイドライン非遵守	ガイドライン遵守	P 値
患者数	100	41	59	NS ^{a)}
性別 男 / 女	62 / 38	27 / 14	35 / 24	NS ^{a)}
年齢中央値 (範囲)	66 (38 - 78)	65 (38 - 78)	68 (45 - 77)	NS ^{b)}
PS 0 / 1	86 / 14	32 / 9	54 / 5	NS ^{a)}
抗がん剤投与量 (mg/m ²)				
Oxaliplatin	82 (41 - 95)	80 (64 - 95)	82 (41 - 91)	NS ^{b)}
5-FU (bolus)	384 (110 - 450)	374 (118 - 450)	391 (110 - 428)	NS ^{b)}
5-FU (46h)	2331 (1154 - 2702)	2292 (1563 - 2702)	2356 (1154 - 2560)	NS ^{b)}
FOLFIRI 療法	全症例	ガイドライン非遵守	ガイドライン遵守	P 値
患者数	100	37	63	NS ^{a)}
性別 男 / 女	62 / 38	23 / 14	39 / 24	NS ^{a)}
年齢中央値 (範囲)	66 (38 - 78)	65 (43 - 77)	67 (38 - 78)	NS ^{b)}
PS 0 / 1	84 / 16	27 / 10	57 / 6	NS ^{a)}
抗がん剤投与量 (mg/m ²)				
Irinotecan	144 (77 - 195)	143 (103 - 195)	145 (77 - 183)	NS ^{b)}
5-FU (bolus)	357 (0 - 427)	352 (0 - 423)	363 (0 - 427)	NS ^{b)}
5-FU (46h)	2217 (1147 - 2662)	2079 (1399 - 2662)	2302 (1147 - 2561)	NS ^{b)}
FOLFIRI 療法 1 コース目の制吐療法				
5-HT ₃ RA 第 1 世代 / PALO	88 / 12	31 / 6	57 / 6	NS ^{a)}
APR 無 / 有	83 / 17	25 / 12	58 / 5	0.004 ^{a)}

ガイドライン非遵守：デキサメタゾン 1 日投与のみ，ガイドライン遵守：デキサメタゾン 2 日目以降投与あり，抗がん剤投与量：中央値（最小値－最大値），5-HT₃RA 第 1 世代：グラニセトロン，アザセトロン，ラモセトロン．performance status: PS, 5-fluorouracil: 5-FU, 5-HT₃ 受容体拮抗薬：5-HT₃RA, palonosetron: PALO, aprepitant: APR. a) χ^2 検定，b) Mann-Whitney の U 検定，not significant: NS. mFOLFOX6 療法標準投与量：L-OHP 85 mg/m²，levofofolinate 200 mg/m²，5-FU 400 mg/m²，5-FU 2400 mg/m²/2 週毎．FOLFIRI 療法標準投与量：CPT-11 150-180 mg/m²，levofofolinate 200 mg/m²，5-FU 400 mg/m²，5-FU 2400 mg/m²/2 週毎．

図 1 CINV 発現状況と制吐療法強化

chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV. χ^2 test. デキサメタゾン：DEX, 5-HT₃ 受容体拮抗薬：5-HT₃RA. mFOLFOX6 療法の制吐療法は 5-HT₃RA 第 1 世代（グラニセトロン，アザセトロン，ラモセトロン）とデキサメタゾンのみ使用．制吐療法強化はアプレピタント追加，5-HT₃RA を第 2 世代のパロノセトロンに変更，デキサメタゾンの増量のいずれかが行われた場合としている．

3. ガイドライン遵守状況による CINV 発現状況

ガイドライン遵守状況による各化学療法レジメンにおける CINV 発現率を図 2 に示す。mFOLFOX6 療法での CINV 発現率は、ガイドライン非遵守群、遵守群で、それぞれ 61.0%、33.9%であり、ガイドライン遵守群において有意に CINV 発現率が低かった ($P = 0.007$)。FOLFIRI 療法においても同様にガイドライン非遵守群と比較して、ガイドライン遵守群で有意に CINV 発現率が低かった (59.5%, 38.1%; $P = 0.038$)。

4. 制吐療法強化の有無による FOLFIRI 療法での CINV 発現状況

mFOLFOX6 療法から FOLFIRI 療法に移行した際の、制吐療法強化の有無による CINV 発現率を表 2 に示す。なお、ガイドライン非遵守から遵守および遵守から非遵守となった症例を除き、制吐療法強化なし 65 例、強化あり 19 例で解析を行った。制吐療法非強化例での CINV 発現率は、mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法それぞれ 30.8%、47.6%であり、FOLFIRI 療法において有意に上昇していた ($P = 0.048$)。一方、制吐療法強化例における CINV 発現率は、mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法それぞれ 73.7%、57.9%であり、FOLFIRI 療

図 2 mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法のガイドライン非遵守、遵守別 CINV 発現率

chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV, χ^2 test, aprepitant: APR, palonosetron: PALO, ガイドライン非遵守: デキサメタゾン day 1 のみ, ガイドライン遵守: デキサメタゾン day 2 以降あり. FOLFIRI 療法において, ガイドライン非遵守: APR:12 例使用 (37 例中), PALO: 6 例使用 (37 例中). ガイドライン遵守: APR: 5 例使用 (63 例中), PALO: 6 例使用 (63 例中).

表 2 制吐療法を強化する場合および強化しない場合の CINV 発現率

	CINV 発現率		Univariate analysis		
	mFOLFOX6	FOLFIRI	OR	95% CI	P 値
制吐療法強化なし (n = 65)	30.8%	47.6%	2.051	1.001 - 4.203	0.048
ガイドライン非遵守群 (n = 20)	45.0%	55.0%	1.494	0.430 - 5.192	0.752
ガイドライン遵守群 (n = 45)	24.4%	44.4%	2.473	1.006 - 6.075	0.046
制吐療法強化あり (n = 19)	73.7%	57.9%	0.491	0.125 - 1.929	0.495
ガイドライン非遵守群 (n = 11)	81.8%	81.8%	1.000	0.115 - 8.731	1.000
ガイドライン遵守群 (n = 8)	62.5%	25.0%	0.200	0.023 - 1.712	0.315

chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV, odds ratio: OR, confidence interval: CI. ガイドライン非遵守: デキサメタゾン day 1 のみ, ガイドライン遵守: デキサメタゾン day 2 以降あり. mFOLFOX 療法から FOLFIRI 療法においてデキサメタゾンの投与日数の変更を含まない 84 名の CINV 発現率を示す. 制吐療法強化あり: FOLFIRI 療法での CINV 発現率をガイドライン非遵守と遵守で比較. (81.8%, 25.0%, $P = 0.024$).

法で若干減少がみられたものの有意には至らなかった。非強化例において、ガイドライン非遵守群における CINV 発現率は、mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法それぞれ 45.0%、55.0%と FOLFIRI 療法では 10%上昇し、ガイドライン遵守群ではそれぞれ 24.4%、44.4%と FOLFIRI 療法では 20%上昇した。強化例におけるガイドライン非遵守群の CINV 発現率は、mFOLFOX6 療法および FOLFIRI 療法いずれも 81.8%であり、ガイドライン遵守群ではそれぞれ 62.5%、25.0%と低下傾向であった。また、強化例における FOLFIRI 療法での CINV 発現率をガイドライン非遵守群と遵守群で比較したところ、ガイドライン遵守群のほうが有意に CINV 発現率は低かった ($P = 0.024$)。

5. 制吐療法強化内容による FOLFIRI 療法での CINV の発現状況

FOLFIRI 療法で制吐療法強化が行われた 19 例の強化内容と CINV 発現状況の内訳を表 3 に示す。アプレピタント単独の追加は、ガイドライン非遵守群では 7 例に実施され、そのうち 6 例に CINV が発現したが、ガイドライン遵守群では、2 例とも CINV の発現はなかった。パロノセトロンへの変更は、ガイドライン非遵守群において 1 例で実施されたが CINV が発現し、一方ガイドライン遵守群では 2 例とも CINV の発現はなかった。アプレピタント追加+パロノセトロン併用は、ガイドライン非遵守群 2 例、遵守群 1 例で行われ、いずれも CINV が発現した。デキサメタゾン投与量増量は、ガイドライン非遵守群 1 例で行われ CINV

の発現はなく、遵守群では 2 例中 1 例で CINV が発現した。パロノセトロンへの変更+デキサメタゾン増量がガイドライン遵守群で 1 例実施され、CINV の発現はなかった。

考 察

本調査は、制吐薬適正使用ガイドライン²⁾で推奨される 5-HT₃RA とデキサメタゾンの 2 剤が併用されていた患者を対象としたが、約半数に CINV が発現していた。各化学療法レジメンにおける CINV 発現率は、それぞれ mFOLFOX6 療法 45.0%、FOLFIRI 療法 46.0%とほぼ同程度であった。mFOLFOX6 療法での CINV 発現率を前向きに調査した Hesketh らの研究では、5-HT₃RA とデキサメタゾン 20 mg を day 1 に投与し、オキサリプラチン投与後 5 日間の Complete Control (悪心嘔吐なし、制吐剤頓用なし) 率 38%、遅発性悪心発現率 54%と報告されている。³⁾ また、FOLFIRI 療法での同様の調査では、5-HT₃RA とデキサメタゾン 8 mg を day 1 に投与し、Complete Control 率 59%、遅発性悪心発現率 34%と報告されている。⁴⁾ 本調査における CINV 発現率は後方視的調査であり、化学療法以外の原因による悪心・嘔吐の影響を考慮しておらず、また急性、遅発性を区別していない点など調査方法が異なるが、7 割以上の CINV 抑制率が報告される現在、⁷⁾さらなる CINV 抑制率の向上を検討すべきと考えられた。先行治療 (mFOLFOX6 療法) で CINV が発現した症例のうち、制吐療法が強化されていたのは 42.2%であり、46.7%の症例では制吐療法が強化されていなかった。それぞれの後続治療 (FOLFIRI 療法) における CINV 発現率は 63.2%、71.4%といずれも高かった。また、全症例のうち、制吐療法の強化が行われなかった症例において、FOLFIRI 療法へ変更後に CINV 発現率の有意な増加がみられた。CINV 発現のリスク因子として前治療による CINV の発現が知られており、⁸⁾mFOLFOX6 療法から FOLFIRI 療法へ変更後の CINV 発現率の増加要因として、化学療法の累積投与による影響は否定できないが、化学療法変更による影響も考えられた。一方、制吐療法の強化された症例では、

表 3 制吐療法変更内容による CINV 発現

	CINV 有	CINV 無
ガイドライン非遵守 (n = 11)		
APR 追加	6	1
PALO 使用	1	
APR 追加 + PALO 使用	2	
DEX 投与量増量		1
ガイドライン遵守 (n = 8)		
APR 追加		2
PALO 使用		2
APR 追加 + PALO 使用	1	
DEX 投与量増量	1	1
PALO 使用 + DEX 投与量増量		1

chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV, palonosetron: PALO, aprepitant: APR, dexamethasone: DEX

FOLFIRI 療法において CINV 発現率の低下がみられた。以上のことから、少なくとも先行治療で CINV の発現した症例においては、後続治療に際し、制吐療法強化を考慮したほうがよいと考えられる。

本調査の対象例において、デキサメタゾン day 1 のみの症例が約 4 割存在し、必ずしも制吐薬適正使用ガイドラインに推奨される 3~4 日間の投与がなされていない実態が確認された。MEC を受ける患者の 95% でガイドラインを遵守した制吐療法が実施されていたとする Tamura らの報告⁹⁾と異なる結果であった。デキサメタゾンの投与日数によってガイドライン遵守、非遵守に分類して解析した結果、いずれの化学療法レジメンにおいてもガイドライン遵守群において CINV 発現率が有意に低かった (図 2)。特に後続治療 (FOLFIRI 療法) においては、ガイドラインを遵守したうえで制吐療法が強化された症例において有意に CINV 発現率の低下がみられた。以上の結果より、デキサメタゾンの投与期間についてガイドラインを遵守したほうが、レジメン変更時の制吐療法強化の効果が高まる可能性があると考えられた。制吐薬適正使用ガイドラインで 3~4 日間の投与が推奨されているデキサメタゾンが day 1 のみの投与となっていた理由は、後方視的調査であるため全ての症例で追跡することはできなかったが、糖尿病の既往を有する症例が一部含まれていた。MEC による遅発性悪心・嘔吐に対し、MASCC/ESMO および NCCN ガイドラインではパロノセトロンとデキサメタゾン併用療法が推奨されており、NCCN ガイドラインではアプレピタントとデキサメタゾン併用の有用性が示されている。しかし、本調査では症例数が少ないため各制吐療法強化の効果を明確に評価できなかった。制吐療法強化の効果を詳細に評価するためには、さらに症例を集積し条件を絞って検討する必要がある。

本調査は、診療録の記載情報に基づく後方視的調査のため、調査期間中の化学療法以外の原因による悪心・嘔吐の影響を考慮していない。また、実臨床では CINV の発現予測と制吐療法選択において医療者による主観的要素が関与する可能性があるが、本調査においてこれらの主観的要素の影響

を排除できていない。CINV の発現時期に関しては急性期、遅発期の区別なく全期間として調査したが、day 2 以降のデキサメタゾンの有無が CINV 発現率に影響している可能性があるという結果となり、遅発期の CINV への配慮を改めて省みる必要があると考えられた。Grunberg らは MEC において特に遅発期の悪心・嘔吐が医療従事者側の予測よりも多いことを報告している。¹⁰⁾ 外来通院環境で行われることの多い mFOLFOX6 療法や FOLFIRI 療法では、自宅での CINV 発現状況も正確に把握し、制吐対策に活用することが必要と考える。

謝 辞

本研究は愛知県病院薬剤師会がん部会研究グループによる多施設共同研究であり、研究実施の機会をいただきました愛知県病院薬剤師会会長、木村和哲氏に深く感謝致します。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Basch E, Prestrud AP, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH, Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update, *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 4189-4198.
- 2) 日本癌治療学会編“制吐薬適正使用ガイドライン”, 第 1 版, 金原出版, 東京, 2010, pp25-31.
- 3) Hesketh PJ, Sanz-Altamira P, Bushey J, Hesketh AM, Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy, *Support Care Cancer*, 2012, **20**, 1043-1047.
- 4) Hesketh PJ, Bosnjak SM, Nikolic V, Rapoport B, Incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving irinotecan-based chemotherapy, *Support Care Cancer*, 2011, **19**, 2063-2066.

- 5) Ueda H, Shimono C, Nishimura T, Shimamoto M, Yanaue H, Palonosetron exhibits higher total control rate compared to first-generation serotonin antagonists and improves appetite in delayed-phase chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Molecular and Clinical Oncology*, 2014, **2**, 375-379.
- 6) Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll H-J, Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study, *Support Care Cancer*, 2010, **18**, 423-431.
- 7) Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Takemoto H, Nakata K, Ide Y, Fukuzaki T, Kudo T, Miyake Y, Yasui M, Morita S, Sakai D, Uemura M, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Ohno Y, Yamamoto H, Sekimoto M, Nezu R, Doki Y, Mori M, Multi-center Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO), Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial, *Eur J Cancer*, 2015, **51**, 1274-1282.
- 8) Roscoe JA, Bushunow P, Morrow GR, Hickok JT, Kuebler PJ, Jacobs A, Banerjee TK, Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma, *Cancer*, 2004, **101**, 2701-2708.
- 9) Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, Yoshida K, Yamamoto N, Kitagawa Y, Maehara Y, Shimokawa M, Hirata K, Kitajima M, Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan, *Int J Clin Oncol*, DOI: 10.1007/s10147-015-0786-7.
- 10) Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, Daniele B, De Pouvourville G, Rubenstein EB, Daugaard G, Incidence of chemotherapy-induced and emesis after modern antiemetics: perception vs reality, *Cancer*, 2004, **100**, 2261-2268.