臨 床

口腔癌患者におけるグラニセトロンによる カルボプラチンの悪心嘔吐抑制効果について

—多施設共同研究—

松 浦 正 朗¹ 瀬 戸 皖 一¹ 藤 田 淨 秀²
大 村 進² 岡 部 貞 夫³ 天 笠 光 雄⁴
岩 城 博⁴ 野 間 弘 康⁵ 片 倉 朗⁵
本 間 義 郎⁶ 木 下 鞆 彦⁶

要旨：カルボプラチン（CBDCA）により誘発される悪心嘔吐に対するグラニセトロンの予防効果を検討する目的で、多施設による共同研究を実施した。6施設からの30名の口腔癌患者をこの研究の対象とし、各患者に対し CBDCA（200～350mg/m²）投与直前にグラニセトロン3 mg を静脈内に投与した。

悪心嘔吐の発現頻度と、その程度を、5日間にわたり観察した。

悪心は30名中8名に出現したが、5名の患者では CBDCA 投与当日に軽度の悪心が出現したのみであった。残り3名では2～3日間悪心が継続し、うち1名は3日目に中等度の悪心を訴えた。

嘔吐が認められたのは1名のみで、CBDCA 投与後第3日目に3回、第4日目に1回嘔吐した。この患者は第3日目に中等度の悪心を訴えたものと同一の患者であった。

本研究の結果、73.3%の患者で悪心の発現はなく、96.7%の患者で嘔吐は認められず、最終効果判定ではグラニセトロンは96.7%の患者において著効、残りの3.3%は有効と判定された。

キーワード：口腔癌化学療法、カルボプラチン、悪心・嘔吐、5-HT₃受容体拮抗剤、グラニセトロン

緒 言

悪性腫瘍の治療において、化学療法は手術、放射線治療と並んで重要な役割を果たしているが、現状の抗悪性腫瘍剤は副作用が比較的強いものが多く、重度の副作用は患者にとってもまた治療者にとっても、大きな問題となる事がある。特に悪心と嘔吐が患者に与える苦痛は大きく、患者のQOLを著しく妨げ、化学療法に対する忌避感を

強める結果となり、一方、治療者側から見ると、悪心嘔吐の継続は患者の体力を消耗させ、円滑な後続治療への移行の障害となる。

近年、口腔癌の化学療法においても、白金錯体化合物であるシスプラチン（以下 CDDP）の強力な治療効果が注目されているが、この薬剤の高い悪心嘔吐発現率は、臨床での CDDP の応用の一つの大きな障害となっていた。

スミスクラインビーチャム社により開発された

¹ 鶴見大学歯学部口腔外科学第一講座（主任：瀬戸皖一教授）
² 横浜市立大学医学部口腔外科学教室（主任：藤田淨秀教授）
³ 埼玉県立がんセンター口腔外科（主任：岡部貞夫医長）
⁴ 東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科学教室（主任：天笠光雄教授）
⁵ 東京歯科大学口腔外科学第一講座（主任：野間弘康教授）
⁶ 神奈川歯科大学口腔外科学第二講座（主任：志村介三教授）
〔1995年4月12日受付，1995年7月21日受理〕

5-HT₃ 受容体拮抗剤であるグラニセトロンは、CDDP により誘発される悪心嘔吐に対し強い抑制効果をもつことが明らかとなり、CDDP の使用に光明をもたらした。一方、白金錯体化合物の新しい抗悪性腫瘍剤として開発されたカルボプラチン（以下 CBDCA）は、CDDP と比較して悪心嘔吐の発現頻度が低く、腎毒性も軽減されており、骨髓抑制が強い点を除けば使い易い薬剤である。本研究では外来通院での化学療法の実施を目指し、CBDCA 投与前にグラニセトロンを投与し、CBDCA による悪心嘔吐の発現に対する抑制効果を検討した。

対象症例ならびに投与方法

対象症例は事前に治験の内容を説明し、文書にて同意が得られたもの30例（男性22例、女性8例）で、患者の年齢は37歳から74歳、平均58.2歳であった。治験の実施に際しては各施設の治験委員会に計画書を提出し全施設にて承認が得られてから開始した。対象症例は全例扁平上皮癌で、原発部位は舌13例、上顎歯肉6例、下顎歯肉5例、口底4例、頬粘膜1例、上・下顎歯肉および舌に多発したものが1例であった。

化学療法実施時の Performance status は0の無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえるものが9例、1の軽度の症状があり肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働はできるものが14例、2の歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助が必要で、日中の50%以上は起居しているものが4例、不明が3例であった。また化学療法実施直前の臨床検査値は、全例、白血球数4000/mm³ 以上、血小板数100,000/mm³ 以上、ヘモグロビン量11g/dl 以上、GOT および GPT は正常値の2倍以下、総ビリルビン3.0mg/dl 以下、血清クレアチニン1.5mg/dl 以下、クレアチニークリアランス60ml/min 以上、BUN 25mg/dl 以下の基準を満たしていた。また何らかの合併症を有していたものが30例中2例、治療実施時に所属リンパ節に転移巣を有していたものが18例であった（表1）。今回の治療前に抗悪性腫瘍剤の投与を受けていたものは12例で、その際に悪心嘔吐が認められていたものは5例であった（表2）。この12例は前回

表 1 治験対象症例背景 1

解析対象症例		30例
(男 22例, 女 8例)		
平均年齢	58.2±9.1才	(37~74才)
平均体重	53.68±10.14kg	(35.8~72kg)
平均体表面積	1.52±0.17m ²	(1.15~1.80m ²)
口腔癌原発部位		
舌	13	上顎歯肉 6 下顎歯肉 5 口底 4
頬粘膜	1	上・下顎歯肉および舌に多発 1
初診時病期分類 (UICC 分類 1987年)		
Stage I	2	Stage II 5 Stage III 3 Stage IV 16
不明	4	
治験実施時 Performance Status (固形がん化学療法直接効果判定基準による)		
0	9	1; 14 2; 4 3; 0 4; 0 不明; 3
合併症		
無	28	
有	2 (糖尿病 1 C型肝炎 1)	
転移		
無	10	
有	18 (所属リンパ節転移 18 遠隔転移 0)	
不明	2	

表 2 治験対象症例背景 2

抗悪性腫瘍剤による前治療の有無	
無	16
不明	2
有	12
前治療での悪心嘔吐の有無	
無	7
有	5
今回の治験での CBDCA の投与量	
平均	291.1mg/m ² (200~350mg/m ²)
併用抗悪性腫瘍剤の有無	
無	13
有	17
グラニセトロン追加投与の有無	
無	25
有	5

表 3 悪心の Grade の評価法

悪心の Grade	悪心の累計点数				
	0～6時間	0～12時間	0～18時間	0～24時間	2～5日の各1日
A	0～1点	0～2点	0～3点	0～4点	0～1点
B	2	3～4	4～6	5～8	2
C	3	5～6	7～9	9～12	3

症状なし：0点 軽度：1点 中等度：2点 高度：3点

軽度：軽度の嘔気あり（食物、水分摂取可）

中等度：体動時嘔気あり（水分のみ摂取可）

高度：安静時にも嘔気持続（食物、水分摂取不可）

表 4 臨床評価の判定基準

悪心の Grade	嘔吐の回数			
	0回	1～2回	3～4回	5回以上
A	著効	著効	有効	無効
B	著効	有効	やや有効	無効
C	有効	やや有効	無効	無効

の化学療法施行後 4 週間以上経過しており、前治療の薬剤の影響はないと判断されたものであった。

グラニセトロンは CBDCA 投与30分前に日局生理食塩液100ml に1管（3mg）を混和し、30分かけて点滴静注し、終了後引き続き CBDCA の投与を行った。CBDCA は1回量を250ml 以上の5%ブドウ糖注射液あるいは生理食塩液に混和し、30～60分かけて点滴静注した。CBDCA の投与量は最大350mg/m²、最小が200mg/m² で平均291.1mg/m² であった。30例中5例では CBDCA 投与後、同日夕にグラニセトロン3mg が追加投与された。また CBDCA に他の抗悪性腫瘍剤が併用投与されたものは17例で（表2）、併用剤はすべて UFT であった。UFT の投与量は1日量400mg ないし600mg で、投与期間は3日から43日と様々であった。

効果判定法

効果判定は古江ら¹⁾の方法に従って行った。すなわちグラニセトロン投与終了後、CBDCA 投与開始から24時間までを6時間毎に4期間に分け、24時間以後はさらに各24時間毎に、第2日目、第3日目、第4日目および第5日目とし、それぞれ評価期間とした。この各評価期間について、悪心、嘔吐の発現、食欲不振の有無、およびグラニセトロン投与によると思われる副作用の有無を記録した。

悪心の評価は各評価期間について悪心の程度を、症状なし、軽度、中等度および高度に分け、嘔吐についてはその回数を記録した。

また悪心と嘔吐の両者の程度を勘案して臨床効果を以下の方法で評価した。すなわち悪心につい

ては、症状なしを0点、軽度を1点、中等度を2点、高度を3点とし、第1日目は0～6時間、0～12時間、0～18時間および0～24時間までの評価期間の合計点数により、悪心の Grade を A、B および C とすることにした。第2日以後は各1日の悪心の評点が、0～1点をA、2点をB、3点をCとした（表3）。臨床効果はこの悪心の Grade と嘔吐回数の組み合わせで、著効、有効、やや有効および無効に区分した（表4）。

結 果

CBDCA 投与後第1日目の悪心の発現頻度とその程度をみると、投与後0～6時間に悪心を訴えたものは30例中2例（6.7%）、6～12時間で1例、18～24時間で3例であり、その程度はいずれも軽度であった（表5）。嘔吐が認められたものは1例もなく（表6）、第1日目の臨床効果は、各評価期間および第1日全体での評価とも、全て著効と判定された（表7）。

第2日目から第5日目までの評価期間における悪心の発現率とその程度は、第2日目に軽度の悪心を訴えたものが1例、第3日目では軽度の悪心を訴えたものが2例、中等度が1例みられた。第4日目には軽度が2例、第5日目では軽度が1例と3日目をピークに減少した（表8）。

表 5 第1日目の悪心の評価

評価期間	悪 心 の 程 度				合計
	症状なし	軽度	中等度	高度	
0～6時間	28例 (93.3%)	2例 (6.7%)	0	0	30例
6～12時間	29例 (96.7%)	1例 (3.3%)	0	0	30例
12～18時間	30例 (100%)	0	0	0	30例
18～24時間	27例 (90.0%)	3例 (10.0%)	0	0	30例

表 6 第1日目の嘔吐の評価

評価期間	嘔 吐 の 回 数				合計
	0回	1～2回	3～4回	5回以上	
0～6時間	30例 (100%)	0	0	0	30例
6～12時間	30例 (100%)	0	0	0	30例
12～18時間	30例 (100%)	0	0	0	30例
18～24時間	30例 (100%)	0	0	0	30例

表 7 第1日目の臨床効果

評価期間	著効	有効	やや有効	無効	合計
0～6時間	30例 (100%)	0	0	0	30例
6～12時間	30例 (100%)	0	0	0	30例
12～18時間	30例 (100%)	0	0	0	30例
18～24時間	30例 (100%)	0	0	0	30例

嘔吐の発現についてみると、第3日目に3～4回が1例、第4日目に1～2回が1例認められた。これらは同一症例で、実際には3日目に3回、4日目に1回の嘔吐があった（表9）。第2日目から第5日目までの各評価期間での臨床効果は、第3日目にやや有効と判定されたものが1例あったが、それ以外はすべて著効と判定された（表10）。

また全評価期間中の患者の食欲の程度を問診により調査したところ、投与前とほとんど変わらな

表 8 第2日目から第5日目までの悪心の評価

評価期間	悪 心 の 程 度				合計
	症状なし	軽度	中等度	高度	
2日目	29例 (96.7%)	1例 (3.3%)	0	0	30例
3日目	27例 (90.0%)	2例 (6.7%)	1例 (3.3%)	0	30例
4日目	28例 (93.3%)	2例 (6.7%)	0	0	30例
5日目	29例 (96.7%)	1例 (3.3%)	0	0	30例

表 9 第2日目から第5日目までの嘔吐の評価

評価期間	嘔 吐 の 回 数				合計
	0回	1～2回	3～4回	5回以上	
2日目	30例 (100%)	0	0	0	30例
3日目	29例 (96.7%)	0	1例 (3.3%)	0	30例
4日目	29例 (96.7%)	1例 (3.3%)	0	0	30例
5日目	30例 (100%)	0	0	0	30例

表 10 第2日目から第5日目までの臨床効果

評価期間	著効	有効	やや有効	無効	合計
2日目	30例	0	0	0	30例
3日目	29例 (96.7%)	0	1例 (3.3%)	0	30例
4日目	30例	0	0	0	30例
5日目	30例	0	0	0	30例

いと答えたものは、第1日目83.3%、第2日目90.0%、第3日目80.0%、第4日目83.3%、第5日目93.3%であった。食欲の減退を訴えたものは、第1日目、第3日目、第4日目に多く、第5日目には減少する傾向がみられた（表11）。

5日間の評価期間中の悪心完全抑制率は、73.3%であり、悪心が発現した症例は8例であった。そのうち第1日目のみ悪心を訴えたものは5例（62.5%）で、第1日目から第3日目までの3日

表 11 評価期間中の患者の食欲

評価期間	食 欲 の 程 度					合 計
	ほとんど変わらない	7 分位	半分位	3 分位	ほとんど食べられない	
1 日目	25例 (83.3%)	3 例 (10.0%)	2 例 (6.7%)	0	0	30例
2 日目	27例 (90.0%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0	30例
3 日目	24例 (80.0%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	30例
4 日目	25例 (83.3%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0	0	30例
5 日目	28例 (93.3%)	2 (6.7%)	0	0	0	30例

間、第3日目と第4日目の2日間および第3日目から第5日目までの3日間悪心を訴えたものが各1例みられた(表12)。5日間通しての嘔吐完全抑制率は96.7%で、嘔吐が発現したものは前述の1例のみであった。5日間の悪心嘔吐完全抑制率は73.3%(22例/30例)であった(表12)。

グラニセトロン投与後に出現した異常所見の申告は2例あり、軽度の白血球減少(3500→2800/mm²)および投与後3日間の軽度の便秘が各1例であった。前者はCBDCAの副作用と推定されたためグラニセトロン投与との因果関係なし、後者は不明と判定された。臨床検査は治療前および治療後に毎週1回以上4～6週間実施されたが、治療前に比較して異常を示したものはなかった。

5日間全体での総合効果判定では、著効が29例、有効が1例で、著効率は96.7%であった(表13)。担当医師による安全度の評価は、全例が安全であると評価された。有用度の評価では、極めて有用25例(83.3%)、かなり有用4例(13.3%)、やや有用が1例という結果であった(表13)。

考 察

口腔癌の治療において、腫瘍の確実な消失、縮小、あるいは転移の抑制が計れる抗悪性腫瘍剤があれば患者にとって大きな福音であるが、現状の化学療法剤は個々の腫瘍によって感受性が異なり、その効果は不確実である。その中で CDDP に代表される白金錯体化合物は、口腔癌に対しても比

表 12 悪心、嘔吐抑制率

1.	5 日間悪心完全抑制率	73.3% (22/30)
	悪心発現例	8 例
	第 1 日目のみ	症例 No. 1, 3, 10, 24, 30
	第 1 日, 2 日, 3 日目	No. 19
	第 3 日, 4 日目	No. 2
	第 3 日, 4 日, 5 日目	No. 17
2.	5 日間嘔吐完全抑制率	96.7% (29/30)
	嘔吐発現例	1 例
	症例	No. 17 3 日目 3 回, 4 日目 1 回
3.	5 日間悪心嘔吐完全抑制率	73.3% (22/30)

表 13 総合判定

最終臨床評価				
著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計
29例 (96.7%)	1 例 (3.3%)	0	0	30例
安全度				
安全である	安全とはいきれない	安全性に問題がある	安全でない	合 計
30例 (100%)	0	0	0	30例
有用度				
極めて有用	かなり有用	やや有用	有用性なし	合 計
25例 (83.3%)	4 例 (13.3%)	1 例 (3.3%)	0	30例

較的強力な抗腫瘍効果を有し、現在臨床で頻繁に使用されている。しかし、CDDP は高頻度に悪心嘔吐を出現させ、腎障害も強く、必ずしも使い易い薬剤ではない。様々な副作用の中でも、悪心嘔吐は骨髄抑制、腎障害、心毒性等と異なり、患者の身体症状として直接苦痛をもたらすので、その出現は QOL の見地からも重大な問題である。

悪心嘔吐に対する制吐療法は、近年まで十分な研究がなされておらず、最初は major tranquilizer であるフェノチアジン系のクロロプロマジン、フロクロルペラジン、ブチロフェノン系であるドロペリドール、ハロペリドール、ドロペリドン、およびベンズアミノ系のメトクロプラミド、などが用いられていた²⁾。これらの薬剤は CDDP による悪心嘔吐に対しての効果は不十分で、一方、ドパミンと拮抗して作用を示すために、大量投与すると坐位不能、眼球、舌、顔面の異常運動、痙攣性斜頸等の錐体外路症状、不隠、鎮静等の症状を起こすことがある³⁾。その中でメトクロプラミドの大量投与、メトクロプラミドとステロイド剤の併用投与が CDDP の嘔吐抑制に有効であり^{4,5)}、これが 5-HT₃ (別名セロトニン) 受容体との拮抗作用によるものであることが解明され⁶⁾、5-HT₃ 受容体拮抗剤 (5-hydrotriptamie type 3 receptor antagonist) である塩酸グラニセトロンの開発に着手する経緯となった。

グラニセトロンは白金錯体化合物に対しても強力な制吐作用があり、実際に CDDP 投与前にグラニセトロンを投与すると 30~85% の著効率で悪心嘔吐が抑制され^{1,7,8)}、従来の制吐剤ではコントロールが困難であった症状発現後の悪心嘔吐に対しても、70%以上に効果が認められた^{9,10)}と報告されている。

一方、CDDP の副作用を軽減する目的で開発された CBDCA は、CDDP と比較して、同程度の抗腫瘍効果を持ちながら、腎毒性が低く大量の水分負荷を必要としない、悪心嘔吐の発現頻度が低いなど、臨床においてより使い易い薬剤として注目されている¹¹⁻¹³⁾。しかし、CBDCA は時に強い骨髄抑制を示し、これが問題とされていたが骨髄抑制と腎機能との関連が解明され、Calvert の計算式に従って投与量を算出すれば、骨髄抑制の出現は防止できることが判明している¹⁴⁾。CB-

DCA による悪心嘔吐の出現率は CDDP よりも低いとされているが、制吐剤の予防投与を行わなければ 48.7% に悪心嘔吐が出現し、39.1% に食欲不振が認められたと報告されている¹⁵⁾。さらに Martin¹⁶⁾ のように 80% 以上に悪心嘔吐の発現をみたとの高い頻度を報告しているものもある。

悪心嘔吐の発現は、患者に化学療法に対する強い忌避感を抱かせるばかりでなく、その長期間の持続は栄養障害と体力の消耗を招くため、後続治療への円滑な移行が妨げられ、治療計画の遅延や治療の中断を余義なくされる場合もある。そこでグラニセトロン投与により CBDCA による口腔癌の化学療法がどの程度安全に実施できるかを、多施設による共同研究で検討した。その結果、今回の臨床治験では 5 日間の全経過期間を通じ、悪心が発現したものは 30 例中 8 例 (26.7%) であり、その程度は 7 例で軽度、1 例が中等度であった。嘔吐が発現したものは 1 例 (3.3%) のみで、30 例中 22 例は何ら不快症状なく経過し、完全悪心嘔吐抑制率は 73.3% であった。

嘔吐発現例は中等度の悪心を認めたものと同一例で、第 3 日目に 3 回、第 4 日目に 1 回嘔吐したが、第 5 日目には軽度の悪心に回復した。悪心が発現した 8 例のうち 5 例は CBDCA 投与当日のみに悪心が認められ、2 日目以後複数日にわたって悪心が継続したものは 3 例であった。

遅延性嘔吐の発現においてセロトニンの関与は否定的であり、その機序は現在のところ不明である^{2,17,18)}。一方、グラニセトロンはすでに発現している悪心嘔吐に対しても抑制効果があることが認められており^{1,9)}、追加投与あるいは投与スケジュールの工夫により、第一日目の悪心の発現は十分に制御できる可能性がある。遅延性嘔吐の抑制に対して、5-HT₃ 受容体拮抗剤が有効であるとの報告もあるが¹⁹⁾、この点については今後の研究課題である。最終臨床効果判定では、悪心発現例 8 例中 7 例が Grade A であったため、30 例中 29 例が著効 (著効率 96.7%)、残り 1 例も有効であり、有効率は 100% であった。

CDDP に対し予防的にあるいは治療的にグラニセトロンを投与した報告では、有効率は約 80% であり^{7,9)}、CBDCA とグラニセトロンとの組み合わせの方が不快症状の発現が少なく、患者にとっ

てはより負担の少ない治療ができと思われた。

食欲から患者の体調を類推すると、CBDCA 投与後、食欲の程度が投与前とほとんど変わらないと答えたものは、第1日目で83.3%、2日目90.0%、3日目80.0%、4日目83.3%、5日目93.3%と、5日目には CBDCA 投与による影響は消失する傾向にあると思われた。食欲の減退を訴えたものもその大部分は70%程度の食欲があると答えており、嘔吐発現例1例が3日目に全く食欲なしと答えたのみであった。

CDDP とグラニセトロンとの組み合わせでは、食欲がほとんど変わらないと答えたものは約50%であり、ほとんど食べられないと答えたものも約20%あった¹⁾と報告されている。

本試験での有用度の判定では、極めて有用が83.3%、かなり有用まで含めると96.7%であったのに対し、CDDP との併用では、それぞれ75.9%、および84.3%と、やや低い値であった¹⁾。

以上の結果より、CBDCA による口腔癌化学療法は、グラニセトロン3mg の前投与により、大部分の症例において外来通院下での実施が可能であると思われた。少数例で悪心嘔吐の発現を認めたが、症状に応じて早期にグラニセトロンを追加投与を行うことにより、不快症状の長期継続はある程度防止できると思われた。

結 論

1. 6施設、30例の口腔癌患者に対し、CBDCA による化学療法におけるグラニセトロンによる悪心嘔吐抑制効果を検討した。
2. 5日間の観察期間中に悪心が発現したものは8例で、うち5例は CBDCA 投与当日のみに出現し、3例は複数日におよぶ悪心が認められた。
3. 嘔吐が出現したものは1例のみで、第3日目に3回、第4日目に1回の嘔吐があった。
4. 5日間悪心完全抑制率は73.3%、5日間嘔吐完全抑制率は96.7%、5日間悪心嘔吐完全抑制率は73.3%であった。
5. 最終臨床評価では著効が96.7%、有効が3.3%で、有効率は100%であった。安全度では全例安全と評価され、有用度では極めて有用83.3%、有用13.3%、やや有用3.3%であった。
6. グラニセトロンによると思われる副作用は

認められなかった。

本論文の要旨は第39回日本口腔外科学会総会（1994年11月7日、名古屋）にて発表した。

文 献

- 1) 古江 尚, 太田和雄, 他: 抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する Granisetron の臨床評価 (第2報) — プラセボを対照とする多施設二重盲検比較試験一. 臨床医薬 6 (Suppl. 5): 63-86, 1990.
- 2) 古江 尚: 1. 制吐療法発展の歴史. 古江 尚編 抗癌剤の悪心・嘔吐とその対策. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1994, p. 11-31
- 3) 漆崎一朗: 癌の Palliative Therapy 最近の進歩 4. 悪心・嘔吐. Pharma Medica 11: 81-88, 1993.
- 4) Gralla R.J. Itri L.M. 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 305: 905-909, 1981.
- 5) Kris M.G. Gralla R.J. et al.: Controlling delayed vomiting: doubleblind randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metochlopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. J Clin Oncol 7: 108-114, 1989.
- 6) Hamik A. and Peroutka S.J.: Differential interactions of tranditinal and novel antiemetics with dopamine D₂ and 5-hydroxytryptamines receptors. Cancer Chemother Pharmacol 24: 307-310, 1989.
- 7) 仁井谷久暢, 長谷川浩一, 他: 抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する Granisetron の臨床評価 (第3報) — コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを対照とした Randomized Crossover 比較試験一. 臨床医薬 6 (Suppl. 5): 87-105, 1990.
- 8) 古江 尚, 太田和雄, 他: 抗癌剤による悪心・嘔吐に対する Granisetron の臨床評価: 第1報/至適用量の検討. 消化器癌 1: 98-103, 1991.
- 9) Marty M. on behalf of the Granisetron Study Group: A comparison of granisetron as a single agent with conventional combination antiemetic therapies in the treatment of cytostatic-induced emesis. Eur J Cancer 28 Suppl. 1: S12-S16, 1992.
- 10) 町田豊平, 赤阪雄一郎, 他: 抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する Granisetron の臨床評価 (第4報) — Metoclopramide と Granisetron の有用性の比較検討一. 臨床医薬 6 (Suppl. 5): 107-120, 1990.
- 11) 福中規功, 寒河江悟, 他: 婦人科悪性腫瘍の化学療法における悪心・嘔吐に対する塩酸グラニセトロン の臨床効果. 癌と化学療法 20: 1101-1105, 1993.
- 12) 犬山征夫, 戸川 清, 他: 頭頸部進行扁平上皮癌に対する Carboplatin + PEP 療法と CDDP + PEP 療法の無作為化比較試験. 耳鼻と臨床 34: 1511-

- 1519, 1988.
- 13) 犬山征夫, 戸川 清, 他: 頭頸部癌に対する Carboplatin の Phase II Study. 癌と化学療法 15: 2131-2138, 1988.
- 14) Calvert A.H., Newell, D.R. et al.: Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 7: 1748-1756, 1989.
- 15) ブリストル・マイヤーズ社社内資料
- 16) Martin M., Diaz-Pubio, E. et al.: The natural course of emesis after carboplatin treatment. Acta Oncologica 29: 593-595, 1990.
- 17) Kris M.G., Gralla R.J. et al.: Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. J Clin Oncol 3: 1379-1384, 1985.
- 18) Maxwell A., Gaffin S.L. et al.: Radio-therapy, endotoxaemia and nausea. Lancet i: 1148-1149, 1986.
- 19) 住永雅司, 古江 尚, 他: Cisplatin 投与に基づく悪心・嘔吐に対する SN-307 (Ondansetron) 錠の連日経口投与による制吐効果の検討. 癌と化学療法 19: 1879-1890, 1992.

Clinical evaluation of Granisetron against nausea and vomiting induced by Carboplatin in oral cancer patients

—Multi-center study—

Masaro Matsuura¹, Kanichi Seto¹, Kiyohide Fujita², Susumu Omura²,
Sadao Okabe³, Teruo Amagasa⁴, Hiroshi Iwaki⁴, Hiroyasu Noma⁵,
Akira Katakura⁵, Yoshiro Honma⁶ and Yukihiro Kinoshita⁶

¹ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery Faculty of Dentistry, Tsurumi University
(Chief: Prof. Kanichi Seto)

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Yokohama City University
(Chief: Prof. Kiyohide Fujita)

³ Oral Surgery, Saitama Cancer Center
(Chief: Dr. Sadao Okabe)

⁴ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

(Chief: Prof. Teruo Amagasa)

⁵ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. Hiroyasu Noma)

⁶ Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanagawa Dental College
(Chief: Prof. Kaizo Shimura)

Abstract

In order to evaluate the clinical efficacy of granisetron as an antiemetic agent for the prevention of nausea and vomiting induced by carboplatin (CBDCA), a multi-center study has been conducted.

Thirty cases of patients with oral cancer were selected for this study from six hospitals, and to each patient 3 mg/body of granisetron was given intravenously immediately before CBDCA administration (200~350 mg/m²). The incidence and severity of nausea and vomiting were observed for a period of 5 days after administration of CBDCA.

Nausea occurred in 8 out of 30 patients, occurring slightly in 5 patients only on the first day as well as continuing in 3 patients for two or three days.

Only one patient complained of moderate nausea on the third day. Vomiting was observed in only one patient who vomited three times on the third day and once on the fourth day. This was the same patient who complained of moderate nausea.

In this study, 73.3 % of patients were free from nausea and 96.7 % were free from vomiting. Concerning the efficacy of granisetron in this study, granisetron was considered to be "remarkably effective" in 96.7 % of patients and it was considered to be "effective" in 3.3 % of patients.

Key words: chemotherapy of oral cancer, carboplatin, nausea and vomiting, 5-HT₃ receptor antagonist, granisetron

Request for reprints to: Dr. Matsuura M., First Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, Faculty of Dentistry, Tsurumi University, 2-1-3, Tsurumi, Tsurumi-ku Yokohama, 230 Japan