

1

悪心・嘔吐

1 制吐薬

● 制吐薬は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

関連する臨床疑問

- ▶ 1-1-① 消化管運動改善薬（メトクロプラミド）は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-1-② 消化管運動改善薬（ドンペリドン）は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-2 ハロペリドールは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-3 抗コリン薬（スコポラミン臭化水素酸塩）は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-4 ヒスタミンH₁受容体拮抗薬は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-5 フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン、レボメプロマジン、プロクロルペラジン）は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-6 非定型抗精神病薬（ペロスピロン、リスペリドン、オランザピン）は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-7 セロトニン5HT₃受容体拮抗薬は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-8 コルチコステロイドは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 1-9 ミルタザピンは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

- ▶ 1-1-① 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、メトクロプラミドの投与を行うことを提案する。
2C（弱い推奨、弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-1-② 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、ドンペリドンの投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

- ▶ 1-2 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，ハロペリドールの投与を行うことを提案する。
2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-3 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，抗コリン薬（スコポラミン臭化水素酸塩）の投与を行うことを提案する。
2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-4 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の投与を行うことを提案する。
2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-5 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン，レボメプロマジン，プロクロルペラジン）の投与を行うことを提案する。
2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-6 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，先行する制吐薬が無効のとき，非定型抗精神病薬（ペロスピロン，リスベリドン，オランザピン）の投与を行うことを提案する。
2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-7 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，先行する制吐薬が無効のとき，併用薬としてセロトニン5HT₃受容体拮抗薬の投与を行うことを提案する。
2C（弱い推奨，弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-8 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，コルチコステロイドの投与を行うことを提案する。ただし，腫瘍による炎症，脳浮腫が悪心・嘔吐の原因であるときに投与する。
2C（弱い推奨，弱い根拠に基づく）
- ▶ 1-9 化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，ミルタザピンの投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

▶ 臨床疑問 1-1-①

消化管運動改善薬（メトクロプラミド）は，化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，メトクロプラミドの投与を行うことを提案する。

2C（弱い推奨，弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，比較試験が2件ある。

Bruera ら¹⁾は，1カ月以上続く，がん関連ディスペプシア症状（カテゴリースケー

ル0～4で2以上の悪心，1以上の嘔吐，食欲不振，早期満腹感，腹部膨満感）を有する成人がん患者26名を，徐放性メトクロプラミド80 mg群と，プラセボ群に無作為に割り付け（二重盲検），5日目でクロスオーバーさせて，悪心，嘔吐，食欲不振，腹部膨満感，眠気の強度をVAS（0～100 mm）で評価した。主要評価項目である各相4日目の悪心VAS平均値は，両群間に統計学的に有意差を認めた（メトクロプラミド群：12±10 vs プラセボ群：17±12）。嘔吐（メトクロプラミド群：9±9 vs プラセボ群：14±13），食欲不振，腹部膨満感は有意差を認めなかった。有害事象は，眠気，ふらつき，不眠を両群で認めたが有意差はなく，比較試験を中止するような重篤な有害事象は認めなかった。引き続き行われた3カ月間の観察試験では，参加した19名中1名では，メトクロプラミドによるアカシジアのために投与を中止した。

Hardyら²⁾は，がん疼痛に対して投与されたオピオイドを原因とした悪心・嘔吐がある進行がん患者92名に対して，メトクロプラミド30 mg，オンダンセトロン24 mg，プラセボ投与群に無作為に割り付け（二重盲検），悪心・嘔吐を24時間後に評価した。本研究は試験予定人数に達する前に，適格条件を満たす患者を集めることができずに中断された。主要評価項目である嘔吐の完全消失（嘔吐なし，制吐薬追加なし，脱落なし）は，メトクロプラミド群64%（21/33），オンダンセトロン群55%（16/29），プラセボ群53%（16/30）であり，群間で統計学的に有意差を認めなかった。悪心の完全消失（悪心なし，制吐薬追加なし，脱落なし）は，メトクロプラミド群36%（12/33），オンダンセトロン群17%（5/29），プラセボ群23%（7/30）であり，群間で有意差を認めなかった。有害事象は，メトクロプラミドを使用した6.1%（2/33）で認めたが，薬剤との関連が疑われる有害事象はなく，試験を中止するような重篤な有害事象は認めなかった。

＊ ＊

以上より，これまでの研究では，2件の無作為化比較試験があるが結果が一致せず，治療効果に対する根拠は不十分である²³⁾。メトクロプラミドによる想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果）が害（メトクロプラミドとの関連が疑われる重篤な有害事象は報告されていない）を上回っており，その差は小さいと委員会の合意として判断したが，メトクロプラミドの投与はがん患者の悪心・嘔吐を緩和させる可能性がある。

2009年にFDA（米国食品医薬品局）は，遅発性ジスキネジア^{*}のため，メトクロプラミドの使用を12週間までにするよう注意喚起している²⁴⁾。2013年に欧州医薬品庁は，遅発性ジスキネジアのため，メトクロプラミドの使用を最大5日とするよう推奨している²⁵⁾。また，メトクロプラミドを使用したがん患者の観察研究では，2週間で32%（17/53）の患者にアカシジア，頭痛，腹痛，振戦，めまいなどの有害事象を認めた²⁶⁾。

したがって，本ガイドラインでは，化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，メトクロプラミドの投与を行うことを提案する。錐体外路症状をはじめとした有害事象は，医療従事者による十分な観察を行うことで許容されることが考えられるが，委員会の合意として使用は4週間を目安とする。さらに長期間となる場合は，遅発性ジスキネジアなどの有害事象に十分に注意して使用する。

（今井堅吾）

＊：遅発性ジスキネジア^{24,27)}
ドパミン受容体拮抗作用のある薬剤により生じ，しばしば難治性となる。持続の長いゆっくりした不随意運動で，繰り返し唇をすぼめる，舌を左右に動かす，口をもぐもぐさせる，口を突き出す，歯を食いしばるなどの症状で顔・顔の筋肉から始まる。その後上下肢に症状が広がることもあり，その場合は手足が勝手に動いたり口を突き出すなど訴える。投与期間が長い，累積投与量が多いことでリスクが上昇し，高齢者，特に女性で起こりやすい。

▶ 臨床疑問 1-1-②

消化管運動改善薬（ドンペリドン）は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、ドンペリドンの投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

解説

本臨床疑問に関して、適格条件を満たす臨床研究はない。

＊ ＊

ドンペリドンの注射薬は使用例で死亡が報告されたため、1985年に日本を含む世界各国で販売が中止された²⁸⁾。米国では母乳分泌を増やすためにドンペリドンが広く用いられていたが、2004年FDAはドンペリドンを含む薬物の使用を全面的に禁止し、米国国内で使用する場合は個別の許可制となっている^{29,30)}。

日本の臨床現場では、がんを含む広い臨床場面で、悪心・嘔吐に対してドンペリドンの内服薬、坐薬が使用されている。日本の医師に対する調査では、がん疼痛に対するオピオイド処方時に、悪心・嘔吐の予防目的の制吐薬としてドンペリドンが使用されていた³¹⁾。Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.)³²⁾では、想定される病態に応じて制吐薬を投与する際に、gastric stasis（胃内容うっ滞）の病態による悪心・嘔吐に対してドンペリドンの使用を提案している。また、ドンペリドンを含むドパミン受容体拮抗薬の多くにQT延長作用があることを述べている。

以上のような背景で、ドンペリドンの内服薬に関する疫学研究が報告されているが、がんによる死亡の影響を排除するため、がん患者は除外されている。

Johannes ら³³⁾は、カナダのデータベースからドンペリドンまたはプロトンポンプ阻害薬を使用した83,212名を抽出した。そのうち49名が重症心室不整脈（serious ventricular arrhythmia；SVA）、1,559名が心臓突然死（sudden cardiac death；SCD）であり、ドンペリドン使用者（169名）と未使用での重症心室不整脈・心臓突然死の補正オッズ比は1.59（95%CI：1.28～1.98）で、層別解析では、60歳を超える高齢者で1.64（95%CI：1.31～2.05）であった。

Noord ら³⁴⁾は、オランダのデータベースから18歳以上の患者478,661名を抽出した。そのうち重症心室不整脈62名、心臓突然死1,304名であり、心臓突然死のうち10名がドンペリドン使用者で、ドンペリドン使用者/未使用者での心臓突然死のオッズ比は3.72（95%CI：1.72～8.08）であり、ドンペリドン使用が30mg/日より多い4名では調整オッズ比は11.4（95%CI：1.99～65.2）であった。

Arana ら³⁵⁾は、英国のデータベースからドンペリドン、プロトンポンプ阻害薬、メトクロプラミドを処方された2歳以上の681,104名を抽出した。そのうち心臓突然死3,239名であり、ドンペリドン使用者（28名）/薬剤非使用者での心臓突然死のオッズ比は1.71（95%CI：0.92～3.18）であった。ドンペリドンの使用量が30mg/日より多い場合3.2（95%CI：0.59～17.3）、15日以下のドンペリドン使用では4.06（95%CI：1.55～10.67）、16日以上の使用では0.97（95%CI：0.42～2.26）であった。

サブグループ解析では、61歳以上でオッズ比が1.65（95%CI：0.89～3.07）であった。以上の研究結果より、各国が勧告や規制を行っている。

2014年欧州医薬品庁³⁶⁾は、ドンペリドン投与量を内服薬は1回10mg、1日3回まで、坐薬は1回30mg、1日2回まで、通常は1週間を超えない投薬とし、中等度以上の肝障害、心臓の電氣的活動異常や不整脈がある場合は投薬を避けるように推奨している。

2014年英国政府³⁷⁾は、ドンペリドンの適応を悪心・嘔吐のみに制限し、必要最小量を可能な限り短期間とするように勧告している。心臓伝導系の異常、うつ血性心不全などの心疾患、QT延長作用やCYP3A4阻害作用のある薬剤投与を受けている場合、重篤な肝障害では、ドンペリドンの使用を禁忌としている。投与量については欧州医薬品庁と同じように推奨している。

2014年オーストラリア保健省³⁸⁾は、ドンペリドンの使用は必要最小量を可能な限り短期間とし、益と害について患者と話し合うことを推奨し、QT延長作用やCYP3A4阻害作用のある薬剤との併用は避け、中等度以上の肝障害では投与すべきでないとしている。

2015年カナダ保健省³⁹⁾は、ドンペリドンを使用する際に、QT延長を来す薬物相互作用や危険因子への注意、最小量の使用、不整脈を来すハイリスク患者への投与の注意など従来の推奨に加え、1日最大量を30mgまでとするように推奨している。

2016年日本では、製造メーカーからの注意喚起として、ドンペリドン製剤に対する慎重投与に心疾患のある患者が追加され、併用注意にCYP3A4阻害薬が追加され、添付文書の改訂が行われた。

一方、ドンペリドンを使用しても心臓突然死は起こらなかったとの報告もある。

Osadchyら⁴⁰⁾は、母乳に対するドンペリドンの効果に関する無作為化比較試験の系統的レビューとメタアナリシスを行った。3件の研究で合計78名（ドンペリドン37名、プラセボ41名）が該当し、ドンペリドン30mg/日を7～14日間内服したがいずれの研究でも有害事象は報告されなかった。

Ortizら⁴¹⁾は、悪心・嘔吐のためにドンペリドンの処方を受けていた64名について後ろ向きに調査した。内服量は40～120mg/日（90%以上で80～120mg/日）、期間は平均8カ月（3カ月～4年）であった。37名で心電図のフォローアップがされ、10名でQT延長を認めたが心血管系の症状の訴えはなく、QT延長とドンペリドン投与量の相関も認めなかった。全体では統計学的に有意なQT時間の延長は認めなかった。

以上より、がん患者でのドンペリドンの効果に関する研究はなく、想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果）の根拠は不十分である⁴²⁾。

がん患者を含まない疫学研究からは、ドンペリドンの内服量が1日30mgを超える場合、60歳を超える高齢者、重篤な肝障害、心疾患、QT延長作用やCYP3A4阻害作用のある薬剤との併用の場合に、稀ではあるが重症心室不整脈や心臓突然死のリスクが指摘されている。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の悪心・嘔吐に対して、ドンペリドンの治療効果はエビデンスが不足しており、ドンペリドンの有害事象についてはがん患者では評価されておらず、想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果）と害（重症心室不整脈や心臓突然死を含む重篤な有害事象）の差について判断できないと

委員会で結論した。

今後、ドンペリドンの投与の推奨を判断するには、がん患者に対するドンペリドンの悪心・嘔吐に対する治療効果と有害事象の検証が必要である。

(今井堅吾)

▶ 臨床疑問 1-2

ハロペリドールは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、ハロペリドールの投与を行うことを提案する。

2D (弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究（前後比較研究）が1件と、系統的レビューが1件ある。

Hardy ら³⁾は、抗がん治療と関連のない悪心・嘔吐のあるがん患者 42 名を対象として、ハロペリドールを投与（1.5～3 mg/日、内服または持続皮下投与で開始）する前向き観察研究を行った。治療効果は4段階の自己評価による悪心・嘔吐スコア（0：なし～3：重度）で評価された。主要評価項目である2日後の完全改善（前24時間の悪心・嘔吐スコアがともに0）と部分改善（前24時間の悪心・嘔吐スコアが開始時よりともに低下または0）は、完全改善8名、部分改善12名であった。

ハロペリドール投与開始時に、すでに高率に有害事象を認めていたが、5日間の試験期間中のどこかの時点で、約3分の1の患者で眠気、ふらつき、口渇、便秘の悪化、約4分の1の患者で振戦の悪化を認め、1名では振戦のため投与中止となった。

Murray-Brown ら⁴⁾による系統的レビューでは、質の高い研究がないと結論している。論文化されていない試験の結果として、抗がん治療と関連のない悪心・嘔吐のあるがん患者を、ハロペリドール群と、病態に応じた制吐薬治療群に無作為に割り付けた比較試験があり、ハロペリドール群では65%で有効であり、病態に応じた制吐薬治療群と有意な差を認めず同等の効果であったとしている。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では質の高い研究はなく根拠は不十分であるが^{43,44)}、臨床現場では広く使用されている。また、ハロペリドールは一般的な有害事象としての錐体外路症状、悪性症候群、不整脈などがあるが、制吐薬としてハロペリドールを投与した過去の研究では十分に有害事象を検証していない可能性がある。

想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果）が害（一般的な有害事象としての錐体外路症状、悪性症候群、不整脈など）を上回っており、その差は小さいと委員

会として判断したが、ハロペリドールの投与は、がん患者の悪心・嘔吐を緩和させる可能性が示唆される。ハロペリドール開始後は、有効性と有害事象について医療従事者による十分な観察を行うことを前提として、有害事象は許容され则认为られる。

したがって、本ガイドラインでは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、ハロペリドールを投与することを提案する。ただし、有害事象は十分に検証されていないため、投与量、投与期間を最小限にとどめる。

(今井堅吾)

▶ 臨床疑問 1-3

抗コリン薬（スコポラミン臭化水素酸塩）は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、抗コリン薬（スコポラミン臭化水素酸塩）の投与を行うことを提案する。

2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究（前後比較研究）が2件ある。

Imai ら⁵⁾は、抗がん治療と関連のない悪心のある進行がん患者26名を対象として、スコポラミン臭化水素酸塩（以下、スコポラミン）を投与（スコポラミン注射液0.15 mg/回、舌下投与）する前向き観察研究を行った。治療効果は自己評価による6段階の悪心NRS（0：悪心なし～5：最悪の悪心）で評価された。主要評価項目である15分後のNRSの変化とNRSの低下した割合は、NRS中央値が3から1.5へ有意に低下し、81%（21名）でNRSが1以上低下した。

Ferris ら⁶⁾は、悪心を生じたがん患者13名を対象として、transdermal scopolamine（スコポラミン貼付薬）^{*}を投与する前向き観察研究を行った。85%（11名）では、平均1.3日後に悪心が改善した。このうち69%（9名）では本剤以外の薬物に変更がなく、15%（2名）ではオピオイドが変更された。評価尺度は使用されず、悪心・嘔吐が改善したかを医療者が毎日質問して評価した。

有害事象として、眠気、混乱、認知力低下、不穏を17.9%（7/39）で認めた。死亡に関連する重篤な有害事象は認めなかったが、不穏のため2名ではスコポラミン貼付薬が中止された。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では質の高い研究はなく、その根拠は不十分である。想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果）が害（眠気、混乱、認知力低下、不穏の有害事象）を上回っており、その差は小さいと委員会の合意として判断したが、

＊：Transdermal scopolamine（スコポラミン貼付薬）
商品名 Tranderm-V（カナダ）
がこの研究では使用された。

スコポラミン投与は、がん患者の悪心・嘔吐を緩和させる可能性が示唆される。また効果が確認されているのは、スコポラミン注射薬の舌下投与と、本邦では発売されていないスコポラミン経皮投与であり、内服薬、皮下投与や静脈投与での効果は明らかではない。

臨床現場では、スコポラミンに加えて、ときに同種薬のブチルスコポラミン臭化物（以下、ブチルスコポラミン）が悪心・嘔吐の緩和を目的に使用されている。ブチルスコポラミンに関する臨床研究はないため、薬理学的にスコポラミンと同様の治療効果が得られるかは判断できない。

今後、スコポラミンの内服薬、皮下投与、静脈投与での制吐作用の検証、ブチルスコポラミンの制吐作用の検証についての研究が必要である。

したがって、本ガイドラインでは、委員会の合意により化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、スコポラミンを投与することを提案する。なお、スコポラミン、ブチルスコポラミンともに麻痺性イレウスの患者には投与禁忌であり、投与に際して慎重な適応の検討を要する。

（新城拓也）

▶ 臨床疑問 1-4

ヒスタミンH₁受容体拮抗薬は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の投与を行うことを提案する。

2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究が1件ある。

Tolen⁷⁾は、米国ホスピスプログラムサービスのデータベースを用いて、大腸がん、膵がん、肺がんで、悪心・嘔吐スコアが4以上（10が最悪の悪心・嘔吐）あり、制吐薬治療前後で悪心・嘔吐スコアの評価を受けており、化学療法を受けていない患者を対象として後ろ向きに解析した。584名中98名がヒスタミンH₁受容体拮抗薬*のプロメタジン（12.5～25 mg/回、必要に応じ4～6時間毎に内服または経直腸）を第一選択薬として使用し、悪心・嘔吐スコアの中央値は投与前5から投与後0へ統計学的に有意に改善し、投与前後のスコア変化の中央値は-3.0であった。他の制吐薬も含めた投与前後の評価間隔の中央値は9日（範囲1～147日）であった。有害事象については評価されていない。

以上より、これまでの研究では質の高い研究はなく根拠は不十分であるが⁴⁵⁾、治療効果が示されており、臨床現場でも広く使用されている。想定される益（悪心・

*：プロメタジン

プロメタジンは化学構造上フェノチアジン系に分類されるが、抗ヒスタミン作用が強く、薬理作用上はヒスタミンH₁受容体拮抗薬に分類される。

嘔吐に対する治療効果）が害（一般的な有害事象としての眠気，めまい，口渇）を上回っており，その差は小さいと委員会として判断したが，ヒスタミン H₁受容体拮抗薬の投与は，がん患者の悪心・嘔吐を緩和させる可能性が示唆される。

Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.)⁴⁶⁾では，想定される病態に応じて制吐薬を投与する際に，ヒスタミン H₁受容体を介する悪心・嘔吐に対してジフェンヒドラミン，プロメタジン，cyclizine（本邦未発売）などのヒスタミン H₁受容体拮抗薬の使用を提案している。ヒスタミン H₁受容体拮抗薬開始後は，有効性と眠気，めまい，抗コリン作用（口渇，動悸，尿閉）などの有害事象について医療従事者による十分な観察を行うことを前提として，有害事象は許容され则认为られる。

したがって，本ガイドラインでは，化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，ヒスタミン H₁受容体拮抗薬を投与することを提案する。

（今井堅吾）

▶ 臨床疑問 1-5

フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン，レボメプロマジン，プロクロルペラジン）は，化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推 奨

化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して，フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン，レボメプロマジン，プロクロルペラジン）の投与を行うことを提案する。

2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）

解 説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，クロルプロマジンに関する無作為化比較試験が2件，レボメプロマジンに関する観察研究が2件，プロクロルペラジンに関する観察研究が1件ある。

Mystakidou ら⁸⁾は，化学療法，放射線治療，薬物，電解質異常，代謝障害，頭蓋内圧亢進が原因ではない，悪心・嘔吐のある末期がん患者160名に対して，クロルプロマジン 50 mg＋デキサメタゾン 2 mg，クロルプロマジン 25 mg＋tropisetron*（セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬）5 mg，クロルプロマジン 25 mg＋tropisetron 5 mg＋デキサメタゾン 2 mg，tropisetron 5 mg の4群に無作為に割り付け（非盲検化），それぞれの悪心・嘔吐を15日間評価した。全例，がん疼痛のためオピオイドが投与されており，オピオイドによる悪心・嘔吐を予防するためにクロルプロマジンを少量投与されており，長期間（平均32日間）悪心・嘔吐がない患者が対象となった。患者は悪心・嘔吐が出現してから無作為に割り付けられ，悪心・嘔吐は4段階（total, major, minor, no control）で評価された。クロルプロマジンを含む患者群（クロルプロマジン＋tropisetron）とクロルプロマジンを含まない患者群

*：Tropisetron
Tropisetron（商品名ナボバン）は本邦では販売中止となった。

(tropisetron) の3日目の悪心・嘔吐の total control は、それぞれ悪心 42.5% vs 30%, 嘔吐 67.5% vs 57.5% であり、いずれも統計学的有意差を認めず、7日後、15日後においても同様に有意差を認めなかった。両群ともに、投与開始前と比較すると有意に悪心・嘔吐は改善した。有害事象で試験を中止した患者はいなかった。クロルプロマジンを含む、含まない群に関わらず、めまい、頭痛、便秘、脱力を認めた。

Mystakidou ら⁹⁾は、化学療法、放射線治療、薬物、電解質異常、代謝障害、頭蓋内圧亢進が原因ではない、悪心・嘔吐のある進行がん患者 280 名に対して、メトクロプラミド 40 mg+デキサメタゾン 2 mg, tropisetron 5 mg, tropisetron 5 mg+メトクロプラミド 20 mg, tropisetron 5 mg+メトクロプラミド 20 mg+デキサメタゾン 2 mg, クロルプロマジン 50 mg+デキサメタゾン 2 mg, tropisetron 5 mg+クロルプロマジン 25 mg, tropisetron 5 mg+クロルプロマジン 25 mg+デキサメタゾン 2 mg の7群に各群 40 名ずつ無作為に割り付け（非盲検化）、それぞれの悪心・嘔吐を15日間評価した。全例、がん疼痛のためオピオイドが投与されており、オピオイドによる悪心・嘔吐を予防するためにメトクロプラミド 20 mg またはクロルプロマジン 25 mg が投与されており、長期間（平均 25 日間）悪心・嘔吐がない患者が対象となった。患者は悪心・嘔吐が出現してから無作為に割り付けられ、悪心・嘔吐は4段階（total, major, minor, no control）で評価された。クロルプロマジンを含む患者群（クロルプロマジン+tropisetron）とクロルプロマジンを含まない患者群（tropisetron）の3日目の悪心・嘔吐の total control は、それぞれ悪心 42.5% vs 30%, 嘔吐 67.5% vs 42.5% であり、いずれも統計学的有意差を認めず、7日後、15日後においても同様に有意差を認めなかった。クロルプロマジンを含む患者群は、投与開始前と比較すると有意に悪心・嘔吐は改善した。有害事象で試験を中止した患者はいなかった。クロルプロマジンを含む、含まない群に関わらず、めまい、便秘、脱力を認めた。錐体外路症状は全例認めなかった。

Eisenclas ら¹⁰⁾は、第一選択の制吐薬に抵抗性で NRS 7/10 以上の悪心または嘔吐のあるがん患者 70 名を対象として、レボメプロマジンを投与（3.12~25 mg/日、皮下投与）する前向き観察研究を行った。悪心スコアの中央値は、開始時の 8 から2日後の 1へ統計学的に有意に低下し、86%（60 名）では NRS が 6 以上低下した。有害事象は、9 名で NRS 3 以上の眠気を認め、6 名では NRS 7 以上の眠気を認めた。

Kennett ら¹¹⁾は、原因不明または多要因の悪心または嘔吐のあるがん患者 65 名を対象としてメトトリメプラジン（日本語名：レボメプロマジン）を投与（6.25~12.5/日、内服または皮下投与）する前向き観察研究を行った。主要評価項目である悪心・嘔吐スコア（0：なし~3：重度）の完全改善（悪心・嘔吐スコアがともに 0）と部分改善（悪心・嘔吐スコアが開始時よりともに低下または 0）は、2日後完全改善 14 名、部分改善 19 名であった。有害事象は、メトトリメプラジン投与開始時に、すでに高率に有害事象を認めていたが、2日後に 16 名で眠気、17 名で口渇、11 名で集中力の低下、10 名でふらつき、10 名で便秘、3 名で排尿困難、6 名で霧視が悪化した。

Tolen ら¹²⁾は、米国ホスピスプログラムサービスのデータベースを用いて、大腸がん、膵がん、肺がんで、悪心・嘔吐スコアが 4 以上（10 が最悪の悪心・嘔吐）あり、制吐薬治療前後で悪心・嘔吐スコアの評価を受けており、化学療法を受けていない患者を対象として後ろ向きに解析した。584 名中 359 名がプロクロルペラジン

(内服 10 mg または経直腸 25 mg/回、必要に応じ 6 時間毎) を第一選択薬として使用し、悪心・嘔吐スコアの中央値は投与前 5 から投与後 1 へ統計学的に有意に低下し、投与前後のスコア変化の中央値は -3.0 であった。他の制吐薬も含めた投与前後の評価間隔の中央値は 9 日 (範囲 1~147 日) であった。有害事象については評価されていない。

レボメプロマジンに関する系統的レビュー¹³⁾があるが、悪心・嘔吐治療の無作為化比較試験はなかったと結論している。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、クロルプロマジンに関する 2 件の無作為化比較試験があるがクロルプロマジンの有効性を示すために計画された試験ではない。レボメプロマジンとプロクロルプロマジンに関しては質の高い研究はない。また、各試験の間で介入内容、薬剤やアウトカムの評価方法が大きく異なり、根拠は不十分である^{47,48)}。想定される益 (悪心・嘔吐に対する治療効果) が害 (眠気、ふらつき、循環抑制などの有害事象が高率に報告) を上回っており、その差は小さいと委員会として判断したが、フェノチアジン系抗精神病薬の投与は、がん患者の悪心・嘔吐を緩和させる可能性が示唆される。

また、Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.) では、想定される病態に応じて制吐薬を投与する際に、前庭系や腹膜刺激が原因の悪心・嘔吐や、原因不明の悪心・嘔吐に対してクロルプロマジン、レボメプロマジン、プロクロルペラジンなどのフェノチアジン系抗精神病薬の使用を提案している。投与開始後は、有効性と錐体外路症状、悪性症候群、不整脈などの有害事象について医療従事者による十分な観察が必要である。特に、クロルプロマジン、レボメプロマジンは、高率で眠気を認め、循環抑制を来すことがあるため注意が必要である。

したがって、本ガイドラインでは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、フェノチアジン系抗精神病薬 (クロルプロマジン、レボメプロマジン、プロクロルペラジン) を投与することを提案する。ただし、有効性と有害事象について慎重に評価を行う。

(今井堅吾)

▶ 臨床疑問 1-6

非定型抗精神病薬 (ペロスピロン、リスペリドン、オランザピン) は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、先行する制吐薬が無効のとき、非定型抗精神病薬 (ペロスピロン、リスペリドン、オランザピン) の投与を行うことを提案する。

2D (弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究（症例集積研究）が3件ある。

Tagami ら¹⁴⁾は、オピオイド（経口モルヒネ2名、経口オキシコドン3名）が投与されたがん疼痛のある進行がん患者5名に対して、ペロスピロン（4 mg または 8 mg）を投与した。5名中4名は先行する制吐薬（メトクロプラミド2名、プロクロロールペラジン1名、アルプラゾラムとヒドロキシジン1名）が無効であったため、ペロスピロンが投与され、全例悪心が緩和された。悪心はCR（complete response）、PR（partial response）、NR（no response）の3段階で評価され、全例がCRであった。

Okamoto ら¹⁵⁾は、オピオイド（オキシコドン徐放剤、モルヒネ速放剤・徐放剤・注射、フェンタニル貼付剤の単独投与または併用）が投与されたがん疼痛のある進行がん患者20名に対して、制吐薬投与中にリスベリドン（1 mg）を併用投与した。全例、先行する制吐薬（プロクロロールペラジン、メトクロプラミド、ハロペリドール、ベタメタゾン、プロマゼパム、ジフェンヒドラミン、ドンペリドンのいずれかの単独投与または併用）で悪心・嘔吐が緩和されていない症例で、リスベリドンが投与され、悪心の50%（20名中10名）、嘔吐の64%（11名中7名）が緩和された。悪心はCR、PR、NRの3段階で評価された。

Passik ら¹⁶⁾は、オピオイドが投与され、悪心およびがん疼痛のある進行がん患者15名に対して、先行する制吐薬を中止し、2日間プラセボを使用した後に、オランザピン（2.5 から 10 mg まで徐々に増量）を投与した。オランザピンは悪心に応じて、24時間で2.5 mg を最高2回追加投与され、さらに悪心があれば、プロクロロールペラジンが併用された。追加投与が必要な患者は、2.5 mg ずつオランザピンの1日投与量を増量した。すべての投与量で、悪心が緩和され、5 mg 以上ですべての患者で悪心が緩和された。悪心はFACIT-Gの5段階のリッカートスケールで評価された。

有害事象として、眠気（リスベリドン）があった。重篤な有害事象は報告されていない。

以上より、これまでの研究では質の高い研究はなく、その根拠は不十分であるが、想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果）が害（眠気などの有害事象）を上回っており、その差は小さいと委員会の合意として判断したが、非定型抗精神病薬の投与は、がん患者の悪心・嘔吐を緩和する可能性が示唆されている。

非定型抗精神病薬は一般的に、錐体外路症状、高血糖、悪性症候群といった有害事象がある。制吐薬として非定型抗精神病薬を投与した過去の研究では、十分に有害事象を検証していない可能性がある。オランザピンは糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者には禁忌である。

すべての研究で対象となったほとんどの患者は、オピオイドが悪心・嘔吐の原因と考えられた患者であった。すべての非定型抗精神病薬は制吐薬としての投与は、保険適用外であるが、臨床現場では広く使用されている。ただし、オランザピン注射薬の制吐作用はエビデンスも実践の知見もないため、本ガイドラインでは推奨の判断から除外した。

また、これまでの研究と本邦の臨床現場において、非定型抗精神病薬は、主にオピオイドが原因か、もしくは原因が複数あるか、あるいは原因不明の悪心・嘔吐が

先行する制吐薬（メトクロプラミド、ドンペリドン、ジフェンヒドラミン、ハロペリドール、プロクロルペラジンなど）で緩和されないときに、第二選択薬として投与されている。

今後、ペロスピロン、リスペリドン、オランザピンのプラセボ対照の比較試験で悪心・嘔吐の緩和効果と、有害事象を検証した研究が必要である。またクエチアピンの悪心・嘔吐の緩和効果を、症状評価尺度を用いて検証する研究が必要である。

したがって、本ガイドラインでは、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、委員会の合意により、先行する制吐薬が無効のとき、非定型抗精神病薬（ペロスピロン、リスペリドン、オランザピン）の投与を行うことを提案する。ただし、有害事象は十分に検証されていないため、投与量を最小限にとどめ、長期投与を避ける。

（新城拓也）

▶ 臨床疑問 1-7

セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、先行する制吐薬が無効のとき、併用薬としてセロトニン 5HT₃受容体拮抗薬の投与を行うことを提案する。

2C（弱い推奨、弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が3件ある。

Hardy ら¹⁷⁾は、がん疼痛に対して投与されたオピオイドを原因とした悪心・嘔吐がある進行がん患者 92 名に対して、オンダンセトロン 24 mg、メトクロプラミド 30 mg、プラセボ投与群に無作為に割り付け（二重盲検）、悪心・嘔吐を 24 時間後に評価した。本研究は試験予定人数に達する前に、適格条件を満たす患者を集めることができずに中断された。悪心・嘔吐は完全に消失（complete response；CR）した頻度を評価した。悪心・嘔吐ともに群間での統計学的な有意差は認めなかった。

Mystakidou ら¹⁸⁾は、化学療法、放射線治療、薬物、電解質異常、代謝障害、頭蓋内圧亢進が原因ではない、悪心・嘔吐のある末期がん患者 160 名に対して、クロルプロマジン 50 mg＋デキサメタゾン 2 mg、クロルプロマジン 25 mg＋tropisetron^{*} 5 mg、クロルプロマジン 25 mg＋tropisetron 5 mg＋デキサメタゾン 2 mg、tropisetron 5 mg の 4 群に無作為に割り付け（非盲検化）、それぞれの悪心・嘔吐を 15 日間評価した。全例、がん疼痛のためオピオイドが投与されており、オピオイドによる悪心・嘔吐を予防するためにクロルプロマジンを少量投与されており、長期間（平均 32 日間）悪心・嘔吐がない患者が対象となった。患者は悪心・嘔吐が出現してから無作為に割り付けられ、悪心・嘔吐は 4 段階（total, major, minor, no control）

^{*}：Tropisetron

Tropisetron（商品名ナボバン）は本邦では販売中止となった。

で評価された。Tropisetron を含む患者群は、クロルプロマジン+デキサメタゾンの患者群と比較し、3日後以降悪心・嘔吐が統計学的に有意に改善した。

Mystakidou ら¹⁹⁾は、化学療法、放射線治療、薬物、電解質異常、代謝障害、頭蓋内圧亢進が原因ではない、悪心・嘔吐のある進行がん患者 280 名に対して、メトクロプラミド 40 mg+デキサメタゾン 2 mg, tropisetron 5 mg, tropisetron 5mg+メトクロプラミド 20 mg, tropisetron 5 mg+メトクロプラミド 20 mg+デキサメタゾン 2 mg, クロルプロマジン 50 mg+デキサメタゾン 2 mg, tropisetron 5 mg+クロルプロマジン 25 mg, tropisetron 5 mg+クロルプロマジン 25 mg+デキサメタゾン 2 mg の 7 群に各群 40 名ずつ無作為に割り付け（非盲検化）、それぞれの悪心・嘔吐を 15 日間評価した。全例、がん疼痛のためオピオイドが投与されており、オピオイドによる悪心・嘔吐を予防するためにメトクロプラミド 20 mg またはクロルプロマジン 25 mg が投与されており、長期間（平均 25 日間）悪心・嘔吐がない患者が対象となった。患者は悪心・嘔吐が出現してから無作為に割り付けられた。悪心・嘔吐は 4 段階（total, major, minor, no control）で評価された。Tropisetron を含む患者群は、tropisetron を含まない患者群と比較し、悪心・嘔吐が統計学的に有意に改善した。

有害事象として、めまい、頭痛、便秘、脱力を認めた（29/149 名）が、重篤な有害事象は報告されていない。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では結果が一致せず、根拠は不十分であり、想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果が不確実）と害（セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬が直接関与する有害事象が報告されていない）の差が小さいと委員会の合意として判断したが、セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬の投与は、がん患者の悪心・嘔吐を緩和させる可能性が示唆される。

セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬は、現在までの研究ではオンダンセトロンと tropisetron が投与されている。国内で使用できるその他のセロトニン 5HT₃受容体拮抗薬（アザセトロン、インジセトロン、グラニセトロン、パロノセトロン、ラモセトロン）の臨床効果も同様と考えられる。

セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬はコストが高く、化学療法以外が原因の悪心・嘔吐に投与することは保険適用外である。また、セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬をどのような病態に対して投与するとよいかを示唆する研究はない。

また、本邦の臨床現場においては、セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬は主に化学療法に伴う悪心・嘔吐に広く投与されている。化学療法、放射線治療が原因でない悪心・嘔吐を有するがん患者に対する投与は、委員会で見解の合意（コンセンサス）に達していない。Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.) においても化学療法、放射線治療、外科治療後以外の投与についての具体的な記載はない。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、化学療法、放射線治療が原因でない悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬の投与を行うことを提案するが、どのような病態に対して使用するかについては、具体的な見解は示せない。

（新城拓也）

▶ 臨床疑問 1-8

コルチコステロイドは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、コルチコステロイドの投与を行うことを提案する。ただし、腫瘍による炎症、脳浮腫が悪心・嘔吐の原因であるときに投与する。

2C（弱い推奨、弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が2件ある。

Yennurajalingam ら²⁰⁾は、がんによる倦怠感に関連した症状（疼痛、倦怠感、慢性の悪心、悪液質、不眠、抑うつ、食欲不振）のうち3つ以上の症状のある進行がん患者84名を、デキサメタゾン4mgまたはプラセボ投与群に無作為に割り付け（二重盲検）、14日間投与し、8日目と15日目に評価した。主要調査項目は倦怠感で、副次的項目に悪心が含まれていた。悪心の症状スコア（ESAS：0～10）は両群ともに低下するが、両群間には統計学的有意差を認めなかった。ただし、本試験は、悪心・嘔吐のあるがん患者を対象とした試験ではなく、実数は明記されていないが1カ月以内に化学療法を受けた患者も含まれていた。

Bruera ら²¹⁾は、メトクロプラミドが無効（40～60mgが2日以上投与されている）で、2週間以上悪心のある進行がん患者51名を、デキサメタゾン20mgまたはプラセボ投与群に無作為に割り付け（二重盲検）、メトクロプラミドに加えてそれぞれ7日間投与し、3日目と8日目に評価した。悪心はNRS（0～10）で評価された。悪心は、3日目でも8日目でもデキサメタゾン投与群、プラセボ投与群ともに治療開始時より改善し、統計学的有意差を認めたが、両群間には有意差を認めなかった。

有害事象として、下肢の浮腫、不眠、不穏などを認めた（30/92名）。重篤な有害事象を25%（23/92名）に認めたが内容は報告されていない。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、コルチコステロイドはプラセボと比較して治療効果に差はなく根拠は不十分であるが、コルチコステロイドもプラセボも投与前後で悪心が緩和されている。想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果が不確実）が害（重篤な有害事象を25%に認めた）を上回っており、その差は小さいと委員会の合意として判断したが、コルチコステロイドの投与は、がん患者の悪心・嘔吐を緩和させる可能性が示唆される。コストは低く、制吐薬としてではないが、がん末期を含む重症消耗性疾患の全身状態の改善に保険適用があり、臨床現場ではがん患者の諸症状に頻用されている。

また、本邦の臨床現場においては、コルチコステロイドは脳腫瘍による脳浮腫、頭蓋内圧亢進による悪心・嘔吐に対して投与されている。Oxford Textbook of Palliative Medicine（5th ed.）においても、悪心・嘔吐を緩和するメカニズムは明らかではないが、腫瘍による炎症、脳浮腫を軽減することで、悪心・嘔吐を緩和すると

考えられると記載されている。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、化学療法、放射線治療が原因でない腫瘍による炎症、脳浮腫が原因の悪心・嘔吐を有するがん患者に対して、悪心・嘔吐を緩和するためにコルチコステロイドの投与を行うことを提案する。

(新城拓也)

▶ 臨床疑問 1-9

ミルタザピンは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を改善させるか？

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、ミルタザピンの投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験は存在せず、観察研究（症例集積研究）が1件ある。

Kim ら²²⁾は、悪心または不眠がある、大うつ病性障害、または特定不能のうつ病性障害、または抑うつ気分を伴う適応障害と診断されたがん患者 42 名に対して、4 週間ミルタザピン（15～45 mg）を投与し、1, 3, 5, 7, 14, 28 日目に評価した。17 名（40%）が 28 日目まで評価できた。悪心は、Clinical Global Impression (CGI: 0～7, 数値が低いほど症状が軽度) で評価された。悪心のあった 28 名の患者のうち、化学療法を受けていない患者は 17 名で、1 日目から悪心の CGI は低下し 28 日目まで効果は持続した。悪心のあった患者のうち、28 日目まで評価できた人数は記載されていない。有害事象として、眠気、めまいを認めた（6/42 名）が重篤な有害事象は認めなかった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では質の高い研究はなく、その根拠は不十分で、想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果が不確実）と害（眠気、めまいの有害事象）の差については判断できない。

Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.) では特定の記載がない。委員会の合議でも、がん患者の悪心・嘔吐を緩和する目的にミルタザピンを投与することに対して、一定見解の合意（コンセンサス）に達していない。

したがって、本ガイドラインでは、委員会の合意により、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、ミルタザピンの投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

今後、ミルタザピン投与の推奨を判断するには、不眠やうつを伴う患者、伴わない患者双方でのミルタザピンの悪心・嘔吐に対する効果の検証が必要である。

(新城拓也)

【文 献】

臨床疑問 1-1-①

- 1) Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 427-35
- 2) Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p. o. with placebo and metoclopramide 10 mg t. d. s. p. o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002; 10: 231-6

臨床疑問 1-2

- 3) Hardy JR, O'Shea A, White C, et al. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 111-6
- 4) Murray-Brown F, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): CD006271

臨床疑問 1-3

- 5) Imai K, Ikenaga M, Kodama T, et al. Sublingually administered scopolamine for nausea in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2777-81
- 6) Ferris FD, Kerr IG, Sone M, et al. Transdermal scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 389-93

臨床疑問 1-4

- 7) Tolen L, McMath JA, Alt C, et al. Initial selection of antiemetics in end-of-life care: a retrospective analysis. *Int J Pharm Compd* 2006; 10: 147-53

臨床疑問 1-5

- 8) Mystakidou K, Befon S, Liossi C, et al. Comparison of tropisetron and chlorpromazine combinations in the control of nausea and vomiting of patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 176-84
- 9) Mystakidou K, Befon S, Liossi C, et al. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer* 1998; 83: 1214-23
- 10) Eisenclas JH, Garrigue N, Junin M, et al. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. *Palliat Med* 2005; 19: 71-5
- 11) Kennett A, Hardy J, Shah S, et al. An open study of methotrimeprazine in the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2005; 13: 715-21
- 12) Tolen L, McMath JA, Alt C, et al. Initial selection of antiemetics in end-of-life care: a retrospective analysis. *Int J Pharm Compd* 2006; 10: 147-53
- 13) Cox L, Darvill E, Dorman S. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): CD009420

臨床疑問 1-6

- 14) Tagami K, Mawatari H, Abe K, et al. Perospirone exhibits antiemetic efficacy against opioid-induced nausea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2015; 18: 823-4
- 15) Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, et al. A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 217-22
- 16) 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: 526-32

臨床疑問 1-7

- 17) Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p. o. with placebo and metoclopramide 10 mg t. d. s. p. o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002; 10: 231-6
- 18) Mystakidou K, Befon S, Liossi C, et al. Comparison of tropisetron and chlorpromazine combi-

nations in the control of nausea and vomiting of patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 176-84

- 19) Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, et al. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer* 1998; 83: 1214-23

臨床疑問 1-8

- 20) Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3076-82
- 21) Bruera E, Moyano JR, Sala R, et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 381-8

臨床疑問 1-9

- 22) Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 75-83

【参考文献】

臨床疑問 1-1-①

- 23) Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 432-40
- 24) U. S. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS); Letters to sponsor/applicants requesting labeling changes
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM111376.pdf>
- 25) European Medicine Agency. European medicines agency recommends changes to the use of metoclopramide, 2013
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 26) Currow DC, Vella-Brincat J, Fazekas B, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: rapid report of net clinical effect of metoclopramide. *J Palliat Med* 2012; 15: 1071-5
- 27) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル; ジスキネジア, 2009
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c21.pdf>

臨床疑問 1-1-②

- 28) European Medicines Agency. PRAC recommends restricting use of domperidone, 2014
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500162559.pdf
- 29) FDA Talk Paper: FDA Warns against women using unapproved drug, domperidone, to increase milk production, 2004
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173886.htm>
- 30) Domperidone IND Packet For Patients with Gastrointestinal Disorders, 2016
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/ucm490128.pdf>
- 31) Tsukuura H, Ando Y, Gyawali B, et al. Prophylactic use of antiemetics for prevention of opioid-induced nausea and vomiting: a questionnaire survey among Japanese physicians. *J Palliat Med* 2015; 18: 977-80
- 32) Hardy JR, Glare P, Yates P, et al. Palliation of nausea and vomiting. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 5th ed, New York, Oxford University Press, 2015, pp661-74
- 33) Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 881-8
- 34) van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*

- 2010; 33: 1003-14
- 35) Arana A, Johannes CB, McQuay LJ, et al. Risk of out-of-hospital sudden cardiac death in users of domperidone, proton pump inhibitors, or metoclopramide: a population-based nested case-control study. *Drug Saf* 2015; 38: 1187-99
- 36) European Medicines Agency. Domperidone-containing medicines, 2014
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- 37) Domperidone: risks of cardiac side effects, 2014
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/domperidone-risks-of-cardiac-side-effects>
- 38) Australian Government Department of Health. Domperidone (Motilium) and effects on the heart, 2014
<https://www.tga.gov.au/monitoring-communication/domperidone-motilium-and-effects-heart>
- 39) Health Canada. Summary Safety Review-DOMPERIDONE-Serious abnormal heart rhythms and sudden death (cardiac arrest), 2015
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/domperidone-eng.php>
- 40) Osadchy A, Moretti ME, Koren G. Effect of domperidone on insufficient lactation in puerperal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Int*. 2012; 2012: 642893
- 41) Ortiz A, Cooper CJ, Alvarez A, et al. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci* 2015; 349: 421-4
- 42) Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 432-40

臨床疑問 1-2

- 43) Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 432-40
- 44) Critchley P, Plach N, Grantham M, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 631-4

臨床疑問 1-4

- 45) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA; American Pain Society. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4: 231-56
- 46) Hardy JR, Glare P, Yates P, et al. Palliation of nausea and vomiting. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 5th ed, New York, Oxford University Press, 2015, pp661-74

臨床疑問 1-5

- 47) Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 432-40
- 48) Hardy JR, Glare P, Yates P, et al. Palliation of nausea and vomiting. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 5th ed, New York, Oxford University Press, 2015, pp661-74

臨床疑問 1-7

- 49) 日本癌治療学会 編. 制吐薬適正使用ガイドライン, 第2版, 東京, 金原出版, 2015

2 制吐薬の選択

● 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、どのように制吐薬を選択するとよいか？

▶ 臨床疑問 2

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、どのように制吐薬を選択するとよいか？

推奨

①化学療法・放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、病態が明らかな場合は原因治療を行い、病態に応じた制吐薬を投与する。病態が明かでない場合には、最も考えられる病態を推測して制吐薬を投与することを提案する。

2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）

②ある制吐薬（第一選択薬）を投与、増量したが無効であるなど難治性の場合、他の制吐薬を併用、または第二選択薬の制吐薬を投与することを提案する。

2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験は存在せず、観察研究（症例集積研究）が4件ある。

Lichter ら¹⁾は、悪心・嘔吐のある終末期がん患者 100 名に対して、病態を5つ〔中枢神経 (CNS stimuli)、動作・体位によるもの (motion and positional sickness)、薬物・生化学的異常 (drugs and biochemical disorders)、内臓刺激 (visceral stimuli)、胃腸運動低下 (gastric stasis)〕に分類し、それぞれの病態にあわせて制吐薬 (cyclizine, hyoscine, ハロペリドール, ドンペリドン, メトクロプラミド) を投与し 24, 48 時間後に評価した。24 時間後に悪心・嘔吐が持続した場合には、選択した制吐薬を増量するか (10%)、別の病態を推測して他の制吐薬を併用するか (12%)、別の病態と診断して他の制吐薬に変更した (1%)。効果判定は、臨床的に効果があつたかどうかを判定し、24 時間後で 70%、48 時間後で 93% が効果ありと判定された。

Bentley ら²⁾は、悪心・嘔吐のあるがん患者 40 名に対して、病態を7つ（化学的・代謝 (chemical/metabolic)、胃腸運動低下・流出路閉塞 (gastric stasis/outlet obstruction)、消化管での逆流 (regurgitation)、消化管閉塞 (bowel obstruction)、脳神経疾患・治療 (cranial disease/treatment)、動作によるもの (movement related)、原因不明・原因多数 (cause unclear/multiple causes) に分類し、ガイドライン、質問票に従い診断後、それぞれの病態にあわせた治療（オピオイドを含む

原因薬物の変更や中止，補液，経鼻胃管の挿入，排便処置，不安，感染症）を行い，加えて制吐薬〔メトクロプラミド，ドンペリドン，ハロペリドール，レボメプロマジン，オクトレオチド，hyoscine butylbromide（＝ブチルスコポラミン），cyclizine，cisapride，デキサメタゾンのいずれか〕を選択し投与した。悪心・嘔吐が持続した場合には，他の制吐薬に変更した。24時間以内に悪心・嘔吐が寛解した患者，死亡した患者は除外された。悪心・嘔吐はそれぞれ5段階のカテゴリースケールで，毎日判定された。悪心のある患者の82%が完全に緩和され，嘔吐のある患者の84%が緩和された。

Stephenson ら³⁾は，悪心・嘔吐のある61名（悪心のみ21名，嘔吐のみ2名，悪心と嘔吐38名）の進行がん患者に対して，病態を7つ〔化学的（chemical，薬物，毒素，代謝が原因），消化管運動低下（impaired gastric emptying），内臓・漿膜刺激（visceral/serosal），頭蓋内（cranial），前庭系（vestibular），大脳皮質系（cortical，痛みや不安が原因），原因不明（indeterminate causes）〕に分類し，それぞれの病態にあわせて，制吐薬（ハロペリドール，メトクロプラミド，cyclizine，ベンゾジアゼピン系，レボメプロマジン，デキサメタゾン）を選択し投与した。悪心・嘔吐が持続した場合には，他の制吐薬を併用するか，レボメプロマジンに変更した。悪心・嘔吐は5段階のカテゴリースケールで48時間後，7日後に評価した。悪心のある患者の56%，嘔吐のある患者の89%が完全に緩和された。

今井ら⁴⁾は，悪心のあるがん患者24名（制吐薬の変更または開始21名，ただし化学療法中の患者8名，放射線治療中の患者1名を含むが，悪心の原因はこれらの治療ではないと医師により判断された）に対して，病態を4つ〔CTZ（化学受容器引金帯）を介する化学的原因，消化管運動の低下，中枢神経・前庭系の異常，消化管閉塞〕に分類し，それぞれの病態にあわせた治療（オピオイドを含む原因薬物の変更や中止，便秘治療，腹水ドレナージ）を行い，加えて制吐薬（ハロペリドール，メトクロプラミド，抗ヒスタミン（H₁）薬，ブチルスコポラミン）を投与した。治療開始時にすでに19名は制吐薬が投与されていた。悪心・嘔吐が持続した場合は，他の制吐薬を併用または変更した。悪心・嘔吐はSTAS-J^{*}で，7日後に評価した。悪心のある患者の全例で緩和された。有害事象として眠気があった（2/21名）。

4件の研究で使用された治療ガイドラインを表1に示す。

＊ ＊

以上より，これまでの研究では質の高い研究はなく，その根拠は不十分であるが，病態が明らかな場合は原因治療を行い，病態に応じて制吐薬を投与すること，病態が明らかなでない場合には，最も考えられる病態を推測して制吐薬を投与することが，化学療法，放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐を緩和する可能性が示唆されており，すべての研究で結果は一致している。想定される益（病態に応じて制吐薬を投与することでの，悪心・嘔吐に対する治療効果）が害（有害事象）を上回っており，その差は大きいと委員会の合意として判断した。しかし，すべての研究で病態に応じた原因治療（薬物の中止，変更など）も制吐薬の投与と同時にに行われているため，制吐薬のみの治療効果は判断できない。

すべての研究で，ある制吐薬（第一選択薬）を投与，増量したが無効であるなど難治性の場合，他の制吐薬を併用，または第二選択薬の制吐薬を投与し悪心・嘔吐を緩和する可能性が示唆されており，結果は一致している。

＊：STAS-J（Support Team Assessment Schedule 日本語版）

STASは医師，看護師による「代理評価」であり，患者に負担を与えないという利点がある。5段階のカテゴリースケールで，0が症状が最も軽いことを4が症状が最も重いことを意味する説明文となっている。日本語版のSTAS-Jにおいても信頼性・妥当性の検証が行われている。

表1 各研究で使用された治療ガイドライン

病因	Lichter ¹⁾	Bentley ²⁾	Stephenson ³⁾	今井 ⁴⁾
中枢神経	cyclizine	cyclizine	cyclizine (＋ステロイド)	ジメンヒドリナート、 クロルフェニラミン マレイン酸塩、ヒド ロキシジン
動作・体位	hyoscine	cyclizine	cyclizine	
薬物・生化学的異常	ハロペリドール	ハロペリドール	ハロペリドール	ハロペリドール、リ スペリドン、プロク ロールペラジン
内臓刺激	cyclizine	—	cyclizine	—
胃腸運動低下	メトクロプラミド、 ドンペリドン*	メトクロプラミド、 ドンペリドン*	メトクロプラミド	メトクロプラミド
大脳皮質系	—	—	ベンゾジアゼピン 系薬	—
原因不明	—	レボメプロマジン	レボメプロマジン	—

*：本ガイドラインでは、ドンペリドンの投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない（P 55 参照）。

Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.) では、悪心の原因となる病態、悪心・嘔吐に関わる、脳神経系の経路（pathway）と、レセプターを想定して、制吐薬を選択する方法（mechanical approach）が記載されている。一方で悪心の原因は、複数もしくは不明であることがしばしばあり、病態を想定して制吐薬を選択することと、病態に関わらず一つの制吐薬を画一的に投与することの治療効果を比較した質の高い研究がないため、病態に関わらず画一的に一つの制吐薬を投与する方法（empirical approach）も有効である可能性もあると記載されている。

本邦の臨床現場においても、病態に応じて制吐薬を投与することが一般的である。

したがって、本ガイドラインでは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の悪心・嘔吐に対して、病態が明らかな場合は、原因治療を行い、病態に応じた制吐薬を投与する。病態が明らかなでない場合には、最も考えられる病態を推測して制吐薬を投与することを提案する。

また、ある制吐薬（第一選択薬）を投与、増量したが無効であるなど難治性の場合は、他の制吐薬を併用、または第二選択薬の制吐薬を投与することを提案する。

（新城拓也）

【文 献】

臨床疑問 2

- 1) Lichter I. Results of antiemetic management in terminal illness. J Palliat Care 1993; 9: 19-21
- 2) Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. Palliat Med 2001; 15: 247-53
- 3) Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. Support Care Cancer 2006; 14: 348-53
- 4) 今井堅吾，池永昌之，児玉智之，他．病態に応じた制吐薬の推奨を緩和ケアチームが行うことによる，がん患者の悪心に対する効果．Palliat Care Res 2014; 9: 108-13