

[原著論文]

積極的ながん治療期のオキシコドン導入における 予防的制吐薬の使用状況調査と評価

橋詰 淳哉^{*1} 龍 恵美^{*1,*2} 宗像 千恵^{*1,*2} 能勢 誠一^{*1}
 角川貴美代^{*1} 宮永 圭^{*1} 岸川 礼子^{*1} 石井 浩二^{*2,*3}
 中村 忠博^{*1} 北原 隆志^{*4} 佐々木 均^{*1} 室 高広^{*1}

^{*1}長崎大学病院薬剤部

^{*2}長崎大学病院緩和ケアセンター

^{*3}長崎大学病院麻酔科

^{*4}山口大学医学部附属病院薬剤部

(2018年9月14日受理)

【要旨】 本邦の制吐薬適正使用ガイドラインは、積極的ながん治療期にオピオイド鎮痛薬を開始する場合、ドパミン D₂ 受容体拮抗薬（以下、D₂RA）を用いた悪心予防を推奨しているが、質の高いエビデンスに乏しい。2010年12月1日から2016年3月31日の間に長崎大学病院において抗がん薬または放射線治療中にオキシコドン（以下、OXC）を導入した患者（105名）を対象に、D₂RA 予防投与の有用性を評価した。D₂RA は47.6%に予防投与されていた。Total control率は、予防投与を受けた患者で84.0%、予防投与を受けなかった患者で69.1%であり、有意差はなかった（ $p = 0.108$ ）。女性は悪心発現の独立したリスク因子であると推察された（オッズ比 2.69, 95%信頼区間 1.03 ~ 7.04, $p = 0.044$ ）。抗がん薬または放射線治療中に OXC を導入する場合の D₂RA による悪心予防効果は示されなかった。

キーワード：ドパミン受容体拮抗薬, オピオイド誘発性悪心嘔吐, オキシコドン, 予防的制吐薬, がん治療

緒 言

がん患者において、オピオイド鎮痛薬は、術後、抗がん薬治療、放射線治療等の治療期から、積極的ながん治療を行わず緩和医療が中心となる時期まで、幅広いタイミングで使用される。

オピオイド鎮痛薬の主な副作用として、便秘、悪心・嘔吐、眠気が知られている。なかでも悪心・嘔吐は最も不快な症状の一つであり、服薬アドヒアランスを損なうことにも繋がるため、積極的な対策が必要である¹⁾。特に、放射線治療や抗がん薬治療中の患者は悪心・嘔吐を生じやすいと考えられ、このような時期にオピオイド鎮痛薬を開始する場合は、より積極的な予防が必要である可能性がある。日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドラインには、積極的ながん治療の時期にオピオイド鎮痛薬を開始する場合、7日間程度ドパミン D₂ 受容体拮抗薬（以下、D₂RA）を用いて、悪心・嘔吐に対する予防を行うと記載されている²⁾。しかし、質の高いエビデンスに乏しく、推奨グレードは C1（エビデンスは十分とはいえないが、日常診療で実践する際、どちらかといえば推奨する）である。これまで、

オピオイド鎮痛薬開始時に D₂RA を中心とした予防的制吐薬の効果を評価した論文はいくつかある³⁻⁶⁾ものの、がん治療の時期に着目して評価した報告はない。

そこで本調査では、放射線治療中あるいは抗がん薬治療中にオピオイド鎮痛薬を開始する場合の D₂RA 予防投与の使用状況を調査し、予防効果について検証することとした。また、悪心・嘔吐の発現に影響する背景因子についても検討した。

方 法

1. 調査対象

2010年12月1日から2016年3月31日の期間に、長崎大学病院（以下、当院）で初回の強オピオイド鎮痛薬としてオキシコドン（以下、OXC）徐放錠が導入され、OXC 徐放錠導入前7日以内に抗がん薬治療が行われた、もしくは OXC 徐放錠開始時点において放射線治療中であつた入院患者を調査対象とした。

2. 除外基準

本調査における D₂RA の制吐に関する評価期間は、OXC 徐放錠導入後7日間と設定した。そのため、OXC 徐放錠導入後7日間の評価が困難な以下の①②の患者を除外した。

① OXC 徐放錠の導入後7日以内に退院、外泊した患者。

- ② OXC 徐放錠が7日以内に中止された患者（ただし、悪心・嘔吐が理由で中止の場合は本調査の対象とする）。

また、悪心・嘔吐の評価に影響を与える可能性を考慮して、以下の③～⑤の患者を除外した。

- ③ OXC 徐放錠の導入前3日以内に入院、外泊した患者。
 ④ OXC 徐放錠の導入前3日以内に悪心・嘔吐があった患者。
 ⑤ OXC 徐放錠導入前より D₂RA、ヒスタミン受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド薬、抗不安薬、定型抗精神病薬（クロロプロマジン、レボメプロマジン）、非定型抗精神病薬（オランザピン、ペロスピロン、リスペリドン）を使用していた患者。なお、抗がん薬の制吐薬で使用する neurokinin 1（以下、NK1）受容体拮抗薬、5-hydroxytryptamine 3（以下、5-HT₃）受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド薬を使用している患者は対象に含めた。

本調査の目的は D₂RA の予防投与を評価することであるため、⑥の患者を除外した。

- ⑥ OXC 徐放錠の導入時に、D₂RA 以外の制吐薬が予防投与された患者。

3. 調査項目

すべての調査項目は、電子カルテを用いて後方視的に調査した。背景因子として、性別、年齢、喫煙歴、飲酒習慣、放射線治療の有無と実施放射線治療の催吐リスク、抗がん薬使用の有無と使用抗がん薬の催吐リスク、抗がん薬治療の施行日、OXC 徐放錠導入前7日間におけるリン酸コデインもしくはトラマドール使用の有無、OXC 徐放錠導入前3日間の排便の有無、OXC 徐放錠導入量、がんの原発部位、D₂RA の予防投与の有無を、診療録より抽出した。また、OXC 徐放錠導入後7日間の Total Control (TC) 率（全対象患者数に対する嘔吐なし、悪心なしの患者数の割合）、Complete Response (CR) 率（全対象患者数に対する嘔吐なし、救済処置なしの患者数の割合）を調査した。なお、本調査における予防的制吐薬は、OXC 徐放錠導入日より開始した D₂RA と定義した。D₂RA は制吐薬適正使用ガイドラインに記載されているプロクロロールペラジン、ハロペリドール、メトクロプラミドを調査の対象とした²⁾。また、放射線治療や抗がん薬の催吐リスクは制吐薬適正使用ガイドラインに準じて分類した²⁾。飲酒習慣については、電子カルテの患者基本情報に飲酒歴ありと記載されている患者を飲酒習慣ありと定義した。ただし、入院時点で禁酒していることが明らかな患者や、機会飲酒である患者は、飲酒習慣なしとした。

4. 解析方法

統計解析には、JMP[®] Pro 13 (SAS Institute Japan 社) を用いた。危険率5%を有意水準とした。

4-1. 患者背景の比較

連続尺度データについては Wilcoxon の順位和検定を、名義尺度データは Fisher の正確確率検定を行った。

4-2. OXC 徐放錠導入後の悪心・嘔吐の発現状況

OXC 徐放錠導入日より D₂RA が開始された場合を予防投与群、開始されていない場合を非予防投与群と定義して群分けした。両群間における OXC 徐放錠導入後7日間の TC 率および CR 率について、それぞれ Fisher の正確確率検定を用いて比較した。また、女性、男性に分けてサブグループ解析を行った。

4-3. 悪心・嘔吐の発現に影響を与える因子の調査

OXC 徐放錠導入後に悪心・嘔吐がみられた群とみられなかった群において、背景因子に差があるか否かを、単変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した。また、ステップワイズ法（変数増加法）を用いて説明変数の絞り込みを行い、多変量ロジスティック回帰解析を行った。なお、本調査では D₂RA の予防投与の影響を評価することを目的としているため、D₂RA の予防投与の有無については、あらかじめ説明変数に加えることとした。

5. 倫理的配慮

本調査は、当院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：17082134）。

結 果

1. 対象患者

調査対象となった患者は483名であり、① OXC 徐放錠の導入後7日以内に退院、外泊した患者16名、② OXC 徐放錠が7日以内に中止された患者28名、③ OXC 徐放錠の導入前3日以内に入院、外泊した患者197名、④ OXC 徐放錠の導入前3日以内に悪心・嘔吐がある患者128名、⑤ OXC 徐放錠導入前より D₂RA、ヒスタミン受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド薬、抗不安薬、定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬を使用している患者8名、⑥ OXC 徐放錠の導入時に D₂RA 以外の制吐薬が予防投与された患者1名を除外した、105名を解析の対象とした。

2. 患者背景 (D₂RA 予防投与の有無) (表1)

D₂RA の予防投与が実施された群（予防投与群）50名、実施されなかった群（非予防投与群）55名であった。予防投与された薬剤の内訳は、プロクロロールペラジン49名（98.0%）、メトクロプラミド1名（2.0%）であった。女性の割合は、予防投与群で36.0%、非予防投与群36.4%と有意差はみられなかった。年齢、および OXC 徐放錠の導入量の中央値、喫煙歴、飲酒習慣、OXC 徐放錠導入前7日間の弱オピオイド鎮痛薬併用の有無、OXC 徐放錠導入前3日間の排便の有無、原発部位に関し、有意差がみられた項目はなかった。

表1 ドパミン受容体拮抗薬の予防投与群と非予防投与群における患者背景の比較

	予防投与群 (n = 50)	非予防投与群 (n = 55)	p 値
性別 女性	18 (36.0%)	20 (36.4%)	1.000
年齢 (歳)	66.5 (40-86) ^{c)}	68.0 (13-92) ^{c)}	0.626 ^{d)}
喫煙歴 あり	32 (64.0%)	32 (58.2%)	0.556
飲酒習慣 あり	19 (40.0%)	20 (34.6%)	0.686
放射線治療併用 あり	31 (62.0%)	34 (61.8%)	1.000
催吐リスク			
中等度	0	3	
軽度	18	25	
最小度	13	6	
抗がん薬治療併用 あり	34 (68.0%)	33 (60.0%)	0.423
催吐リスク			
高度	7	10	
中等度	9	3	
軽度	11	12	
最小度	7	6	
不明 ^{a)}	0	2	
抗がん薬治療の施行日 ^{b)}			
7日前	12	15	
6日前	3	2	
5日前	1	4	
4日前	5	3	
3日前	5	2	
2日前	4	4	
1日前	4	3	
OXC 徐放錠の導入量 (mg)	10 (10-30) ^{b)}	10 (5-20) ^{b)}	0.109 ^{c)}
OXC 徐放錠導入前 7 日間における			
リン酸コデイン併用 あり	6 (12.0%)	1 (1.8%)	0.052
トラマドール併用 あり	7 (14.0%)	7 (12.7%)	1.000
OXC 徐放錠導入前 3 日間の排便 あり	48 (96.0%)	47 (85.5%)	0.097
原発部位			
消化器がん	13 (26.0%)	21 (38.2%)	0.214
頭頸部がん	16 (32.0%)	11 (20.0%)	0.185
呼吸器がん	12 (24.0%)	5 (9.1%)	0.061
血液がん	3 (6.0%)	5 (9.1%)	0.718
泌尿器がん	3 (6.0%)	6 (10.9%)	0.493
婦人科がん	0 (0%)	5 (9.1%)	0.058
甲状腺がん	1 (2.0%)	2 (3.6%)	1.000
皮膚がん	1 (2.0%)	0 (0%)	0.476
原発不明がん	1 (2.0%)	0 (0%)	0.476

a) ピカルタミド内服中：制吐薬適正使用ガイドラインにピカルタミドの催吐性リスクの記載がないため不明とした。

b) 連日投与する抗がん薬は開始日、もしくは7日前より継続中の場合は7日とした。

c) 中央値 (範囲) b) の項目以外は人数 (%) で示した。

d) Wilcoxon の順位和検定 c) の項目以外の解析は Fisher の正確確率検定。

3. D₂RA 予防投与の有無における悪心・嘔吐の評価 (表 2)

OXC 徐放錠導入後 7 日間の TC 率は、予防投与群 84.0% (42 人/50 人)、非予防投与群 69.1% (38 人/55 人) であった ($p = 0.108$)。また CR 率は、予防投与群 90.0% (45 人/50 人)、非予防投与群 78.2% (43 人/55 人) であった ($p = 0.118$)。

4. 悪心・嘔吐発現の危険因子

OXC 徐放錠導入後 7 日間の悪心・嘔吐発現に関連する因子を単変量ロジスティック回帰分析により解析した。その結果、女性 (オッズ比 (OR) 2.97, 95% 信頼区間 (95% CI) 1.18 ~ 7.48, $p = 0.020$)、頭頸部がん (OR 0.19, 95% CI 0.04 ~ 0.87, $p = 0.011$) の 2 因子が有意に関連

する可能性が示唆された (表 3)。また、ステップワイズ法 (変数増加法) を用いて説明変数の絞り込みを行ったところ、性別と頭頸部がんが説明変数として選択された。そこで、これら 2 因子と D₂RA 予防投与の有無とを用いて多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、女性は悪心・嘔吐発現と有意に関連した (OR 2.69, 95% CI 1.03 ~ 7.04, $p = 0.044$) (表 4)。

5. 性別ごとの D₂RA 予防投与の有無における悪心・嘔吐の評価

多変量解析の結果、女性が悪心・嘔吐発現と有意に関連していたことから、女性、男性に分けてそれぞれ TC 率と CR 率の評価を行った。その結果、女性の TC 率は予防投

表2 ドパミン受容体拮抗薬の予防投与群と非予防投与群における Complete Response (CR) 率と Total Control (TC) 率との比較

	全症例 (n = 105)	予防 投与群 (n = 50)	非予防 投与群 (n = 55)	p 値
オキシコドン導入後7日間の Total Control 率	80人 (76.2%)	42人 (84.0%)	38人 (69.1%)	0.108
オキシコドン導入後7日間の Control Response 率	88人 (83.8%)	45人 (90.0%)	43人 (78.2%)	0.118

表3 オキシコドン導入後の悪心・嘔吐発現に対する単変量ロジスティック分析

	オッズ比 (95% 信頼区間)		p 値
性別 女性	2.97	(1.18-7.48)	0.020
年齢 (10歳上昇するごと)	0.86	(0.62-1.21)	0.398
喫煙歴 あり	0.76	(0.31-1.90)	0.563
飲酒習慣 あり	0.45	(0.16-1.25)	0.111
放射線治療併用			
催吐リスク			
中等度併用 あり	—	—	—
軽度併用 あり	1.56	(0.73-4.47)	0.201
最小度併用 あり	0.32	(0.07-1.50)	0.107
抗がん薬併用			
催吐リスク			
高度併用 あり	0.64	(0.17-2.45)	0.503
中等度併用 あり	2.61	(0.75-9.10)	0.144
軽度併用 あり	1.56	(0.55-4.36)	0.408
最小度併用 あり	0.32	(0.07-1.50)	0.150
抗がん薬治療の施行日 ^{a)}			
7日前	1.17	(0.43-3.20)	0.766
6日前	0.79	(0.08-7.43)	0.835
5日前	2.23	(0.35-14.18)	0.410
4日前	0.43	(0.05-3.71)	0.405
3日前	0.51	(0.05-4.49)	0.519
2日前	2.05	(0.45-9.24)	0.367
1日前	0.51	(0.06-4.49)	0.518
OXC 徐放錠の導入量 (1mg 上昇するごと)	1.04	(0.93-1.16)	0.530
OXC 徐放錠導入前7日間における			
リン酸コデイン併用 あり	0.51	(0.06-4.49)	0.519
トラマドール併用 あり	0.86	(0.22-3.35)	0.820
OXC 徐放錠導入前3日間の排便 あり	0.70	(0.17-2.95)	0.637
D ₂ RA の予防投与 あり	0.43	(0.16-1.10)	0.070
原発部位			
消化器がん	1.95	(0.77-1.30)	0.168
頭頸部がん	0.19	(0.04-0.87)	0.011
呼吸器がん	0.38	(0.08-1.78)	0.175
血液がん	2.05	(0.45-9.24)	0.367
泌尿器がん	1.10	(0.21-5.68)	0.907
婦人科がん	5.32	(0.84-33.85)	0.077
甲状腺がん	6.87	(0.60-79.21)	0.110
皮膚がん	—	—	—
原発不明がん	—	—	—

a) 連日投与する抗がん薬は開始日、もしくは7日前より継続中の場合は7日とした。

表4 オキシコドン導入後の悪心・嘔吐発現に対する多変量ロジスティック分析

	オッズ比 (95% 信頼区間)		p 値
性別 女性	2.69	(1.03-7.04)	0.044
D ₂ RA の予防投与 あり	0.45	(0.17-1.22)	0.118
原発部位 頭頸部がん	0.27	(0.05-1.17)	0.078

与群で 72.2% (13 人/18 人), 非予防投与群で 55.0% (11 人/20 人) ($p = 0.328$) (表 5A), 男性の TC 率は予防投与群で 90.6% (29 人/32 人), 非予防投与群で 77.1% (27 人/35 人) であり ($p = 0.191$) (表 5B), 女性, 男性ともに予防投与群と非予防投与群の間に, 有意差はみられなかった. また, CR 率も同様に有意差は認められなかった.

考 察

がん治療期におけるオピオイド鎮痛薬導入時の制吐薬予防投与について、日本緩和医療学会のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版には、がん薬物療法を受けている場合など患者の状態によっては、オピオイド鎮痛薬の開始と同時に制吐薬を定期的に使用してもよいと記載されている⁷⁾。また、制吐薬適正使用ガイドラインは、がん治療期のオピオイド鎮痛薬導入時には D₂RA 予防投与を推奨しているが、エビデンスは十分ではないとしている²⁾。一方、The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁸⁾、European Association for Palliative Care (EAPC)⁹⁾、European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁰⁾ のガイドラインでは、がん治療期における予防的制吐薬に関しては言及されていない。本調査において、放射線治療中あるいは抗がん薬治療中に OXC 徐放錠を導入した患者に対し、D₂RA の予防投与は、47.6% (50 人/105 人) と全例では行われていなかったが、これはがん治療期におけるオピオイド誘発性悪心・嘔吐 (opioid-induced nausea and vomiting: OINV) に対する予防的制吐薬についてコンセンサスが得られていないことが要因と思われる。

放射線治療や抗がん薬治療を除外したオピオイド鎮痛薬使用患者に対する OINV の発現率は、18.1 ~ 25.5% と報告されている^{5, 6, 11)}。本調査は、放射線治療あるいは抗がん薬治療中の患者を対象としているため、悪心・嘔吐の発現率はこれらの報告よりも高くなることを予想したが、本調査において悪心・嘔吐がみられたのは 25 人 (23.8%) と、ほぼ同等の結果となった (表 2)。この理由として、放射線治療や抗がん薬による悪心予防として用いられる NK1 受容体拮抗薬や 5-HT₃ 受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド薬が悪心・嘔吐の抑制に寄与した可能性が考えられる¹²⁻¹⁶⁾。

これまで、放射線治療中あるいは抗がん薬治療中を除外したオピオイド鎮痛薬使用患者において、D₂RA の OINV の予防効果は示されなかったとの報告がある^{5, 11)}。本調査では、放射線もしくは抗がん薬治療中の患者に対し、OXC を導入する場合の D₂RA 予防投与の有用性を調査した。TC 率は予防投与群 84.0% (42 人/50 人)、非予防投与群 69.1% (38 人/55 人)、CR 率は予防投与群 90.0% (45 人/50 人)、非予防投与群 78.2% (43 人/55 人) と、予防投与群において TC 率、CR 率ともに高い傾向であったが、有意差はなかった。この結果は、性別ごとのサブグループ解析でも同様であった。また、多変量ロジスティック回帰分析の結果において、D₂RA の予防投与は悪心・嘔吐の発現に対して有意な関連を認めなかった。これらから、放射線治療中あるいは抗がん薬治療中にオピオイド鎮痛薬を導入した場合において、D₂RA 予防投与が有用であるとの結論は得られなかった。OINV 発現の機序として、ドパミンによる嘔吐中枢刺激のほかにも、ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン、サブスタンス P の関与が報告されている^{7, 13-15, 17)}。OINV を予防するためには、ドパミン受容体拮抗作用のほか、ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン、サブスタンス P といった神経伝達の経路を抑制することが必要かもしれない。

本調査において、がんの治療による悪心・嘔吐と OINV との区別は難しく、がんの治療による悪心・嘔吐が D₂RA 予防投与の評価に影響した可能性は否定できない。しかしながら、実臨床においても、がんの治療による悪心・嘔吐と OINV とを区別することは困難である。今回のわれわれの結果は、がん治療中の OXC 導入後に発生する悪心・嘔吐に対する D₂RA の制吐効果に関する情報を提供していると考えられる。ただし、今回の結果は単施設の後方視的調査であるため、今後は症例数をより増やした前向き調査で明らかにされることが必要である。

表 5 性別ごとのドパミン受容体拮抗薬予防投与の有無における悪心・嘔吐の評価

(A) 女性				
	全症例 (n = 38)	予防 投与群 (n = 18)	非予防 投与群 (n = 20)	p 値
オキシコドン導入後 7 日間の Total Control 率	24 人 (63.2%)	13 人 (72.2%)	11 人 (55.0%)	0.328
オキシコドン導入後 7 日間の Control Response 率	31 人 (81.6%)	15 人 (83.3%)	16 人 (80.0%)	1.000
(B) 男性				
	全症例 (n = 67)	予防 投与群 (n = 32)	非予防 投与群 (n = 35)	p 値
オキシコドン導入後 7 日間の Total Control 率	56 人 (83.6%)	29 人 (90.6%)	27 人 (77.1%)	0.191
オキシコドン導入後 7 日間の Control Response 率	57 人 (85.1%)	30 人 (93.8%)	27 人 (77.1%)	0.086

多変量解析の結果より、女性は悪心・嘔吐の独立した危険因子であることが推察された。また、CR率、TC率ともに女性は男性よりも低い傾向であった。健康成人に対してOXC 20 mgを単回服用した際、女性は男性と比較して最高血漿中濃度 (Maximum concentration: C_{max}) および薬物血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration curve: AUC) がいずれも1.4倍高かったことが報告されている¹⁸⁾。しかし、この血漿中濃度の差が悪心・嘔吐発現に影響を与えるかどうかは明らかにされていない。一方、OXC導入患者を対象とした研究において、OINVと女性が関連していたとの報告がある^{3, 19, 20)}。また、Ishiharaらは、OXCあるいはモルヒネ投与時の消化管毒性に関する研究を行い、女性においてOINVが発現しやすかったとしている⁵⁾。抗がん薬による悪心・嘔吐においても、女性は危険因子であることが知られており^{21, 22)}、オピオイド鎮痛薬投与時や抗がん薬のような薬剤性の悪心・嘔吐は女性において発現しやすい可能性が示唆された。

今回の調査から、放射線治療中あるいは抗がん薬治療中にOXC徐放錠を導入する場合、女性は男性よりも悪心・嘔吐を呈しやすい可能性があることを念頭に置き、より注意深い副作用モニタリングを行う必要があることが示された。放射線治療中あるいは抗がん薬治療中に導入したOXCによる悪心・嘔吐に対して、 D_2 RAを予防投与することの有用性は、全症例においても、性別ごとのサブグループにおいても示されなかった。今後は、前向き調査による詳細な検討が望まれる。また、Numerical Rating Scale (NRS) や Visual Analogue Scale (VAS) を用いて、悪心・嘔吐がある患者にオピオイド鎮痛薬を導入した場合の悪心・嘔吐についての評価も必要である。

利益相反 (COI) : 利益相反なし。

文 献

- 1) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58-68.
- 2) 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン第2版, 金原出版, 東京.
- 3) 久米初枝, 宮崎雅之, 加藤博史, 他. オキシコドン誘発悪心・嘔吐に対する予防的制吐薬の使用状況とその効果. *日本緩和医療薬学雑誌* 2016; 9: 75-80.
- 4) Ishihara M, Iihara H, Okayasu S, et al. Pharmaceutical interventions facilitate premedication and prevent opioid-induced constipation and emesis in cancer patients. *Support. Care Cancer* 2010; 18: 1531-1538.
- 5) Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al. A multi-

- institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin. J. Pain* 2012; 28: 373-381.
- 6) Yamada T, Kanazawa Y, Aoki Y, et al. Incidence of nausea and vomiting induced by oxycodone administered with prochlorperazine in Japanese cancer patients. *J. Nippon Med. Sch.* 2015; 82: 100-105.
- 7) 日本緩和医療学会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版, 金原出版, 東京.
- 8) National comprehensive cancer network guidelines version 1. 2018. Adult cancer pain. Management of opioid adverse effects.
- 9) European Association for Palliative Care (EACP) ガイドライン, 2012.
- 10) European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン, 2012.
- 11) Tsukuura H, Miyazaki M, Morita T, et al. Efficacy of Prophylactic Treatment for Oxycodone-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Cancer Pain (POINT): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Oncologist* 2017; DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0225.
- 12) Peroutka SJ and Snyder SH. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet* 1982; 20: 658-659.
- 13) Cantarella PA and Chahl LA. Acute effects of morphine on Substance P concentrations in microdissected regions of guinea-pig brain. *Behav. Pharmacol.* 1996; 7: 470-476.
- 14) Wan Q, Douglas SD, Wang X, et al. Morphine upregulates functional expression of neurokinin-1 receptor in neurons. *J. Neurosci. Res.* 2006; 84: 1588-1596.
- 15) hung F, Lane R, Spraggs C, et al. Ondansetron is more effective than metoclopramide for the treatment of opioid-induced emesis in post-surgical adult patients. Ondansetron OIE Post-Surgical Study Group. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1999; 16: 669-677.
- 16) Song JW, Park EY, Lee JG, et al. The effect of combining dexamethasone with ondansetron for nausea and vomiting associated with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2011; 66: 263-267.
- 17) Harnett MJ, O'Rourke N, Walsh M, et al. Transdermal scopolamine for prevention of intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2007; 105: 764-769.
- 18) 塩野義製薬株式会社. 医薬品添付文書 オキシコドン[®]錠 第12版.
- 19) Kanbayashi Y and Hosokawa T. Predictive factors for nausea or vomiting in patients with cancer who receive oral oxycodone for the first time: Is prophylactic medication for prevention of opioid-induced nausea or vomiting necessary? *J. Palliat. Med.* 2014; 17: 683-687.
- 20) 永井純子, 植沢芳広, 加賀谷肇, 副作用データベースに基づくオキシコドンの副作用発現傾向の解析. *Palliat. Care Res.* 2015; 10: 161-168.
- 21) Tonato M, Roila F, and Del Favero A. Methodology of antiemetic trials: A review. *Ann. Oncol.* 1991; 2: 107-114.
- 22) Roila F, Tonato M, Basurto C, et al. Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: A randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 141-149.

Current Survey and Efficiency Evaluation of the Preventive Antiemetics for Oxycodone-induced Nausea and Vomiting during Aggressive Cancer Therapy

Junya HASHIZUME,^{*1} Emi RYU,^{*1, *2} Chie MUNAKATA,^{*1, *2} Seiichi NOSE,^{*1}
Kimiyo KAKUGAWA,^{*1} Kei MIYANAGA,^{*1} Reiko KISHIKAWA,^{*1}
Koji ISHII,^{*2, *3} Tadahiro NAKAMURA,^{*1} Takashi KITAHARA,^{*4}
Hitoshi SASAKI,^{*1} and Takahiro MURO^{*1}

^{*1} Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital,
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki 852-8521, Japan

^{*2} Nagasaki University Palliative Care Center,
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki 852-8521, Japan

^{*3} Department of Anesthesiology, Nagasaki University Hospital,
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki 852-8521, Japan

^{*4} Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital,
1-1-1, Minami-kogushi, Ube 755-8505, Japan

Abstract: The antiemetic guidelines of the Japanese Society of Clinical Oncology (JSCO) recommend using prophylactic dopamine D₂ receptor antagonist (D₂RA) to prevent opioid-induced nausea and vomiting during aggressive cancer therapy. However, the evidence is not sufficient. We conducted a retrospective study of antiemetic prophylaxis D₂RA protection against nausea and vomiting. Patients were administered oxycodone under chemotherapy or radiotherapy. Fifty patients (47.6%) received prophylactics D₂RA. The rate of total control (TC) in patients who received prophylactics D₂RA and those who did not receive prophylactics D₂RA were 84.0% vs. 69.1%, respectively ($p = 0.108$). The results of the multivariate analysis showed that significant predictors of nausea and vomiting were female (Odds ratio (OR) 2.69, 95% confidence interval (CI) 1.03-7.04, $p = 0.044$). The efficacy of prophylactics D₂RA nausea and vomiting under chemotherapy or radiotherapy were not shown.

Key words: dopamine receptor antagonist, opioid-induced nausea and vomiting, oxycodone, prophylactic antiemetics, Cancer Therapy