

## [原著論文]

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

久米 初枝<sup>\*1</sup> 宮崎 雅之<sup>\*1</sup> 加藤 博史<sup>\*1</sup>  
 前田 愛<sup>\*1</sup> 十九浦宏明<sup>\*2</sup> 杉下美保子<sup>\*2</sup>  
 足立 康則<sup>\*2</sup> 安藤 雄一<sup>\*2</sup> 山田 清文<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>名古屋大学医学部附属病院薬剤部

<sup>\*2</sup>名古屋大学医学部附属病院化学療法部

(2016年4月13日受理)

**【要旨】** 強オピオイド鎮痛薬を初回導入する際に、オピオイドの副作用である悪心・嘔吐を予防する目的で制吐薬を予め定期内服することについての有効性は、エビデンスに乏しく、国内および海外におけるガイドラインでは積極的には推奨されていない。当院で新規にオキシコドン錠 (Oxycodone: OXY) 10 mg/day を導入した患者 201 名を対象に、OXY 誘発性の悪心・嘔吐を予防する目的で使用されるプロクロルペラジン錠 (prochlorperazine: PCZ) の使用状況と制吐効果について、電子カルテで後方視的に調査した。162 名の患者 (80.6%) が PCZ を予防的に内服し、PCZ を予防的に内服していた患者の Complete Response (CR), Total Control (TC) の割合がそれぞれ 85.8%, 68.5% であるのに対し、PCZ を内服しなかった患者では、それぞれ 74.4%, 66.7% と両群間に有意差は認められなかった (CR:  $p = 0.136$ , TC:  $p = 0.824$ )。多変量解析において、性別 (女性) が嘔吐の独立した要因因子となった (オッズ比: 2.228)。OXY で誘発される悪心・嘔吐に対する PCZ の予防内服の制吐効果は確認できなかった。

キーワード: 予防的制吐薬, 悪心・嘔吐, オキシコドン, プロクロルペラジン, 女性

## 緒 言

オピオイドの主な副作用には、悪心・嘔吐、便秘、眠気が挙げられる。なかでも悪心・嘔吐は、服用患者の不快感の症状の一つであり、Quality of life 低下、オピオイドの服薬アドヒアランス低下の要因となりうる。オピオイドによる悪心・嘔吐はオピオイドの投与初期にみられ、鎮痛作用が発現する必要量の約 1/10 で起こり、服用患者の 50 ~ 60% に発生する<sup>1)</sup>。そのため制吐薬を、オピオイド開始と同時に予防的に定期内服する例も多い。

オピオイドにより誘発される悪心・嘔吐に対して、中枢移行性の高いドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の予防投与が広く用いられている。プロクロルペラジン錠 (ノパミン<sup>®</sup>錠) は、オピオイドにより誘発される悪心・嘔吐に対する制吐薬の第一選択の一つである<sup>2)</sup>。プロクロルペラジンは D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用に加え、ヒスタミン受容体遮断作用も有するため<sup>3)</sup>、オピオイドによる前庭器の  $\mu$  受容体刺激により遊離されたヒスタミンが、化学受容器引金帯 (Chemoreceptor trigger zone: CTZ) や嘔吐中枢 (vomiting center: VC) を刺激することで起きる悪心・嘔吐を抑制すること

が期待できる<sup>4-6)</sup>。

しかし、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 年版においても、「オピオイドを開始する時は、悪心・嘔吐について十分な観察を行い、悪心時の頓用として制吐薬をいつでも使用できる状況にしておく。悪心・嘔吐が継続する場合は数日間定期的に投与する。患者の状態によっては、オピオイドの開始と同時に制吐薬を定期的に投与してもよい」<sup>7)</sup> とされており、制吐薬の使用が推奨されているものの、質の高いエビデンスに乏しい。国内のみならず海外のガイドラインにおいても、制吐薬の予防的な定期内服は積極的には推奨されていない<sup>8,9)</sup>。また Ishihara らは、制吐薬を予防的に使用した群は、しなかった群と比較して悪心の発現率に有意差はなかったものの、嘔吐は有意に改善したと報告<sup>10)</sup> している。一方、2012 年の後方視的調査において、オピオイド使用患者に制吐薬として予防的にドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を使用した群と使用しなかった群では、悪心・嘔吐の発現率に有意差はみられなかったと報告されている<sup>11)</sup>。現状では、オピオイド誘発性の悪心・嘔吐に対する予防的制吐薬の効果についてはコンセンサスが得られていない。

そこで本研究では、オキシコドン誘発性の悪心・嘔吐に対するプロクロルペラジン錠の効果を後方視的に検討するとともに、オキシコドン誘発性の悪心・嘔吐の発現因子に

についても検討した。

## 方 法

### 1. 調査期間および対象患者

名古屋大学医学部附属病院（以下、当院）において2011年6月から2013年6月の間に、がん疼痛に対してオキシコドン錠10mg/dayを新規に導入した入院成人患者を対象とした。

### 2. 調査・評価項目

各調査・評価項目は電子カルテを用い、経過記録、各薬剤の処方歴を後方視的に調査した。評価項目は、以下の2項目とした。

#### 2-1. オキシコドン導入による悪心・嘔吐の発現率

オキシコドン錠10mg/dayを新規に導入後1週間の悪心・嘔吐の発現の程度を、有害事象共通用語基準（common terminology criteria for adverse events v4.0: CTCAE ver. 4.0）を用いて継時的に評価し、嘔吐なしかつ制吐薬の救済治療なし（Complete Response: CR）、および悪心なし、嘔吐なしかつ制吐薬の救済治療なし（Total Control: TC）の割合を調査した。

オピオイドによる悪心・嘔吐は通常、服用後数日から1週間でほぼ消失するとされるため、調査期間を1週間とした<sup>12)</sup>。プロクロルペラジン錠は、当院の制吐薬服用のプロトコールに則り、オキシコドン導入日より1回5mg 1日3回毎食後7日間の服用を定日内服と定義した。

#### 2-2. 悪心・嘔吐に影響を与える発現因子

オキシコドン誘発性の悪心・嘔吐に影響を与える因子として、性別、年齢、オキシコドン錠導入前1週間の化学療法の有無、予防的なプロクロルペラジン錠使用の有無、がん種を挙げ、各因子への影響の程度を検討した。なお年齢は、国際連合が1956年の報告で用いた基準<sup>13)</sup>に従い、65歳以上を高齢者と定義し、65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者に分けて分析を行った。

### 3. 除外基準

除外基準は、以下の4項目とした。

- ① 他のオピオイド製剤からオキシコドン錠へオピオイドスイッチングした患者。なお、オキシコドン10mg/dayに相当するトラマドールカプセル100mg/day以下の服用からオキシコドン錠へ変更した患者は調査対象とした。
- ② オキシコドン錠導入後1週間以内に死亡、退院、もしくはオキシコドン錠を中止もしくは他剤へ変更した患者。
- ③ オキシコドン錠導入開始前より悪心、嘔吐があった患者。
- ④ オキシコドン錠導入時の制吐薬としてプロクロルペラジン錠以外の予防的な制吐薬（D<sub>2</sub>受容体拮抗薬、ス

テロイド（化学療法で制吐剤として用いた場合を除く）、抗不安薬、抗ヒスタミン薬）を定日内服した患者。

### 4. 統計処理

SPSS ver.22（日本IBM）を用いて $\chi^2$  test、多重ロジスティック解析、Log rank testを行い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づき、当院の生命倫理委員会での承認を得て実施した（承認番号：2013-0175）。

## 結 果

### 1. 対象患者

対象患者286名のうち、下記の患者を除外した201名を解析対象とした。

- ① 他のオピオイド製剤からオキシコドン錠へオピオイドスイッチングした患者44名。
- ② オキシコドン錠導入後1週間以内に死亡、退院、オキシコドン錠を中止もしくは他剤へ変更した患者11名。
- ③ オキシコドン錠導入開始前より嘔吐があった患者1名。
- ④ プロクロルペラジン錠以外の予防的な制吐薬を定日内服した患者29名。

### 2. 対象患者の背景（表1）

対象患者は201名、そのうちプロクロルペラジン錠を定日内服した患者（以下、定日内服群）は162名（80.6%）、プロクロルペラジン錠を定日内服しなかった患者（以下、非定日内服群）は39名（19.4%）であった。男女比は、定日内服群が男性114名、女性48名（70：30）、非定日内服群が男性24名、女性15名（62：38）であった。年齢中央値は、定日内服群が67歳（範囲：23～91）、非定日内服群が68歳（範囲：24～85）、オキシコドン導入前後1週間以内に化学療法を施行した患者は、定日内服群で50名（30.9%）、非定日内服群で12名（30.8%）であった。がん種は、両群間で有意な差はみられなかった。

### 3. プロクロルペラジン錠の定日内服の有無における悪心・嘔吐発現率の比較（表2、図1）

CRの割合は、定日内服群で85.8%（139名）、非定日内服群で74.4%（29名）で、両群間に有意な差はみられなかった（ $p = 0.136$ ）。またTCの割合は、定日内服群で68.5%（111名）、非定日内服群で66.7%（26名）で、両群間に有意な差はみられなかった（ $p = 0.824$ ）。

また、定日内服群と非定日内服群では、継時的な悪心・嘔吐の発現率においても有意な差はみられなかった（悪心  $p = 0.745$ 、嘔吐  $p = 0.589$ ）。

表 1 患者背景

	定期内服群	非定期内服群	p 値
患者数	162 (80.6%)	39 (19.4%)	
年齢中央値 (範囲)	67 (23 ~ 91)	68 (24 ~ 85)	0.407 <sup>a)</sup>
男/女 (比率)	114/48 (70 : 30)	24/15 (62 : 38)	0.337 <sup>b)</sup>
化学療法 (割合)	50 (30.9%)	12 (30.8%)	1 <sup>b)</sup>
催吐リスク			
高度	13 (26%)	3 (25%)	
中等度	12 (24%)	3 (25%)	
軽度	17 (34%)	3 (25%)	
最小度	8 (16%)	3 (25%)	
がん種 (割合)			
上部消化管	16 (10%)	6 (15%)	0.323 <sup>b)</sup>
胆・肝・膵	52 (32%)	10 (26%)	0.433 <sup>b)</sup>
下部消化管	13 ( 8%)	6 (15%)	0.158 <sup>b)</sup>
泌尿器	22 (14%)	5 (13%)	0.901 <sup>b)</sup>
婦人科	10 ( 6%)	4 (10%)	0.369 <sup>b)</sup>
呼吸器	15 ( 9%)	3 ( 8%)	0.758 <sup>b)</sup>
頭頸部	14 ( 9%)	3 ( 8%)	0.187 <sup>b)</sup>
乳腺	5 ( 3%)	0 ( 0%)	0.267 <sup>b)</sup>
血液	9 ( 6%)	3 ( 8%)	0.613 <sup>b)</sup>
その他	6 ( 3%)	0 ( 0%)	0.222 <sup>b)</sup>

a) Mann-Whitney test.

b)  $\chi^2$  test.

表 2 プロクロルペラジンの定期内服の有無による悪・嘔吐の発現率

	定期内服群 n = 162	非定期内服群 n = 39	p 値
Complete Response (CR)	139 (85.8%)	29 (74.4%)	p = 0.136
Total Control (TC)	111 (68.5%)	26 (66.7%)	p = 0.824

$\chi^2$  検定.

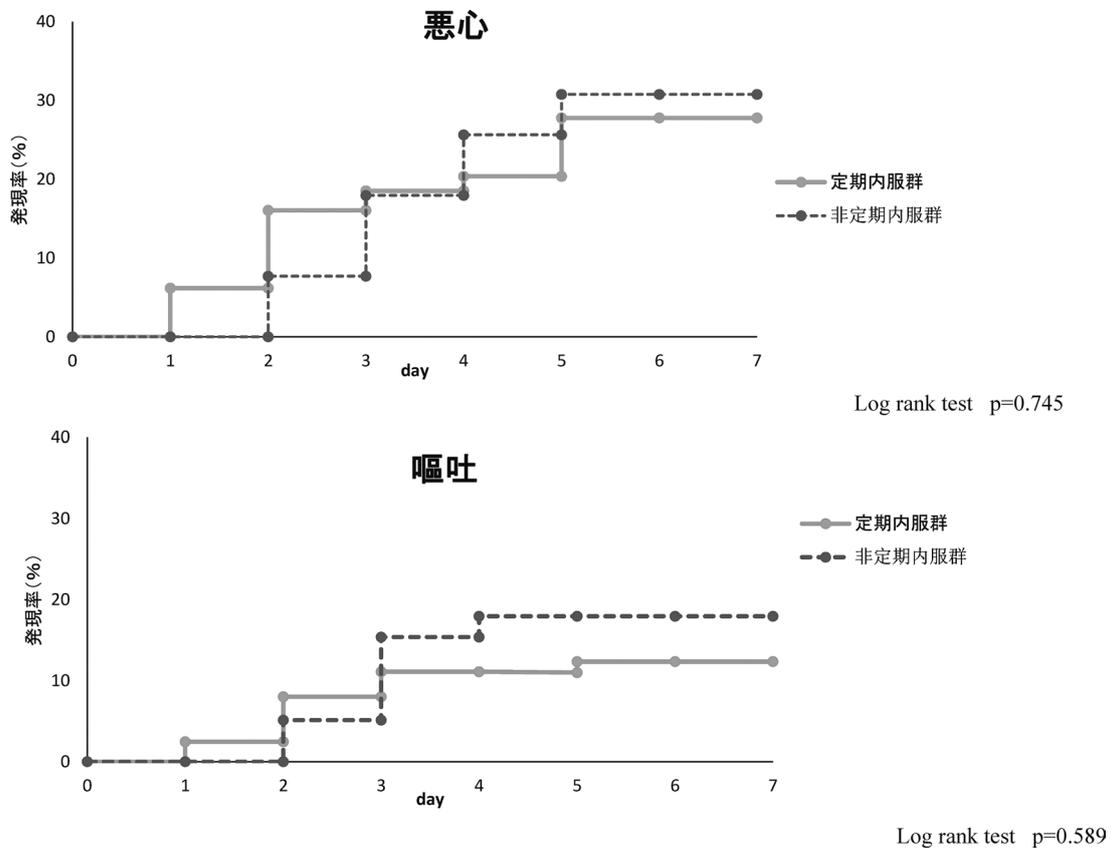


図 1 プロクロルペラジンの定期内服の有無による悪・嘔吐の継続的発現率.

#### 4. 悪心に影響を与える発現因子 (表 3)

オキシコドン錠で悪心に影響を与える発現因子を検討したところ、女性 (オッズ比: 1.693, 95%CI: 0.903 ~ 3.173,  $p = 0.100$ ), 65 歳以上の高齢者 (オッズ比: 0.795, 95%CI: 0.431 ~ 1.466,  $p = 0.463$ ), オキシコドン錠導入 1 週間以内の化学療法 (オッズ比: 0.908, 95%CI: 0.467 ~ 1.763,  $p = 0.775$ ), プロクロルペラジン錠の予防的定期内服 (オッズ比: 1.331, 95%CI: 0.611 ~ 2.902,  $p = 0.472$ ), 消化器がん (上部消化管, 下部消化管, 胆のう・膵臓・肝臓におけるがん) (オッズ比: 1.752, 95%CI: 0.824 ~ 3.722,  $p = 0.145$ ) のいずれにおいても、独立した発現因子とはならなかった。

#### 5. 嘔吐に影響を与える発現因子 (表 4)

オキシコドン錠で嘔吐に影響を与える発現因子を検討したところ、女性 (オッズ比: 2.228, 95%CI: 1.036 ~ 4.791,  $p = 0.040$ ) が独立した発現因子となった。

### 考 察

本研究では、オキシコドン錠誘発性の悪心・嘔吐に対し、中枢性のドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるプロクロルペラジン錠の予防的内服は有効ではなかった。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 年版においても、オピオイドを開始するときに、いつでも制吐剤を使用できる状況にしておく、患者の状態によっては定期的に投与してもよい<sup>7)</sup> としているが、無作為化比較試験、質の高い前後比較研究のいずれもなく、エビデンスレベルは低い。オピオイド開始後数日から 1 週間は悪心・嘔吐が起きる可能性があり<sup>12)</sup>、それに対する予防的制吐剤の効果がみられないのであれば、予防的ではなく症状が発現してから開始することでも十分であると考えられた。European Association for Palliative Care (EAPC) や

European Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドラインでは、オピオイド開始時の制吐薬の予防投与については記載されていない<sup>8, 9)</sup>。また、National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) ガイドラインでは、オピオイド誘発性の悪心の既往がある患者には予防投与を推奨しているが、悪心の既往のない患者には推奨していない<sup>2)</sup>。

予防的に制吐薬を開始することで、悪心・嘔吐がみられないにもかかわらず、漫然と制吐薬を使用し続けているオピオイド使用患者も見受けられる。制吐薬 (特にドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬) の漫然な長期投与は錐体外路障害のリスクにもなるため<sup>14, 15)</sup>、最小限での使用が望まれる。

プロクロルペラジンの副作用の一つである錐体外路障害と診断された患者は本調査ではみられなかったが、プロクロルペラジンによる錐体外路障害の発現頻度は、10% 前後であるとされている<sup>16, 17)</sup>。発現時期は、投与開始 1 日目から投与 9 カ月とさまざまである<sup>18)</sup>。錐体外路症状は、がんの進行に伴う症状と類似しているものが多いため、見過ごされている例も少なくない。また、オキシコドン、プロクロルペラジンともに中枢抑制作用を示し、プロクロルペラジンにより傾眠が増強することも多い。以上を踏まえ、プロクロルペラジンは短期投与であっても錐体外路障害や傾眠が発現する可能性があることを念頭におき、適切な副作用評価、患者指導を行っていく必要があると考える。

本研究では、プロクロルペラジンの定期内服は約 80% と高い割合であった。その原因として、当院ではオピオイド導入時の制吐薬定期内服を必須としていないが、制吐薬服用のプロトコールではプロクロルペラジン錠を第一選択薬として推奨していること、医師に対する緩和ケアの基本的な知識等を習得することを目的とした緩和ケア研修会でも制吐薬の内服について教育がなされていること、日本医師

表 3 オキシコドンによる悪心の発現因子解析

影響因子		オッズ比	95% 信頼区間	p 値
性別	女性	1.693	0.903 ~ 3.173	0.1
年齢	高齢者	0.795	0.431 ~ 1.466	0.463
1 週間以内の化学療法	あり	0.908	0.467 ~ 1.763	0.775
プロクロルペラジン錠の定期内服	あり	1.331	0.611 ~ 2.902	0.472
消化器がん	あり	1.752	0.824 ~ 3.722	0.145

多重ロジスティック解析.

表 4 オキシコドンによる嘔吐の発現因子解析

影響因子		オッズ比	95% 信頼区間	p 値
性別	女性	2.228	1.036 ~ 4.791	0.04
年齢	高齢者	0.644	0.301 ~ 1.380	0.258
1 週間以内の化学療法	あり	0.412	0.157 ~ 1.077	0.071
プロクロルペラジン錠の定期内服	あり	0.85	0.423 ~ 2.840	0.85
消化器がん	あり	1.965	0.818 ~ 4.722	0.131

多重ロジスティック解析.

会監修の「がん緩和ケアガイドブック」<sup>19)</sup>でも制吐薬の内服が推奨されていること、などが挙げられる。

本研究では、オピオイド導入からの継続的な悪心・嘔吐の発現率について両群間で差は認められず、オピオイド開始と同時に制吐薬を使用することは効果も不十分であり、推奨できるだけの根拠は明らかではなかった。

定期内服群の中には、オキシコドン導入前後1週間以内に化学療法を施行した患者も含まれていた。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年版にも「患者の状態によっては定期的に制吐剤を投与してもよい」と記載があるように、化学療法で悪心・嘔吐が起きる可能性が高いと考え、制吐薬を予防的に内服していた患者も含まれていた可能性が考えられる。

本研究では、悪心・嘔吐を生じやすいと考えられる患者背景として、女性、若年者、化学療法を施行している患者、消化器がん患者を選択した。オキシコドン錠導入時における悪心・嘔吐の発現因子を解析した。その結果、女性が嘔吐の発現因子となることが明らかとなった。化学療法による消化器症状には性差が関与していることが過去にも報告されており<sup>20)</sup>、本研究の結果と一致していた。また、オキシコドン錠導入時に予防的制吐薬を使用した状況下においても、女性は悪心・嘔吐の発現因子である<sup>21)</sup>とされる。モルヒネ投与で女性のほうが男性より悪心・嘔吐が出現しやすく<sup>22)</sup>、オピオイド導入の際には、女性に対する適切な制吐薬の選択について検討する必要がある。しかし、今回の調査では、定期内服していない女性が15名と少なかったため、CR、TCへの発現率に影響を与えなかった可能性も考えられる。

化学療法がオキシコドン錠誘発の悪心・嘔吐の独立した発現因子にならなかった原因としては、ニューロキニン1受容体拮抗薬、セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、ステロイド剤といったがん化学療法に対する悪心・嘔吐を予防するための制吐薬によって、オキシコドン錠による悪心・嘔吐も軽減されたものと考えられる<sup>23, 24)</sup>。

消化器がんは、消化管の通過障害、イレウスの発現といった病態の特徴上、悪心・嘔吐を誘発しやすい疾患である。消化器がんのような原疾患が悪心・嘔吐のリスクとなる可能性があることを考慮し、発現因子として解析した結果、悪心（オッズ比：1.752, 95%CI: 0.824～3.722,  $p = 0.145$ ）、嘔吐（オッズ比：1.965, 95%CI: 0.818～4.722,  $p = 0.131$ ）ともに、統計的に有意な発現因子とはならなかった。Yamadaらの報告では、プロクロロールペラジン錠併用下でのオキシコドン錠誘発性悪心・嘔吐の発現因子として女性をあげているが、消化器がんは発現因子とならなかったと述べている。また、高齢者のほうが若年者に比べてオキシコドン錠の血中濃度が上昇し悪心・嘔吐の発現率は上昇すると予想したが、年齢も発現因子とはならなかつ

たと報告している<sup>25)</sup>。今回の調査項目には含まれていないが、オピオイドによる便秘が原因で、悪心・嘔吐が誘発される可能性もあり<sup>1, 7, 26)</sup>、オピオイドにより誘発される悪心・嘔吐の発現因子は多方面から解析する必要がある。疼痛時レスキューの使用量については、定期内服群と非定期内服群でレスキューの平均内服量に差はみられなかった（定期内服群：3.15 ± 0.47 (mg/day)、非定期内服群：3.13 ± 3.52 (mg/day)）。しかし、定期内服群と非定期内服群で、レスキューの使用量など条件を予め整えることは困難であった。そのためレスキュー内服による影響は否定できず、後ろ向き調査の限界であると考えられる。レスキュー使用量が悪心・嘔吐発現にどれほど影響を与えるか、今後の課題の一つと考える。

今回の調査は後方視的調査であり、オピオイド導入からの継続的な悪心・嘔吐の発現率について両群間で差は認められず、予防的制吐薬の効果は明らかではなかった。本調査を検証する目的で当院では、オキシコドン誘発性の悪心・嘔吐に対するプロクロロールペラジンの予防効果について、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施している。この調査により、オピオイド誘発性の悪心・嘔吐における予防的制吐薬の位置づけを明確にすることが期待でき、その結果が待たれる。

利益相反 (COI) : なし。

## 文 献

- 1) 日本緩和医療薬学会. 緩和医療薬学, 2013, 南江堂, 東京 ; p.35-36.
- 2) National comprehensive cancer network guidelines version 1. 2014. Adult cancer pain. Management of opioid adverse effects.
- 3) Peroutka SJ and Snyder SH. Antiemetic: Neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet* 1982; 658-659.
- 4) Dundee J and Jones P. The prevention of analgesic-induced nausea and vomiting by cyclizing. *Br. J. Clin. Pract.* 1968; 22: 379-382.
- 5) Walder A and Aitkenhead A. A comparison of droperidol and cyclizine in prevention of postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1995; 50: 654-656.
- 6) Guedes A, Papich M, Rude E, et al. Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. *Pharmacol. Ther.* 2007; 30: 516-522.
- 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) European Association for Palliative Care (EAPC) ガイドライン, 2012.
- 9) European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン, 2012.
- 10) 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.

- 11) Ishihara M, Ikeshue 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(5): 373-381.
- 12) 日本緩和医療薬学会. 緩和医療薬学, 南江堂, 東京, 2013; p.50.
- 13) United Nations, Department of Economic and Social Affairs. The Aging of Populations and Its Economic and Social Implications. The Dept., New York, 1956; p.1-156.
- 14) Yomiya K, Takei D, Kurosawa H, et al. A study on the antiemetic effect and extrapyramidal symptoms of prochlorperazine versus perospirone for the control of nausea and vomiting due to opioid introduction. *Gan to Kagaku Ryoho* 2013; 40(8): 1037-1041.
- 15) 塩川 満, 成田 年, 武井大輔, 他. モルヒネの副作用対策における新規抗精神病薬アリピプラゾールの有用性. *日緩和医療誌* 2008; 1: 89-94.
- 16) Ernst AA, Weiss SJ, Park S, et al. Prochlorperazine versus promethazine for uncomplicated nausea and vomiting in the emergency department: A randomized, double-blind clinical trial. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 36(2): 89-94.
- 17) Patka J, Wu Dt, Abraham P, et al. Randomized controlled trial of ondansetron vs. prochlorperazine in adults in the emergency department. *West. J. Emerg. Med.* 2011; 12(1): 1-5.
- 18) Kawanishi C, Onishi H, Kato D, et al. Unexpectedly high prevalence of akathisia in cancer patients. *Palliat. Support. Care* 2007; 5: 351-354.
- 19) 社団法人日本医師会. がん緩和ケアガイドブック, 青海社, 東京, 2013; p.27.
- 20) Sekine I, Segawa Y, Kubota K, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.* 2013; 104(6): 711-717.
- 21) 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 Jun; 17(6): 683-687.
- 22) Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, et al. Side effects of opioids during short-term administration: Effect of age, gender, and race. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74(2): 102-112.
- 23) Wang PK, Tsay PJ, Huang CC, et al. Comparison of dexamethasone with ondansetron or haloperidol for prevention of patient-controlled analgesia-related postoperative nausea and vomiting: A randomized clinical trial. *World J. Surg.* 2012; 36(4): 775-781.
- 24) 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.
- 25) 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(2): 100-105.
- 26) 淀川キリスト教病院ホスピス. 緩和ケアマニュアル第5版, 最新医学社, 大阪, 2007; p.91-97.

## Efficacy of Prophylactic Anti-emetics for Prevention of Oxycodone-induced Nausea and Vomiting

Hatsue KUME<sup>\*1</sup>, Masayuki MIYAZAKI<sup>\*1</sup>, Hiroshi KATO<sup>\*1</sup>, Ai MAEDA<sup>\*1</sup>, Hiroaki TSUKUURA<sup>\*2</sup>, Mihoko SUGISHITA<sup>\*2</sup>, Yasunori ADACHI<sup>\*2</sup>, Yuichi ANDO<sup>\*2</sup>, and Kiyofumi YAMADA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital, 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

**Abstract:** There is a paucity of evidence regarding the efficacy of routine prophylactic use of oral antiemetics to prevent nausea and vomiting when introducing strong opioid analgesics for the first time. We retrospectively examined the antiemetic effect of prochlorperazine tablets as a prophylactic treatment for oxycodone-induced nausea and vomiting. Patients who were started on oxycodone (5 mg tablets, twice a day) at Nagoya University Hospital from June 2011 to June 2013 were studied. Among the 201 patients who started oxycodone, 162 (80.6%) received prophylactic prochlorperazine. The incidences of a complete response (CR: no vomiting and no use of rescue medication) and total control (TC: no nausea, no vomiting and no use of rescue medication) in patients who received prophylactic prochlorperazine were 85.8% and 68.5%, respectively in comparison to 74.4% and 66.7% in the patients who did not receive a prophylactic antiemetic. The difference between the two groups was not significant (CR:  $p = 0.136$ , TC:  $p = 0.824$ ). A multivariate analysis identified that female gender (odds ratio 2.228) was the only significant predictor of oxycodone-induced vomiting. We could not demonstrate the prophylactic efficacy of prochlorperazine against oxycodone induced nausea and vomiting.

**Key words:** prophylactic antiemetics, nausea and vomiting, oxycodone, prochlorperazine, female