

第4回 連携充実加算に関わる研修会
2024.2.27

CINVについて (制吐薬適正使用ガイドラインの変更点を含めて)

兵庫医科大学病院薬剤部
柳井美奈

CINVに対するガイドライン



我が国のガイドライン
2010年5月【第1版】
2015年10月【第2版】
2018年10月【一部改訂版 ver.2.2】
2023年10月【第3版】

海外ガイドライン
ASCO
NCCN
MASCC/ESMO

抗がん剤の催吐性リスクとCINVの発現時期を
考慮して対策が定められている

当院では第3版発行の機会に院内制吐療法を変更

化学療法による悪心・嘔吐（CINV）

- CINV : chemotherapy-induced nausea and vomiting
- 抗がん剤投与によって高い頻度で発生する非血液毒性のひとつ
- 食欲不振、脱水、低栄養、電解質異常の原因となる
- 使用する抗がん剤の種類や量によって発現頻度が異なる
- 対策ガイドラインが存在する
- 治療ではなく、予防が原則



催吐性によるリスク分類

- 高度催吐性リスク (high emetic risk=HEC)
CINVの発現率が90%以上
- 中等度催吐性リスク (moderate emetic risk=MEC)
CINVの発現率が30-90%
- 軽度催吐性リスク (low emetic risk=LEC)
CINVの発現率が10-30%
- 最小度催吐性リスク (minimal emetic risk)
CINVの発現率が10%未満

注射抗がん剤の催吐性リスク分類

高度リスク

AC療法、EC療法、イホスファミド（ $\geq 2\text{g}/\text{m}^2$ ）、エビルピシン（ $\geq 90\text{mg}/\text{m}^2$ ）、シクロホスファミド（ $\geq 1.5\text{g}/\text{m}^2$ ）、シスプラチン、ストレプトソシン、ダカルバジン、ドキシフルビン（ $\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$ ）、メルファラン（ $\geq 140\text{mg}/\text{m}^2$ ）、カルムスチン（ $> 250\text{mg}/\text{m}^2$ ）など

中等度リスク

アクチノマイシジンD、アザシチジン、アムルピシン、イダルビシン、イホスファミド（ $< 2\text{g}/\text{m}^2$ ）、イリノテカン、エビルピシン（ $< 90\text{mg}/\text{m}^2$ ）、**カルボプラチン**（AUC ≥ 4 でHECに準じた取扱）、シクロホスファミド（ $< 1.5\text{g}/\text{m}^2$ ）、シタラビン（ $> 1000\text{mg}/\text{m}^2$ ）、ドキシフルビン（ $< 60\text{mg}/\text{m}^2$ ）、トラスツマブデルクステカン、トラベクテジン、カルムスチン（ $\leq 250\text{mg}/\text{m}^2$ ）、三酸化ヒ素など

軽度リスク

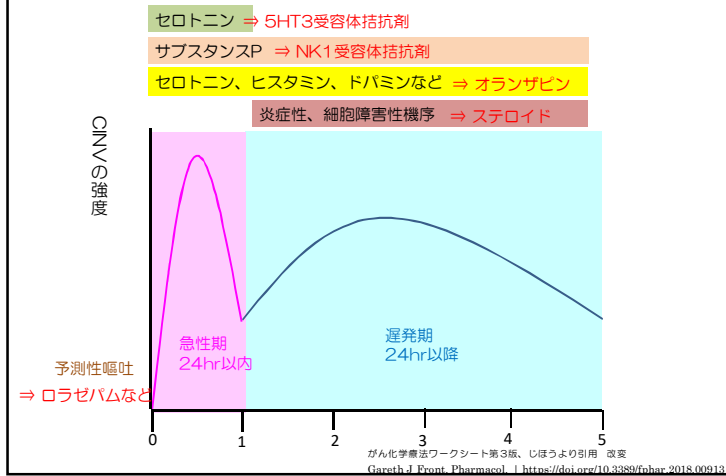
エトボシド、エリブリン、カバジキセル、ゲムシタビン、シタラビン（ $\leq 1000\text{mg}/\text{m}^2$ ）、ドキシフルビンリボソーム、ドセタキセル、パクリタキセル、5FU、メトトレキサート（50-250 mg/m^2 ）など

最小度リスク

アフリベルセプトベータ、アベルマブ、クラドリビン、セムプリマブ、セツキシマブ、メトトレキサート（ $\leq 50\text{mg}/\text{m}^2$ ）など

制吐薬適正使用ガイドラインより一部抜粋

CINVの発現パターン(例：シスプラチン)

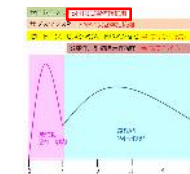


CINVの発現時期による分類

- 「急性」：抗がん剤投与後24時間以内に発現
 - 「遅発性」：抗がん剤投与後24～120時間程度持続
 - 「突出性」：制吐薬の予防投与にもかかわらず出現
 - 「予期性」：精神的なものが原因となって出現
 - （「超遅発期」：120時間以降も持続）
 - （「難治性」：予期性以外の次コース以降に繰り返し出現）
- 全期間

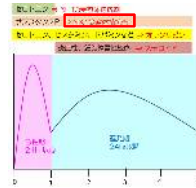
5-HT3受容体拮抗剤

- ✓ 5HT3受容体に選択的な拮抗作用を示す
- ✓ 4種類の薬剤が使用可能
 - 第1世代：granisetron、ondansetron、ramosetron
 - 第2世代：palonosetron
- ✓ ガイドラインでは高度催吐性から軽度催吐性まで幅広く使用が推奨されている
- ✓ CINVのみならず、一部の薬剤では放射線照射に伴う悪心嘔吐や術後の悪心嘔吐にも使用できる



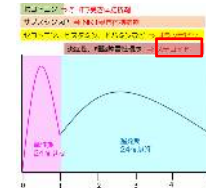
NK1受容体拮抗剤

- ✓ サブスタンスPの受容体であるNK1受容体に拮抗作用を示す
- ✓ Aprepitant(内服)、プロドラッグであるfosaprepitant(注射薬)、fosnetupitant(注射薬)が使用可能
- ✓ 高度催吐性薬のCINV管理に使用する
- ✓ 一部の中等度催吐性薬のCINV管理に使用する
- ✓ 海外ではnetupitant or fosnetupitant / palonosetron、rolapitantが使用可能



副腎皮質ステロイド

- ✓ 嘔吐のメカニズムの中で炎症が関連している機序を抑制していると考えられている
- ✓ ガイドラインにおいて使用量は催吐リスクによって幅がある
- ✓ 昨今、一部の制吐療法においてステロイドスベアリングが推奨されている



当院におけるNK1RAの選択

- 原則は注射薬のホスネツピタントを使用
 - 今まで院外処方していたday2以降のアプレピタントが不要になります。
 - もし、院外処方でアプレピタントが処方されていた場合は薬剤部HPのレジメン公開ページでご確認ください。
- 例外として抗がん剤を連続して使用するレジメンでは
 - 内服のアプレピタントを使用
 - 抗がん剤連続投与レジメンは外来ではほぼ、使用しないと思います

兵庫医科大学病院でのリスク別推奨制吐療法

催吐リスク		制吐剤						
高度	標準	5-HT3	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	CDDP (≧50mg/m ²)	Palo	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	乳外 AC、EC	Palo	+	NK1	+	DEX(d1)	+	OLA
中等度	CBDCA (AUC≧4)	5-HT3	+	NK1	+	DEX(d1)?		
	CBDCA 以外	Paro	+			DEX(d1)?		
軽度		5-HT3	or and	DEX				
最小度		予防薬不要						

制吐薬適正使用ガイドライン第3版を改定

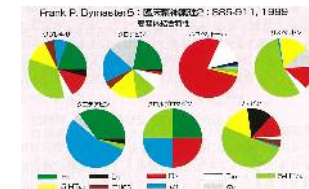
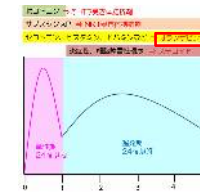
当院における制吐療法の変更点

- ・ オランザピン
- ・ ステロイドスペアリング
- ・ ICI投与時のステロイド使用



オランザピンの概要

- チエノベンゾジアゼピン系非定型抗精神病薬
- 各国のガイドラインで予防的制吐薬およびレスキュー薬として推奨されている
- 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）：他の制吐剤の併用において、通常、成人には5mgを1日1回経口投与。1日量は10mgまで。
- 各クルールの投与期間は6日間までを目安とする。
（ガイドラインは4日間を推奨）
- 糖尿病患者に対しては禁忌
- J-FORCE studyで5mgの有効性が確認された



シブレキサ錠 製品情報概要より。

兵庫医科大学病院でのリスク別推奨制吐療法

催吐リスク		制吐剤						
高度	標準	5-HT3	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	CDDP ($\geq 50\text{mg/m}^2$)	Palo	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	乳外 AC、EC	Palo	+	NK1	+	DEX(d1)	+	OLA
中等度	CBDCA (AUC ≥ 4)	5-HT3	+	NK1	+	DEX(d1)?	オランザピン	
	CBDCA 以外	Paro	+			DEX(d1)?		
軽度		5-HT3	or and	DEX				
最小度		予防薬不要						

制吐薬適正使用ガイドライン第3版を改変

オランザピンに関するイエローレター・添付文書

1. 警告

- 1.1 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるため、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[2.5、11.1.1参照]
- 1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者【昏睡状態を悪化させるおそれがある。】
- 2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者【中枢神経抑制作用が増強される。】
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）[10.1、13.2参照]
- 2.5 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者 [1.1、11.1.1参照]

<https://www.pmda.go.jp/files/000147314.pdf>
シブレキサ錠添付文書

オランザピンに関する当院の取り決め

- オランザピンをルーチンで使用するレジメン
 - 乳腺外科のAC(EC)など高度催吐性のステロイドスパリングレジメン
 - CDDP50mg/m²以上を含むレジメン
- その他の高度催吐性レジメンは患者ごとに使用を考慮
- 用法は分1夕食後、服用期間は原則4日間
- DMには禁忌、75歳以上の患者、肥満患者などは使用にあたり要注意

ステロイドスパリングとは？

CINV予防に対して標準的に使用しているステロイドの
用量や使用期間を減らすという考え方

- 対象は
 - ・ CDDPを除く高度催吐性レジメン（例：AC、ECレジメン）
 - ・ 中等度催吐性レジメン
- 併用する5HT₃RAは第2世代のパロノセトロン
- 2日目以降のDEXを省略

当院における制吐療法の変更点

- ・ オランザピン
- ・ ステロイドスパリング
- ・ ICI投与時のステロイド使用



兵庫医科大学病院でのリスク別推奨制吐療法

催吐リスク		制吐剤						
高度	標準	5-HT3	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	CDDP (≧50mg/m ²)	Palo	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	乳外 AC、EC	Palo	+	NK1	+	DEX(d1)	+	OLA
中等度	CBDCA (AUC≧4)	5-HT3	+	NK1	+	DEX(d1)?		
	CBDCA 以外	Paro	+			DEX(d1)?		
軽度		5-HT3	or and	DEX				ステロイドスベアリング
最小度		予防薬不要						

制吐薬適正使用ガイドライン第3版を改変

HECにおけるステロイドスペアリング

CQ
2

高度催吐性リスク抗がん剤の悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾンの投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？

高度催吐性リスク抗がん剤のうち、AC療法においては、悪心・嘔吐予防としてデキサメタゾンの投与期間を1日に短縮することを弱く推奨する。

- その場合の5-HT3受容体拮抗薬は第2世代のパロノセトロンを選択することが望ましい
- AC療法以外の高度催吐性リスク抗がん剤におけるエビデンスは確立していない

制吐薬適正使用ガイドライン

MECにおけるステロイドスペアリング

CQ
6

中等度催吐性リスク抗がん剤の悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾンの投与期間を1日に短縮することは推奨されるか？

中等度催吐性リスク抗がん剤の悪心・嘔吐予防として、5-HT3受容体拮抗剤にパロノセトロンを投与する場合には、デキサメタゾンの投与期間を1日に短縮することを強く推奨する。

- 第1世代の5-HT3受容体拮抗薬を選択した場合のステロイドスペアリングに関してはエビデンスなし

制吐薬適正使用ガイドライン

兵庫医科大学病院でのリスク別推奨制吐療法

催吐リスク		制吐剤						
高度	標準	5-HT3	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	CDDP (≥50mg/m)	Palo	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	乳外 AC、EC	Palo	+	NK1	+	DEX(d1)	+	OLA
中等度	CBDCA (AUC≥4)	5-HT3	+	NK1	+	D	ステロイドスペアリング	
	CBDCA 以外	Paro	+			DEX(d1)?		
軽度		5-HT3	or and	DEX				
最小度		予防薬不要						

5HT3RAとしてPaloを使用する場合は
原則、Day2以降のDEXは省略

制吐薬適正使用ガイドライン第3版を改定

兵庫医科大学病院でのリスク別推奨制吐療法

催吐リスク		制吐剤						
高度	標準	5-HT3	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	CDDP (≥50mg/m ²)	Palo	+	NK1	+	DEX	+	OLA
	乳外 AC、EC	Palo	+	NK1	+	DEX(d1)	+	OLA
中等度	CBDCA (AUC≥4)	5-HT3	+	NK1	+	DEX(d1)?		
	CBDCA 以外	Paro	+			DEX(d1)?		
軽度		5-HT3	or and	DEX				ステロイドスペアリング
最小度								予防薬不要

原則、Day2以降の
DEXは省略

Day2以降のDEXは
省略可

制吐薬適正使用ガイドライン第3版を改定

ステロイドスパリングに関する当院の取り決め

- 高度催吐性レジメンでは
 - ・乳腺外科のAC、EC、ddACでは5HT3RAとしてPaloを使用することを前提にステロイドスパリングを実施
- 中等度催吐性レジメンでは
 - ・3剤併用（5HT3RA+NK1RA+DEX）では原則、ステロイドスパリングを実施
 - ・2剤併用（5HT3RA+DEX）ではPaloを使用することを前提にステロイドスパリング也可（中等度薬のweekly投与など）

制吐療法変更前のDEXの使用方法

対象：非扁平上皮非小細胞肺癌

レジメン名：ニボルマブ360+PEM/CDDP

1コース：21日間

No.	薬品名	投与量	投与方法	Day
1	生理食塩液	50mL	15分点滴	1
2	生理食塩液 ニボルマブ	100mL 360mg	30分点滴	○

主治医の判断でデキサメタゾン:Day2・3・4 8mg 分1 朝食後内服(注射の場合は6.6mg)

5	ホスネツピタント ソリューゲンG 硫酸マグネシウム補正液	235mg 500mL 8mL	50分点滴	○
6	生理食塩液 ペメトレキセド	100mL 500mg/ml	10分点滴	○
7	生理食塩液	100mL	30分点滴	○
8	生理食塩液 シスプラチン	500mL 75mg/ml	90分点滴	○
9	ソリューゲンG 投与中にフロセミド20mg iv	500mL	60分点滴	○
10	ソルデム3A	500mL	60分点滴	○

当院における制吐療法の変更点

- ・オランザピン
- ・ステロイドスパリング
- ・ICI投与時のステロイド使用



ICI+化学療法時のDEX使用について

BQ
10

免疫チェックポイント阻害薬を併用したがん薬物療法における制吐療法はどのように行うか？



免疫チェックポイント阻害薬を併用する場合には、がん薬物療法の催吐性リスクに応じた制吐療法を行う。免疫チェックポイント阻害薬の投与を理由に制吐療法としてのデキサメタゾンの減量は行わない。

制吐薬適正使用ガイドライン

ICI+化学療法時のDEX使用に関する当院の取り決め

- ICIの使用に関わらず、制吐目的で規定しているDEXは使用する
- 一部の診療科の希望で規定よりDEXを少なめにしているレジメンあり

まとめ

- 高度催吐性薬の制吐療法にオランザピンを追加
- 高度催吐性、中等度催吐性薬において
ステロイドスپアリングを考慮
- ICI投与時にも制吐剤として規定のステロイドを使用
- 患者さん個々のリスクを配慮して最適な制吐療法の提供を



制吐療法変更後のDEXの使用法

対象：非扁平上皮非小細胞肺癌

レジメン名：ニボルマブ360+PEM/CDDP

1コース：21日間

No.	薬品名	投与量	投与方法	Day
1	生理食塩液	50mL	15分点滴	○
2	生理食塩液 ニボルマブ	100mL 360mg	30分点滴	○
3	生理食塩液	50mL	全開	○
	生理食塩液	100mL		

Day2～4：デキサメタゾン8mg 1日1回 朝食後内服(注射の場合は6.6mg)

5	ソリューゲンG 硫酸マグネシウム補正液	500mL 8mL	50分点滴	○
6	生理食塩液 ペメトレキセド	100mL 500mg/m ²	10分点滴	○
7	生理食塩液	100mL	30分点滴	○
8	生理食塩液 シスプラチン	500mL 75mg/m ²	90分点滴	○
9	ソリューゲンG 投与中にフロセミド20mg iv	500mL	60分点滴	○
10	ソルデム3A	500mL	60分点滴	○