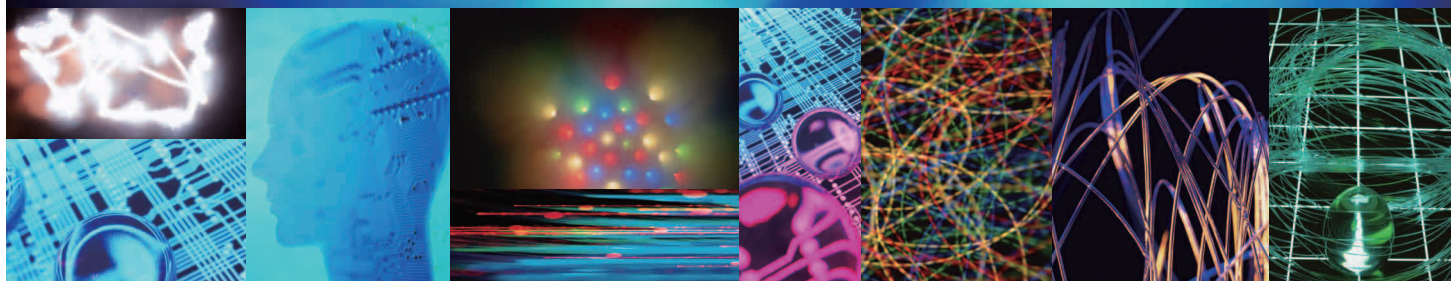


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 13

2020年1月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

総説

研究方法のレクチャー：(3) 査読意見への対応 ～論文投稿初心者に伝えたい査読対応における留意点～

林 稔展 …… 1

福岡大学薬学部

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No. 2

副作用管理：悪心・嘔吐

飯原 大稔, 鈴木 昭夫 …… 6

岐阜大学医学部附属病院薬剤部

新規抗がん薬紹介 No. 2

CDK4 及び6 阻害薬アベマシクリブ錠 (ベージニオ[®] 錠 50 mg、100 mg、150 mg)

日本イーライリリー株式会社 …… 22



研究方法のレクチャー： (3) 査読意見への対応 ～論文投稿初心者に伝えたい査読対応における 留意点～

林 稔展[†]
Toshinobu Hayashi[†]

Lecture Series of Research Method: (3) Responding to Reviewer's Comments

Key words

ピアレビュー, 査読, 校正, 改訂, 修正

要旨

学術論文誌においては、投稿された原稿がすべて掲載されるわけではなく、原稿があらかじめ、同じ分野の専門家(査読者)の査読による評価を受け、編集委員会で採否の判定が行われる。本稿では、査読結果を受け取った投稿者が査読意見へ回答する際の留意点について述べる。実際の論文審査において、せっかく採用の可能性がある審査結果となったにもかかわらず、論文修正の不備や査読意見への回答が適切に記述されていないために採択決定まで長時間かかってしまうケースや、あるいは不適切な回答が原因で却下と判定されてしまったのではないかと思えるような残念なケースがある。査読意見に適切に回答し、論文をブラッシュアップできるかどうか、採否を左右するといっても過言ではない。また、査読は、ボランティアによって支えられているシステムであり、投稿者は、査読意見に従って誠実に論文を修正し、どのように修正したかを回答文に丁寧に記述しなければ、貴重な労力を割いて査読をしてくれた査読者に報いることができない。査読意見に適切に対応することは、論文の質を高めるよい機会となる。査読対応を行う上で、本稿が役に立てば幸いである。

1. はじめに

学術論文誌においては、投稿された原稿がすべて掲載されるわけではなく、原稿があらかじめ、同じ分野の専門家(査読者)の評価、いわゆる「査読」を受け、編集委員会で論文の採否の判定が行われる。実際の論文審査において、せっかく採用の可能性がある審査結果となったにもかかわらず、論文修正の不備や査読意見への回答が適切に記述されていないために採択決定まで長時間かかってしまうケースや、あるいは不適切な回答が原因で却下と判定されてしまったのではないかと思えるような残念なケースがある。査読意見に回答するのは大変なこと

のように思えるが、適切な対応をできるかどうか論文の採否を大きく左右する。本稿では、ジャーナルの編集委員、査読者の立場から、査読意見に対する対応の仕方について、注意すべき点を述べたい。なお、本稿を作成するにあたり、他の総説や書籍も参考にしているが、あくまで筆者が考える一般的な注意点であり、絶対的なものではないことにご留意いただきたい。

2. 査読とは

査読とは、研究者がジャーナルに論文を投稿した際に、同じ分野で仕事をしている他の研究者に

よる評価を受けることであり、ピアレビュー (peer review) とも呼ばれる。ピア (peer) は同業の審査員を意味し、レフェリーと呼ばれることも多い。査読は、論文の質、ひいては学会や学術誌の質を保証する役割を担っている。

研究者が論文を学術誌に投稿すると、編集事務局はレフェリーに論文の査読を依頼する。レフェリーは、通常2人以上であるが、ジャーナルによって異なる。論文の投稿者には、だれがレフェリーであるかは知らされない。

査読は、投稿論文を振るい落とすものではなく、論文をより良い方向へ改善し、ジャーナルに掲載できるレベルへ引き上げるための作業である。いわば、論文の著者と査読者の共同作業であるともいえる。査読意見への対応は、研究の指導者や共著者と常に相談しながら進めるべきである。

3. 査読の過程 (日本臨床腫瘍薬学会雑誌の例)

査読にはかなりの手間をかけており、その過程のほとんどがボランティアに支えられている。下記に日本臨床腫瘍薬学会雑誌における投稿論文の審査の流れを示す。

論文投稿



ジャーナル事務局による形式的なチェック

(必要な添付書類がそろっているかなど、事務的なチェック)



編集委員によるチェック

(査読を依頼する価値があるかの判断※)



査読者の選定 2名を選定



査読者への査読の打診



査読 #←



編集委員会による審議、判定

2名の査読者の採否の意見が割れた場合は、さらにもう1人の査読者へ査読を依頼



結果の通知

- ・このまま掲載可
- ・修正すれば採用可能 (再査読不要)
- ・修正後に再審査が必要→査読意見への回答、論文の修正 (#査読に戻る)
- ・不採用

・その他

※編集委員による初回チェックで差し戻しあるいは却下となる主な理由

- ・論文の体裁をなしていない (いわゆる「報告書」になっている場合など)
- ・研究テーマがジャーナルとマッチしていない
- ・本質的な誤りが認められる
- ・投稿規定に沿っていない
- ・形式的な完成度が低すぎる (誤字脱字が多すぎる、文章が稚拙すぎる、など)

投稿規定に従うことや誤字脱字がなく読者が理解できる文章にすることは、学術論文として投稿する際の最低限の作法である。共著者全員で推敲、確認をしたうえで投稿することが望まれる。最低限の作法やマナーを満たしていない原稿は、ボランティアによる査読を依頼するに値しないことは明らかである。そして編集委員もまたボランティアなのである。

4. 査読対応を行う際の注意点

ここでは、査読意見に回答する際に注意すべきポイントについて述べる。また、本稿の最後に、査読意見への回答書の書き方の一例を示すので、参考となれば幸いである。

4-1. まずは、ひと呼吸

査読意見は、好意的なものばかりではなく、「なぜわかってくれないのか」「ちゃんと書いているのではないか」など、苛立ちがあったり、がっかりしたりすることはよくあることである。しかしながら、感情にまかせてそのまま回答を書き始めるのではなく、ひと呼吸おいて、しばらくしてから再度コメントを注意深く読み、冷静かつ前向きに査読者の指摘の意図を理解するようにしたい。自分の誤りや欠点は、自分では気づきにくいものである。多くの場合、査読者の指摘は合理的である。また、論文は読者にとって分かりやすく読みやすいものを目指すべきであり、査読者の誤解がある場合も、分かりやすい論文にするための貴重な意見となる。査読者は、論文をより良い方向へ改善するためにいろいろな指摘をしている。

4-2. すべての査読意見に回答する

査読者の指摘に番号を振り、順を追ってすべての指摘に回答する。「査読意見1」の次に「回答1」など、見出しを用いるとよい。これにより、編集者や査読者が、著者が行った作業を理解しやすくなる。

なお、査読者による指摘事項以外の部分を無断で加筆や修正をしてはならない。

4-3. 根拠に基づいた主張をする

基本的には、査読意見に従って論文の修正をしていくが、査読意見に異論がある場合は、それを伝えるべきである。必ずしも査読意見にすべて従う必要はない。ただし、異論を述べる前に、査読意見に従うべきか反論すべきかを冷静に今一度考えるようにしたい。また、反論する場合は、単に異論を述べるだけではなく、査読者が著者の論理を理解しやすいよう、可能な限り詳細に説明するべきである。著者の主張を支持する先行研究を出来る限り引用することも必要である。

査読者が明らかに勘違いしている場合は、丁寧かつ明確にそれを指摘する。しかしながら、査読意見に誤解や誤りがあるのは、原稿の不備も一因であることが多いのも事実である。査読者よりも経験の少ない読者は、同じ誤解をする可能性が高い。改善の機会を得たことに感謝して、より良い表現に訂正する努力も必要である。また、査読者が本当に間違っているかは、十分に検討する必要がある。査読者の意図をよく読み取り、あらゆる可能性を考えてみる。自らの論文の主義主張を曲げるような査読意見でないのであれば、細かい部分はこだわらず、査読者の意見に従っておくに越したことはない。

査読意見に反論する場合は、まず、査読者の意見に謝意を示し、査読意見に沿った変更をしない理由を述べるとよい。

4-4. 変更点を明確にする

指摘事項にどのように対応したかを説明するときには、変更した部分を明確にすることが重要である。単に「修正しました」ではなく、何をどのように修正したかわかるように書く。本文中の変更箇所の文字の色を変える、あるいは下線を引くなどして変更箇所を明示する。変更箇所のボリュームがそれほど大きくない場合には、回答書内で加筆したり改訂したりした文章そのものを貼り付ければ、査読者が本文と回答書を往復する手間を省けるので、そのような対応をしても良い。

4-5. 語調に気を付ける

怒りや憤りなどの感情を査読意見への回答に反映させるようなことはすべきではない。査読意見に対して異論があれば、合理的かつ科学的な説明と必要に応じて補足の文献引用をする必要がある。

4-6. 可能な限り、迅速に対応する

査読意見への回答は、ジャーナルが指定する期限内であれば問題はないが、可能な限り迅速に回答す

ることが望ましい。 査読者の記憶が新しいほうがスムーズであるし、熱意も伝わる。

査読者は、無報酬で査読に自分の時間を費やしている。査読者は、基本的に論文の改善の手助けをするスタンスで査読を行っているので、査読者のアドバイスは最大限活用するべきである。査読者からの詳細なコメントは、査読者が論文の評価と建設的なフィードバックにそれだけ時間を割いたことを意味している。多くの査読者は、時に著者以上に丁寧に原稿を読み込んでいる。編集委員も査読者も投稿論文を審査する際は、誤ったものを掲載してはならないという責任感があるため、批判的吟味をしっかりと行う。また、読者が読みやすく、理解しやすい論文にするために一見細かすぎると思えるような指摘をすることもある。一方、論文の著者は書くのに精いっぱい、他者の目で客観的に読むことが不十分であることが多いのではないだろうか。その意味でも査読意見は大変参考になる。査読意見と回答を指導者や共著者に見てもらい、独りよがりになっていないか確認することも大切なことである。

5. 査読は完全なシステムではない

査読者は通常、その研究分野におけるエキスパートである。しかしながら、査読者のコメントが絶対的に正しいものとして受け取るべきということではない。査読は完全なシステムではない。人間が判断を下すシステムである以上、完璧な評価や完全な平等を実現するのは困難である。編集委員や査読者のボランティア精神で支えられるシステムである以上、ジャーナルに責任を問うにも限界がある。査読というシステム自体が完璧なものではないため、査読者のコメントはしっかりと見極めて対応する必要がある。単に査読意見に盲目的に同調することは慎むべきであるし、ジャーナルの編集者が査読意見の全てを反映することを期待しているわけではない。論文の内容に関しては、最終的に著者(共著者も含む)が全責任を負う。

6. 査読の結果が長期間返ってこない場合

投稿後に長時間が経過しても査読結果が返ってこない場合、進捗状況の問い合わせをしてもよい。実際、査読の過程には遅延が発生することは少なくない。遅延が発生する理由は、編集委員や査読者の多忙、採否判定が割れたことによる追加の査読、重大な理由による編集委員や査読者の差し替えなどが

考えられる。明確な基準はないが、投稿して2ヶ月程度たってもジャーナルから返信が無ければ、進捗状況の確認の問い合わせをしてもよいかもしれない。問い合わせたほうが、査読が迅速に進む場合もあるが、一般的に査読結果を返す具体的な期日を保証してもらうことはできない。

7. おわりに

査読者からのコメントは、多くの場合、論文の質を高めるよい機会となる。査読意見に適切に対応することは、そのジャーナルで受理されなかったとしても、他のジャーナルでの受理の可能性を高めることとなるであろう。本稿が、査読対応をおこなううえで参考になれば幸いである。

【査読意見への回答書の作成例】

査読意見への回答の仕方の一例を示す。あくまで一例であり、重要なことは、すべての査読意見に回答すること、分かりやすくまとめることである。

査読意見に対する回答

論文番号：〇〇

論文タイトル：〇〇〇〇

まず、冒頭で査読への謝意を記載する。論文全体としての修正の概要を述べる場合は、ここに記載する（必要に応じて）。個々の指摘事項への回答は、コメントごとに回答する。

この度は、貴重なご意見をいただき厚く御礼申し上げます。ご指摘いただきました点について、下記の通り修正しましたので、再度審査していただきますようお願いいたします。

査読者1先生のご意見への回答

まず、どの査読者への回答か示し、査読者ごとに順を追って、コメントごとに項目立てて、すべてのコメントに回答する。

コメント1:

査読者のコメントをそのまま記載

回答1:

重要なお指摘を有難うございます。査読意見に従い、本文を修正しました。(7項18行目-8項2行目)。

査読者の提案どおりに変更する場合は、変更箇所を記載し、本文の変更箇所は、色を変えるなどして明示する。

コメント2:

査読者のコメントをそのまま記載

回答2:

重要なお指摘を有難うございます。査読意見に従い「〇〇〇〇」を「△△△△」に修正しました。

変更箇所のボリュームがそれほど多くない場合は、回答書にも変更前後の文章を記載するとわかりやすい。

コメント3:

査読者のコメントをそのまま記載

回答3:

ご指摘を有難うございます。ご指摘いただきました内容につきましては、考察中(7項18行目-8項

2行目)に記述しておりますが、分かりにくい表現となっていたため、記述を改めました。(7項18行目-8項3行目)。

査読者に誤解や見落としがあると考えられる場合は、その点を指摘する。また、その場合もより誤解のない表現に改訂する努力も必要である。

コメント4:

査読者のコメントをそのまま記載

回答4:

重要なお指摘を有難うございます。ご指摘いただきました点は、私共も重要な点であると考えます。しかしながら、後方視的検討であることから、診療録から十分な情報が得られませんでした。今後の前向き研究での検討課題とさせていただき、本論文では研究の限界として追記しました。(7項18行目-8項2行目)。

査読意見に従って修正することが困難な場合は、その理由や妥当性を説明する。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 酒井総樹：これから論文を書く若者のために究極の大改訂版，共立出版，2015; 194-230.
- 2) 浅井 隆：雑誌編集長が欲しがる！！医学論文の書き方—どう研究して，どう書くのか—，アトムス，2016; 308-325.
- 3) 査読コメントへの答え方 <https://www.editage.jp/insights/how-to-respond-to-comments-by-peer-reviewers> (アクセス：2019年12月18日)

副作用管理：悪心・嘔吐

飯原大稔，鈴木昭夫

【POINT】

- ・抗がん薬による悪心・嘔吐の発現機序を理解する。
- ・悪心・嘔吐の分類を理解する。
- ・抗がん薬の催吐性を理解する。
- ・最新の制吐薬適正使用ガイドラインを理解する。

【はじめに】

がん化学療法による悪心・嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting: CINV) は、かつては患者が治療を受けるうえで最も辛いと訴える副作用であった¹⁾。重篤なCINVは、患者の生活の質を損なうとともに治療へのアドヒアランスを低下させ、その後の治療を継続することが困難となることもある。一方、1990年代にセロトニン受容体拮抗薬 (5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist: 5-HT₃RA)、2000年代になってニューロキニン1受容体拮抗薬 (neurokinin 1 receptor antagonist: NK₁RA) のアプレピタント (aprepitant: APR) など、新規作用機序を有する制吐薬が次々と開発されるとともに、がん化学療法時の制吐対策ガイドラインが、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO)、国際癌サポートケア学会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer: MASCC/欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO)、米国総合がんネットワーク (National Comprehensive Cancer Network: NCCN) などの臨床腫瘍関連学会やがんサポートケア関連学会から発表されるようになり、CINVは患者が辛いと訴える副作用の上位項目から外れた²⁾。我国においても、2010年5月に日本癌治療学会 (Japanese Society

of Clinical Oncology: JSCO) から「制吐薬適正使用ガイドライン」が出版されている³⁾。

これらのことから、ガイドラインに準じた適切な制吐対策を実施することで、CINVはかなり制御が可能となったといえる。本稿では、CINVの発現機序と国内外の制吐対策ガイドラインで示されているCINVの予防、治療などのマネジメントについて、また今後のガイドラインに影響を与えるだろう最新のエビデンスについて概説する。

【悪心・嘔吐の発現機序】

CINVの発現機序として、抗がん薬による腸管クロム親和性細胞からのセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) 遊離および種々サイトカインの産生、知覚神経からのサブスタンスP遊離が関与すると考えられている。遊離された5-HTは消化管にある知覚神経求心路を刺激し、第4脳室底の最後野にある化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) や延髄の孤束核を含む外側網様体の嘔吐中枢が刺激され、悪心・嘔吐が引き起こされる⁴⁾。また、CTZや嘔吐中枢にはドパミンD₂受容体、5-HT₃受容体、ムスカリン受容体、NK₁受容体、ヒスタミンH₁受容体など様々な受容体が存在し、抗がん薬によって遊離された5-HT (5-HT₃受容体刺激) や

サブスタンス P (NK₁ 受容体刺激) による直接的な受容体刺激作用も悪心・嘔吐の発現に関与している⁵⁾。さらに、嘔吐中枢は大脳皮質からの支配を強く受けており、不安や緊張、不快な臭い、音、味覚などの外的要因によって誘発されることもある。以前に抗がん薬投与によって強い悪心や嘔吐を経験した患者では、不安や緊張のために悪心や嘔吐が誘発されることもある⁶⁾。

【悪心・嘔吐の分類】

JSCO「制吐薬適正使用ガイドライン」においてCINVは、急性、遅延性、突出性、予期性に分類されている³⁾。欧米では、これに加えて難治性のCINVを加えた五つに分類されている⁴⁾。

急性のCINVは、数分もしくは数時間以内に発症し5～6時間後に最も症状が強くなるが、24時間以内に消失する^{8,9)}。CTZや消化管が伝達経路となり、主として、5-HTおよびサブスタンスPが関与する。遅延性のCINVには抗がん薬の代謝物や精神的因子が関与している。シスプラチンの場合は投与から48～72時間後に最も症状が強くなり6～7日後まで持続する¹⁰⁾。

表1 悪心・嘔吐の分類

急性	抗がん薬の投与24時間以内に出現する悪心・嘔吐
遅延性	抗がん薬の投与24時間後から約1週間程度持続する悪心・嘔吐
突出性	制吐薬の予防的投与にもかかわらず発現する悪心・嘔吐
予期性	抗がん薬のことを考えただけで誘発される悪心・嘔吐
難治性	予期性のCINVを除いた、次サイクル以降に繰り返し起こる悪心・嘔吐

【悪心・嘔吐の評価】

悪心・嘔吐の重症度を評価する方法としては、表2に示す有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) v5.0 日本語訳JCOG版 (日本臨床腫瘍研究グループ: Japan Clinical Oncology Group) がある¹¹⁾。CTCAEは、米国のNational Cancer Institute (NCI) が、異なる研究グループが実施する研究データに関して有害事象の相互比較を可能とするために、世界共通で使用されることを意図して作成されたものであるが、実地臨床に応用されている。

CTCAEは医療者による評価であるが、これを患者自身による主観的評価に適応したのがPRO

(Patient-Reported Outcome)-CTCAE™ (version 1.0) であり、日本語版であるNCI-PRO-CTCAE™ ITEMS—JAPANESE Item Library Version 1.0が利用可能である¹²⁾。

MASCCにおいて提唱されている制吐に関する質問票 (MASCC Antiemesis Tool: MAT) は、悪心・嘔吐を予防するために最適なケアを患者が受けているかどうかを医療従事者が確認するために用いられる¹³⁾。これは、悪心・嘔吐が最大限に抑えられているかどうかを確認する指標にもなる。

また、制吐療法を開発する臨床研究では、嘔吐完全抑制割合 (嘔吐なし、かつ救済治療なし) (complete response rate: CR 割合) 及び、悪心嘔吐完全抑制割合 (有意な悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし) (complete control rate: CC 割合)、悪心嘔吐総制御割合 (悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし) (total control rate: TC 割合) という指標が主に用いられる。

また、抗がん薬以外の催吐因子として消化管閉塞や前庭機能障害、脳転移、電解質失調、尿毒症、オピオイドを含めた併用薬、胃アトニー、精神的原因等が知られており、発現している悪心・嘔吐が抗がん薬によるものかそれ以外の原因によるものかを鑑別する必要がある。

【催吐性リスク分類と制吐対策】

ガイドラインには、CINVは治療することではなく発症を予防することが原則であることが示されている。CINVの発現頻度は、抗がん薬の種類によって大きく異なり、予防制吐対策は使用する抗がん薬の催吐発現リスクに基づき推奨されている。

各抗がん薬の催吐性は、制吐剤の予防投与しない状況で抗がん薬を投与し24時間以内に発現する悪心・嘔吐の割合に基づき高度催吐性リスク、中等度催吐性リスク、軽度催吐性リスク、および最小度催吐性リスクの4つのカテゴリーに分類される (表4)。

多剤併用療法においては最も催吐発現リスクが高い抗がん薬の制吐対策に準じて実施する。しかしながら、本邦のガイドラインにおいて、乳癌及び悪性リンパ腫に対するアントラサイクリン/シクロホスファミド療法 (AC療法) や、大腸癌におけるFOLFOXIRI療法 (レボホリナート/フルオロウラシル/オキサリプラチン/イリノテカン)、胆道癌に対するゲムシタビン (Gemcitabine: GEM)+シスプラチン療法、膀胱癌に対するFOLFIRINOX療法 (レボホリナート/フルオロウラシル/イリノテカン/オキサリプラチン)、GEM+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム療法、GEM+アルブミン懸濁型

表2 CTCAE v5.0 – JCOG による悪心と嘔吐の評価

CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養／TPN／入院を要する	—	—	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する；内科的治療を要する	経管栄養／TPN／入院を要する	生命を脅かす	死亡	胃内容が口から逆流性に排出されること

表3 NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS—JAPANESE による吐き気と嘔吐の評価

PRO-CTCAE™ Symptom Term: Nausea (吐き気)					
この7日の間で、吐き気はありましたか？					
なかった	ほとんどなかった	ときどき	頻繁に	ほとんどいつも	
この7日の間で、吐き気は一番ひどい時でどの程度でしたか？					
そういうことはなかった	軽度	中等度	高度	極めて高度	
PRO-CTCAE™ Symptom Term: Vomiting (嘔吐)					
この7日の間で、嘔吐は一番ひどい時でどの程度でしたか？					
なかった	ほとんどなかった	ときどき	頻繁に	ほとんどいつも	
この7日の間で、吐き気は一番ひどい時でどの程度でしたか？					
そういうことはなかった	軽度	中等度	高度	極めて高度	

表4 催吐性のリスク分類

高度催吐性リスク highly emetogenic chemotherapy: HEC	90% を超える患者に発現する
中等度催吐性リスク moderately emetogenic chemotherapy: MEC	30～90% の患者に発現する
軽度催吐性リスク low emetogenic chemotherapy: LEC	10～30% の患者に発現する
最小度催吐性リスク minimal emetogenic chemotherapy: MIN	発現しても10% 未満である

パクリタキセル療法など、抗がん薬の組み合わせにより単剤の催吐性より高い催吐性リスクに分類されるものがある。

また、抗がん薬投与が複数日に渡る場合は、急性および遅発性の両リスクが混在する可能性があるが、現在、レジメン毎に推奨される制吐方法はない。なお、悪心・嘔吐のリスクは最後に投与される抗がん薬の投与日から高度催吐性リスクの場合は4日間、中等度催吐性リスクでは3日間であり、この間は制吐対策を継続する必要がある。

国内外のガイドラインにおける注射抗がん薬の催吐リスク分類と制吐療法を表5、6に示す。

・高度催吐性リスク抗がん薬を含む化学療法

JSCO 2015 v2.2、ASCO 2017、MASCC/ESMO 2019 では HEC は Non-AC HEC と AC HEC に分けて制吐療法の推奨がされている。

Non-AC HEC に対して JSCO 2015 v2.2 では、NK₁RA+

5-HT₃RA+デキサメタゾン (Dexamethasone: DEX) の3剤併用が推奨されている。海外ではNK₁RAとして、パロノセトロン (palonosetron: PALO) と Netupitant (Fosnetupitant) の合剤及び Rolapitant が使用可能である。

ASCO 2017 では標準制吐対策として、NCCN 2019 v1 及び MASCC/ESMO 2019 では標準制吐対策の選択肢の一つとして、NK₁RA+5-HT₃RA+DEX の3剤併用療法にオランザピン (Olanzapine: OLZ) を加えた4剤併用療法が推奨されている。OLZの推奨用量はASCO 2017とMASCC/ESMO 2019で10 mg、NCCN 2019 v1で5～10 mgとなっている。

OLZはチエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬であり、統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状や認知機能障害に有効である。さらに、双極性障害における躁症状およびうつ症状の改善にも有効である。OLZは多元受容体作用精神病薬に分類され、ドパミン (D₁、D₂、D₃、D₄) 受容体のみならず、

表5 注射抗がん薬の催吐性リスク分類

分類	共通	JSCO	ASCO	NCCN	MASCC
高度 (催吐性) リスク high emetic risk (催吐頻度 >90%)	アントラサイクリン系抗がん剤+シクロホスファミド *JSCO; AC (ドキシルビシン+シクロホスファミド) EC (エピルビシン+シクロホスファミド) カルムスチン *JSCO & NCCN; >250 mg/m ² シスプラチン シクロホスファミド ≥1,500 mg/m ² ストレプトゾシン タカリバジン Mechlorethamine	ドキシルビシン ≥60 mg/m ² エピルビシン >90 mg/m ² イホスファミド ≥2 g/m ² /dose	カルボプラチン AUC ≥4 ドキシルビシン ≥60 mg/m ² エピルビシン >90 mg/m ² イホスファミド ≥2 g/m ² /dose		
中等度 (催吐性) リスク moderate emetic risk (催吐頻度 30~90%)	アザシチジン イダルビシン イホスファミド *JSCO & NCCN; <2 g/m ² /dose イリノテカン エピルビシン *JSCO; <90 mg/m ² *NCCN; ≤90 mg/m ² オキサリプラチン カルボプラチン *JSCO; HEC に準じた扱い *NCCN; <AUC 4 クロファラビン シクロホスファミド <1,500 mg/m ² シタラビン *ASCO & MASCC; >1,000 mg/m ² *JSCO & NCCN; >200 mg/m ² ダウノルビシン テモソロミド ドキシルビシン *JSCO & NCCN; <60 mg/m ² トラベクテジン ベンダムスチン	アクチノマイシンD アムルビシン イノツスマブオンガンマイシン インターフェロンα ≥10 million IU/m ² インターロイキン-2 >12-15 million IU/m ² エノシタピン カルムスチン ≤250 mg/m ² 三酸化ヒ素 ネタプラチン ピラルビシン ブスルフアン ミリプラチン メトトレキサート ≥250 mg/m ² メルファラン Aldesleukin >12-15 million IU/m ² Amifostine >300 mg/m ² Dinutuximab	アルムツスマブ イノツスマブオンガンマイシン インターフェロンα ≥10 million IU/m ² インターロイキン-2 >12-15 million IU/m ² エノシタピン カルムスチン ≤250 mg/m ² 三酸化ヒ素 ブスルフアン メトトレキサート ≥250 mg/m ² メルファラン Aldesleukin >12-15 million IU/m ² Amifostine >300 mg/m ² Dinutuximab Dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin Irinotecan (liposomal)	アクチノマイシンD アルムツスマブ イノツスマブオンガンマイシン インターフェロンα ≥10 million IU/m ² インターロイキン-2 >12-15 million IU/m ² エノシタピン カルムスチン ≤250 mg/m ² 三酸化ヒ素 ブスルフアン メトトレキサート ≥250 mg/m ² メルファラン Aldesleukin >12-15 million IU/m ² Amifostine >300 mg/m ² Dinutuximab Dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin Irinotecan (liposomal)	アルムツスマブ チオテパ チオテパ チオテパ ロミテブシン ロミテブシン

表5 つづき

分類	共通	JSCO	ASCO	NCCN	MASCC
軽度(催吐性)リスク low emetic risk (催吐頻度 10~30%)	エトポシド	アテゾリズマブ	アテゾリズマブ	アフリベルセプト	アフリベルセプト
	エリブリン		アフリベルセプト	イノズマブオゾガマイシン	イビリムマブ
	カバジタキセル	インターフェロン α 5-10 million IU/m ²	イビリムマブ	インターフェロン α >5 <10 million IU/m ²	
	カルファイゾミブ	インターロイキン $2 \leq 12$ million IU/m ²			
	ゲムシタピブ	エロツズマブ	エロツズマブ	ゲムツズマブオゾガマイシン	セツキシマブ
	シタラピブ	ダラツムマブ	セツキシマブ		
	*JSCO & MASCC: $\leq 1,000$ mg/m ²				
	*JSCO & NCCN: 100-200 mg/m ² (low dose)				
	トキソリピシブ塩酸塩リボソーム				
	ドセタキセル				
	トラスツズマブエムタンシン				
	ノキテカン (Topotecan)				
	バクリタキセル				
	バクリタキセルアルブミン懸濁型				
	フルオロウラシル	ニムスチン	テムシロリムス	テムシロリムス	テムシロリムス
	プレニツキシマブ	ネツツムマブ	ネツツムマブ	ネツツムマブ	ネツツムマブ
	ベムトレキセド	ハニツムマブ	ハニツムマブ	ハニツムマブ	ハニツムマブ
	マイトマイシン				
	ミトキサントロン	プリナツモマブ	プリナツモマブ	プリナツモマブ	プリナツモマブ
	メトトレキサート	ボルテゾミブ	ボルテゾミブ	ボルテゾミブ	ボルテゾミブ
*JSCO & NCCN: 50-250 mg/m ²					
Belinostat	ベントスタチン	ベントスタチン	ベントスタチン	ベントスタチン	
Ixabepilone	ラムシルマブ	ラムシルマブ	ラムシルマブ		
	ロミデプシン	ロミデプシン	ロミデプシン	ロミデプシン	
	Aldesleukin ≤ 12 million IU/m ²	Aldesleukin ≤ 12 million IU/m ²	Aldesleukin ≤ 12 million IU/m ²	Aldesleukin ≤ 12 million IU/m ²	
	Amifostine ≤ 300 mg/m ²	Amifostine ≤ 300 mg/m ²	Amifostine ≤ 300 mg/m ²	Amifostine ≤ 300 mg/m ²	
			Axicabtagene ciloleucel	Axicabtagene ciloleucel	
			Catumaxumab	Catumaxumab	
	Floxuridine	Floxuridine	Floxuridine	Floxuridine	
	Irinitectan (liposomal)				
	Omacetaxine	Omacetaxine	Omacetaxine	Omacetaxine	
	Talimogene laherparepvec	Talimogene laherparepvec	Talimogene laherparepvec	Talimogene laherparepvec	
			Tisagenlecleucel	Tisagenlecleucel	
	Vinflunine	Vinflunine	Vinflunine	Vinflunine	

表5 つづき

分類	共通	JSCO	ASCO	NCCN	MASCC
最小度(催吐性) リスク minimal emetic risk (催吐頻度 <10%)	オフアツムマブ クラドリビン トラスツスマブ ニボルマブ ビノレルビン ピンクリスチン ピンブラスチン フルダラビン フレオマイシン ヘパシスマブ ベムプロリスマブ リツキシマブ	アフリベルセプトベータ アベルマブ アレムツスマブ イビリムマブ インターフエロン α ≤ 50 million IU/m 2 L-アスバラギナーゼ オビヌツスマブ ゲムツスマブ シタラビン<100 mg/m 2 セツキシマブ テムシロリムス ネララビン パニツムマブ ビンデシン ブララトレキサート ベグインターフエロン ペフロマイシン ベルツスマブ ボルテゾミブ メトレキサート ≤ 50 mg/m 2 ラムシルマブ Decitabine Denileukin diftitox Pegaspargase Pixantrone Siltuximab Valrubicin Vincristine (liposomal)	アベルマブ アレムツスマブ イビリムマブ インターフエロン α ≤ 50 million IU/m 2 L-アスバラギナーゼ エロツスマブ オビヌツスマブ シタラビン<100 mg/m 2 セツキシマブ ダラツムマブ テクスラソキサン テムシロリムス テュルバラムブ ネララビン パニツムマブ ブリナツモマブ ベグインターフエロン ベルツスマブ ボルテゾミブ メトレキサート ≤ 50 mg/m 2 ラムシルマブ Decitabine Denileukin diftitox Pegaspargase Rituximab and hyaluronidase human injection for SQ use Siltuximab Valrubicin Vincristine (liposomal)	アテゾリスマブ アベルマブ アレムツスマブ イビリムマブ インターフエロン α ≤ 50 million IU/m 2 L-アスバラギナーゼ エロツスマブ オビヌツスマブ シタラビン<100 mg/m 2 セツキシマブ ダラツムマブ テクスラソキサン テムシロリムス テュルバラムブ ネララビン パニツムマブ ブリナツモマブ ベグインターフエロン ベルツスマブ ボルテゾミブ メトレキサート ≤ 50 mg/m 2 ラムシルマブ Decitabine Denileukin diftitox Pegaspargase Rituximab and hyaluronidase human injection for SQ use Siltuximab Valrubicin Vincristine (liposomal)	ブララトレキサート ブスルファアン 2-Chlorodeoxyadenosine Pixantrone

表6 つづき

副作用	JSCO 2015 v2.2	ASCO 2017 ^{注1}	NCN 2019 v1 ^{注1}	MASCC 2019 ^{注1}
	抗がん薬投与前 投与量 その後の投与量	抗がん薬投与前 投与量 その後の投与量	抗がん薬投与前 投与量 その後の投与量	抗がん薬投与前 投与量 その後の投与量
MEC (補注性が 高いもの) ^{注6}	MEC (OBCA) と同じ A 5-HT3 RA Non-AC HEC と同じ DEX 9.9 mg (静注) 8 mg (経口) day 2, 3, (4) B (DEXが積極的に使用できない場合) 5-HT3 RA Non-AC HEC と同じ DEX 9.9 mg (静注)	5-HT3 RA DEX Non-AC HEC と同じ 8 mg (経口 or 静注) day 2, 3 A 5-HT3 RA DEX Non-AC HEC と同じ ^{注7} 12 mg (経口 or 静注) 8 mg (経口 or 静注) day 2, 3, 4 B 5-HT3 RA グラネセトロン 2 mg (経口) 0.01 mg/kg (最大1 mg) (静注) day 2, 3 オンダンセトロン 16 mg~24 mg (経口) 8 mg~16 mg (静注) DEX 12 mg (経口 or 静注) C OLZ 5 mg~10 mg (経口) 5 mg~10 mg (経口) day 2, 3 ハロノセトロン 0.25 mg (静注) 12 mg (経口 or 静注) D ^{注8} NK1 RA Non-AC HEC と同じ 5-HT3 RA Non-AC HEC と同じ DEX 12 mg (経口 or 静注) ± 8 mg (経口 or 静注) day 2, 3	5-HT3 RA DEX Non-AC HEC と同じ 8 mg 5-HT3 RA DEX Non-AC HEC と同じ 8 mg	5-HT3 RA DEX Non-AC HEC と同じ 8 mg day 2, 3 5-HT3 RA DEX Non-AC HEC と同じ 8 mg 投与なし
MEC	A DEX 6.6 mg (静注) B プロクロプラミド 1日5~20 mgを1~4回に分け (経口) 5 mg (静注) C メトクロプラミド 1日7.67~23.04 mgを2~3回に分け (経口) 7.67 mgを1日1~2回 (静注)	A 5-HT3 RA Non-AC HEC と同じ B DEX 8 mg (経口 or 静注)	A 5-HT3 RA 8~12 mg (経口 or 静注) B メトクロプラミド 10~20 mg (経口 or 静注) C プロクロプラミド 10 mg (経口 or 静注) D 5-HT3 RA グラネセトロン 1~2 mg (経口) オンダンセトロン 8 mg~16 mg (経口)	A 5-HT3 RA B DEX 4~8 mg C dopamine RA メトクロプラミド
MIN				

副作用は基本的に不要

HEC: 高度補注性リスク; MEC: 中等度補注性リスク; LOW: 低度補注性リスク; MIN: 最小補注性リスク
 注1 本邦承認のみ記載
 注2 投与日の () は必要に応じて投与
 注3 APR 使用時
 注4 FOS-APR 使用時
 注5 JSCO, ASCO, NCCN は AUC4以上
 注6 JSCO (オキサリプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサートなど) にオキシプラチン、アントラサイクリン、アントラシアジン、シクロホスファミド
 注7 ハロノセトロンが好ましいと記載あり
 注8 リスクファクターがある患者や以前に制吐薬が無効であった患者に使用する

セロトニン (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, 5-HT₆) 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、ムスカリン (m₁, m₂, m₃, m₄) 受容体など様々な受容体に対して親和性を有する¹⁴⁾。これらの作用から、OLZ は抗がん薬による悪心・嘔吐の改善に活用されるようになった。Navari らは、NK₁RA (APR 又はホスアプレピタント; fosaprepitant: Fos-APR)+5-HT₃RA (PALO 又はグラニセトロン; granisetron: GRA)+DEX に対する OLZ (10 mg/日) の上乗せ効果を、HEC (シスプラチン \geq 70 mg/m² 及び AC 療法) が投与された患者を対象として報告している¹⁵⁾。本試験において標準制吐療法に OLZ (10 mg/日) を加えた制吐対策は、標準制吐療法にプラセボを加えた群と比較して全期間 (抗がん薬投与開始から 120 時間以内) における CR 割合を有意に改善した (プラセボ群 40.6% 対 OLZ 群 63.6%, P<0.001)。しかしながら、重度な鎮静が 5% の患者に発現しており、一部のガイドラインにおいて 10 mg/日の OLZ 用量は患者への鎮静作用が懸念となり得る旨が記載されている。この問題を解決するために、本邦で日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業「化学療法誘発性悪心・嘔吐に対する新たな制吐療法開発研究」として「シスプラチンを含む高度催吐性化学療法による化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する標準制吐療法+オランザピン 5 mg の有用性を検証するプラセボ対照二重盲検無作為化第 III 相試験 J-SUPPORT1604 (NCCH1604)」が実施された。本試験はシスプラチン (\geq 50 mg/m²) が投与された患者を対象とし、PALO+NK₁RA (APR 又は Fos-APR)+DEX に OLZ (5 mg/日 を day 1~4 の夕食後に内服) を加えた制吐対策は、標準制吐療法にプラセボを加えた群と比較して主要評価項目である遅発期 (抗がん薬投与開始 24 時間後から 120 時間以内) の CR 割合を有意に改善した (プラセボ群 65.8% 対 OLZ 群 79.1%, P<0.0001) ことが報告されている¹⁶⁾。本試験では、全期間における CR 割合も有意に改善している (プラセボ群 63.5% 対 OLZ 群 78.0%, P<0.0001)。本試験において重度な眠気の発現率は 1% 未満であった。

NCCN 2019 v1 では OLZ を含んだ制吐療法として OLZ+PALO+DEX の推奨がある。Navari らは、HEC (シスプラチン \geq 70 mg/m² 及び AC 療法) が投与された患者を対象として APR+PALO+DEX (APR 群) と OLZ+PALO+DEX (OLZ 群) を比較する非盲検無作為化第 III 相試験を実施している¹⁷⁾。主要評価項目である全期間の CR 割合に有意差は認められなかったが (APR 群 73% 対 OLZ 群 77%, P>0.05)、副次評価項目である全期間および遅発期の悪心なしの割合を有意に改善した (全期間: APR 群 38% 対 OLZ 群 69%, P<0.01; 遅発期: APR 群 38% 対 OLZ 群 69%, P<0.01)。

MASCC/ESMO 2019 では APR+PALO+DEX の day

2~3 の APR をメトクロプラミド (MCP) に替えた制吐療法も選択肢として提示されている。Roila らはシスプラチン (\geq 50 mg/m²) が投与された患者を対象とし、化学療法前に APR+PALO+DEX を投与した後に、day 2 以降に APR+DEX (APR 群) 又は APR+MCP (MCP 群) を投与する二重盲検無作為化第 III 相試験を実施している¹⁸⁾。主要評価項目である遅発期の CR 割合に有意差は認められなかった (APR 群 80.3% 対 MCP 群 82.5%, P=0.38)。

各ガイドラインでは AC HEC にも NK₁RA+5-HT₃RA+DEX \pm OLZ を推奨しており、基本的な制吐療法の骨格は Non-AC HEC と変わらないものの、JSCO 2015 v2.2、ASCO 2017、MASCC/ESMO 2019 では day 2 以降の DEX 投与が推奨されない点で Non-AC HEC と異なる。Roila らは、化学療法前に APR+PALO+DEX を投与した後に、day 2 以降に APR (APR 群) 又は DEX (DEX 群) を投与する二重盲検無作為化第 III 相試験を実施している¹⁹⁾。主要評価項目である遅発期の CR 割合に差は認められなかった (両群ともに 79.5%, P=1.00)。この結果を踏まえて、MASCC/ESMO 2019 では初日に APR を投与した患者に対する day 2 以降の APR を DEX に替える方法も推奨している。

・中等度催吐性リスク抗がん薬を含む化学療法

JSCO 2015 v2.2、ASCO 2017 では血中薬物濃度時間曲線下面積 (Area Under the blood concentration-time Curve: AUC) 4 mg/mL/min 以上で投与される CBDCA、MASCC/ESMO 2019 では投与量に関わらず CBDCA は他の MEC と区別した制吐療法を推奨している。また、NCCN 2019 v1 では CBDCA は HEC に分類されている。

Jordan らは、5-HT₃RA と糖質コルチコイドに NK₁RA の上乗せを評価した無作為化比較試験を対象としたシステマティックレビュー及びメタアナリシスを実施している²⁰⁾。本研究では 7 つの試験の計 1790 人が解析され、CR 割合の評価が可能であった 1538 人の結果は、絶対リスク差が 15%、オッズ比が 1.96 (95% CI: 1.57~2.45; P<0.00001) と NK₁RA 併用レジメンを支持する結果となった。このことから CBDCA を MEC に分類しているガイドラインでは、NK₁RA+5-HT₃RA+DEX の 3 剤併用が推奨されている。ここで Non-AC HEC との違いは、day 2-3 の DEX の投与を推奨していない又は省略可能としている点である。

また、JSCO 2015 v2.2 では一部の抗がん薬 (オキサリプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサートなど)、NCCN 2019 v1 では CINV のリスクファクターがある患者や以前に制吐療法が無効であった患者に対して CBDCA と同様に NK₁RA を含む制吐療法を推奨している。

各ガイドラインにおいて、その他のMEC (MASCC/ESMO 2019ではオキサリプラチン、アントラサイクリン、シクロホスファミド)には、化学療法前に5-HT₃RA+DEXを投与した後に、DEX投与を行うことを推奨している。

JSCO 2015 v2.2 及び NCCN 2019 v1 では day 2 以降のDEXに替えて5-HT₃RA (初日にPALOを使用した場合は不要)を投与する制吐療法を選択肢として提示している。Italian Group for Antiemetic Researchは、化学療法前に5-HT₃RA+DEXを投与し、day 2以降にプラセボ又はDEX、DEX+5-HT₃RAを投与する非盲検無作為化第III相試験を実施している²¹⁾。本試験は、化学療法後24時間以内に嘔吐又は中程度～高度の悪心の経験の有無により患者を低リスク群と高リスク群に分けた上で、さらに低リスク群をプラセボ群とDEX群、DEX+5-HT₃RA群に、高リスク群はDEX群、DEX+5-HT₃RA群に分類している。結果、低リスク群では、DEX及びDEX+5-HT₃RAはプラセボより優れること、しかしながらDEXとDEX+5-HT₃RAで差がないことが明らかとなった。また、高リスク群においてもDEXとDEX+5-HT₃RAの差はなかったが、症例数がDEX群(N=43)、DEX+5-HT₃RA群(N=44)と少ない。

Gelingらは、MEC～HECが投与された患者を対象として、化学療法による遅発性悪心・嘔吐に対する5-HT₃RAのday 2以降の投与の効果に関するメタ解析を実施している²²⁾。

本研究ではday 2以降のプラセボと5-HT₃RAを比較した5つの試験の計1,716人が解析され、絶対リスク差が8.2% (95% CI: 3.0%–13.4%)と、5-HT₃RAは遅発性の嘔吐を有意に減少させた。治療必要数(Number Needed to Treat: NNT)は12人(95%CI: 7.5–33.4)であった。一方、DEXとDEX+5-HT₃RAの比較では5つの試験の計2,240人が解析され、絶対リスク差は2.6% (95% CI: –0.6%–5.8%)と、DEXに対する5-HT₃RAの上乗せは遅発性の嘔吐を有意に改善しなかった。またNNTは38.8人(95%CI: 17.3–∞)であった。これらのことから、著者らは、day 2以降の5-HT₃RAの投与は臨床的根拠及び費用対効果から正当化されないと結論付けている。JSCO 2015 v2.2では、day 2以降の5-HT₃RAはDEXが積極的に使用できない場合の推奨である。

MASCCではMECを3つに分類しており、上述以外のMECに対してはday 2以降のDEX投与を推奨していない。

・軽度催吐性リスク抗がん薬を含む化学療法

DEX、プロクロロールペラジンもしくはMCPといったドパミンD₂受容体拮抗薬、もしくは5-HT₃RAが推奨されている。また、遅発期の予防対策は、全てのガイドラインにおいて推奨されていない。

・最小度催吐性リスク抗がん薬を含む化学療法

全てのガイドラインにおいて、予防的な制吐療法は推奨されていない。

国内外のガイドラインにおける経口抗がん薬の催吐リスク分類と制吐療法を表7、8に示す。上述の催吐性のリスク分類は静注薬に対して確立されたものであり、経口剤に対しては定まった方法はない。そのため、ガイドラインにおける経口剤の催吐性リスクは臨床試験データ(添付文書情報)に基づき分類されている。

また、経口抗がん薬によるCINVに対する制吐療法の臨床試験は事実上ほとんど存在しないため、明確な制吐薬の推奨がないが、NCCN 2019 v1ではHECとMECに対して5-HT₃RAを、MECとLECに対して必要に応じてプロクロロールペラジンもしくはMCP、5-HT₃RAの投与を推奨している。

【突出性悪心・嘔吐への対応】

突出性悪心・嘔吐に対しては、予防に使用した制吐薬と異なる作用機序の薬剤を必要時ではなく定時投与することが勧められている。ASCO 2017、NCCN 2019 v1、MASCC/ESMO 2019では、予防投与にOLZが使用されていない場合にはOLZの使用を強く推奨している。Navariらは、高度催吐性リスク抗がん剤が投与された患者を対象として、Fos-APR+PALO+DEXによる標準制吐療法を受けた患者の突出性悪心・嘔吐に対するOLZとMCPの効果を比較する二重盲検無作為化第III相試験を実施している²³⁾。本試験では、標準制吐療法後に出現した悪心・嘔吐に対してOLZ 10 mgを24時間毎に72時間投与(OLZ群)又はMCP 10 mgを8時間毎に72時間投与(MPC群)し、主要評価項目として試験薬の投与開始後72時間の観察期間における嘔吐性事象のない患者割合を比較した。嘔吐性事象のない患者割合はOLZ群で70%、MPC群で31%であり、OLZ群が有意に高かった(P<0.01)。さらに、副次評価項目である悪心なしの患者割合もOLZ群が有意に高かった(OLZ群68%対MPC群23%、P<0.01)。

【予期性悪心・嘔吐への対応】

国内外のガイドラインでは、予期性悪心・嘔吐に対してベンゾジアゼピン系抗不安薬が推奨されているが、海外では心理学的治療法として系統的脱感作療法も推奨されている。

表7 経口抗がん薬の催吐性リスク分類

分類	共通*	JSCO	ASCO	MASCC	NCCN	
高度 (催吐性) リスク high emetic risk (催吐頻度 >90%)	プロカラルバジン Hexamethylmelamine				エストラムスチン オラバリン	
	イマチニブ クリンチニブ シクロホスファアミド セリチニブ テモソロミド ボスチニブ Vinorelbine	エストラムスチン トリフルリジン・チピラシル パレピノスタット ブスルファアン ≥ 4 mg/d ミトタン レンバチニブ Alosetron Lomustine	トリフルリジン・チピラシル		Enasidenib Etoposide Lomustine (single day) Midostaurin Niraparib Rucaparib	
中等度 (催吐性) リスク moderate emetic risk (催吐頻度 30~90%)	アファチニブ イブルチニブ エトボシド オラバリン カヘシタピン サリドマイド スニチニブ ダブラフェニブ テガフール・ウラシル ニコチニブ ハンバニブ フルダタニブ ボナチニブ ボリノスタット ラバチニブ レゴラフェニブ レナリドミド Idelalisib	アキシチニブ アレクチニブ イクサソミブ テガフール・ギメラシル・オチラシル パルボシクリブ ブスルファアン < 4 mg/d Cabozantinib Cobimetinib オシメルチニブ ダサチニブ Axatinib Cobimetinib Sonidegib Venetoclax	アレクチニブ イクサソミブ オシメルチニブ ダサチニブ トラメチニブ パルボシクリブ Axatinib Cobimetinib Sonidegib Venetoclax	ダサチニブ Axatinib	ポリノスタット メトトレキサート メルカプトプリン メルファラン ラバチニブ ルキンリチニブ レゴラフェニブ レナリドミド Abemaciclib Acalabrutinib Binimetinib Brigatinib Cabozantinib Chlorambucil Cobimetinib Dacomitinib Duvellisib Encorafenib Gilteritinib Glasdegib	
	エロロリムス ソラフェニブ タサチニブ テモソロミド ≤ 75 mg/m ² /d トラメチニブ トレチノイン ニロチニブ	オシメルチニブ ダサチニブ トラメチニブ トレチノイン フォロテシニ ベキサロテン メルカプトプリン			ハンバニブ パレピノスタット パルボシクリブ ハンデタニブ ヒドロキシカルバミド (ヒドロキシ尿素) ブスルファアン < 4 mg/d フルダタニブ ベキサロテン ベムラフェニブ メトトレキサート メルファラン ルキンリチニブ 6-Thioguanine Chlorambucil Vismodegib	Idelalisib Ivosidenib Larotrectinib Lorlatinib Neratinib Ribociclib Sonidegib Talazoparib tosylate Thioguanine Topotecan Venetoclax Vismodegib
最小度 (催吐性) リスク minimal emetic risk (催吐頻度 <10%)	エロロチニブ ゲフィチニブ ソラフェニブ ヒドロキシカルバミド (ヒドロキシ尿素) ベムラフェニブ ボマリドミド メトトレキサート メルファラン ルキンリチニブ 6-Thioguanine Chlorambucil Vismodegib	オシメルチニブ ダサチニブ トラメチニブ トレチノイン フォロテシニ ベキサロテン メルカプトプリン			ハンバニブ パレピノスタット パルボシクリブ ハンデタニブ ヒドロキシカルバミド (ヒドロキシ尿素) ブスルファアン < 4 mg/d フルダタニブ ベキサロテン ベムラフェニブ ボサチニブ ボマリドミド	

*共通：JSCO, ASCO, MASCC に共通

表8 経口抗がん薬の制吐対策

催吐リスク	JSCO 2015 v2.2	ASCO 2017*	NCCN 2019 v1*	MASCC 2019*
HEC と MEC			5HT3 RA グラニセトロン 1~2 mg (経口) オンダンセトロン 8 mg~16 mg (経口)	
LOW と MIN	「何らかの支持療法」→「抗がん薬の休薬」→ 「抗がん薬の減量」	経口薬への推奨は 明記されていない	必要時 メトクロプラミド 10~20 mg (経口) 必要であれば6時間ごと プロクロルペラジン 10 mg (経口) 必要であれば6時間ごと 5HT3 RA グラニセトロン 1~2 mg (経口) オンダンセトロン 8 mg~16 mg (経口)	経口薬への推奨は 明記されていない

HEC：高度催吐性リスク；MEC：中等度催吐性リスク；LOW：低度催吐性リスク；MIN：最小度催吐性リスク

【生活・環境における工夫や整備】

悪心・嘔吐に対する生活・環境における工夫や整備として、食生活の面では、調理に冷凍食品や惣菜を活用して調理時間を短縮することや、家族に調理してもらうなどがある。また食事の前にレモン水や番茶などでうがいをし、ゆっくりと食べる、室温程度の料理にする、食後2時間は仰向けに寝ないなどが挙げられる。また衣服については、身体を衣類で締め付けないものを着用するとよい。環境面では、生活環境のにおい(汗、たばこ、芳香剤、化粧品・香水、ペット、家庭のごみ)や食べ物のおい(ご飯の炊けるにおい、魚の生臭さ、具材の種類が多い煮物)が悪心・嘔吐の原因となりうる為、治療環境・生活環境の整備と配慮が必要である。

【コラム】

① ステロイドスペアリング

標準制吐対策に第二世代5-HT₃RAのPALOを使用することでday 2以降のDEXの投与を省略するステロイドスペアリングは、主にHECに分類される以前のAC療法及びMECに対して試みられてきた²⁴⁻²⁸⁾。2019年にはOkadaらによりステロイドスペアリングのシステムティックレビュー及びIndividual Patient Dataメタアナリシスの結果が公表されている²⁹⁾。この研究ではAC-based HECとNon-AC MECを対象にPALO+DEX(day 1~3)に対するPALO+DEX(day 1)を比較した5つの試験の計1194人が解析された。主要評価項目である全期間のCR割合のリスク差は-1.5% (95% CI: -7.1%~4.0%)であり、ステロイドスペアリングの非劣勢が証明された。急性期と遅発性期のCR割合のリスク差は、それぞれ0.4% (95% CI: -3.4%~4.2%)、-2.3% (95% CI: -7.4%~2.9%)であった。また、CC割合については、

全期間で-0.3% (95% CI: -6.0%~5.5%)、急性期は1.4% (95% CI: -2.6%~5.4%)、遅発期は-3.9% (95% CI: -9.5%~1.6%)であった。性別、年齢(60歳未満及び60歳以上)、化学療法の種類(AC-based HEC及びNon-AC MEC)および飲酒習慣についてサブグループ分析が実施されたが、全期間のCR割合のリスク差について、これらの因子と制吐療法との間に有意な交互作用は観察されなかった。

また、NK₁RAを含むPALO+DEX(day 1~3)に対するステロイドスペアリングについては、Itoらにより報告がされている³⁰⁾。本研究はHEC(シスプラチン \geq 50 mg/m²及びAC療法)が投与された患者を対象とした二重盲検無作為化第III相試験であり、401人が登録され396人(シスプラチン \geq 50 mg/m²: 90人、AC療法: 306人)が解析された。主要評価項目である全期間のCR割合は、DEX(day 1~3)群で46.9%、DEX(day 1)群で44.0%あり、リスク差は-2.9% (95% CI: -12.6%~6.8%; P=0.007)とNK₁RAを含む3剤併用下においてもステロイドスペアリングの非劣勢が証明された。急性期と遅発性期のCR割合は、DEX(day 1~3)群とDEX(day 1)群でそれぞれ(63.3%対64.5%; 95% CI: 28.1~10.6%; P=0.001)、(56.6%対51.5%; 95% CI: -14.8~4.6%; P=0.023)であった。DEXに関連する有害事象は、Likert scale(0:なし、1:軽度、2:中程度、3:重度)を用いた患者評価においてスコアが1以上の割合を比較している。DEX(day 1~3)群と比較してDEX(day 1)群で割合が有意に低かった項目は、ほてり(day 4: 36.4%対24.0%, P=0.0132; day 5: 31.3%対19.6%, P=0.0377)、振戦(day 4: 11.3%対5.5%, P=0.0411)であり、DEX(day 1~3)群で低かった項目は、食欲不振(day 2: 71.3%対75.4%, P=0.0392; day 3: 76.9%対86.7%, P=0.0063)、うつ病(day 2: 36.9%対48.5%, P=0.0448)、疲労(day 2: 64.6%対72.0%, P=0.0014; day 3: 70.3%対81.0%, P=0.0035)であった。

本研究では、化学療法の種類(シスプラチン \geq

50 mg/m² 及び AC 療法) についてサブグループ解析が実施された。シスプラチン投与患者における全期間の CR 割合は DEX (day 1~3) 群で 66.7%、DEX (day 1) 群で 57.8% であり、リスク差は -8.9% (95% CI: -28.7%-10.9%; P=0.272) であった。しかし、AC 療法の投与を受けた患者では DEX (day 1~3) 群で 41.1%、DEX (day 1) 群で 40.0% であり、リスク差は -1.1% (95% CI: -12.0%-9.8%; P=0.006) であった。このことから著者らは実地臨床における HEC に対するステロイドスペアリングはレジメンや患者関連のリスク因子を包括的に評価した上で実施するべきであると述べている。現在、同研究グループによりシスプラチン (≥50 mg/m²) の投与を受ける患者を対象として、OLZ を含む NK₁RA+5-HT₃RA+DEX (day 1~4) に対するステロイドスペアリング試験が実施中である³¹⁾。

AC 療法に対する NK₁RA を含む PALO+DEX (day 1~3) 療法へのステロイドスペアリングはその非劣勢が証明されたが、AC 療法には PALO を使用しなければステロイドスペアリングが出来ないのかという疑問がある。Tsuneizumi らは AC 療法を受ける乳癌患者を対象として APR+DEX+GRA (GRA 群) と APR+DEX+PALO (PALO 群) を比較する二重盲検無作為化第 III 相試験を実施している³²⁾。本試験では GRA 群と PALO 群共に day 2 以降の DEX は省略されている。本試験では、主要評価項目である遅発期の CR 割合 (GRA 群 53.47% 対 PALO 群 58.13%) 及び副次効果項目である全期間の CR 割合 (GRA 群 46.94% 対 PALO 群 52.85%) に有意差は認めなかった。同様に Matsumoto らは AC 療法を受ける乳癌患者を対象として Fos-APR+DEX (day 1~3)+GRA (GRA 群) と Fos-APR+DEX (day 1~3)+PALO (PALO 群) を比較する二重盲検無作為化第 III 相試験を実施している³³⁾。本試験においても主要評価項目である遅発期の CR 割合 (GRA 群 60.4% 対 PALO 群 62.3%, P=0.8) 及び副次評価項目である全期間の CR 割合 (GRA 群 54.9% 対 PALO 群 54.9%) に有意差は認めなかった。このように AC 療法では、NK₁RA を含む 3 剤併用療法において GRA と PALO は day 2 以降の DEX の有無に関わらず CR 割合において差がないとされている。しかしながら両試験ともに論文化がされていないため今後の公表が待たれる。

② 免疫チェックポイント阻害剤使用時の予防的制吐薬としての副腎皮質ステロイドについて

NCCN 2019 v1 には殺細胞性抗がん薬との併用時を除いて、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) 投与時は制吐薬としての副腎皮質ステロイド投与は避けるように記載されている。また、催吐性のある抗がん薬と ICI を併用する場合は副腎皮質ホルモンをスペアリングする方法が

推奨されている。

Arbour らは、治療開始前の副腎皮質ホルモンの使用が ICI の効果に与える影響を Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) と Gustave Roussy Cancer Center (GRCC) の二つの施設において ICI による単剤治療が行われた非小細胞肺癌患者から得られたリアルワールドデータより明らかにしている³⁴⁾。本研究では 640 人が解析され、そのうちの 90 人 (14%) がプレドニゾロン換算で 10 mg 以上の副腎皮質ステロイドの投与を受けていた。副腎皮質ステロイド投与の主な理由は、呼吸困難及びその他の呼吸器症状 (33%)、疲労 (21%)、脳転移 (19%) であった。結果は、MSKCC コホートでは治療開始時の 10 mg 以上の副腎皮質ステロイドの投与は 10 mg 未満の投与と比較して、奏効率を低下させ (6% 対 19%; P=0.02)、無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) (中央値、1.9ヶ月対 2.6ヶ月; ハザード比、1.7; P=0.001) 及び全生存期間 (overall survival: OS) (中央値、5.4ヶ月対 12.1ヶ月; ハザード比、2.1; P=0.001) を短縮した。同様に GRCC コホートでは奏効率 (8% 対 18%; P=0.2) 及び、PFS (中央値、1.7ヶ月対 1.8ヶ月; ハザード比、1.5; P=0.001)、OS (中央値、3.3ヶ月対 9.4ヶ月; ハザード比、2.0; P=0.001) であった。また、二施設のブールドコホートにおいても有効性に負の影響を与えた。喫煙歴、パフォーマンス・ステータス、脳転移の病歴との交絡を取り除くために多変量解析が実施されたが、副腎皮質ステロイドの投与は独立したリスク因子として見出された。

Ricciuti らは、DanaFarber/Harvard Cancer Center で ICI の単剤投与及び ICI の併用療法を受けた非小細胞肺癌の患者を対象として副腎皮質ステロイドが治療に与える影響を後ろ向き研究で明らかにした³⁵⁾。本研究では副腎皮質ステロイドの投与をがんによる症状に対する緩和目的での投与とがん以外の疾患に対する非緩和目的での投与に分類して解析している。この試験では 650 人が解析され、そのうちの 93 人 (14.3%) がプレドニゾロン換算で 10 mg 以上の副腎皮質ステロイドの投与を受けていた。このうち 66 人 (10.2%) ががんの症状緩和目的で副腎皮質ステロイドが投与されており、その内訳は症候性の脳転移 (57.6%)、がん関連の呼吸困難 (18.2%)、骨転移による痛み (16.7%)、がん関連の食欲不振 (7.6%) であった。がん以外の疾患に対する非緩和目的では、27 人 (4.2%) が副腎皮質ステロイドの投与を受けており、主な内訳は、前治療 (殺細胞性抗がん薬又は放射線照射) による肺臓炎 (25.9%)、慢性閉塞性肺疾患 (22.2%)、自己免疫疾患 (18.5%)、ヨード造影剤使用時のアレルギー予防 (14.8%) であった。10 mg 以上の副腎皮質ステロイドを投与された患者は、副腎皮質ステロイドの投与が 10 mg 未満の患者

(非投与患者)と比較してPFS(中央値、2.0ヶ月対3.4ヶ月;ハザード比、1.36;P=0.01)およびOS(中央値、4.9ヶ月対11.2ヶ月;ハザード比、1.68;P<0.001)が有意に短縮していた。がんの症状緩和目的で投与された患者は、非投与患者と比較してPFS(中央値、1.4ヶ月対3.4ヶ月;ハザード比、1.87;P<0.001)およびOS(中央値、2.2ヶ月対11.2ヶ月;ハザード比、2.38;P=0.001)が有意に短縮していたが、非緩和目的で投与された患者と非投与患者ではPFS(中央値、4.6ヶ月対3.4ヶ月;ハザード比、0.77;P=0.24)およびOS(中央値、10.7ヶ月対11.2ヶ月;ハザード比、0.93;P=0.77)に有意な差は認められなかった。また多変量解析の結果、がんの症状緩和目的で使用された10mg以上の副腎皮質ステロイド投与が死亡のリスクの増加因子として見出された。

近年開発が進むICIと殺細胞性抗がん薬の併用療法に関しては、承認の根拠となった臨床試験のプロトコールに、前投薬が明確に規定されているものが多く、またプロトコールは雑誌社のサイトより入手可能である。実施臨床において制吐薬を含む前投薬を決定する際には、これらの情報を活用することが重要である。

【今後の展望】

これまで、がん化学療法に対する制吐療法はCRを標準的な基準とし開発され、5-HT₃RA、NK₁RAおよびOLZの登場によりCR割合は大幅な改善を認めた。一方、悪心は未だ高率に発現している。悪心は食欲不振や胸焼け、消化不良、味覚異常などと複合した病態を形成しており、適切な評価指標の確立と病態に最適な制吐療法が提供されることが望まれる。またOLZ投与下での突出性および難治性CINVにどのように対応するかは未解決である。

近年がん細胞に特有のタンパクを標的とした分子標的治療薬が次々と開発され、それらの有効性を示す数多くのエビデンスが蓄積されつつある。当初、分子標的治療薬の開発は注射薬が中心であったが、最近では内服薬が主流となりつつあり、経口分子標的抗がん薬による治療を受ける患者は年々増加している。また、従来から使用されている殺細胞性の抗がん薬においても経口剤薬による治療が確立され、その使用患者は著増している。しかし、経口抗がん薬に対する制吐療法は十分に確立されておらず、臨床試験の実施が望まれる。

最後に、がん医療では個別化医療が目覚ましい進歩を遂げておりCINVに関しても患者関連因子が明らかになりつつある。しかしながら、制吐療法の個別化において推奨の根拠となる明確な基準はない。今後、これらの問題に対してガイドライン改定の根

拠となるエビデンスが確立され、がん化学療法を受ける全ての患者に最適な制吐療法が提供されることが望まれる。

引用文献

- 1) de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J: Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: The influence of 5HT₃ antagonists, *Br J Cancer* 1997; 76(8): 1055–1061.
- 2) Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D: Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy, *Cancer* 2002; 95(1): 155–163.
- 3) 日本癌治療学会: 制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月, 第1版, 金原出版
- 4) Navari RM, Aapro M: Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting, *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1356–1367.
- 5) Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS: Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK₁ receptor antagonists in prevention of emesis, *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 26–37.
- 6) Grunberg SM, Hesketh PJ: Control of chemotherapy-induced emesis, *N Engl J Med* 1993; 329(24): 1790–1796.
- 7) Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelsins M, Peoples AR, Roscoe JA, Morrow GR: Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy, *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 172–179.
- 8) Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, Aapro MS, Gandara D, Lindley CM: Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy, *J Clin Oncol* 1997; 15(1): 103–109.
- 9) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis Version 1.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 10) Tavorath R, Hesketh PJ: Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis, *Drugs* 1996; 52(5): 639–648.
- 11) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20190905_v22_1.pdf
- 12) NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS—JAPANESE Item Library Version 1.0 https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf
- 13) MASCC Antiemesis Tool® (MAT) <https://www.mascc.org/mat>
- 14) Brafford MV, Glode A: Olanzapine: An antiemetic option for chemotherapy-induced nausea and

- vomiting, *J Adv Pract Oncol* 2014; 5: 24–29.
- 15) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM, Loprinzi CL: Olanzapine for the prevention of chemotherapy—Induced nausea and vomiting, *N Engl J Med* 2016; 375(2): 134–142.
 - 16) Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Sakata Y, Takahashi TY, Nakashima K, Nakao M, Takei D, Zenda S, Mizukami K, Iwasa S, Sakurai M, Yamamoto N, Ohe Y: Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2019; Epub ahead of print.
 - 17) Navari RM, Gray SE, Kerr AC: Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial, *J Support Oncol* 2011; 9(5): 188–195.
 - 18) Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Fatigoni S, Caserta C, Licitra L, Mirabile A, Ionta MT, Massidda B, Cavanna L, Palladino MA, Tocci A, Fava S, Colantonio I, Angelelli L, Ciuffreda L, Fasola G, Zerilli F: Italian Group for Antiemetic Research Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: A randomized, double-blind study, *Ann Oncol* 2015; 26(6): 1248–1253.
 - 19) Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Del Favero A, Tonato M: Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: A randomized double-blind study, *J Clin Oncol* 2014; 32(2): 1101–1106.
 - 20) Jordan K, Blättermann L, Hinke A, Müller-Tidow C, Jahn F: Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy?—A systematic review and meta-analysis, *Support Care Cancer* 2018; 26(1): 21–32.
 - 21) Italian Group for Antiemetic Research: Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy, *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1554–1559.
 - 22) Geling O, Eichler HG: Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications, *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1289–1294.
 - 23) Navari RM, Nagy CK, Gray SE: The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy, *Support Care Cancer* 2013; 21(6): 1655–1663.
 - 24) Aapro M, Fabi A, Nolè F, Medici M, Steger G, Bachmann C, Roncoroni S, Roila F: Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy, *Ann Oncol* 2010; 21(5): 1083–1088.
 - 25) Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzioia A, Piazza E, Fabi A, Capobianco AM, Isa L, Cavanna L, Bertolini A, Bichisao E, Bajetta E; Italian Trials in Medical Oncology Group: Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: A randomized, multicenter, phase III trial, *Support Care Cancer* 2011; 19(8): 11217–11225.
 - 26) Komatsu Y, Okita K, Yuki S, Furuhashi T, Fukushima H, Masuko H, Kawamoto Y, Isobe H, Miyagishima T, Sasaki K, Nakamura M, Ohsaki Y, Nakajima J, Tateyama M, Eto K, Minami S, Yokoyama R, Iwanaga I, Shibuya H, Kudo M, Oba K, Takahashi Y: Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron, *Cancer Sci* 2015; 106(7): 891–895.
 - 27) Furukawa N, Kanayama S, Tanase Y, Ito F: Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving paclitaxel and carboplatin, *Support Care Cancer* 2015; 23(11): 3317–3322.
 - 28) Kosaka Y, Tanino H, Sengoku N, Minatani N, Kikuchi M, Nishimiya H, Waraya M, Katoh H, Enomoto T, Sato T, Kuranami M, Watanabe M: Phase II randomized, controlled trial of 1 day versus 3 days of dexamethasone combined with palonosetron and aprepitant to prevent nausea and vomiting in Japanese breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy, *Support Care Cancer* 2016; 24(3): 1405–1411.
 - 29) Okada Y, Oba K, Furukawa N, Kosaka Y, Okita K, Yuki S, Komatsu Y, Celio L, Aapro M: One-day versus three-day dexamethasone in combination with palonosetron for the prevention

- of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and individual patient data-based meta-analysis, *Oncologist* 2019; 24(12): 1593–1600.
- 30) Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, Kano S, Sakamaki K, Ando M, Tsugawa K, Kojima Y, Furuya N, Matsuzaki K, Fukuda M, Sugae S, Ohta I, Arioka H, Tokuda Y, Narui K, Tsuboya A, Suda T, Morita S, Boku N, Yamanaka T, Nakajima TE: Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1 to 3 with combined neurokinin-1 receptor antagonist and palonosetron in high-emetogenic chemotherapy, *J Clin Oncol* 2018; 36(10): 1000–1006.
- 31) Minatogawa H, Izawa N, Kawaguchi T, Miyaji T, Yokomizo A, Horie Y, Shimomura K, Honda K, Morita H, Hida N, Tsuboya A, Tsuda T, Iihara H, Ohno Y, Yamaguchi T, Nakajima T: Phase III study of comparing dexamethasone on day 1 with day 1–4 with combined neurokinin-1 receptor antagonist, palonosetron and olanzapine in cisplatin-based chemotherapy: Spared trial MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Care in Cancer, San Francisco, 2019
- 32) Tsuneizumi M, Saito M, Ogata H, Kutomi G, Kawai Y, Hosoya K, Sugizaki K, Katsumata N, Kitabatake T, Senuma K, Suda M, Miura K, Kurata M, Uomori T, Nitta Y, Sahara E, Matsuzawa H, Yonemoto N, Matsuoka J.: Trial of antiemetic triplet therapy comparing palonosetron and granisetron in breast cancer patients receiving ac chemotherapy: Double blind randomised comparative phase iii study MASCC/ISOO 2016, abstr. eP022
- 33) Matsumoto K, Takahashi M, Sato K, Takano T, Ryushima Y, Doi M, Aogi K, Fujiwara K, Tamura K, Hosoda M, Tokunaga S, Makiyama A, Miyamoto K, Hozumi Y, Yanagihara K, Imamura CK, Chiba Y, Nakamura S, Saeki T, WJOG: West Japan Oncology Group. Palonosetron or granisetron for prevention of CINV in patients with breast cancer receiving dexamethasone and fosaprepitant following anthracycline plus cyclophosphamide (AC) regimen. ASCO 2015, abstr. 9598
- 34) Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WV, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD: Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 2018; 36(28): 2872–2878.
- 35) Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM: Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications, *J Clin Oncol* 2019; 37(22): 1927–1934.

CDK4 及び 6 阻害薬アベマシクリブ錠 (ベージニオ[®]錠 50 mg、 100 mg、150 mg)

日本イーライリリー株式会社

(1) 開発の経緯

アベマシクリブ錠 (ベージニオ[®]錠 50 mg、100 mg、150 mg) (以下、本剤) はイーライリリー社で創薬・開発されたサイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase: CDK) 4 及び 6 (CDK4 & 6) 選択的阻害薬である。CDK4 および 6 はサイクリン D と複合体を形成し、腫瘍増殖抑制因子である網膜芽細胞腫 (Rb) タンパクをリン酸化することで転写因子 E2F の不活性化を解除し、G1 期から S 期への進行に必要な一連の遺伝子群の転写を開始させる¹⁾。CDK4 & 6-サイクリン D-Rb 経路の異常は様々な癌種で認められ、CDK 阻害タンパク質の欠失、CDK4 及び 6 やサイクリン D の遺伝子変異または過剰発現、また Rb の不活性化などにより、癌細胞は増殖シグナルに依存せずに増殖するようになる²⁻⁴⁾。また、このサイクリン D を介した細胞増殖シグナルには Estrogen receptor (ER) シグナルが密接に関連しており、ER シグナルはサイクリン D1 遺伝子 (*CCND1*) 転写を活性化する。ER 陽性乳癌において、*CCND1* 増幅は約 20% で、サイクリン D 過剰発現は約 50% で認められることが報告されている⁵⁾。以上より、CDK4 & 6 選択的阻害薬はホルモン受容体陽性 (hormone receptor positive: HR+) 乳癌の細胞増殖を効果的に抑制できることが期待され、本剤の他にパルボシクリブ、リボシクリブが開発されている。国内ではパルボシクリブが 2017 年 9 月、次いで本剤が 2018 年 9 月に承認されている (リボシクリブは国内未承認)。本剤の効能・効果は「ホルモン受容体陽性かつ、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型陰性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative: HER2-) 陰性の手術不能又は再発乳癌」である。

(2) 製剤の特徴

本剤はフィルムコーティング錠である。内分泌療法剤との併用下で 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する、連日投与可能な唯一の CDK4 & 6 阻害薬で、食事の摂取状況によらず投与可能である。主に CYP3A により代謝されるため、CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用時には注意が必要である。

(3) 薬理作用の特徴

CDK4 & 6 阻害薬は CDK4 & 6 へのアデノシン三リン酸 (ATP) 結合を競合的に阻害し、Rb のリン酸化を阻害することで細胞周期を G1 期で停止させ、腫瘍の増殖を抑制する⁶⁾。非臨床研究にて示されている本剤の特徴として、以下の 2 点が挙げられる。

- ・本薬は CDK4 & 6 キナーゼ活性を選択的に阻害し、結合阻害定数 (K_i) の比較で CDK 6-サイクリン D3 よりも CDK 4-サイクリン D1 に 14 倍高い選択性を示す^{7,8)}。CDK 4 やサイクリン D1 が乳癌の増殖ドライバーであるのに対し、CDK 6 は骨髄での造血幹細胞の分化に関与する^{9,10)}。本薬の安全性プロファイルや連日投与可能な特性は CDK4 と CDK6 の選択性の違いに起因する可能性がある¹¹⁾。パルボシクリブでは、好中球の回復のため 3 週連続投与後に 1 週の休薬期間を設けるレジメンが採用されている¹²⁻¹⁴⁾。本剤では好中球減少症の発現は認められるものの、原則定期的な休薬期間を設けることなく連日投与が可能である。
- ・本薬は細胞周期の停止を誘導するだけでなく、老化やアポトーシスの誘導にも関与する可能性がある。本薬の ER 陽性乳癌細胞 (MCF-7) における老化及びアポトーシス誘導能を *in vitro* で評価した結果、本薬は濃度及び時間依存的に老化やアポトーシスを誘導した。一方、同条件において

パルボシクリブ及びリボシクリブによる老化の誘導は限定的であり、アポトーシスの誘導は認められなかった⁷⁾。本薬は、G1期停止を誘導するだけでなく、CDK4 & 6の持続的阻害により老化やアポトーシスを誘導し、ER陽性乳癌の生存を不可逆的に障害することが示された。

(4) 臨床上的特徴 (副作用も含む)

1. 臨床成績

・MONARCH 2 試験

MONARCH 2 試験は、内分泌療法後に増悪したHR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、無作為化二重盲検国際共同第III相試験であり、フルベストラント(500 mg: 1サイクル目は1日目、15日目、その後は28日ごとに筋注投与)に、本剤(150 mg 1日2回)又はプラセボ(1日2回)を併用投与した際の有効性及び安全性を比較した。

計669例(日本人95例)が、本剤群(446例)又はプラセボ群(223例)に2:1で割付された。主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤群(中央値: 16.4ヵ月)でプラセボ群(中央値: 9.3ヵ月)に比べて統計学的に有意に延長した[p<0.001(ログランク検定)、ハザード比: 0.553、95%CI: 0.449~0.681]。測定可能病変のある患者の奏効率は、本剤群(48.1%)でプラセボ群(21.3%)と比較して統計学的に有意に高かった(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定、承認時データ)⁶⁾。また、その後、副次評価項目である全生存期間(OS)についても、アベマシクリブ群で統計学的に有意な延長を示したことが、事前に規定されたOSの中間解析結果で報告されている(OS中央値: アベマシクリブ群46.7ヵ月、プラセボ群37.3ヵ月。ハザード比: 0.757、95%CI: 0.606~0.945, p=0.01)¹⁵⁾。

・MONARCH 3 試験

MONARCH 3 試験は、全身治療歴のない閉経後のHR+/HER2-局所再発又は転移性乳癌患者を対象とした、無作為化二重盲検国際共同第III相試験であり、レトロゾール(2.5 mg 1日1回)又はアナストロゾール(1 mg 1日1回)に、本剤(150 mg 1日2回)又はプラセボ(1日2回)を併用した際の有効性及び安全性について比較した。

計493例(日本人53例)が、本剤群(328例)又はプラセボ群(165例)に2:1で割付された。承認申請時の解析結果(主要解析)では、無増悪生存期間は、本剤群(中央値: 到達せず)でプラセボ群(中央値: 14.7ヵ月)に比べて統計学的に有意に延長した[p=0.000021(ログランク検定)、ハザード比: 0.543、95%CI: 0.409~0.723]。測定可能病変のある患者の奏効率は、本剤群(59.2%)でプラセボ

群(43.8%)と比較して統計学的に有意に高かった(p=0.004、Cochran-Mantel-Haenszel検定)⁶⁾。

なお、その後実施された無増悪生存期間の最終解析の結果では、無増悪生存期間の中央値は本剤群で28.2ヵ月、プラセボ群で14.8ヵ月であった(ハザード比: 0.540、95%CI: 0.418~0.698)¹⁶⁾。OSについては現時点でまだ公表されていない。

2. 安全性

MONARCH 2 試験で本剤投与例(441例)に認められた主な副作用は、下痢(86.4%)、好中球減少症(46.0%)、悪心(45.1%)、感染症(42.6%)、疲労(39.9%)であった。また、MONARCH 3 試験で本剤投与例(327例)に認められた主な副作用は、下痢(81.3%)、好中球減少症(41.3%)、感染症(39.1%)、悪心(38.5%)、嘔吐(28.4%)、貧血(28.4%)であり¹⁷⁾、最終解析の結果でも大きな相違はなかった¹⁶⁾。本剤の重大な副作用として、間質性肺疾患、肝機能障害、重度の下痢、骨髄抑制がある。いずれの副作用に関しても、適正使用ガイド等を参照し、患者に対し適切に情報提供することが肝要である(表1)。

・間質性肺疾患

日本で承認後6ヵ月間実施される市販直後調査中に、死亡3例を含む重篤例14例が報告されたことにより、2019年5月17日、重篤な間質性肺疾患についての安全性速報が発出され、本剤添付文書の「使用上の注意」の「警告」に間質性肺疾患が追加記載された¹⁸⁻²⁰⁾。本剤投与開始前には高齢や間質性肺疾患の既往などの薬剤性間質性肺疾患のリスク因子の有無等を確認し、適切な患者選択を行う。また、急な経過をたどり死亡に至った症例も報告されているため、咳嗽、発熱、呼吸困難等の間質性肺疾患を疑わせる症状が現れた場合には、速やかに主治医に連絡するように患者指導を行うことが重要である。異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、呼吸器科とも協働して対処する。

・肝機能障害

グレード3以上のALT増加はMONARCH 2 試験及びMONARCH 3 試験において全体集団ではそれぞれ4.1%及び6.1%であったが、日本人集団では9.5%及び23.7%であり、全体集団より高頻度であった⁶⁾。投与中止に至ったグレード3以上のALT増加、AST増加は、本剤投与開始後2ヵ月以内に集中して発現していたことから、本剤の投与開始後2ヵ月間は特に注意して2週間ごとに、その後は1ヵ月に1回の肝機能検査(ALT、AST、ビリルビン及びALP等)を行うことが推奨されている²¹⁾。

・重度の下痢

MONARCH 2 試験及びMONARCH 3 試験で、下痢は最も発現割合の高い副作用であったが、その多

表1 患者指導のポイント

副作用について	間質性肺疾患	<ul style="list-style-type: none"> ◆間質性肺疾患及びその既往歴がある場合や呼吸器症状を認める場合は、投与前に主治医に伝えること ◆間質性肺疾患があらわれることがあるため、息切れ・呼吸困難（特に労作時）、咳、発熱等の症状が見られた場合は、すぐに主治医に伝えること ◆上記の症状は初期にはすべてそろわない場合があること、安静時には呼吸困難等の症状は認めにくい場合があること、高齢等では呼吸器症状の訴えがわかりにくい場合があることに注意し、軽微な症状でも主治医に伝えること
	肝機能障害	◆自覚症状がなくても主治医の指示に従い定期的に受診・検査をすること
	下痢	<ul style="list-style-type: none"> ◆下痢があらわれることがあるため、下痢が出たときの対処方法をあらかじめ主治医に確認しておくこと ◆個人差はあるが、下痢の症状は、服用し始めてから1週間前後で始める人が多いこと ◆下痢の兆候（普段より排便回数が増える、普段より柔らかい便、泥状もしくは水のような便）があらわれた場合には、あらかじめ受けた主治医の指示に従って下痢止めなどを使用すること ◆下痢が続いている間は、脱水を起こさないようこまめな水分補給を心がけること
	骨髄抑制	◆自覚症状がなくても主治医の指示に従い定期的に受診・検査をすること
注意事項		<ul style="list-style-type: none"> ◆他の医療機関や薬局に行くときは、必ずページニオを服用していることを医師や薬剤師に伝えること ◆間質性肺疾患を疑う症状や、下痢による脱水症状（めまい、頭痛、尿量の減少など）を認める場合は、定期外来受診を待たずに、すぐ主治医に連絡すること
服用について		<ul style="list-style-type: none"> ◆1日2回、毎日同じ時間に規則正しく服用すること（食事の前後どちらでも服用可） ・決められた時間に服用し忘れたら、1回とばして、次の決められた時間に1回分を服用すること ◆内服中はグレープフルーツやグレープフルーツジュースの飲食を避けること

くがグレード1（41.3%及び44.6%）又はグレード2（31.7%及び27.2%）であり、グレード3は13.4%及び9.5%、グレード4及び5は認められなかった⁶⁾。発現割合は高いものの重篤な転帰に至るものではなく、大多数の患者はロペラミド等の止瀉薬や本剤の減量により管理可能であった。臨床試験における下痢の発現時期の中央値は初回投与から約1週間であり、患者には本剤投与開始時にあらかじめ下痢の発現の可能性について十分説明しておくことが重要である（表1）²¹⁾。

・骨髄抑制

好中球減少症は下痢の次に発現割合の高い副作用である。臨床試験では、一般的に本剤投与開始から2ヵ月以内に好中球の減少が観察され、その後は投与期間を通して低値で安定して推移し、投与中止によりベースライン時の値まで回復していた²²⁾。なお、発熱性好中球減少症の発現はまれであった⁶⁾。本剤開始後、最初の2ヵ月は少なくとも2週間ごと、その後は2ヵ月に1回の採血を行い、骨髄抑制の程度を評価することが重要である。

・血中クレアチニン値への影響

本剤投与中は、一定の血中クレアチニン値の増加が観察される。血中のクレアチニンの大部分は腎糸球体で濾過され尿中へ排泄されるが、一部は腎尿

細管を介して尿中に分泌されている。本剤は腎尿細管におけるクレアチニンの分泌を可逆的に阻害するため、投与期間中は血中クレアチニン値がベースラインから15%～40%上昇する。この上昇は糸球体機能の障害を反映しているものではないため、想定される範囲内であれば通常対処は必要ない^{23,24)}。血中クレアチニン値から算出する推定糸球体濾過量（glomerular filtration rate, GFR）値についても、本剤投与中は真の値よりも低く算出されることに留意が必要である。シスタチンCや血中尿素窒素等は影響を受けない²³⁾。

(5) おわりに

本剤の使用には間質性肺疾患をはじめとした副作用に注意が必要であるが、本邦で唯一連日投与可能なCDK4&6阻害薬であり、HR+/HER2-転移性乳癌患者に対し、有効な治療選択肢の1つになると期待される。

引用文献

1) Ortega S, Malumbres M, Barbacid M: Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer,

- Biochim Biophys Acta* 2002; 1602(1): 73–87.
- 2) Choi YJ, Li X, Hydbring P, Sanda T, Stefano J, Christie AL, Signoretti S, Look AT, Kung AL, von Boehmer H, Sicinski P: The requirement for cyclin D function in tumor maintenance, *Cancer Cell* 2012; 22(4): 438–451.
 - 3) Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL: Cyclin D as a therapeutic target in cancer, *Nat Rev Cancer* 2011; 11(8): 558–572.
 - 4) Sherr CJ, McCormick F: The RB and p53 pathways in cancer, *Cancer Cell* 2002; 2(2): 103–112.
 - 5) Barnes DM, Gillett CE: Cyclin D1 in breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52(1–3): 1–15.
 - 6) 日本イーライリリー(株): ベージニオ®錠 50 mg, 同 100 mg, 同 150 mg 申請資料概要
 - 7) Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, McNulty AM, Gong X, Boehnke K, Du J, de Dios A, Beckmann RP, Buchanan S, Lallena MJ: Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer, *Oncotarget* 2017; 8(41): 69493–69507.
 - 8) Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, Torres R, Ajamie RT, Wishart GN, Flack RS, Neubauer BL, Young J, Chan EM, Iversen P, Cronier D, Kreklau E, de Dios A: Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: In-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine, *Invest New Drugs* 2014; 32(5): 825–837.
 - 9) Malumbres M, Barbacid M: To cycle or not to cycle: A critical decision in cancer, *Nat Rev Cancer* 2001; 1(3): 222–231.
 - 10) Hamilton E, Infante JR: Targeting CDK4/6 in patients with cancer, *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 129–138.
 - 11) Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, Bergqvist S, Solowiej J, Diehl W, He YA, Yu X, Nagata A, VanArsdale T, Murray BW: Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance, *Mol Cancer Ther* 2016; 15(10): 2273–2281.
 - 12) ファイザー(株): イブランス®カプセル 25 mg, 同 125 mg 申請資料概要
 - 13) Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, Abramson VG, Courtney R, Randolph SS, Shaik MN, Wilner KD, O’Dwyer PJ, Schwartz GK: Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer, *Clin Cancer Res* 2012; 18(2): 568–576.
 - 14) O’Leary B, Finn RS, Turner NC: Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors, *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(7): 417–430.
 - 15) Sledge GW Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A: The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Oncol* 2019; doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
 - 16) Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP: MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, *NPJ Breast Cancer* 2019; 5(1): 5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z
 - 17) 日本イーライリリー(株): ベージニオ®錠 50 mg, 同 100 mg, 同 150 mg 添付文書, 第3版 (2019年5月)
 - 18) 日本イーライリリー株式会社: 適正使用ガイド補遺(間質性肺疾患)・ベージニオ錠 50 mg, 100 mg, 150 mg (2019年9月作成)
 - 19) 日本イーライリリー株式会社. 安全性速報: ベージニオ錠 50 mg, 100 mg, 150 mg による重篤な間質性肺疾患について (2019年5月, 19-01号)
 - 20) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 添付文書: ベージニオ錠 50 mg, 100 mg, 150 mg (2019年5月改訂)
 - 21) 日本イーライリリー(株): ベージニオ®錠 50 mg, 同 100 mg, 同 150 mg 適正使用ガイド, 2019年3月作成
 - 22) MP Goetz MP, et al: *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646.
 - 23) Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, Wildiers H, Hudis CA, O’Shaughnessy J, Zamora E, Yardley DA, Frenzel M, Koustenis A, Baselga J: MONARCH 1, A phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer, *Clin Cancer Res* 2017; 23(17): 5218–5224.
 - 24) Chappell JC, Turner PK, Pak YA, Bacon J, Chiang AY, Royalty J, Hall SD, Kulanthaivel P, Bonventre JV: Abemaciclib inhibits renal tubular secretion without changing glomerular filtration rate, *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105(5): 1187–1195.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会