

FOLFOX4 療法における遅発性悪心・嘔吐に対する予防療法の有効性の検討

横川貴志,^{*,a} 松阪 諭,^b 庄司大悟,^a 今田洋司,^a 中本恵理,^a
 神杉香代子,^a 鈴木 亘,^a 白井健之,^a 高橋 郷,^a 川上和宜,^a
 篠崎英司,^b 末永光邦,^b 水沼信之,^b 畠 清彦,^b 濱 敏弘^a

Efficacy of Preventive Treatment for Delayed Emesis Induced by FOLFOX4 Chemotherapy

Takashi YOKOKAWA,^{*,a} Satoshi MATSUSAKA,^b Daigo SHOUJI,^a Hiroshi IMADA,^a
 Eri NAKAMOTO,^a Kayoko KAMISUGI,^a Wataru SUZUKI,^a Takeshi SHIRAI,^a
 Gou TAKAHASHI,^a Kazuyoshi KAWAKAMI,^a Eiji SHINOZAKI,^b Mitsukuni SUENAGA,^b
 Nobuyuki MIZUNUMA,^b Kiyohiko HATAKE,^b and Toshihiro HAMA^a

^aDepartment of Pharmacy, Cancer Institute Hospital, and ^bDivision of Chemotherapy, Cancer Institute Hospital, 3-10-6 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

(Received February 18, 2009; Accepted April 26, 2009; Published online May 8, 2009)

The control of delayed emesis is very important in order to continue ambulatory chemotherapy. We performed retrospective study that examined the efficacy of preventive treatment (granisetron+dexamethasone+domperidone) for delayed emesis induced by FOLFOX4 chemotherapy for advanced and recurrent colorectal cancer. The subjects were 92 patients who underwent FOLFOX4 chemotherapy at the Cancer Institute Hospital of JFCR (group with preventive treatment: 50, group without preventive treatment: 42), and the observation period was set as the 1st–9th cycle. The complete nausea inhibition rate was 50.0% in the group with and 21.5% in the group without preventive treatment, showing a significantly higher inhibition rate in the former ($p=0.0047$). The complete vomiting inhibition rates were 86.0% and 66.7%, respectively, again showing a significantly higher inhibition rate in the former ($p=0.015$). On multivariate analysis (multiple logistic analysis), the development of nausea/vomiting and preventive treatment for delayed emesis were significantly associated, showing that the treatment was an independent preventive factor. All adverse reactions induced by preventive treatment were mild, suggesting no safety-related problem. These findings suggested the usefulness of preventive treatment with granisetron, dexamethasone, and domperidone for FOLFOX4 chemotherapy-induced delayed emesis.

Key words—delayed emesis; FOLFOX4; dexamethasone; granisetron; domperidone

緒 言

悪心・嘔吐は、がん化学療法に伴う有害事象の1つである。この事象は、一度経験すると治療に対する不安感の形成、予測性悪心・嘔吐の誘発につながり、¹⁾ 化学療法の継続に影響を及ぼす可能性がある。患者の quality of life (QOL) を維持するためには、化学療法初回導入時より適切な支持療法を開始し、悪心・嘔吐の発現を最小限に抑えながら化学療法を継続していくことが重要であると考えられる。

進行・再発大腸がんに対する標準レジメンの1つである FOLFOX 療法の中心的薬剤 oxaliplatin は、国際標準である ASCO (American Society of Clinical Oncology) や NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の制吐療法に関するガイドラインで中等度の催吐性薬剤に分類されており、急性及び遅発性の悪心・嘔吐に対する制吐剤の予防投与が推奨されている。^{2),3)}

現在、癌研究会有明病院(以下、当院)では進行・再発大腸がん治療の first-line として FOLFOX4 療法を採用している。さらに、中心静脈ポートと携帯型持続注入器のインフューザーポンプの使用により、2 サイクル目以降を外来治療としている。外来治療

^a癌研究会有明病院薬剤部, ^b癌研究会有明病院化学療法科

*e-mail: takashi.yokokawa@jfc.or.jp

の場合、在宅時に発現の可能性のある遅発性悪心・嘔吐に対しても予防することが重要である。NCCNのガイドラインにおいても、嘔吐管理の原則として「高度及び中等度の催吐性がある化学療法の場合、リスクがある期間全体を通じて患者を防御する必要がある」、「遅発性嘔吐の最善の制吐管理は予防である」と追記されている。³⁾ 遅発性悪心・嘔吐に関しては複数の発現機序が関与していると考えられており、未解明な部分が多い。^{4),5)} 海外では、NK-1（ニューロキニン-1）受容体拮抗薬である *aprepitant* が、既存の薬剤との併用により遅発性悪心・嘔吐に対しても制吐効果の増強があると報告され、⁶⁾⁻⁸⁾ ASCO や NCCN のガイドラインにおいて推奨薬剤の1つとして示されている。しかし、本邦においては未承認薬剤であるため、現在承認されている薬剤の中で悪心・嘔吐を最小限に抑える検討が必要である。

当院では従来、急性期の悪心・嘔吐に対する予防療法は行っていたが、遅発性悪心・嘔吐に対しては発現後の緩解を目的とした制吐剤の使用にとどまり、予防的な投与は行っていなかった。そのため、強い遅発性悪心・嘔吐を経験する患者が少なからず存在した。その状況を改善するために薬剤師と化学療法科医師により協議を行い、2006年11月より遅発性悪心・嘔吐に対しても5-HT₃受容体拮抗薬とステロイド剤及びドパミン受容体拮抗薬による積極的な予防療法が開始された。今回、その予防療法の有効性について検討を行ったので報告する。

方 法

1. 対象症例 当院において、2006年12月-2007年4月にFOLFOX4療法を初回導入した大腸がん患者（予防療法群）と、その比較対照として予防療法開始前の2006年4-6月にFOLFOX4療法を初回導入した大腸がん患者（非予防療法群）を調査対象とした。そのうち、以下の除外基準に該当する症例は除外することとした。1) FOLFOX4療法導入時より制吐療法を規定通りに施行していない症例。

2) FOLFOX4療法導入前より悪心・嘔吐が認められる症例。3) 放射線療法を併用している症例。

2. 制吐療法の規定 当院におけるFOLFOX4療法と遅発性悪心・嘔吐に対する予防療法のプロトコルをTable 1に示した。予防療法群は遅発性悪心・嘔吐予防として、FOLFOX4療法 day 2より5-HT₃受容体拮抗薬（*granisetron* 2 mg/day, day 2-6）とステロイド剤（*dexamethasone* 4 mg/day, day 2-3）及びドパミン受容体拮抗薬（*domperidone* 30 mg/day, day 2-8）の経口投与を行った。非予防療法群はそれら3剤による経口投与は行わなかった。なお、両群とも急性悪心・嘔吐予防のためにFOLFOX4療法の前投薬として *granisetron* 3 mg と *dexamethasone* 8 mg の点滴静脈内注射を行った。

3. 調査及び評価方法 診療録より悪心・嘔吐の発現状況についてレトロスペクティブに調査し、予防療法の有効性を検討した。観察期間は、当院におけるFOLFOX4療法の施行中央値（9サイクル）⁹⁾を設定根拠とし、FOLFOX4療法導入から9サイク

Table 1. Protocols of FOLFOX4 Chemotherapy and Preventive Treatment

	Dose		every 2 weeks							
			Day 1	2	3	4	5	6	7	8
L-OHP	85 mg/m ²	d.i.v.	↓							
L-LV	100 mg/m ²	d.i.v.	↓	↓						
5-FU	400 mg/m ²	bolus	↓	↓						
5-FU	600 mg/m ²	c.i.	↓	↓						
<i>granisetron</i>	3 mg	d.i.v.	↓	↓						
<i>dexamethasone</i>	8 mg	d.i.v.	↓							
<i>granisetron</i> *	2 mg	p.o.		↓	↓	↓	↓	↓		
<i>dexamethasone</i> *	4 mg	p.o.		↓	↓					
<i>domperidone</i> *	30 mg	p.o.		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

*: As preventive treatment for delayed emesis, a 5HT₃ receptor antagonist (*granisetron*, 2 mg/day), steroid (*dexamethasone*, 4 mg/day), and anti-dopamine (*domperidone*, 30 mg/day) were orally administered from day 2 of FOLFOX4 chemotherapy. L-OHP: oxaliplatin, L-LV: l-leucovorin, 5-FU: 5-fluorouracil, d.i.v.: intravenous injection by drip, c.i.: continuous infusion, p.o.: per os.

ル目までとした。ただし、何らかの理由により FOLFOX4 療法を 9 サイクル未満で中止した症例に関しては、その時点までを観察期間とした。有効性の主要評価項目は、悪心・嘔吐の完全抑制率とし、観察期間内に発現を認めなかった症例数 (Grade 0 の症例数) / 全症例数で算出した。副次評価項目は、観察期間内において最も重篤であった悪心・嘔吐の Grade, 予測性悪心・嘔吐 (化学療法開始前の悪心・嘔吐) の発現率, 悪心・嘔吐の発現と背景因子との関連性の 3 項目とした。なお, Grade 評価は医師が Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE ver3.0)¹⁰⁾ に基づいて行った。悪心・嘔吐の完全抑制率の比較には Fisher's exact probability test を用い, 2 群間における悪心・嘔吐の Grade の比較には Mann-Whitney's *U* test を用いた。 *p* 値は $p < 0.05$ を統計学的有意とした。悪心・嘔吐の発現と背景因子との関連性は, 多変量解析 (多重ロジスティック回帰分析) にて解析した。

なお, 本研究は当院における治験・臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で行った (承認番号: 第 2008-1060 号)。

結 果

1. 患者背景 調査対象となった 106 例のう

ち, 除外基準に該当した 14 例 (規定の制吐療法からの逸脱: 9 例, FOLFOX4 療法導入前から悪心・嘔吐を認める: 3 例, 放射線療法の併用: 2 例) を除いた 92 例を評価対象症例とした。その内訳は, 予防療法群が 50 例, 非予防療法群が 42 例であった。評価対象症例の患者背景を Table 2 に示した。患者背景において 2 群間に差は認められなかった。

2. 悪心に対する抑制効果 悪心の完全抑制率は, 予防療法群で 50.0% であったのに対し, 非予防療法群では 21.5% であり, 予防療法群で有意に高かった ($p = 0.0047$)。観察期間内において最も重篤であった悪心の Grade は, 予防療法群で Grade 1 が 34.0% (17/50), Grade 2 が 16.0% (8/50), Grade 3 が 0% (0/50) であったのに対し, 非予防療法群では Grade 1 が 47.6% (20/42), Grade 2 が 28.5% (12/42), Grade 3 が 2.4% (1/42) であり, 予防療法による有意な低下が認められた ($p = 0.0044$) (Fig. 1-a)。また, サイクル毎の悪心の Grade の推移は Fig. 1-b に示す通りであった。

3. 嘔吐に対する抑制効果 嘔吐の完全抑制率は, 予防療法群で 86.0% であったのに対し, 非予防療法群では 66.7% であり, 予防療法群で有意に高かった ($p = 0.015$)。観察期間内において最も重篤であった嘔吐の Grade は, 予防療法群で Grade 1

Table 2. Characteristics of Patients

	Preventive treatment for delayed emesis (-)	Preventive treatment for delayed emesis (+)
Number of patients	42	50
Sex		
male	23	24
female	19	26
Age		
median	64	60
range	36-75	35-72
Primary site of tumor		
colon	28	29
rectum	14	21
Dose (mean ± SD)		
L-OHP (mg/m ²)	82.4 ± 5.3	82.2 ± 4.6
5-FU bolus (mg/m ²)	391.0 ± 22.2	391.3 ± 18.5
5-FU c.i. (mg/m ²)	586.5 ± 33.4	586.9 ± 27.7
Average of treatment cycles	6.6	6.6
Previous chemotherapy	22	25
Opioid administration	5	5

L-OHP: oxaliplatin, 5-FU: 5-fluorouracil, c.i.: continuous infusion.

が 8.0% (4/50), Grade 2 が 6.0% (3/50), Grade 3 が 0% (0/50) であったのに対し, 非予防療法群では Grade 1 が 16.6% (7/42), Grade 2 が 14.3% (6/42), Grade 3 が 2.4% (1/42) であり, 予防療法による有意な低下が認められた ($p=0.013$) (Fig. 2-a). また, サイクル毎の嘔吐の Grade の推移は Fig. 2-b に示す通りであった.

4. 予測性悪心・嘔吐の発現率 予測性悪心・嘔吐の発現率は, 予防療法群で 4.0% (2/50), 非

予防療法群で 11.9% (5/42) であった.

5. 悪心・嘔吐の発現と背景因子との関連性 多重ロジスティック回帰分析による結果を Table 3 に示した. 遅発性悪心・嘔吐に対する予防療法は, 悪心及び嘔吐の発現と有意な関連性があり, 独立した予防因子であることが認められた. 一方で, 年齢, 性別, 化学療法歴の有無, oxaliplatin の平均投与量, 施行サイクル数, オピオイド投与の有無に関しては, 悪心・嘔吐の発現に有意な関連性は認め

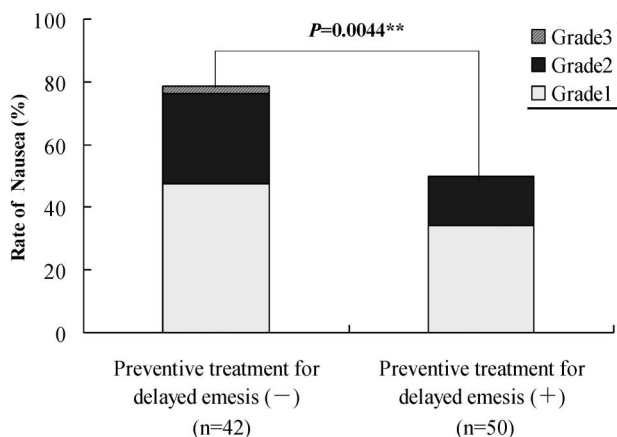


Fig. 1-a. Grade of the Severest Nausea during the Observation Period (1st–9th cycle)

Mann-Whitney's U test **: $p < 0.01$

The severest nausea during the observation period was graded 1, 2, and 3 in 34.0%, 16.0%, and 0% in the group with preventive treatment, respectively, and 47.6%, 28.5%, and 2.4% in the group without preventive treatment, respectively, showing that the severity of nausea was significantly reduced by preventive treatment ($p=0.0044$).

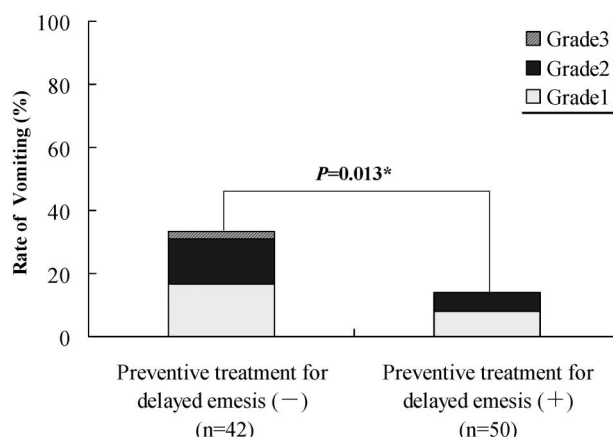


Fig. 2-a. Grade of the Severest Vomiting during the Observation Period (1st–9th cycle)

Mann-Whitney's U test *: $p < 0.05$

The severest vomiting during the observation period was graded 1, 2, and 3 in 8.0%, 6.0%, and 0% in the group with preventive treatment, respectively, and 16.6%, 14.3%, and 2.4% in the group without preventive treatment, respectively, showing that the severity of vomiting was significantly reduced by preventive treatment ($p=0.013$).

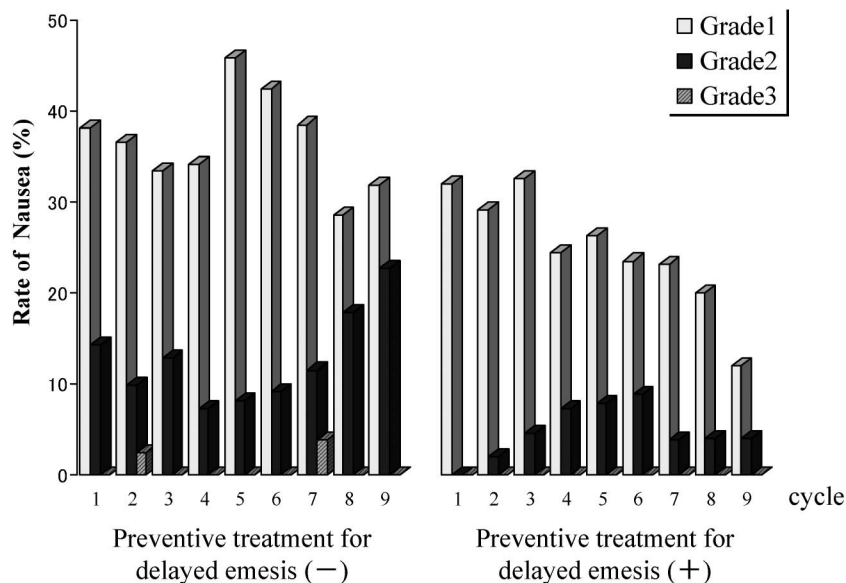


Fig. 1-b. Changes in Nausea Grade in Each Cycle

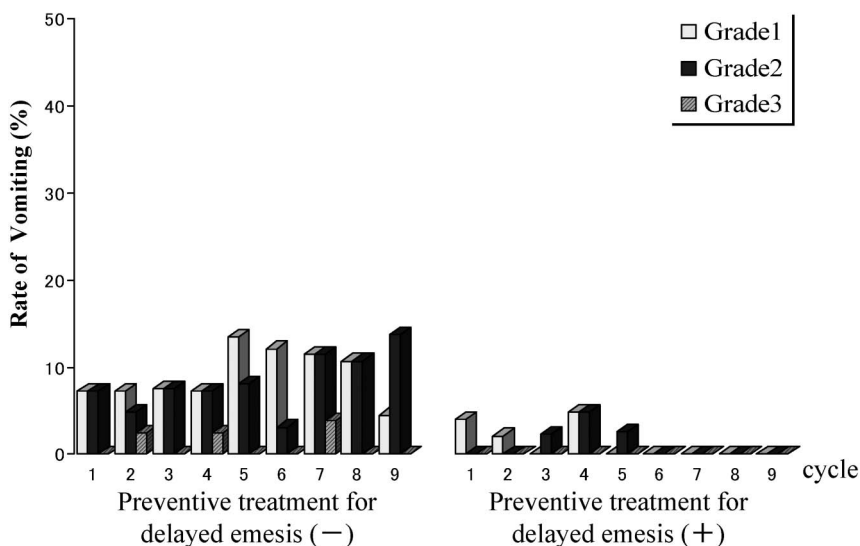


Fig. 2-b. Changes in Vomiting Grade in Each Cycle

Table 3. Factors Independently Associated with the Development of Nausea and Vomiting on Multiple Logistic Regression Analysis

Factor	Nausea		Vomiting	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age, per year	0.987 (0.940–1.036)	0.596	1.008 (0.957–1.061)	0.772
Sex				
male	1		1	
female	1.335 (0.512–3.481)	0.555	1.646 (0.572–4.733)	0.355
Previous chemotherapy				
no	1		1	
yes	0.519 (0.196–1.373)	0.187	1.163 (0.403–3.357)	0.779
Dose of L-OHP, per mg/m ²	1.004 (0.911–1.107)	0.929	0.934 (0.842–1.036)	0.194
Treatment cycles, per cycle	1.157 (0.952–1.406)	0.143	0.853 (0.690–1.054)	0.142
Opioid administration				
no	1		1	
yes	7.234 (0.739–70.78)	0.089	1.591 (0.323–7.845)	0.568
Preventive treatment for delayed emesis				
no	1		1	
yes	0.221 (0.082–0.597)	0.003**	0.288 (0.100–0.828)	0.021*

** : *p*<0.01, * : *p*<0.05

On multiple logistic analysis, the development of nausea/vomiting and preventive treatment for delayed emesis were significantly associated, showing that the treatment was an independent preventive factor. The age, sex, previous chemotherapy, mean dose of oxaliplatin, number of treatment cycles, or opioid administration was not significantly associated with the development of nausea/vomiting.

られなかった。

考 察

われわれは、FOLFOX4療法に伴う悪心・嘔吐の完全抑制を目的とし、遅発性悪心・嘔吐に対する強

化的な予防療法を導入した。使用薬剤としては、遅発性悪心・嘔吐に対する有効性が最も証明されているステロイド剤を軸に、作用機序の異なる3剤を組み合わせた。5-HT₃受容体拮抗薬の投与期間は保険適応内における最大期間とし、ドパミン受容体拮抗

薬に関しても遅発性悪心・嘔吐の可能性がある期間、連日投与することとした。

本研究において、その有効性を検討した結果、FOLFOX4療法における遅発性悪心・嘔吐予防としての granisetron, dexamethasone, domperidone の3剤併用療法は、非予防療法群と比較し、悪心・嘔吐の Grade を9サイクル通して有意に低下させた。特に、食事摂取量に影響を及ぼす Grade 2以上の悪心及び嘔吐の発現が有意に抑制されたことは、患者のQOLの維持という点で大きな意義を持ったと考えられる。また、悪心・嘔吐の完全抑制率においても2群間で有意差が認められ、多変量解析の結果、今回の予防療法は悪心・嘔吐の発現に対して独立した予防因子であった。このことから、FOLFOX4療法の遅発性悪心・嘔吐に対する granisetron, dexamethasone, domperidone の予防効果が示されたといえる。非予防療法群では、Fig. 1-b, Fig. 2-b に示したように、サイクル毎に Grade 2の悪心の割合が増加する傾向がみられ、嘔吐の発現率も全サイクルを通して予防療法群より高く推移した。そのため、途中サイクルより制吐剤の予防投与を必要とした症例が11例(26.2%)認められた。しかしその後、悪心・嘔吐が完全に抑制された症例は認められなかった。また、予測性悪心・嘔吐の発現率においても非予防療法群が予防療法群と比較し高い傾向がみられたことから、前サイクルにおける悪心・嘔吐の影響が、その後のサイクルに及ぼす影響は大きいと考えられた。すなわち、予防を目的とした制吐療法の効果を最大限に引き出すためには、嘔吐リスクに応じた適切な薬剤をがん化学療法初回導入時から投与していく必要性があり、FOLFOX4療法においては、急性期だけでなく遅発性の悪心・嘔吐に対しても初回より予防していくことが重要であると示唆された。

本研究における予防療法群50例に関して、有害事象により granisetron, dexamethasone, domperidone が中止及び減量された症例は1例もみられなかった。ただし、ステロイド剤を含む本予防療法を安全に継続していくためには、有害事象の初期症状を観察するだけでなく、糖尿病などの患者背景を把握し、時には用量の調節を提案するなど、薬学的ケアを実践していくことが必要であると考えられる。

以上より、現時点では本邦における FOLFOX4

療法の遅発性悪心・嘔吐に対して、granisetron と dexamethasone 及び domperidone による予防療法は、有用であったといえる。しかし、各薬剤の投与量や投与期間に関しては、今後も検討の余地はあると考えられる。特に、5-HT₃受容体拮抗薬の投与期間に関しては、海外を中心に様々な検討がなされ、ステロイド剤と併用しても遅発性悪心・嘔吐に対して有意な相加効果は認められなかったという報告もある^{11),12)}。しかしその一方で、oxaliplatin と同じ中等度催吐性化学療法に対して、ステロイド剤と5-HT₃受容体拮抗薬を day 2-7にかけて併用することにより、その期間の重篤な悪心の発現が、ステロイド剤単独投与よりも有意に軽減されたという報告もある¹³⁾。このように、遅発性悪心・嘔吐に対する5-HT₃受容体拮抗薬の位置付けは、確定的な結論にはなかなか至らなかった。われわれが本予防療法を考案する際に参考にした2006年のACCOやNCCNのガイドライン^{2),3)}では、5-HT₃受容体拮抗薬は中等度催吐性薬剤に伴う遅発性悪心・嘔吐予防の選択肢の1つとして推奨されていた。しかしながら、近年、医療経済学的観点からも5-HT₃受容体拮抗薬の投与期間短縮を推奨する報告がなされており¹⁴⁾、今後、granisetron の費用対効果を考慮した投与設計が必要であるかもしれない。

遅発性悪心・嘔吐に対する制吐剤の使用は一般的になりつつも、本邦においてどの程度の効果があるか、現状ではデータが十分とは言えず経験的に使用されていることも多い。本予防療法は、上記のように再検討の余地はあるが、進行・再発大腸がん治療の中心であるFOLFOX4療法の支持療法として、日本人における有効性が示されたことは大いに意義があると考えられる。また、複数サイクルを通して有効性が保持されたという点から、FOLFOX4療法を外来通院により行う際、患者の在宅時での安全性と有意義な社会生活を保障する方法として有用性が高いと考えられた。

REFERENCES

- 1) Morrow G. R., Rosenthal S. N., *Oncology*, **53** (Suppl 1), 4-7 (1996).
- 2) Kris M. G., Hesketh P. J., Somerfield M. R., Feyer P., Clark-Snow R., Koeller J. M., Morrow G. R., Chinnery L. W., Chesney M. J.,

- Gralla R. J., Grunberg S. M., *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2932–2947 (2006).
- 3) National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology: Guidelines for Supportive Care Antiemesis, V. 1. 2006.
 - 4) Kris M. G., Pisters K. M., Hinkley L., *Support Care Cancer*, **2**, 297–300 (1995).
 - 5) Andrew P. L. R., Sanger G. J., “Emesis in Anticancer Therapy; Mechanisms and Treatment”, Chapman & Hall Medical, London, pp. 147–161, 1993.
 - 6) Warr D. G., Eisenberg P., Hesketh P. J., Gralla R. J., Raftopolous H., Gabriel M., Rodgers A., Klinger G., Hustad C. M., Skobieranda F., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 8007 (2004).
 - 7) Warr D. G., Hesketh P. J., Gralla R. J., Muss H. B., Herrstedt J., Eisenberg P. D., Raftopoulos H., Grunberg S. M., Gabriel M., Rodgers A., Bohidar N., Klinger G., Hustad C. M., Horgan K. J., Skobieranda F., *J. Clin. Oncol.*, **23**, 2822–2830 (2005).
 - 8) Gralla R. J., Warr D. G., Carides A. D., Evans J. K., Horgan K. J., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 8137 (2004).
 - 9) Shouji D., Matsusaka S., Watanabe C., Suenaga M., Shinozaki E., Matsuda M., Kuboki K., Ogura M., Ichimura T., Keisho C., Mizunuma N., Hatake K., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **35**(11), 1895–1900 (2008).
 - 10) Japanese Translation of Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) by JCOG/JSCO–October 27, 2004. *Int. J. Clin. Oncol.* **9**(suppl III), 1–82 (2004).
 - 11) The Italian Group for Antiemetic Research, *N. Eng. J. Med.*, **342**, 1554–1559 (2000).
 - 12) Geling O., Eichler H-G., *J. Clin. Oncol.*, **23**, 1289–1294 (2005).
 - 13) Pater J. L., Lofters W. S., Zee B., Dempsey E., Walde D., Moquin J. P., Wilson K., Hoskins P., Guevin R. M., Verma S., Navari R., Krook J. E., Hainsworth J., Palmer M., Chin C., *Annals. Oncol.*, **8**, 181–185 (1997).
 - 14) Lajoro P. P., de Camargo B., del Giglio A., *Am. J. Clin. Oncol.*, **32**, 23–26 (2009).